

**ПРОФИЛАКТИКА ОСЛОЖНЕНИЙ У БЕРЕМЕННЫХ С ЛЁГКОЙ И СРЕДНЕЙ
ТЯЖЕСТЬЮ ТЕЧЕНИЯ ОРИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ИНТЕРФЕРОНА α -2 β .**

Авторский коллектив:

М.П. Костинов, И.В. Лукачѐв, А.К. Мещерякова, О.О. Магаршак, В.Б. Полищук, А.В. Шмитько, Т.С. Гусева, О.В. Паршина, В.И. Краснопольский, С.В. Новикова, Т.С. Салтыкова, Б.А. Жигарловский

Костинов Михаил Петрович - ФГБУ «НИИВС им. И.И. Мечникова», Москва

Лукачѐв Игорь Викторович - ФГБУ «НИИВС им. И.И. Мечникова», Москва

Мещерякова Александра Константиновна - ФГБУ «НИИВС им. И.И. Мечникова», Москва

Магаршак Ольга Олеговна - ФГБУ «НИИВС им. И.И. Мечникова», Москва

Полищук Валентина Борисовна - ФГБУ «НИИВС им. И.И. Мечникова», Москва

Гусева Татьяна Сергеевна - ГУ НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи РАМН, Москва

Паршина Ольга Васильевна - ГУ НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи РАМН, Москва

Краснопольский Владислав Иванович - ГБУЗ МО «Московский областной НИИ акушерства и гинекологии» МЗ РФ

Новикова Светлана Викторовна – ГБУЗ МО «Московский областной НИИ акушерства и гинекологии» МЗ РФ

Салтыкова Татьяна Сергеевна – доцент кафедры эпидемиологии и доказательной медицины МПФ ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова», кандидат медицинских наук, Москва

Жигарловский Бронислав Андреевич – аспирант кафедры эпидемиологии и доказательной медицины МПФ ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова», Москва

Оглавление

| | |
|--|----------------------------------|
| <u>1. Термины и определения</u> | Ошибка! Закладка не определена. |
| <u>2. Микробиоценоз слизистой оболочки глотки при острых респираторных инфекциях у беременных</u> | Ошибка! Закладка не определена. |
| <u>2.1. Частота выявления респираторных вирусов при острых респираторных инфекциях у беременных</u> | ОШИБКА! ЗАКЛАДКА НЕ ОПРЕДЕЛЕНА. |
| <u>2.2. Частота выделения основных бактериальных возбудителей заболеваний верхних дыхательных путей у беременных</u> | ОШИБКА! ЗАКЛАДКА НЕ ОПРЕДЕЛЕНА.2 |
| <u>2.3. Исследование микробиоценоза слизистой оболочки глотки у беременных в процессе лечения назальной формой интерферона α-2b..</u> | ОШИБКА! ЗАКЛАДКА НЕ ОПРЕДЕЛЕНА.4 |
| <u>3. Мукозальный иммунитет при острых респираторных инфекциях у женщин в периоде гестации от 14 недель.</u> | Ошибка! Закладка не определена.6 |
| <u>4. Характеристика интерферонового статуса при острых респираторных инфекциях у беременных.</u> | Ошибка! Закладка не определена.8 |
| <u>5. Особенности содержания субпопуляций лимфоцитов у женщин с острыми респираторными инфекциями в период гестации от 14 недель.</u> | 20 |
| <u>6. Особенности течения острой респираторной инфекции у беременных в процессе интраназального применения интерферона α-2b.</u> | Ошибка! Закладка не определена.2 |
| <u>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ</u> | Ошибка! Закладка не определена.6 |

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

Беременные, Респираторные инфекции, интерферон $\alpha 2b$, мукозальный иммунитет, микробиоценоз слизистой, интерфероновый статус, клеточный иммунитет

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВДП – верхние дыхательные пути
ВИЧ – вирус иммунодефицита человека
ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
ГКБ – городская клиническая больница
ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
ИЛ – интерлейкин
ИФА – иммуноферментный анализ
ИФН – интерферон
КОЕ – колониеобразующая единица
ЛОР — ЛарингоОтоРинология
МЕ – международные единицы
НПВС – нестероидные противовоспалительные средства
ОРИ – острые респираторные инфекции
ПЦР – полимеразная цепная реакция
Рис. – рисунок
РНК – рибонуклеиновая кислота
Табл. – таблица
ФНО – фактор некроза опухоли
ФПН – фетоплацентарная недостаточность
ЭГП – экстрагенитальная патология
CD – Cluster of Differentiation
FDA – Food and Drugs Administration
НК – натуральные киллеры
sIgA – секреторный иммуноглобулин А

ВВЕДЕНИЕ

Группа острых респираторных инфекций (ОРИ) характеризуется полиэтиологичностью и широким диапазоном поражения разных отделов респираторного тракта. ОРИ составляют до 80% всей инфекционной патологии. Следует также отметить, что среди инфекционных заболеваний при беременности респираторные вирусные инфекции занимают одно из первых мест по частоте случаев и не последнее место по числу осложнений и летальных исходов.

В настоящее время большинство специалистов-перинатологов рассматривают внутриутробное инфицирование вирусами респираторной группы в качестве одной из важных причин осложнений беременности (субкомпенсированные и декомпенсированные формы хронической фетоплацентарной недостаточности, гестозы средней тяжести и тяжелые) и неблагоприятных исходов для плода (синдром задержки развития плода, гипоксические поражения центральной нервной системы, инфекции перинатального периода, морфофункциональная незрелость, нарушение механизма передачи транспланцетарных антител к и др.) [1, 2, 3].

Установлено, что в генезе вирусных инфекций у рожениц большое значение имеют иммуносупрессивные факторы беременной и плода. Иммуносупрессия является одним из основных факторов реализации вирусной инфекции у беременных, а как следствие - развитие бактериальных осложнений, которые составляют немалую проблему из-за невозможности полноценной диагностики и медикаментозного лечения.

Учитывая незначительное количество лекарственных препаратов, обладающих эффективностью в отношении разнообразия респираторных вирусов и разрешенных к использованию у женщин в период гестации, актуальными остаются разработка и внедрение новых схем лечения и профилактики острых респираторно-вирусных инфекций у беременных

На сегодняшний день одним из перспективных направлений лечения и профилактики острых респираторных вирусных инфекций являются местнодействующие формы рекомбинантного человеческого интерферона $\alpha 2b$. В данных рекомендациях представлены материалы, раскрывающие безопасность и эффективность местной интерферонотерапии используемой на начальной стадии заболевания, ОРИ у беременных с 14 недель гестации.

1. Термины и определения

Интерфероны – группа белков с противовирусным действием, вырабатываемых эукариотическими клетками в ответ на внедрение в них ряда биологических агентов – интерферогенов. Представляет собой семейство белков-гликопротеидов с молекулярной массой от 15 до 70 кДа. В зависимости от того, какими клетками синтезируется интерферон, выделяют три типа: α , β и γ .

Острые респираторные заболевания (ОРЗ) – этиологически разнообразная группа инфекционных заболеваний дыхательных путей, имеющих сходные механизмы развития и много общих клинических черт. Эта группа включает в себя инфекции, вызываемые как вирусами, в основном, респираторными, так и пневмотропными бактериями.

Если заболевание респираторного тракта имеет вирусную этиологию принято использовать термин «*острая респираторно-вирусная инфекция*» (ОРВИ). Если по клиническим признакам с большей долей вероятности, возможно, говорить о роли того или иного вируса, диагноз уместно расшифровать или дополнить указанием на грипп, аденовирусную, РС-инфекцию и др. Кроме того, в диагнозе необходимо указать ведущий клинический синдром.

Микробиоценоз представляет собой совокупность множества сообществ микроорганизмов, характеризующихся определенным составом и занимающих тот или иной *биотоп* (кожу и слизистые оболочки) в организме человека и животных, сообщающийся с окружающей средой. Организм человека и его микрофлора находятся в состоянии динамического равновесия (эубиоза) и являются единой экологической системой.

Мукозальный иммунитет (защитная функция кожи и слизистых оболочек), включая цитокины; система интерферона (α -, β -, γ -); система естественных киллеров, обуславливающих элиминацию патогена без участия антител; базовая воспалительная реакция, обеспечивающая локализацию проникшего в организм патогенна; макрофаги; цитокины.

Клеточный иммунитет— это такой тип иммунного ответа, в котором не участвуют ни антитела, ни система комплемента. В процессе клеточного иммунитета активируются макрофаги, натуральные киллеры, антиген-специфичные цитотоксические Т-лимфоциты, и в ответ на антиген выделяются цитокины.

Методы, использованные для сбора/селекции доказательств:

Поиск в электронных базах данных, материалы собственных исследований

Описание методов, использованных для сбора/селекции доказательств:

Доказательной базой для рекомендаций являются публикации открытого доступа из ресурса Всемирной организации здравоохранения, базы данных MedLine, PubMed, ScienceDirect, eLibrary.

Методы, используемые для оценки качества и силы доказательств:

- Консенсус экспертов
- Оценка значимости и соответствия с рейтинговой схемой (таблица 1)

Рейтинговая схема для оценки силы рекомендаций (таблица 1)

| Уровни доказательств | Описание |
|-----------------------------|--|
| 1++ | Мета-анализы высокого качества, систематические обзоры рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), или РКИ с очень низким риском систематических ошибок |
| 1+ | Качественно проведённые мета-анализы, систематические, или РКИ с низким риском систематических ошибок |
| 1- | Мета-анализы, систематические, или РКИ с высоким риском систематических ошибок |
| 2++ | Высококачественные систематические обзоры исследований случай-контроль или когортных исследований. Высококачественные обзоры исследований случай-контроль или когортных исследований с очень низким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи |
| 2+ | Хорошо проведённые исследования случай-контроль или когортные исследования со средним риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи |
| 2- | Исследования случай-контроль или когортные исследования с высоким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи |
| 3 | Не аналитические исследования (например: описания случаев, серий случаев) |
| 4 | Мнение экспертов |

Методы, использованные для анализа доказательств:

- Обзоры опубликованных мета-анализов
- Систематические обзоры с таблицами доказательств

Описание методов, использованных для анализа доказательств:

При отборе публикаций, как потенциальных источников доказательств, использованная в каждом исследовании методология изучается для того, чтобы убедиться в её валидности. Результат изучения влияет на уровень доказательств, присваиваемый публикации, что, в свою очередь, влияет на силу вытекающих из неё рекомендаций.

Методологическое изучение базировалось на нескольких ключевых вопросах, которые акцентировались на особенностях дизайна исследования, оказывающих существенное влияние на валидность результатов и выводов. Эти ключевые вопросы варьировали в зависимости от типа исследований, и применяемых вопросников, используемых для стандартизации процесса оценки публикации.

Для исключения возможного влияния субъективного фактора, результаты доступных научных публикаций и данные собственных исследований подвергались независимым экспертным оценкам как внутри страны, так и за рубежом.

Рейтинговая схема для оценки силы рекомендаций (таблица 2)

| Сила | Описание |
|-------------|---|
| A | По меньшей мере, один мета-анализ, систематический обзор, или РКИ, оценённые как 1++, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие устойчивость результатов, оценённые как 1+, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов. |
| B | Группа доказательств, включающая результаты исследований, оценённые как 2++, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов или экстраполированные доказательства из исследований с уровнем 1++ или 1+. |
| C | группа доказательств, включающая результаты исследований, оценённые как 2+, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов; или экстраполированные доказательства из исследований с уровнем доказательств 2++. |
| D | Доказательства уровня 3 или 4; или экстраполированные доказательства из исследований с уровнем 2+ |

Таблицы доказательств:

Таблицы доказательств заполнялись членами рабочей группы.

Методы, использованные для формулирования рекомендаций:

Консенсус экспертов.

Индикаторы доброкачественной практики (Good Practice Point-GPPs):

Рекомендуемая доброкачественная практика базируется на клиническом опыте членов рабочей группы по разработке рекомендаций.

Экономический анализ:

Анализ стоимости не проводился и публикации по фармакоэкономике не анализировались.

Метод валидации рекомендаций:

- Внешняя экспертная оценка;
- Внутренняя экспертная оценка.

Описание метода валидации рекомендаций:

Настоящие рекомендации в предварительной версии были рецензированы независимыми экспертами, которые отметили доступность в понимании представленного материала и доказательств.

Получены комментарии со стороны врачей акушер-гинекологов, эпидемиологов, терапевтов и педиатров в отношении доходчивости изложения материала и оценки важности данных рекомендаций, как рабочего инструмента в повседневной практике.

Комментарии, полученные от экспертов, тщательно систематизировались и обсуждались членами рабочей группы. Каждый пункт анализировался, а вносимые в рекомендации изменения регистрировались.

Консультация и экспертная оценка:

Проект рекомендаций был рецензирован независимыми экспертами, которые прокомментировали практическую важность, степень доходчивости и точность интерпретации доказательной базы, лежащей в основе рекомендаций.

Рабочая группа:

Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации были повторно проанализированы членами рабочей группы, которые пришли к заключению, что все замечания и комментарии экспертов приняты во внимание, риск систематических ошибок при разработке рекомендаций сведён к минимуму.

Основные рекомендации:

Сила рекомендаций (A-D), уровни доказательств (1++, 1+, 1-, 2++, 2+, 2-, 3, 4) и индикаторы доброкачественной практики –good practice points (GPPs) приводятся при изложении текста рекомендаций.

2. МИКРОБИОЦЕНОЗ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ГЛОТКИ ПРИ ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИЯХ У БЕРЕМЕННЫХ

2.1. Частота выявления респираторных вирусов при острых респираторных инфекциях у беременных

Настоящее исследование было предпринято с целью предотвращения осложнений острых респираторных инфекциях у женщин на основании изучения особенностей микробиоценоза слизистой оболочки глотки и мукозального иммунитета и возможности их коррекции при добавлении к комплексной терапии топической формы препарата интерферона человеческого рекомбинантного α -2b (Виферон-гель)

В исследовании участвовали 74 беременные в периоде гестации от 14 недель находившихся под наблюдением амбулаторно. Из них у 55 женщин регистрировались острые респираторные заболевания легкой и средней тяжести. В зависимости от проводимой терапии они были распределены на две подгруппы: I – 34 беременные, получавшие базисную терапию в сочетании с препаратом Виферон® согласно инструкции по применению препарата для комплексной терапии ОРВИ, включая грипп, длительных и частых ОРВИ, в том числе осложненных бактериальной инфекцией: полоску ВИФЕРОН® геля длиной не более 0,5 см наносили на предварительно подсушенную поверхность слизистой оболочки носа и/или на поверхность небных миндалин 3–5 раз в день при помощи шпателя или ватного тампона/ватной палочки. Курс лечения составлял 5 дней, (при необходимости курс может быть продлен) (Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения ВИФЕРОН® гель Р N001142/02-241210 доп. изм. от 24.04.2012); II – 21 пациентка с ОРВИ, получавшие только базисную терапию. Контрольная – 19 беременных с физиологическим течением беременности без признаков ОРВИ. К препаратам, включенным в базисную терапию, отнесли назальные деконгестанты, 0,9% раствор хлорида натрия интраназально, Мирамистин для обработки носа и/или глотки. При выявлении бактериальных осложнений ЛОР-органов назначали антибактериальные препараты местно (Фузафунгин) или внутрь (Амоксициллин) согласно общепринятым схемам, сроком до 7 дней. Иммунокорректирующая терапия проводилась препаратом Виферон® в форме геля, разрешенным к применению у беременных с 14 недели гестации. Действующим компонентом препарата является человеческий рекомбинантный интерферон- α 2b в комбинации с альфа-токоферола ацетатом. Препарат назначали интраназально объемом 1 мл 3 раза в сутки в течение 7 дней.

По наблюдениям различных авторов у 20 – 30% пациентов с ОРВИ не установлена вирусная этиология заболевания [4,5]. В литературе встречаемость респираторных

вирусов как этиологического фактора ОРВИ описана только в 27,5% случаев, при этом на долю коронавирусов приходилось 14,5%, риновирусов – 7%, вируса гриппа А – 3%, вируса гриппа В – 2,5%, РС-вируса – 0,5% от всех наблюдаемых случаев. В клинической практике этиология вирусной инфекции не достоверна, поскольку в рутинной работе верификация вируса проводится редко [6].

В нашей работе выявлены и идентифицированы основные респираторные вирусы, полученные со слизистой оболочки свода глотки в первые дни заболевания у 15 (27,8%) пациенток. При этом вирусы парагриппа 2 и 3 обнаружены у 2 женщин (в 1,8% и 1,8% случаев соответственно), с такой же частотой выделен вирус гриппа А (1,8%). Респираторно-синцитиальный вирус отмечен у 4 (7,3%), риновирус – у 3 (5,5%), коронавирус – у 5 (9,1%) беременных из общего числа наблюдаемых пациенток. Таким образом, среди возбудителей ОРВИ, выделенных у беременных с верифицированной вирусной инфекцией, преобладали коронавирус в 33,3%, респираторно-сенцитиальный вирус в 26,6%, риновирус в 20% случаев. На долю вируса гриппа А, парагриппа 2 и 3 приходилось по 6,7% случаев. Тогда как по данным литературы наиболее часто встречаются риновирусы – 30 – 50%, на долю коронавирусов приходится 10 – 15%, вирусов гриппа – 5 – 15%. Энцефаловирус, респираторно-сенцитиальный вирус, вирусы парагриппа и аденовирусы встречаются одинаково в 5% случаев [4]. Таким образом, по нашим данным структура вирусов при ОРВИ у беременных отличалась от представленных А.А. Зайцевым с соавторами у взрослых. Преобладают коронавирусы 33,3% против 10 – 15%, РС- 26,6% против 5 – 15%, в тоже время доля риновирусов ниже – 20% против 30 – 50%, встречаемость вирусов гриппа А и В и парагриппа аналогична [4] (рис.1).

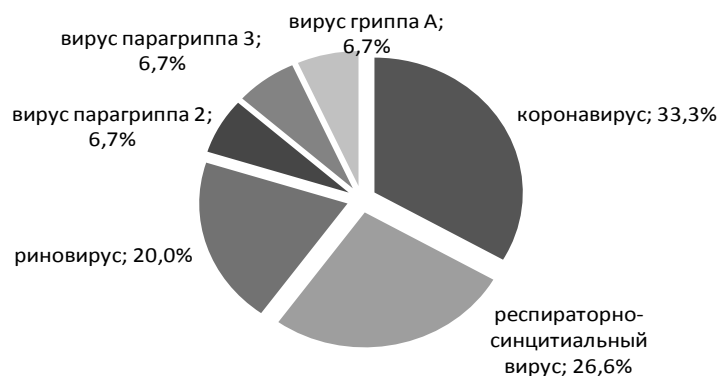


Рисунок 1. Доля выявления респираторных вирусов, полученных от беременных в начале заболевания.

2.2. Частота выделения основных бактериальных возбудителей заболеваний верхних дыхательных путей у беременных

Современные представления о бактериальном поражении верхних дыхательных путей основаны на оценке различных механизмов защиты макроорганизма, препятствующих проникновению возбудителя в слизистую оболочку, а также степени колонизационной, инвазивной и токсической активности микроорганизмов, участвующих в развитии локального, а затем и диффузного воспалительного процесса [7]. При этом учитываются особенности защитных механизмов у детей, пожилых людей, женщин в периоде гестации, пациентов с вирусных инфекций [8].

По данным отечественных и зарубежных авторов известно, что этиологически значимыми микроорганизмами при гнойно-воспалительных заболеваниях верхних дыхательных путей являются *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae* и некоторые другие [9,10,11]. При этом, многочисленные исследования посвящены видовой и количественной характеристике микрофлоры ВДП у детей и взрослых, как у здоровых, так и при различных заболеваниях [12,13,14,15,16]. У женщин в периоде гестации наиболее часто описывают дисбиоз урогенитального и, иногда, желудочно-кишечного тракта [17]. У беременных констатировано более тяжелое течение острых респираторных заболеваний [18,19]. Однако бактерионосительство в периоде гестации не менее опасно, поскольку доказаны не только вертикальный или контактный пути передачи инфекции в неонатальном периоде, но и воздушно-капельный, приводящий к колонизации исходно стерильных верхних отделов респираторного тракта новорожденных [20].

При изучении микрофлоры слизистой оболочки глотки у женщин в периоде гестации с признаками ОРВИ, и без них выявлено доминирование грамположительных кокков, среди которых преобладали стрептококки (*S.agalactiae*, *S.pyogenes*, *S.mutans*), стафилококки вида *S.aureus*. Похожие данные описаны в работах В.Т. Пальчуна с соавторами при изучении микрофлоры слизистых оболочек ЛОР-органов в период гнойного воспаления у взрослых, а также А.С. Панькова при изучении бактериальных осложнений гриппа у взрослых [14,15]. Однако в данных работах не указано преобладание *S.agalactiae*, тогда как частота выделения других микроорганизмов была схожей. О неблагоприятной роли *Streptococcus agalactiae* (β -гемолитический стрептококк группы В) у беременных может свидетельствовать как его способность вызывать тяжелые воспалительные процессы у беременных и рожениц, у пожилых людей, у больных с различными иммунодефицитами, так и бактериальные инфекции у новорожденных [21]. В настоящее время в развитых странах инвазивные формы инфекции, вызванной *S.agalactiae*, встречаются с частотой 0,35 – 1,13 случаев на 1000 живых новорожденных и проявляются в виде сепсиса, пневмонии, иногда – менингита. Частота ранней формы инфекции (дебют в первые 7 суток с момента рождения) в настоящее время в среднем составляет 4 – 6%, причем среди доношенных новорожденных 2 – 3%, а среди недоношенных – 20 – 30% [22,23,24].

В проведенном исследовании установлены различия в высевах основных возбудителей заболеваний верхних дыхательных путей у беременных в зависимости от наличия симптомов респираторной инфекции. При клиническом наблюдении более тяжелое течение заболевания отмечено у женщин, со слизистой оболочки глотки которых выделены условно патогенные микроорганизмы – 21 пациентка (40,4% случаев). В отличие от заболевших, у беременных без признаков ОРВИ *S.pyogenes* и *M.catarrhalis* не высеивали.

Выявлено, что у беременных с диагнозом ОРВИ обсемененность слизистой глотки достигала 10^7 – 10^8 КОЕ/мл, при этом в основном определяли *S.agalactiae* и иногда – *S.aureus* и *S.pyogenes*. При этом у условно здоровых беременных не получено сливного роста ни одного этиологически значимого вида возбудителей, число патогенов не превышало 10^5 - 10^6 КОЕ/мл, и только у одного вида (*S.agalactiae*) отмечен массивный рост изолированных колоний (табл. 1.).

Таблица 1

Частота выделения основных возбудителей заболеваний верхних дыхательных путей у беременных

| Микроорганизмы | Частота выявления возбудителей у беременных | | | |
|-----------------------|---|---------------|----------------|---------------|
| | с ОРИ (n=52) | | без ОРИ (n=16) | |
| | Число | Встречаемость | Число | Встречаемость |
| <i>S. aureus</i> | 11 | 21,2 | 5 | 31,3 |
| <i>S. agalactiae</i> | 19 | 36,5 | 7 | 43,8 |
| <i>S. pyogenes</i> | 12 | 23,1** | - | - |
| <i>M. catarrhalis</i> | 3 | 5,8* | - | - |
| <i>Candida spp.</i> | 2 | 3,9 | 1 | 6,3 |

Примечание: * - $p < 0,05$ по сравнению с данными у беременных без ОРИ,

** - $p < 0,001$ по сравнению с данными у беременных без ОРИ

В большинстве случаев микроорганизмы формировали бактериальные (58,8%), иногда бактериально-грибковые (4,4%) ассоциации, тогда как монокультуры встречались в 36,8% случаев. Похожие результаты получены Е.Н. Андриановой при изучении микрофлоры слизистой глотки и полости носа у часто болеющих детей. У 40% детей микрофлора была представлена в виде монокультуры бактерий и у 60% пациентов выделялись сложные бактериальные ассоциации [10] (табл.2).

Таблица 2

Выявляемость ассоциаций микроорганизмов у беременных с ОРИ на фоне лечения

| Ассоциации | Частота выявления ассоциаций у беременных | | | | |
|---------------|---|---------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------|---------------------------------------|
| | без ОРИ n=16 abs / % | с ОРИ | | | |
| | | I группа | | II группа | |
| | | до лечения (n=34) abs / % | после лечения (n=30) abs / % | до лечения (n=18) abs / % | после лечения (n=11) abs / % |
| Вирусно- | 0 | 11 | 0* | 4 | 0 |
| Бактериально- | 10 | 15 | 14 | 8 | 5 |
| Бактериально- | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| Монокультуры | 4 | 7 | 16 | 6 | 6 |

Примечание: сравнение между группами, $p > 0,05$.

2.3. Исследование микробиоценоза слизистой оболочки глотки у женщин в периоде гестации в процессе лечения назальной формой интерферона α -2b

Следующим этапом нашей работы было исследование микробиоценоза слизистой оболочки глотки у женщин в периоде гестации в процессе лечения. Так на фоне

интерферонотерапии отмечена элиминация *M.catarrhalis* и *Candida spp.* В динамике среди пациенток I группы, получавших препарат интерферона α -2b, выявлено уменьшение доли женщин с обсемененностью слизистой оболочки глотки микроорганизмами 10^5 - 10^6 с 29% до 10% ($p>0,05$). Также, исходно зарегистрированная в 24% случаев обсемененность микроорганизмами в 10^7 - 10^8 у пациенток I группы при повторном обследовании не определялась ($p<0,05$). При этом во II группе изменений не выявлено. В динамике лечения показано увеличение в I группе доли монокультур с 20,6% до 53,3% ($p<0,05$), а во II группе – с 33,3% до 54,5% ($p>0,05$), элиминация бактериально-грибковой и вирусно-бактериально-грибковой ассоциаций в группе женщин, получавших препарат интерферона α -2b (табл.3).

Таблица 3

Выявляемость основных возбудителей заболеваний верхних дыхательных у беременных с ОРИ на фоне лечения

| Микроорганизмы | Частота выделения возбудителей у беременных с ОРИ | | | |
|----------------------|---|---|---|---|
| | I группа | | II группа | |
| | до лечения (n=34) | после лечения (n=30) | до лечения (n=18) | после лечения (n=11) |
| | Число штаммов (abs)/ встречаемость (%) | Число штаммов(abs)/ встречаемость (%) | Число штаммов(abs)/ встречаемость (%) | Число штаммов(abs)/ встречаемость (%) |
| <i>S.aureus</i> | 5/15 | 4/13 | 4/22 | 2/18 |
| <i>S.agalactiae</i> | 14/41 | 7/23 | 5/28 | 2/18 |
| <i>S.pyogenes</i> | 9/27 | 6/20 | 4/22 | 4/36 |
| <i>M.catarrhalis</i> | 3/9 | 0 | 0 | 0 |
| <i>Candida spp.</i> | 2/6 | 0 | 0 | 0 |

Примечание: сравнение между группами, $p>0,05$.

Таким образом, включение рекомбинантного интерферона α -2b в терапию ОРИ у беременных способствовало уменьшению степени обсемененности и снижению доли многокомпонентных ассоциаций с преобладанием монокультур в микробиоценозе слизистой оболочки задней стенки глотки (2-С)[25,26].

3. МУКОЗАЛЬНЫЙ ИММУНИТЕТ ПРИ ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИЯХ У ЖЕНЩИН В ПЕРИОДЕ ГЕСТАЦИИ ОТ 14 НЕДЕЛЬ.

Известно, что защита верхних дыхательных путей осуществляется взаимодействием механизмов врожденного, приобретенного иммунитета и неспецифических протективных факторов слизистых оболочек [27,28,29]. Секреты подслизистых желез содержат α -1-антитрипсин, лизоцим, лизосомальные ферменты, трансферрин, интерферон, интерлейкины, антибактериальные пептиды, комплемент и иммуноглобулины [27,29,30]. Приобретенный иммунитет слизистых оболочек опосредуется антителами, относящимися главным образом к sIgA [28,31]. Однако, показатели местного иммунитета слизистой оболочки носа мало изучены как у женщин с физиологическим течением беременности, так и при ОРИ.

Кроме того, мы посчитали целесообразным изучить содержание в смывах со слизистой оболочки носа провоспалительного интерлейкина - ИЛ-8, который относится к семейству хемокинов, активирующих нейтрофилы и моноциты, вызывающих их хемотаксис в очаг воспаления, и повышенный уровень которого ассоциируется с активным воспалительным процессом [31].

В профилактике и лечении ОРИ, как у взрослых, так и у детей, большое внимание уделяют препаратам интерферона α -2b, эффективность которых неоднократно показана в клинических исследованиях [32,33,34,35]. С целью снижения активности инфекционного процесса и профилактики акушерских и перинатальных осложнений беременным с урогенитальной инфекцией назначают препарат Виферон в виде суппозиторий ВИФЕРОН® 500 000 МЕ по 1 суппозиторию 2 раза в сутки через 12 ч ежедневно в течение 5 суток. По клиническим показаниям терапия может быть продолжена (Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения ВИФЕРОН® суппозитории ректальные РО-У-06/Р N000017/01 доп. изм. от 27.04.2017) [35]. Поскольку проводили лечение топической формой препарата интерферона α -2b, закономерным было исследование значений ИФН- α в назальном смыве.

В литературе не удалось найти нормальных значений секреторных ИФН- α , ИЛ-8, sIgA у женщин с физиологическим течением беременности и одним из первых шагов в исследовании было изучение вышеуказанных показателей у беременных без признаков ОРИ. Поэтому, значения ИФН- α , ИЛ-8, sIgA в смывах из полости носа полученные у беременных без признаков острой респираторной инфекции, которые составили 22 (5; 46,4) пг/мл, 1406 (968; 2225) пг/мл, 20,2 (11,6; 21,1) мг/л соответственно мы приняли за условную норму. Результаты исследования продемонстрировали более высокий уровень ИЛ-8 в назальном смыве у женщин с физиологическим течением беременности в

сравнении с здоровыми взрослыми 1406 (968; 2225) пг/мл и 1009 (733; 1216) пг/мл, соответственно, $p < 0,05$.

При оценке изучаемых параметров мукозального иммунитета у беременных с начальными клиническими проявлениями ОРВИ и без них различия не выявлены (табл.4).

Таблица 4

Содержание ИФН- α , ИЛ-8, sIgA в назальном секрете у беременных

| Показатели | | Уровни исследуемых показателей у беременных | |
|------------------------|--------------|---|------------------|
| | | без ОРВИ (n=19) | с ОРВИ (n=22) |
| ИФН- α пг/мл | M \pm S.E. | 27 \pm 5,7 | 24,8 \pm 5,7 |
| | median | 22 | 12,8 |
| | LQ-UQ | 5 - 46,4 | 5,5 - 36,6 |
| ИЛ-8 пг/мл | M \pm S.E. | 1501,4 \pm 192,7 | 1302,4 \pm 160 |
| | median | 1406 | 1353 |
| | LQ-UQ | 968 - 2225 | 781 - 1907 |
| sIgA мг/л | M \pm S.E. | 19,3 \pm 2 | 20,1 \pm 4 |
| | median | 20,2 | 18 |
| | LQ-UQ | 11,6 - 21,1 | 12,3 - 20,2 |

Примечание: сравнение между группами, $p > 0,05$.

В единичных публикациях дана оценка некоторых показателей местного иммунитета в назальных смывах больных острой респираторной инфекцией [19,36,37]. Показано, что у детей первые дни заболевания сопровождаются снижением уровней ИФН- α (4,46 \pm 0,6 пг/мл) и sIgA- 8,84 \pm 6,6 мг/л с одновременным повышением содержания ИЛ-8 (528,0 \pm 158,4 пг/мл) [37].

Нами в динамике выявлено снижение уровня ИЛ-8 от 1302,4 \pm 160 пг/мл до 722,6 \pm 119 пг/мл ($p < 0,05$) у пациенток, получавших препарат рекомбинантного интерферона α -2b, вероятно, свидетельствующее о более раннем разрешении воспаления на слизистых оболочках верхних дыхательных путей (табл.5).

Таблица 5

Содержание ИФН- α , ИЛ-8, sIgA в назальном смыве у беременных с ОРВИ

| Показатели | | Показатели местного иммунитета у беременных с ОРВИ | | |
|------------------------|--------------|--|-----------------|------------------|
| | | Исходно I+II группа (n=22) | после лечения | |
| | | | I группа (n=10) | II группа (n=12) |
| ИФН- α пг/мл | M \pm S.E. | 24,8 \pm 5,7 | 26 \pm 8,6 | 31,2 \pm 7,3 |
| | median | 12,8 | 16,3 | 27,7 |
| | LQ-UQ | 5,5 - 36,6 | 0 - 53 | 8,9 - 54,2 |
| ИЛ-8 пг/мл | M \pm S.E. | 1302,4 \pm 160 | 722,6 \pm 119 | 1160,5 \pm 212 |
| | median | 1353 | 623 * | 912 |

| LQ-UQ | | 781 – 1907 | 495 – 1024 | 651 – 1679 |
|-------|--------|-------------|------------|-------------|
| sIgA | M±S.E. | 20,1±4 | 17±2,9 | 19,4±5,4 |
| мг/л | median | 18 | 14,3 | 14 |
| LQ-UQ | | 12,3 - 20,2 | 11,5 – 21 | 11,4 - 16,9 |

Примечание: * - в сравнении с исходным значением, $p < 0,05$.

В этой связи, назначение препарата рекомбинантного интерферона α -2 в комплекс терапии острых респираторных инфекций у беременных приводит к уменьшению содержания в назальном смыве основного провоспалительного цитокина – ИЛ-8, что клинически соответствует снижению частоты бактериальных осложнений (2-С) [38].

Полученные данные совпадают с результатами, полученными при интраназальном применении препарата рекомбинантного интерферона α -2b в комплексной терапии ОРВИ у детей [39]. При этом другим автором показано, что у детей, получавших данный препарат в процессе лечения острой респираторной инфекции, концентрация ИЛ-8 в назальных смывах изменялась незначительно (с $506,13 \pm 165,7$ пг/мл до $458,13 \pm 161,8$ пг/мл ($p > 0,05$)), тогда как на фоне плацебо она достоверно увеличивалась (с $549,9 \pm 150,3$ пг/мл до $651,48 \pm 170,3$ пг/мл ($p < 0,05$)). Кроме того, у детей, получавших интраназально рекомбинантный интерферон α -2b, в динамике значительно возросла концентрация секреторного IgA (с $8,04 \pm 2,8$ мг/л до $13,2 \pm 4,17$ мг/л, $p < 0,05$), которая оказалась более высокой чем у детей, получавших плацебо (с $9,64 \pm 3,4$ мг/л до $10,29 \pm 3,79$ мг/л, $p > 0,05$) [37].

Интересные данные были получены и при применении рекомбинантного интерлейкина-1 β (Беталейкина) в лечении больных с хроническим гнойным средним отитом [40]. На фоне местного применения указанного препарата у больных параллельно с положительным клиническим эффектом содержание в ушных смывах sIgA повысилась с $87,21 \pm 11,24$ мг/л до $143,12 \pm 15,22$ мг/л. Также отмечено увеличение sIgA в носовых смывах с $93,40 \pm 12,31$ мг/л до $148,11 \pm 6,42$ мг/л [40].

4. ХАРАКТЕРИСТИКА ИНТЕРФЕРОНОВОГО СТАТУСА ПРИ ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИЯХ У БЕРЕМЕННЫХ

Доказано, что в противовирусной защите организма участвуют неспецифические (цитокины (ФНО, ИЛ-2, 6, ИФН- α , - β , - γ и др.), натуральные киллеры) и специфические (цитотоксические лимфоциты CD8+, Т-хелперы CD4+, Т-киллеры и В-лимфоциты, продуцирующие антитела) факторы [41]. При этом известно, что физиологическое

течение беременности сопровождается иммуносупрессией, направленной на смещение цитокинового баланса в сторону продукции Th2-иммуносупрессорных медиаторов (ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-10) и снижение синтеза Th1-цитокинов (ИЛ-2, ИФН- γ и ФНО-альфа), что приводит к повышению риска вирусных и внутриклеточных инфекций [42,43,44,45]. В настоящее время доминирует мнение, что интерферон- α работает на поддержание беременности, а интерферон- γ работает на отторжение плода [46]. Известно также, что в процессе беременности прогрессивно снижается количество НК-клеток и цитотоксических Т-лимфоцитов, способствующих отторжению плода [42].

С учетом вышеизложенного, были изучены показатели интерферонового статуса и субпопуляции лимфоцитов у беременных при ОРВИ и влияние на эти параметры препарата интерферона α -2b.

Нами не выявлено различий в содержании ИФН- α и - γ в сыворотке у беременных с учетом наличия признаков респираторной инфекции. Так при физиологическом течении беременности уровни сывороточного ИФН- α составили $6,3 \pm 4,8$ пг/мл, а у женщин с признаками ОРВИ – $10,2 \pm 3,3$ пг/мл; спонтанного ИФН- α – $1,3 \pm 0,7$ пг/мл и $3 \pm 1,9$ пкг/мл; индуцированного ИФН- α – $233,1 \pm 44,7$ пг/мл и $298,6 \pm 49$ пг/мл, соответственно. У беременных без признаков ОРВИ значения сывороточного ИФН- γ составили $3,8 \pm 1,5$ пг/мл, у наблюдаемых с острым респираторным заболеванием – $1,9 \pm 0,8$ пг/мл, спонтанного ИФН- γ – $2,9 \pm 1,1$ пг/мл и $3,25 \pm 1,4$ пг/мл, индуцированного ИФН- γ 1077 ± 252 пг/мл и $711,1 \pm 120$ пг/мл, соответственно. Тогда как в литературе отмечено изменение указанных показателей у взрослых пациентов с признаками острой респираторной инфекции при первичном обращении в отличие от здоровых взрослых. Так, установлено повышение сывороточного ИФН- α и спонтанного ИФН- α у больных с ОРВИ – $83,5 \pm 4,0$ пг/мл и $77,0 \pm 3,6$ пг/мл, соответственно, на фоне пониженного индуцированного ИФН- α $125,9 \pm 4,3$ пг/мл (показатели здоровых взрослых составили $30,6 \pm 1,7$ пг/мл; $32,2 \pm 2,2$ пг/мл и $239,2 \pm 5,4$ пкг/мл, соответственно). Похожие изменения выявлены относительно показателей ИФН- γ у пациентов с ОРВИ: сывороточного ИФН- γ – $67,2 \pm 3,2$ пг/мл, спонтанного ИФН- γ – $67,0 \pm 4,0$ пкг/мл, индуцированного ИФН- γ – $110,0 \pm 4,7$ пг/мл (показатели здоровых взрослых составили $34,1 \pm 5,8$ пг/мл; $36,6 \pm 3,2$ пг/мл и $357,4 \pm 13,2$ пг/мл, соответственно) [47]. Полученные нами результаты совпадают с данными многочисленных исследований о снижении противовирусной защиты у беременных.

В проведенном исследовании не выявлено различий в содержании ИФН- α и ИФН- γ в сыворотке у беременных в зависимости от получаемой терапии, что может служить индикатором безопасности проводимой терапии с использованием препарата интерферона- α 2b. (2-С)

С другой стороны, опубликованные данные оценки ИФН-статуса у военнослужащих в динамике проводимой топической формой интерферонотерапии свидетельствуют о том, что исходно у 64% наблюдаемых ИФН-α не определялся в сыворотке крови, отсутствовала спонтанная продукция и способность клеток периферической крови вырабатывать ИФН-α была крайне низкой, у 36% военнослужащих, напротив, выявлялся высокий уровень ИФН-α в сыворотке и спонтанной продукции, низкая индуцированная продукция клетками крови. После применения препарата Виферон, гель у 100% наблюдаемых способность клеток к продукции ИФН-α в ответ на индукцию восстанавливается, небольшое количество (в пределах нормы) спонтанного ИФН-α и в сыворотке крови объясняется наличием ИФН-α в самом препарате [36].

5. ОСОБЕННОСТИ СОДЕРЖАНИЯ СУБПОПУЛЯЦИЙ ЛИМФОЦИТОВ У ЖЕНЩИН С ОСТРЫМИ РЕСПИРАТОРНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ В ПЕРИОД ГЕСТАЦИИ ОТ 14 НЕДЕЛЬ.

Ранее было отмечено, что содержание Т-лимфоцитов (CD3+), Т-хелперов (CD3+CD4+) и В-лимфоцитов (CD3-CD19+) у женщин с физиологическим течением беременности не отличается от таковых у здоровых взрослых, составляя: 60-76%, 38-46% и 11-16%, соответственно. Снижается количество цитотоксических Т-лимфоцитов (CD3+CD8+), при норме – 31-40%, и натуральных киллеров (CD3-CD16+56+), при норме – 10-19%, иммунорегуляторный индекс (CD4+/CD8+) повышается до 2,5 (нормальные значения – 1,2-2,0) [36,48]. Нами при физиологическом течении беременности были выявлены следующие особенности субпопуляционного состава лимфоцитов: более высокое содержание Т-лимфоцитов – $80,84 \pm 1,07\%$, при сниженном – натуральных киллеров – $8,43 \pm 0,83\%$. При сравнении значений отдельных субпопуляций лимфоцитов у беременных с симптомами ОРВИ и без них выявлены изменения, касающиеся снижения содержания CD3+ и CD3+CD8+ у беременных с признаками ОРВИ в сравнении с данными показателями у женщин с физиологическим течением беременности ($73,36 \pm 0,99\%$ и $80,84 \pm 1,07\%$; $27,76 \pm 0,94\%$ и $33,07 \pm 0,87\%$, соответственно). Содержание натуральных киллеров CD3-CD16+56+ и CD3-CD8+ повышается у беременных с признаками ОРВИ ($13,5 \pm 0,66\%$ и $5,85 \pm 0,38\%$, соответственно (показатели женщин с физиологическим течением беременности – $8,43 \pm 0,83\%$ и $2,98 \pm 0,33\%$, соответственно), что может способствовать повышению риска самопроизвольного прерывания беременности (табл.6).

Таблица 6

Иммунологический фенотип лимфоцитов у беременных

| Показатели | Субпопуляционный состав лимфоцитов | | |
|---------------------|------------------------------------|-----------------------------|---------------------------|
| | норма здоровых взрослых | у беременных без ОРИ (n=12) | у беременных с ОРИ (n=55) |
| CD3+ (%) | 60-76 | 80,8 ±1,1 | 73,4±1,0* |
| CD3+CD4+ (%) | 38-46 | 43,8±1,2 | 42,9±1,0 |
| CD3+CD8+ (%) | 31-40 | 33,1±0,9 | 27,8±0,9* |
| ИРИ | 1,2-2,0 | 1,3±0,1 | 1,7±0,1 |
| CD3–CD19+ (%) | 11-16 | 9,4±0,9 | 9,6±0,5 |
| NK CD3–CD16+56+ (%) | 10-19 | 8,4±0,8 | 13,5±0,7* |
| NK CD3–CD8+ (%) | 1,5-6 | 3,0±0,3 | 5,9±0,4** |

Примечание: * - p <0,001, ** - p <0,01 – различие с группой беременных без ОРИ.

У женщин в периоде гестации с ОРИ, исходно имеющих более низкое содержание Т-лимфоцитов – 73,36±0,99% и Т-хелперов – 42,94±1,04, отмечено их нарастание на фоне интерферонотерапии – 77,85±1,5 и 45,9±0,8, соответственно, чего не выявлено у беременных, получавших только базисную терапию – 75,83±1,47 и 44,57±1,49, соответственно. В группе женщин, получавших в комплексе терапии препарат интерферона, в динамике более выражена тенденция к снижению НК-клеток, что наблюдается при физиологическом течении беременности. Содержание В-лимфоцитов как у беременных с признаками ОРИ, так и без них во все периоды исследования сопоставимо и ниже нормальных значений здоровых взрослых (табл.7).

Таблица 7

Содержание отдельных субпопуляций лимфоцитов в динамике лечения у беременных с ОРИ

| Показатели | Значения субпопуляций лимфоцитов крови у беременных с ОРИ | | |
|--------------|---|----------------------------------|---------------------------------|
| | Исходно I+II группы (n=55) | I группа после лечения (n=34) | II группа после лечения (n=21) |
| CD3+ (%) | M±S.E. median LQ-UQ 73,4±1,0 73,6 68,5 - 80,5 | 77,9±1,5 77,9 73,7 - 82,1* | 75,8±1,5 76,6 69,1 - 80,2 |
| CD3+CD4+ (%) | M±S.E. median LQ-UQ 42,94±1,0 42,9 39,8 - 48,2 | 45,9±0,8 45,9 43,9 - 48,5* | 44,6±1,5 43,9 41,6 - 48,8 |
| CD3+CD8+ (%) | M±S.E. median LQ-UQ 27,8±0,9 27,8 22,6 - 31,7 | 30,1±1,0 30,4 26 - 33,6 | 29,2±1,5 26,9 23,5 - 34,4 |
| ИРИ | M±S.E. median LQ-UQ 1,7±0,1 1,6 1,3 - 2 | 1,6±0,1 1,6 1,3 - 1,8 | 1,7±0,1 1,9 1,2 - 2,1 |
| CD3-CD19+ | M±S.E. median 9,6±0,5 9,3 | 10,0±0,5 9,5 | 11,5±0,7 11 |

| | | | | |
|----------|--------|------------|------------|------------|
| (%) | LQ-UQ | 6,8 - 12,3 | 8 - 11,9 | 9 - 14 |
| NK CD3- | M±S.E. | 13,5±0,7 | 11,3±0,6 | 12,4±0,9 |
| CD16+56+ | median | 13 | 11,3 | 12,7 |
| (%) | LQ-UQ | 11 - 16,5 | 8,8 - 12,6 | 9,6 - 14,3 |
| NK CD3- | M±S.E. | 5,9±0,4 | 4,5±0,3 | 4,2±0,4 |
| CD8+ | median | 5,6 | 4,3 | 4,2 |
| (%) | LQ-UQ | 3,9 - 7,7 | 3,3 - 5,6 | 2,7 - 5,8 |

Примечание: *- различие по сравнению с исходными данными, $p < 0,01$

В литературе описана депрессия клеточного механизма иммунного ответа у беременных с острым риносинуситом при отсутствии активации гуморального звена, что клинически может проявляться затяжным течением заболевания, увеличивая риск развития рецидивов и осложнений гестации. Так, изменялись значения основных субпопуляций лимфоцитов в крови беременных с острым риносинуситом, составив: CD3+ – 42,8±10,7%, CD3+CD4+ – 25,9±6,8%, CD3+CD8+ – 20,0±6,3%, CD3-CD19+ – 11,3±5,9%, CD3-CD16+56+ – 9,2±4,1% [49].

Следовательно, полученные данные свидетельствуют о том, что у беременных с острыми респираторными инфекциями легкого и среднетяжелого течения выявлен дисбаланс субпопуляций лимфоцитов, характеризующийся повышением содержания CD3-CD16+56+ и CD3+CD8+, а также снижением содержания CD3+ и CD3+CD8+. Включение в комплекс базисной терапии беременных топической формы рекомбинантного интерферона- $\alpha 2b$ в первые дни развития заболевания оказывает системное влияние на клеточное звено иммунитета и приводит к восстановлению субпопуляционного состава лимфоцитов крови, характерного для физиологического течения беременности, и уменьшает риск развития воспалительных явлений (2-с)[50].

6. ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ОСТРОЙ РЕСПИРАТОРНОЙ ИНФЕКЦИИ У БЕРЕМЕННЫХ В ПРОЦЕССЕ ИНТРАНАЗАЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ ИНТЕРФЕРОНА α -2 β .

Как и по частоте проявлений синдрома интоксикации так и по встречаемости катаральных симптомов при первичном обращении группы беременных с ОРИ были сопоставимы. Исследование показало, что у беременных с ОРИ, на фоне интерферонотерапии и без неё, с одинаковой частотой встречаются такие местные симптомы заболевания, как чувство першения и боль в глотке, слизисто-гнойное отделяемое из носа, кашель со скудной слизистой или гнойной мокротой. Тем не менее

следует отметить что у пациенток I группы в процессе лечения с включением препарата Виферон частота симптомов острого фарингита уменьшилась с 29,4% до 5,9% ($p < 0,05$) тогда как у пациенток II группы – оставалась на уровне исходных значений (23,8%) (табл.8).

Таблица 8

Встречаемость местных клинических проявлений ОРИ
у беременных в процессе лечения

| Жалобы со стороны ЛОР-органов | В день обращения | | | | После лечения | | | |
|---|-----------------------------|------|------------------------------|------|-----------------------------|------|------------------------------|------|
| | I группа n=34 (abs/%) | | II группа n=21 (abs/%) | | I группа n=34 (abs/%) | | II группа n=21 (abs/%) | |
| Чувство першения, боль в глотке | 10 | 29,4 | 5 | 23,8 | 2 | 5,9* | 5 | 23,8 |
| Гиперемия слизистой оболочки глотки | 10 | 29,4 | 5 | 23,8 | 2 | 5,9* | 5 | 23,8 |
| Чувство ссаднения, жжения в носоглотке | 16 | 47 | 10 | 47,6 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Затруднение носового дыхания | 27 | 79,4 | 18 | 85,7 | 4 | 11,8 | 4 | 19 |
| Отек слизистой оболочки носовых раковин | 27 | 79,4 | 18 | 85,7 | 4 | 11,8 | 4 | 19 |
| Гиперемия слизистой оболочки носа | 27 | 79,4 | 18 | 85,7 | 7 | 20,6 | 8 | 38,1 |
| Слизистое отделяемое из носа | 27 | 79,4 | 18 | 85,7 | 7 | 20,6 | 8 | 38,1 |
| Слизисто-гнойное отделяемое в носовых ходах | 0 | 0 | 0 | 0 | 4 | 11,8 | 6 | 28,6 |
| Сухой кашель | 5 | 14,7 | 4 | 19 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Кашель с отделением гнойной мокроты | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 9,5 |

Примечание: * - сравнение значений в группе до и после лечения, $p < 0,05$.

Различия между группами выявлены также в отношении частоты бактериальных осложнений верхних дыхательных путей, к которым отнесли острый гнойный синусит, острый гнойный трахеобронхит. В совокупности частота бактериальных осложнений в I группе составила 11,8%, тогда как во II группе, у пациенток, получавших только базисную терапию, – 38,1% ($p < 0,05$). Соответственно меньшая доля пациенток I группы, получавших препарат интерферона α -2b, нуждалась в системной антибактериальной терапии ($11,8 \pm 5,5\%$) по сравнению с беременными из II группы ($39 \pm 11,5\%$), ($p < 0,05$).

Таким образом, показано уменьшение частоты катарального поражения слизистой оболочки глотки и возникновения бактериальных осложнений со стороны верхних дыхательных путей у беременных при включении препарата, содержащего рекомбинантный интерферон- $\alpha 2b$ интраназально в дозировке 36000 МЕ 3 раза в сутки, учитывая назначение препарата спустя 12 и более часов от начала заболевания [51,52]. Результаты, касающиеся лечения беременных, аналогичны данным полученным при изучении применения препарата интерферона- α в больших дозах и у других категорий пациентов с острой респираторной инфекцией (2-С).

Многочисленные исследования свидетельствуют об эффективности экстренной профилактики острых респираторных заболеваний интраназальным введением препарата интерферона- $\alpha 2\beta$, которое позволяет избежать развития заболевания более чем в 80% случаев, при этом возможно применение препарата ВИФЕРОН как в виде геля, так и в виде мази (мазь ВИФЕРОН® наносят тонким слоем на слизистую оболочку носовых ходов 3-4 раза в сутки. Курс лечения 5 дней. (Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения ВИФЕРОН® мазь Р N001142/01-290611 доп. изм. от 24.04.2012) [53,34,54]. В другом исследовании эффективность топической формы интерферона- α у искусственно зараженных риновирусом пациентов достигала 90% [55]. Известно, что раннее применение топических форм интерферона- α в дозе 50000 МЕ 3 раза в сутки способствует уменьшению длительности и выраженности симптомов ОРИ у взрослых, а также эффективно в отношении развития бактериальных осложнений при ОРИ у взрослых, в том числе, во время пандемии гриппа [56,57,58].

Заключение

Суммируя вышеизложенное:

- иммунокорректирующее влияние препарата интерферона- $\alpha 2b$ у беременных с острой респираторной инфекцией в периоде гестации от 14 недель проявилось в виде: уменьшения содержания в назальном смыве ИЛ-8, нарастания Т-лимфоцитов и Т-хелперов, более выраженной тенденции к снижению натуральных киллеров (2С).
- Кроме того, включение препарата в комплекс терапии оказывало влияние на микробиоценоз слизистых оболочек верхних дыхательных путей, проявляясь в элиминации *M.catarrhalis* и *Candida spp.*, бактериально-грибковой и вирусно-бактериально-грибковой ассоциаций; уменьшении доли женщин с обсемененностью слизистой оболочки глотки микроорганизмами 10^5 - 10^6 , отсутствии исходно зарегистрированной обсемененностью микроорганизмами в 10^7 - 10^8 , увеличении доли монокультур (2С).
- При этом, применение препарата рекомбинантного интерферона- $\alpha 2b$ клинически сопровождалось уменьшением частоты симптомов острого фарингита, частоты бактериальных осложнений со стороны верхних дыхательных путей и, соответственно, уменьшению потребности в системной антибактериальной терапии (2С).

Полученные данные свидетельствуют о целесообразности включения в комплекс к базисной терапии ОРИ у беременных препарата рекомбинантного интерферона- $\alpha 2b$ в форме интраназального геля.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бочарова И.И., Костинов М.П., Новикова С.В., Шмицько А.Д., Обидина А.А., Цивцивадзе Е.Б. Трансплацентарные антитела к вирусу кори у новорожденных при различном течении беременности у их матерей // Российский вестник акушера-гинеколога, 2014. – № 2. – том 14. – С. 14–18.
2. Шмицько А.Д., Новикова С.В., Бочарова И.И., Якубина А.А., Костинов М.П. Механизмы и факторы, влияющие на трансплацентарную передачу IgG-антител в системе мать-плацента-плод // Российский вестник акушера-гинеколога, 2014. – Том 14, № 6. – С.27-31.
3. Костинов М.П., Черданцев А.П., Семенова С.С., Тарбаева Д.А., Сависько А.А., Серова О.Ф., Иозефсон С.А., Ахматова Н.К., Костинова Т.А., Праулова Д.А. Акушерские и перинатальные исходы после вакцинации против гриппа или перенесенной респираторной инфекции // Гинекология, 2015. – Том 14.– №3.– С. 43-46.
4. Зайцев А.А., Горелов А.В., Клочков О.И. Острые респираторные вирусные инфекции: перспективы противовирусной терапии. Вестник семейной медицины 2009, №5, с. 18-23.
5. Синопальников А.И. Простуда. Внебольничные инфекции дыхательных путей. Москва 2007: Премьер МТ, Наш Город; 131-144.
6. Wiselka MJ, Nicholson KG, Kent J, Cookson JB, Tyrrell DA. Prophylactic intranasal alpha 2 interferon and viral exacerbations of chronic respiratory disease. Thorax 1991; 46: 706-711.
7. Хан М.А., Микитченко Н.А., Червинская А.В. Динамика показателей мукозального иммунитета, цитобактериологического и морфофункционального состояния слизистой ротоглотки у часто болеющих школьников под влиянием галотерапии. Аллергология и иммунол. в педиатрии, 2011; 1 (24), с.33-36; июнь 2011, № 2 (25), с.30-34.
8. Новиков Д.К., Выхристенко Л.Р., Новиков П.Д. Иммунология и аллергология для ЛОР-врачей: Руководство для врачей/Под ред. Д.К. Новикова. – М.: ООО "Медицинское информационное агенство", 2006. – 512 с.

9. Пальчун В.Т., Кунельская Н.Л., Артемьев М.Е. и др. Микробный пейзаж и пути рациональной антибиотикотерапии при острых гнойных заболеваниях ЛОР-органов. Вестн оторинолар 2004; 5: 4-8.
10. Bartlett J.G. IDCP guidelines: management of upper respiratory tract infections. Infect Dis Clin Practice 1997; 6: 212-220.
11. Miravittles M., Espinosa C., Fernandes-Laso E. et al. Relationship between bacterial flora in sputum and functional impairment in patients with acute exacerbations of COPD. Study Group of Bacterial Infection in COPD. Chest 1999; 116: 40-46.
12. Андрианова Е.Н., Снегирева Н.Ю., Рывкин А.И. Дисбиоз верхнего отдела респираторного тракта и изменения функционального состояния органов дыхания у часто болеющих детей. Педиатрия, 2009; 2: 35-39.
13. Извин А.И., Катаева Л.В. Микробный пейзаж слизистой оболочки верхних дыхательных путей в норме и патологии. Вестник оториноларингологии, 2009; 2: 65-68
14. Пальчун В.Т., Кафарская Л.И., Полякова Т.С., Гуров А.В. Динамическое исследование антибиотикорезистентности микробного фона в оториноларингологическом отделении. Вестн оторинолар 2004; 1:53—56.
15. Паньков А.С. Бактериальные осложнения гриппа и их прогнозирование. Известия Самарского научного центра Российской академии наук 2012, том 14, №5(2). С 490-493.
16. Ермолина Г.Б., Беляева Е.В., Дегтева Г.К. и др. Особенности микрофлоры дыхательных путей при различных респираторных заболеваниях. Нижегородский медицинский журнал, 2004; 1: 17-21.
17. Зациорская С.Л., Башмакова М.А., Калашникова Е.П. Генерализованная инфекция плода и новорожденного, вызванная стрептококками группы В. Вопросы охраны материнства и детства, 1987: 60-62
18. Лопатин А.С. Диагностика и лечение ринита и риносинусита у беременных. Российский Аллергологический Журнал 2006; 1. URL: <http://www.allergy-journal.ru/journals/2006/1>. (Дата обращения: 02.09.2013).

19. Григорьева А.А. Роль интерферона в возникновении и лечении острого гнойного синусита. Автореф. дисс. канд. мед. наук. Москва 2004 г. 143с.
20. Дэвис П.А., Готефорс Л.А. Бактериальные инфекции плода и новорожденного: Пер. с англ. А. Г. Румянцева. — М.: Медицина, 1987: 496
21. Кудин А.П., Маржало Е.Ю. Клинические особенности и этиотропное лечение менингита, вызванного *Streptococcus agalactiae*, у детей. Медицинский журнал 2012, № 3: 135-138.
22. Berner, R. Infektionen durch Gruppe-B-Streptokokken in der Neonatalperiode / R. Berner // *Monatsschr. Kinderheild.* 2003. Bd. 151. S. 373-383.
23. Group B streptococcal disease in infants: a case control study/ P.T. Heath [et al.] // *Arch. Dis. Child.* 2009. Vol. 39. P. 674-680.
24. Prevention of perinatal group B streptococcal disease: Revised guidelines from CDC, 2010 // *Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR)*. 2010. Vol. 59(RR 10). P. 1-32.
25. Костинов М.П., Мещерякова А.К., Фошина Е.П., Тарбаева Д.А., Сависько А.А., Зайцева Е.В. Клиническое течение острой респираторной инфекции и состояние микробиоценоза верхних дыхательных путей у беременных // «Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии», 2012. – № 5. – С. 12–16.
26. Мещерякова А.К., Костинов М.П., Магаршак О.О., Зайцева Е.В. Видовая и количественная характеристика микрофлоры слизистой оболочки глотки у беременных // *Журнал микробиологии эпидемиологии и иммунобиологии*, 2014. – № 2. – С. 93–97.
27. Кильсенбаева Ф.А. Состояние местного иммунитета слизистых оболочек верхних дыхательных путей в норме и при воспалении: автореф. дис. канд. мед. наук /Ф.А. Кильсенбаева. Уфа, 2002. — 24 с.
28. А.А. Цывкина, Л.В. Лусс, С.В. Царев. Мукозальный иммунитет при патологии верхних дыхательных путей. *Российский Аллергологический Журнал* 2011; № 2.с.22-26.

29. Jiri Mestecky, Michael W. Russell, Charles O. Elson. Perspectives on Mucosal Vaccines: Is Mucosal Tolerance a Barrier? *The Journal of Immunology* on February 2011, P 5634-5637.
30. Mellert T.K., Gatchell M.L., Sparks L. et al. Characterization of the immune barrier in human olfactory mucosa. *Otolaryng. Head. Neck. Surg.* 1992, v. 106 (2), p. 181-188.
31. Быкова В.П. Слизистая оболочка носа и околоносовых пазух как иммунный барьер верхних дыхательных путей. *Рос. ринол.* 1993, № 1, с. 40-46.
32. В.В. Деньгин, Н.В. Деленян. Виферон: применение при инфекционно-воспалительных заболеваниях. *Фарматека* № 12/2005 Стр 53-57.
33. Колобухина Л.В. Виферон в лечении и профилактике острых респираторных вирусных инфекций. *РМЖ* 2003; 11(5): 306.
34. Кривопустов С.П. Интерназальное применение рекомбинантного интерферона альфа в педиатрии. *Здоровье Украины* 2010; 1: 32.
35. Захарова И.Н., Торшхоева Л.Б., Заплатников А.Л., Коровина Н.А, Малиновская В.В., Чеботарева Т.А., и др. Особенности системы интерферона при острых респираторных инфекциях и клинико-иммунологическая эффективность модифицированной интерферонотерапии у детей раннего возраста. Эффективная фармакотерапия *Педиатрия* 2011; 1: 70–73.
36. Акимкин В.Г., Коротченко С.И., Шевцов В.А., Волгин А.Р., Салмина Т.А., Калабухова Л.Ю., Малиновская В.В., Гатич Р.З., Семенов Т.А., Гусева Т.С., Паршина О.В., Дмитриева Е.В. Эпидемиологическая и иммунологическая эффективность использования препарата виферон, гель для профилактики гриппа и других острых респираторных инфекций в организованных воинских коллективах. *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы.* 2011, №1 [http://www.epidemiology-journal.ru/ru/archive/article/11365_jn 20.01.2014]
37. Курбанова Хадижа Ибрагимовна. Клинико-иммунологическое обоснование местной интерферонотерапии при респираторных вирусных инфекциях у детей. Автореф. дисс. канд. мед. наук. Москва 2012, 36с.

38. Мещерякова А.К., Костинов М.П., Магаршак О.О., Гусева Т.С., Паршина О.В., Парфенов В.В., Брагина Г.С. Показатели местного иммунитета у беременных с острой респираторной инфекцией на фоне интерферонотерапии / Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии, 2014. – том 13. – №2. – С. 44–46.
39. Малиновская В.В., Мазанкова Л.Н., Коровина Н.А. и др. Современные возможности использования интерферонов в комплексной терапии острых респираторных инфекций у детей. Лечащий врач. 2011; 8. [доступ 29 октября 2013]. Адрес: <http://www.lvrach.ru/2011/08/4525722>
40. Чернушевич И.И. Клинико-иммунологическое обоснование применения рекомбинантного интерлейкина-1 β (Беталейкина) в лечении больных хроническим гнойным средним отитом. Автореф. дисс. канд. мед. наук. Санкт–Петербург; 2000: 24
41. Хашукоева А.З., Ибрагимова М.И., Хашукоева З.З., Бурденко М.В. Возможности применения Виферона (ФЕРОН) в акушерско-гинекологической практике. ЭФФЕКТИВНАЯ фармакотерапия в акушерстве и гинекологии 2007; 4: 23-27.
42. Алешкин В.А., Ложкина А.Н., Загородняя Э.Д. Иммунология репродукции: пособие для врачей, ординаторов и научных работников. Чита, 2004. – 79 с.
43. Хонина Н.А. Проявления и механизмы формирования иммуносупрессии на различных этапах репродуктивного процесса в норме и при патологии.: Автореферат 2007. – 195с
44. Matthiesen L., Khademi M., Ekerfelt C., Berg G. In situ detection of both inflammatory and anti-inflammatory cytokines in resting peripheral blood mononuclear cells during pregnancy. //J.Reprod.Immunol.-2003-Vol.58.-P.49-59.
45. Sakai M., Tsuda H., Tanebe K. et al. Interleukin-12 secretion by peripheral blood mononuclear cells is decreased in normal pregnant subjects and increased in preeclamptic patients. // Am. J. Reprod. Immunol.-2002.-Vol.47.-P. 91-92.
46. Сухих Г.Т., Ванько Л.В. Иммунология беременности. // М.: Издательство РАМН, 2003.400с.
47. Костинов М.П., Хромова Е.А.,Сависько А.А., Костинова А.М. Функциональные особенности иммунной системы при физиологическом течении беременности и

- их взаимосвязь с вакцинацией против гриппа // *Consilium Medicum*, 2016. – Том 18. – №6. – С. 59-62.
48. Образцова Е.В., Осидак Л.В., Головачева Е.Г. и другие. Интерфероновый статус у детей при острых респираторных инфекциях. Интерферонотерапия. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины 2009, №8; 22-26.
49. Леонтьева Г. М. Особенности иммунопатологических проявлений острого риносинусита в гестационном периоде : дис. канд. мед. наук/ Г.М. Леонтьева 2009.-102 с
50. Костинов М.П., Лукачев И.В., Мещерякова А.К., Дмитриева Е.В., Ахматова Н.К., Хромова Е.А., Магаршак О.О., Сависько А.А. Индукция эффекторов врожденного и адаптивного иммунитета в процессе лечения топической формой рекомбинантного интерферона- $\alpha 2b$ при респираторных инфекциях у беременных // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*, 2017. – №2. – 38-45.
51. Мещерякова А.К., Костинов М.П., Кытько О.В., Малиновская В.В., Тарбаева, Д.А. Никонова А.А., Черданцев А.П. Клинический эффект применения различных лекарственных форм Виферона у беременных с острой респираторной инфекцией // *Эффективная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии*, 2010. - №4.- С.46-49.
52. Мещерякова А.К., Костинов М.П., Магаршак О.О., Гусева Т.С., Паршина О.В. Влияние препарата рекомбинантного интерферона α -2b в форме геля на течение ОРИ и состояние мукозального иммунитета у женщин а периоде гестации от 14 недель // *Вестник оториноларингологии*, 2014. – №6. – С. 50-53.
53. Гуревич К.Г. Разработка систем интраназальной доставки лекарственных средств. *Качественная клиническая практика* 2002, №1.
54. Hayden F.G., Albrecht J.K., Kaiser D.L. Prevention of natural colds by contact prophylaxis with intranasal alpha 2-interferon/ *N. Engl. J.Med.* 1986, Jan 9, 314(2): 71-75.
55. Jefferson TO, Tyrrell D. Antivirals for the common cold. *The Cochrane Database of Systematic Reviews.*// 2005.- Issue 3.

56. Алпенидзе Д.Н., Борзанова М.В., Маклакова Е.В. с соавт. Современные подходы к терапии ОРВИ у взрослых: результаты клинического исследования назального спрея интерферона α . Справочник поликлинического врача 2010, №9.
57. Белокриницкая Т.Е., Шаповалов К.Г. / Грипп и беременность ГЭОТАР-Медиа, 2015 г.
58. Лебедев В.В., Малиновская В.В., Зотов С.В., Лебедев П.В., Гафурова О.Р., Лебедева Н.А., Ковалевская О.И. // Клиника и результаты лечения гриппа у беременных Медицинские науки 2015-№1-С.1182-1186