



Дорогие коллеги!

Перед вами очередной номер нашего журнала. Он посвящен беременности – самому прекрасному, но и самому ответственному времени в жизни женщины. И, согласитесь, помочь будущей маме выносить и родить здорового ребенка – очень важная задача для акушера-гинеколога.

Современные стандарты диагностики позволяют выявить широкий спектр как вирусных, так и бактериальных поражений, которые зачастую негативно влияют на течение и исход беременности и представ-

ляют угрозу для плода. По данным ВОЗ, именно ВУИ становятся причиной патологий у каждого десятого новорожденного во всем мире. Специалистов по-прежнему волнует вопрос: как справиться с выявленными инфекциями у беременных, не навредив при этом малышу? Очевидно, что основа эффективной и безопасной терапии – это тщательный контроль за здоровьем будущей мамы от зачатия до рождения ребенка.

Современный подход к лечению ВУИ подразумевает использование иммунокорректирующих препаратов, в частности интерферонов, которые не только обеспечивают защиту организма от чужеродных инфекционных агентов (вирусов, бактерий, хламидий, микоплазм, патогенных грибов), но и являются важным медиатором иммунитета.

Конечно, при подборе препаратов для беременных женщин специалист очень ответственно оценивает все аспекты терапии. Лечение препаратами ВИФЕРОН® разрешено начиная с 14-й недели беременности – далеко не все лекарства могут применяться на таких ранних сроках. За более чем 15-летний клинический опыт нами накоплен огромный багаж как научных, так и практических знаний по лечению различных инфекционных заболеваний. В этом номере мы представляем материал, который поможет в выборе адекватной терапии и профилактики ВУИ. Надеемся, что вы найдете интересную и полезную для себя информацию, которая поможет вам сохранить здоровье ваших пациенток и их будущих детей!

Главный редактор журнала «Вестник Ферона»,
научный руководитель компании «Ферон»,
доктор биологических наук, профессор,
заслуженный деятель науки РФ **В.В. Малиновская**



РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

Главный редактор –
В.В. Малиновская, доктор биологических наук, Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи МЗ РФ
Г.А. Галегов, доктор медицинских наук, профессор, руководитель лаборатории химиотерапии вирусов, председатель проблемной комиссии химиотерапии вирусов НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского МЗ РФ
О.В. Зайцева, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой педиатрии Московского государственного медико-стоматологического университета
И.Н. Захарова, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой педиатрии Российской медицинской академии последипломного образования (РМАПО) МЗ РФ
Н.В. Каверин, академик РАН, профессор, заведующий лабораторией физиологии вирусов НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского МЗ РФ
Е.С. Кешишян, доктор медицинских наук, профессор, руководитель Центра коррекции развития детей раннего возраста Московского НИИ педиатрии и детской хирургии
Л.Н. Мазанкова, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой детских инфекционных болезней Российской медицинской академии последипломного образования (РМАПО) МЗ РФ
Н.А. Малышев, доктор медицинских наук, профессор, главный специалист по инфекционным болезням Департамента здравоохранения города Москвы
С.Г. Чешик, доктор медицинских наук, профессор НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского МЗ РФ

АДРЕС РЕДАКЦИИ:
 125424, г. Москва, Волоколамское шоссе, д. 73
 Тел.: 8 (499) 193-07-03
 e-mail: info@viferon.ru
 сайт: http://www.viferon.ru
 Бесплатная тематическая рассылка по специалистам.
 Зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор).
 Рег. номер: ПИ № ФС77-40988 от 16 июля 2010 г. Тираж 5000 экз.
 Точка зрения авторов может не совпадать с мнением редакции.
 Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов.
 Отпечатано в типографии ООО «Юнион Принт», 603022, г. Нижний Новгород, ул. Окский Съезд, д. 2

Содержание:

CONSILIUM / Консилиум
Этиология, патогенез, диагностика и лечение инфекции плода / П.В. Буданов 3
Etiology, pathogenesis, diagnosis and treatment of fetal infection / P.V. Budanov

Применение препарата ВИФЕРОН® в комплексном лечении урогенитальных инфекций у беременных с целью профилактики внутриутробных инфекций у новорожденных / И.И. Бочарова, А.Н. Аксенов, Н.Ф. Башакин, Е.А. Лебедева, М.В. Троицкая // Т.С. Гусева, В.В. Малиновская, О.В. Паршина 14
Use of VIFERON® in complex treatment of urogenital infections during pregnancy to prevent intrauterine infection in newborn / I.I. Bocharova, A.N. Aksenov, N.F. Bashakin, E.A. Lebedeva, M.V. Troitskaya, T.S. Guseva, V.V. Malinovskaya, O.V. Parshina

Алгоритм профилактики вертикальной трансмиссии и реализации перинатальной инфекции вирусов гепатитов С и В / И.А. Московская, Г.Е. Холодняк, врач-инфекционист Н.В. Рыбакова, Р.С. Трифонова, В.В. Малиновская 24
Algorithm of prevention of vertical transmission and implementation of perinatal hepatitis C and B / I.A. Moskovskaya, G.E. Holodnyak, infectious diseases doctor N.V. Rybakova, R.S. Trifonova, V.V. Malinovskaya

Применение препарата ВИФЕРОН® в III триместре беременности с целью профилактики вертикальной передачи вируса папилломы человека / Н.И. Тапильская, И.Н. Воробцова, С.Н. Гайдук 30
Use of VIFERON® in III trimester of pregnancy to prevent vertical transmission of human papillomavirus / N.I. Tapilskaya, I.N. Vorobtsova, S.N. Haidukov

A POSTERIORI / Из опыта
Мониторинг беременности: стратегия и тактика ведения / Приказ МЗ РФ № 572н комментирует П.В. Буданов 34
Monitoring of pregnancy – strategy and tactics of reference / Order # 572 of the MoH commented P.V. Budanov

INTER COLLEGAS / Между коллегами
Практические вопросы ведения беременных с ИППП / Интервью с профессором М.А. Гомбергом 38
Practical issues of treatment of pregnant women with STIS / Interview with Prof. M. A. Gomberg

AD NOTAM / Кто что где пишет о нас
Кто, что, где пишет о нас 41
Who, what, where writes about us

IPSISSIMA VERBA / Слово в слово
Кроссворд 44
Crossword



Этиология, патогенез, диагностика и лечение инфекции плода

П.В. БУДАНОВ // ДОКТОР МЕДИЦИНСКИХ НАУК, ДОЦЕНТ КАФЕДРЫ АКУШЕРСТВА, ГИНЕКОЛОГИИ И ПЕРИНАТОЛОГИИ ЛЕЧЕБНОГО ФАКУЛЬТЕТА ПЕРВОГО МГМУ ИМ. И.М. СЕЧЕНОВА

Перинатальные инфекции – одна из ведущих причин заболеваний женщин, новорожденных, детской патологии и смертности. Внутриутробная инфекция (ВУИ) плода является одной из наиболее актуальных и сложных проблем современной перинатологии [1, 4, 10]. В России подтвержденная частота перинатальной смертности в результате инфекционно-воспалительных процессов состав-

ляет около 10,1%, уступая только внутриутробной асфиксии, респираторным расстройствам и врожденным аномалиям [3, 5, 7, 8].

Внутриутробные инфекции (ВУИ) составляют от 10 до 61% в структуре младенческой смертности и относятся к группе заболеваний, диагностика которых связана с определенными трудностями [9, 11, 13]. **При этом в структуре перинатальной смертности инфекционная патология обуславливает от**



11 до 45% потерь, а мертворождаемость достигает 14,9–16,8% [5, 7, 8, 12]. Еще более значительную роль инфекционно-воспалительные заболевания играют в структуре перинатальной заболеваемости, где на их долю приходится 20–38% [3, 14, 15]. В стационарах, специализирующихся по инфекционной патологии, почти каждый второй новорожденный (48%), поступающий в отделение реанимации или интенсивной терапии, имеет подтвержденный инфекционный диагноз [5, 7, 9, 11, 12].

При внутриутробной инфекции резко увеличивается частота ассоциированных с вирусными поражениями осложнений беременности. Преобладают потери беременности и плацентарная недостаточность. **Среди инфекционных причин антенатальной смертности вирусные и смешанные вирусно-бактериальные инфекции составляют 75%.**

Несмотря на большое количество научных исследований по проблеме внутриутробных инфекций, все еще недостаточно отработаны методы и критерии антенатальной диагностики данной патологии, сроки и показания к проведению специфической терапии, а также сроки и способы родоразрешения [1–13]. Кроме того, до настоящего времени отсутствуют четкие данные о частоте внутриутробных инфекций [1, 2, 4, 7, 8, 10].

Исследование иммунного и интерферонового статуса беременных, страдающих инфекционными заболеваниями, представляют большой интерес как для теоретической, так и для практической медицины [2, 6, 12]. В литературе имеется немало работ, посвященных изучению взаимосвязи иммунологических показателей и тяжести инфекционно-воспалительного процесса во время беременности [14, 15]. Тем не менее комплексный подход к изучению этого звена патогенеза внутриутробного инфицирования встречается достаточно редко.

Обнаружено, что **иммунная депрессия у новорожденных при внутриутробной инфекции сохраняется в течение шести и более месяцев, являясь платформой для формирования иммуноопосредованной патологии [4, 6, 8].**

Настоящее исследование проведено с целью разработки диагностических критериев и дифференцированного подхода к ведению женщин с внутриутробной инфекцией на основании определения основных звеньев патогенеза, комплексной оценки фетоплацентарного комплекса и иммунного статуса матери и плода.

На первом этапе исследования, проводимом в период с 2002 по 2008 г., были выделены 3500 беременных группы риска по развитию внутриутробной инфекции плода, которые составили группу ретроспективного наблюдения. При ретроспективном анализе оценивали факторы риска внутриутробной инфекции, особенности течения беременности, родов, послеродового периода и состояние здоровья новорожденных для получения статистически достоверных данных.

Второй этап исследования (с 2006 по 2011 г.) представлял комплексное проспективное слепое рандомизированное обследование и ведение дополнительно 2067 женщин.

Критериями исключения из всех групп проспективного обследования являлись соматические заболевания и осложнения беременности, изменяющие состояние здоровья женщины, меняющие фармакокинетику лекарственных препаратов и показатели иммунного ответа.

После проведения рандомизации и исключения скрининговых неудач пациентки были разделены на две группы: 150 беременных без факторов риска и инфекционных заболеваний во время беременности и с отсутствием инфекционного заболевания у новорожденного (контрольная) и 1917 обследованных с реализовавшейся внутриутробной инфекцией.

Женщины с внутриутробной инфекцией (1917 пациенток) были разделены на две группы. Группу сравнения составили 1439 пациенток (у 500 из которых проводился анализ результатов исследования). Основная группа (478 пациенток) – женщины, получавшие препарат ВИФЕРОН® в качестве иммунокорректирующей терапии. В группу сравнения отнесены пациентки, получавшие различные варианты

терапии на протяжении беременности без проведения иммунокоррекции.

Наибольшее количество (343 (71,6%) из 478) женщин основной группы имели смешанные вирусно-бактериальные инфекции (ВБИ), в то время как преимущественно вирусные инфекции были лишь у 72 (15,1%), а бактериальные – у 63 (13,2%) беременных.

После завершения беременности все новорожденные проходили комплексное обследование в раннем неонатальном периоде. Также проведено иммунологическое обследование 63 детей женщин основной группы, за которыми проводилось катamnестическое наблюдение в течение трех лет. Кроме того, проведено катamnестическое (в течение трех лет) обследование 30 детей, родившихся от женщин, не получавших иммунокоррекцию.

Эффективный прогноз тяжелых форм ВУИ позволяет оптимизировать медикаментозную терапию и акушерскую тактику в антенатальном периоде.

Среди ассоциированных с ВУИ осложнений преобладали потери беременности и плацентарная недостаточность. Ведущим проявлением плацентарной недостаточности являлась задержка роста плода (32,4%), максимальные

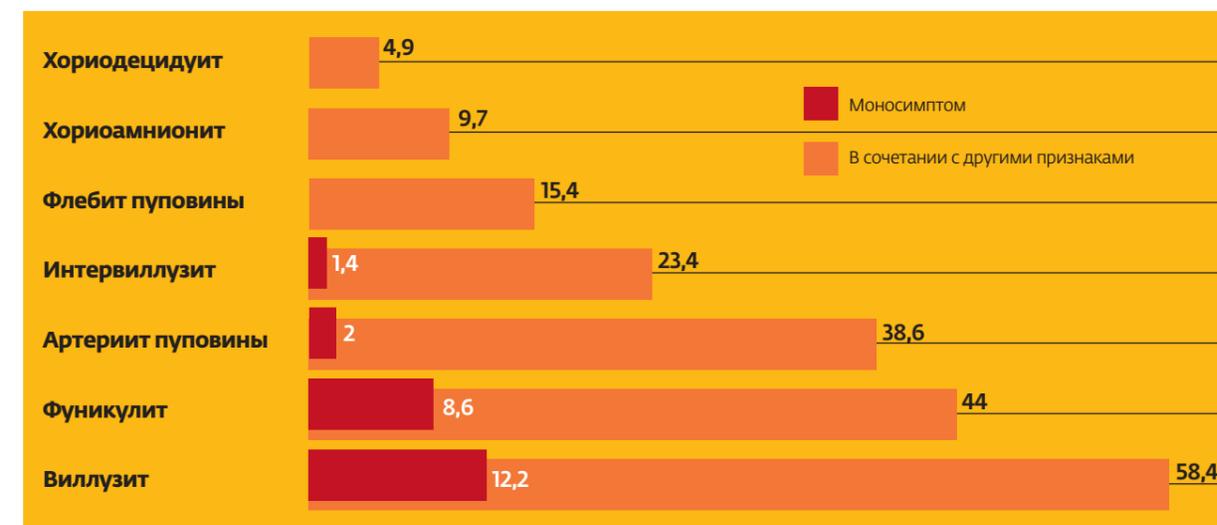
проявления которой регистрируются при смешанной инфекции (57,9%). При этом частота различных форм фетоплацентарной недостаточности у беременных без инфекции не превышала 5,3%, а среди женщин с внутриутробной инфекцией достигала 26,6% (в 5 раз больше) ($p < 0,001$).

После перенесенных инфекционных заболеваний во время беременности эхографические маркеры инфекции обнаруживаются у 27,7% женщин. Сочетание трех или более эхографических маркеров инфекции позволяет с 80%-ной вероятностью подтвердить реализацию инфекции плода.

При этом только в группе пациенток с ВУИ встречалась симметричная форма задержки роста плода, что связано с началом плацентарной недостаточности до 22 недель гестации. Гемодинамические изменения при плацентарной недостаточности, обусловленной внутриутробной инфекцией, характеризуются нарушениями в плодово-плацентарном звене кровообращения в 3,5 раза чаще (68,5%) в отличие от других причин фетоплацентарной недостаточности.

Во время беременности у женщин с внутриутробной инфекцией чаще отмечалась угроза прерывания беременности – 41,1%

Рис. 1. Частота сочетанных и изолированных изменений последа при ВУИ, %





(15,8% – у женщин без ВУИ). Наиболее часто при отсутствии инфекции угроза прерывания беременности проявлялась во II и III триместрах, а у беременных с внутриутробной инфекцией – на протяжении всего срока гестации, постепенно увеличиваясь к III триместру.

Отмечено, что для 62,5% женщин с внутриутробной инфекцией, в последующем подтвержденной, было характерно длительное (более трех недель) наличие угрозы прерывания беременности даже на фоне проводимой комплексной терапии. Среди пациенток с внутриутробной инфекцией плода тяжелые формы гестоза наблюдались в 1,44 раза реже по сравнению с пациентками без ВУИ.

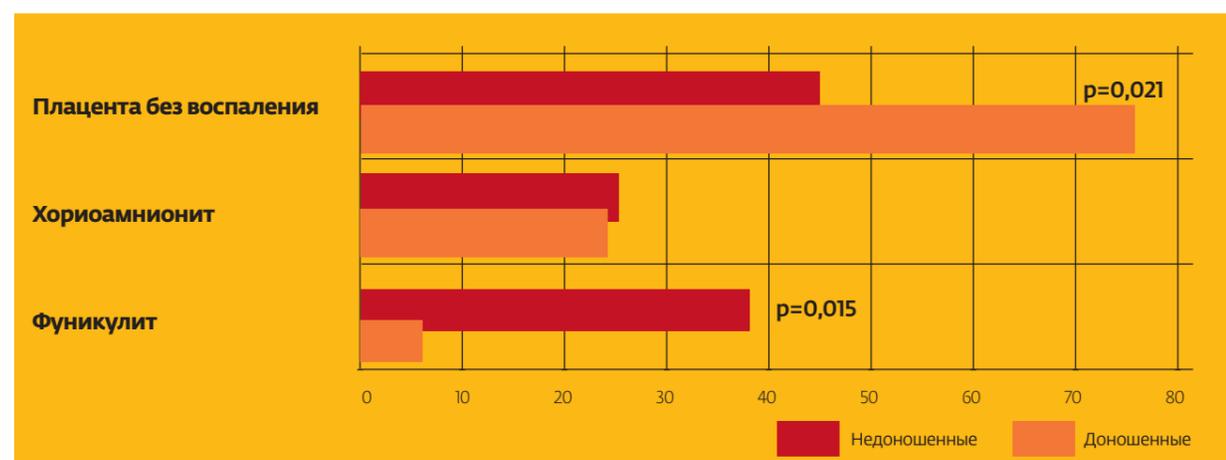
Аntenатальные потери преобладали после 34 недель гестации (77%). Это связано с диссоциацией прибавки массы плода и недостаточной пролиферацией перфузионной части плаценты. Так, в интервале 34–36 недель гестации происходит интенсивная (до 35%) прибавка массы плода, а прирост массы плаценты не превышает 22%. В сроки 37–40 недель увеличение массы плода может достигать 48%, а темпы прироста массы плаценты снижаются до 16%. Компенсация подобной диссоциации в физиологических условиях происходит за счет интенсивного формирования специализированных терминальных ворсин.

При ВУИ преобладает гипоплазия плаценты (53%), нарушение ремоделирования спиральных артерий (42%), редукция капиллярного русла ворсин (34%), острые и хронические нарушения плацентарного кровообращения (30%). Все эти изменения в 100% приводят к развитию острой и/или декомпенсированной хронической плацентарной недостаточности.

Наиболее сложным и неоднозначным оказался анализ комплекса неспецифических морфологических признаков изменений структур последа.

При обнаружении достоверно большей частоты лейкоцитарной инфильтрации в плодных оболочках преобладает восходящий путь инфицирования последа. Нам удалось установить, что воспалительные и дистрофические изменения в различных частях последа встречаются как изолированно, так и в комбинациях и соответствуют различной частоте реализации инфекции плода. Изолированные поражения встречаются значительно реже, чем комбинированные. Так, соотношение изолированных и комбинированных поражений встречалось соответственно: при хориодецидуите – 19,2% и 58,4%; при хориоамнионите – 8,6% и 44,0%; при флебите вены пуповины – 2,0% и 36,6%; при интервиллузите – 1,4% и 23,4% (рис. 1 на стр. 5).

Рис. 2. Частота встречаемости воспалительных изменений в плаценте в зависимости от срока гестации у детей с инфекциями раннего неонатального периода, %



Внутриутробные инфекции плода и новорожденного составляют от 10 до 61% среди причин младенческой смертности

Полученные нами результаты анализа морфологического исследования последов при ВУИ сопоставимы с показателями перинатальной смертности. За последние 10 лет в родильном доме на базе многопрофильной ГКБ №7 г. Москвы показатели перинатальной смертности колебались в пределах 4,9–2,6% (количество родов – 4600–6700 в год). При этом патоморфологическая верификация внутриутробной инфекции в качестве причины перинатальных потерь после 22 недель гестации колебалась в пределах от 57,1% (2005 г.) до 84,2% (2010 г.).

При этом не менее 66,3% наблюдений при аутопсии плодов/новорожденных характеризовались изменениями, характерными для вирусной или смешанной инфекции. Связь с бактериальным поражением прослеживалась лишь у 24,4% погибших детей, а неспецифическая картина воспаления отмечена в 9,3% наблюдений. То есть одним из резервов снижения антенатальной смертности является решение проблемы внутриутробной инфекции.

Дифференцированный подход к оценке состояния функции фетоплацентарной системы у беременных с инфекцией плода в сочетании с эхографическим контролем, исследование плодово-плацентарного и плодового кровотока, динамическое определение продукции интерферонов, ФНО-α и некоторых интерлейкинов позволили разработать новую систему стратегии выбора объема и последовательно-

сти лечебно-профилактических мероприятий, направленных на лечение инфекции плода, повышение компенсаторно-приспособительных реакций плаценты.

Проведенное исследование показало, что эхографию необходимо выполнять до 12 недель гестации, в 16–18, 22–24, 30–32 и 37–38 недель гестации с определением показателей кровотока в пуповине, аорте, средней мозговой артерии плода, спиральных и маточных артериях. Изменения показателей гемодинамики в артерии селезенки, почечных артериях отражают проявления полиорганной недостаточности внутриутробного пациента, а декомпенсация кровообращения в венозном русле плода является терминальной стадией нарушения жизненно важных функций ребенка. Данные комплексного эхографического обследования можно использовать для определения акушерской тактики и составления пренатального прогноза инфекции плода.

Морфологическое исследование последа при инфекции плода доказывает, что вне зависимости от пути инфицирования возникновение фуникулита ведет к формированию системного фетального воспалительного ответа и эндотелиальной дисфункции, прогрессирование которых сопряжено с развитием у новорожденных сепсиса и полиорганной недостаточности (рис. 2).

Системный фетальный воспалительный ответ и эндотелиальная дисфункция могут наблюдаться и при отсутствии воспалительных изменений в плаценте.

Тяжесть состояния ребенка и степень выраженности системного воспалительного ответа в раннем неонатальном периоде коррелирует с уровнем интерлейкина-8, концентрация которого в плазме крови более 70 пг/мл является фактором риска развития синдрома полиорганной недостаточности.

В развитии респираторного дистресс-синдрома и пневмонии у новорожденных в первые сутки жизни принимают участие универсальные, возникающие на этапе антенатального развития изменения иммунной реактивности и функции эндотелия, иници-



ированные системным фетальным воспалительным ответом.

Новорожденные, перенесшие системный фетальный воспалительный ответ и ранний неонатальный сепсис, составляют группу риска по развитию бронхолегочных и аллергических заболеваний, а также инвалидизации на первом году жизни.

Среди всех детей с внутриутробной инфекцией имелось значимое повышение количества ФНО-α (в 12,2 раза больше по сравнению со здоровыми новорожденными). После проведения интерферонотерапии отмечена тенденция к снижению уровня ФНО-α, при этом его индуцированная продукция лимфоцитами продолжала сохраняться высокой даже после подключения иммунотерапии, что говорит о выраженной длительности фетального системного воспалительного ответа.

При одновременном снижении уровня ИФН-α, увеличении ФНО-α и ИФН-γ (14 детей) у 92,9% в качестве перинатальной инфекции выступала врожденная пневмония или генерализованная инфекция, специфичная для перинатального периода, то есть тяжелые формы поражений.

Таким образом, анализ результатов исследования цитокинового каскада и интерфероно-

вого статуса при внутриутробной инфекции показал, что у женщин и новорожденных при внутриутробной инфекции имеется дисбаланс в количестве и составе про- и противовоспалительных цитокинов.

Почти половина (41,4%) женщин, родивших детей с тяжелыми формами ВУИ, были родоразрешены абдоминальным путем по перинатальным показаниям.

Кроме того, выявленные корреляции между степенью обсемененности околоплодных вод вирусно-бактериальными агентами и развитием инфекции плода дают основание полагать, что при соблюдении современных акушерских технологий метод родоразрешения не меняет риска реализации внутриутробного инфицирования в клинически значимый инфекционный процесс.

Осуществление комплекса прогностических, диагностических и лечебных мероприятий позволило сократить частоту угрожающего прерывания беременности до 31,9%, то есть в 2,5 раза.

Аналогичная динамика отмечалась в отношении патологии количества околоплодных вод: частота многоводия уменьшилась с 30,3 до 10,0%, маловодия – с 28,4 до 9,0% наблюдений.

Осуществление программы иммунокоррекции позволило снизить частоту повторного обострения хронического пиелонефрита. Так, на фоне традиционной терапии два и более обострений заболевания в течение гестационного периода отмечены в 70,8% наблюдений и сокращены до 28,0% при соблюдении принципов комплексной терапии, то есть в 2,5 раза. Частота повторных манифестаций гестационного пиелонефрита снизилась в меньшей степени – с 52,8 до 32,2%, то есть в 1,6 раза. Помимо этого отмечалось резкое снижение частоты классических симптомов пиелонефрита, клинически общего инфекционного токсикоза до единичных наблюдений как при хроническом (4,8%), так и при гестационном пиелонефрите (7,2%). Все это значительно снижало медикаментозную нагрузку, в первую очередь за счет антибактериальных препаратов, на организм беременной.

Применение препарата ВИФЕРОН® за 5–14 дней до родов в качестве пренатальной подготовки у 192 пациенток позволило значительно снизить частоту тяжелых форм ВУИ (рис. 3).

У беременных, не получавших препарат ВИФЕРОН® (группа сравнения), детей без инфекции родилось меньше, чем в трети наблюдений (28,2%). Как видно из рисунка 3, внутриутробное инфицирование, малые формы ВУИ и тяжелые формы инфекции встречались у них одинаково часто (21,4, 23,7 и 26,7% соответственно). При этом на долю синдрома инфицированности (15,3%) приходилась большая часть наблюдений группы детей с внутриутробным инфицированием.

Пациентки, получавшие препарат ВИФЕРОН® в качестве компонента терапии, родили детей, частота тяжелых форм ВУИ у которых уменьшилась в 3,2 раза (с 26,7 до 8,3%) и малых форм ВУИ в 2 раза (с 23,7 до 11,9%), а частота перинатальной инфекционной патологии без топического очага воспалительного процесса в 1,4 раза (с 21,4 до 14,8%).

Снижение частоты тяжелых форм инфекции плода доказывает предотвращение реализации воспалительного процесса в манифестные формы ВУИ в результате проведения интерферонотерапии.

Для 62,5% женщин с внутриутробной инфекцией было характерно длительное наличие угрозы прерывания беременности

Частота перинатальных инфекций у пациенток, прошедших проспективное наблюдение и лечение, получавших раннюю (с 14-й недели гестации) этиотропную терапию в сочетании с иммунокоррекцией и другие лечебно-профилактические мероприятия, представлена на рисунке 4 на стр. 10.

Полученные результаты демонстрируют возможность предупреждения перинатальных осложнений прежде всего за счет уменьшения частоты внутриутробной патологии инфекционного характера, а именно:

- **трехкратное снижение тяжелых ВУИ (с 26,7 до 8,1%) при отсутствии специфических поражений ЦНС;**
- **двукратное уменьшение частоты локальных форм ВУИ (с 23,7 до 11,9%) (везикулез без признаков общей интоксикации, ринит и конъюнктивит);**
- **снижение частоты рождения детей с синдромом инфицированности в 1,4 раза (с 21,4 до 14,8%).**

Наряду со снижением частоты и тяжести ВУИ выявлено уменьшение перинатальной патологии неинфекционного характера.

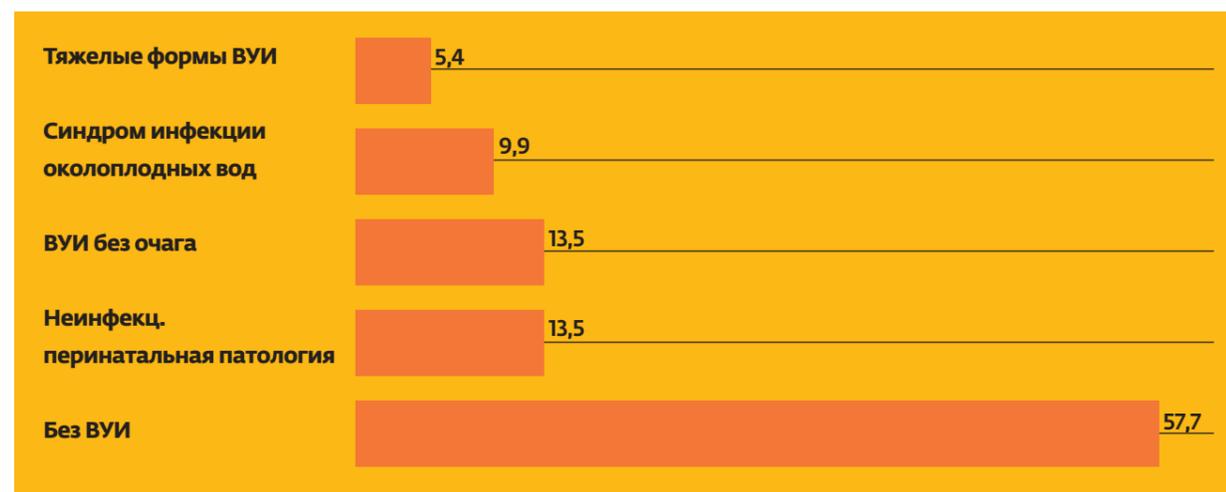
Так, если частота указанных осложнений в группе сравнения достигала четверти всех наблюдений (25,2%), то у беременных, прошедших пренатальную подготовку, эти осложнения встречались несколько реже – при рождении каждого пятого ребенка (19,8%), а при исполь-

Рис. 3. Эффективность пренатальной интерферонотерапии в профилактике инфекции плода (III триместр гестации), %





Рис. 4. Структура инфекции плода при применении препарата альфа-2b интерферона, %



зовании всего комплекса лечебно-диагностических мероприятий этот показатель снизился достоверно ($p < 0,05$) – до 13,3%, то есть в 2 раза по отношению к группе сравнения.

Вне зависимости от принадлежности к клинической группе, задержка роста плода выявлена у четверти пациенток (25,7%). Этот показатель также различался от метода курации, а именно: частота СЗРП плода в группе сравнения достигала 30,5%, при использовании пренатального курса терапии – 26,0%, а при использовании всего комплекса лечебно-профилактических мероприятий – 16,2%, то есть снижалась более чем в 1,5 раза.

Наибольший эффект получен при использовании комплекса лечебно-профилактических мероприятий с индивидуальным подбором режима применения препарата ВИФЕРОН® (рис. 4).

В настоящее время перинатология требует введения нового термина – «инфекция плода». Это клинически выраженное заболевание плода, при котором заражение происходит в пренатальном периоде или во время родов и источником является мать, реализация инфекции плода происходит не позднее 48 часов после родов.

При внутриутробной инфекции в начале беременности специфическая напряженность противовоспалительного иммунитета форми-

рует эмбриотоксический и цитотоксический эффекты (частота пороков развития плода достигает 39,4%, а потеря беременности – 67,4%).

После развития первичных иммунных реакций (II триместр гестации) снижаются показатели цитотоксичности и возникают псевдопороки развития плода (до 63%) и фетоплацентарная недостаточность (31%).

Появление специфического иммунного ответа (после 27 недель беременности) приводит к формированию только плацентарной недостаточности (62,5%).

Развитие системной воспалительной реакции плода и матери, выраженные нарушения интерферонов статуса при инфекции плода приводят к необходимости проведения иммунокорригирующей терапии. При этом введение экзогенного интерферона в сочетании с антиоксидантами (ВИФЕРОН®) не только приводит к нормализации противовирусного иммунного ответа, но и опосредованно регулирует эффекторные свойства клеточного иммунитета и повышает эффективность антибактериальной терапии.

Так, среди женщин группы сравнения (получавших только этиотропную терапию без иммунокоррекции) чаще встречались осложнения беременности, ассоциированные с внутриутробной инфекцией. К ним относились: инфекция мочевыводящих путей, заболевания

шейки матки, диагностированные во время беременности, длительная угроза прерывания беременности, не поддающаяся лечению токолитиками, фетоплацентарная недостаточность. Среди пациенток с ВУИ наиболее частым осложнением родов являлось преждевременное излитие околоплодных вод (64,1%, что в 4,9 раза больше, чем в контрольной группе), увеличивалась вероятность недоношивания (37,5%) и аномалий родовой деятельности (в 2,1 раза). В послеродовом периоде повышалась частота гнойно-септических послеродовых заболеваний (до 12 раз чаще, в зависимости от нозологии).

Также увеличивалась заболеваемость новорожденных (в 4,3 раза) и изменялась ее структура за счет повышения доли недоношенных, родившихся с признаками гипоксии, имеющих неонатальные инфекции новорожденных.

После включения в комплекс терапии пациенток с ВУИ препарата ВИФЕРОН® существенно изменились клинические проявления внутриутробной инфекции как для матери, так и для новорожденного.

При сочетании этиотропной терапии с ранней иммунокоррекцией удалось снизить частоту потери беременности в 3 раза, частоту проявлений плацентарной недостаточности – в 2,5 раза.

При задержке роста плода мы добились в 2,8 раза большего прироста фетометрических показателей, при наличии многоводия происходила нормализация количества околоплодных вод.

Таким образом, перинатальная патология формируется на фоне внутриутробной инфекции в виде нарушений функций фетоплацентарной системы в 78% наблюдений, которая проявляется нарушением адаптации плаценты во всех случаях задержки роста плода у каждой четвертой пациентки (25,7%), гемодинамическими расстройствами плодового кровообращения у каждой шестой (18,2%) пациентки.

Проведенное исследование доказывает, что причинами внутриутробной инфекции плода, кроме заболеваний, передающихся половым путем, и TORCH-комплекса (50,4%), являются-

ся инфекционные заболевания верхних дыхательных (32%) и мочевыводящих путей (14,3%), острые хирургические заболевания органов брюшной полости (3,2%). При внутриутробной инфекции экстрагенитальные заболевания смешанной инфекционной этиологии составляют 48,4%, а частота смешанных генитальных инфекций достигает 68,7%.

Использование оценки иммунного статуса у беременных с внутриутробной инфекцией позволило усовершенствовать систему диагностики. Оценка интерферонов статуса беременной (ИФН-а и ИФН-γ) в сочетании с определением уровня ФНО-α в сыворотке крови матери позволяет подтвердить наличие активного инфекционного процесса в 92,8%. Увеличение количества интерлейкина-8 в сыворотке крови является высокоточным предиктором преждевременных родов и фетального системного воспалительного ответа.

Сочетание этиотропной и иммунокорригирующей терапии с помощью препарата ВИФЕРОН® позволяет снизить частоту потерь беременности в 3,6 раза, проявлений плацентарной недостаточности – в 2,5 раза. Проведение интерферонотерапии привело к минимизации тяжелых перинатальных осложнений, исключению перинатальных потерь.

Введение экзогенного интерферона-α2b в сочетании с антиоксидантами (ВИФЕРОН®) приводит к нормализации интерферонового и цитокинового каскада, регулирует эф-

Применение препарата ВИФЕРОН® Суппозитории за 5–14 дней до родов снижает частоту тяжелых форм ВУИ новорожденного в 3 раза



Для лечения и профилактики инфекции плода применяют следующие алгоритмы:

ГЕРПЕСВИРУСНЫЕ ИНФЕКЦИИ, ВПЧ

Профилактика инфекции плода:
препарат ВИФЕРОН® в 36–38 недель беременности 500 000 МЕ 2 р/сутки 10 дней

Лечение:

- препарат ВИФЕРОН® с 14 недель 500 000 МЕ 2 р/сутки 10 дней, далее 2 р/сутки, дважды в неделю – 10 свечей
- через каждые 4 недели проводятся профилактические курсы 2 р/сутки 5 дней
- при первичной инфекции (есть IgM) – ацикловир по 200 мг х 5 р/сутки 7 дней или в III триместре – валцикловир по 500 мг х 2 р/сутки 7 дней

При генитальном герпесе:

- ацикловир по 200 мг 5 раз в сутки на протяжении 7–10 дней
- нормальный человеческий иммуноглобулин по 0,02 г/кг массы тела (в среднем: 50,0 мл 5%-ного раствора) 3 раза с интервалом 48 часов
- препарат ВИФЕРОН® с 14 недель 500 000 МЕ 2 р/сутки 10 дней, далее 2 р/сутки, дважды в неделю – 10 свечей

ТОКСОПЛАЗМОЗ

Профилактика инфекции плода:
• джозамицин по 500 мг х 3 раза в сутки не менее 10 дней

Контроль за уровнем специфических антител с интервалом 2–4 нед.

ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ

Профилактика инфекции плода:
• препарат ВИФЕРОН® с 14 недель 500 000 МЕ 2 р/сутки 10 дней, далее 2 р/сутки дважды в неделю – 10 свечей

Лечение (нарастание уровня противцитомегаловирусных антител в парных сыворотках):

- валиновый эфир ацикловира (валтрекс) по 500 мг 2 раза в сутки в течение 7–10 дней
- нормальный человеческий иммуноглобулин из расчета 0,02 г/кг массы тела (в среднем: 50,0 мл 5%-ного раствора) 3 раза с интервалом 48 часов
- специфический антицитомегаловирусный иммуноглобулин (цитотект) 100 мл 10%-ного раствора 4 раза с интервалом 48 часов
- препарат ВИФЕРОН® с 14 недель 500 000 МЕ 2 р/сутки 10 дней, далее 2 р/сутки дважды в неделю – 10 свечей

ОРВИ, ОСТРЫЙ БРОНХИТ, ПНЕВМОНИЯ

Профилактика инфекции плода при ОРВИ:
препарат ВИФЕРОН® Гель наносить 2 р/сутки 2–4 недели

Лечение и профилактика осложнений:

- полусинтетические пенициллины, защищенные ингибиторами b-лактамаз, или цефалоспорины первой и второй генерации на протяжении не менее 5 дней
- в сочетании с препаратом ВИФЕРОН® 500 000 МЕ 2 р/сутки 7 дней, далее 2 р/сутки через день – 6 свечей

ИНФЕКЦИИ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ (пиелонефрит, бактериурия)

Профилактика инфекции плода, лечение и профилактика осложнений:

- полусинтетические пенициллины, защищенные ингибиторами b-лактамаз, или цефалоспорины первой и второй генерации на протяжении не менее 5 дней
- в сочетании с препаратом ВИФЕРОН® 500 000 МЕ 2 р/сутки 7 дней, далее 2 р/сутки через день – 6 свечей

Антибактериальная терапия назначается в сочетании с уроантисептиками до нормализации лабораторных показателей мочи

УРОГЕНИТАЛЬНЫЙ ХЛАМИДИОЗ, ИНФЕКЦИЯ, АССОЦИИРОВАННАЯ С МИКОПЛАЗМАМИ

Профилактика инфекции плода:
амоксициллин с клавулановой кислотой по 500 мг + 125 мг 3 раза в сутки 10 дней

Лечение:

- джозамицин 500 мг х 3 р/сутки 10 дней
- в сочетании с препаратом ВИФЕРОН® с 14 недель 500 000 МЕ 2 р/сутки 10 дней, далее 2 р/сутки дважды в неделю – 10 свечей

УРОГЕНИТАЛЬНЫЙ ТРИХОМОНИАЗ

Лечение и профилактика инфекции плода:
системная терапия антипротозойными препаратами:

- метронидазол 2,0 г однократно
- орнидазол (в III триместре беременности) 1,5 г однократно

Факторные свойства клеточного иммунитета и повышает эффективность этиотропной терапии внутриутробной инфекции плода.

Таким образом, в этиологии внутриутробной инфекции преобладают заболевания с экстрагенитальной локализацией первичного очага воспаления (поражения верхних дыхательных и мочевыводящих путей). Смешанная этиология внутриутробных инфекций приводит к возникновению кросс-звеньев инвазии микроорганизма на различных этапах патогенеза.

Для адекватной диагностики реализации внутриутробной инфекции недостаточно клинических и эхографических данных. Оценка интерферонового статуса (ИФН-α и ИФН-γ) в сочетании с определением уровня ФНО-α в сыворотке крови матери позволяет подтвердить наличие инфекционного процесса в 92,8%.

ЛИТЕРАТУРА:

1. **Адаскевич В.П.** // Инфекции, передаваемые половым путем // Н. Новгород: НГМА, М.: Медицинская книга, 2004. – 416 с.
2. **Буданов П.В.** // Рецидивирующий генитальный герпес // Иммунотерапия: руководство / Под ред. академика РАН и РАМН Р.М. Хаитова, профессора Р.И. Атауллаханова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – Глава 34. – С. 423–433.
3. **Долгушина Н.В.** // Патогенез и профилактика плацентарной недостаточности и синдрома потери плода у беременных с вирусными инфекциями. Дисс. ... докт. мед. наук. ГОУ ВПО ММА имени И.М. Сеченова. – Москва. – 2009. – 310 с.
4. **Инфекции в акушерстве и гинекологии.** // Под ред. Макарова О.В., Алешкина В.А., Савченко Т.Н. – МЕДпресс-информ. – 2007. – 464 с.
5. **Косенкова Е.Г., Лысенко И.М., Журавлева Л.Н.** // Инфекции, специфичные для перинатального периода (внутриутробные инфекции): распространенность, этиопатогенез и диагностика. // Охрана материнства и детства. – 2011. – №2–18. – С. 18–25.
6. **Куц А.А., Дегтярева М.В., Малиновская В.В. и соавт.** // Эффективность лечения рекомбинантным интерфероном α-2 (ВИФЕРОНОМ®) у недоношенных детей с тяжелыми внутриутробными инфекциями. // Детские инфекции. – 2009. – Т. 8. – №3. – С. 40–44.
7. **Савичева А.М., Шипицына Е.В.** // Перинатальные инфекции: проблемы и пути решения. Акушерство и гинекология. – 2009. – №3. – С. 33–37.
8. **Стрижаков А.Н., Буданов П.В.** // Этиология, патогенез, диагностика и лечение внутриутробной инфекции. // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2010. – Т. 9. – №3. – С. 61–71.
9. **de Jong E.P., Vossen A.C., Walther F.J., Lopriore E.** // How to use... neonatal TORCH testing. Arch Dis Child Educ Pract Ed. 2013 Mar 7. PMID: 23470252.
10. **DeVries J.** // The ABCs of CMV. Adv Neonatal Care. 2007 Oct;7(5): 248–255; quiz 256–257.
11. **Håberg S.E., Trogstad L., Gunnes N. et al.** // Risk of fetal death after pandemic influenza virus infection or vaccination. N Engl J Med. 2013 Jan 24; 368(4): 333–340.
12. **Romero R., Gotsch F., Pineles B., Kusanovic J.P.** // Inflammation in pregnancy: its roles in reproductive physiology, obstetrical complications, and fetal injury. Nutr Rev. 2007 Dec; 65 (12 Pt 2): S194–202.
13. **Strizhakov A., Malynovskaia V., Budanov P., Davydov A., Ignatko I.** // Concept of fetal infection. J. Perinat. Med. 2013. 41.
14. **Yuan T.M., Sun Y., Zhan C.Y., Yu H.M.** // Intrauterine infection/inflammation and perinatal brain damage: role of glial cells and Toll-like receptor signaling. J Neuroimmunol. 2010 Dec 15; 229 (1–2): 16–25.
15. **Zhan C.Y., Yuan T.M., Sun Y., Yu H.M.** // Early gestational intrauterine infection induces postnatal lung inflammation and arrests lung development in a rat model. J Matern Fetal Neonatal Med. 2011 Feb; 24 (2): 213–222.

Клинические проявления инфекционного процесса включают: инфекционную патологию шейки матки, длительную, не поддающуюся лечению токолитиками угрозу прерывания беременности, инфекции мочевыводящих путей, фетоплацентарную недостаточность в сочетании с эхографическими маркерами инфицирования фетоплацентарного комплекса, антенатальный дистресс плода.

Стратегическим направлением ведения женщин с инфекционными заболеваниями во время беременности является регуляция дисбаланса цитокинового каскада, поддержка этиотропной терапии с помощью обеспечения адекватной системной реакции воспалительного ответа, основанной на восстановлении адекватного баланса интерферонового статуса.



Применение препарата ВИФЕРОН® в комплексном лечении урогенитальных инфекций у беременных с целью профилактики внутриутробных инфекций у новорожденных

И.И. БОЧАРОВА, А.Н. АКСЕНОВ, Н.Ф. БАШАКИН, Е.А. ЛЕБЕДЕВА, М.В. ТРОИЦКАЯ /// Т.С. ГУСЕВА, В.В. МАЛИНОВСКАЯ, О.В. ПАРШИНА

ГУЗ «МОСКОВСКИЙ ОБЛАСТНОЙ НИИ АКУШЕРСТВА И ГИНЕКОЛОГИИ», МОСКВА /// ФГБУ НИИ ЭПИДЕМИОЛОГИИ И МИКРОБИОЛОГИИ ИМ. Н.Ф. ГАМАЛЕИ, МЗ РФ



Значительное распространение вирусно-бактериальных инфекций в урогенитальной сфере у женщин во время беременности приводит к росту частоты внутриутробного инфицирования плода, которое обуславливает развитие перинатальных осложнений [3, 7, 8, 14, 15, 16]. Заболеваемость новорожденных в раннем неонатальном периоде при урогенитальной инфекции (УГИ) у матерей колеблется в пределах 50,0–100,0% и в значительной степени зависит от комплекса лечебно-профилактических мероприятий [1, 12, 13, 15].

Реализация внутриутробной инфекции у новорожденного во многом зависит от его иммунитета [2, 4, 11, 17], на состояние которого существенно влияет состояние здоровья матери. Наличие инфекционно-воспалительных заболеваний урогенитального тракта у матерей во время беременности способствует длитель-

ной внутриутробной антигенной стимуляции иммунной системы плода и приводит к нарушению формирования адекватного иммунного ответа новорожденного [1, 10].

Особенности этиологии инфекционно-воспалительных заболеваний урогенитального тракта во время беременности, нарушения функционирования системы интерферона у этого контингента беременных, корреляция измененных параметров ИФС с рядом акушерских и перинатальных осложнений являются показанием для проведения интерферонкорректирующей терапии в комплексе лечения УГИ в третьем триместре беременности. С этой целью в акушерстве с успехом используется препарат ВИФЕРОН® [6, 12, 13].

Целью настоящего исследования явилась оценка эффективности воздействия виферонотерапии в комплексе лечения смешанных УГИ во время беременности на становление иммунитета в онтогенезе и течение периода ранней адаптации у новорожденных.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Нами проведен анализ особенностей анамнеза, течения беременности и родов у женщин с УГИ, а также клиническое и иммунологическое обследование их новорожденных. Основную группу составили 166 женщин, которые в комплексе терапии УГИ во время беременности наряду с этиотропной противомикробной и противовирусной терапией, коррекцией нарушений иммунного статуса, восстановлением колонизационной резистентности получали ВИФЕРОН® с 28-й недели гестации, и их новорожденные. Группу сравнения составили 80 женщин без ин-

Внутриутробная инфекция приводит к нарушениям в иммунитете новорожденного



терферонокоррекции во время беременности и их новорожденные.

Всем новорожденным наряду с анализом клинического течения раннего неонатального периода было проведено иммунологическое обследование, включающее определение фенотипической характеристики лимфоцитов, уровня иммуноглобулинов в сыворотке крови, фагоцитарной функции нейтрофилов, интерферонового и цитокинового статуса.

Имунофенотипирование популяций и субпопуляций лимфоцитов проводили методом проточной цитофлюорометрии (FACSscan фирмы Becton Dickinson) двойным окрашиванием (FITC и PE) после их специфического связывания моноклональными антителами отечественного производства («МедБиоСпектр» и «Сорбент», Россия) к основным дифференцировочным (CD3, CD4, CD8, CD16, CD20) и активационным (CD25, CD38, HLADR) маркерам. Уровень иммуноглобулинов трех основных классов (IgG, IgA, IgM) определяли с использованием моноспецифических сывороток (НИИЭМ им. Н.Ф. Гамалеи, Россия) методом радиальной иммунодиффузии в агаре по Manchini. Фагоцитарную активность

Таблица 1. Этиология УГИ матери в зависимости от виферонотерапии

Микроорганизмы n (%)	Группа сравнения n=80	Основная группа n=166	Достоверность p
ЦМВ	23 (28,7)	88 (53)	0,0005
ВПГ-2	28 (35,0)	123 (74,0)	<0,0001
Хламидии	17 (21,2)	38 (22,8)	0,72
Уреаплазмы	17 (21,2)	28 (16,8)	0,45
Микоплазмы	6 (7,5)	9 (5,4)	0,35
Кандидоз	3 (3,7)	8 (4,8)	0,73
Неспециф. УГИ	21 (26,2)	18 (10,8)	0,003

нейтрофилов определяли по их поглотительной способности убитой взвеси *Staph. Aureus* Lepin (Институт стандартизации и контроля им. Тарасевича, Россия).

Исследование ИФС проводили методом, предложенным С.С. Григорян и Ф.И. Ершовым с определением сывороточного ИФН в цельной крови, способности лейкоцитов к продукции альфа-ИФН индукцией вирусом болезни Ньюкасла (НИИ вирусологии им. Ивановского), способности лимфоцитов к продукции гамма-ИФН индукцией стафилококковым энтеротоксином А (НИИЭМ им. Н.Ф. Гамалеи, Россия).

Исследование концентраций цитокинов (пкг/мл) проводилось методом твердофаз-

ного иммуноферментного анализа в системе бидетерминантного определения антигена (ELISA) с применением пероксидазы хрена в качестве индикаторного фермента [5] в стимулированных культурах клеток крови новорожденных.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При сравнительной оценке этиологии УГИ (табл. 1) у матерей двух групп было установлено, что чаще ВИФЕРОН® использовался при лечении герпесвирусных инфекций: ЦМВИ и ВПГ-2 инфекции.

Обратная закономерность применения препарата ВИФЕРОН® была выявлена при терапии неспецифических УГИ бактериальной этиоло-

Таблица 2. Стадия УГИ у матери к моменту родоразрешения в зависимости от виферонотерапии

Группы	Стадии УГИ n (%)			
	Латентная	Ремиссия хронической	Обострение хронической	Острая
Сравнения n=80	2 (2,5)	28 (35,0)	28 (35,0)	12 (15,0)
Основная n=166	22 (13,2)	66 (39,0)	55 (33,1)	25 (15,1)
Достоверность	0,01	0,54	0,76	1,0

Таблица 3. Виферонотерапия и время выявления УГИ у матерей

Группы	До беременности n (%)	1-й триместр n (%)	2-й триместр n (%)	3-й триместр n (%)
Сравнения n=80	22 (27,5)	7 (8,7)	12 (15,0)	36 (45,0)
Основная n=166	29 (29,5)	25 (15,1)	60 (36,1)	29 (17,5)
Достоверность p	0,75	0,19	0,008	<0,00001

Таблица 4. Виферонотерапия и течение беременности у матерей

Показатели n (%)	Группа сравнения n=80	Основная группа n=166	Достоверность p
Гестоз	18 (22,5)	33 (19,8)	0,72
Угроза прерыв.	38 (47,5)	82 (49,3)	0,88
Анемия	23 (28,7)	32 (19,2)	0,07
ОРВИ	11 (13,7)	14 (8,4)	0,14
Многоводие	12 (15,0)	13 (7,8)	0,09
Плацентит	7 (8,7)	25 (15,0)	0,19
Удовлетворительное состояние плода	38 (47,5)	123 (74,0)	0,0001

Таблица 5. Течение родов в зависимости от виферонотерапии

Показатели % (n)	Группа сравнения n=80		Группа сравнения n=80		Достоверность p
Самопроизвольн.	82,5	66	80,7	134	0,85
Оперативные	17,5	14	18,6	31	0,85
Слабость родов. деятельн.	21,2	17	9,0	15	0,009
Дородовое излитие вод	11,2	9	7,8	13	0,44
Хориоамнионит	5,0	4	0	0	0,004
Гипоксия острая	6,2	5	1,8	3	0,1
Гипоксия хронич.	8,7	8	1,8	3	0,01



Таблица 6. Количественные и функциональные показатели клеточного иммунитета у новорожденных в 1-е сутки жизни в зависимости от виферонотерапии матерей

Показатели	Основная группа	Группа сравнения	Контроль
Лейкоциты x10 ⁹ /л	15,3 (10,1–16,3)	12,2 (9,7–15,6)	17,8 (12,4–20,1)
Лимфоциты %	33,1 (25,5–37,5)	27,3 (24,1–33,5)	36,8 (32,1–42,5)
Лимфоциты x10 ⁹ /л	3,7 (2,1–4,8)	3,8 (2,03–4,7)	5,2 (3,3–7,1)
CD3+%	67,2 (51,8–75,6)	44,1 (34,3–52,7)	50,9 (41,8–62,0)
CD3+x10 ⁹ /л	3,4 (1,8–4,7)*	1,2 (0,6–2,1)	2,9 (1,8–4,2)
CD4+%	47,1 (38,7–54,3)	28,85 (18,1–39,0)	40,8 (27,5–52,3)
CD4+x10 ⁹ /л	0,9 (0,3–1,6)*	0,32 (0,15–0,56)	1,2 (0,42–1,9)
CD8+%	12,0 (7,4–18,5)**	11,85 (7,2–14,5)	19,6 (14,8–22,6)
CD8+x10 ⁹ /л	0,41 (0,26–1,4)	0,17 (0,05–0,26)	0,64 (0,18–1,3)
ИРИ	3,1 (2,45–4,25)	2,45 (1,65–3,5)	2,1 (1,8–2,9)
CD16+%	6,6 (4,4–12,5)*	11,9 (5,8–15,0)	5,8 (2,8–8,2)
CD16+x10 ⁹ /л	0,16 (0,1–0,43)*	0,4 (0,21–0,61)	0,37 (0,2–0,46)
CD38+%	51,2 (39,0–72,3)**	57,2 (42,3–75,1)	34,5 (23,5–52,9)
CD25+%	4,4 (1,7–8,7)**	3,85 (1,5–6,9)	1,5 (0,3–4,8)
HLADR+%	6,5 (3,5–11,75)	4,1 (2,5–7,4)	7,6 (4,5–10,1)
Продуц. ИЛ-2+%	37,8 (24,5–43,2)*	12,0 (8,1–16,9)	28,6 (19,4–35,2)
CD16+CD8+%	1,9 (0,8–2,9)	2,5 (1,4–4,5)	1,3 (0,4–2,1)
CD8+DR+%	9,7 (6,1–15,0)	8,3 (5,8–13,5)	13,4 (8,7–16,0)

* Достоверность p<0,05 с группой сравнения

** Достоверность p<0,05 с контролем

Аntenатальная виферонотерапия достоверно сокращает число осложнений беременности и родов и улучшает состояние плода

гии. Стадия инфекционного урогенитального процесса (табл. 2 на стр. 16) не оказывала влияния на частоту использования препарата ВИФЕРОН® во время беременности, а УГИ, диагностированную во 2-м триместре беременности, чаще лечили с использованием препарата ВИФЕРОН®; при постановке диагноза УГИ в 3-м триместре беременности ВИФЕРОН® применялся реже, что, по-видимому, было обусловлено поступлением беременной в стационар уже для родоразрешения (табл. 3 на стр. 17).

По течению настоящей беременности (табл. 4 на стр. 17) сравниваемые группы статистически не отличались, лишь многоводие, являющееся одним из антенатальных диагностических критериев ВУИ, чаще выявлялось у беременных без интерферонотерапии. Оценка состояния плода к моменту родоразрешения достоверно чаще свидетельствовала о его удовлетворительном состоянии у беременных с интерферонотерапией.

Роды (табл. 5 на стр. 17) у матерей основной группы протекали с меньшим числом осложнений, чем в группе без применения препарата ВИФЕРОН®.

При исследовании состояния иммунитета у новорожденных в первые сутки жизни после виферонотерапии матерей (табл. 6) **отмечалась тенденция к нормализации количества лимфоцитов, повышались уровни зрелых Т-лимфоцитов, Т-хелперов и клеток-продуцентов ИЛ-2**, и они были выше, чем в группе контроля.

Таблица 7. Показатели гуморального звена иммунитета у новорожденных в 1-е сутки жизни в зависимости от виферонотерапии матери

Показатели	Основная группа	Группа сравнения	Контроль
CD20+ %	4,8 (2,75–7,3)**	4,65 (2,9–6,7)	14,7 (9,8–15,6)
CD20+x10 ⁹ /л	0,14 (0,1–0,38)**	0,15 (0,1–0,3)	0,8 (0,34–1,2)
IgG, г/л	9,96 (5,4–14,0)	8,0 (4,5–12,5)	10,6 (8,4–14,7)
IgA, г/л	0,06* (0–0,23)**	0,12 (0–0,65)	0,02 (0–0,15)
IgM, г/л	0,34*(0–0,58)**	0,6 (0–0,8)	0,12 (0–0,2)

* Достоверность p<0,05 с группой сравнения

** Достоверность p<0,05 с контролем

При одинаковом уровне CD8 в обеих обследованных группах увеличение числа Т-хелперов приводило к повышению иммунорегуляторного индекса.

Несмотря на лечение препаратом ВИФЕРОН® матерей, сохранялось высоким количество ранних предшественников Т- и В-лимфоцитов, клеток, экспрессирующих рецепторы к ИЛ-2, свидетельствующих о сохраняющейся активации клеточного иммунитета ребенка к моменту рождения [4].

Интерферонотерапия у матери приводила к нормализации экспрессии HLADR антигена мононуклеарными клетками крови новорожденных, обеспечивающих презентацию антигена Т-хелперам и контакт с клетками-мишенями. Сравнительный анализ субпопуляций лимфоцитов с фенотипом цитотоксичности показал, **что на фоне терапии препаратом ВИФЕРОН® во время беременности происходила нормализация уровней ЕК и клеток с фенотипом CD16+CD8+**, а также отмечалась тенденция к увеличению фракции клеток с фенотипом активированных цитотоксических лимфоцитов (CD8+DR+).

В гуморальном звене иммунитета (табл. 7) сохранялось низким число дифференцированных В-лимфоцитов, обусловленное, по-

видимому, повышенным апоптозом их незрелых предшественников на фоне высоких доз антигена при внутриутробном инфицировании [4, 11, 17]. Отмечалось увеличение уровня IgG за счет его трансплацентарного переноса из крови матери и снижение уровней IgA и IgM (0,06 г/л и 0,2 г/л соответственно), хотя их значения и превышали показатели контрольной группы.

Таблица 8. Показатели нейтрофильного фагоцитоза у новорожденных в 1-е сутки жизни в зависимости от виферонотерапии матери

Показатели	Основная группа	Группа сравнения	Контроль
Нейтрофилы x10 ⁹ /л	8,5 (6,2–12,6)**	6,7 (5,3–10,3)	11,4 (7,8–14,2)
Сегментояд. нейтрофилы %	48,0 (42,0–54,0)	45,3 (41,1–52,0)	63,8 (58,7–67,2)
Палочкояд. нейтрофилы %	14,0 (9,0–21,0)**	13,5 (8,8–20,0)	6,6 (3,2–10,4)
% фагоцитоза	45,6 (34,0–61,0)	41,2 (33,0–57,0)	55,1 (47,5–62,5)
Фагоцитарный число, ч. м. т.	3,8 (2,3–4,6)**	2,6 (2,05–3,35)	8,3 (5,8–11,2)

** Достоверность p<0,05 с контролем



Таблица 9. Показатели ИФС у новорожденных в 1-е сутки жизни в зависимости от виферонотерапии матери

Показатели МЕ/мл	Основная группа	Группа сравнения	Контроль
Сывороточный ИФН	3,9 3,9–8,0	4,0 3,9–8,0	3,0 2,0–8,0
Альфа-ИФН	64,0 32,0–128,0*	128 64,0–256,0	48,0 16,0–96,0
Гамма-ИФН	6,0 4,0–16,0	4,0 3,9–6,0	8,0 4,0–12,0

* Достоверность $p < 0,05$ с группой сравнения

При оценке антимикробного потенциала клеток (табл. 8 на стр. 19) новорожденных после виферонотерапии матери отмечалось уменьшение дефицита нейтрофилов и некоторое повышение фагоцитарного индекса, однако их значения оставались достоверно ниже аналогичных показателей контрольной группы.

Не было выявлено влияния интерферонотерапии у матери на процент незрелых нейтрофилов, которые оставались значительно выше показателей группы контроля.

При оценке ИФС (табл. 9) у детей, рожденных от матерей, которым проводилась виферонотерапия во время беременности, было отмечено повышение способности лимфоцитов к продукции гамма-ИФН почти в два раза по сравнению с детьми, чьи матери не получали ВИФЕРОН® во время беременности.

Способность лейкоцитов к продукции альфа-ИФН на фоне лечения матери снижалась и приближалась к таковой у новорожденных контрольной группы. Уровни сывороточного ИФН у новорожденных всех обследованных групп достоверно не отличались.

При анализе продукции медиаторов иммунного ответа (табл. 10) было установлено, что виферонотерапия матери приводила к повышению стимулированной продукции цитокинов с провоспалительной направленностью и уменьшению индуцированной продукции ИЛ-4 у новорожденных.

Оценка состояния про- и противовоспалительных цитокинов на основании индуцированной продукции гамма-ИФН и ИЛ-4 позволила выявить их разнонаправленную динамику у детей, родившихся от матерей, получавших препарат

Таблица 10. Индуцированная продукция иммуноцитоксинов у новорожденных в 1-е сутки жизни в зависимости от виферонотерапии матери

Группы n	Показатели пкг/мл					
	Альфа-ИФН	Гамма-ИФН	ИЛ-1	ИЛ-4	ИЛ-6	ФНО-альфа
Сравнения, n=42	54,3 42,9–152,6	20,0 11,4–21,3	49,6 17,5–66,3	41,6 24,0–64,3	1036 630–1685	68,8 49,3–168,7
Основная, n=49	247,6* 144,9–419,5	25,6 22,4–28,7	175,7* 121,0–493,5	27,5 11,9–40,1	3570* 2105–5420	237,0* 186,2–457,9
Контроль, n=10	176,6 85,6–314,2	22,1 16,7–32,3	198,7 133,8–390,8	20,5 11,9–28,3	3120 1976–6235	249,1 168,7–457,9

* Достоверность $p < 0,05$ с группой сравнения



ВИФЕРОН® в комплексной терапии УГИ с сохранением баланса про- и противовоспалительных цитокинов к моменту рождения.

Таким образом, **лечение препаратом ВИФЕРОН®** в комплексной терапии дородовой подготовки беременных с инфекционно-воспалительными заболеваниями урогенитального тракта **способствовало антенатальной иммунокоррекции у плода, проявлявшейся повышением стимулированной продукции лимфоцитами гамма-ИФН, увеличением числа зрелых Т-лимфоцитов, Т-хелперов, клеток-продуцентов ИЛ-2, что характеризовало нормализацию иммунорегуляторных механизмов Th1 иммунного ответа.**

Кроме того, **лечение препаратом ВИФЕРОН® беременных снижало антигенную стимуляцию иммунитета у плода, что приводило к снижению количества ЕК, клеток с фенотипом CD16+CD8+, а также уровней IgA и IgM, которые оставались повышенными. Нормализовалась экспрессия HLADR антигена моно-**

нуклеарными клетками крови новорожденных, обеспечивающих презентацию антигена Т-хелперам и контакт с клетками-мишенями.

Виферонотерапия матери способствовала увеличению стимулированной продукции иммуноцитоксинов с провоспалительной направленностью и уменьшению индуцированной продукции ИЛ-4.

Частота инфекционных осложнений у новорожденных снизилась в 1,5 раза после иммунокоррекции препаратом ВИФЕРОН®



Положительный клинический эффект антенатальной иммунокоррекции препаратом ВИФЕРОН® характеризовался (табл. 11) **снижением частоты инфекционных осложнений у новорожденных в 1,5 раза**, как за счет тяжелых форм (с 20 до 12%), так и за счет локальных

инфекционных процессов (с 17,5 до 9%), **а также патологии неинфекционного характера – асфиксии при рождении (с 23,75 до 12,65%), гипоксически-ишемических поражений ЦНС (с 47,5 до 21%), ЗВУР (с 22,5 до 13,25%), морфо-функциональной незрелости (18,75 до 12%).**

Таблица 11. Частота и характер патологических состояний у новорожденных в раннем периоде адаптации в зависимости от виферонотерапии матери

Показатели n (%)	Группы		Достоверность p
	Основная n=166	Сравнения n=80	
Тяжелые ВУИ	20 (12,0)	16 (20,0)	0,09
Среднетяжелые ВУИ	15 (9,0)	14 (17,5)	0,04
ЗВУР	22 (13,3)	18 (22,5)	0,07
Морфо-функциональная незрелость	20 (12,0)	15 (18,8)	0,14
Асфиксия	21 (12,7)	19 (23,8)	0,03
Поражения ЦНС	35 (21,0)	38 (47,5)	<0,00001
Здоровы	114 (68,7)	28 (35,0)	<0,00001
Умерли	0	2 (2,5)	<0,00001

В целом после виферонотерапии матерей во время беременности отмечено статистически значимое улучшение состояния здоровья их новорожденных (**количество здоровых детей увеличилось с 35 до 68,7%**).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, клинико-иммунологическая эффективность препарата ВИФЕРОН® в комплексной терапии УГИ у матерей во время беременности выражалась в снижении антигенной нагрузки и антенатальной иммунокоррекции у их новорожденных, что приводило к снижению частоты патологических состояний у новорожденных в раннем неонатальном периоде.

Положительный клинико-иммунологический эффект антенатальной иммунокоррекции препаратом ВИФЕРОН® необходимо учитывать как при разработке критериев прогноза реализации внутриутробной инфекции в раннем

С 35 до 68,7% увеличилось количество здоровых детей после терапии препаратом ВИФЕРОН® их матерей во время беременности

неонатальном периоде, так и при определении показаний к проведению иммунокорректирующей терапии у новорожденных.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Абаева З.Р. // Влияние виферона на иммунитет новорожденных от матерей, инфицированных цитомегаловирусом и вирусом простого герпеса: Дисс. ... канд. мед. наук. – М., 2001.
2. Володин Н.Н., Дегтярева М.В. // Иммунология перинатального периода (проблемы и перспективы) // Педиатрия. – 2001. – №4. – С. 4–8.
3. Гриноу Анна, Осборн Джон, Сазерленд Шина. // Врожденные, перинатальные и неонатальные инфекции. М., Медицина, 2000. – 287 с.
4. Дегтярева М.В. // Функциональное состояние иммунной системы новорожденных детей при физиологическом и осложненном течении неонатального периода: природа иммунной адаптации: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2000. – 47 с.
5. Котов А.Ю. // Разработка диагностических тест-систем и их использование для изучения продукции провоспалительных цитокинов при воспалительных процессах: Дисс. ... канд. мед. наук. – СПб., 1999.
6. Малиновская В.В. // Новый отечественный комплексный препарат ВИФЕРОН® и его применение в перинатологии и педиатрии при инфекционной патологии. // Росс. вест. перинатол. и педиатр. – 1999. – т. 44, №3. – С. 36–43.
7. Перинатальные инфекции: Практич. пособие // Под ред. Сенчука А.Я., Дубоссарской З.М. – М.: МИА, 2005. – 318 с.
8. Радзинский В.Е., Чистякова М.Б. // TORCH-комплекс и его роль в перинатологии. // Акуш. и гинек. – 1992. – №8–12. – С. 4–7.
9. Сидорова И.С., Макаров И.О., Матвиенко Н.А. // Внутриутробные инфекции: Учебное пособие. – М.: МИА, 2006. – 176 с.
10. Сухих В.Т., Ванько Л.В., Кулаков В.И. // Иммунитет и генитальный герпес. – Н. Новгород, НГМА, 1997. – 224 с.
11. Таболин В.А., Володин Н.Н., Дегтярева М.В., Дегтярев Д.Н., Бахтияев К.К. // Актуальные вопросы перинатальной иммунологии. // Int. J. on Immunorehabilitation. – 1997. – №6. – С. 112–122.
12. Тареева Т.Г. // Перинатальные аспекты смешанной урогенитальной инфекции (патогенез, прогнозирование, профилактика): Автореф.дисс. ... д-ра мед. наук. – М., 2000. – 48 с.
13. Федотова А.В. // Профилактика и прогнозирование внутриутробной инфекции плода у беременных, страдающих урогенитальными и бронхолегочными заболеваниями. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – М., 1998. – 28 с.
14. Фризе К., Кахель В. // Инфекционные заболевания беременных и новорожденных. Пер. с нем. – М.: Медицина, 2003. – 424 с.
15. Hallman M. // Intrauterine infections and the fetus. // Duodecim. – 1999. – Vol. 115 (14). – P. 1437–1438.
16. Mladina N., Mehikis G., Pasic A. // TORCH infections in mothers as a cause of neonatal morbidity. // Med. Arch. – 2000. – Vol. 54 (5–6). – P. 273–276.
17. Raes M., Alliet P., Gillis P., Zimmermann A., et al // Lymphocyte subpopulations in healthy newborn infants: comparison of cord blood values with five days after birth. // J. Pediatr. – 1993. – 123 (3). – P. 465–467.



Алгоритм профилактики вертикальной трансмиссии и реализации перинатальной инфекции вирусов гепатитов С и В

К. М. Н. И.А. МОСКОВСКАЯ, К. М. Н. Г.Е. ХОЛОДНЯК, ВРАЧ-ИНФЕКЦИОНИСТ Н.В. РЫБАКОВА, К. М. Н. Р.С. ТРИФОНОВА /// Д. Б. Н., ПРОФЕССОР В.В. МАЛИНОВСКАЯ

ЦЕНТР ДЕТСКОЙ ГЕПАТОЛОГИИ, КАБИНЕТ ПРОФИЛАКТИКИ ВРОЖДЕННЫХ ГЕПАТИТОВ, УПРАВЛЕНИЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ, ТУЛА /// ГУ НИИЭМ ИМ. Н.Ф. ГАМАЛЕИ РАМН, МОСКВА



В связи со стабильно высоким уровнем инфицированности женщин фертильного возраста вирусами гепатитов С (HCV) и В (HBV) перинатальный путь передачи приобретает все большее значение. **Учитывая отсутствие единого методического подхода, обоснование и внедрение в повседневную практику алгоритма профилактики врожденных вирусных гепатитов становится все более актуальным.**

Особенности врожденной гепатитной инфекции (вероятность антенатального инфицирования, угроза тяжелой клинической формы острого и хронического гепатита, раннее формирование фиброза печени, резистентность к противовирусной терапии) требуют мероприятий, направленных на предупреждение передачи возбудителя от матери ребенку, и ранней диагностики трансмиссии с целью адекватной терапии [1, 5, 6].

Установлено, что значительное число детей, рожденных матерями – носителями HBV, при-

обретают хроническую инфекцию, несмотря на активную и пассивную иммунизацию. У 23% таких детей были выявлены мутантные формы HBV с заменой одной или более аминокислот в HBs Ag, чаще в позициях 142–145 [3]. Исследования мутантных форм в эксперименте продемонстрировали их жизнеспособность и патогенность. Следовательно, врожденная инфекция фактически иницируется мутантом HBV, вызывающим иные клинические проявления и исходы.

У детей, рожденных женщинами с HBs Ag и HBe Ag, формирование персистирующей HBs-антигемии документировано в 100%, у рожденных женщинами с HBs Ag и anti-HBe – в 10% [2]. Обнаружение у матери HBe Ag служит критерием риска трансмиссии. Учитывая циркуляцию HBe Ag – негативных штаммов, мы исследуем и DNA HBV [6]. Под нашим наблюдением находится 154 ребенка, рожденных женщинами с HBs-антигемией. Из 79 детей, обратившихся впервые в период с 2007 по март 2010 года (все в анамнезе получили вакцину против гепатита В), HBs Ag обнаружен у 6 (7,6%). Ни у одного из этих детей не были обнаружены прививочные антитела anti-HBs. У двух детей в возрасте до 1 года диагностирован острый гепатит, затяжное течение, у четырех – хронический гепатит В.

По данным обзоров мировой литературы, единого подхода к диагностике трансмиссии HCV нет, констатируется значимость вирусной нагрузки [4].

Под нашим наблюдением находилось 1007 детей, рожденных женщинами с маркерами вируса гепатита С. У всех детей и матерей исследовали

При врожденной HBV-инфекции более 98% детей формируют ее хроническое течение

По данным обзоров, единого подхода к диагностике трансмиссии HCV нет, констатируется значимость вирусной нагрузки

anti-HCV IgG, маркеры вирусов гепатита В, ВИЧ (с целью выявления микст-инфекции), биохимические пробы. У 74% женщин anti-HCV впервые выявлены во время данной беременности. RNA HCV исследована у 822 пар мать – ребенок. По показаниям проводили сонографию органов брюшной полости с определением количественных критериев степени фиброза печени, дуплексное сканирование. Информация о детях и их матерях заносилась в динамическую электронную базу данных, которая дополнялась по мере динамического наблюдения за детьми. Статистическую обработку осуществляли в среде пакета Statistica (StatSoft, USA).

ОСНОВАНИЕМ ДЛЯ ВЕРИФИКАЦИИ ДИАГНОЗА «ВРОЖДЕННЫЙ ГЕПАТИТ С» СЛУЖИЛИ:

- обнаружение маркеров вируса anti-HCV Ig G и RNA HCV у матери и у ребенка;
- повышение активности трансаминаз и другие биохимические признаки гепатита (диспротеинемия, повышение активности щелочной фосфатазы, др.);
- количественные показатели эхографии и доплерографии сосудов печени и селезенки;
- при необходимости результаты пункционной биопсии печени.

У 822 пар мать – ребенок исследована RNA HCV. Вертикальная трансмиссия вируса новорожденному с исходом в хронический гепатит С документирована у 40 (5%) детей этой группы. Кроме того, у 98 (12%) была диагностирована транзиторная виремия или острый гепатит С с исходом в выздоровление и элиминацию маркеров на



Женщинам с обнаруженными маркерами репликации вирусов гепатита рекомендован отказ от грудного вскармливания

фоне терапии, включающей α ИФН (ВИФЕРОН® Суппозитории ректальные) курсами от 2 до 4 месяцев.

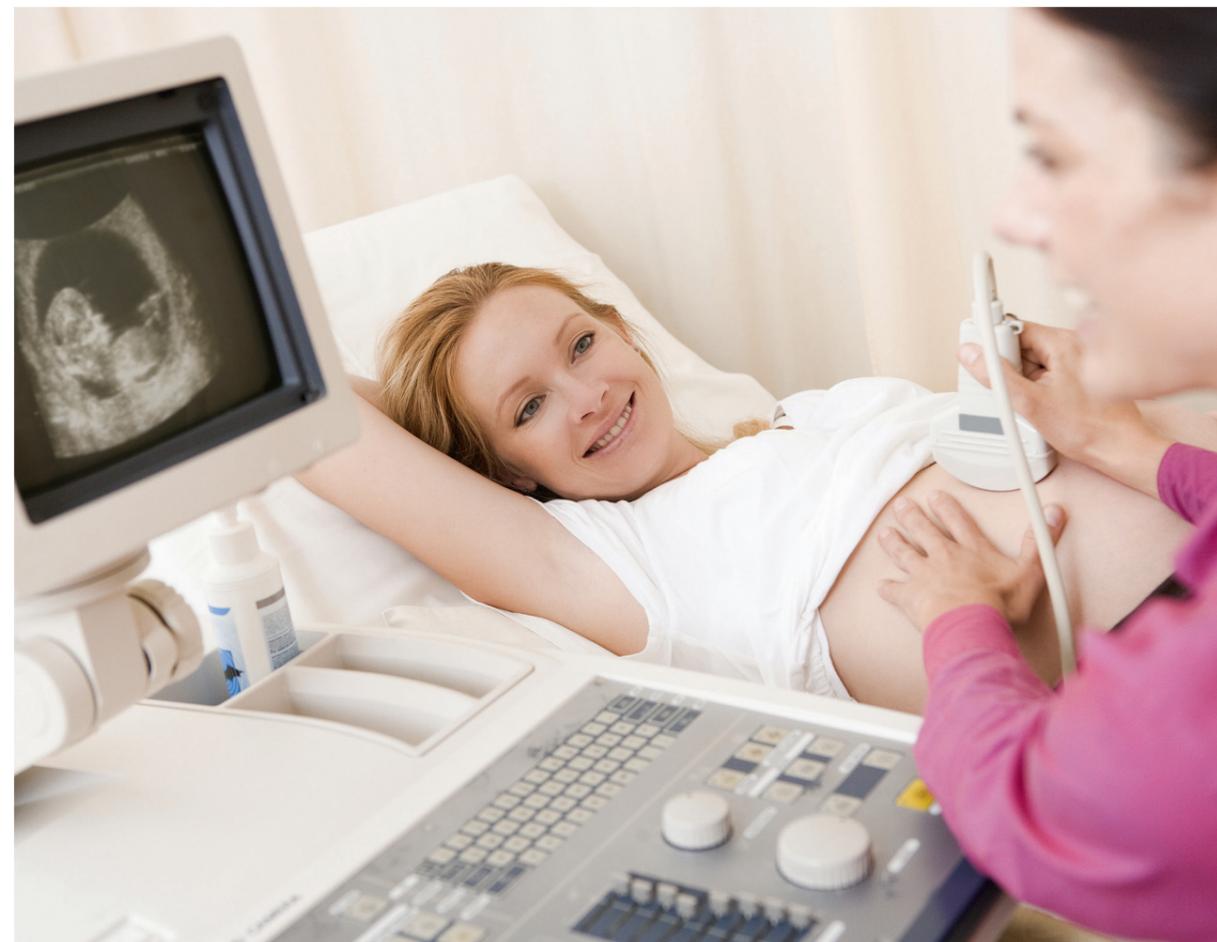
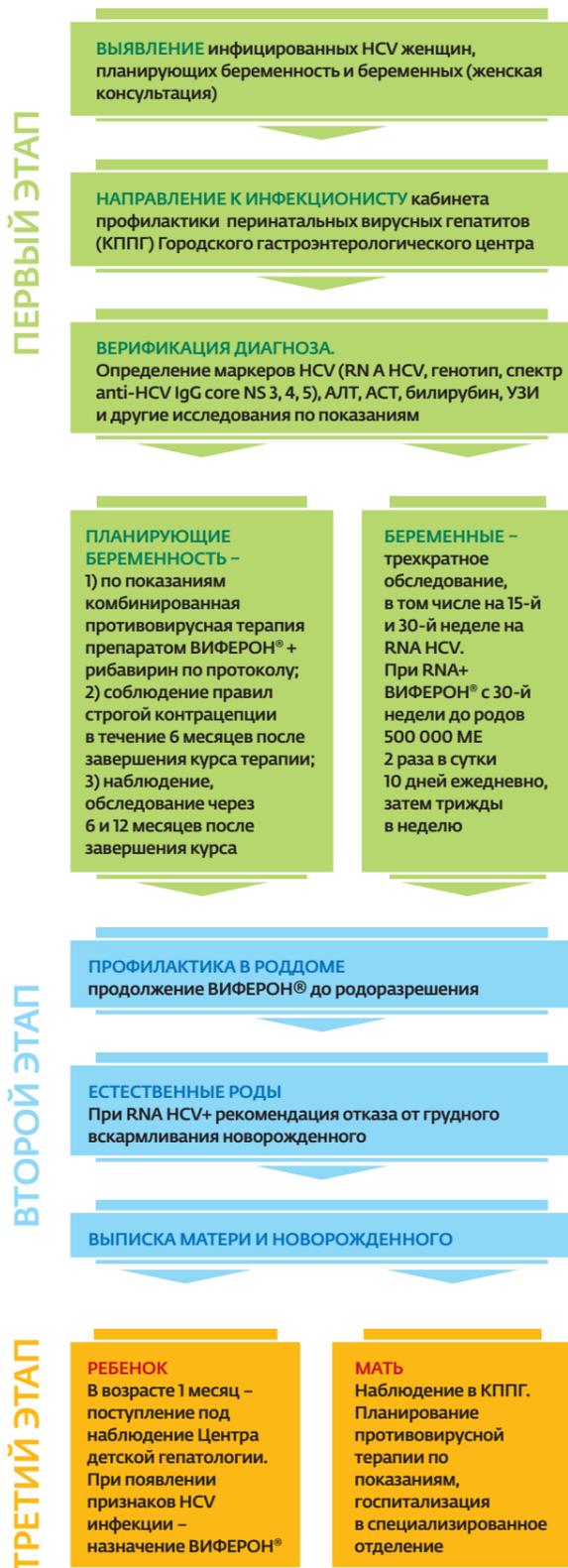
Из 822 матерей RNA HCV обнаружена у 396 (48,2%), генотип 1 – в 58% исследований, генотип 3 – в 38%, генотип 2 – в 3%, два генотипа – в 1%. Кроме того, у 56 (6,8%) обнаружены маркеры ВИЧ. Среди матерей, не вошедших в группу проведения алгоритма профилактики врожденных гепатитов (436 человек), RNA HCV обнаружена у 201 (46%). Среди вошедших в группу проведения алгоритма профилактики (386 человек) RNA HCV выявлена у 195 (51%).

Нами сформулированы факторы риска вертикальной передачи вируса гепатита С со стороны матери и показатели реализации перинатальной передачи у ребенка. Статистически значимы: обнаружение у матери во время беременности RNA HCV ($p=0,041$), генотип 1 ($p<0,00001$). Для констатации реализации перинатальной передачи у ребенка: высоко значимы обнаружение RNA HCV ($p<0,00001$), генотип 1 ($p<0,00000$), повышение в динамике концентрации специфических антител к структурным и неструктурным белкам HCV, повышение активности АЛТ и/или АСТ [1,5].

На основании нашего опыта работы мы предлагаем следующий алгоритм профилактики вертикальной трансмиссии и реализации перинатальной инфекции вирусов гепатитов С и В.

Первый этап: в женской консультации проводится скрининг планирующих беремен-

Схема. Общий алгоритм профилактики вертикального пути передачи HCV-инфекции



ность и беременных на anti-HCV IgG и HBs Ag, при обнаружении – направление в кабинет профилактики перинатальных гепатитов (КППГ) [5]. Верификация диагноза у беременных при постановке на учет и на 30-й неделе проводится на основании результатов определения в динамике маркеров репликации вирусов, биохимических проб, УЗИ. При обнаружении anti-HCV определяется RNA HCV и проводится генотипирование, при HBs-антигемии – выявление DNA HBV, HBe Ag. Женщинам фертильного возраста, больным хроническим вирусным гепатитом, по показаниям до наступления планируемой беременности проводится противовирусная терапия, что снижает риск инфицирования младенца. Во время лечения и в течение 6 месяцев после проведенной противовирусной терапии женщина должна соблюдать правила строгой контрацепции [7]. Беременным с маркерами репликации вирусов гепатитов 1 раз в 3 месяца или по показаниям

Противовирусная терапия до наступления беременности снижает риск инфицирования младенца

проводится биохимический анализ, результаты учитываются в процессе ведения инфекционистом-гепатологом КППГ и гинекологом женской консультации. С 30-й недели назначается α -интерферон в суппозиториях (ВИФЕРОН®) в дозе 500 000 МЕ 2 раза в сутки, вначале 10 дней ежедневно, затем трижды в неделю до родоразрешения.

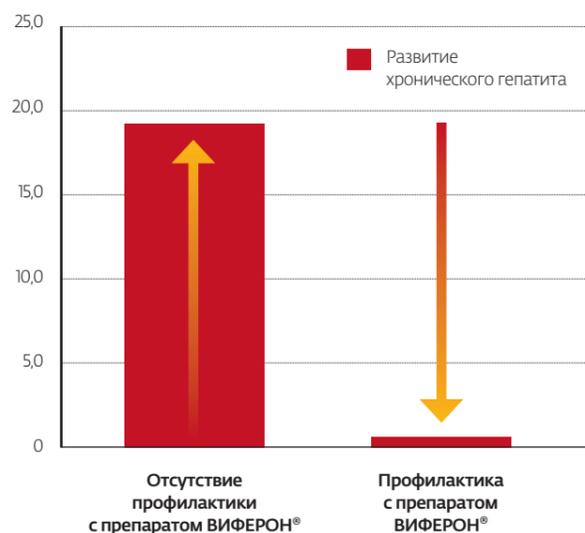


Второй этап: по нашим данным, по критерию Пирсона ($p=0,28$), по точному критерию Фишера ($p=0,48$), коэффициенту Спирмена ($R=-0,07$, $p=0,28$) влияние кесарева сечения на вероятность вертикальной трансмиссии RNA HCV статистически незначимо, то есть репликативная фаза хронического гепатита С не является противопоказанием для естественных родов.

Женщинам, у которых во время беременности обнаруживаются маркеры репликации вирусов гепатитов, рекомендован отказ от грудного вскармливания.

Третий этап обеспечивается с момента выписки матери и новорожденного. Ребенок поступает с возраста 1 месяц под наблюдение Центра детской гепатологии, при появлении признаков инфицирования получает противовирусную терапию α -интерфероном (ВИФЕРОН® Суппозитории ректальные) и терапию по показаниям. Дети, рожденные женщинами с HBs-антигенемией, получают вакцинопрофилактику по схеме 0 (при рождении), 1, 2, 12 месяцев с исследованием биохимических проб и HBs Ag в 3,6 и 13 месяцев, определением концентрации прививочных антител anti-HBs в поствакцинальном скрининге или при нарушениях схемы.

Рисунок. Влияние профилактики препаратом ВИФЕРОН® на количество случаев развития хронического гепатита у детей, рожденных женщинами с положительной RNA HCV, %



Из числа детей, рожденных женщинами с положительной RNA HCV, не получивших меры профилактики по программе общего алгоритма ($n=201$), хронический гепатит диагностирован у 39 (19,4%). Из числа детей, рожденных женщинами с поло-

жительной RNA HCV и получивших меры профилактики по программе алгоритма ($n=195$), хронический гепатит С сформировался у 1 (0,5%).

Выводы:

- Показатели трансмиссии и реализации инфекции HCV следует учитывать исходя из числа матерей с ХГС в фазе репликации. Среди наших пациентов эта цифра составила 10% (исход в хронический врожденный гепатит С у 40 из 396 новорожденных).
- Мероприятия, обеспечивающие снижение риска передачи HCV и HBV:
 - Женщинам, планирующим беременность, – комплексная противовирусная терапия до беременности. В случае репликативной фазы гепатита ИФН-профилактика (ВИФЕРОН® Суппозитории ректальные). Во время беременности и родов избегать использования пренатальных диагностических методик; отказ от грудного вскармливания.
 - Новорожденным – наблюдение в Центре гепатологии, при появлении признаков вертикальной трансмиссии – терапия с применением препарата ВИФЕРОН® Суппозитории ректальные; индивидуальный график вакцинации, исключение живых вакцин.

У детей, рожденных женщинами с RNA HCV ($n=396$), исходы перинатального контакта были следующими. Из числа пар мать – ребенок, не прошедших через кабинет профилактики врожденных гепатитов и не получивших меры профилактики ($n=201$),

Для снижения риска вертикальной передачи HCV и HBV с 30-й недели гестации при репликативной фазе гепатита показана терапия препаратом ВИФЕРОН®

врожденный хронический гепатит С документирован у 39 (19,4%) детей. Из 195 пар, получивших алгоритм профилактики, хронический гепатит С документирован у 1 ребенка (0,5%).

Использованный нами в повседневной практике общий алгоритм профилактики вертикальной трансмиссии и реализации инфекции вируса гепатита С в клинической форме врожденного хронического гепатита С оказался эффективным и может быть рекомендован для применения службами родовспоможения и детства.

ЛИТЕРАТУРА:

1. **Московская И.А.** // Болезни печени у детей. // Тула, Гриф, 2007. – 536 с.
2. **Кузин С.Н.** // Сравнительная эпидемиологическая характеристика гепатитов с парентеральным механизмом передачи возбудителей в России и некоторых странах СНГ // Автореф. дис. докт. мед. наук. – М., 1998. – 52 с.
3. **Naiian O.V., Stevens C.E., Taylor P.E., Margolis H.S.** // Hepatitis B virus (HBV) antibody resistant mutants among mothers and infants with chronic HBV infection. In Viral hepatitis and liver disease // Turin, Edizioni Minerva Medica, 1997. – 132-4.
4. **Latifa T.F., Susan M. King, and Eve A. Roberts** // Mother-to-infant transmission of hepatitis C virus. Concise Review. // Hepatology Vol. 34, № 2, August 2001. – P. 223–229.
5. **Холодняк Г.Е., Павлов Ч.С., Московская И.А. с соавт.** // Организация работы по профилактике врожденных гепатитов в условиях крупного города // В сб: Высотехнологические и инновационные методы диагностики и лечения социально значимых заболеваний в гастроэнтерологии. / Ростов-на-Дону, 2009. – С. 246–248.
6. **Рыбакова Н.В., Грачевский В.Н., Чистова Л.В., Михайловская Н.И.** // Врожденный гепатит В. // Там же. – С. 238–242.
7. **Uma Mahadevan, Sunanda Kane.** Рекомендации Института Американской гастроэнтерологической ассоциации по медикаментозному лечению заболеваний желудочно-кишечного тракта у беременных. // Клиническая гастроэнтерология и гепатология. Русское издание. / № 6. – Ноябрь-декабрь 2008, том 1. – С. 426–431.



Применение препарата ВИФЕРОН® в III триместре беременности с целью профилактики вертикальной передачи вируса папилломы человека

Н.И. ТАПИЛЬСКАЯ, И.Н. ВОРОБЦОВА, С.Н. ГАЙДУКОВ ///

САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ ПЕДИАТРИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ, САНКТ-ПЕТЕРБУРГ, РОССИЯ



Папилломавирусная инфекция гениталий встречается у 44,3% пациенток, обращающихся к гинекологу по различным причинам. Вероятность самопроизвольной элиминации вируса при носительстве ВПЧ и возможность спонтанной регрессии как субклинических, так и клинических форм ПВИ склоняет ряд исследователей и клиницистов к наблюдательной тактике [1-2]. Однако вирус папилломы человека на сегодняшний день не считается нормальным представителем влагалищного биоценоза и относится к патогенным. Опубликованные в 2005 году данные мета-анализа девяти крупных исследований, включивших более 2 тысяч беременных женщин и новорожденных, продемонстрировали возможность вертикальной трансмиссии вируса в процессе родового акта. Активно изучается вероятность трансплацентарного пути передачи вируса от матери к плоду [4-6]. Респираторный папил-

ломатоз, вызываемый ВПЧ 6-го и 11-го типов, имеет тяжелое течение у маленьких детей с склонностью к рецидивированию. В 75–87% случаев манифестация ювенильного респираторного папилломатоза (ЮРП) регистрируется в первые 5 лет жизни, что, вероятно, связано с функциональной незрелостью иммунной системы. Около 5–6% детей, страдающих этой инфекцией, составляют дети от 6 месяцев до 1 года, а 45% – до 3 лет.

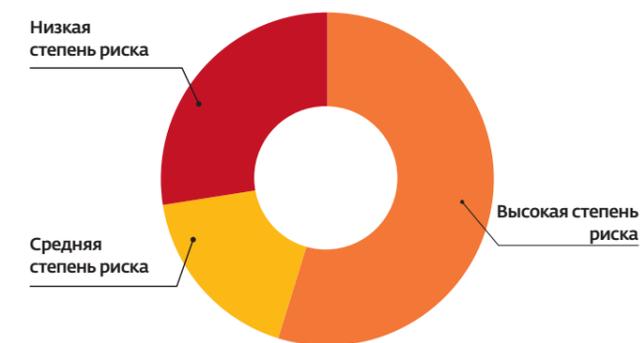
МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами было обследовано 124 женщины в III триместре беременности с различными субклиническими и клиническими формами папилломавирусной инфекции, находившиеся на учете в женской консультации №38 г. Санкт-Петербурга.

Диагноз папилломавирусной инфекции ставился на основании визуального гинекологического осмотра, кольпоскопии, цитологических мазков с влагалищной части шейки матки, а также при положительном результате полимеразной цепной реакции (ПЦР), полученном при соскобе с шейки матки. Верификация ДНК ВПЧ проводилась с помощью метода ПЦР и реакции транскрипционной амплификации NASBA-Real-time. Технология транскрипционной амплификации NASBA имеет несомненные преимущества для практики, так как она позволяет определить клинически значимую концентрацию вируса в ткани, что определяет тактику врача в каждой конкретной ситуации. При использовании метода ПЦР нами было обнаружено, что 87 (67,7%) беременных в III триместре беременности были инфицированы вирусом папилломы человека. Однако уточняющая диагностика методом NASBA-Real-time позволила оценить результаты как клинически значимые только у 41 (32,3%) из 87 беременных. Нами принимался во внимание тот факт, что цитологическая картина, характеризующая изменения клеток по типу дисплазии, может быть обусловлена воспалительными процессами на шейке матки.

Нами также была оценена цитотоксическая активность НК-клеток у женщин на 32–34-й неделе беременности. Методом проточной цитофлюорометрии мы определяли содержание НК-клеток в периферической крови.

Диаграмма. Типы вируса папилломы человека, выявленные у беременных в III триместре



Нами также были обследованы новорожденные, рожденные от инфицированных матерей, и дети, рожденные от здоровых женщин (контрольная группа). Исследование на ВПЧ проводилось сразу после рождения ребенка и на 5-й день жизни. Материал забирался стерильным ватным концом зонда из ротовой полости, вульвы, наружной генитальной области.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

У обследованных пациенток были выявлены следующие типы вируса: 16, 18, 31, 33, 39, 45, 58, 56, 66, 6, 11. Результаты типирования ВПЧ приведены на диаграмме.

В основной группе выявилось, что 6 из 41 (14,6%) новорожденного инфицированы ВПЧ. К контрольной группе были отнесены дети, рожденные от матерей, признанных в результате обследования здоровыми. В контрольной группе инфицированных детей не обнаружено. Соответствие между типами ВПЧ мать – новорожденный представлено в таблице. Интерпретация результатов соответствия типов ВПЧ у матери и новорожденного, по-видимому, ограничена возможностями метода полимеразной цепной реакции, что подчеркивает необходимость стандартизации методов диагностики данного вида инфекции.

Показано, что у большинства женщин с клиническими и субклиническими формами ПВИ диагностируются те или иные нарушения клеточного и гуморального звеньев иммунной системы. Достоверное снижение функцио-



Таблица. Соответствие типов вируса папилломы человека, выявляемых у инфицированной матери и новорожденного методом ПЦР

Тип ВПЧ	
мать	новорожденный
16	16
33, 45, 58	45
11	11
11	11
59, 31	59
6	6

нальной активности НК-клеток имело место у беременных с клинической формой папилломавирусной инфекции.

Лечение папилломавирусной инфекции у беременных проводилось препаратом ВИФЕРОН® 500 000 МЕ по одному суппозиторию 2 раза в день в течение 10 дней, затем по одному суппозиторию 2 раза в день 2 раза в неделю до момента родоразрешения. ВИФЕРОН® 500 000 МЕ (суппозитории) представляет собой рекомбинантный интерферон $\alpha/2\beta$ (500 000 МЕ) в комплексе с мембраностабилизирующими и антиоксидантными препаратами – 2,5 мг токоферола ацетата и 22 мг аскорбиновой кислоты. Данная комбинация позволяет значительно

повысить эффективность препарата и исключить возможные побочные проявления, что обеспечивает возможность его применения у беременных. ВИФЕРОН® является первым зарегистрированным в России препаратом из класса рекомбинантных интерферонов, разрешенным Государственным фармакологическим комитетом МЗ РФ для лечения беременных женщин.

Интерфероны имеют непосредственную противовирусную активность. В результате активации внутриклеточных ферментных систем происходит блокирование синтеза вирусных нуклеиновых кислот и белков, что приводит к прекращению размножения вирусов. Кроме того, **интерфероны регулируют активность неспецифического звена иммунитета.** Под действием интерферонов происходит активация системы естественных киллеров и фагоцитоза. Препараты интерферона в форме суппозитория особенно важны для лечения папилломавирусной инфекции. Это объясняется прежде всего часто встречающейся сопутствующей генитальной инфекцией. Терапевтическое действие препарата ВИФЕРОН® обеспечивается не только эффектами входящего в его состав интерферона, а всем комплексом компонентов, взаимно дополняющих функции друг друга. Эффект антиоксидантов заключается в пролонгации циркуляции интерферона в русле крови и усилении его активности. Более того, **ВИФЕРОН® не только осуществляет заместительную интерферонотерапию, но и обладает свойством активизировать функционирование эндогенной системы интерферона.** Входящие в состав препарата рекомбинантный интерферон и антиоксиданты проникают через слизистые оболочки и через кровоток попадают в ткани – мишени [3].

Лечение препаратом ВИФЕРОН® 500 000 МЕ по предложенной схеме в течение 4 недель было проведено нами 49 беременным женщинам с папилломавирусной инфекцией (основная группа) одновременно с интравагинальным применением противовирусного препарата Эпиген. В контрольной группе ВИФЕРОН® не использовался. **В результате обследования новорожденных основной группы инфицированных не обнаружено.** В контроль-



ной группе у 4 из 27 (14,8%) новорожденных был обнаружен вирус папилломы 33, 11, 59, 6 типов. Следует отметить, что применение препарата ВИФЕРОН® у женщин в III триместре дает более быстрый противовирусный эффект, чем в контроле. Вероятно, сочетание противовирусного препарата и препарата ВИФЕРОН® приводит к синергическому эффекту. Более того, лечение препаратом ВИФЕРОН® 500 000 МЕ в течение 4 недель восстанавливало функциональную активность НК-клеток у беременных с клиническими формами проявления папилломавирусной инфекции.

ВЫВОДЫ

Таким образом, с практической точки зрения представляется важным обследование и лечение беременных женщин с субклиническими и клиническими проявлениями папилломавирусной инфекции. **Применение препарата ВИФЕРОН® 500 000 МЕ в виде суппозитория в лечении данного контингента беременных, помимо выраженного терапевтического эффекта, предотвращает вертикальную передачу ВПЧ, что означает неоспоримую возможность профилактики заболеваний, вызываемых вирусом папилломы человека.**

ЛИТЕРАТУРА:

1. Роговская С.И. // Папилломавирусная инфекция у женщин и патология шейки матки. – М., ГЭОТАР-Медиа, 2005. – С. 144.
2. Прилепская В.Н. // Генитальные инфекции и патология шейки матки. – Омск, 2004. – С. 124.
3. Алферов В.П., Ариненко Р.Ю., Аникин В.Б., Малиновская В.В. // Система интерферона и интерферонотерапия: новые возможности и перспективы // Российский семейный врач. – №1. – 1998. – С. 35–41.
4. Medeiros L.R., Ethur A.B.M., Zanini R.R. // Vertical transmission of the human papillomavirus: a systematic quantitative review // Cad. Saude Publica, Rio de Janeiro. – 2005. – V. 21 (4). – P. 1006–1015.
5. Smith E.M., Ritchie J.M., Yankowitz J. // Human papillomavirus and types in newborns and parents // Sexually transmitted diseases. – №1. – 2004. – V. 31. – P. 57–62.
6. Wolda Ch., Huber A., Hudelist G. // Prevalence of cervical and intrauterine human papillomavirus infection in the third trimester in asymptomatic women // J. Soc. Gynec. Investig. – 2005. – V. 12. – P. 444–454.

ВИФЕРОН® – первый из рекомбинантных интерферонов в России, который разрешен для лечения беременных



Мониторинг беременности: стратегия и тактика ведения

КАЧЕСТВЕННОЕ, ГАРАНТИРОВАННОЕ ГОСУДАРСТВОМ МЕДИЦИНСКОЕ СОПРОВОЖДЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ – НЕОТЪЕМЛЕМАЯ ЧАСТЬ ЗАБОТЫ О БУДУЩЕМ СТРАНЫ. РУКОВОДСТВОМ К ДЕЙСТВИЮ ДЛЯ РОССИЙСКОГО ВРАЧА АКУШЕРА-ГИНЕКОЛОГА СЕГОДНЯ ЯВЛЯЕТСЯ ПРИКАЗ МЗ РФ №572Н ОТ 01.11.2012 ПО ОКАЗАНИЮ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ПО ПРОФИЛЮ «АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ» (ЗА ИСКЛЮЧЕНИЕМ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ). РАЗДЕЛЫ ЭТОГО ДОКУМЕНТА, КАСАЮЩИЕСЯ БАЗОВОГО СПЕКТРА ОБСЛЕДОВАНИЯ БЕРЕМЕННЫХ, КОММЕНТИРУЕТ ДОКТОР МЕДИЦИНСКИХ НАУК, ДОЦЕНТ КАФЕДРЫ АКУШЕРСТВА, ГИНЕКОЛОГИИ И ПЕРИНАТОЛОГИИ ЛЕЧЕБНОГО ФАКУЛЬТЕТА ПЕРВОГО МГМУ ИМЕНИ И.М. СЕЧЕНОВА **ПАВЕЛ ВАЛЕРЬЕВИЧ БУДАНОВ.**



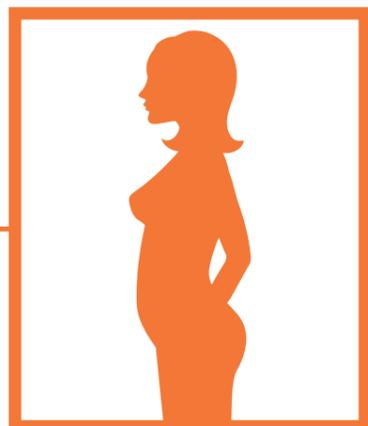
Жизнь человека в среднем состоит из 28 тыс. дней. Качество его жизни закладывается в первые семь дней после оплодотворения и имплантации яйцеклетки и в 70 дней первого триместра беременности. Поэтому комплексный скрининг беременной для раннего выявления скрытых проблем со здоровьем обеспечивает успешное течение беременности и главный ее результат – рождение здорового ребенка.

Задача врача в этот период – наблюдать за течением беременности и вовремя вносить коррективы, которые позволят женщине выносить и родить здорового ребенка. Зачем я повторяю эти, казалось бы, азбучные истины? Ну, наверное, затем, что многие специалисты «грешат» тем, что с первых же недель назначают беременной массу препаратов, как биологически активных добавок, так и лекарственных средств, которые якобы помогают ей лучше переносить беременность. Но медикаментозная и иная помощь нужна только в особых случаях, для применения в группах риска, когда у женщины (например, в случае ЭКО) остается мало шансов родить ребенка, и тогда во что бы то ни стало этот шанс

нужно повысить. Или когда внутриутробные инфекции угрожают здоровью будущего ребенка... Если же у женщины физиологическая беременность, наступившая естественным путем, «лечить» и «корректировать» этот процесс не нужно.

Нужно лишь вовремя заметить признаки осложнения течения, желательного на самых ранних этапах беременности. Врачу особенно внимательно необходимо быть в третьем триместре, когда, по статистике, возможность развития осложнений особенно высока. Не нужно ждать, когда женщина скажет, например, о том, что у нее отеки, – внимательный врач заметит это по косвенным признакам и сам задаст нужные, «прицельные» вопросы, которые подчас помогают не только справиться с сиюминутными проблемами, но и сохранить здоровье и жизнь как матери, так и ее ребенка.

Сегодня базовый спектр медицинского сопровождения беременных открывает врачу большие возможности оценки рисков, качественного наблюдения и формирования правильного плана родоразрешения, нужно лишь грамотно им пользоваться, принимая во внимание некоторые нюансы, на которых подробнее я остановлюсь ниже.



БЕРЕМЕННОСТЬ 0–12 НЕДЕЛЬ



БЕРЕМЕННОСТЬ 12–24 НЕДЕЛИ



БЕРЕМЕННОСТЬ С 24-Й НЕДЕЛИ ДО РОДОВ

БЕРЕМЕННОСТЬ 0–12 НЕДЕЛЬ

A1 – обследование в I триместре (и при первой явке)
Базовый спектр обследования беременных женщин (Приказ МЗ РФ № 572н)

СБОР АНАМНЕЗА
Общее физикальное обследование, антропометрия. Измерение размеров таза. Осмотр шейки матки, влагалищное исследование. Назначение лабораторных и инструментальных исследований, направление на консультации смежных специалистов.

АНАЛИЗЫ КРОВИ И МОЧИ
Определение основных групп крови (А, В, 0) и резус-принадлежности; биохимический скрининг уровней сывороточных маркеров: связанный с беременностью плазменный протеин А (РАРР-А) и свободная β-субъединица хорионического гонадотропина (далее – бета-ХГ) (11–14 неделя); определение антител к бледной трепонеме (*Treponema pallidum*) в крови, определение антител классов М, G к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-1 и ВИЧ-2 в крови, определение антител классов М, G к антигену вирусного гепатита В и вирусному гепатиту С в крови.

МИКРОСКОПИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ОТДЕЛЯЕМОГО
женских половых органов на гонококк, микроскопическое исследование влагалищного отделяемого на грибы рода кандиды.

КОНСУЛЬТИРОВАНИЕ
терапевтом, офтальмологом, отоларингологом, стоматологом.

УЗИ органов малого таза (11–14 неделя).

ЭКГ по назначению терапевта.

ПАВЕЛ БУДАНОВ:
Главная задача врача акушера-гинеколога в первом триместре беременности – собрать анамнез, грамотно интерпретировать данные исследований, получить результаты консультаций врачей смежных специальностей, и к 12–14-й неделе иметь четкое понимание, к какой группе – физиологически протекающей беременности или группе риска – относится его пациентка, потому что от этого зависит тактика работы во втором триместре. Хочу обратить внимание коллег, что первый пренатальный скрининг (двойной тест) проводится только в интервале 9–12 недель. Если первая явка состоялась позже этого срока, проводится уже второй пренатальный скрининг (тройной тест) на сроке 15–18 недель. Первый скрининг в этот период делать уже не нужно. У тех женщин, что своевременно (в период 5–8 недель) встали на учет, проводится только первый скрининг в оговоренные в Приказе МЗ сроки. Напомню, что если в результате проведенного исследования обнаруживаются аномалии, специалист обязан направить женщину в медико-генетический центр на пренатальный консилиум.

A1, A2, A3 ОСМОТРЫ И КОНСУЛЬТАЦИИ (при физиологически протекающей беременности):

врача акушера-гинеколога – не менее семи раз;
врача-терапевта – не менее двух раз;
врача-стоматолога – не менее двух раз;

врача-оториноларинголога, врача-офтальмолога – не менее одного раза (не позднее 7–10 дней после первичного обращения в женскую консультацию);
других врачей-специалистов – по показаниям, с учетом сопутствующей патологии.

При осложненном течении беременности и сопутствующей патологии частота, кратность осмотров и консультаций врача акушера-гинеколога и врачей-специалистов определяется индивидуально.

БЕРЕМЕННОСТЬ 12–24 НЕДЕЛИ

A2 – обследование во II триместре
Базовый спектр обследования беременных женщин (Приказ МЗ РФ № 572н)

ПЕРВАЯ ЯВКА (СМ. СХЕМУ А-1*)

АНАМНЕЗ
Общее физикальное обследование органов дыхания, кровообращения, пищеварения, мочевыводящей системы, молочных желез. Определение окружности живота, высоты дна матки (далее – ВДМ), тонуса матки, пальпация плода, аускультация плода с помощью стетоскопа.

АНАЛИЗЫ КРОВИ И МОЧИ
Общий (клинический) анализ крови развернутый. Общеклинический анализ мочи. Для исключения бессимптомной бактериурии (наличие колоний бактерий более 10⁵ в 1 мл средней порции мочи, определяемое культуральным методом без клинических симптомов) всем беременным женщинам однократно во время беременности (после 14 недель) посев средней порции мочи.

УЗИ плода (18–21 неделя).

ПАВЕЛ БУДАНОВ:
Во втором триместре гестации эмбрион становится плодом, клинически значимо увеличивается нагрузка на организм матери, а у врача появляются новые возможности оценки состояния плода. В первую очередь к ним нужно отнести пренатальную диагностику и оценку функционального состояния фетоплацентарной системы. Задача акушера-гинеколога в этот период – тщательное наблюдение, оценка анализов, состояния матери, результатов консультаций у смежных специалистов, при необходимости – уточнение анамнеза. Особое внимание необходимо уделить данным, полученным при УЗИ плода (наличие 4-камерного сердца, газового пузыря желудка, оценка состояния конечностей, позвоночника, наличие мочевого пузыря, оценка состояния почек и т. д.). Если к концу второго триместра женщина по состоянию здоровья причислена к той или иной группе риска, с 22-й недели начинаем формировать план родоразрешения.

БЕРЕМЕННОСТЬ С 24-Й НЕДЕЛИ ДО РОДОВ

A3 – обследование в III триместре
Базовый спектр обследования беременных женщин (Приказ МЗ РФ № 572н)

ПЕРВАЯ ЯВКА (СМ. СХЕМУ А-1*)

СБОР АНАМНЕЗА
Общее физикальное обследование органов дыхания, кровообращения, пищеварения, мочевыводящей системы, молочных желез. Определение окружности живота, ВДМ, тонуса матки, пальпация плода, аускультация плода с помощью стетоскопа. После 32 недель беременности определяют положение плода, предлежащую часть.

АНАЛИЗЫ КРОВИ И МОЧИ
Определение антител к бледной трепонеме (*Treponema pallidum*) в крови, определение антител классов М, G к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-1 и ВИЧ-2 в крови, определение антител классов М, G к антигену вирусного гепатита В и вирусному гепатиту С в крови.

МИКРОСКОПИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ОТДЕЛЯЕМОГО
женских половых органов на гонококк, микроскопическое исследование влагалищного отделяемого на грибы рода кандиды.

Скрининговое УЗИ ПЛОДА на сроке 30–34 недели с доплерометрией, кардиотокография (далее – КТГ) плода после 33 недель.

ПАВЕЛ БУДАНОВ:
Так как большинство осложнений гестации проявляется именно в третьем триместре, он требует от врача особого внимания. Это фаза, когда наблюдение должно сменяться активным ведением. Акушер-гинеколог обязан задавать пациентке «прицельные» вопросы: нет ли отеков, не болит ли периодически голова и т. д., строго следить за артериальным давлением. По опыту, именно активная тактика позволяет избежать большинства проблем, сформировать правильный план родоразрешения.



Практические вопросы ведения беременных с ИППП

В РОССИИ – БЕБИ-БУМ. ВПЕРВЫЕ ЗА ДВА ДЕСЯТИЛЕТИЯ В 2013 ГОДУ РОЖДАЕМОСТЬ В СТРАНЕ ВЫШЛА НА «ПОЛОЖИТЕЛЬНОЕ САЛЬДО». ЭТОТ ФАКТ НЕ МОЖЕТ НЕ РАДОВАТЬ, ХОТЯ И ПРИБАВЛЯЕТ РАБОТЫ ГИНЕКОЛОГАМ, УВЕРЕН ПРОФЕССОР **МИХАИЛ АЛЕКСАНДРОВИЧ ГОМБЕРГ**, Д. М. Н., ГЛАВНЫЙ НАУЧНЫЙ СОТРУДНИК МОСКОВСКОГО НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОГО ЦЕНТРА ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИИ И КОСМЕТОЛОГИИ, ЧЛЕН ROYAL COLLEGE OF PHYSICIANS (RCR), ЧЛЕН АМЕРИКАНСКОЙ АКАДЕМИИ ДЕРМАТОЛОГИИ (AAD), ЧЛЕН ЕВРОПЕЙСКОЙ АКАДЕМИИ ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИИ (EADV), СТАРШИЙ СОВЕТНИК МЕЖДУНАРОДНОГО СОЮЗА ПО БОРЬБЕ С ИНФЕКЦИЯМИ, ПЕРЕДАВАЕМЫМИ ПОЛОВЫМ ПУТЕМ (IUSTI), ПРЕЗИДЕНТ ГИЛЬДИИ СПЕЦИАЛИСТОВ ПО ИППП «ЮСТИ.РУ».



Среди проблем, которые способны помешать рождению здоровых детей, нельзя недооценивать инфекции, в том числе те, что передаются половым путем (ИППП). К счастью, сегодня у врачей есть в арсенале эффективная диагностика, которая позволяет своевременно выявлять и назначать лечение этих инфекций. О том, как поступать врачу акушеру-гинекологу, столкнувшемуся с выявлен-

ными при обследовании пациентки ИППП, мы и беседуем с профессором Михаилом Александровичем ГОМБЕРГОМ.

Михаил Александрович, какова ситуация с инфекциями, передаваемыми половым путем, в нашей стране?

Официальные данные говорят, что после эпидемии 1990-х годов ситуация значительно улучшилась, но цифры все равно остаются тревожными:

по самым скромным подсчетам, «наши» показатели по такому известному заболеванию с половым путем передачи, как сифилис, в 10 раз выше среднеевропейских. А эта инфекция может быть маркером ситуации и с другими ИППП.

Получается, что врач акушер-гинеколог, к которому женщина приходит при планировании беременности или уже будучи беременной, оказывается на передовой борьбы с ИППП?

Да, можно и так сказать. Беременеют в основном молодые, а именно молодой возраст является важным фактором риска для подобных инфекций. В план контроля беременности (подробнее об этом на стр. 36-37. – Прим. ред.) в обязательном порядке входит обследование на ИППП, которые могут угрожать развитию эмбриона/плода.

Наличие у пары, планирующей беременность, ИППП может помешать и зачатию ребенка, и нормальному течению беременности и родов. Поэтому если женщина приходит к врачу, еще только планируя беременность, лечение правильнее всего провести именно в этот период, а не когда беременность уже наступила. Ведь в случае обнаружения инфекции врач имеет возможность назначить пациентке соответствующее лечение без оглядки на возможный вред для плода. Совсем другая история начинается – и для России это очень характерно, – если пациентка уже беременна...

Среди акушеров-гинекологов нередко можно слышать мнение, что с хламидиозом и некоторыми другими заболеваниями вполне возможно выносить беременность, а вот лечение может «плохо отразиться» на ребенке...

У нас часто с гинекологами такие споры бывают: начинать или не начинать лечение, скажем, хламидиоза у беременной. «А вдруг препараты плохо действуют на плод?» – такими бывают порой аргументы коллег. Эти опасения вполне оправданны. К чему лишние назначения в этот ответственный период? Весь вопрос в том, насколько опасна инфекция и насколько безопасно лечение. Накоплен большой клинический мировой опыт, который доказывает, что хламидийная инфекция ведет к серьезным осложнениям самой беременности: страдает плод, возникают послеродовые осложнения у инфицированной хламидиями матери. А применение современных методов лечения хламидиоза при беременности безопасно и обеспечивает значительное снижение риска развития всех этих

осложнений. Например, в европейских рекомендациях по ведению пациентов с хламидийной инфекцией, представленных на официальном сайте Международного союза по борьбе с инфекциями, передаваемыми половым путем (IUSTI), четко написано, что нелеченая хламидийная инфекция как раз и дает достоверно более высокие риски формирования воспалительных изменений в организме матери, приводящих к осложнению родов и послеродового периода, снижению веса новорожденного и прочих нежелательных факторов. Поэтому я не устаю в своих выступлениях напоминать, что если научные исследования что-то доказали, а врач, несмотря на это, испытывает сомнения, стоит все-таки довериться науке. Иначе прогресс в медицине вообще невозможен. Это общий принцип и, разумеется, касается не только хламидий.

Итак, ваше мнение...

ИППП даже во время беременности нужно лечить обязательно! Но только так, чтобы действительно помочь пациентке, а не навредить ни ей, ни плоду. Здесь очень важен взвешенный и адекватный подход к подбору лекарственных средств, основанный на принципах доказательной медицины. Возьмем, скажем, генитальный герпес. Например, доказано, что ацикловир можно применять во время беременности, но только при строгой оценке соотношения необходимости применения препарата и возможного риска для плода. Поэтому желательно применять его только на поздних сроках. Однако сегодня в нашем распоряжении есть препараты интерферона, скажем, ВИФЕРОН®, который, как было доказано, можно безопасно применять при беременности начи-

Наличие ИППП у пары может помешать зачатию ребенка, нормальному течению беременности и родов



ная уже с 14-й недели. Имея в своем распоряжении рекомбинантный интерферон, мы можем использовать его при любых вирусных инфекциях: при герпесе, ОРВИ и других инфекционных заболеваниях. В других странах препараты альфа- и гамма-интерферонов тоже используются для лечения вирусных инфекций, но их применение ограничено ценой: они очень дороги и назначают их только при крайне тяжелых вирусных патологиях. ВИФЕРОН® в отличие от импортных аналогов в смысле цены вполне доступен.

И вы считаете, что российским докторам нужно как можно шире использовать эту уникальную возможность?

Да, я считаю именно так. Единственное, нужно помнить, что синтезировать молекулу интерферона – это еще не значит создать безопасный работающий препарат. В своей практике я применяю ВИФЕРОН®, причем начал работать с ним давно, еще во времена подготовки сначала кандидатской, а затем докторской диссертаций, которые были посвящены хламидийной инфекции. Докторская диссертация касалась проблемы персистирующей хламидийной инфекции. В ней было показано, что только комбинация антибиотиков с альфа-интерфероном (мы использовали как раз свечи ВИФЕРОН®) позволяла добиться хороших результатов в плане элиминации хламидий.

Комбинация антибиотиков с препаратом ВИФЕРОН® позволяет добиться хороших результатов лечения

Сегодня я занимаюсь проблемами вирусных инфекций, в частности влияния герпетической инфекции на фертильность мужчин. И снова с помощью препарата ВИФЕРОН® получаю хорошие результаты в плане достижения противовирусного эффекта.

В заключение хотелось бы пожелать коллегам, акушерам-гинекологам, больше внимания уделять проблемам ИППП, их профилактики и лечения у женщин, в том числе беременных. Ведь сегодня для этого существует так много информации и лекарственных средств с доказанной эффективностью и безопасностью!



**Л.В. Колобухина и соавторы.
Клинико-эпидемиологическая характеристика гриппа А (H1N1) pdm09 в эпидсезоне 2012–2013 гг. в г. Москве.
ВОПРОСЫ ВИРУСОЛОГИИ, 2013**

В исследовании проведена оценка разных вариантов противовирусного лечения беременных, которая основывалась на анализе продолжительности периода лихорадки, частоты осложнений, в том числе текущей беременности. Было показано, что длительность повышенной температуры тела от начала терапии в группе пациенток, получивших осельтамивир в сочетании с препаратом ВИФЕРОН® Суппозитории, была достоверно меньше, чем при монотерапии осельтамивиром ($p < 0,001$). Значительное снижение частоты прерывания беременности отмечалось также у пациенток на фоне комбинированной терапии осельтамивиром и препаратом ВИФЕРОН® Суппозитории ($p < 0,001$). Исследование наглядно свидетельствует о повышении клинической эффективности и снижении токсических влияний химиотерапии препаратом осельтамивира на вирус гриппа у беременных при включении в схему терапии препарата ВИФЕРОН®.

**М.П. Костинов и соавторы.
Клинический эффект применения различных лекарственных форм препарата ВИФЕРОН® у беременных с острой респираторной инфекцией.
ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ, 2010**

В исследованиях, проведенных под руководством проф. М.П. Костинова, достоверно установлено, что назначение препарата ВИФЕРОН® Гель у беременных в ранние сроки от начала заболевания (первые 24 часа) способствует уменьшению развития бактериальных осложнений со стороны верхних дыхательных путей, а также более легкому клиническому течению заболевания. При обращении беременных за врачебной помощью позднее 48 часов от начала ОРВИ, назначение препаратов ВИФЕРОН® Гель и ВИФЕРОН® Суппозитории ректальные также демонстрирует преимущества по сравнению с базисной терапией – осложнения со стороны верхних дыхательных путей зарегистрированы в пределах 30% по сравнению с 46,7% случаев у пациенток на фоне базисной терапии.

**В.В. Малиновская, Е.В. Дмитриева и соавторы.
Влияние виферонотерапии беременных с урогенитальными инфекциями на состояние неспецифического иммунитета у новорожденных.
ПРАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА, 2010**

С целью изучения влияния УГИ у беременных на состояние неспецифического иммунитета у новорожденных в пуповинной крови исследовали степень экспрессии поверхностных маркеров TLR-2, TLR-4 и CD14 на моноцитах, которые свидетельствуют о полноценности иммунологического реагирования. Также оценивали функциональную активность моноцитов по продукции ими ИЛ-18, ИЛ-6, ФНО- α in vitro под действием ЛПС. У беременных женщин с УГИ рождаются дети как со сниженным уровнем экспрессии патоген-распознающих рецепторов CD14, TLR-2, так и со сниженным уровнем продукции провоспалительных цитокинов моноцитами, что свидетельствует о незрелости реагирования на инфекцию в виде низких потенциальных возможностей адаптивного иммунитета. У женщин с УГИ, получавших во время беременности препарат ВИФЕРОН®, рождаются дети с фенотипическими и функциональными показателями врожденного иммунитета, близкими к таковым у новорожденных от здоровых неинфицированных женщин.



**Р.Р. Климова,
Н.В. Зароченцева и соавторы.
Влияние иммунотерапии
на частоту обнаружения
маркеров вирусных инфекций
у беременных с отягощенным
акушерско-гинекологическим
анамнезом.**

**ВОПРОСЫ ГИНЕКОЛОГИИ, АКУШЕРСТВА
И ПЕРИНАТОЛОГИИ, 2012**

Обследованы 85 беременных женщин с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом (ОАГА). Установлено, что при наличии клинических проявлений папилломавирусной инфекции (ПВИ) у беременных женщин с ОАГА (21/85) инфицированность герпесвирусными инфекциями (ГВИ) была в 1,8 раза выше, чем у 64/85 беременных при отсутствии клинических симптомов ПВИ (61,9 против 34,3%, $p < 0,05$). В результате применения иммунотерапии препаратом ВИФЕРОН® у пациенток с ОАГА маркеры ГВИ у большинства (21/32, 65,6%) из них элиминировали. На фоне терапии с использованием препарата ВИФЕРОН® Суппозитории и Гель у женщин ДНК ВПЧ через 1 месяц после лечения обнаруживалась в 2,6 раза реже (4/13, 30,8%), чем у женщин, получавших только базовую терапию (9/11, 81,8%). Препарат применялся по следующей схеме: ВИФЕРОН® 500 000 МЕ по 1 суппозиторию 2 раза в день в течение 10 дней, далее по 1 суппозиторию 2 раза в день 2 раза в неделю (всего 5 дней).

**Н.В. Зароченцева,
В.В. Малиновская
и соавторы.
Папилломавирусная
инфекция у беременных.
РОССИЙСКИЙ ВЕСТНИК
АКУШЕРА-ГИНЕКОЛОГА, 2011**

На основании обследования 469 беременных установлено, что доброкачественные заболевания шейки матки и ПВИ сопровождаются резким снижением местного иммунитета, наиболее выраженным у беременных с CIN (цервикальными интраэпителиальными неоплазиями). Предложен алгоритм ведения беременных с ПВИ, включающий иммунокорректирующую терапию. Отмечено положительное влияние терапии препаратом ВИФЕРОН® на процессы дифференцировки, рекрутирования, повышение функциональной активности эффекторных клеток иммунной системы, а также эффективность иммунного распознавания антигена и усиление фагоцитарной и цитолитической активности. Представленный в статье алгоритм ведения беременных с ПВИ рекомендован в качестве прегравидарной подготовки, необходимой для профилактики обострения ПВИ при беременности.

**Л.Б. Кистенева
Автореферат диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук. Клинико-лабораторные
особенности цитомегаловирусной и НС-вирусной инфекции
у беременных и новорожденных.
РАЗРАБОТКА СИСТЕМЫ ЛЕЧЕБНО-ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ МЕР, 2011**

Цель исследования – изучение клинико-лабораторных особенностей CMV- и HCV-инфекций у беременных женщин и новорожденных детей, выработка диагностических критериев, разработка лечебно-профилактических мер и тактики наблюдения детей, родившихся у матерей, инфицированных вирусами цитомегалии и гепатита С.

Обследование и клиническое наблюдение пациентов проводилось в 1998–2008 гг. ФГУ НИИВ им. Д.И. Ивановского МЗ СР России.

Беременным со сроком 28 недель и более (22 женщины с реактивированной формой ЦМВИ и 31 – с персистирующей) нормальный человеческий иммуноглобулин назначали в сочетании с препаратом ВИФЕРОН® Суппозитории ректальные по схеме: один суппозиторий 500 000 МЕ ректально 2 раза в сутки через 12 часов, 10 суток, далее – один суппозиторий 500 000 МЕ дважды в неделю (N 10). Трансформация реактивированной формы в латентную произошла у 81,8% пациенток, персистирующей в латентную – у 90,3% женщин. В результате повторного курса лечения активность CMV была купирована в 90% случаев.

В качестве профилактического средства детям, рожденным у матерей с HCV-инфекцией, назначали препарат ВИФЕРОН® в суточной дозировке 150 000 МЕ ректально ежедневно в течение 3 месяцев после рождения, что позволило предупредить инфицирование 100% детей основной группы (41), в то время как у 4 из 60 детей (6,7%), не получавших ВИФЕРОН®, диагностирована перинатальная HCV-инфекция.

**Л.С. Логутова, В.В. Малиновская,
С.В. Новикова и соавторы.
Место интерферонотерапии в лечении
плацентарной недостаточности.**

**РОССИЙСКИЙ ВЕСТНИК
АКУШЕРА-ГИНЕКОЛОГА, 2011**

В формировании плацентарной недостаточности (ПН) большую роль играет инфекция, передаваемая половым путем (ИППП). Она вызывает индукцию аутоиммунных процессов и депрессию иммунного ответа. Это снижает устойчивость фетоплацентарного комплекса (ФПК) к инфекционным агентам. Применение одного курса препарата ВИФЕРОН® 150 000 МЕ и ВИФЕРОН® 500 000 МЕ ассоциировалось со снижением степени колонизации условно-патогенной и патогенной флорой на 2–3 порядка у 22,2 и 53,3% пациенток соответственно. Более значимое влияние на микробиоценоз влагалища оказывала терапия двумя курсами препарата ВИФЕРОН® 500 000 МЕ, которая создавала благоприятную основу для локального применения препаратов зубиотического ряда.

**Л.В. Лусс.
Аллергия и беременность.
ДОКТОР.РУ, 2011**

В статье обсуждаются вопросы взаимного влияния аллергии и беременности. Рассматриваются проблемы профилактики обострений бронхиальной астмы у беременных с ОРВИ. Приведена рекомендованная схема лечения ОРВИ с применением препарата ВИФЕРОН®, одним из эффектов которой является снижение частоты рецидивов бронхиальной астмы в 3,4 раза. Схема применения: ВИФЕРОН® 500 000 МЕ 2 раза в день в течение 7 дней, далее через день (утро/вечер) на курс 6 суппозиторияев.

**ОТВЕТЫ НА КРОССВОРД,
ОПУБЛИКОВАННЫЙ
НА СТР. 44**

ПО ГОРИЗОНТАЛИ

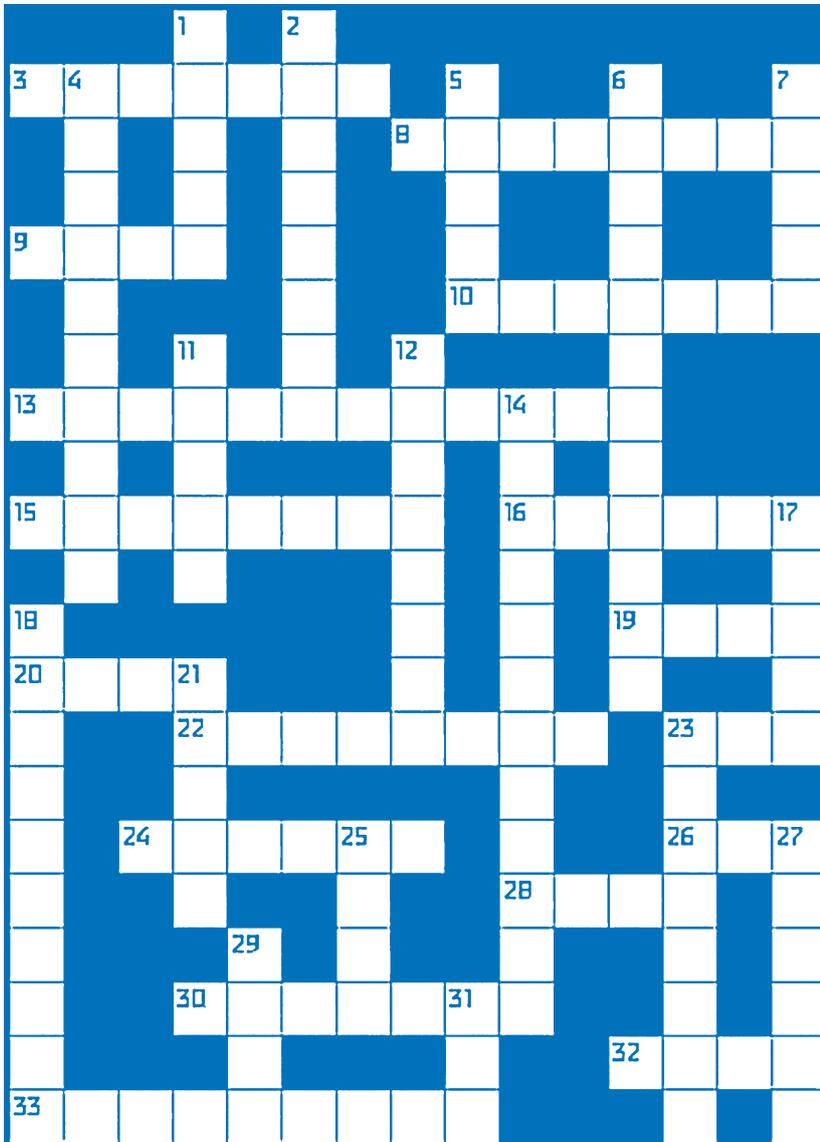
3. ВИФЕРОН. **8.** Плацента. **9.** Вена. **10.** Антиген. **13.** Беременность. **15.** Хорионит. **16.** Проток. **19.** Тест. **20.** Кожа. **22.** Овуляция. **23.** Жир. **24.** Утроба. **26.** ДНК. **28.** Риск. **30.** Больной. **32.** Отец. **33.** Онтогенез.

ПО ВЕРТИКАЛИ

1. Шейка. **2.** Рождение. **4.** Интерферон. **5.** Альфа. **6.** Фертильность. **7.** Гален. **11.** Медик. **12.** Анатомия. **14.** Суппозиторий. **17.** Китер. **18.** Акушерство. **21.** Аорта. **23.** Жидкость. **25.** Боль. **27.** Кольцо. **29.** Мозг. **31.** ОРЗ.



Кроссворд



ПО ГОРИЗОНТАЛИ

3. Противовирусный и иммуномодулирующий препарат на основе интерферона и витаминов С и Е. **8.** Эмбриональный орган. **9.** Кровеносный сосуд. **10.** Чужеродная для организма молекула, вызывающая иммунный ответ. **13.** Состояние, обусловленное вынашиванием ребенка. **15.** Воспаление оболочки плодного яйца. **16.** Канал молочной, бартолиновой и других экзокринных желез. **19.** Процедура определения беременности. **20.** Наружный покров, участвующий в образовании вульвы. **22.** Выход ооцита вто-

рого порядка из яичника в брюшную полость в результате разрыва зрелого фолликула. **23.** Ткань, состоящая из этого органического соединения, образует внутреннее наполнение больших половых губ и венеринного бугорка. **24.** Внутренняя часть живота. **26.** Одна из трех основных макромолекул, обеспечивающая хранение и передачу генетической информации организма (аббревиатура). **28.** Возможная опасность, например, заражения или заболевания. **30.** Пациент. **32.** Тот, кто передает потомству Y-хромосому. **33.** Индивидуальное

развитие организма, совокупность всех его преобразований – от оплодотворения до конца жизни.

ПО ВЕРТИКАЛИ

1. Нижний сегмент матки. **2.** Акт начала жизни, завершающий беременность. **4.** Белок, выделяемый клетками организма в ответ на вторжение вируса. **5.** Греческая буква в названии интерферона, входящего в состав препарата ВИФЕРОН®. **6.** Способность половозрелого организма производить жизнеспособное потомство. **7.** Ученый-медик античности, разработавший применяемый с незначительными изменениями до сих пор поворот плода на ножку. **11.** Врач, специалист в области болезней, их лечения и предупреждения. **12.** Этот раздел биологии и морфологии, изучающий строение тела на уровне выше клеточного, дает объединяющую основу для гинекологии и акушерства. **14.** Одна из форм выпуска препарата ВИФЕРОН®. **17.** Врач, основоположник русской хирургической гинекологии. **18.** Раздел медицины, рассматривающий вопросы врачебной помощи при беременности, родах и в послеродовой период. **21.** Артериальный сосуд. **23.** Амниотическая ... – биологически активная среда, находящаяся внутри плодных оболочек во время беременности. **25.** Страдание, неприятное ощущение при родах, которое подавляют средствами анальгезии и анестезии. **27.** Геометрическая фигура, форму которой напоминает шейка матки. **29.** Нервная трубка эмбриона, образующаяся на третьей неделе, дает начало спинному и головному ... (орган нервной системы). **31.** Острая инфекция органов дыхания, при которой назначают ВИФЕРОН® (аббревиатура).