

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ И ФАРМАЦЕВТОВ

Вестник

Ежеквартальное
издание

№ 1
2024

ФЕРОНА



*От зачатия до рождения:
роль интерферона в противовирусной
защите матери и ребенка*

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ¹

- Лечение гриппа и ОРВИ, в том числе осложненных бактериальными инфекциями
- Профилактика гриппа и ОРВИ²
- Лечение герпетической инфекции
- Лечение урогенитальных инфекций (хламидиоз, уреаплазмоз, трихомониаз, гарднереллез, бактериальный вагиноз, кандидоз, микоплазмоз, ЦМВИ, ПВИ)
- Лечение неонатальных инфекций (ЦМВИ, герпес и др.), сепсиса, пневмоний и менингитов, в том числе у недоношенных детей
- Лечение вирусных менингитов
- Лечение хронического бактериального простатита

для медицинских работников и фармацевтов



❶ ВИФЕРОН® Суппозитории

¹ Инструкции по медицинскому применению Р N000017/01, Р N001142/02 и Р N001142/01.

² ВИФЕРОН® Гель.



Соответствует международным стандартам качества GMP³



SMARTPHARMA AWARDS 2021



Дважды лауреат премии Правительства РФ в области науки и техники⁴



Лауреат премии Russian Pharma Awards 2016, 2019, 2022, 2023

³ Заключение Минпромторга России о соответствии (№ GMP-0017-000451/20 от 16.01.2020) производства международным стандартам качества GMP.

⁴ Премии Правительства РФ в области науки и техники за 2001 и 2012 годы.



Уважаемые коллеги!

Повышение рождаемости в нашей стране – одна из важнейших задач, поставленных на самом высоком уровне. Рождение ребенка – это счастье, для многих долгожданное и выстраданное, и в то же время большая ответственность, которая лежит и на родителях, и на медицинских работниках, сопровождающих малыша от зачатия до рождения. Статистика свидетельствует, что в России каждая 4–6-я пара испытывает проблемы с зачатием. И эти данные, без сомнения, тревожат. К сожалению, мы постоянно возвращаемся к теме, что инфекционный фактор, в частности процент заболеваний, передающихся половым путем, является одной из ведущих причин как женского, так и мужского бесплодия и потери беременности. Поэтому залог успешного результата – это своевременное лечение обоих партнеров.

Новые вызовы, такие как пандемии или сезонные эпидемии, приумножают роль респираторных вирусных инфекций в генезе потери беременности на разных сроках, несут потенциальные угрозы здоровью матери и новорожденного. Многие иммуномодулирующие препараты противопоказаны к применению в этот период, что составляет определенную проблему при лечении данной группы пациентов.

Применение интерферона – универсального белка, защищающего нас от различных вирусных инфекций, – хорошо изучено. Уже более 25 лет препарат ВИФЕРОН®, в состав которого входят интерферон альфа-2b и высокоактивные антиоксиданты (витамины С и Е), используется для лечения такой уязвимой категории пациентов, как беременные и их новорожденные дети. Важным отличием и преимуществом препарата является то, что он разрешен уже с 14-й недели гестации (ВИФЕРОН® Суппозитории ректальные), а гель и мазь ВИФЕРОН® не имеют ограничений по применению в период беременности.

В этом номере мы постарались охватить три важнейших периода в жизни женщины: планирование беременности, вынашивание плода и рождение здорового ребенка. Вы можете ознакомиться с компетентным мнением специалистов о роли интерферона во время беременности и его эффектах при лечении различных инфекционных заболеваний, потенциально угрожающих здоровью матери, плода и новорожденного ребенка. Они представлены в статье главного внештатного специалиста Министерства здравоохранения РФ по акушерству и гинекологии в Дальневосточном федеральном округе, заслуженного врача РФ, д. м. н., профессора Т. Е. Белокрыницкой.

Информация о применении интерферона при беременности и современных методах лечения аногенитальных кондилом изложена в статье д. м. н., профессора РАН, заместителя директора по научной работе МОНИИАГ Н. В. Зароченцевой. О причинах бесплодия и патологий беременности и о роли препаратов интерферона в терапии вызывающих их заболеваний рассказывает в экспертном интервью заведующая отделом репродуктологии ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д. О. Отта», д. м. н., профессор Н. И. Тапильская.

Надеемся, что представленные материалы будут интересны и полезны в вашей ежедневной клинической практике!

С уважением,
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, профессор, заслуженный деятель науки РФ, дважды лауреат Премии Правительства РФ, почетный доктор ДНКЦИБ ФМБФ России, заведующая лабораторией онтогенеза и коррекции системы интерферона ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. почетного академика 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
И. Н. Захарова, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой педиатрии Российской медицинской академии последиplomного образования (РМАПО) МЗ РФ

М. В. Дегтярева, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой неонатологии РНИМУ им. Н.И. Пирогова

О. В. Зайцева, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой педиатрии Московского государственного медико-стоматологического университета

Л. Н. Мазанкова, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой детских инфекционных болезней Российской медицинской академии последиplomного образования (РМАПО) МЗ РФ

Г. А. Самсыгина, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач РФ, председатель редакционного совета журнала «Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского»

Х. С. Ибишев, доктор медицинских наук, профессор кафедры урологии и репродуктивного здоровья человека с курсом детской урологии-андрологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения 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>
Издатель: ООО «Медиа-Сервис»,
11116, г. Москва, ул. Энергетическая, д. 16,
корпус 2, этаж 1, пом. 67, комн. 1.
Тел.: +7 (495) 988-18-06 | vashagazeta.com
E-mail: ask@vashagazeta.com
Фото: Shutterstock/FOTODOM
Фото на обложке: Shutterstock/FOTODOM
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

Аудитория: 18+

РАЗДЕЛ 1. ИФН В РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЕ ЖЕНЩИНЫ

Section 1. Interferon in female reproductive system

CONSILIUM / Консилиум

Интерфероны при беременности

Т. Е. Белокриницкая, Н. И. Фролова, Е. Н. Выжлова,
В. В. Малиновская.....3

Interferons in pregnancy

T. E. Belokrinitskaya, N. I. Frolova, E. N. Vyzhlova, V. V. Malinovskaya

АКТУАЛИЗАЦИЯ / Актуально

Саногенетические эффекты интерферона.....10

Sanogenetic effects of interferon

РАЗДЕЛ 2. ЗАЧАТИЕ ЗДОРОВОГО РЕБЕНКА

Section 2. Conceiving a healthy baby

АКТУАЛИЗАЦИЯ / Актуально

Инфекции, передающиеся половым путем, как причина бесплодия.....12

Sexually transmitted infections as a cause of infertility

INTER COLLEGAS / Между коллегами

Препараты интерферона в решении проблемы бесплодия Тапильской.....16

Interferon preparations in solving the problem of infertility

РАЗДЕЛ 3. БЕРЕМЕННОСТЬ И РОЖДЕНИЕ ЗДОРОВОГО РЕБЕНКА

Section 3. Pregnancy and birth of a healthy baby

АКТУАЛИЗАЦИЯ / Актуально

Внутриутробные инфекции: ведущая роль в ранней детской смертности.....20

Intrauterine infections: leading role in infant mortality

CONSILIUM / Консилиум

Аногенитальные кондиломы у беременных: современные подходы к лечению

Н. В. Зароченцева, Ю. М. Белая, А. И. Зотов.....24

Anogenital warts in pregnant women: modern treatment approaches.

N. V. Zarochentseva, Yu. M. Belaya, A. I. Zotov

STUDIUM PROVATUR / Доказано исследованиями

Лечение беременных женщин и новорожденных детей. 25 лет клинической практики.....30

Treatment of pregnant women and newborn children. 25 years of clinical practice

Эффекты препарата ВИФЕРОН® при лечении инфекционно-воспалительных заболеваний у беременных.....32

VIFERON® effects in treatment of infectious and inflammatory diseases in pregnant women

Схемы применения препарата ВИФЕРОН®.....36

VIFERON® dosage schedules

Интерфероны при беременности

Т. Е. БЕЛОКРИНИЦКАЯ – д.м.н, профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии педиатрического факультета и факультета дополнительного профессионального образования, Читинская государственная медицинская академия Министерства здравоохранения Российской Федерации

Н. И. ФРОЛОВА – д.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета и факультета дополнительного профессионального образования, Читинская государственная медицинская академия Министерства здравоохранения Российской Федерации

Е. Н. ВЫЖЛОВА – к.б.н., научный сотрудник лаборатории онтогенеза и коррекции системы интерферона, Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. Н. Ф. Гамалеи Министерства здравоохранения Российской Федерации

В. В. МАЛИНОВСКАЯ – д.б.н., профессор, главный научный сотрудник лаборатории онтогенеза и коррекции системы интерферона, Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. Н. Ф. Гамалеи Министерства здравоохранения Российской Федерации

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Физиологическое течение и благополучный исход беременности требуют тщательно скорректированного взаимодействия между матерью и плодом. Интерфероны I типа – одни из ключевых медиаторов этих коммуникаций, способствующих неосложненному течению гестации и защите матери и плода от различных инфекций. Согласно статистике, заболеваемость беременных различными острыми респираторными вирусными инфекциями (ОРВИ), в том числе гриппом и COVID-19, превышает более чем в 2 раза заболеваемость небеременных аналогичного возраста; при этом 33% всех госпитализаций матерей связаны именно с ОРВИ.

Цель исследования – анализ источников современной литературы о роли ИФН в развитии беременности и возможности их терапевтического применения у беременных с ОРВИ, в том числе с гриппом и COVID-19. Поиск публикаций отечественных и зарубежных авторов осуществлялся в электронных базах данных PubMed, PubMed Central, Scopus, MEDLINE, ScienceDirect, Cochrane Library, eLibrary за период с 2013 по декабрь 2023 года.

В обзоре представлены актуальные сведения о роли интерферонов в гестационной перестройке организма матери, в обеспечении физиологического течения беремен-

ности и противoinфекционной защите матери и плода. В работе также представлены результаты оценки эффективности и безопасности применения препаратов рекомбинантного интерферона альфа-2b в качестве средства профилактики и лечения различных ОРВИ, в том числе гриппа и COVID-19, у беременных.

ОСОБЕННОСТИ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ БЕРЕМЕННЫХ

В условиях сохраняющейся эпидемиологической опасности, связанной с циркуляцией различных респираторных вирусов, вызывающих развитие в том числе микст-инфекций, систематизация данных о роли интерферонов в течении процесса гестации и развития плода, понимание патогенеза респираторных вирусных заболеваний матери позволят обосновать методы профилактики и терапии ОРВИ у беременных и будут крайне полезны для практикующего врача.

Иммунная система развивалась филогенетически для защиты хозяина от вторжения патогенов. Обеспечение защиты развивающегося плода имеет решающее значение с точки зрения сохранения вида. Многочисленными исследованиями показано, что иммунная система матери во время беременности претерпевает изменения, включающие формирование и поддержание толерантности,



Shutterstock/FOTODOM

направленной на вынашивание аллогенного плода, при этом сохраняя способность бороться с вирусами и бактериями.

Известно, что из-за особенностей функционирования иммунной системы **беременные больше подвержены риску заражения различными инфекционными агентами**. Как и в случае популяции в целом, наиболее массовыми инфекциями беременных являются острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ).

Опыт пандемий начала XXI века – гриппа A(H1N1) pdm09 и COVID-19 – подтвердил ранее сделанные предположения о том, что беременные являются группой высокого риска тяжелого течения ОРВИ ввиду физиологических изменений сердечно-сосудистой, дыхательной и иммунной систем [1].

Для биологических видов, у которых каждая беременность продолжается достаточно длительный период, иммунная система должна иметь возможность обеспечивать не только условия развития плода с учетом его аллогенности по отношению к организму матери, но и сохранять эффективность защиты от возможной интервенции инфекционных агентов. Несмотря на большое внимание исследователей, механизмы обеспечения условий успешного развития беременности изучены недостаточно, не установлена роль системы интерферонов (ИФН) в успешном завершении беременности на фоне повышенного риска инфицирования ОРВИ.

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О РОЛИ ИНТЕРФЕРОНОВ В ОБЕСПЕЧЕНИИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Процесс развития беременности состоит из нескольких последовательных стадий, основными из которых являются имплантация, плацентация, рост и развитие плода и завершающий этап – роды.

Многочисленными исследованиями показано, что **физиологическое течение каждого ключевого периода гестации сопровождается уникальной перестройкой иммунной системы организма матери, а нарушение иммунологических реакций может быть сопряжено с развитием осложнений беременности [2]**.

Ключевую роль в обеспечении взаимодействия организма матери и плода играет плацента, обеспечивающая не только защиту плода от организма матери, но и адекватную реакцию иммунной системы матери на различные патогены [3].

Ранние стадии беременности, такие как имплантация бластоцисты и последующая инвазия плаценты, представляют собой воспалительные процессы, которые сопровождаются физическим повреждением, а затем реконструкцией тканей в месте имплантации. Рост плода, напротив, происходит в условиях противовоспалительного ответа, характерного для большей части периода гестации.

Финальный этап – роды – снова представляет собой воспалительный процесс, способствующий индукции изгнания плода. Успех беременности зависит от своевременного и правильного переключения между различными иммунологическими реакциями; регуляция этих переключений происходит за счет сигналов как организма матери, так и плода, то есть плодово-плацентарного комплекса, путем синтеза различных цитокинов [4].

Цитокины представляют собой небольшие многофункциональные молекулы, биологическое действие которых опосредовано связыванием со специфическими рецепторами. Цитокины регулируют все процессы в организме, в том числе иммунологические реакции, и играют решающую роль в событиях имплантации и последующего развития беременности [2, 5].

Сигнальные пути, реализуемые цитокинами в условиях повреждения и воспаления, обла-

дают мощной способностью быстро реконструировать ткани и изменять поведение клеток. Ключевыми цитокинами противовирусного иммунного ответа являются ИФН [6].

Существует три типа ИФН: ИФН типа I у человека представлены ИФН- α , $-\beta$, $-\epsilon$, $-\kappa$ и $-\omega$; ИФН типа II представлены единичным членом ИФН- γ . ИФН типа III у человека представлены четырьмя подтипами ИФН- λ (λ_1 , λ_2 , λ_3 и λ_4). Различные типы ИФН различаются не только по клеточному источнику, но и по клеточным мишеням и использованию рецепторов функциональной активности. Передача сигналов ИФН играет ключевую роль не только в ограничении инфекций, но и в физиологии нормальной беременности. Наибольшей активностью в отношении регуляции иммунных процессов во время беременности обладают ИФН I типа [3].

ИФН I типа (ИФН- α и ИФН- β) способны индуцировать антимикробное состояние, модулировать врожденные иммунные реакции и индуцировать активацию адаптивной иммунной системы. После секреции из клеток ИФН I типа связываются со своим рецептором на клеточной поверхности, ассоциированным с ИФН I типа (IFNAR), и активируют выработку множества эффекторных молекул, обладающих широким спектром активности.

Понимание функции ИФН I типа во время беременности, в том числе его регуляторных эффектов, может быть крайне полезно с точки зрения разработки терапевтических подходов в отношении вирусных инфекций во время беременности [3]. Имплантация эмбриона является важным первым шагом для установления беременности. Как уже было описано выше, этап имплантации осуществляется в условиях воспалительной реакции с активацией выработки провоспалительных цитокинов.

Во время прикрепления бластоцисты к эпителиальной поверхности эндометрия матки активированные воспалительные процессы способствуют дифференцировке трофобласта и его проникновению в маточный компартмент. В дальнейшем происходит быстрое переключение активности иммунной системы из воспалительной на противовоспалительную реакцию для обеспечения сохранения и развития беременности.

Однако задача иммунной системы состоит не только в сохранении беременности, но и в адекватной реакции на патогены, осуществляемой в основном за счет активации синтеза ИФН I типа. Именно ИФН I типа играют решающую роль в защите беременности от инфекционных агентов благодаря своим иммуномодулирующим и противовирусным свойствам [2, 6, 7]. Снижение выработки ИФН I типа, нарушение регуляции передачи сигналов могут привести к развитию инфекционного заболевания, осложнению течения беременности и потере потомства.

Понимание эффектов ИФН I типа, реализуемых в период гестации, может способствовать оптимизации методов профилактики и лечения матерей и улучшению исходов беременности при ОРВИ, эпидемии и пандемии, которые все чаще возникают в стране и в мире.

РОЛЬ ИНТЕРФЕРОНОВ В ПРОТИВОВИРУСНОЙ ЗАЩИТЕ БЕРЕМЕННОЙ И ПОТОМСТВА. ПЕРСПЕКТИВЫ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТОВ ИНТЕРФЕРОНА АЛЬФА У БЕРЕМЕННЫХ

Как уже было описано выше, беременность является чрезвычайно сложной задачей для иммунной системы матери, поскольку необходимо сдерживать иммунологические реакции в отношении частично аллогенного плода, но при этом поддерживать эффективность защиты от патогенов. Многие респираторные вирусы, особенно вирусы гриппа и COVID-19, способны, используя изменения активности иммунной системы матери, вызывать развитие тяжелых форм инфекции с высокой частотой госпитализаций в отделения интенсивной терапии и повышенную смертность [1, 8, 9].

Доказано, что повышенный риск развития тяжелых форм вирусных инфекций у беременных связан со снижением выработки ИФН I типа, в частности ИФН- α . Снижение продукции ИФН- α у беременной может приводить к серьезным осложнениям беременности, включая преэклампсию, преждевременные роды и дефекты развития плода [2, 3, 6, 10].

Однако не только инфицирование респираторными вирусами нарушает процессы выработки ИФН I типа. Наличие других вирусных или смешанных вирусно-бактериальных инфекций в организме матери приводит к еще более выраженному снижению продукции ИФН I типа клетками плодной оболочки [10]. Одним из



вариантов решения вопроса о снижении выработки ИФН I типа, в частности ИФН- α , у беременных в случае инфицирования различными вирусами является применение препаратов экзогенного рекомбинантного ИФН α -2b, что будет подробнее рассмотрено далее.

Система ИФН занимает ведущее место в формировании защиты от вирусных инфекций. В современном мире присутствует огромное разнообразие генетического материала вирусов, однако универсальной мишенью для ИФН в цикле репродукции вирусов является остановка трансляции вирусных РНК на рибосомах инфицированных клеток. ИФН прикрепляются к клеточным рецепторам, запускают синтез вторичных мессенджеров, которые способны подавлять практически любой этап размножения вирусов (транскрипцию – трансляцию – сборку – выход вирионов потомства).

Системное действие ИФН заключается в активации иммунокомпетентных клеток для развития иммунного ответа. Благодаря ИФН экспрессируются молекулы главного комплекса гистосовместимости (МНС) I и II классов на макрофагах, что способствует презентации вирусных антигенов Т-лимфоцитам и NK-клеткам, а также активируется иммунопротеасома, расщепляющая вирусные пептиды. Иммунный гуморальный ответ приводит к образованию специфических иммуноглобулинов, связывающих вирусные антигены. В результате полного комплекса клеточных и гуморальных иммунологических реакций завершается элиминация вируса [3, 11].

Многогранность биологических функций ИФН привела к их широкому применению при лечении различных заболеваний [12]. Первоначально использовались ИФН, выделенные из крови человека; в настоящий момент в клинической практике широко используются препараты рекомбинантного ИФН α -2b, представленные в нескольких лекарственных формах, имеющих различные показания к применению и режимы дозирования [13].

Среди имеющихся лекарственных препаратов ИФН α -2b в лекарственной форме для системного применения можно выделить препарат ВИФЕРОН® Суппозитории ректальные, зарегистрированный на территории России с 1996 года. За более чем 25-летнюю практику применения препарат ВИФЕРОН® показал себя как высоко-

эффективный и безопасный для терапии детей, в том числе новорожденных и недоношенных, и беременных женщин с различными инфекционно-воспалительными заболеваниями вирусной и смешанной этиологии [14]. Преимуществом препарата ВИФЕРОН®, отличающим его от других препаратов ИФН, представленных на рынке, является наличие в составе комплекса высокоактивных антиоксидантов, витаминов С (аскорбиновая кислота) и Е (альфа-токоферола ацетат), которые позволяют пролонгировать действие ИФН α -2b и усилить его специфическую противовирусную активность.

Зарубежный опыт ведения беременных с ОРВИ, гриппом и COVID-19 подтверждает эффективность применения препаратов ИФН с профилактической и лечебной целью [6]. Однако приоритет в исследованиях по оценке эффективности и безопасности терапии беременных с ОРВИ, в том числе с гриппом и COVID-19, ИФН α -2b принадлежит российским ученым и практикам.

В работе отечественных авторов приведен анализ 330 случаев госпитализации беременных с ОРВИ различной этиологии, находившихся на стационарном лечении [15]. Проведенное сравнительное исследование эффективности терапии ОРВИ у беременных с включением препарата ИФН α -2b с антиоксидантами в форме ректальных суппозитивов (ВИФЕРОН® в дозе 500 000 МЕ 2 раза в сутки в течение 10 дней) на фоне симптоматической терапии показало, что включение препарата ВИФЕРОН® Суппозитории ректальные в комплексную терапию беременных с ОРВИ позволило **сократить формирование осложненного течения ОРВИ, снизить частоту обострения хронических патологий, значительно снизить угрозу прерывания беременности и полностью избежать преждевременных родов и экстренного кесарева сечения.**

Применение ИФН α -2b ректально в дозе 500 000 МЕ 2 раза в день рекомендовано для терапии гриппа и вызванной им пневмонии у беременных в письме Министерства здравоохранения Российской Федерации № 15 – 4/10/2-8484 от 28.12.2016 «Грипп и вызванная им пневмония у беременных: этиотропная и респираторная терапия, акушерская тактика и профилактика» [16].

Ранее положительное влияние включения препарата ВИФЕРОН® Суппозитории ректальные, в комплексную терапию беременных с гриппом

H1N1 отмечено в работе [17]. Оценка эффективности проведена у 224 беременных, получавших противовирусную терапию препаратом осельтамивир или сочетанием осельтамивира и ИФН α -2b с антиоксидантами (ВИФЕРОН® Суппозитории ректальные 500 000 ME 2 раза в сутки в течение 10 дней).

Показано, что **в группе пациенток, получавших комплексное лечение (осельтамивир + ИФН α -2b с антиоксидантами), частота прерывания беременности была значительно ниже (5,0% случаев), чем в группе с монотерапией осельтамивиром (21,6% случаев)**, что свидетельствует о положительном клиническом эффекте применения препарата ВИФЕРОН® Суппозитории ректальные у беременных женщин с гриппом А (H1N1) pdm09 на фоне специфической противогриппозной терапии осельтамивиром.

ИФН α -2b облегчает течение ОРВИ у беременных при местном применении на слизистые оболочки респираторного тракта. А.К. Мещеряковой и соавт. (2014) показано, что интраназальное применение ИФН α -2b способствовало легкому течению заболевания и снижению частоты осложнений ОРВИ у беременных [18].

Аналогичные результаты, подтверждающие эффективность и безопасность интраназального применения препарата ИФН α -2b с антиоксидантами (ВИФЕРОН® Мазь/Гель), описаны в работе С.П. Синчихина и соавт. (2022) [19].

Интраназальное применение рекомбинантного ИФН α -2b с антиоксидантным комплексом (ВИФЕРОН® Мазь/Гель) у беременных, находящихся в семейном очаге COVID-19, позволило значительно снизить инфицирование беременных.

Отмечено, что в случае заболевания беременной COVID-19 на фоне применения рекомбинантного ИФН α -2b с антиоксидантным комплексом (ВИФЕРОН® Мазь/Гель) заболевание протекало в легкой форме и не требовало госпитализации.

Анализ работ о терапии беременных с COVID-19 в библиотеке PubMed показал, что тактику терапии беременных с COVID-19 препаратами ИФН используют не только в России. Так, например, в работе [20] показан положительный эффект терапии беременных с COVID-19 ИФН α -2b ингаляционно в дозе 40 мкг в день (эквивалентно 6 800 000 ME в день). Применение

Включение препарата ВИФЕРОН® в комплексную терапию беременных с ОРВИ позволило сократить формирование осложненного течения заболевания

ИФН α -2b позволило сохранить беременность; все женщины были родоразрешены операцией кесарева сечения и выписаны домой с новорожденными в удовлетворительном состоянии. В течение 28 последующих дней не было отмечено ухудшения состояния, проявления респираторных инфекций.

Аналогичные данные приведены и в других работах [21, 22], подтверждающих, что терапия COVID-19 с применением препаратов рекомбинантного ИФН α -2b у беременных женщин безопасна и эффективна и может быть рекомендована для широкой практики. Положительные результаты терапии беременных с COVID-19 приведены в работе [23].

Основываясь на данных литературы о том, что для элиминации вируса SARS-CoV-2 требуются более высокие концентрации, Е.Н. Кравченко и соавт. предложили **модифицированную схему лечения беременных с COVID-19 с использованием препаратов ВИФЕРОН® Суппозитории ректальные в дозе 3000 000 ME 2 раза в день в течение 10 дней и ВИФЕРОН® Гель для наружного и местного применения, 36 000 ME/г по 4000 ME (полоска геля 0,5 см) 5 раз в день интраназально в течение 10 дней на фоне симптоматической терапии.**

По результатам проведенной сравнительной оценки эффективности и безопасности было показано, что включение препаратов ИФН α -2b в комплексную терапию беременных с COVID-19 способствовало более быстро-



му купированию симптомов заболевания. При оценке течения и исходов беременности в группе пациентов, получавших препараты ВИФЕРОН®, отмечена меньшая частота преждевременных родов: у 7,1% в группе пациенток, получавших ВИФЕРОН®, по сравнению с пациентками, получавшими только симптоматическую терапию, у которых частота преждевременных родов составила 25,7% ($p = 0,002$).

При сравнении других показателей в группах терапии **было установлено, что у пациенток, получавших ВИФЕРОН®, перинатальных потерь и асфиксий новорожденных тяжелой степени не зафиксировано, в то время как у пациенток, получавших только симптоматическую терапию, перинатальные потери зафиксированы в 5,7% ($p = 0,043$), асфиксии новорожденных тяжелой степени – в 5,7% случаев ($p = 0,043$).** Родоразрешение путем операции кесарева сечения в группе, получавшей ВИФЕРОН®, установлено у 28,6%, в группе симптоматической терапии – у 58,6% пациенток ($p < 0,001$).

Таким образом, **основываясь на анализе литературных данных, можно сделать заключение, что применение рекомбинантного ИФН α -2b в течение беременности не сказывается негативно как на самом течении беременности, так и на внутриутробном развитии плода**, а также, учитывая роль ИФН- α в процессах иммунной регуляции и противомикробной защиты беременной, патогенетически обосновано.

По заключению экспертов ВОЗ и CDC (2023), в современном мире сохраняется риск возникновения новых эпидемических очагов ОРВИ [24, 25]. Результаты проведенных исследований по оцен-

ке эффективности и безопасности применения комплексного препарата ИФН α -2b с антиоксидантами (ВИФЕРОН® Суппозитории ректальные и местные лекарственные формы – мазь для наружного и местного применения и гель для наружного и местного применения) у беременных женщин с различными ОРВИ, включая грипп и COVID-19, позволяют рекомендовать ИФН α -2b в качестве средства лечения и профилактики для широкого круга беременных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время не существует стандартов лечения вирусных инфекций во время беременности, что представляет собой огромную проблему здравоохранения с учетом повышенного риска инфицирования беременных и имеющейся у них предрасположенности к тяжелому течению заболевания, риску неблагоприятных исходов для матери и потомства. ИФН- α является ключевым цитокином, обеспечивающим успешное формирование и развитие беременности.

Нарушение продукции ИФН I типа, в частности ИФН- α , из-за наличия персистирующих вирусных и смешанных инфекций у беременных повышает риск развития тяжелых форм и затяжного течения ОРВИ, гриппа или COVID-19.

Использование препаратов рекомбинантного ИФН α -2b патогенетически обосновано и имеет большой положительный опыт применения, доказывающий их эффективность и безопасность как средства профилактики, так и терапии различных ОРВИ, в том числе гриппа и COVID-19, у беременных.

Статья была опубликована впервые в журнале «Акушерство и гинекология» №2, 2024.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Белокриницкая Т. Е., Шаповалов К. Г. // *Грипп и беременность*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015. 144 с.
2. Yockey L.J, Iwasaki A. *Interferons and proinflammatory cytokines in pregnancy and fetal development*. *Immunity*. 2018; 49(3): 397-412. <https://dx.doi.org/10.1016/j.immuni.2018.07.017>.
3. Ding J., Maxwell A., Adzibololu N., Hu A., You Y., Liao A., Mor G. // *Mechanisms of immune regulation by the placenta: Role of type I interferon and interferonstimulated genes signaling during pregnancy*. // *Immunol. Rev.* 2022; 308(1): 9-24. <https://dx.doi.org/10.1111/imr.13077>.
4. Yang X., Tian Y., Zheng L., Luu T., Kwak-Kim J. // *The update immune-regulatory role of proand anti-inflammatory cytokines in recurrent pregnancy losses*. // *Int. J. Mol. Sci.* 2022; 24(1): 132. <https://dx.doi.org/10.3390/ijms24010132>.
5. Piccinni M. P., Raghupathy R., Saito S., Szekeres-Bartho J. // *Cytokines, hormones and cellular regulatory mechanisms favoring successful reproduction*. // *Front. Immunol.* 2021; 12: 717808. <https://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2021.717808>.

6. Casazza R. L., Lazear H. M., Miner J. J. *Protective and pathogenic effects of interferon signaling during pregnancy.* // *Viral Immunol.* 2020; 33(1): 3-11. <https://dx.doi.org/10.1089/vim.2019.0076>.
7. Bencze D., Fekete T., Pazmandi K. *Correlation between type I interferon associated factors and COVID-19 severity.* // *Int. J. Mol. Sci.* 2022; 23(18): 10968. <https://dx.doi.org/10.3390/ijms231810968>.
8. Белокриницкая Т. Е., Артымук Н. В., Филиппов О. С., Фролова Н. И. *COVID-19 у беременных Сибири и Дальнего Востока: итоги 2 лет пандемии.* // *Акушерство и гинекология.* 2022; 4: 47-54. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.4.47-54>.
9. Vanders R. L., Gibson P. G., Murphy V. E., Wark P. A. *Plasmacytoid dendritic cells and CD8 T cells from pregnant women show altered phenotype and function following H1N1/09 infection.* // *J. Infect. Dis.* 2013; 208(7): 1062-70. <https://dx.doi.org/10.1093/infdis/jit296>.
10. Potter J. A., Tong M., Aldo P., Kwon J. Y., Pitruzzello M., Mor G. et al. *Viral infection dampens human fetal membrane type I interferon responses triggered by bacterial LPS.* // *J. Reprod. Immunol.* 2020; 140: 103126. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jri.2020.103126>.
11. Schneider W. M., Chevillotte M. D., Rice C. M. *Interferon-stimulated genes: a complex web of host defenses.* // *Ann. Rev. Immunol.* 2014; 32: 513-45. <https://dx.doi.org/10.1146/annurev-immunol-032713-120231>.
12. Mertowska P., Smolak K., Mertowski S., Grywalska E. *Immunomodulatory role of interferons in viral and bacterial infections.* // *Int. J. Mol. Sci.* 2023; 24(12):10115. <https://dx.doi.org/10.3390/ijms241210115>.
13. Ершов Ф. И., Наровлянский А. Н. *Теоретические и прикладные аспекты системы интерферонов: к 60-летию открытия интерферонов.* // *Вопросы вирусологии.* 2018; 63(1): 10-8. <https://dx.doi.org/10.18821/0507-4088-2018-63-1-10-18>.
14. Косенкова Т. В., Зазерская И. Е., Кликунова К. А. *Лечение урогенитальных инфекций у беременных женщин и внутриутробного инфицирования у новорожденных детей препаратами рекомбинантного интерферона альфа-2b: результаты мета-анализа.* // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* 2020; 19(4): 110-36. <https://dx.doi.org/10.20953/1726-1678-2020-4-110-136>.
15. Малиновская В. В., Баранов И. И., Выжлова Е. Н., Шувалов А. Н. *Лечение острых респираторных инфекций у беременных.* // *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение.* 2019; 7(4): 72-8. <https://dx.doi.org/10.24411/2303-9698-2019-14006>.
16. Байбарина Е. Н., Филиппов О. С., Гусева Е. В., Белокриницкая Т. Е., Шаповалов К. Г., Белокриницкая Т. Е., Шаповалов К. Г., Шифман Е. М., Куликов А. В., Хаитов Р. М., Лусс М. П., Сухих Г. Т., Адамян Л. В., Пырегов А. В., Малеев В. В. *Грипп и вызванная им пневмония у беременных: этиотропная и респираторная терапия, акушерская тактика, профилактика. Информационно-методическое письмо Министерства здравоохранения Российской Федерации.* // *Медицинский алфавит.* 2017; 1(5):53-8. https://www.elibrary.ru/download/elibrary_29426453_49859444.pdf
17. Колобухина Л. В., Щелканов М. Ю., Бурцева Е. И., Альховский С. В., Прилипов А. Г., Кружкова И. С. и др. *Клинико-эпидемиологическая характеристика гриппа А (H1N1) pdm09 в эпидсезоне 2012-2013 гг. в г. Москве.* // *Вопросы вирусологии.* 2013; 1: 90-101.
18. Мещерякова А. К., Костинов М. П., Магаршак О. О., Гусева Т. С., Паршина О. В. *Влияние препарата рекомбинантного интерферона-2b в форме геля на течение острой респираторной инфекции и состояние мукозального иммунитета у беременных.* // *Вестник оториноларингологии.* 2014; 6: 50-3.
19. Синчихин С. П., Степанян Л. В., Проскурина Е. В., Насри О., Синчихина Е. С. *Профилактическая эффективность применения рекомбинантного интерферона альфа-2b у беременных в период их нахождения в семейном очаге новой коронавирусной инфекции.* // *Гинекология.* 2022; 24(2): 114-9. <https://dx.doi.org/10.26442/20795696.2022.2.201448>.
20. Yu N., Li W., Kang Q., Xiong Z., Wang S., Lin X. et al. *Clinical features and obstetric and neonatal outcomes of pregnant patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective, single-center, descriptive study.* // *Lancet Infect. Dis.* 2020; 20(5): 559-64. [https://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30176-6](https://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30176-6).
21. Zhao X., Jiang Y., Zhao Y., Xi H., Liu C., Qu F. et al. *Analysis of the susceptibility to COVID-19 in pregnancy and recommendations on potential drug screening.* // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2020; 39(7): 1209-20. <https://dx.doi.org/10.1007/s10096-020-03897-6>.
22. Favilli A., Mattei Gentili M., Raspa F., Giardina I., Parazzini F., Vitagliano A. et al. *Effectiveness and safety of available treatments for COVID-19 during pregnancy: a critical review.* // *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 2022; 35(11): 2174-87. <https://dx.doi.org/10.1080/14767058.2020.1774875>.
23. Кравченко Е. Н., Куклина Л. В., Овчинникова Е. М., Чебакова В. Ю., Выжлова Е. Н., Баранов И. И. *COVID-19: исходы беременности и родов при использовании в лечении препаратов рекомбинантного интерферона-2b.* // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* 2021; 20(5): 36-7. <https://dx.doi.org/10.20953/1726-1678-2021-5-36-37>.
24. <https://www.cdc.gov/respiratory-viruses/tools-resources/health-careproviders.html#prepare-for-virus-season>
25. [https://www.who.int/news/item/05-05-2023-statement-on-the-fifteenth-meeting-of-the-international-health-regulations-\(2005\)-emergency-committee-regarding-the-coronavirus-disease-\(covid-19\)-pandemic](https://www.who.int/news/item/05-05-2023-statement-on-the-fifteenth-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-emergency-committee-regarding-the-coronavirus-disease-(covid-19)-pandemic)



Саногенетические эффекты интерферона



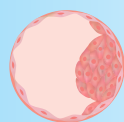
Роль интерферона заключается как в обеспечении физиологического течения беременности, так и в защите потомства от внутриутробных инфекций

ИФН служит фактором распознавания беременности, который модулирует гормональный статус матери и экспрессию генов материнского эндометрия перед имплантацией трофобласта¹⁻³

ИФН участвует в формировании плаценты и поддержании нормальной функциональной способности децидуальной оболочки⁴⁻⁵



ИМПЛАНТАЦИЯ



ПЛАЦЕНТАЦИЯ



ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ КАЖДОГО КЛЮЧЕВОГО ПЕРИОДА ГЕСТАЦИИ СОПРОВОЖДАЕТСЯ ПЕРЕСТРОЙКОЙ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ ОРГАНИЗМА МАТЕРИ

¹ Sang Y., Bergkamp J., Blecha F. Molecular evolution of the porcine type I interferon family: subtype-specific expression and antiviral activity. *PLoS One*. 2014 Nov 5;9(11):e112378. doi: 10.1371/journal.pone.0112378.

² Geisert R.D., Johnson G.A., Burghardt R.C. Implantation and Establishment of Pregnancy in the Pig. *Adv Anat Embryol Cell Biol*. 2015;216:137-63. doi: 10.1007/978-3-319-15856-3_8.

³ Mathew D.J., Lucy M.C., D Geisert R. Interleukins, interferons, and establishment of pregnancy in pigs. *Reproduction*. 2016 Jun;151(6):R111-22. doi: 10.1530/REP-16-0047.

⁴ Zhou J.Z., Way S.S., Chen K. Immunology of Uterine and Vaginal Mucosae. *Trends Immunol*. 2018 Apr;39(4):355. doi: 10.1016/j.it.2018.02.006.

⁵ Murphy S.P., Tayade C., Ashkar A.A., Hatta K., Zhang J., Croy B.A. Interferon gamma in successful pregnancies. *Biol Reprod*. 2009 May;80(5):848-59. doi: 10.1095/biolreprod.108.073353.

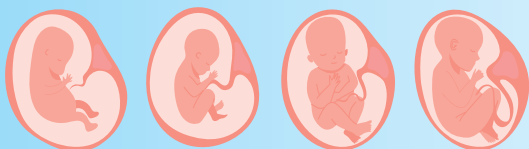


Наибольшей активностью в отношении регуляции иммунных процессов во время беременности обладают **ИФН I** типа, в том числе **ИФН α -2b**

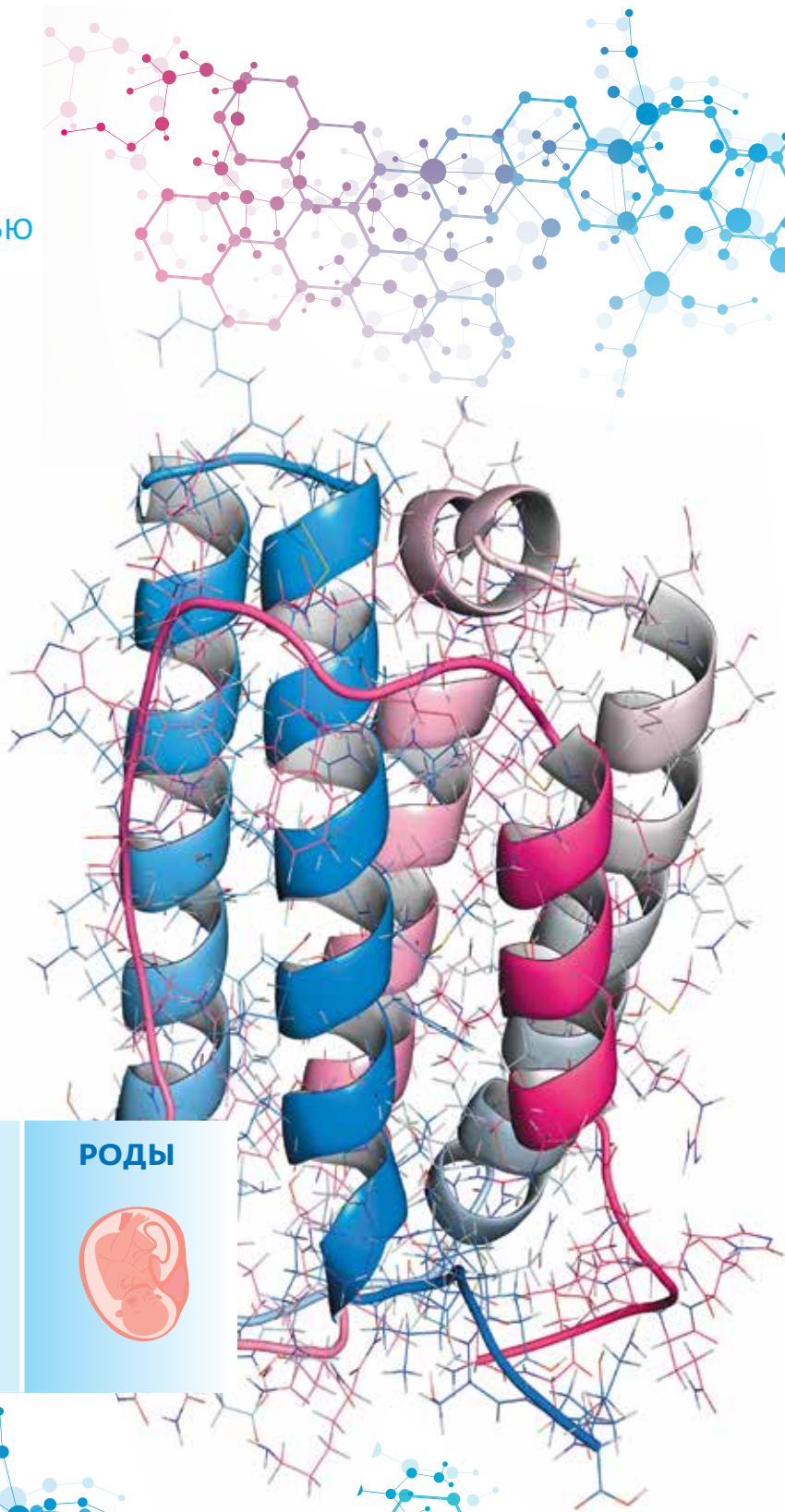
ИФН включается в главные механизмы плацентарного барьера, препятствующего проникновению инфекционных агентов к плоду



РАЗВИТИЕ ПЛОДА



РОДЫ





Инфекции, передающиеся половым путем, как причина бесплодия



Среди причин мужского бесплодия до **44%** приходится на урогенитальные инфекции¹

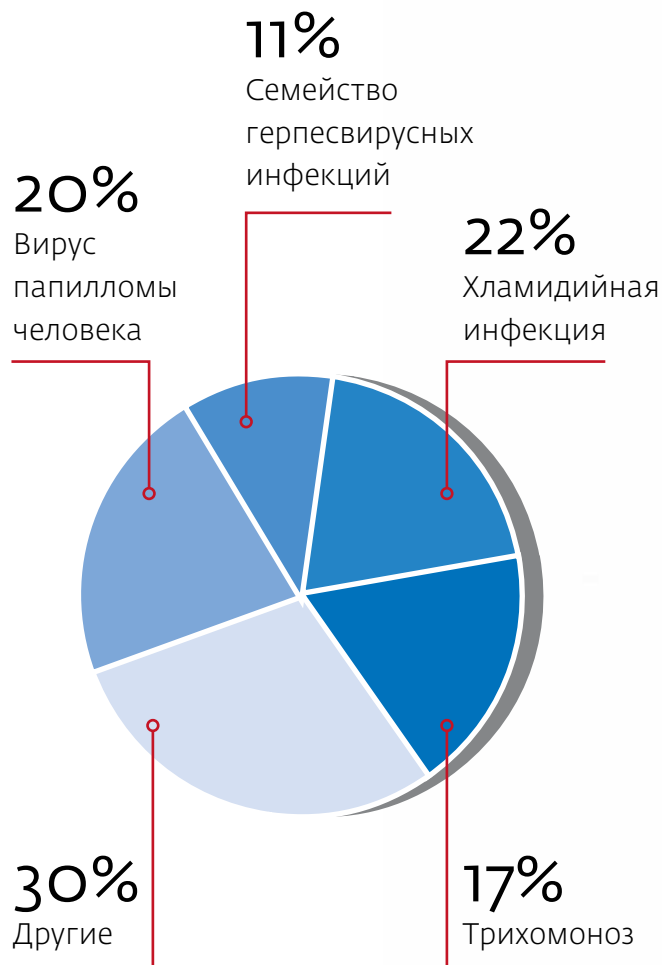


Ureaplasma urealyticum
Chlamydia trachomatis
Mycoplasma genitalium
ВПЧ
Семейство герпесвирусных инфекций



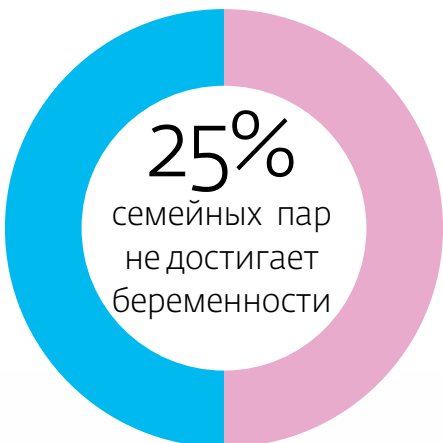
Снижение подвижности и концентрации сперматозоидов, увеличение количества сперматозоидов с нарушенной морфологией

СТРУКТУРА ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ИНФЕКЦИЯМИ, ПЕРЕДАЮЩИМИСЯ ПОЛОВЫМ ПУТЕМ, У МУЖСКОГО НАСЕЛЕНИЯ³



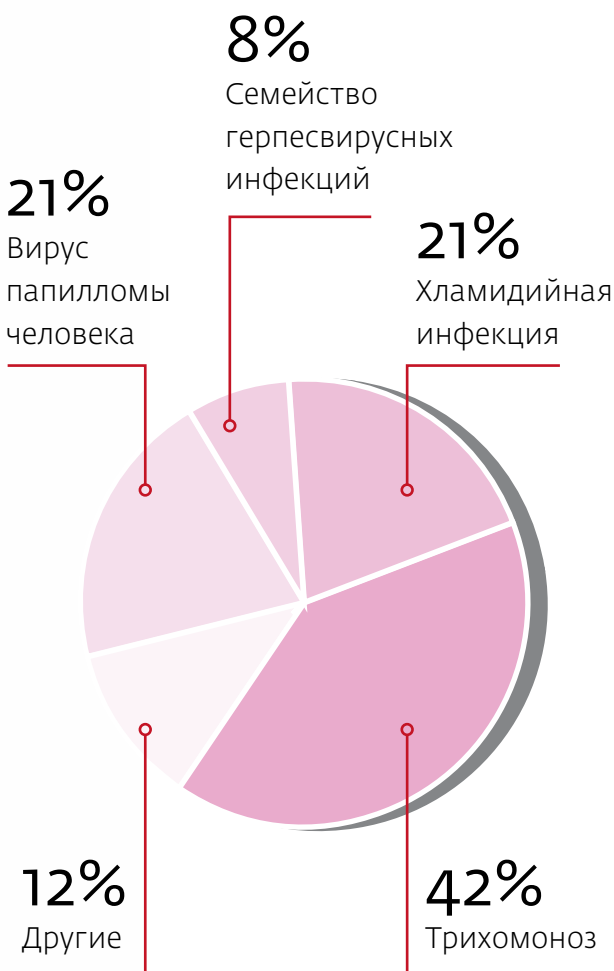
¹ Юлдашева Р.Ж., Мухажанова Б.С., Султанова Д.Д. ИППП – как одна из причин бесплодия // Вестник Казахского национального медицинского университета. – 2016. – №1. – С. 143–148.

² Yuan S, Qiu Y, Xu Y, Wang H. Human papilloma-virus infection and female infertility: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online*. 2020;40(2):229–37.



Условно-патогенные микроорганизмы: частота выявления *Mycoplasma genitalium* составляет от 10% до 45%, частота выявления *Ureaplasma spp* – от 10% до 50%.

СТРУКТУРА ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ИНФЕКЦИЯМИ, ПЕРЕДАЮЩИМИСЯ ПОЛОВЫМ ПУТЕМ, У ЖЕНСКОГО НАСЕЛЕНИЯ³



Инфекции, передающиеся половым путем, являются причиной до **60%** случаев женского бесплодия, ассоциированного с трубным фактором²

Chlamydia trachomatis
Neisseria gonorrhoeae
Mycoplasma genitalium

Нарушение проходимости и сократительной активности маточных труб

Трубно-перитонеальный фактор – ведущий фактор бесплодия у женщин **50–60%²**

³ Кубанов А.А., Богданова Е.В. Динамика заболеваемости инфекциями, передаваемыми половым путем, в различных группах взрослого населения Российской Федерации в 2011–2019 гг. // Инфекционные болезни. 2020; 18(4): 58–73. DOI: 10.20953/1729-9225-2020-4-58-73



Инфекции, передающиеся половым путем, как причина снижения фертильности у **мужчин**

Ureaplasma urealyticum

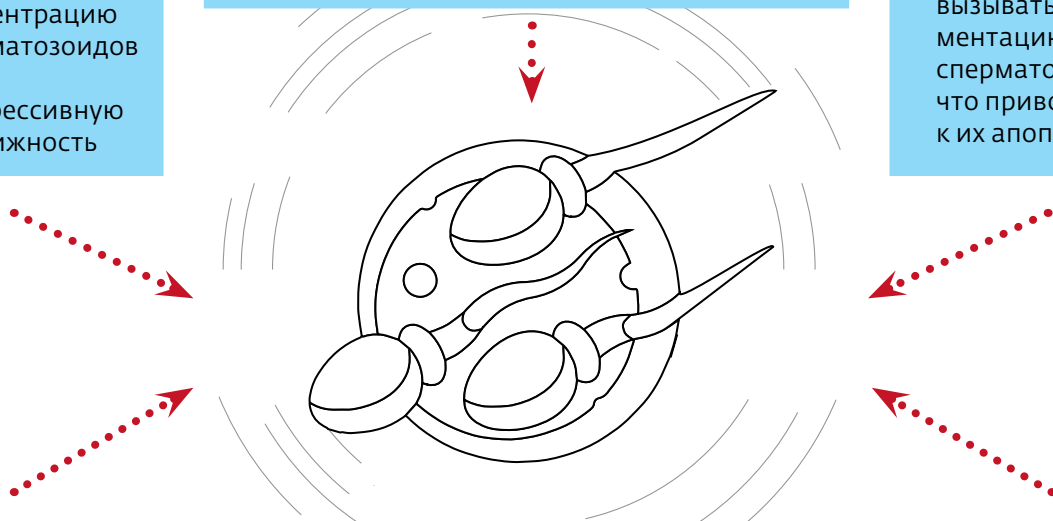
- Влияет на концентрацию сперматозоидов и их прогрессивную подвижность

Mycoplasma genitalium

- Способна прилипать к человеческим сперматозоидам и вызывать повреждающие структурные изменения, что в дальнейшем приводит к значительному снижению подвижности

Chlamydia trachomatis

- Хламидийная инфекция способна вызывать фрагментацию ДНК сперматозоидов, что приводит к их апоптозу³



Вирус папилломы человека

- Связывается с головкой сперматозоидов и напрямую снижает их прогрессирующую подвижность¹
- Повышает процент антиспермальных антител¹, которые препятствуют подвижности сперматозоидов и их связыванию с ооцитами
- Вызывает фрагментацию ДНК сперматозоидов¹
- Снижает общее количество сперматозоидов в эякуляте²

Семейство герпесвирусных инфекций

- Вызывает частичный блок сперматогенеза на начальных этапах деления (приводит к гибели клеток-предшественников: сперматогоний, сперматоцитов, сперматид)⁴
- Снижает среднюю подвижность сперматозоидов, а также среднее количество сперматозоидов⁵
- Вызывает структурные изменения в области шеи и жгутика сперматозоидов

¹ Foresta C., Noventa M., De Toni L., Gizzo S., Garolla A. HPV-DNA sperm infection and infertility: from a systematic literature review to a possible clinical management proposal. *Andrology*. 2015;3:163–173.

² Boeri L., Capogrosso P., Ventimiglia E., et al. High-risk human papillomavirus in semen is associated with poor sperm progressive motility and a high sperm DNA fragmentation index in infertile men. *Hum Reprod*. 2019;34(2):209–217.

³ Kelly A. Cunningham, Kenneth W. Beagley, *Male Genital Tract Chlamydial Infection: Implications for Pathology and Infertility*, *Biology of Reproduction*, Vol. 79, Iss. 2, 1 August 2008, Pp. 180–189.

⁴ Ришук С. В., Кахиани Е. И., Мирский В. Е. и др. Перспективы использования интерферона в лечении бесплодия у мужчин // *Лечащий врач*. – 2018. – № 4.

⁵ Nikiforos Karpanos M.D., Ph.D., Eftichia Petrakou Ph.D. Detection of herpes simplex virus, cytomegalovirus, and Epstein-Barr virus in the semen of men attending an infertility clinic. *Volume 79, supplement 3, 1566–1570, June 01, 2003.*

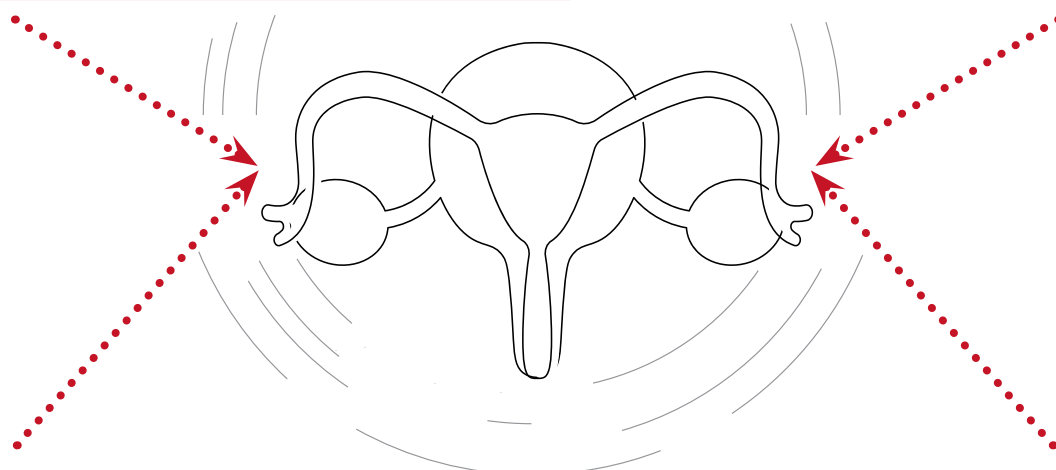
Инфекции, передающиеся половым путем, как причина бесплодия у женщин

Семейство герпесвирусных инфекций

- Способны инфицировать ооциты
- Изменяют вязкость слизи цервикального канала
- Контакт эмбриона с инфицированными клетками эндометрия может привести к его гибели
- Могут вызывать хромосомные патологии, бласто- и эмбриопатии, сопровождающиеся неразвивающейся беременностью¹

Neisseria gonorrhoeae

- Воздействует на маточные трубы, где вызывает отшелушивание реснитчатых клеток слизистой оболочки, что препятствует транспортировке оплодотворенной яйцеклетки в полость матки⁵
- Вызывает облитерацию маточных труб и образование спаек вокруг яичников



Chlamydia trachomatis

- Вызывает патологию маточных труб и приводит к рубцеванию тканей², что вызывает деструкцию фимбрий и развитие гидросальпинкса³
- Липополисахариды *C. trachomatis* разрушают реснитчатые клетки в женских половых путях⁴

Mycoplasma genitalium

- Микоплазменная инфекция распространяется на маточные трубы, вызывая повреждение ресничек и нарушая их работу, что препятствует транспортировке сперматозоидов и эмбриона⁶

¹ Шушакова Е. К. Инфекция, вызванная вирусами простого герпеса, у семейных пар с нарушениями репродуктивной функции: обоснование подходов к ведению пациентов: Дисс. ... канд. мед. наук. 3.1.22. – Москва. – 2023. – С. 141.

² López-Hurtado M, Velazco-Fernández M, Pedraza-Sánchez MJE, Flores-Salazar VR1, Villagrana Zesati R1, Guerra-Infante FM. Molecular detection of Chlamydia trachomatis and semen quality of sexual partners of infertile women. *Andrologia*. 2017.

³ Юлдашева Р. Ж., Мухажанова Б. С., Султанова Д. Д. ИППП – как одна из причин бесплодия // Вестник Казахского национального медицинского университета. – 2016. – №1. – С. 143–148.

⁴ Apari P, de Sousa JD, Müller V. Why sexually transmitted infections tend to cause infertility: an evolutionary hypothesis. *PLoS Pathog*. 2014; 10: e1004111.

⁵ Stephens DS, McGee ZA, Cooper MD. Cytopathic effects of the pathogenic *Neisseria*. Studies using human fallopian tube organ cultures and human nasopharyngeal organ cultures. *Antonie Van Leeuwenhoek*. 1987; 53: 575-584.

⁶ Baczynska A, Funch P, Fedder J, Knudsen HJ, Birkelund S, Christiansen G. Morphology of human fallopian tubes after infection with *Mycoplasma genitalium* and *Mycoplasma hominis* in vitro organ culture study. *Hum Reprod*. 2007; 22: 968-979.



Препараты интерферона в решении проблемы бесплодия

ИНФЕКЦИИ, ПЕРЕДАЮЩИЕСЯ ПОЛОВЫМ ПУТЕМ, ЧАСТО ПРИВОДЯТ К БЕСПЛОДИЮ, НАРУШЕНИЮ ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ И РАЗВИТИЮ ПАТОЛОГИЙ ПЛОДА. О СОВРЕМЕННЫХ МЕТОДАХ ЛЕЧЕНИЯ ТАКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ МЫ ПОГОВОРИЛИ С ДОКТОРОМ МЕДИЦИНСКИХ НАУК, ПРОФЕССОРОМ, РУКОВОДИТЕЛЕМ ОТДЕЛА РЕПРОДУКТОЛОГИИ НИИ ИМ. Д.О. ОТТА, ПРОФЕССОРОМ КАФЕДРЫ АКУШЕРСТВА И ГИНЕКОЛОГИИ САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО ПЕДИАТРИЧЕСКОГО МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА **НАТАЛЬЕЙ ИГОРЕВНОЙ ТАПИЛЬСКОЙ**.



Наталья Игоревна, проблема бесплодия в современном социуме стоит достаточно остро. С чем она связана?

Действительно, проблема очень насущная. Не секрет, что нынешнее поколение все чаще откладывает деторождение на старший репродуктивный возраст. В среднем первородящей женщине сегодня 32 года, а обратившимся с проблемой бесплодия – от 39 до 42 лет. Так что это прежде всего социальный вопрос, особенно актуальный для мегаполисов, где рождение даже единственного ребенка откладывается до последнего. Изменить ситуацию в этом отношении врачи, к сожалению, не могут. К нам приходят женщины с уже накопленным грузом гинекологических патологий и инфекций, передающихся половым путем, зачастую с несколькими прерываниями беременности в анамнезе. ВОЗ прямо заявляет, что смена более пяти половых партнеров фактически неизбежно приводит к инфицированию теми или иными микроорганизмами. Наша задача – помочь этим пациентам, будущим матерям, парам, обрести долгожданное счастье и стать родителями.

Являются ли инфекции, передающиеся половым путем, ведущим фактором развития бесплодия? Какая из них представляет наибольшую угрозу?

Бесплодие – это всегда комплексная проблема. Нельзя сказать, что ИППП являются его единственной причиной. Однако именно эти инфекции напрямую связаны с трубно-перитонеальным фактором – непроходимостью маточных труб, одной из основных причин бесплодия и показанием к проведению ЭКО. При этом заболевании в маточных трубах образуются спайки, из-за которых сперматозоид не может достичь яйцеклетки. А если ему это все же удастся, эмбрион не добирается до матки, а прикрепляется к стенке трубы – образуется внематочная беременность.

Среди многих возбудителей ИППП наименее курьезным можно назвать вирус папилломы человека. В процессе эволюции он приобрел феноменальную способность ускользать от иммунологической защиты организма. Вирус способен снижать и даже блокировать продуцирование эндогенного интерферона, который должен с ним бороться. Негативно влияет

на выработку собственного интерферона могут и другие причины: наличие хронических заболеваний, стрессы, перенесенные вирусные заболевания, например новая коронавирусная инфекция и т. д.

Во всех этих случаях крайне целесообразным является назначение препаратов интерферона. Хочу немного подробнее остановиться на роли этого уникального белка. Интерфероны обладают замечательной способностью блокировать синтез вирусных нуклеиновых кислот и белков, приводя к остановке размножения вирусов, и в то же время активировать неспецифическое звено иммунитета. Такие вирусы, как представители семейства герпесов или вирус папилломы человека, попав в организм, могут долго остаться в латентном состоянии, приводя к частым рецидивам инфекции. Назначение препаратов интерферона способствует элиминации вирусов и удлинению безрецидивного периода. Например, применение одного из наиболее изученных и давно применяемых в гинекологии препарата ВИФЕРОН® при часто рецидивирующей герпесвирусной инфекции, потенцирует действие ациклических нуклеозидов, что не только помогает быстрее купировать клинические симптомы, но и увеличить безрецидивный период: после курса терапии суппозиториями ВИФЕРОН® в дозировке 3 000 000 МЕ дважды в день в течение десяти дней в сочетании с валацикловиrom у пациентов, принимавших участие в исследовании, не было отмечено ни одного рецидива на протяжении девяти месяцев наблюдения¹.

А при папилломавирусной инфекции данные исследований показывают, что дополнительное назначение препарата ВИФЕРОН® позволило значимо усилить эффекты проводимой комплексной терапии, направленной на ликвидацию клинических проявлений ВПЧ. Так, применение препарата у пациенток с рецидивирующими аногенитальными кондиломами до деструкции и после нее способствовало не только регрессу кондилом, но и отсутствию рецидивов на протяжении восьми месяцев наблюдения, хотя до этого в исследуемой группе средняя продолжительность межрецидивного промежутка не превышала двух месяцев².

Наталья Игоревна, расскажите о том, с какими сложными случаями вы сталкиваетесь в своей ежедневной практике.

Среди планирующих беременность есть категория трудных пациенток, к которым требуется особый

Применение ВИФЕРОН® у пациентов с хроническим простатитом, инфицированных герпесвирусами, способствовало наступлению беременности в течение 6 месяцев у 73% бесплодных пар

подход. Это, конечно, женщины с диагнозами «бесплодие», «трубное бесплодие» при наличии воспалительных заболеваний органов малого таза в анамнезе, а также пациентки с часто рецидивирующим бактериальным вагинозом, кандидозным вульвовагинитом, тяжелым течением герпесвирусной инфекции. И даже если беременность наступает, у таких пациенток существует угроза ее прерывания. Одной из причин бесплодия или привычного невынашивания беременности является хронический эндометрит. По разным данным, до половины пациенток с бесплодием имеют субклиническое воспаление эндометрия, а при привычном невынашивании, как и при повторных неудачах ЭКО, – до 68%. В настоящее время в этиологии хронического эндометрита все больше внимания уделяется именно вирусам, которые принимают значимое участие в развитии воспаления слизистой оболочки матки как самостоятельно, так и в ассоциации с другими микроорганизмами. В случае диагностированного эндометрита вирусной этиологии определяется вирус Эпштейна – Барр, цитомегаловирус, вирус герпеса 6А типа, а также вирус папилломы человека. Перечень можно продолжать, если учесть, что далеко не на все вирусы существуют валидные тест-системы. Именно поэтому пациенткам с бесплодием или привычным невынашиванием на этапе прегравидарной подготовки в составе комплексной терапии может быть рекомендовано

¹ Гизингер О. А. Инфекционные болезни. – 2021. – 19 (3). – С. 58–66.

² Баграмова Г. Э. и соавт. Клиническая дерматология и венерология. – 2012. – №1. – С. 24–28.



назначение препаратов рекомбинантного интерферона. Данные исследований показывают, что у пациенток с воспалительными заболеваниями органов малого таза проведение прегравидарной подготовки с включением препарата ВИФЕРОН® приводила как к более раннему наступлению беременности, так и к снижению частоты самопроизвольного прерывания беременности почти на 30%³.

В нашей клинической практике мы также наблюдаем пациенток с бесплодием, хроническими воспалительными процессами урогенитального тракта и неудачными попытками ЭКО. В зависимости от выявленных возбудителей назначаем этиотропную антибактериальную или противовирусную терапию в сочетании с курсом ВИФЕРОН® для достижения наилучшего эффекта.

В обществе бытует мнение, что ответственность за зачатие и рождение здорового ребенка лежит именно на женщине. А значит, обследоваться и лечиться нужно только ей. Что об этом говорят специалисты?

Безусловно, бесплодием могут страдать как женщины, так и мужчины. По мере накопления научных знаний все острее встает вопрос о вирусной природе мужского бесплодия. Тот же ВПЧ, герпес и другие инфекции, передающиеся половым путем, снижают подвижность и функции сперматозоидов.

Как уже было сказано, вирусы способны длительно персистировать в организме, никак не проявляя себя, и приводить к снижению фертильности. В этом случае также может помочь прием интерферона. Согласно исследованиям, назначение комплексной терапии (валацикловир + ВИФЕРОН®) пациентам с хроническим простатитом / синдромом хронической тазовой боли, инфицированным вирусами семейства герпесов (ВГЧ 6-го типа, ЦМВ, ВЭБ)⁴, приводило к уменьшению или исчезновению вирусных структур из сперматозоидов и наступлению беременности в течение шести месяцев после лечения у 73% (8 из 11) бесплодных пар с рождением впоследствии здорового ребенка. Положительные результаты были получены также при назначении препарата интерферона мужчинам с бесплодием, ассоциированным с ВПЧ, в том числе высокого канцерогенного риска. В парах, где мужчины проходили лечение с включением ВИФЕРОН®, беременность в течение года наступала достоверно чаще – в 4,5 раза⁵.

А есть ли связь между бесплодием и коронавирусом SARS-CoV-2?

Совершенно достоверно доказано, что коронавирус приводит к снижению мужской фертильности, так как вызывает оксидативный стресс и повреждение сперматозоидов. Сроки восстановления фертильной функции после перенесенного ковида разные, но в среднем обновление сперматозоидов происходит за 72 дня. При приеме иммуномодуляторов восстановление фертильности наступает быстрее. Кроме того, некоторое время после перенесенной острой вирусной инфекции, такой как COVID-19 или грипп, наблюдается постинфекционное снижение иммунитета. На этом фоне активируются «спящие» вирусы, такие как вирусы семейства герпесов. Это мы часто наблюдаем у женщин, планирующих беременность и, например, готовящихся вступить в программу ЭКО. Постоянные обострения инфекции мешают им забеременеть и впоследствии могут плохо отразиться на течении беременности.

После наступления долгожданной беременности какие опасности существуют на пути к рождению здорового ребенка и каковы способы их устранения?

Физиологическое течение беременности протекает на фоне естественного угнетения иммунной системы, необходимого для поддержания толерантности к антигенам плода. Если женщина заболевает во время беременности, например инфекцией, передающейся половым путем, или ОРВИ, это может привести к преждевременным родам и патологиям плода. Доказано, что грипп во время беременности может вызвать нарушение распределения хромосом во время деления клетки и привести к возникновению синдрома Дауна. Поэтому, если у беременной выявляется инфекция, ей необходимо бережное, но быстрое и эффективное лечение для ее скорейшего выздоровления, сохранения беременности и минимизации рисков инфицирования плода.

К сожалению, арсенал препаратов для лечения инфекционных заболеваний во время беременности не так широк: многие из них не имеют этиотропного лечения или же лекарственные препараты противопоказаны беременным. При инфекциях бактериальной природы назначается лечение антибиотиками, которые не проникают через плаценту. В случае вирусной природы могут быть

³ Нестерова И. В. и соавт. Эффективная фармакотерапия. – 2022. – 18 (12). – С. 20–27.

⁴ Ковалык В. П. и соавт. Лечащие врач. – 2016. – №12. – С. 71–76.

⁵ Ибишев К. С. и соавт. Урология. – 2020. – №5. – С. 61–66.

назначены препараты интерферона, они также не проникают через плаценту и не оказывают негативного воздействия на иммунитет плода. Хорошо, что в арсенале российской медицины есть такие хорошо изученные препараты, как ВИФЕРОН®, который можно безопасно применять с 14-й недели беременности. Назначение интерферонов оправдано и при бактериальной природе инфекции – они позволяют усилить эффективность терапии, проявляя синергизм с антибиотиками. Накоплен большой положительный опыт применения препарата ВИФЕРОН® при лечении инфекционно-воспалительных заболеваний у беременных: показано, что препарат снижает риск развития осложнений беременности и внутриутробного инфицирования плода.

Например, ребенок может получить ВПЧ путем вертикальной передачи при прохождении по родовому каналу или трансплацентарно. Вирус начинает персистировать и вызывает у новорожденных возвратный папилломатоз гортани. Назначение препарата ВИФЕРОН® на 14, 22–24 и 32–34-й неделях гестации в стандартных дозировках помогает снизить частоту угрозы прерывания беременности в два раза, формирования ФПН – в четыре раза, профилактирует передачу ВПЧ новорожденным в 100% наблюдений⁶.

Какие меры, на ваш взгляд, могут положительно повлиять на решение проблем бесплодия в паре и помочь рождению здорового ребенка?

Прежде всего необходимо широко информировать население об инфекциях, передающихся половым путем. Конечно, сегодня благодаря интернету большинство людей о них осведомлены, но далеко не все до конца осознают опасность. Многие справедливо уповают на силу современной медицины. Но нужно понимать, что даже своевременно выявленная и пролеченная инфекция может привести к отдаленным последствиям в будущем. Вирусы очень коварны, умеют прятаться от иммунитета, как только в его работе начинаются сбои, и встраиваться в здоровые клетки и системы организма. Так что, когда возникают проблемы с зачатием и течением беременности, первопричину уже зачастую даже невозможно определить.

Безусловно, необходима профилактика. Уже 17 лет существует вакцина против вируса папилломы

У пациенток с ВЗОМТ проведение прегравидарной подготовки с включением ВИФЕРОН® приводило к снижению частоты самопроизвольного прерывания беременности на 30%

человека. Ее введение мальчикам и девочкам, согласно инструкции, проводят до начала половой жизни, что способно существенно снизить передачу ВПЧ. Необходимо информировать молодежь о средствах контрацепции, которые также снижают риски инфекционных заболеваний мочеполовой системы. Конечно, насколько это возможно, необходимо противостоять субкультуре, диктующей частую смену партнеров, бороться с социальными проблемами, препятствующими деторождению в благоприятном для этого возрасте.

Современные люди живут в условиях высокой контаминации вирусными инфекциями в течение года и постоянного стресса, что снижает функции врожденного и приобретенного иммунитета. Поэтому при лечении особенно актуально применение иммуномодуляторов, которые усиливают действие антибактериальной и противовирусной терапии и в синергии дают очень хороший результат. И еще очень важно доверять врачам и следовать их рекомендациям. Необходимо ответственно относиться к планированию беременности, своевременно пролечиться у специалиста, а если инфекция застала врасплох, не пугаться, а оперативно обратиться за медицинской помощью. Своевременная терапия – важнейшая основа успешного лечения.

⁶ Бочарова И. И. и соавт. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2019. – 18 (4). – С. 66–73.



ВНУТРИУТРОБНЫЕ ИНФЕКЦИИ – ведущая роль в ранней детской смертности

Доля
внутриутробных
инфекций (ВУИ) в струк-
туре перинатальной забо-
леваемости и смертности
в РФ достигает

30%¹

Трансплацентарное инфицирование плода –

одна из наиболее
вероятных причин
80%
врожденных пороков
развития, которые,
в свою очередь,
составляют около
30%
всех смертей детей
до 1 года².

Вероятность передачи инфекции

от матери плоду
наивысшая
при инфицировании
матери
на поздних сроках
беременности.

Тяжесть поражения
наивысшая
при инфицировании
на ранних
сроках³.

TORCH

Наиболее опасные для плода инфекции

обозначаются
аббревиатурой TORCH, этот
мнемонический прием позволяет
запомнить основные ВУИ – Toxoplasmosis
(токсоплазмоз), Other (другие инфекции,
в т. ч. сифилис, хламидиоз, ветряная оспа
и др.), Rubella (краснуха), Cytomegalovirus
(цитомегаловирусная инфекция), Herpes
(герпес).

При отсутствии адекватной терапии во время беременности до **50%**
новорожденных при наличии хотя бы одной TORCH-инфекции у матери
рождаются с различными повреждениями.

При **смешанных ВУИ** вероятность инфицирования
новорожденного повышается⁴

В научных статьях последних лет на смену понятию TORCH приходит аббревиатура SCORTCH – она подчеркивает актуальность расширения спектра опасных при беременности инфекций и возрастающую значимость сифилиса, ветряной оспы, гемоконтактных инфекций (ВИЧ, вирус гепатита В и С, Т-лимфотропный вирус человека), а также оставляет место для введения новых инфекций по мере необходимости в будущем⁵.

- ¹ Рыжков В. В., Копылов А. В., Колтунов Е. Н. и др. Перинатальные аспекты внутриутробных инфекций // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2017. – Т. 17. – №4. – С. 33–36.
- ² Королева С. А., Никитина Н. Н. Влияние социального статуса и инфекционных заболеваний беременных на соматическое здоровье новорожденных // Вестник НовГУ им. Ярослава Мудрого. – 2014. – №78. – С. 84–86.
- ³ Эпидемиология внутриутробных и внутрибольничных инфекций новорожденных: учебное пособие / В. В. Шкарин, Л. Ю. Послова, О. В. Ковалишена, А. В. Сергеева, Н. Е. Сенягина. – Н. Новгород: Ремедиум Приволжье, 2019. – 124 с.
- ⁴ Хакназарова М. А., Кадамалиева М. Д. Влияние внутриутробной инфекции на течение беременности, состояние плода и новорожденного при гипопункции щитовидной железы // Вестник Авиценны. – 2008. – №2 (35). – С. 50–56.
- ⁵ Penner J, Hernstadt H, Burns JE, Randell P, Lyall H. Stop, think SCORTCH: rethinking the traditional 'TORCH' screen in an era of re-emerging syphilis. Arch Dis Child. 2021;106(2):117–124.
- ⁶ Омаров Н. С.-М., Саидов М. С., Раджабова Ш. Ш. и др. Врожденный токсоплазмоз: эпидемиология, клиника, лабораторная диагностика, профилактика // Уральский медицинский журнал. – 2020. – 12 (195). – С. 110–115.
- ⁷ Краснуха у беременных: риск, диагностика, тактика ведения / Е. А. Чебалина, Е. Э. Баун, С. А. Пшеничная [и др.] // Клиническая инфектология и паразитология. – 2014. – 1 (08). – С. 123–129.
- ⁸ Patel N, Chaudhari K, Patel DJ, Joshi JS, Jyotsna G. TORCH (Toxoplasmosis, Other, Rubella, Cytomegalovirus, Herpes Simplex Virus) Infection and the Enigma of Anomalous Fetal Development: Pregnancy Puzzles. Cureus. 2024 Jan 2;16(1):e51534.
- ⁹ Никонов А. П., Асцатурова О. Р., Науменко Н. С. и др. Цитомегаловирусная инфекция и беременность. Российский вестник акушера-гинеколога. 2016;16(6):14–20.
- ¹⁰ Белова А. В., Асцатурова О. Р., Науменко Н. С. и др. Генитальный герпес и беременность // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирёва. – 2017. – 4 (3). – С. 24–130.

Т – Токсоплазмоз (Toxoplasmosis)

Трансплацентарное поражение плода может наступить только при заражении матери во время беременности.

Во время беременности заражаются токсоплазмами **5–7%**

женщин, которые передают токсоплазмы плоду примерно в **40%** случаев. Клинически выраженная форма врожденного токсоплазмоза отмечается у **25–30%** детей⁶.

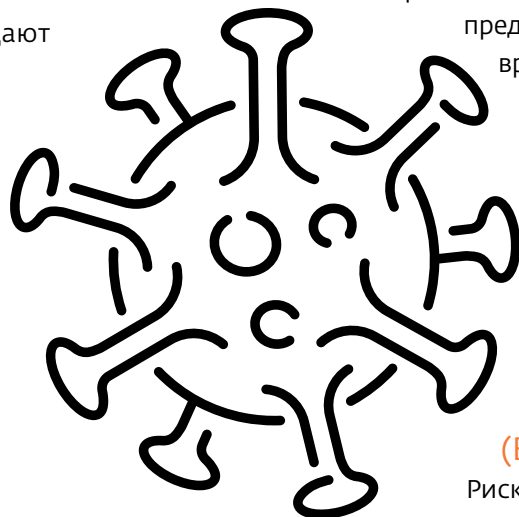
R – Краснуха (Rubella)

От **11 до 30%** женщин детородного возраста «серонегативны», то есть восприимчивы к вирусу краснухи. Риск возникновения пороков развития плода после первичного инфицирования матери краснухой составляет от **10 до 90%**⁷.

С – Цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ, CMV)

ЦМВИ – наиболее распространенная TORCH-инфекция, частота инфицирования у новорожденных составляет **0,5–2%**. Основную опасность с точки зрения развития внутриутробного поражения плода

представляет первичная ЦМВИ у матери во время беременности, хотя инфицирование плода возможно и при обострении хронической инфекции во время беременности. Частота встречаемости первичной инфекции – **1–2%**, передача вируса плоду при этом происходит в **40%** случаев^{8,9}.



Н – Инфекции, вызванные вирусом простого герпеса (ВПГ-1, ВПГ-2, HSV)

Риск инфицирования ребенка существует как при первичном заражении ВПГ-1 и ВПГ-2 во время беременности, так и при рецидивирующем генитальном герпесе. При первичном инфицировании матери во время беременности инфицирование плода происходит только в **5%** случаев. Чаще всего инфицирование ребенка происходит во время родов (**85%**) или после родов (**10%**)¹⁰.

ЧЕМ ОПАСНЫ ИНФЕКЦИИ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ?

Осложнения беременности	Опасность для плода	Опасность для матери
<ul style="list-style-type: none"> • Угроза прерывания беременности • Преждевременные роды • Гибель ребенка в неонатальном периоде • Мертворождение • Эктопическая беременность • Аномалии плацентации • Преждевременное излитие околоплодных вод • Преэклампсия • Фетоплацентарная недостаточность • Гипоксия плода в родах • Задержка внутриутробного роста плода • Рождение детей с низкой массой тела 	<ul style="list-style-type: none"> • Дефекты формирования костей черепа и головного мозга (микроцефалия, гидроцефалия, диффузная внутричерепная кальцификация) • Поражения глаз (хориоретинит, катаракта, глаукома) • Тяжелые нарушения слуха • Высыпания на коже (синдром «черничного кекса») • Пороки сердца • Гепатоспленомегалия, желтуха • Пороки развития костей • Задержка умственного и нервно-психического развития (риск развития синдрома Дауна) • Неврологические нарушения • Асфиксия, синдром дыхательных расстройств • Генерализованная инфекция с полиорганной недостаточностью • Внутриутробная пневмония и пневмония у новорожденных • Менингит, менингоэнцефалит 	<ul style="list-style-type: none"> • Пневмония • Энцефалит • Острый некроз сетчатки • Холестаз • Гестационная анемия • Пиелонефрит • Гепатит • Послеродовый эндометрит



Какие еще инфекции опасны во время беременности?



Хламидийная инфекция

Частота обнаружения *S. trachomatis* у беременных – 6–8%.

Инфицирование плода происходит

в **60–70%** случаев, преимущественно интранатально при прохождении плода через инфицированные родовые пути¹.

Уреаплазменная инфекция

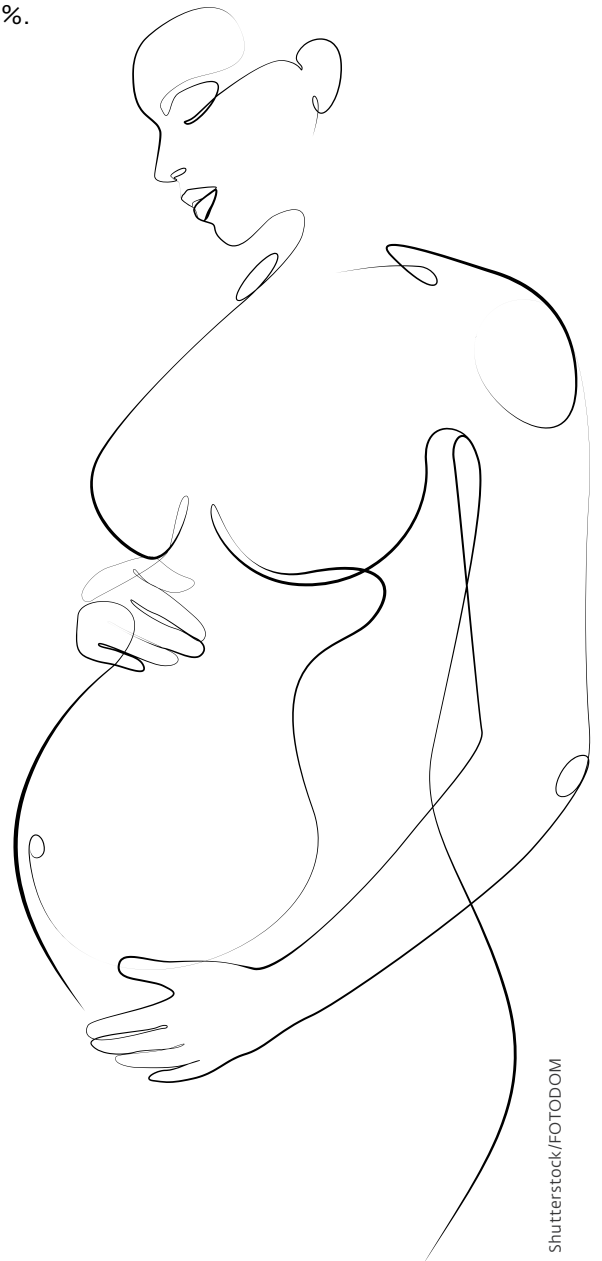
Заболеваемость новорожденных в неонатальном периоде в результате внутриутробного инфицирования уреаплазмой составляет

от **5,3** до **32,6%**³.

Папилломавирусная инфекция

У беременных распространенность различных типов ВПЧ составляет от **30** до **65%**, а инфицированность ВПЧ высокого онкогенного риска –

20–30%⁴.



Shutterstock/FOTODOM

Грипп

Беременные, больные гриппом, требуют госпитализации

в **4 раза** чаще, чем небеременные, наиболее тяжело протекает грипп у пациенток в III триместре беременности⁶.

Преждевременные роды у беременных с гриппом наблюдаются

в **3 раза** чаще, перинатальная смертность

в **5 раз** выше⁶.

Беременные, имевшие в недавнем прошлом или настоящем ИППП, более подвержены заболеваемости гриппом и ОРВИ⁷.



Только у 10% женщин во время беременности инфекции протекают с яркими клиническими симптомами. Не существует зависимости между тяжестью инфекционного процесса у матери и плода – легкая, бессимптомная, скрытая инфекция у беременной может привести к тяжелым поражениям у плода⁵.

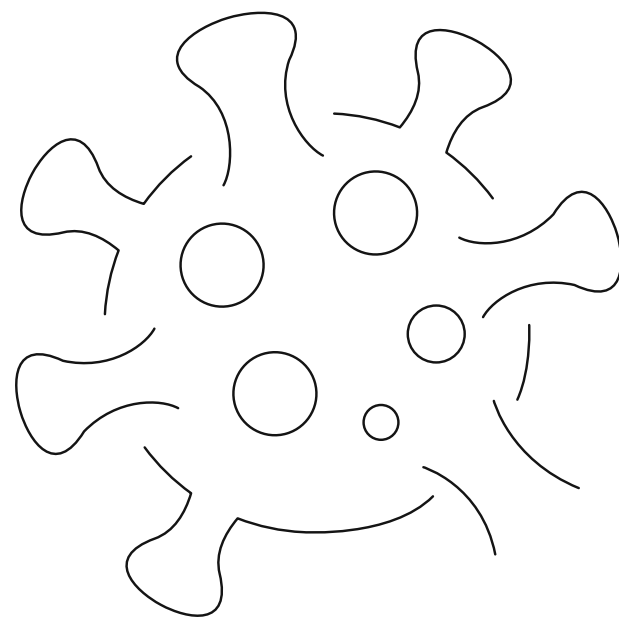
COVID-19

Показатель заболеваемости COVID-19 у беременных выше, чем в общей популяции

в **3 раза**^{8,9}.

У беременных с COVID-19 возможно внезапное развитие критического состояния на фоне стабильного течения заболевания.

Осложнения беременности при COVID-19: преждевременные роды, дистресс плода, задержка развития плода и выкидыш. Вероятность вертикальной передачи вируса SARS-CoV-2 плоду окончательно не установлена¹⁰.



¹ Хрянин, А. А. Урогенитальная хламидийная инфекция у женщин: тактика ведения пациенток в соответствии с современными зарубежными и российскими рекомендациями / А. А. Хрянин // Вестник дерматологии и венерологии. – 2015. – № 2. – С. 101–110. – EDN TYJEKN.

² Хамадьянов У.Р., Русакова Л.А., Хамадьянова А.У., Тихонова Т.Ф., Хамадьянова С.У., Галимов А.И., Иваха В.И. Внутриутробное инфицирование плода: современный взгляд на проблему. Российский вестник акушера-гинеколога. 2013;13(5):16–20.

³ Современный взгляд на проблему уреоплазменной инфекции / А.А. Гависова, М.А. Твердикова, В.Л. Тютюнник "ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ. Акушерство и Гинекология" №2 (18).

⁴ Краснопольский В.И., Зароченцева Н.В., Микаелян А.В., Кещьян Л.В., Лазарева И.Н. Роль папилломавирусной инфекции в патологии беременности и исходе для новорожденного (современные представления). Российский вестник акушера-гинеколога. 2016;16(2):30–36.

⁵ Охотникова, И.М. Значение внутриутробной вирусной инфекции в органической патологии детей грудного возраста / И.М. Охотникова, В.А. Агейкин, Л.С. Лозовская // Мед. науч. и учеб.-метод. журн. – 2001. – № 5. – С. 81–87.

⁶ Баранов Игорь Иванович, Арсланян Каринэ Норайровна, Нестерова Людмила Александровна Грипп у беременных // Акушерство и гинекология: Новости. Мнения. Обучения. 2018. №2 (20), 42–50.

⁷ Белокриницкая, Т. Е. Грипп и беременность / Т. Е. Белокриницкая, К. Г. Шаповалов. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 144 с. (Серия "Библиотека врача-специалиста") - ISBN 978-5-9704-3594-6.

⁸ Белокриницкая Т.Е., Артымук Н.В., Филиппов О.С., Фролова Н.И. Новая коронавирусная инфекция COVID-19 у беременных: эпидемиология, течение, исходы, возможности профилактики. Фарматека. 2021;28(6):38–43.

⁹ Jafari M., Pormohammad A., Sheikh Neshin S.A., Ghorbani S., Bose D., Alimohammadi S., Basirjafari S., Mohammadi M., Rasmussen-Ivey C., Razizadeh M.H., Nouri-Vaskeh M., Zarei M.. Clinical characteristics and outcomes of pregnant women with COVID-19 and comparison with control patients: A systematic review and meta-analysis. Rev Med Virol. 2021 Jan 2:e2208. doi: 10.1002/rmv.2208. Epub ahead of print. PMID: 33387448.

¹⁰ Кравченко Е.Н., Кукулина Л.В., Овчинникова Е.М., Чебакова В.Ю., Выжлова Е.Н., Баранов И.И. COVID-19: исходы беременности и родов при использовании в лечении препаратов рекомбинантного интерферона а-2b. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2021; 20(5): 36–37



Аногенитальные кондиломы у беременных: современные подходы к лечению

Н. В. ЗАРОЧЕНЦЕВА – д. м. н., заместитель директора по науке Московского областного научно-исследовательского института акушерства и гинекологии, профессор кафедры акушерства и гинекологии Московского областного научно-исследовательского клинического института им. М.Ф. Владимирского

Ю. М. БЕЛАЯ – к. м. н., ведущий научный сотрудник поликлинического отделения Московского областного научно-исследовательского института акушерства и гинекологии

А. И. ЗОТОВ – Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского

ВВЕДЕНИЕ

Папилломавирусная инфекция (ПВИ) осложняет течение беременности, способствуя развитию угрозы ее прерывания, сказывается на состоянии плода, является фактором риска передачи вируса папилломы человека от матери новорожденному и приводит к манифестации внутриутробной инфекции. Частота рецидивов при любом способе лечения аногенитальных кондилом достигает 25%. В то же время применение многих иммуномодулирующих препаратов и деструктивных методов лечения ограничено во время беременности. Поэтому задача терапии в период гестации – подавление прогрессии ПВИ, развития или озлокачествления диспластических процессов в шейке матки. Лечение беременных должно осуществляться комплексно, по индивидуально подобранной схеме, в соответствии с характером и степенью выраженности выявленных нарушений, с применением интерферонотерапии и деструктивных методов. Обзор включил в себя данные исследований последних лет.

ОПИСАНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Распространение папилломавирусной инфекции (ПВИ) и связанной с ней патологии на протяжении последних десятилетий во многих странах мира, включая Россию, неуклонно растет. По данным литературы, ежегодно в мире регистрируется до 3 млн новых случаев заражения вирусом папилломы человека (ВПЧ) [1]. Чаще всего данная инфекция обнаруживается у женщин от 18 до 30 лет [2],

заражению ПВИ подвергаются 17,6–20,8% женщин данной возрастной категории [3], а период совпадает с временем репродукции. В 90% случаев результатом инфицирования ВПЧ являются аногенитальные кондиломы (*condylomata acuminata*) (шифр по Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) А63.0).

Аногенитальные (венерические) бородавки, характеризующиеся появлением экзофитных и эндофитных разрастаний на коже, слизистых оболочках наружных половых органов, уретры, влагалища, шейки матки и перианальной области [4].

Не менее 50% взрослого населения, живущего активной половой жизнью, заражено одним или более типами ВПЧ, причем преобладает в большинстве случаев генитальная форма. Генитальная ПВИ имеет высокую контагиозность: заражение при однократном половом контакте происходит примерно в 60% случаев [5, 6].

В Российской Федерации показатель заболеваемости аногенитальными бородавками в 2018 году составил 18,8 случая на 100 тыс. населения: у лиц в возрасте от 0 до 14 лет – 0,58 случая на 100 тыс. населения, в возрасте 15–17 лет – 21,1 случая на 100 тыс. населения, в возрасте старше 18 лет – 22,8 случая на 100 тыс. населения. Однако данные показатели не отражают истинного уровня заболеваемости и являются следствием неполной регистрации новых случаев аногенитальных бородавок [7].

Согласно классификации аногенитальных кондилом, выделяют остроконечные кондиломы, бородавки в виде папул, поражение в виде пятен, внутриэпителиальную неоплазию, бовеноидный папулез и болезнь Боуэна – гигантскую кондилому Бушке – Левенштейна. По морфологической структуре различают следующие особенности аногенитальных кондилом:

- кератотические бородавки имеют роговой вид, часто напоминают цветную капусту или себорейный кератоз, обычно располагаются на сухой коже (тело полового члена, мошонка, половые губы);
- папулезные бородавки имеют куполообразную форму диаметром 1–4 мм, гладкую поверхность (менее роговую, чем кератотические), цвет сырого мяса, располагаются на полностью ороговевшем эпителии;
- гигантская кондилома Бушке – Левенштейна – гигантские кондиломы, развивающиеся у больных со сниженным клеточным иммунитетом или при беременности.

У 60% женщин с бородавками аногенитальной области имеется сопутствующая цервикальная интраэпителиальная неоплазия в субклинической форме [3, 4]. Все клинические проявления объединены в три группы:

- 1) поражения слизистых оболочек половых органов: различные типы кондилом, карцинома и некондиломатозные поражения;
- 2) поражения кожи – обычные, плоские, подошвенные, некоторые другие виды бородавок и небородавчатые поражения;
- 3) поражения других слизистых оболочек: гортани, языка, пищевода, прямой кишки, бронхов, конъюнктивы и т.д.

Самый распространенный путь передачи инфекции – прямой контакт с кожным покровом или слизистыми оболочками больного человека или вирусоносителя при наличии микротравм у реципиента [5]. После проникновения ВПЧ вызывает выраженную клеточную пролиферацию эпителия слизистых оболочек и кожи. На месте внедрения вируса образуется разрастание клеток эпителия в виде разнообразных по форме и величине бородавок, папиллом, кондилом. Но нередко присутствие в коже и на слизистых оболочках ВПЧ не имеет никаких заметных проявлений, хотя вирус присутствует и легко передается половому парт-

неру и бытовым путем [5]. Длительность инкубационного периода болезни может быть разной – от месяца до года, но в среднем от 3 до 6 месяцев.

В большинстве случаев (до 90%) в течение 6–12 месяцев происходит самоизлечение, в других случаях отмечается длительное хроническое рецидивирующее течение с возможной малигнизацией процесса (в зависимости от типа вируса). Известно, что латентные варианты ПВИ во время беременности могут переходить в субклинические и клинические формы: имевшиеся ранее папилломы или дисплазия шейки матки рецидивируют, аногенитальные кондиломы увеличиваются в размерах.

Внутриутробное инфицирование плода – важная проблема современного акушерства. Факт передачи ВПЧ от матери плоду известен давно. Проведено большое количество исследований, в ходе которых выяснилось, что ПВИ поражает не только саму женщину: существует риск вертикальной передачи данной инфекции плоду, что повышает актуальность данной темы [2]. **Доказано, что пациентки с ВПЧ относятся к группе высокого риска развития гестационных и перинатальных осложнений, таких как фетоплацентарная недостаточность (80%), задержка внутриутробного роста (29%), угроза прерывания беременности (92%), преэклампсия (64%) [8].**

Высокая частота распространения ПВИ у беременных обусловлена более частой ее диагностикой в связи с постановкой на учет, а также физиологической иммуносупрессией и возникающими пролиферативными процессами за счет гормональной перестройки организма. Развивающаяся после зачатия супрессия многофакторна и формируется как за счет продуктов эндокринной системы, так и за счет определенных изменений системных и местных иммунных реакций, выработавшихся в процессе эволюции для защиты полуаллогенного плода от иммунной системы матери: отсутствие на клетках трофобласта классических антигенов системы HLA класса I и II, сдвиг функционального баланса Т-хелперов в сторону клеток 2-го типа и иммунорегуляторная роль плаценты, обеспечивающая своеобразный иммуносупрессивный фон в организме матери [9].

Исследование, проведенное в 2018–2019 годах в Московском областном научно-исследовательском институте акушерства и гинекологии (МОНИИАГ), показало, что частота передачи ВПЧ от матери новорожденному у беременных с ПВИ составила 15,7% [10]. Также отмечено, что в группе с



персистирующей ВПЧ массо-ростовые параметры новорожденных были ниже, чем в контрольной группе [10–12].

В исследовании Н. Ю. Катковой и соавт. получена прямая корреляция между длительностью безводного промежутка и вероятностью передачи ВПЧ новорожденному вне зависимости от способа родоразрешения [13]. Сделан вывод, что с целью снижения риска внутриутробного инфицирования при ведении родов через естественные родовые пути у пациенток с ВПЧ следует избегать их продолжительности более 9 часов. Длительность безводного промежутка вне зависимости от метода родоразрешения не должна превышать 6 часов [11].

Метаанализ сводных литературных источников, включивший 211 беременных женщин и их плодов, показал, что при доказанном инфицировании женщин ВПЧ увеличивается риск вертикальной передачи через родовые пути, поскольку вирусное заражение ребенка после вагинальных родов было значительно выше, чем при кесаревом сечении [11, 14].

Особую актуальность ВПЧ-инфекция и аногенитальные кондиломы приобретают во время беременности, хотя литературных данных об этом относительно немного. Частота регистрации всех типов ВПЧ у беременных женщин составляет 30–65%, а типов высокого онкогенного риска – 20–30% [9]. Остроконечные кондиломы вульвы и влагалища выявлены при кольпоскопическом исследовании у 62% беременных с ВПЧ, наблюдаемых в МОНИИАГ [12]. У 5,3% обнаружены кондиломы в виде опухоли с почковидными сосочками, равномерно располагающимися по ее поверхности и образующими повторяющийся рисунок.

У 9% беременных имелись гигантские кондиломы наружных половых органов и влагалища величиной до 7 см. Беременность активизирует не только генитальный папилломатоз, но и латентный папилломатоз гортани. Вирус, вызывающий папилломатоз гортани, обычно приобретает еще новорожденным ребенком либо в родах, либо вследствие инфекции *in utero*, поскольку обнаружен и у детей, рожденных с помощью операции кесарева сечения [3].

Отечественные авторы указывают, что 14,6% новорожденных от матерей с ВПЧ рождаются инфицированными. По данным анкетирования женщин во время гестации, аногенитальные кондиломы в 57% случаев сопровождаются зудом, в 44% – жжением, в 21% – образованием трещин, а также рядом психоэмоциональных нарушений, включая канцерофобию (57%), тревожность (82,7%). В целом снижение

качества жизни при наличии кондилом половых органов отмечали более 93% беременных [11].

При выборе метода родоразрешения предпочтительны самопроизвольные роды, даже несмотря на наличие образований в области наружных или внутренних половых органов, которые имеются перед родами [15]. Кесарево сечение проводят беременным при наличии обширного кондиломатоза наружных половых органов, когда это препятствует родам через естественные родовые пути, или по совокупности с другими осложнениями и заболеваниями во время беременности. При исследовании околоплодных вод у женщин, которые страдают генитальными бородавками, и назофарингеальных аспириатов у рожденных ими детей определяются конкордантные типы вирусов. А кесарево сечение у беременных женщин с ПВИ в 5 раз снижает инфицированность ВПЧ детей и возникновение респираторного папилломатоза у них [10].

Стоит отметить, что не у всех пациентов, инфицированных ВПЧ, развивается клиническая картина кондилом, а в дальнейшем и онкопроцесс, что дополнительно свидетельствует о связи заболевания с состоянием иммунной системы и требует персонализированного подхода к каждому пациенту [5, 6].

ЛЕЧЕНИЕ ПВИ

На сегодняшний день нет специфического лечения ПВИ. Частота рецидивов при любом способе лечения аногенитальных кондилом достигает 25%. **Лечение беременных должно осуществляться комплексно, по индивидуально подобранным схемам, в соответствии с характером и степенью выявленных нарушений, с применением интерферонотерапии и деструктивных методов лечения, а также санацией влагалища с применением антибактериальных препаратов системного или местного действия.**

В то же время применение многих иммуномодулирующих препаратов и деструктивных методов лечения ограничено во время беременности. Поэтому задача терапии – подавление распространения ПВИ и развития или прогрессирования диспластических процессов в шейке матки в период гестации.

Методом выбора для лечения остроконечных кондилом у беременных является радиоволновая терапия и применение химических коагулянтов (Солкодерм). Возможно применение лазерной терапии, электрокоагуляции, хирургического метода и криотерапии [15]. Предпочтительным методом с позиции онкогинекологии является радиоволновой метод, так как весь удаленный материал доступен

гистологическому исследованию. Это принципиально отличает его от лазерной и криодеструкции, где вообще нет материала, и от электроножевого лечения, при котором происходит обугливание тканей. Удаление крупных остроконечных кондилом вульвы, влагалища и шейки матки проводится под местным обезболиванием радиохирургическим методом (*Surgitron*) с использованием радиопетли в режиме «разрез и коагуляция» (мощность 2–4 единицы). Применение высокочастотных волн (3,8 МГц) обеспечивает бесконтактный разрез ткани и позволяет удалять полиповидные образования бескровно, безболезненно, без травматизации окружающих тканей и получить полноценный материал для гистологического исследования.

В связи с риском неблагоприятного воздействия на плод во время беременности противопоказан прием цитостатических препаратов, которые, обладая антипролиферативной активностью, способствуют разрушению клеток, воздействуя как на поврежденные, так и на здоровые клетки. В настоящее время накоплен определенный опыт по ведению беременных пациенток, инфицированных ВПЧ.

Среди препаратов, зарегистрированных для применения при лечении папилломавирусной инфекции, активно используется ВИФЕРОН® – человеческий рекомбинантный интерферон альфа-2b (ИФН-α2b) в сочетании с антиоксидантами (витаминами Е и С), который выпускается в виде мази, геля и суппозитория. ВИФЕРОН® входит в список жизненно важных лекарственных средств, разрешен к применению у детей с рождения и у беременных с 14-й недели гестации.

Хороший терапевтический эффект в виде повышения в 3 раза частоты элиминации вируса, регрессии плоскоклеточных интраэпителиальных поражений шейки матки низкой степени и снижения частоты инфицирования новорожденных достигается при использовании комбинированной схемы иммунокорректирующей терапии: локального применения препарата ВИФЕРОН® в форме геля для наружного и местного применения 36 000 МЕ/г в сочетании с системным применением препарата в виде ректальных суппозитория (500 000 МЕ).

Высокоактивные антиоксиданты (витамин Е и аскорбиновая кислота), входящие в состав препарата ВИФЕРОН®, обладают мембраностабилизирующим эффектом, а также оказывают потенцирующее действие на выработку собственного интерферона, что не только приводит к предсказуемым клиническим результатам, но и обеспечивает увеличение межрецидивных промежутков.

ВИФЕРОН® уменьшает частоту осложнений беременности, сокращает частоту внутриутробной инфекции и повреждений ЦНС у младенцев более чем в 2 раза

Одна из важных особенностей препарата – основа в виде масла какао – дает ряд следующих преимуществ: благодаря наличию в составе стеариновой кислоты данная форма препарата обладает превосходными скользящими свойствами, обеспечивая безболезненное и атравматичное введение. За счет наличия линолевой и олеиновой кислот препарат обладает противовоспалительным и ранозаживляющим действием, активизирует липидный обмен; полифенолы обладают противоаллергическим действием, при этом, в отличие от порошка какао, масло не содержит естественных аллергенов; быстро плавится, обуславливая отсутствие дискомфорта от наличия инородного тела в прямой кишке; обеспечивает быстрое всасывание всех компонентов суппозитория и в отличие от различных синтетических жиров, обладающих дегидратирующими свойствами и высокой температурой плавления, не оказывает раздражающего действия.

Препарат ВИФЕРОН® Суппозитории ректальные назначают по следующей схеме: по 500 000 МЕ 2 раза в сутки в течение 10 дней. В комплекс иммунотерапии у беременных с ПВИ наряду с применением системных иммуномодуляторов (введение препарата ВИФЕРОН® Суппозитории ректальные 500 000 МЕ) необходимо включать препараты локального действия – ВИФЕРОН® в виде геля 36 000 МЕ интравагинально для стимуляции местного иммунитета начиная с 14 недель беременности и проводить повторные курсы в 22–24, 32–34 недели беременности;



при аногенитальных кондиломах применять ВИФЕРОН® в виде геля 36 000 МЕ на пораженную область 5–6 раз в день в сочетании с препаратом ВИФЕРОН® Суппозитории по 500 000 МЕ ректально 2 раза в сутки в течение 10 дней; при ВПЧ-ассоциированных заболеваниях шейки матки – ВИФЕРОН® Гель (36 000 МЕ) интравагинально 10 дней в сочетании с препаратом ВИФЕРОН® Суппозитории 500 000 МЕ ректально 2 раза в сутки в течение 10 дней. Гелевая основа обеспечивает пролонгацию воздействия препарата, а вспомогательные вещества – стабильность специфической активности и надлежащую микробиологическую чистоту препарата [11, 16].

В исследовании А. П. Милованова и соавт. доказано, что лечение препаратом ВИФЕРОН® в свечах с 14-й недели беременности привело к резкому снижению фактора некроза опухоли альфа (ФНО-α), а также ИФН-γ при восстановлении уровня ИФН-α в цервикально-вагинальных смывах.

В данной работе главным результатом лечения препаратом ВИФЕРОН® стало почти **трехкратное уменьшение морфологических эквивалентов хронической плацентарной недостаточности первой степени (с 83,3 до 26,6%)**, а также сокращение гемореологических нарушений (межворсинчатые кровоизлияния, мелкие фрагменты ретроплацентарных гематом) и увеличение компенсаторного ангиоматоза опорных, промежуточных и терминальных ветвей. В итоге раннее начало лечения ВПЧ-инфекции привело к частичному восстановлению созревания котиледонов плацент и заметному уменьшению морфологических эквивалентов хронической плацентарной недостаточности первой степени, а также достижению нормальной средней массы новорожденных [17].

ПВИ осложняет течение беременности, способствуя развитию угрозы прерывания, формированию фетоплацентарной недостаточности, многоводия, что неблагоприятно сказывается на состоянии плода. Лечение ПВИ у матери во время беременности рекомбинантным интерфероном альфа-2b в комплексе с антиоксидантами позволяет уменьшить частоту осложнений беременности, предотвратить передачу ВПЧ от матери новорожденному, сократить частоту внутриутробной инфекции и перинатальных повреждений центральной нервной системы у новорожденных более чем в 2 раза. Исследования позволяют рекомендовать отечественный препарат ВИФЕРОН® для терапии ПВИ у беременных [11].

Адекватная терапия урогенитальной инфекции во время беременности, включающая патогенетически обоснованное назначение интерферонотерапии (ВИФЕРОН®), **улучшает состояние шейки матки беременных, препятствует прогрессированию клинических проявлений ПВИ, снижает частоту гестационных осложнений, улучшает перинатальные исходы [18].** Лечение беременных с клиническими и субклиническими формами ПВИ с применением комбинированной терапии, в состав которой входит препарат ВИФЕРОН®, приводит к достоверному улучшению состояния местного иммунитета: повышению содержания IgA, снижению уровня ФНО-α в 2,5 раза у беременных с кондиломами, повышению содержания IgA в 4 раза и снижению уровня ФНО-α в 3 раза у беременных с ВПЧ высокого канцерогенного риска [19].

Согласно данным патентного изобретения коллектива отечественных авторов (В.И. Краснопольский, Н.В. Зароченцева, В.В. Малиновская, А.В. Микаелян, Л.В. Кешьян), **техническими результатами применения комплексного препарата интерферона альфа-2b являются:**

- **отсутствие ВПЧ** в плаценте у пациенток с ПВИ, которые получали терапию; профилактика фетоплацентарной недостаточности и внутриутробного инфицирования у беременных женщин с ПВИ;
- **возросший объем компенсаторных реакций**, таких как ангиоматоз терминальных ворсин, увеличение числа специализированных ворсин с тонким плацентарным барьером, а также расширение сосудов опорных ворсин, что означает адаптационное увеличение притока венозной крови от плода к плаценте и увеличение контакта ее с материнской кровью за счет тонких участков плацентарного барьера после курсового применения препарата ВИФЕРОН®;
- **оптимизация гемостаза в межворсинчатом пространстве плацент**, а также более полноценное созревание ворсин после курсового применения препарата ВИФЕРОН®.

Систематические обзоры и метаанализы показали, что вакцинация против ВПЧ эффективно предотвращает ВПЧ-инфекцию, а также предраковые поражения аногенитального тракта и образование остроконечных кондилом у молодых женщин, но внедрять вакцинацию необходимо среди девочек-подростков 12–13 лет [20]. Проведение вакцинопрофилактики

ВПЧ-ассоциированных заболеваний в подростковом возрасте до сексуального дебюта дает возможность защиты от инфицирования ВПЧ с момента коитархе, что, в свою очередь, не оказывает отрицательного влияния на репродуктивные возможности женщины, снижает риск развития ВПЧ-ассоциированных заболеваний и возникновения осложнений во время беременности, а также предотвращает инфицирование новорожденных вирусом папилломы человека от ВПЧ-позитивных матерей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенные исследования показывают высокую клиническую эффективность препарата группы интерферона альфа-2b. **Препарат интерферона альфа-2b хорошо переносится и не вызывает аллергических реакций.** Полученные результаты позволяют рекомендовать препарат интерферон альфа-2b (ВИФЕРОН®) в лекарственной форме суппозитории ректальные для лечения папилломавирусной инфекции урогенитального тракта у женщин во время беременности.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Nuytroy A. G., Iannacone M. R. // *The epidemiology of human papillomaviruses.* // *Curr. Probl. Dermatol.* – 2014. – 45 (1). – P. 75–91.
2. Петров Ю. А., Алехина А. Г., Блесманович А. Е. // *Беременность, роды, состояние плода и новорожденного у матерей с папилломавирусной инфекцией.* // *Современные проблемы науки и образования.* – 2018. – №2. – С. 22.
3. Зароченцева Н. В., Белая Ю. М., Алабердина М. В. // *Тактика ведения девочек-подростков с аногенитальными кондиломами.* // *Российский вестник акушера-гинеколога.* – 2013. – №3. – С. 88–92.
4. Schneede P., Schlenker B. // *Anogenital warts and HPV-associated precancers: looking into the recently passed German Szg guideline.* // *Urologe A.* – 2018. – №57 (4). – P. 453–457.
5. Зароченцева Н. В., Белая Ю. М., Самсыгина Г. А. и др. // *Папилломавирусная инфекция и ВПЧ-ассоциированные заболевания.* // *Лечащий врач.* – 2017. – №4. С. 56–62.
6. Файзуллина Е. В. // *Папилломавирусная инфекция: современная точка зрения на проблему.* // *Практическая медицина.* – 2009. – №5 (37). – С. 58–64.
7. **Клинические рекомендации РОДВК по ведению больных инфекциями, передаваемыми половым путем, и урогенитальными инфекциями.** // *М.: Деловой Экспресс.* – 2019. – №1. – 112 с.
8. De Freitas L. B., Pereira C. C., Mercon-de-Vargas P. R., Spano L. C. // *Human papillomavirus in foetal and maternal tissues from miscarriage cases.* *J. Obstet. // Gynaecol.* – 2018. – №38 (8). – P. 1083–1087.
9. Юнусова Е. И., Данилова О. В., Юсупова Л. А. и др. // *Папилломавирусная инфекция и беременность. Особенности диагностики и тактики ведения.* // *Лечащий врач.* – 2018. – №5. – С. 56–59.
10. Бочарова И. И., Зароченцева Н. В., Белая Ю. М. и др. // *Состояние здоровья новорожденных, родившихся у матерей с папилломавирусной инфекцией.* // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* – 2019. – №18 (3). – С. 71–78.
11. **Информационно-методическое письмо «ВПЧ-ассоциированные заболевания шейки матки, вульвы и влагалища у беременных».** // 2020. – С. 14–15.
12. Зароченцева Н. В., Серова О. Ф., Малиновская В. В. и др. // *Папилломавирусная инфекция у беременных.* // *Российский вестник акушера-гинеколога.* – 2011. – №11 (6). – С. 75–78.
13. Каткова Н. Ю., Кабатин Н. А., Качалина О. В. // *Внутриутробное инфицирование при папилломавирусной инфекции у беременных.* // *Акушерство, гинекология и репродукция.* – 2015. – №1. – С. 32–37.
14. Кабатин Н. А., Шахова К. А. // *Особенности перинатальных исходов и инфекционного статуса новорожденных от матерей с различными формами папилломавирусной инфекции.* // *Вестник РГМУ.* – 2013. – №2. – С. 156–159.
15. Баранов А. А., Плакида А. В., Намазова-Баранова Л. С. и др. // *Анализ экономического и социально-демографического бремени ВПЧ-ассоциированных заболеваний и экономической эффективности вакцинации против ВПЧ в России.* // *Педиатрическая фармакология.* – 2019. – №16 (2). – С. 101–110.
16. Зароченцева Н. В., Малиновская В. В., Торшина З. В. // *Особенности иммунокорректирующей терапии у беременных с папилломавирусной инфекцией.* // *Российский вестник акушера-гинеколога.* – 2014. – №3. – С. 57–63.
17. Милованов А. П., Выжлова Е. Н., Зароченцева Н. В. и др. // *Противовоспалительный эффект препарата ВИФЕРОН® при хронической папилломавирусной инфекции беременных женщин по данным морфометрии плацент.* // *Клиническая и экспериментальная морфология.* – 2017. – №2 (22). – С. 29–32.
18. Данилова Е. В., Серова О. Ф., Царегородцева М. В., Шутикова Н. В. // *Влияние акцинопрофилактики против ВПЧ на состояние местного и общего иммунитета у беременных.* // *Лечащий врач.* – 2016. – №8. – С. 54–59.
19. Торшина З. В. // *Особенности местного иммунитета у беременных с папилломавирусной инфекцией и возможности иммунокорректирующей терапии: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук.* – 2014. – 23 с.
20. Osmani V., Klug S. J. // *HPV vaccination and the prevention of genital warts and precancerous lesions-current evidence and evaluation.* // *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz.* – 2021. – №64 (5). – P. 590–599.



АКТУАЛИЗАТИО / ДОКАЗАНО ИССЛЕДОВАНИЯМИ

ВИФЕРОН®

Лечение беременных женщин и новорожденных детей

25 лет клинической практики

▶ Разрешен
к применению
с **14-й**
недели
беременности



▶ Разрешен
к применению
с **1-ГО**
ДНЯ
ЖИЗНИ

ребенка, а также
при лечении
недоношенных детей



▶ Более **25 лет**
применяется для лечения
этих категорий пациентов
и является первым
препаратом интерферона,
разрешенным
для применения
у новорожденных детей
и беременных женщин¹



▶ Обладает
широким спектром
противовирусной
активности
и применяется
для лечения различных
инфекционно-
воспалительных
заболеваний матери
и плода



БЕРЕМЕННОСТЬ И РОЖДЕНИЕ ЗДОРОВОГО РЕБЕНКА



Эффективность препарата ВИФЕРОН® доказана в **17** широкомасштабных клинических исследованиях, в целом применение препарата при различных заболеваниях описано более чем в **450** научно-исследовательских работах

В период с 1996 года по настоящее время в исследованиях приняло участие более **79 000** пациентов, в том числе **50 570** детей, включая новорожденных, и **12 300** беременных женщин²



Безопасность и эффективность препарата доказаны при клиническом мониторинге, включающем наблюдение за детьми с периода новорожденности до **10** лет, рожденными от матерей, получавших терапию ВИФЕРОН® во время беременности³



Входит в стандарты специализированной медицинской помощи детям и взрослым, а также в состав медицинских технологий ведения беременности, утвержденных Министерством здравоохранения РФ, клинические и методические рекомендации, разработанные ведущими профильными научно-исследовательскими институтами России и профессиональными медицинскими сообществами⁴



Более **4000** статей о препарате опубликованы в международных и российских научных библиотеках PubMed, e.LIBRARY.RU, CyberLeninka, а также на портале международной некоммерческой организации Cochrane, которая собирает и обобщает доказательства из рандомизированных контролируемых исследований и является ключевым источником информации в области доказательной медицины



Препарат ВИФЕРОН® награжден специальным призом профессиональной медицинской премии Russian Pharma Awards, выбор победителя в которой осуществляется на основании голосования более **400 000** медицинских специалистов в номинации «Доверие профессионалов в защите здоровья матери и ребенка от вирусных инфекций»⁵



ВИФЕРОН® входит в список **жизненно необходимых и важнейших** лекарственных препаратов, утвержденный Правительством РФ

¹ Препарат ВИФЕРОН® Суппозитории ректальные зарегистрирован в Госреестре № P No00017/01 (первое регистрационное удостоверение № 96/432/5 от 31.12.1996). Иные препараты интерферона, разрешенные к применению у новорожденных детей и беременных женщин, зарегистрированы в Госреестре после 12.07.2009.

² По данным исследований, проведенных с 1996 по 2024 год в ведущих научно-исследовательских институтах и медицинских учреждениях России.

³ Краснопольский В. И., Тареева Т. Г., Малиновская В. В. и соавт. // Мониторинг беременных с вирусными инфекциями семейства герпеса: медицинская технология. МОНИАГ. – М. – 2016. – 36 с.

⁴ Интерферон альфа-2b, действующее вещество препарата ВИФЕРОН®, в клинических рекомендациях и стандартах Минздрава РФ: minzdrav.gov.ru; cr.minzdrav.gov.ru; raspn.ru; nnoi.ru.

⁵ Премия Russian Pharma Awards 2022, Инструкции по медицинскому применению P No00017/01, P No01142/02 и P No01142/01.

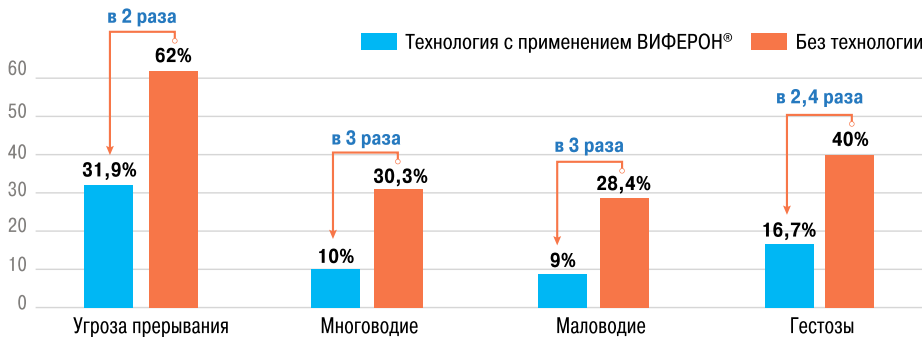


Эффекты препарата ВИФЕРОН® в комплексном лечении инфекционно-воспалительных заболеваний у беременных: обзор исследований

ТЕЧЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ

Вирус простого герпеса 1-го и 2-го типа, цитомегаловирус

Московский областной НИИ акушерства и гинекологии



Пациенты обеих групп получали этиотропную противомикробную и противовирусную терапию.

На фоне применения препарата ВИФЕРОН® указанные осложнения течения беременности регистрировались в **2-3 раза** реже

Вирус папилломы человека (в сочетании с вирусами семейства герпесов)

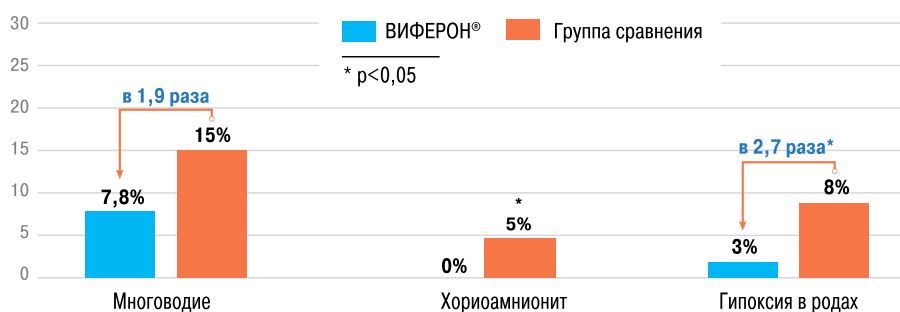
Московский областной НИИ акушерства и гинекологии, НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н. Ф. Гамалеи РАМН, НИИ морфологии человека РАМН, Наро-Фоминский перинатальный центр

НА ФОНЕ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА ВИФЕРОН®³:

- угроза прерывания беременности регистрировалась в **2 раза** реже;
- частота формирования ФПН отмечалась в **4 раза** реже;
- дородовое излитие околоплодных вод наблюдалось в **2,2 раза** реже.

Цитомегаловирус, вирус простого герпеса 2-го типа, хламидии, уреаплазмы, микоплазмы, грибы рода Candida и пр.

Московский областной НИИ акушерства и гинекологии, НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н. Ф. Гамалеи РАМН

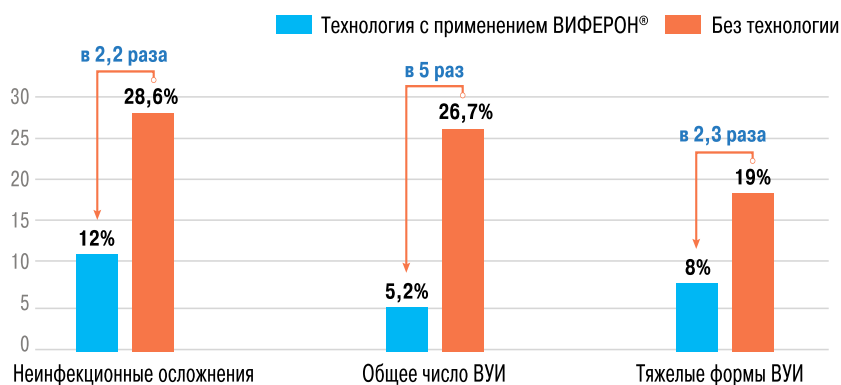


Пациенты обеих групп получали этиотропную противомикробную и противовирусную терапию.

На фоне применения препарата ВИФЕРОН® беременность и роды протекали **с меньшим числом осложнений**

Наиболее значимым фактором риска передачи инфекции плоду или новорожденному является первичное инфицирование матери во время беременности или инфицирование новыми штаммами.

СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ НОВОРОЖДЕННЫХ

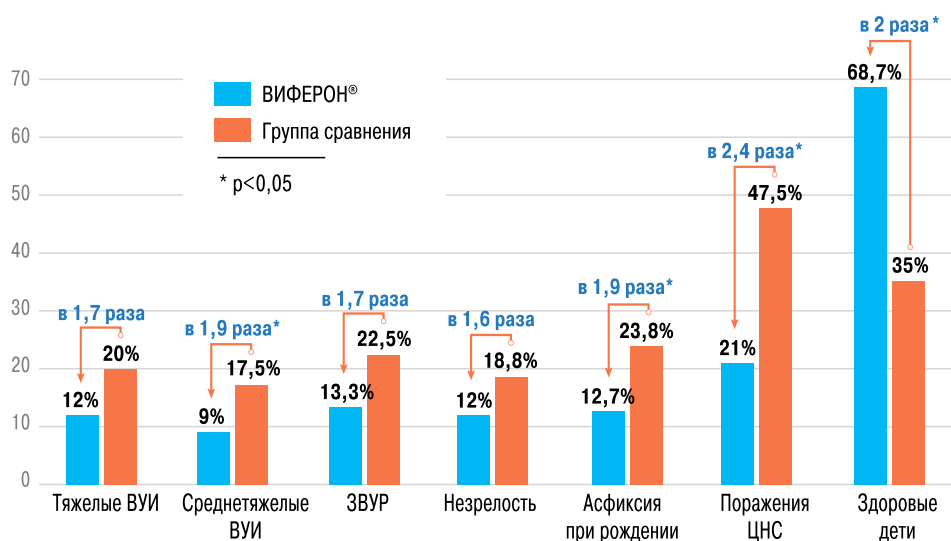


На фоне применения препарата ВИФЕРОН® перинатальные осложнения как инфекционного, так и неинфекционного характера регистрировались в **2-5 раз** реже

НА ФОНЕ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА ВИФЕРОН®³:

- частота ЗВУР снизилась в **2 раза**;
- симптомы перинатального повреждения ЦНС регистрировались в **2 раза** реже;
- признаки ВУИ регистрировались в **2,9 раза** реже;
- предотвращалась передача ВПЧ от матери новорожденному.

Назначение препарата ВИФЕРОН® помогло **предотвратить** передачу ВПЧ от матери новорожденному



Shutterstock/FOTODOM

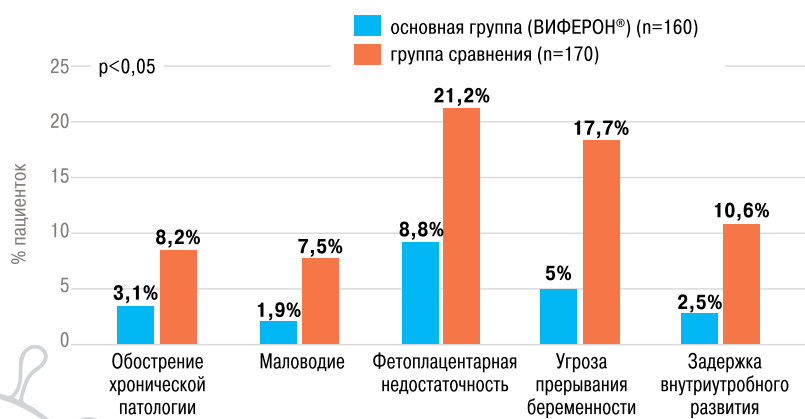
¹ Краснополский В. И., Тареева Т. Г., Малиновская В. В. и соавт. Мониторинг беременных с вирусными инфекциями семейства герпеса: медицинская технология. МОНИАГ. - М. - 2016. - 36 с.
² Бочарова И. И., Зароченцева Н. В., Белая Ю. М., Малиновская В. В., Водоватова В. А., Будыкина Т. С. и др. Состояние здоровья новорожденных, родившихся у матерей с папилломавирусной инфекцией // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. - 2019. - 18 (4). - С. 66-73.
³ Бочарова И. И., Малиновская В. В., Аксенов А. Н. и др. Применение препарата ВИФЕРОН® в комплексном лечении урогенитальных инфекций у беременных с целью профилактики внутриутробных инфекций у новорожденных // Эффективная фармакотерапия. - 2009. - № 16. - С. 34-39.
⁴ Отчет об исследовании «Открытое клиническое рандомизированное контролируемое мультицентровое исследование безопасности и лечебной эффективности препарата ВИФЕРОН® Суппозитории у беременных женщин (с II триместра беременности) с вирусно-бактериальными инфекциями урогенитального тракта».



Влияние терапии препаратами ВИФЕРОН® на осложнения беременности при ОРВИ, гриппе и COVID-19

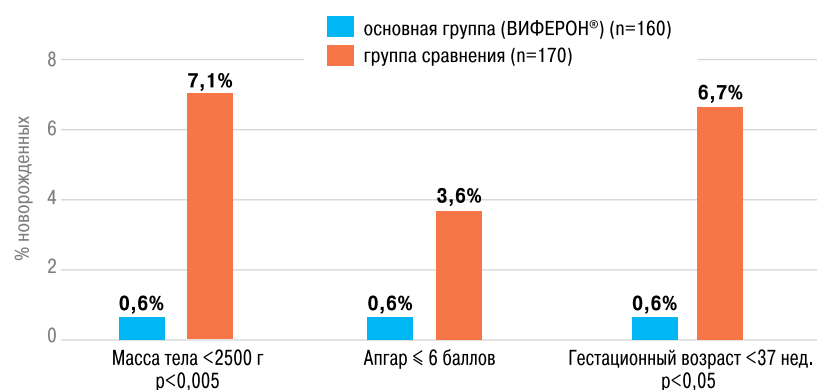
ОРВИ

Влияние терапии препаратом ВИФЕРОН® на осложнения ОРВИ у беременных



Назначение препарата ВИФЕРОН® для лечения ОРВИ у беременных приводило к достоверному уменьшению частоты развития **осложнений беременности¹**

Влияние терапии препаратом ВИФЕРОН® на показатели новорожденных от матерей с перенесенной ОРВИ во время беременности



У беременных с новой коронавирусной инфекцией, получавших ВИФЕРОН® в высоких дозах, значительно реже наблюдались **преждевременные роды, перинатальные потери и асфиксия новорожденного** тяжелой степени, а родоразрешение путем кесарева сечения выполнялось достоверно реже⁴

¹ Малиновская В. В., Баранов И. И., Выжлова Е. Н. и др. Лечение острых респираторных инфекций у беременных // Акушерство и гинекология: Новости. Мнения. Обучения. – 2019. – №4 (26). – С. 72–78.

БЕРЕМЕННОСТЬ И РОЖДЕНИЕ ЗДОРОВОГО РЕБЕНКА



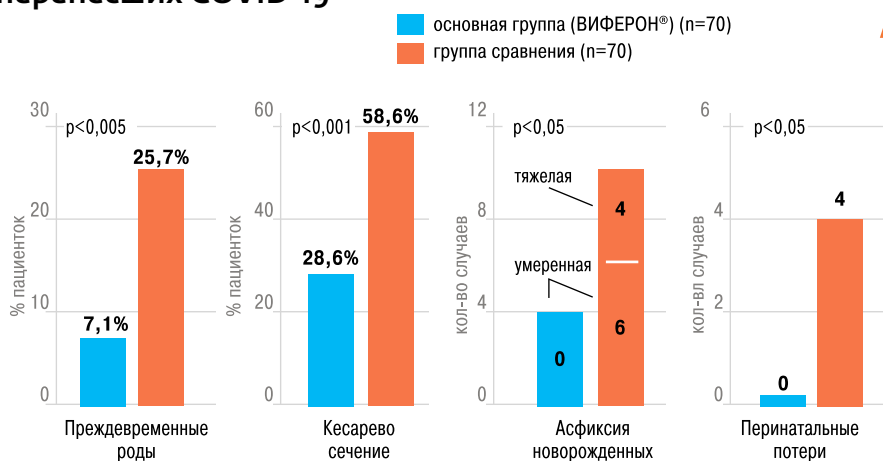
ГРИПП

Применение монотерапии препаратом ВИФЕРОН® для лечения гриппа во время беременности приводило к достоверно более частому сохранению беременности по сравнению с терапией осельтамивиром, даже при старте терапии позднее 4-го дня болезни²

Комбинированная терапия препаратами ВИФЕРОН® + осельтамивир способствовала снижению частоты прерывания беременности в **4 раза** по сравнению с монотерапией осельтамивиром³

COVID-19

Влияние терапии препаратом ВИФЕРОН® на исходы беременности у пациентов, перенесших COVID-19



Частота рождения **маловесных и недоношенных** детей была достоверно ниже в группе матерей, получавших ВИФЕРОН®¹



Схема применения препарата ВИФЕРОН® при лечении COVID-19 у беременных (с 14-й недели гестации), применявшаяся в исследовании⁴

ВИФЕРОН® 3 000 000 ME

2 раза в день

10 дней

ВИФЕРОН® Гель

5 раз в день

10 дней

² Габдуллина Р. З. Лечение и профилактика гриппа А/Н1N1 у беременных // Вестник Ферона. – 2012. – №2. – С. 26–34.

³ Колобухина Л. В., Щелканов М. Ю., Бурцева Е. И. и др. Клинико-эпидемиологическая характеристика гриппа А(Н1N1)pdm09 в эпидсезоне 2012–2013 годов в Москве // Вопросы вирусологии. Приложение 1. – 2013.

⁴ Кравченко Е. Н., Куклина Л. В., Овчинникова Е. М. и др. COVID-19: исходы беременности и родов при использовании в лечении препаратов рекомбинантного интерферона а-2b // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2021. – №20(5). – С. 36–42.



Схема применения препарата ВИФЕРОН® Суппозитории ректальные

Схема применения ВИФЕРОН® при лечении **инфекционно-воспалительных заболеваний** уrogenитального тракта у беременных¹

	Режим дозирования	Неделя гестации	Схема применения
ЗАЩИТА МАТЕРИ Цель – купирование симптомов у женщины, снижение риска осложнений беременности	1 этап – интенсивный курс (с 14-й недели гестации или позднее)  10 дней + 3 дня* *прием препарата в 11-й, 15-й, 19-й дни терапии	 2 раза в день	14 ✓✓✓✓✓✓ 15 ✓✓✓✓ 16 ✓
			2 этап – поддерживающие курсы (каждые 4 недели до родов)  5 дней
ЗАЩИТА ПЛОДА Цель – профилактика внутриутробного инфицирования, снижение рисков осложнений беременности	3 этап – предродовой курс (при необходимости, с 38-й недели гестации)  10 дней	 2 раза в день	38 ✓✓✓✓✓✓ 39 ✓✓✓ 40
ЗАЩИТА НОВОРОЖДЕННОГО Цель – профилактика интранатального инфицирования			

Хламидиоз, цитомегаловирусная инфекция, уреаплазмоз, трихомониаз, гарднереллез, папилломавирусная инфекция, бактериальный вагиноз, рецидивирующий влагалищный кандидоз, микоплазмоз, а также первичная или рецидивирующая герпетическая инфекция кожи и слизистых оболочек.

Схема применения ВИФЕРОН® при лечении **ОРВИ и гриппа** у беременных¹:

ВИФЕРОН® Гель			3–5 раз в день 5 дней*	(с 1-й недели гестации)
ВИФЕРОН® 500 000 ME			2 раза в день 5 дней*	(с 14-й недели гестации)

* по клиническим показаниям терапия может быть продолжена

■ ВИФЕРОН® Суппозитории



разрешен с 14-й недели беременности

■ ВИФЕРОН® Гель



нет ограничений к применению при беременности

■ ВИФЕРОН® Мазь



нет ограничений к применению при беременности

¹ Инструкция по применению ПП Р No00017/01, Р No01142/02, Р No01142/01



ООО «ФЕРОН», российская фармацевтическая компания полного цикла:

разработка, производство, продвижение противовирусных иммуномодулирующих препаратов ВИФЕРОН®.



Производственные площадки, расположенные в г. Москве и г. Лобне,

оснащенные новейшим оборудованием, выпускают продукцию в соответствии с международными стандартами качества GMP.

Лабораторный комплекс контроля качества

проводит контроль всех поступающих партий сырья, материалов и выпускаемой готовой продукции более чем по 250 показателям.



ВИФЕРОН® – Лауреат премии Russian Pharma Awards в номинации «ДОВЕРИЕ ПРОФЕССИОНАЛОВ В ЗАЩИТЕ ЗДОРОВЬЯ МАТЕРИ И РЕБЕНКА ОТ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ»*

* Russian Pharma Awards 2022. Инструкция по медицинскому применению Р N001142/02, Р N001142/01 и Р N000017/01.

ВИФЕРОН®

Бережная защита от вирусов



VIFERON.SU

Лечение и профилактика широкого спектра вирусных и бактериальных заболеваний (ОРВИ и грипп, герпесвирусные, урогенитальные инфекции и др.)



Разрешен к применению в период беременности и лактации¹



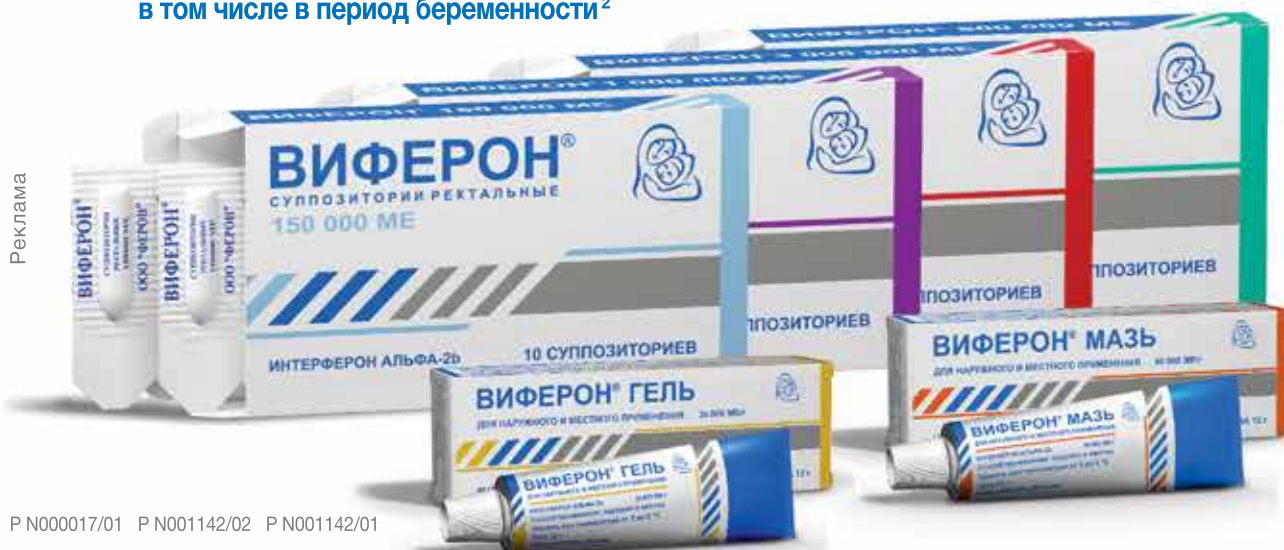
Статьи о препарате опубликованы в международных библиотеках PubMed и Cochrane³



Входит в клинические рекомендации и федеральные стандарты РФ по оказанию медицинской помощи при инфекционно-воспалительных заболеваниях у женщин, в том числе в период беременности²



Производится в соответствии с международными стандартами GMP⁴



Реклама

Для медицинских работников и фармацевтов

P N000017/01 P N001142/02 P N001142/01

¹ ВИФЕРОН® Суппозитории – с 14-й недели гестации и без ограничений в период лактации; ВИФЕРОН® Мазь/Гель – с 1-й недели гестации. Во время лактации ВИФЕРОН® Гель не наносить на область сосков и ареолы.

² minzdrav.gov.ru; cr.minzdrav.gov.ru; spnavigator.ru; roag-portal.ru/clinical_recommendations

³ pubmed.ncbi.nlm.nih.gov и www.cochrane.org

⁴ Заключение Минпромторга России GMP-0017-000451/20 от 16.01.2020