

Stanowisko Ekspertów Ogólnopolskiego Programu Zwalczenia Grypy oraz Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników dotyczące szczepienia przeciw grypie kobiet w ciąży

The joined: National Influenza Control Program and Polish Society of Gynecologists and Obstetricians expert opinion on influenza vaccination in pregnancy

Adam Antczak¹, Ernest Kuchar², Aneta Nitsch-Osuch³,
Piotr Sieroszewski⁴, Mirosław Wielgoś⁵, Mariusz Zimmer⁶

¹Klinika Pulmonologii Ogólnej i Onkologicznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

²Klinika Pediatrii z Oddziałem Obserwacyjnym Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

³Zakład Medycyny Społecznej i Zdrowia Publicznego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

⁴Katedra Ginekologii i Położnictwa Kliniki Medycyny Płodu i Ginekologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

⁵Katedra i Klinika Położnictwa i Ginekologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

⁶Klinika Ginekologii i Położnictwa, Uniwersytecki Szpital Kliniczny we Wrocławiu

1. Kobietom w ciąży zaleca się wykonanie szczepienia przeciw grypie.
2. Szczepienie przeciw grypie zaleca się każdej kobiecie w ciąży, u której nie występują czasowe lub trwałe bezwzględne przeciwwskazania do szczepienia.
3. Szczepienie przeciw grypie u kobiet w ciąży może być wykonane w każdym trymestrze ciąży, optymalnie w drugim lub trzecim trymestrze.
4. Szczepienie przeciw grypie u kobiet w ciąży należy wykonywać z użyciem szczepionki czterowalentnej inaktywowanej (z rozszczepionym wirionem – typu *split* – lub podjednostkowej – typu *subunit*).
5. Szczepienie przeciw grypie, wykonywane z użyciem szczepionki inaktywowanej, jest bezpieczne zarówno dla matki, jak i dla dziecka.
6. Szczepienie przeciw grypie skutecznie zapobiega zachorowaniom i powikłaniom grypy zarówno u matki, jak i u niemowlęcia.

wylęgania choroby wynosi 2–5 dni. Pacjent jest zakaźny już w okresie inkubacji oraz w czasie trwania objawów chorobowych [1]. Czas wydalania wirusa grypy jest różny i zależy od wieku pacjenta oraz stanu klinicznego: dzieci wydalają wirusy grypy w większych ilościach i dłużej (do 10 dni), osoby w immunosupresji – 14–21 dni, a osoby dorosłe – 7 dni (przyjmuje się, że zakaźność ustaje 24 godziny po naturalnym ustąpieniu gorączki). Typowe objawy grypy to: gorączka, silne osłabienie, bóle głowy, bóle mięśniowo-stawowe i kaszel. Możliwy jest przebieg bezobjawowy lub skąpoobjawowy choroby, osoby takie stanowią nadal źródło zakażenia i przyczyniają się do transmisji choroby w populacji [1].

Światowa Organizacja Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) szacuje, że co sezon na grypę choruje 5–10% populacji dorosłych oraz 10–20% populacji dzieci, z powodu grypy i jej powikłań w skali globalnej umiera 600 000 pacjentów [2]. Epidemiologię grypy w Polsce przedstawia rycina 1 [3].

UZASADNIENIE

Etiologia i epidemiologia grypy

Grypa jest ostrą chorobą zakaźną układu oddechowego wywołaną przez wirusy z rodziny *Orthomyxoviridae*. Zakażenie szerzy się drogą kropelkową i kontaktową. Okres

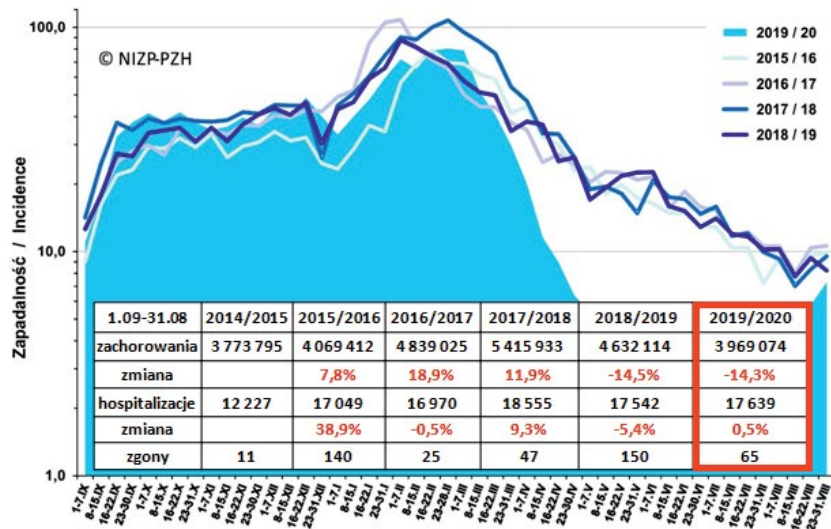
Przebieg i powikłania grypy w populacji ogólnej

W większości przypadków zachorowanie na grypę ma przebieg samoograniczający się, jednak w przeciwieństwie na przykład do choroby przeziębieniowej (wy-



Zachorowania i podejrzenia zachorowań na grypę

Średnia dzienna zapadalność (na 100 tys. ludności) wg tygodniowych meldunków w sezonie 2019/20 w porównaniu z sezonami 2015/16 – 2018/19 (www.pzh.gov.pl)



Rycina 1. Epidemiologia grypy w Polsce (źródło: www.pzh.gov.pl, meldunki epidemiologiczne [2])

woływanej najczęściej przez rinowirusy, adenowirusy i koronawirusy) możliwe są powikłania (tab. 1) [1, 4]. Grupy ryzyka ciężkiego i powikłanego przebiegu grypy to: kobiety w ciąży, dzieci do 2.–5. roku życia, osoby w wieku powyżej 65 lat, osoby z chorobami przewlekłymi (np. układu oddechowego, krążenia, nerwowego, schorzeniami metabolicznymi) [1, 4].

Przebieg i powikłania grypy u kobiet w ciąży

Zachorowania na grypę kobiet ciężarnych występują z taką samą częstością jak w populacji ogólnej, jednak mają potencjalnie poważniejszy przebieg, z wyższym ryzykiem zgonu włącznie. Już w czasie pandemii „hiszpanki” w 1918 roku śmiertelność w grupie ciężarnych szacowano na 27–45%, a podczas pandemii grypy w roku 1957 i 1968 liczba zgonów wynosiła odpowiednio 70 000 i 30 000, blisko połowę zgonów zgłoszono u kobiet w ciąży [5]. Podczas pandemii grypy wywołanej wirusem typu A (H1N1)pdm09 w 2009 roku zaobserwowano, iż ryzyko hospitalizacji z powodu grypy u kobiet w ciąży było siedmiokrotnie–ośmiokrotnie wyższe w porównaniu z populacją ogólną; w przypadku występowania schorzeń towarzyszących ryzyko powikłań było wyższe w drugim i trzecim trymestrze ciąży oraz w okresie połogu (do dwóch tygodni po porodzie), a zgony kobiet w ciąży stanowiły 5% wszystkich zgonów związanych z pandemią grypy w Stanach Zjednoczonych [6–9]. Wyniki przeglądu systematycznego, do którego włączono 100 badań, wskazują iż odsetek kobiet w ciąży, które wymagały leczenia szpitalnego z powodu grypy, wahał się od 5%

do 87%, przy czym 0–22% z nich wymagało leczenia na oddziale intensywnej opieki medycznej [7].

Ciężkiemu i powikłanemu przebiegowi grypy u kobiet w ciąży sprzyjają zmiany w układzie immunologicznym zachodzące fizjologicznie w tym okresie życia kobiety, polegające na upośledzeniu odporności komórkowej, odgrywające zasadniczą rolę w zwalczaniu zakażeń o etiologii wirusowej [10]. Stwierdzone są także zmiany w odporności humoralnej: w 2009 roku, podczas pandemii grypy typu A (H1N1), zaobserwowano, że zakażone wirusem grypy H1N1 ciężarne miały niższe stężenia IgG2 w surowicy w porównaniu z zakażonymi kobietami niebędącymi w ciąży, wiązało się to z nieprawidłową produkcją cytokin i cięższym, powikłanym przebiegiem grypy [10]. Powikłanemu przebiegowi grypy w ciąży sprzyjają także zmiany czynności płuc (zmniejszona pojemność płuc i zmniejszona objętość oddechowca), a także zmiany hemodynamiczne w układzie krążenia (zwiększona pojemność minutowa serca i zwiększone zużycie tlenu) [10].

Do najczęściej opisywanych powikłań grypy u matki należą zapalenie płuc oraz ostra niewydolność oddechowa, wymagająca stosowania wsparcia oddechowego, mechanicznej wentylacji, nawet pozaustrojowa oksygenacja membranowa (ECMO, *extracorporeal membrane oxygenation*) [11–13]. Zachorowanie na grypę w ciąży zwiększało też ryzyko porodu przedwczesnego (z wszelkimi jego konsekwencjami), poronienia, obumarcia wewnątrzmacicznego płodu, urodzenia dziecka o niskiej masie urodzeniowej. Występująca u matki gorączka

Tabela 1. Powikłania grypy

Powikłania pulmonologiczne	<ul style="list-style-type: none"> • Pierwotne zapalenie płuc, wtórne zapalenie płuc • Zapalenie oskrzeli, zapalenie zatok obocznych nosa • Zapalenie oskrzelików, ostry zespół niewydolności oddechowej
Powikłania kardiologiczne	<ul style="list-style-type: none"> • Zapalenie mięśnia sercowego, zapalenie wsierdza, zapalenie osierdza • Częstsze występowanie incydentów sercowo-naczyniowych (z zawałem mięśnia sercowego włącznie) oraz udaru mózgu po infekcji grypowej
Powikłania neurologiczne	<ul style="list-style-type: none"> • Poprzeczne zapalenie rdzenia kręgowego, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu, zapalenie mózdzku • Encefalopatia, zapalenie nerwu wzrokowego • Zespół Guillaina-Barrego
Powikłania ginekologiczno-położnicze	<ul style="list-style-type: none"> • Wzrost ryzyka poronienia i porodu przedwczesnego • Częstsze występowanie schizofrenii u dzieci w przypadku zakażenia wewnątrzmacicznego
Zaostrzenie lub pogorszenie chorób przewlekłych	<ul style="list-style-type: none"> • Zaostrzenie astmy oskrzelowej, zaostrzenie przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP), zaostrzenie niewydolności krążenia • Zaostrzenie objawów chorób przebiegających z otępieniem • Zaostrzenie objawów choroby Parkinsona • Pogorszenie kontroli glikemii u pacjentów z cukrzycą
Inne	<ul style="list-style-type: none"> • Drgawki gorączkowe, zapalenie ucha środkowego, zespół Reya • Wtórne zakażenia meningokokowe, wtórne zakażenia pneumokokowe • Wtórne zakażenia gronkowcowe, wtórne zakażenia grzybicze • Inne wtórne zakażenia bakteryjne (również wywołane przez patogeny atypowe), zespół wstrząsu toksycznego, zapalenie mięśni, mioglobinuria, rabdomioliza, niewydolność nerek • Zapalenie rogówki, odrzut przeszczepu

może powodować tachyarytmię u płodu [14]. W czasie pandemii grypy w 2009 roku zaobserwowano, iż w przypadku zachorowania na grypę w ciąży, zwiększało się ryzyko obumarcia płodu lub zgonu noworodka, a także porodu drogą cięcia cesarskiego [11–17]. Tragiczne skutki zachorowania na grypę kobiety w ciąży (włączając zgon matki oraz zgon noworodka) opisano także w polskim piśmiennictwie. Pierwszy przypadek: zachorowanie u matki przebiegające jako zapalenie płuc z niewydolnością oddechową, poród przedwczesny drogą cięcia cesarskiego, zgon matki (obrzęk płuc), zgon dziecka urodzonego w zamartwicy. Drugi przypadek: zachorowanie u matki przebiegające jako zapalenie płuc z niewydolnością oddechową, wymagającą sztucznej wentylacji, poród przedwczesny drogą cięcia cesarskiego, zgon dziecka w trzeciej dobie po urodzeniu (martwicze zapalenie jelit), matka wypisana ze szpitala po długiej rehabilitacji [13].

Warto także podkreślić, że noworodki i niemowlęta stanowią grupę ryzyka ciężkiego i powikłanego przebiegu grypy. Zachorowania u noworodków są opisywane rzadko, ale doniesienia ostatnich lat sugerują nie tylko kropelkową i kontaktową, ale także wertykalną drogę transmisji zakażenia [18, 19]. Oszacowano, że spośród dzieci w wieku poniżej 12 miesięcy życia chorujących na grypę, 10% wymagało leczenia na oddziale intensywnej

opieki medycznej (przy czym ryzyko było wyższe u dzieci w wieku poniżej 3 miesięcy życia w porównaniu z dziećmi w wieku 6–12 miesięcy życia), a 4% wymagało wentylacji mechanicznej [20, 21].

Ewolucja rekomendacji szczepień przeciw grypie u kobiet w ciąży

Rekomendacje dotyczące szczepień przeciw grypie u ciężarnych po raz pierwszy opublikowane zostały przez Amerykański Komitet Doradczy ds. Szczepień (ACIP, *Advisory Committee on Immunization Practices*) w 1997 roku, w roku 2004 zalecenia te rozszerzono, rekomendując wykonywanie szczepień przeciw grypie nie tylko w drugim i trzecim trymestrze, ale także w pierwszym trymestrze ciąży [22]. Światowa Organizacja Zdrowia od 2005 roku zaleca szczepienie wszystkich kobiet będących w ciąży w danym sezonie epidemicznym [23]. Szczepienia przeciw grypie kobiet w ciąży zaleca też Amerykańskie Towarzystwo Ginekologiczno-Położnicze (ACOG, *American College of Obstetricians and Gynecologists*) [24]. Szczepienie przeciw grypie u kobiet w ciąży oraz planujących ciążę jest też zalecane w polskim Programie Szczepień Ochronnych (PSO) [25]. Pomimo licznych rekomendacji, stan zaszczepienia przeciw grypie pozostaje na niskim poziomie wśród kobiet w ciąży, zwłaszcza

w krajach o niskim i średnim dochodzie, ale także w wielu krajach rozwiniętych, ze względu na obawy dotyczące bezpieczeństwa szczepionek, wyrażane zarówno przez pacjentki, jak i personel medyczny, a także bagatelizowanie choroby i niedoceniające korzyści związanych ze szczepieniem [26].

Rodzaje szczepionek przeciw grypie

W Polsce aktualnie są dostępne:

- inaktywowane szczepionki przeciw grypie (IIV, *inactivated influenza vaccine*): z rozszczepionym wirionem (typu *split*, zawierające wszystkie elementy wirusa) oraz podjednostkowe (typu *subunit*, zawierające wybrane elementy glikoprotein powierzchniowych wirusa). Szczepionki inaktywowane są porównywalne w zakresie immunogenności i bezpieczeństwa stosowania, również u kobiet w ciąży. Szczepionki inaktywowane mogą być podawane domięśniowo lub podskórnie osobom bez przeciwwskazań medycznych, które ukończyły 6. miesiąc życia [27, 28];
- atenuowana szczepionka przeciw grypie do podawania donosowego, przeciwwskazana do podawania w ciąży, zarejestrowana do podawania dzieciom w wieku 2–18 lat [29].

Bezpieczeństwo szczepień przeciw grypie kobiet w ciąży

Dotychczasowe obserwacje, jak też wyniki badań klinicznych oraz metaanaliz potwierdziły bezpieczeństwo szczepionek inaktywowanych przeciw grypie sezonowej zarówno u ciężarnych, jak i niemowląt. Dane o bezpieczeństwie dotyczą szczepionek IIV bez adiuwantów, z rozszczepionym wirionem lub podjednostkowych, które są dostępne w Polsce. Amerykański system raportowania zdarzeń niepożądanych związanych ze szczepieniami (VAERS, *Vaccine Adverse Event Reporting System*), w okresie od 1 lipca 2010 roku do 6 maja 2016 roku otrzymał 544 zgłoszeń niepożądanych odczynów poszczepiennych (NOP) po IIV, co w stosunku do populacji ponad 2 milionów kobiet zaszczepionych w ciąży w Stanach Zjednoczonych wskazuje na rzadkie występowanie NOP. Zwykle były to odczyny miejscowe w postaci bólu, obrzęku i zaczerwienienia w miejscu iniekcji lub samooograniczające się objawy ogólne, najczęściej w postaci gorączki [30]. Szczepienie przeciw grypie w czasie ciąży nie zwiększało ryzyka poronienia, porodu przedwczesnego, obumarcia płodu, urodzenia dziecka o niskiej masie ciała, urodzenia dziecka drogą cięcia cesarskiego, wystąpienia u dziecka wad wrodzonych, ani nie wpływało niekorzystnie na rozwój psychomotoryczny dzieci [30]. W retrospektywnym badaniu obserwacyjnym Nordin i wsp., obejmującym 75 900 szczepionych i 148 000 nieszczepionych kobiet ciężarnych, nie potwierdzono zwiększonego ryzyka występowania NOP w 42-dniowej

obserwacji po szczepieniu [31]. W retrospektywnym badaniu kohortowym Kharbanda i wsp. obejmującym 74 292 szczepionych ciężarnych oraz 144 597 nieszczepionych ciężarnych wykazano, że IIV nie zwiększa ryzyka wystąpienia wymiotów ciężarnych, nadciśnienia tętniczego, nadciśnienia ciążowego, cukrzycy ciężarnych, białkomoczu i zakażenia dróg moczowych [32]. W przeglądzie systematycznym wykazano, że inaktywowana szczepionka przeciw grypie nie zwiększa ryzyka obumarcia wewnątrzmacicznego płodu, samoistnego poronienia ani wystąpienia wad wrodzonych [33]. Z kolei przegląd systematyczny Bratton wskazuje, że szczepienie ciężarnych IIV zmniejsza prawdopodobieństwo martwego urodzenia (RR 0,73; 95% CI 0,55–0,96) i nie zwiększa prawdopodobieństwa poronienia (RR 0,91; 95% CI 0,68–1,22) [34]. Dane dotyczące szczepionek zawierających adiuwanty (MF 59 – pochodna skwalenu, AS03 – emulsja olej w wodzie tokoferolu i skwalenu) są niewystarczające, by rekomendować ich stosowanie u ciężarnych [35]. Podobnie niewystarczająca liczba badań szczepionki zawierającej rekombinowane białko hemaglutyniny nie pozwala na jej rekomendowanie u kobiet ciężarnych.

Skuteczność szczepień przeciw grypie kobiet w ciąży

Immunogenność szczepionek przeciw grypie podawanych kobietom ciężarnym jest zbliżona do stwierdzanej u kobiet niebędących w ciąży, co dowiedziono już w latach 70. XX wieku [36]. Późniejsze badanie potwierdziło, że inaktywowana monowalentna szczepionka przeciw grypie pandemicznej H1N1/2009pdm była immunogenna u kobiet w ciąży, aczkolwiek wśród kobiet, które otrzymały wcześniej szczepionkę przeciw grypie sezonowej obserwowano niższy wskaźnik seroprotekcji [37]. Badania kliniczne wykazały rzeczywistą skuteczność IIV podawanych w ciąży, wskazując na korzyści zarówno dla matek, jak i niemowląt. W randomizowanym badaniu Zamana i wsp. przeprowadzonym w latach 2004–2005 w Bangladeszu wykazano, że kobiety szczepione IIV w trzecim trymestrze ciąży o 63% rzadziej chorowały na grype potwierdzoną laboratoryjnie, a ochronny poziom przeciwciał u niemowląt utrzymywał się do 6 miesięcy, z okresem półtrwania szacowanym na 42–50 dni. Ponadto u szczepionych matek stwierdzano wyższe stężenia przeciwciał klasy IgA w mleku kobiecym [38]. Randomizowane, kontrolowane placebo badanie Thompsona i wsp. przeprowadzone podczas kolejnych dwóch sezonów grypowych w latach 2010–2012 dowiodło, że szczepienie IIV ciężarnych zmniejszyło o około połowę ryzyko wystąpienia ostrych objawów oddechowych związanych z grypą potwierdzoną laboratoryjnie. Wykazano, że podanie szczepionki IIV ciężarnym zakażonym wirusem ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV, *human immunodeficiency*

virus) zmniejszało o 50% częstość zachorowań matek i niemowląt na grypę potwierdzoną laboratoryjnie [39]. Wyniki potwierdził przegląd Cochrane z 2018 roku: IIV zawierająca szczep A(H1N1)pdm09 zmniejszała ryzyko wystąpienia grypy potwierdzonej laboratoryjnie u matek (RR 0,5; 95% CI 0,29–0,86) oraz ich dzieci (RR 0,51; 95% CI 0,3–0,88) [40]. Wykazano, że szczepienie IIV ciężarnych umiarkowanie zmniejsza ryzyko hospitalizacji w trakcie ciąży z powodu grypy – skuteczność oszacowano na 40% (95% CI 12–59%) [41]. Należy podkreślić korzyści dla niemowląt w pierwszym półroczu życia wynikające ze szczepienia ciężarnych – dzieci te nie mogą być szczepione przeciw grypie, ponieważ IIV jest zarejestrowana do podawania od ukończenia pełnych 6 miesięcy życia. Niedojrzałość układu odpornościowego niemowląt, w szczególności w pierwszych 6 miesiącach życia, powoduje zwiększoną zapadalność na grypę oraz kilkakrotnie częstsze hospitalizacje z jej powodu w porównaniu z niemowlętami w wieku 6–23 miesięcy [42]. Szczepienie ciężarnych może zatem chronić noworodki i niemowlęta, które są zbyt młode, by można je było zaszczepić IIV, a dla których grypa stanowi największe zagrożenie. Stopień i czas trwania ochrony dziecka zależą bezpośrednio od miana przeciwciał przeciw grypie u matki, na co wpływa odpowiednio długi czas pomiędzy szczepieniem a porodem. Czas utrzymywania się przekazanych przez matkę przeciwciał u niemowląt zależy od ich wyjściowego stężenia we krwi pępowinowej, przy czym – jak wspomniano wcześniej – przeciwciała matczyne utrzymują się w krwioobiegu niemowlęcia do 6 miesięcy [43]. W badaniu Madhi i wsp. przeprowadzonym w Afryce Południowej, zapadalność na grypę wśród niezakażonych HIV szczepionych IIV matek i ich dzieci wyniosła odpowiednio 1,8% oraz 1,9%, a skuteczność IIV – 50,4% (95% CI 14,5–71,2%) oraz 48,8% (95% CI 11,6–70,4%) [44]. W badaniu Tapia i wsp. wykazano, że całkowita skuteczność szczepienia matek IIV w zapobieganiu grypie u niemowląt wynosiła 67,9% (95% CI 35,1–85,3%) w pierwszych 4 miesiącach życia, 57,3% (95% CI 30,6–74,4%) w piątym miesiącu życia oraz 33,1% (95% CI 3,7–53,9%) w 6. miesiącu życia [45]. Z kolei w randomizowanym, kontrolowanym badaniu Omer i wsp. szczepienie ciężarnych IIV zmniejszało częstość występowania ciężkiego zapalenia płuc u niemowląt w Nepalu [względna częstość epizodów (IRR, *incidence rate ratio*) 0,69; 95% CI 0,5–0,94] i Południowej Afryce (IRR 0,57; 95% CI 0,33–1) [46]. W kliniczno-kontrolnym badaniu Benowitz i wsp. szczepienie matek IIV wiązało się z 91,5% skutecznością (95% CI 61,7–98,1%) w zapobieganiu hospitalizacji z powodu grypy wśród niemowląt w pierwszych 6 miesiącach życia w analizie wieloczynnikowej [47]. Z kolei w dwóch badaniach z randomizacją kontrolowanych placebo przeprowadzonych w Nepalu wykazano skuteczność szczepienia ciężarnych

pod względem ochrony niemowląt w pierwszych 6 miesiącach życia przed grypą potwierdzoną laboratoryjnie wynoszącą średnio 30% (95% CI 5–48%); w pierwszym badaniu 16% (19–41%) oraz 60% (26–88%) w drugim badaniu. Szczepienie ciężarnych zmniejszyło odsetek noworodków z niską masą urodzeniową średnio o 15% (95% CI 3–25%), natomiast nie miało wpływu na odsetek noworodków zbyt małych w stosunku do wieku ciążowego [48].

Piśmiennictwo

1. Kassianos G, Blank P, Falup-Pecurariu O, et al. Influenza vaccination: key facts for general practitioners in Europe—a synthesis by European experts based on national guidelines and best practices in the United Kingdom and the Netherlands. *Drugs Context*. 2016; 5: 212293, doi: [10.7573/dic.212293](https://doi.org/10.7573/dic.212293), indexed in Pubmed: [27540408](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27540408/).
2. World Health Organization (WHO). Influenza seasonal. [https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/influenza-\(seasonal\)](https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/influenza-(seasonal)) (11.04.2020).
3. Meldunki epidemiologiczne. www.pzh.gov.pl (1.07.2020).
4. Nitsch-Osuch A. Przydatność wykonywania szybkich testów diagnostycznych w kierunku grypy u dzieci w wieku 0-5 lat – ocena wiarygodności i implikacje kliniczne. Rozprawa habilitacyjna. Oficyna wydawnicza, Warszawski Uniwersytet Medyczny. 2013.
5. Kourtis AP, Read JS, Jamieson DJ. Pregnancy and infection. *N Engl J Med*. 2014; 370(23): 2211–2218, doi: [10.1056/NEJMr1213566](https://doi.org/10.1056/NEJMr1213566), indexed in Pubmed: [24897084](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24897084/).
6. Siston A. Pandemic 2009 Influenza A(H1N1) Virus Illness Among Pregnant Women in the United States. *JAMA*. 2010; 303(15): 1517, doi: [10.1001/jama.2010.479](https://doi.org/10.1001/jama.2010.479).
7. Meijer WJ, van Noortwijk AGA, Bruinse HW, et al. Influenza virus infection in pregnancy: a review. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2015; 94(8): 797–819, doi: [10.1111/aogs.12680](https://doi.org/10.1111/aogs.12680), indexed in Pubmed: [26012384](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26012384/).
8. Neuzil KM, Reed GW, Mitchel EF, et al. Impact of influenza on acute cardiopulmonary hospitalizations in pregnant women. *Am J Epidemiol*. 1998; 148(11): 1094–1102, doi: [10.1093/oxfordjournals.aje.a009587](https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a009587), indexed in Pubmed: [9850132](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9850132/).
9. Mazagatos C, Delgado-Sanz C, Oliva J, et al. Spanish Influenza Surveillance System. Exploring the risk of severe outcomes and the role of seasonal influenza vaccination in pregnant women hospitalized with confirmed influenza, Spain, 2010/11–2015/16. *PLoS One*. 2018; 13(8): e0200934, doi: [10.1371/journal.pone.0200934](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0200934), indexed in Pubmed: [30089148](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30089148/).
10. Sappenfield E, Jamieson DJ, Kourtis AP. Pregnancy and susceptibility to infectious diseases. *Infect Dis Obstet Gynecol*. 2013; 2013: 752852, doi: [10.1155/2013/752852](https://doi.org/10.1155/2013/752852), indexed in Pubmed: [23935259](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23935259/).
11. Creanga AA, Johnson TF, Graitcer SB, et al. Severity of 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus infection in pregnant women. *Obstet Gynecol*. 2010; 115(4): 717–726, doi: [10.1097/AOG.0b013e3181d57947](https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e3181d57947), indexed in Pubmed: [20308830](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20308830/).

12. Häberg SE, Trogstad L, Gunnes N, et al. Risk of fetal death after pandemic influenza virus infection or vaccination. *N Engl J Med.* 2013; 368(4): 333–340, doi: [10.1056/NEJMoa1207210](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1207210), indexed in Pubmed: [23323868](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23323868/).
13. Piechota Z, Botiuk K, Skręt A, et al. Severe a/h1n1 influenza in four pregnant women in podkarpacie province of Poland. *Ginekol Pol.* 2010; 81(3): 227–231.
14. Hamela-Olkowska A, Szymkiewicz-Dangel J. Tachyarytmie u płodów – aktualny stan wiedzy. *Ginekol Pol.* 2010; 81: 844–850.
15. Stanwell-Smith R, Parker AM, Chakraverty P, et al. Possible association of influenza A with fetal loss: investigation of a cluster of spontaneous abortions and stillbirths. *Commun Dis Rep CDR Rev.* 1994; 4(3): R28–R32, indexed in Pubmed: [7513232](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7513232/).
16. Häberg SE, Trogstad L, Gunnes N, et al. Risk of fetal death after pandemic influenza virus infection or vaccination. *N Engl J Med.* 2013; 368(4): 333–340, doi: [10.1056/NEJMoa1207210](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1207210), indexed in Pubmed: [23323868](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23323868/).
17. Mosby LG, Rasmussen SA, Jamieson DJ. 2009 pandemic influenza A (H1N1) in pregnancy: a systematic review of the literature. *Am J Obstet Gynecol.* 2011; 205(1): 10–18, doi: [10.1016/j.ajog.2010.12.033](https://doi.org/10.1016/j.ajog.2010.12.033), indexed in Pubmed: [21345415](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21345415/).
18. Valvi C, Kulkarni R, Kinikar A, et al. 2009H1N1 Infection in a 1-day-old neonate. *Indian Journal of Medical Sciences.* 2010; 64(12): 552, doi: [10.4103/0019-5359.75930](https://doi.org/10.4103/0019-5359.75930).
19. Picone O, Bernabe-Dupont C, Vauloup-Fellous C, et al. [A suspected case of in utero transmission of influenza A (H1N1) 2009]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* 2011; 40(5): 473–475, doi: [10.1016/j.jgyn.2011.01.014](https://doi.org/10.1016/j.jgyn.2011.01.014), indexed in Pubmed: [21367537](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21367537/).
20. Chaves SS, Perez A, Farley MM, et al. Influenza Hospitalization Surveillance Network. The burden of influenza hospitalizations in infants from 2003 to 2012, United States. *Pediatr Infect Dis J.* 2014; 33(9): 912–919, doi: [10.1097/INF.0000000000000321](https://doi.org/10.1097/INF.0000000000000321), indexed in Pubmed: [24577042](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24577042/).
21. Poehling KA, Edwards KM, Weinberg GA, et al. New Vaccine Surveillance Network. The underrecognized burden of influenza in young children. *N Engl J Med.* 2006; 355(1): 31–40, doi: [10.1056/NEJMoa054869](https://doi.org/10.1056/NEJMoa054869), indexed in Pubmed: [16822994](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16822994/).
22. Prevention and Control of Influenza Recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee (ACIP). *PsycEXTRA Dataset.* 1990, doi: [10.1037/e546092006-001](https://doi.org/10.1037/e546092006-001).
23. World Health Organization (WHO). Influenza vaccination of women during pregnancy. https://www.who.int/vaccine_safety_committee/topics/influenza/pregnancy/en/.
24. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Obstetric Practice (ACOG). 2004: Influenza vaccination and treatment during pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2004; 104(5): 1125–1126.
25. Komunikat Głównego Inspektora Sanitarnego z dnia 16 października 2019 r. W sprawie Programu Szczepień Ochronnych na rok 2020. http://dziennikmz.mz.gov.pl/api/dum_mz/2019/87/journal/5727 (24.4.2020).
26. Brydak L, Nitsch-Osuch A. Vaccination against influenza in pregnant women. *Acta Biochimica Polonica.* 2014; 61(3), doi: [10.18388/abp.2014_1880](https://doi.org/10.18388/abp.2014_1880).
27. Charakterystyka produktu leczniczego VaxigripTetra. File:///c:/users/epidemiolog/downloads/charakterystyka-35346-20200514000000-619_oli-20200515001304.pdf (1.07.2020).
28. Charakterystyka produktu leczniczego Influvac Tetra. [file:///c:/users/epidemiolog/downloads/charakterystyka-37540-20200514000000-617_oli-20200519000435%20\(3\).pdf](file:///c:/users/epidemiolog/downloads/charakterystyka-37540-20200514000000-617_oli-20200519000435%20(3).pdf) (1.07.2020).
29. Charakterystyka produktu leczniczego Fluenz Tetra. https://www.astrazeneca.pl/content/dam/az-pl/spc/spc_fluenztetra_2019-08-23.pdf (1.07.2020).
30. Moro P, Baublatt J, Lewis P, et al. Surveillance of Adverse Events After Seasonal Influenza Vaccination in Pregnant Women and Their Infants in the Vaccine Adverse Event Reporting System, July 2010–May 2016. *Drug Saf.* 2017; 40(2): 145–152, doi: [10.1007/s40264-016-0482-1](https://doi.org/10.1007/s40264-016-0482-1), indexed in Pubmed: [27988883](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27988883/).
31. Nordin JD, Kharbanda EO, Benitez GV, et al. Maternal safety of trivalent inactivated influenza vaccine in pregnant women. *Obstet Gynecol.* 2013; 121(3): 519–525, doi: [10.1097/AOG.0b013e3182831b83](https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e3182831b83), indexed in Pubmed: [23635613](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23635613/).
32. Kharbanda EO, Vazquez-Benitez G, Lipkind H, et al. Vaccine Safety Datalink Team. Inactivated influenza vaccine during pregnancy and risks for adverse obstetric events. *Obstet Gynecol.* 2013; 122(3): 659–667, doi: [10.1097/AOG.0b013e3182a1118a](https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e3182a1118a), indexed in Pubmed: [23921876](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23921876/).
33. Giles ML, Krishnaswamy S, Macartney K, et al. The safety of inactivated influenza vaccines in pregnancy for birth outcomes: a systematic review. *Hum Vaccin Immunother.* 2019; 15(3): 687–699, doi: [10.1080/21645515.2018.1540807](https://doi.org/10.1080/21645515.2018.1540807), indexed in Pubmed: [30380986](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30380986/).
34. Bratton K, Wardle M, Orenstein W, et al. Maternal Influenza Immunization and Birth Outcomes of Stillbirth and Spontaneous Abortion: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical Infectious Diseases.* 2014; 60(5): e11–e19, doi: [10.1093/cid/ciu915](https://doi.org/10.1093/cid/ciu915).
35. Trotta F, Cas RDa, Alegiani SS, et al. Evaluation of safety of A/H1N1 pandemic vaccination during pregnancy: cohort study. *BMJ.* 2014; 348(may29 5): g3361–g3361, doi: [10.1136/bmj.g3361](https://doi.org/10.1136/bmj.g3361).
36. Cantu J, Tita ATN. Management of influenza in pregnancy. *Am J Perinatol.* 2013; 30(2): 99–103, doi: [10.1055/s-0032-1331033](https://doi.org/10.1055/s-0032-1331033), indexed in Pubmed: [23271379](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23271379/).
37. Ohfuji S, Fukushima W, Deguchi M, et al. Immunogenicity of a non-valent 2009 influenza A (H1N1) vaccine among pregnant women: lowered antibody response by prior seasonal vaccination. *J Infect Dis.* 2011; 203(9): 1301–1308, doi: [10.1093/infdis/jir026](https://doi.org/10.1093/infdis/jir026), indexed in Pubmed: [21459817](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21459817/).
38. Zaman K, Roy E, Arifeen SE, et al. Effectiveness of maternal influenza immunization in mothers and infants. *N Engl J Med.* 2008; 359(15): 1555–1564, doi: [10.1056/NEJMoa0708630](https://doi.org/10.1056/NEJMoa0708630), indexed in Pubmed: [18799552](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18799552/).
39. Thompson MG, Li DK, Shifflett P, et al. Pregnancy and Influenza Project Workgroup. Effectiveness of seasonal trivalent influenza vaccine for preventing influenza virus illness among pregnant women: a population-based case-control study during the 2010–2011 and 2011–2012 influenza seasons. *Clin Infect Dis.* 2014;

- 58(4): 449–457, doi: [10.1093/cid/cit750](https://doi.org/10.1093/cid/cit750), indexed in Pubmed: [24280090](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24280090/).
40. Demicheli V, Jefferson T, Ferroni E, et al. Vaccines for preventing influenza in healthy adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2018, doi: [10.1002/14651858.cd001269.pub6](https://doi.org/10.1002/14651858.cd001269.pub6).
41. Thompson MG, Kwong JC, Regan AK, et al. PREVENT Workgroup. Influenza Vaccine Effectiveness in Preventing Influenza-associated Hospitalizations During Pregnancy: A Multi-country Retrospective Test Negative Design Study, 2010-2016. *Clin Infect Dis*. 2019; 68(9): 1444–1453, doi: [10.1093/cid/ciy737](https://doi.org/10.1093/cid/ciy737), indexed in Pubmed: [30307490](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30307490/).
42. Fell D, Johnson J, Mor Z, et al. Incidence of laboratory-confirmed influenza disease among infants under 6 months of age: a systematic review. *BMJ Open*. 2017; 7(9): e016526, doi: [10.1136/bmjopen-2017-016526](https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-016526).
43. Puck JM, Glezen WP, Frank AL, et al. Protection of infants from infection with influenza A virus by transplacentally acquired antibody. *J Infect Dis*. 1980; 142(6): 844–849, doi: [10.1093/infdis/142.6.844](https://doi.org/10.1093/infdis/142.6.844), indexed in Pubmed: [7462695](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7462695/).
44. Madhi S, Cutland C, Kuwanda L, et al. Influenza Vaccination of Pregnant Women and Protection of Their Infants. *New England Journal of Medicine*. 2014; 371(10): 918–931, doi: [10.1056/nejmoa1401480](https://doi.org/10.1056/nejmoa1401480).
45. Tapia MD, Sow SO, Tamboura B, et al. Maternal immunisation with trivalent inactivated influenza vaccine for prevention of influenza in infants in Mali: a prospective, active-controlled, observer-blind, randomised phase 4 trial. *Lancet Infect Dis*. 2016; 16(9): 1026–1035, doi: [10.1016/S1473-3099\(16\)30054-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(16)30054-8), indexed in Pubmed: [27261067](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27261067/).
46. Omer SB, Clark DR, Aqil AR, et al. for BMGF Supported Maternal Influenza Immunization Trials Investigators Group. Maternal Influenza Immunization and Prevention of Severe Clinical Pneumonia in Young Infants: Analysis of Randomized Controlled Trials Conducted in Nepal, Mali and South Africa. *Pediatr Infect Dis J*. 2018; 37(5): 436–440, doi: [10.1097/INF.0000000000001914](https://doi.org/10.1097/INF.0000000000001914), indexed in Pubmed: [29443825](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29443825/).
47. Benowitz I, Esposito DB, Gracey KD, et al. Influenza vaccine given to pregnant women reduces hospitalization due to influenza in their infants. *Clin Infect Dis*. 2010; 51(12): 1355–1361, doi: [10.1086/657309](https://doi.org/10.1086/657309), indexed in Pubmed: [21058908](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21058908/).
48. Steinhoff M, Katz J, Englund J, et al. Year-round influenza immunisation during pregnancy in Nepal: a phase 4, randomised, placebo-controlled trial. *The Lancet Infectious Diseases*. 2017; 17(9): 981–989, doi: [10.1016/s1473-3099\(17\)30252-9](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(17)30252-9).