

Профилактика осложнений у беременных с лёгкой и средней тяжестью течения острых респираторных инфекций

М. П. Костинов^{1,5}(vaccinums@gmail.com), И. В. Лукачѳв¹, А. К. Мещерякова¹, О. О. Магаршак¹, В. Б. Полищук¹, Е. Б. Файзулов¹ Т. С. Гусева², О. В. Паршина², С. В. Новикова³, М. А. Игнатѳева³, А. А. Сависько⁴, Н. И. Брико⁵

¹ФГБНУ «НИИ вакцин и сывороток им. И. И. Мечникова», Москва

²ФГБУ «ФНИЦ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, Москва

³ГБУЗ МО «Московский областной НИИ акушерства и гинекологии», Минздрава Московской обл., Москва

⁴ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский Университет» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону

⁵ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России, Москва

Резюме

В работе представлен углубленный анализ данных литературных источников и собственного исследования о роли местно действующей формы рекомбинантного человеческого интерферона $\alpha 2b$ (гель Виферон®) в лечении острых респираторных инфекций (ОРИ) на начальной стадии ОРИ у беременных с 14 недель гестации. Показано, что включение препарата Виферон® (интерферон- $\alpha 2b$) в комплекс базисной терапии ОРИ у беременных приводит к уменьшению содержания в назальном смыве ИЛ-8, нарастания Т-лимфоцитов и Т-хелперов, более выраженной тенденции к снижению натуральных киллеров; положительно влияет на микробиоценоз слизистых оболочек верхних дыхательных путей; приводит к сокращению проявлений симптомов острого фарингита, бактериальных осложнений со стороны верхних дыхательных путей и, как следствие, сводит к минимуму потребность в системной антибактериальной терапии.

Сделан вывод о целесообразности включения в комплекс базисной терапии ОРИ у беременных препарата рекомбинантного интерферона- $\alpha 2b$ в форме интраназального геля.

Ключевые слова: острые респираторные инфекции, беременные, рекомбинантный интерферон- $\alpha 2b$

Preventing Complications in Pregnant Women with Mild and Moderate Severity of Acute Respiratory Infections

M. P. Kostinov^{1,5}(vaccinums@gmail.com), I. V. Lukachev¹, A. K. Meshcheryakova¹, O. O. Magarshak¹, V. B. Polischuk¹, E. B. Faizuloev¹, T. S. Guseva², O. V. Parshina², S. V. Novikova³, M. A. Ignatieva³, A. A. Savisko⁴, N. I. Brico⁵

¹I. I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera of Russian Academy of Sciences, Moscow

²Federal State Budget Institution «N. F. Gamaleya Federal Centre of Epidemiology and Microbiology» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

³State Budgetary Institution of Public Health of Moscow region «Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology» of the Ministry of Healthcare of the Moscow region, Moscow

⁴State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Training «Rostov State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Rostov-on-Don

⁵Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation.

Abstract

Relevance. Pregnant women are often exposed to respiratory viruses. Occasionally, the fetus may be harmed by the virus.

Goal to present materials revealing the safety and effectiveness of local interferon therapy used in the initial stage of acute respiratory infection in pregnant women from 14 weeks of gestation.

Materials and methods. An in-depth analysis of the results of a study of the safety and efficacy of local interferon-therapy of respiratory infections presented in more than 60 literature sources, and own research.

Results. It is shown that the inclusion of interferon- $\alpha 2b$ (Viferon®) preparation in the complex of basic ARI therapy in pregnant women leads to a decrease in the content in the nasal washout of IL-8, the growth of T-lymphocytes and T-helpers, a more pronounced tendency to decrease natural killers; positively affects the microbiocenosis of the mucous membranes of the upper respiratory tract; leads to a reduction in symptoms of acute pharyngitis, bacterial complications from the upper respiratory tract and, as a consequence, minimizes the need for systemic antibacterial therapy.

Conclusions. The conclusion is made about the expediency of including the recombinant interferon- $\alpha 2b$ (Viferon®) preparation in intranasal gel form in the complex of basic ARI therapy in pregnant women.

Key words: acute respiratory infections, pregnant, recombinant interferon- $\alpha 2b$

Введение

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

В настоящее время большинство специалистов-перинатологов рассматривают внутриутробное инфицирование вирусами респираторной группы в качестве одной из основных причин, вызывающих осложненное течение беременности (субкомпенсированные и декомпенсированные формы хронической фетоплацентарной недостаточности, гестозы средней тяжести и тяжелые) и неблагоприятные последствия для плода (синдром задержки развития плода, гипоксические поражения центральной нервной системы, инфекции перинатального периода, морфофункциональная незрелость, нарушение механизма передачи трансплацентарных антител и др.) [1–3].

Незначительное количество лекарственных препаратов, обладающих эффективностью в отношении разнообразия респираторных вирусов и разрешенных к использованию у женщин в период гестации, делают актуальным разработку и внедрение новых схем лечения и профилактики острых респираторных инфекций у беременных.

На сегодняшний день одним из перспективных направлений лечения и профилактики ОРИ являются местнодействующие формы рекомбинантного человеческого интерферона $\alpha 2b$.

Цель данной работы – представить материалы, раскрывающие безопасность и эффективность местной интерферонотерапии, используемой

на начальной стадии заболевания ОРИ у беременных с 14 недель гестации.

2. Материалы и методы

Проведен углубленный анализ представленных в более чем 60 литературных источниках результатов изучения безопасности и эффективности местной интерферонотерапии респираторных инфекций,

В собственном исследовании участвовали 74 беременные на 14 неделе гестации, находившихся под амбулаторным наблюдением. У 55 беременных регистрировались острые респираторные заболевания легкой и средней тяжести. В зависимости от проводимой терапии они были распределены на две группы:

- I – 34 беременные, получавшие базисную терапию в сочетании с препаратом Виферон®;
- II – 21 беременная с ОРИ, получавшие только базисную терапию.

Контрольная – 19 беременных с физиологическим течением беременности без признаков ОРИ. В базисную терапию включали назальные деконгестанты, 0,9% раствор хлорида натрия интраназально, Мирамистин для обработки носа и/или глотки. При выявлении бактериальных осложнений ЛОР-органов назначали антибактериальные препараты местно (фузафунгин) или внутрь (амоксациллин) согласно общепринятым схемам, сроком до 7 дней.

Иммунокорректирующая терапия проводилась препаратом Виферон® в форме геля, он содержит человеческий рекомбинантный интерферон- $\alpha 2b$ в комбинации с альфа-токоферола ацетатом и разрешен к применению на любом сроке беременности (см. инструкцию по применению). Полоску геля длиной не более 0,5 см наносят на предварительно подсушенную поверхность слизистой

Таблица 1.
Рейтинговая схема для оценки силы рекомендаций

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

оболочки носа и/или на поверхность небных миндалин 3–5 раз в течение 5 суток, при необходимости курс может быть продлен.

Методы, использованные для сбора/селекции доказательств

Поиск в электронных базах данных, материалы собственных исследований

Методы, используемые для оценки качества и силы доказательств

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

Методы, использованные для анализа доказательств

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

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

При обработке статистических данных вычисляли среднюю квадратическую ошибку, медиану и нижний – верхний квартили при $p \geq 0,05$.

Результаты и обсуждение

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

Исследование было предпринято с целью предотвращения осложнений острых респираторных инфекциях у женщин на основании изучения особенностей микробиоценоза слизистой оболочки глотки, мукозального иммунитета и возможности их коррекции при включении в комплексную терапию топической формы препарата интерферона человеческого рекомбинантного α -2b (гель Виферон®).

Только в 27,5% рассмотренных литературных источников респираторные вирусы упоминаются

в качестве этиологических факторов ОРВИ, при этом на долю коронавирусов приходится 14,5%, риновирусов – 7%, вируса гриппа А – 3%, вируса гриппа В – 2,5%, РС-вируса – 0,5% [4, 5].

В нашей работе выделены со слизистой оболочки свода глотки в первые дни заболевания у 15 беременных (27,8% от общего числа наблюдаемых пациенток) и идентифицированы основные респираторные вирусы: парагриппа 2 и 3 – у двух женщин (1,8% и 1,8% соответственно), гриппа А – у двух женщин (1,8%), респираторно-синцитиальный – у четырех (7,3%), риновирус – у трех (5,5%), коронавируса – у пяти (9,1%) беременных. Таким образом, в структуре возбудителей ОРВИ, выделенных у беременных с верифицированной вирусной инфекцией, преобладали коронавирус (33,3%), респираторно-синцитиальный вирус (26,6%), риновирус (20%). На долю вируса гриппа А, парагриппа 2 и 3 приходилось по 6,7%. По данным А.А. Зайцевым с соавт., наиболее часто у взрослых встречаются риновирусы – 30 – 50%, на долю коронавирусов приходится 10 – 15%, вирусов гриппа – 5 – 15%, энтеровирусов, респираторно-синцитиальных вирусов, вирусов парагриппа и аденовирусов – по 5% [4]. Таким образом, полученные нами данные о доле отдельных возбудителей ОРВИ у беременных отличалась от представленных А. А. Зайцевым с соавт. [4].

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

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

По данным отечественных и зарубежных авторов, известно, что этиологически значимыми

Таблица 2.
Рейтинговая схема для оценки силы рекомендаций

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

Таблица 3.

Частота выделения основных возбудителей заболеваний верхних дыхательных путей у беременных

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

Примечание: * $p < 0,05$ по сравнению с беременными без ОРИ,
** $p < 0,001$ по сравнению с беременными без ОРИ.

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

При изучении микрофлоры слизистой оболочки глотки у женщин в период гестации с признаками ОРИ, и без них выявлено доминирование грамположительных кокков, среди которых преобладали стрептококки (*S. agalactiae*, *S. pyogenes*, *S. mutans*), стафилококки вида *S. aureus*. Похожие данные описаны в работах В. Т. Пальчуна с соавт. при изучении микрофлоры слизистых оболочек ЛОР-органов в период гнойного воспаления у взрослых, а также А. С. Панькова при изучении бактериальных осложнений гриппа у взрослых [14, 15]. Однако в данных работах не указано превалирование *S. agalactiae*, тогда как частота выделения других микроорганизмов была схожей. Об опасности, представляемой *S. agalactiae* (β -гемолитический стрептококк группы В) для беременных, может свидетельствовать, как его способность вызывать тяжелые воспалительные процессы у беременных и рожениц, так и бактериальные инфекции у новорожденных [21]. В настоящее время в развитых странах инвазивные формы инфекции, вызванной *S. agalactiae*, встречаются с частотой 0,35 – 1,13 на 1000 живых

новорожденных и проявляются в виде сепсиса, пневмонии, иногда – менингита. Частота ранней формы инфекции (дебют в первые 7 суток с момента рождения) в настоящее время в среднем составляет 4 – 6%, причем среди доношенных новорожденных 2 – 3%, а среди недоношенных – 20 – 30% [22 – 24].

В проведенном исследовании установлено, что более тяжелое течение ОРИ отмечено у женщин, в слизистой оболочке глотки которых присутствовали условно патогенные микроорганизмы – 21 пациентка (40,4%). У беременных без признаков ОРИ *S. pyogenes* и *M. catarrhalis* не высевались.

Выявлено, что у беременных с диагнозом ОРИ обсемененность слизистой глотки достигала 10^7 – 10^8 КОЕ/мл, при этом в основном выделялись *S. agalactiae* и иногда – *S. aureus* и *S. pyogenes*. При этом у условно здоровых беременных не получено сливного роста ни одного этиологически значимого вида возбудителей, число патогенов не превышало 105–106 КОЕ/мл, и только у одного вида (*S. agalactiae*) отмечен массивный рост изолированных колоний (табл. 3).

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

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

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

Таблица 4.

Выявляемость ассоциаций микроорганизмов у беременных с ОРИ на фоне лечения

Ассоциации	Частота выявления ассоциаций у беременных				
	без ОРИ n = 16 абс./%	с ОРИ			
		группа I		группа II	
		до лечения (n = 34) абс./%	после лечения (n = 30) абс./%	до лечения (n = 18) абс./%	после лечения (n = 11) абс./%
Вирусно-бактериальные	0	11 32,4	0*	4 22,2	0
Бактериально-бактериальные	10 62,5	15 44	14 46,7	8 44,4	5 45,5
Бактериально-грибковые	2 12,5	1 2,9	0	0	0
Монокультуры	4 25	7 20,6	16 53,3**	6 33,3	6 54,5

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

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

Таким образом, включение рекомбинантного интерферона α -2b (гель Виферон®) в терапию

ОРИ у беременных способствовало уменьшению степени обсемененности, снижению доли многокомпонентных ассоциаций и преобладанию монокультур в микробиоценозе слизистой оболочки задней стенки глотки [25, 26].

4. Мукозальный иммунитет при острых респираторных инфекциях у женщин в период гестации от 14 недель

Известно, что защита верхних дыхательных путей осуществляется взаимодействием механизмов врожденного, приобретенного иммунитета и неспецифических протективных факторов слизистых оболочек [27–29]. Секреты подслизистых желез содержат α -1-антитрипсин, лизоцим, лизосомальные ферменты, трансферрин, интерферон, интерлейкины, антибактериальные пептиды, комплемент и иммуноглобулины [27, 29, 30]. Приобретенный иммунитет слизистых оболочек

Таблица 5.

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

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

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

Таблица 6.
Содержание ИФН- α , ИЛ-8, sIgA в назальном секрете у беременных

Показатели	Уровни исследуемых показателей у беременных	
	без ОРИ (n = 19)	с ОРИ (n = 22)
ИФН- α Средняя квадратическая ошибка, пг/мл Медиана нижний – верхний квартили	27 \pm 5,7 22 5–46,4	24,8 \pm 5,7 12,8 5,5–36,6
ИЛ-8 (средняя квадратическая ошибка) пг/мл медиана Нижний – верхний квартили	1501,4 \pm 192,7 1406 968–2225	1302,4 \pm 160 1353 781–1907
sIgA (средняя квадратическая ошибка) пг/мл медиана нижний – верхний квартили	19,3 \pm 2 20,2 11,6–21,1	20,1 \pm 4 18 12,3–20,2

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

опосредуется антителами, относящимися главным образом к sIgA [28, 31]. Однако, показатели местного иммунитета слизистой оболочки носа мало изучены как у женщин с физиологическим течением беременности, так и при ОРИ.

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

В профилактике и лечении ОРИ, как у взрослых, так и у детей, большое внимание уделяют препаратам интерферона α -2b, эффективность которых неоднократно показана в клинических исследованиях [32–35]. С целью снижения активности инфекционного процесса и профилактики акушерских и перинатальных осложнений беременным

с урогенитальной инфекцией назначают препарат Виферон® в виде суппозиториев [35].

Виферон® – противовирусный и иммуномодулирующий препарат, в состав которого входит рекомбинантный интерферон альфа 2b в сочетании с антиоксидантным комплексом – токоферола ацетатом (витамин Е) и аскорбиновой кислотой. Препарат выпускается в различных лекарственных формах для системного (в виде ректальных суппозиториев) и местного (мазь, гель) применения.

Поскольку проводили лечение топической формой препарата интерферона α -2b, закономерным было исследование значений ИФН- α в назальном смыве.

В литературе не удалось найти нормальных значений секреторных ИФН- α , ИЛ-8, sIgA у женщин с физиологическим течением беременности и одним из первых шагов в исследовании было изучение вышеуказанных показателей у беременных без признаков ОРИ. Поэтому, значения ИФН- α , ИЛ-8, sIgA в смывах

Таблица 7.
Содержание ИФН- α , ИЛ-8, sIgA в назальном смыве у беременных с ОРИ

Показатели	Показатели местного иммунитета у беременных с ОРИ		
	исходно группа I + II (n = 22)	после лечения	
		группа I (n = 10)	группа II (n = 12)
ИФН- α (средняя квадратическая ошибка) пг/мл медиана нижний-верхний квартиль	24,8 \pm 5,7 12,8 5,5–36,6	26 \pm 8,6 16,3 0–53	31,2 \pm 7,3 27,7 8,9–54,2
ИЛ-8 (средняя квадратическая ошибка) пг/мл медиана нижний-верхний квартиль	1302,4 \pm 160 1353 781–1907	722,6 \pm 119 623* 495–1024	1160,5 \pm 212 912 651–1679
sIgA (средняя квадратическая ошибка) пг/мл медиана нижний-верхний квартиль	20,1 \pm 4 18 12,3–20,2	17 \pm 2,9 14,3 11,5–21	19,4 \pm 5,4 14 11,4–16,9

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

из полости носа полученные у беременных без признаков острой респираторной инфекции, которые составили 22 (5; 46,4) пг/мл, 1406 (968; 2225) пг/мл, 20,2 (11,6; 21,1) мг/л соответственно мы приняли за условную норму. Результаты исследования продемонстрировали более высокий уровень ИЛ-8 в назальном смыве у женщин с физиологическим течением беременности в сравнении с здоровыми взрослыми 1406 (968; 2225) пг/мл и 1009 (733; 1216) пг/мл, соответственно, $p < 0,05$.

При оценке изучаемых параметров мукозального иммунитета у беременных с начальными клиническими проявлениями ОРВИ и без них различия не выявлены (табл. 6).

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

Нами в динамике выявлено снижение уровня ИЛ-8 от $1302,4 \pm 160$ пг/мл до $722,6 \pm 119$ пг/мл ($p < 0,05$) у пациенток, получавших препарат рекомбинантного интерферона α -2b, что, вероятно, свидетельствует о более раннем разрешении воспаления на слизистых оболочках ВДП (табл. 7).

Таким образом, включение препарата рекомбинантного интерферона α -2 в комплекс терапии ОРВИ у беременных приводит к уменьшению содержания в назальном смыве основного провоспалительного цитокина – ИЛ-8, что клинически соответствует снижению частоты бактериальных осложнений [38].

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

5. Характеристика интерферонового статуса при острых респираторных инфекциях у беременных

Доказано, что в противовирусной защите организма участвуют неспецифические (цитокины (ФНО, ИЛ-2, 6, ИФН- α , - β , - γ и др.), натуральные киллеры) и специфические (цитотоксические лимфоциты CD8+, Т-хелперы CD4+, Т-киллеры и В-лимфоциты,

продуцирующие антитела) факторы [41]. При этом известно, что физиологическое течение беременности сопровождается иммуносупрессией, направленной на смещение цитокинового баланса в сторону продукции Th2-иммуносупрессорных медиаторов (ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-10) и снижение синтеза Th1-цитокинов (ИЛ-2, ИФН- γ и ФНО-альфа), что приводит к повышению риска вирусных и внутриклеточных инфекций [42–45].

Нами были изучены интерфероновый статус и субпопуляция лимфоцитов у беременных при ОРВИ и как на них влияет препарат интерферона α -2b (гель Виферон®).

Нами не выявлено различий в содержании ИФН- α и - γ в сыворотке у беременных при наличии признаков респираторной инфекции. Так, при нормальном физиологическом течении беременности уровень сывороточного ИФН- α составил $6,3 \pm 4,8$ пг/мл, у женщин с признаками ОРВИ – $10,2 \pm 3,3$ пг/мл; спонтанного ИФН- α – $1,3 \pm 0,7$ пг/мл и $3 \pm 1,9$ пг/мл; индуцированного ИФН- α – $233,1 \pm 44,7$ пг/мл и $298,6 \pm 49$ пг/мл соответственно. У беременных без признаков ОРВИ значения сывороточного ИФН- γ составили $3,8 \pm 1,5$ пг/мл, у наблюдаемых с острым респираторным заболеванием – $1,9 \pm 0,8$ пг/мл, спонтанного ИФН- γ – $2,9 \pm 1,1$ пг/мл и $3,25 \pm 1,4$ пг/мл, индуцированного ИФН- γ 1077 ± 252 пг/мл и $711,1 \pm 120$ пг/мл соответственно. В литературе представлены данные об изменении приведенных выше показателей у взрослых пациентов с признаками ОРВИ при первичном обращении по сравнению со здоровыми взрослыми. Установлено повышение сывороточного ИФН- α и спонтанного ИФН- α у больных с ОРВИ – $83,5 \pm 4,0$ пг/мл и $77,0 \pm 3,6$ пг/мл соответственно, на фоне пониженного индуцированного ИФН- α $125,9 \pm 4,3$ пг/мл (у здоровых – $0,6 \pm 1,7$ пг/мл; $32,2 \pm 2,2$ пг/мл и $239,2 \pm 5,4$ пг/мл соответственно). Похожие изменения выявлены у пациентов с ОРВИ относительно ИФН- γ : сывороточного – $67,2 \pm 3,2$ пг/мл, спонтанного – $67,0 \pm 4,0$ пг/мл, индуцированного – $110,0 \pm 4,7$ пг/мл (у здоровых – $34,1 \pm 5,8$ пг/мл; $36,6 \pm 3,2$ пг/мл и $357,4 \pm 13,2$ пг/мл соответственно) [47]. Полученные нами результаты совпадают с данными многочисленных исследований о снижении противовирусной защиты у беременных.

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

6. Особенности содержания субпопуляций лимфоцитов у женщин с острыми респираторными инфекциями в период гестации от 14 недель

Ранее было отмечено, что содержание Т-лимфоцитов (CD3+), Т-хелперов (CD3+ CD4+)

Таблица 8.
Иммунологический фенотип лимфоцитов у беременных

Показатели, %	Субпопуляционный состав лимфоцитов		
	норма здоровых взрослых	у беременных без ОРВИ (n = 12)	у беременных с ОРВИ (n = 55)
CD3+	60–76	80,8 ± 1,1	73,4 ± 1,0*
CD3+ CD4+	38–46	43,8 ± 1,2	42,9 ± 1,0
CD3+ CD8+	31–40	33,1 ± 0,9	27,8 ± 0,9*
ИРИ	1,2–2,0	1,3 ± 0,1	1,7 ± 0,1
CD3–CD19+	11–16	9,4 ± 0,9	9,6 ± 0,5
NK CD3– CD16+ CD56+	10–19	8,4 ± 0,8	13,5 ± 0,7*
NK CD3– CD8+	1,5–6	3,0 ± 0,3	5,9 ± 0,4**

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

и В-лимфоцитов (CD3- CD19+) у женщин с физиологическим течением беременности не отличается от таковых у здоровых взрослых, составляя: 60–76%, 38–46% и 11–16% соответственно. Снижается количество цитотоксических Т-лимфоцитов (CD3+ CD8+), при норме – 31–40%, и натуральных киллеров (CD3- CD16+ CD56+), при норме – 10–19%, иммунорегуляторный индекс (CD4+/CD8+) повышается до 2,5 (норма – 1,2–2,0) [36, 48]. В нашем исследовании у женщин при физиологическом течении у них беременности были выявлены следующие особенности субпопуляционного состава лимфоцитов: содержание более высокое Т-лимфоцитов – 80,84 ± 1,07% и сниженное – натуральных киллеров – 8,43 ± 0,83%. При сравнении значений отдельных субпопуляций лимфоцитов у беременных с симптомами ОРВИ и без них обнаружено снижение содержания CD3+ и CD3+CD8+ у беременных с признаками ОРВИ по сравнению с женщинами с физиологическим течением беременности (73,36 ± 0,99% и 80,84 ± 1,07%; 27,76 ± 0,94% и 33,07 ± 0,87% соответственно). Содержание натуральных киллеров CD3– CD16+ CD 56+ и CD3– CD8+ повышается у беременных с признаками ОРВИ (13,5 ± 0,66% и 5,85 ± 0,38% соответственно (при физиологическом течении беременности – 8,43 ± 0,83% и 2,98 ± 0,33% соответственно), что может способствовать повышению риска самопроизвольного прерывания беременности (табл. 8).

В период гестации у женщин с ОРВИ, исходно имеющих более низкое содержание Т-лимфоцитов – 73,36 ± 0,99% и Т-хелперов – 42,94 ± 1,04, отмечено их нарастание на фоне интерферонотерапии (77,85 ± 1,5 и 45,9 ± 0,8 соответственно), подобная реакция при только базисной терапии отсутствует (75,83 ± 1,47 и 44,57 ± 1,49 соответственно). В группе женщин, получавших в комплексе терапии препарат интерферона (гель Виферон®), в динамике более выражена тенденция к снижению НК-клеток, что наблюдается при физиологическом течении беременности. Содержание В-лимфоцитов как у беременных с признаками

ОРВИ, так и без них во все периоды исследования сопоставимо и ниже значений нормы (табл. 9).

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

Следовательно, полученные данные свидетельствуют о том, что у беременных с острыми респираторными инфекциями легкого и среднетяжелого течения выявлен дисбаланс субпопуляций лимфоцитов, характеризующийся повышением содержания CD3–CD16+ CD 56+ и CD3+CD8+, а также снижением содержания CD3+ и CD3+CD8+. Включение в комплекс базисной терапии беременных топической формы рекомбинантного интерферона-α2b (гель Виферон®) в первые дни развития заболевания оказывает системное влияние на клеточное звено иммунитета и приводит к восстановлению субпопуляционного состава лимфоцитов крови, характерного для физиологического течения беременности, и уменьшает риск развития воспалительных явлений [50].

7. Особенности течения острой респираторной инфекции у беременных в процессе интраназального применения интерферона α-2β

В группе беременных с ОРВИ, принимавших участие в исследовании, частота проявлений синдрома интоксикации и катаральных симптомов при первичном обращении были сопоставимы. Исследование показало, что у беременных с ОРВИ на фоне интерферонотерапии и без неё с одинаковой частотой встречаются такие местные симптомы заболевания, как чувство першения и боль в глотке, слизисто-гнойное отделяемое из носа, кашель

Таблица 9.
Содержание отдельных субпопуляций лимфоцитов в динамике лечения беременных с ОРВИ

Показатели	Значения субпопуляций лимфоцитов крови у беременных с ОРВИ		
	исходно группы I + II (n = 55)	группа I после лечения (n = 34)	группа II после лечения (n = 21)
CD3+ (средняя квадратическая ошибка) пг/мл медиа нижний–верхний квартиль	73,4 ± 1,0 73,6 68,5–80,5	77,9 ± 1,5 77,9 73,7–82,1*	75,8 ± 1,5 76,6 69,1–80,2
CD3+CD4 (средняя квадратическая ошибка) пг/мл медиа нижний–верхний квартиль	42,94 ± 1,0 42,9 39,8–48,2	45,9 ± 0,8 45,9 43,9–48,5*	44,6 ± 1,5 43,9 41,6–48,8
CD3+ CD8+ (средняя квадратическая ошибка) пг/мл медиа нижний–верхний квартиль	27,8 ± 0,9 27,8 22,6–31,7	30,1 ± 1,0 30,4 26–33,6	29,2 ± 1,5 26,9 23,5–34,4
ИРИ (средняя квадратическая ошибка) пг/мл медиа нижний–верхний квартиль	1,7 ± 0,1 1,6 1,3–2	1,6 ± 0,1 1,6 1,3–1,8	1,7 ± 0,1 1,9 1,2–2,1
CD3–CD19+ (средняя квадратическая ошибка) пг/мл медиа нижний–верхний квартиль	9,6 ± 0,5 9,3 6,8–12,3	10,0 ± 0,5 9,5 8–11,9	11,5 ± 0,7 11 9–14
NK CD3– CD16+ CD56+ (средняя квадратическая ошибка) пг/мл медиа нижний–верхний квартиль	13,5 ± 0,7 13 11–16,5	11,3 ± 0,6 11,3 8,8–12,6	12,4 ± 0,9 12,7 9,6–14,3
NK CD3– (средняя квадратическая ошибка) пг/мл медиа нижний–верхний квартиль	5,9 ± 0,4 5,6 3,9–7,7	4,5 ± 0,3 4,3 3,3–5,6	4,2 ± 0,4 4,2 2,7–5,8

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

со скудной слизистой или гнойной мокротой. Тем не менее следует отметить, что у пациенток группы I (базисная терапия + гель Виферон®) проявления симптомов острого фарингита уменьшилось с 29,4 до 5,9% ($p < 0,05$), тогда как у пациенток группы II оставались на уровне исходных значений (23,8%) (табл. 10).

Различия между группами выявлены также в отношении частоты бактериальных осложнений ВДП (острый гнойный синусит, острый гнойный трахеобронхит). Частота бактериальных осложнений в группе I составила 11,8%, тогда как во группе II (только базисная терапия) – 38,1% ($p < 0,05$). Соответственно меньшая доля пациенток группы I, получавших препарат интерферона α -2b (гель Виферон®), нуждалась в системной антибактериальной терапии ($11,8 \pm 5,5\%$) по сравнению с беременными из группы II ($39 \pm 11,5\%$), ($p < 0,05$).

Таким образом, показано уменьшение частоты катарального поражения слизистой оболочки глотки и возникновения бактериальных осложнений

со стороны верхних дыхательных путей у беременных при включении препарата, содержащего рекомбинантный интерферон- α 2b интраназально (полоска геля Виферон® не более 0,5 см 3–5 раз в сутки), при условии назначения препарата спустя 12 и более часов от начала заболевания [51, 52].

Препарат Виферон® прошел полный цикл клинических испытаний при широком спектре патологии в ведущих клиниках России. Более чем 20 летняя практика применения при различных инфекционно-воспалительных заболеваниях у взрослых и детей, включая новорожденных, недоношенных и беременных женщин, убедительно демонстрирует лечебно-профилактическую и иммунокорректирующую эффективность препарата Виферон®.

Данные нашего исследования и литературных источников подтверждают целесообразность использования интерферона- α 2b на фоне базисной терапии при лечении ОРВИ у беременных.

Многолетняя успешная практика применения препарата Виферон® в больших дозах

Таблица 10.
Клинические проявления ОРВИ у беременных в зависимости от лечения

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

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

у различных категорий пациентов с ОРВИ при лечении и профилактике респираторных инфекций стала основанием для включения в Протокол комплексного лечения беременных с тяжелой формой ОРВИ и гриппа во время последней пандемии гриппа 2009–2010 гг. [53–57].

Многочисленные исследования свидетельствуют об эффективности экстренной профилактики острых респираторных заболеваний интраназальным введением препарата интерферона- α , которое позволяет избежать развития заболевания более чем в 80% случаев [34, 58–60].

Доказано, что раннее применение топических форм интерферона- α способствует уменьшению длительности и выраженности симптомов ОРВИ, а также эффективно снижает риск развития бактериальных осложнений ОРВИ у взрослых [61].

Выводы

1. Препарат интерферона- $\alpha 2b$ (гель Виферон®) проявляет при ОРВИ у беременных иммунокорректирующее действие в виде: уменьшения содержания в назальном смыве ИЛ-8, нарастания Т-лимфоцитов и Т-хелперов, более выраженной тенденции к снижению натуральных киллеров.
2. Включение препарата Виферон® в форме геля (интерферона- $\alpha 2b$) в комплекс базисной терапии ОРВИ у беременных положительно влияет на микробиоценоз слизистых оболочек верхних дыхательных путей, приводя: к элиминации

M. catarrhalis и *Candida spp.*, бактериально-грибковой и вирусно-бактериально-грибковой ассоциаций: к сокращению доли женщин с обсемененностью слизистой оболочки глотки микроорганизмами с 29 до 10% ($p > 0,05$) и к исчезновению исходно зарегистрированной в 24% случаев обсемененности микроорганизмами, к увеличению доли монокультур. ВИФЕРОН® – противовирусный и иммуномодулирующий препарат, в состав которого входит рекомбинантный интерферон альфа 2b в сочетании с антиоксидантным комплексом – токоферола ацетатом (витамин Е) и аскорбиновой кислотой. Препарат выпускается в различных лекарственных формах для системного применения (в виде ректальных суппозиториях) и местного (мазь, гель).

3. Назначение препарата рекомбинантного интерферона- $\alpha 2b$ (гель Виферон®) сопровождается сокращением частоты проявлений симптомов острого фарингита, бактериальных осложнений со стороны верхних дыхательных путей и, как следствие, сводит к минимуму потребность в системной антибактериальной терапии.

Целесообразность включения в комплекс базисной терапии ОРВИ у беременных препарата Виферон® в форме геля подтверждается научными исследованиями и многолетней клинической практикой. ■

Литература

1. Бочарова И. И., Костинов М. П., Новикова С. В., Шмитько А. Д., Обидина А. А., Цивцивадзе Е. Б. Трансплацентарные антитела к вирусу кори у новорожденных при различном течении беременности у их матерей. Российский вестник акушера-гинеколога. 2014; 2 (14): 14–18.
2. Шмитько А. Д., Новикова С. В., Бочарова И. И., Якубина А. А., Костинов М. П. Механизмы и факторы, влияющие на трансплацентарную передачу IgG-антител в системе мать-плацента-плод. Российский вестник акушера-гинеколога. 2014; 6 (14): 27–31.
3. Костинов М. П., Черданцев А. П., Семенова С. С., Тарбаева Д. А., Сависько А. А., Серова О. Ф. и др. Акушерские и перинатальные исходы после вакцинации против гриппа или перенесенной респираторной инфекции. Гинекология. 2015; 3 (14): 43–46.
4. Зайцев А. А., Горелов А. В., Клочков О. И. Острые респираторные вирусные инфекции: перспективы противовирусной терапии. Вестник семейной медицины. 2009; 5: 18–23.

5. Синопальников А. И. Простада. Внебольничные инфекции дыхательных путей. Москва. Премьер МТ-Наш Город; 2007: 131–144.
6. Wiselka M. J., Nicholson K. G., Kent J., Cookson J. B., Tyrrell D. A. Prophylactic intranasal alpha 2 interferon and viral exacerbations of chronic respiratory disease. *Thorax*. 1991; 46: 706–711.
7. Хан М. А., Микитченко Н. А., Червинская А. В. Динамика показателей мукозального иммунитета, цитобактериологического и морфофункционального состояния слизистой ротоглотки у часто болеющих школьников под влиянием галотерапии. *Аллергология и иммунология в педиатрии. Часть I*. 2011; 1 (24): 33–36; *Часть II*. 2011; 2 (25): 30–34.
8. Новиков Д. К., Выхристенко Л. Р., Новиков П. Д. Иммунология и аллергология для ЛОР-врачей: Руководство для врачей. Д. К. Новиков, ред. Москва: Медицинское информационное агентство. 2006: 512.
9. Пальчун В. Т., Кафарская Л. И., Кунельская Н. Л., Артемьев М. Е., Гуров А. В. Микробный пейзаж и пути рациональной антибиотикотерапии при острых гнойных заболеваниях ЛОР-органов. *Лечебное дело*. 2004; 4: 88–95.
10. Bartlett J. G. IDCP guidelines: management of upper respiratory tract infections. *Infect. Dis. Clin. Practice*. 1997; 6: 212–220.
11. Miravittles M., Espinosa C., Fernandez-Laso E., Martos J. A., Maldonado J. A., Gallego M. Relationship between bacterial flora in sputum and functional impairment in patients with acute exacerbations of COPD. Study Group of Bacterial Infection in COPD. *Chest* 1999; 116: 40–46.
12. Андрианова Е. Н., Снегирева Н. Ю., Рывкин А. И. Дисбиоз верхнего отдела респираторного тракта и изменения функционального состояния органов дыхания у часто болеющих детей. *Педиатрия*. 2009; 2: 35–39.
13. Извин А. И., Катаева Л. В. Микробный пейзаж слизистой оболочки верхних дыхательных путей в норме и патологии. *Вестник оториноларингологии*. 2009; 2: 65–68.
14. Пальчун В. Т., Кафарская Л. И., Полякова Т. С., Гуров А. В. Динамическое исследование антибиотикорезистентности микробного фона в оториноларингологическом отделении. *Вестник оториноларингологии*. 2004; 1: 53–56.
15. Паньков А. С. Бактериальные осложнения гриппа и их прогнозирование. *Известия Самарского научного центра Российской академии наук*. 2012; том 14; 5 (2): 490–493.
16. Ермолина Г. Б., Белева Е. В., Дегтева Г. К., Меньков Н. В., Борискина Е. В. Особенности микрофлоры дыхательных путей при различных респираторных заболеваниях. *Нижегородский медицинский журнал*. 2004; 1: 17–21.
17. Заиорская С. Л., Башмакова М. А., Калашникова Е. П. Генерализованная инфекция плода и новорожденного, вызванная стрептококками группы В. *Вопросы охраны материнства и детства*, 1987: 60–62.
18. Лопатин А. С. Диагностика и лечение ринита и риносинусита у беременных. *Российский аллергологический журнал* 2006; 1. Доступно на: <http://www.allergy-journal.ru/journals/2006/1>.
19. Григорьева А. А. Роль интерферона в возникновении и лечении острого гнойного синусита. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва. 2004: 143.
20. Дэвис П. А., Готефорс Л. А. Бактериальные инфекции плода и новорожденного: Пер. с англ. А. Г. Румянцев. Москва. Медицина; 1987: 496.
21. Кудин А. П., Маржало Е. Ю. Клинические особенности и этиотропное лечение менингита, вызванного *Streptococcus agalactiae*, у детей. *Медицинский журнал*. 2012; 3: 135–138.
22. Berner R. Infektionen durch Gruppe-B-Streptokokken in der Neonatalperiode. *Monatsschr. Kinderheild*. 2003; 151: 373–383.
23. Heath P. T., Balfour G. F., Tighe H., Verlander N. Q., Lamagni T. L., Efstratiou A. Group B streptococcal disease in infants: a case control study. *Arch. Dis. Child*. 2009; 39: 674–680.
24. Prevention of perinatal group B streptococcal disease: Revised guidelines from CDC, 2010. *MMWR*. 2010; 59 (RR 10): 1–32.
25. Костинов М. П., Мещерякова А. К., Фошина Е. П., Тарбаева Д. А., Сависко А. А., Зайцева Е. В. Клиническое течение острой респираторной инфекции и состояние микробиотенноза верхних дыхательных путей у беременных. *ЖМЭИ*. 2012; 5: 12–16.
26. Мещерякова А. К., Костинов М. П., Магаршак О. О., Зайцева Е. В. Видовая и количественная характеристика микрофлоры слизистой оболочки глотки у беременных. *ЖМЭИ*. 2014; 2: 93–97.
27. Кильсенбаева Ф. А. Состояние местного иммунитета слизистых оболочек верхних дыхательных путей в норме и при воспалении. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Уфа. 2002: 24.
28. Цыпкина А. А., Лусс Л. В., Царев С. В. Мукозальный иммунитет при патологии верхних дыхательных путей. *Российский аллергологический журнал*. 2011; 2: 22–26.
29. Mestecky J., Russell M. W., Elson Ch. O. Perspectives on Mucosal Vaccines: Is Mucosal Tolerance a Barrier? *The Journal of Immunology*. 2011: 5634–5637.
30. Mellert T. K., Gatchell M. L., Sparks L., Getchell T. V. Characterization of the immune barrier in human olfactory mucosa. *Otolaryng. Head. Neck. Surg.* 1992; 106 (2): 181–188.
31. Быкова В. П. Слизистая оболочка носа и околоносовых пазух как иммунный барьер верхних дыхательных путей. *Российская ринология*. 1993; 1: 40–46.
32. Денгун В. В., Делягина Н. В. Виферон: применение при инфекционно-воспалительных заболеваниях. *Фарматека*. 2005; 12: 53–57.
33. Колобухина Л. В. Виферон в лечении и профилактике острых респираторных вирусных инфекций. *РМЖ*. 2003; 11 (5): 306.
34. Кривошустов С. П. Интернальное применение рекомбинантного интерферона альфа в педиатрии. *Здоровье Украины* 2010; 1: 32.
35. Захарова И. Н., Торшова Л. Б., Заплатников А. Л., Коровина Н. А., Малиновская В. В., Чеботарева Т. А., и др. Особенности системы интерферона при острых респираторных инфекциях и клинико-иммунологическая эффективность модифицированной интерферонотерапии у детей раннего возраста. *Эффективная фармакотерапия. Педиатрия*. 2011; 1: 70–73.
36. Акимкин В. Г., Коротченко С. И., Шевцов В. А., Волгин А. Р., Салмина Т. А., Калабухова Л. Ю. и др. Эпидемиологическая и иммунологическая эффективность использования препарата Виферон, гель для профилактики гриппа и других острых респираторных инфекций в организованных воинских коллективах. *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы*. Доступно на: <http://www.epidemiology-journal.ru/rubric/article/11365jn.20.01.2014>.
37. Курбанова Х. И. Клинико-иммунологическое обоснование местной интерферонотерапии при респираторных вирусных инфекциях у детей. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Москва; 2012: 36.
38. Мещерякова А. К., Костинов М. П., Магаршак О. О., Гусева Т. С., Паршина О. В., Парфенов В. В. и др. Показатели местного иммунитета у беременных с острой респираторной инфекцией на фоне интерферонотерапии. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2014; том 13; 2: 44–46.
39. Малиновская В. В., Мазанкова Л. Н., Коровина Н. А., Курбанова Х. И., Глухарева Н. С., Короид Н. В. Возможности использования интерферонов в комплексной терапии острых респираторных инфекций у детей. *Лечащий врач*. 2011: 8.
40. Чернушевич И. И. Клинико-иммунологическое обоснование применения рекомбинантного интерлейкина-1β (Беталейкина) в лечении больных хроническим гнойным средним отитом. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Санкт-Петербург; 2000: 24.
41. Хашукова А. З., Ибрагимова М. И., Хашукова З. З., Бурденко М. В. Возможности применения Виферона (ФЕРОН) в акушерско-гинекологической практике. *Эффективная фармакотерапия. Акушерство и гинекология*. 2007; 4: 23–27.
42. Алешкин В. А., Ложкина А. Н., Загордня Э. Д. Иммунология репродукции: пособие для врачей, ординаторов и научных работников. Чита. 2004: 79.
43. Хонина Н. А. Проявления и механизмы формирования иммуносупрессии на различных этапах репродуктивного процесса в норме и при патологии. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. 2007: 195.
44. Matthiesen L., Khademi M., Ekerfelt C., Berg G. In situ detection of both inflammatory and anti-inflammatory cytokines in resting peripheral blood mononuclear cells during pregnancy. *J. Reprod. Immunol.* 2003; 58: 49–59.
45. Sakai M., Tsuda N., Tanebe K., Sasaki Ya., Saito Sh. Interleukin-12 secretion by peripheral blood mononuclear cells is decreased in normal pregnant subjects and increased in preeclamptic patients. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2002; 47: 91–92.
46. Сухих Г. Т., Ванько Л. В. Иммунология беременности. Москва. 2003: 400.
47. Костинов М. П., Хромова Е. А., Сависко А. А., Костинова А. М. Функциональные особенности иммунной системы при физиологическом течении беременности и их взаимосвязь с вакцинацией против гриппа. *Consilium Medicum*. 2016; Том 18; 6: 59–62.
48. Образцова Е. В., Осидак Л. В., Головачева Е. Г. Интерфероновый статус у детей при острых респираторных инфекциях. *Интерферонотерапия. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины* 2009; 8: 22–26.
49. Леонтьева Г. М. Особенности иммунопатологических проявлений острого риносинусита в гестационном периоде. Дис. ... канд. мед. наук. 2009: 102.
50. Костинов М. П., Лукачев И. В., Мещерякова А. К., Дмитриева Е. В., Ахматова Н. К., Хромова Е. А. и др. Индукция эффекторов врожденного и адаптивного иммунитета в процессе лечения топической формой рекомбинантного интерферона α-2b при респираторных инфекциях у беременных. *ЖМЭИ*. 2017; 2: 38–45.
51. Мещерякова А. К., Костинов М. П., Кытько О. В., Малиновская В. В., Тарбаева Д. А., Никонова А. А. и др. Клинический эффект применения различных лекарственных форм Виферона у беременных с острой респираторной инфекцией. *Эффективная фармакотерапия. Акушерство и гинекология*. 2010; 4: 46–49.
52. Мещерякова А. К., Костинов М. П., Магаршак О. О., Гусева Т. С., Паршина О. В. Влияние препарата рекомбинантного интерферона α-2b в форме геля на течение ОРВИ и состояние мукозального иммунитета у женщин в периоде гестации от 14 недель. *Вестник оториноларингологии*. 2014; 6: 50–53.
53. Афиногенова В. П., Лукачев И. В., Костинов М. П. Иммунотерапия: механизм действия и клиническое применение иммунокорректирующих препаратов. *Лечащий врач*. 2010; 4: 9.
54. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система, справочное издание). Выпуск XVII, А. Г. Чучалин, В. В. Яснецов, ред. Москва. Видокс. 2016: 745–768.
55. *Аллергология и иммунология. Национальное руководство*. Р. М. Хаитов, Н. И. Ильина, ред. Москва. ГЭОТАР-Медиа. 2014: 656.
56. Клинико-иммунологическая эффективность иммунобиологических препаратов. Справочник. М. П. Костинов, Н. А. Озерцовский, ред. Москва. Миклош. 2004: 256.
57. Аверьянов А. В., Бабкин А. П., Барт Б. Я., Волчекский А. Л., Минина Е. С., Козырев О. А. и др. Эргоферон и осельтамивир в лечении гриппа – результаты многоцентрового сравнительного рандомизированного клинического исследования. *Антибиотики и химиотерапия*. 2012. 7–8 (57): 23–30.
58. Гуревич К. Г. Разработка систем интраназальной доставки лекарственных средств. *Качественная клиническая практика*. 2002; 1.
59. Hayden F. G., Albrecht J. K., Kaiser D. L. Prevention of natural colds by contact prophylaxis with intranasal alpha 2-interferon. *N. Engl. J. Med.* 1986; 314 (2): 71–75.
60. Jefferson T. O., Tyrrell D. Antivirals for the common cold. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2005; Issue 3.
61. Алленидзе Д. Н., Борзанова М. В., Маклакова Е. В., Романова М. В., Черняева Е. В. Современные подходы к терапии ОРВИ у взрослых: результаты клинического исследования назального спрея интерферона α. *Справочник поликлинического врача* 2010; 9.

References

1. Bocharova I. I., Kostinov M. P., Novikova S. V., Shmit'ko A. D., Obidina A. A., Tsivtsivadze E. B. Transplacental antibodies to measles virus in newborns in different pregnancy in their mothers. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa*. [Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist]. 2014; 2 (14): 14–18.
2. Shmit'ko A. D., Novikova S. V., Bocharova I. I., Yakubina A. A., Kostinov M. P. et al. Mechanisms and factors affecting the transplacental transmission of IgG antibodies in the mother-placenta-fetus system. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa*. [Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist]. 2014; 6 (14): 27–31.
3. Kostinov M. P., Cherdantsev A. P., Semenova S. S., Tarbaeva D. A., Savis'ko A. A., Serova O. F. et al. Obstetric and perinatal outcomes after vaccination against influenza or respiratory infection. *Gynecology*. [Gynecology]. 2015; 3 (14): 43–46.
4. Zaitsev A. A., Gorelov A. V., Klochkov O. I. Acute respiratory viral infections: perspectives of antiviral therapy. *Vestnik semeinoy medicini*. [Herald of Family Medicine]. 2009; 5: 18–23.

5. Sinopalnikov A. I. The Common Cold. Community-acquired infections of the respiratory tract. Moscow. Premier MT-Our City; 2007: 131–144.
6. Wiselka M. J., Nicholson K. G., Kent J., Cookson J. B., Tyrrell D. A. Prophylactic intranasal alpha 2 interferon and viral exacerbations of chronic respiratory disease. *Thorax*. 1991; 46: 706–711.
7. Khan M. A., Mikitchenko N. A., Chervinskaya A. V. Dynamics of mucosal immunity indices, cytochemical and morphofunctional state of the mucous oropharyngeal mucosa in children with frequent pain under the influence of halotherapy. *Allergy and Immunol. in Pediatrics*. Part I. *Allergologiya i immunologiya v pediatrii*. [Allergy and Immunology in Pediatrics]. Part II. 2011; 1 (24): 33–36; Часть II. 2011; 2 (25): 30–34.
8. Novikov D. K., Vykhristenko L. R., Novikov P. D. Immunology and allergology for ENT doctors: A guide for physicians. Ed.: D. K. Novikov. Moscow: Medical Information Agency. 2006: 512.
9. Palchun V. T., Kafarskaya L. I., Kunelskaya N. L., Artemiev M. E., Gurov A. V. Microbial landscape and ways of rational antibiotic therapy in acute purulent diseases of the ENT organs. *Lechebnoje delo* [General Medicine]. 2004; 4: 88–95.
10. Bartlett J. G. IDCP guidelines: management of upper respiratory tract infections. *Infect. Dis. Clin. Practice*. 1997; 6: 212–220.
11. Miravittles M., Espinosa C., Fernandes-Laso E., Martos J. A., Maldonado J. A., Gallego M. Relationship between bacterial flora in sputum and functional impairment in patients with acute exacerbations of COPD. Study Group of Bacterial Infection in COPD. *Chest* 1999; 116: 40–46.
12. Andrianova E. N., Snegireva N. Yu., Ryvkin A. I. Dysbiosis of the upper respiratory tract and changes in the functional state of respiratory organs in children are often sick. *Pediatria. Zhurnal imeni Speranskogo*. [Journal «Pediatria» named after G.N. Speransky]. 2009; 2: 35–39.
13. Izvin A. I., Kataeva L. V. The microbial landscape of the mucous membrane of the upper respiratory tract in norm and pathology. *Vestnik otorinolaringologii*. [Bulletin of Otorhinolaryngology] 2009; 2: 65–68.
14. Palchun V. T., Kafarskaya L. I., Polyakova T. S., Gurov A. V. Dynamic investigation of the antibiotic resistance of the microbial background in the otorhinolaryngological department. *Vestnik otorinolaringologii*. [Bulletin of Otorhinolaryngology]. 2004; 1: 53–56.
15. Pan'kov A. S. Bacterial complications of influenza and their prediction. *Izvestiya samarskogo nauchnogo centra RAN*. [News of the Samara Scientific Center of the Russian Academy of Sciences]. 2012; том 14; 5 (2): 490–493.
16. Ermolina G. B., Belyaeva E. V., Degteva G. K., Menkov N. V., Borisina E. V. Features of the microflora of the respiratory tract in various respiratory diseases. *Nizhegorodskiy medicinskiy zhurnal*. [Nizhny Novgorod Medical Journal]. 2004; 1: 17–21.
17. Zatsiorskaya S. L., Bashmakova M. A., Kalashnikova E. P. Generalized infection of the fetus and newborn caused by Group B streptococci. *Voprosy Okhrany Materinstva i Detstva* [Problems of Maternity and Child Care]. 1987: 60–62.
18. Lopatin A. S. Diagnosis and treatment of rhinitis and rhinosinusitis in pregnant women. *Rossiyskiy allergologicheskiy zhurnal*. [Russian Allergology Journal]. 2006; 1. Available at: <http://www.allergy-journal.ru/journals/2006/1>.
19. Grigorieva A. A. The role of interferon in the onset and treatment of acute purulent sinusitis. Doctorate of med. sci. diss. Moscow. 2004: 143.
20. Davis P. A., Gotefors L. A. Bacterial infections of fetus and newborn. A. G. Rumyantsev transl. from english.. Moscow. Medicine; 1987: 496.
21. Kudin AP, Marzal E. Yu. Clinical features and etiologic treatment of meningitis caused by *Streptococcus agalactiae* in children. *Medical Journal*. 2012; 3: 135–138.
22. Berner R. Infektionen durch Gruppe-B-Streptokokken in der Neonatalperiode. *Monatsschr. Kinderheild*. 2003; 151: 373–383.
23. Heath P. T., Balfour G. F., Tighe H., Verlander N. Q., Lamagni T. L., Efstratiou A. Group B streptococcal disease in infants: a case control study. *Arch. Dis. Child*. 2009; 39: 674–680.
24. Prevention of perinatal group B streptococcal disease: Revised guidelines from CDC. 2010. *MMWR*. 2010; 59 (RR 10): 1–32.
25. Kostinov M. P., Meshcheryakova A. K., Foshina E. P., Tarbaeva D. A., Saviko A. A., Zaitseva E. V. Clinical course of acute respiratory infection and microbiocenosis of the upper respiratory tract in pregnant women. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunologii*. [Journal of Microbiology Epidemiology and Immunobiology]. 2012; 5: 12–16.
26. Meshcheryakova A. K., Kostinov M. P., Magarshak O. O., Zaytseva E. V. Species and quantitative characteristics of the microflora of the mucous membrane of the pharynx in pregnant women. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunologii*. [Journal of Microbiology Epidemiology and Immunobiology]. 2014; 2: 93–97.
27. Kilsenbaeva F. A. State of local immunity of the mucous membranes of the upper respiratory tract in norm and with inflammation. Doctorate of med. sci. diss. Ufa. 2002: 24.
28. Tsyvkina A. A., Luss L. V., Tsarev S. V. Mucosal immunity in the pathology of the upper respiratory tract. *Rossiyskiy allergologicheskiy zhurnal*. [Russian Allergology Journal]. 2011; 2: 22–26.
29. Mestecky J., Russell M. W., Elson Ch. O. Perspectives on Mucosal Vaccines: Is Mucosal Tolerance a Barrier? *The Journal of Immunology*. 2011: 5634–5637.
30. Mellert T. K., Gatchell M. L., Sparks L., Getchell T. V. Characterization of the immune barrier in human olfactory mucosa. *Otolaryng. Head. Neck. Surg*. 1992; 106 (2): 181–188.
31. Bykova V. P. Mucous membrane of the nose and paranasal sinuses as the immune barrier of the upper respiratory tract. *Rossiyskaya Rinologiya*. [Russian Rhinology]. 1993; 1: 40–46.
32. Den'gin V. V., Delenyan N. V. Viferon: use in infectious and inflammatory diseases. *Farmateka*. [Pharmateca]. 2005; 12: 53–57.
33. Kolobukhina LV Viferon in the treatment and prevention of acute respiratory viral infections. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunologii*. [Journal of Microbiology Epidemiology and Immunobiology]. 2003; 11 (5): 306.
34. Krivopustov S. P. Intranasal application of recombinant interferon alfa in pediatrics. *Zdorovje Ukraini*. [Health of Ukraine]. 2010; 1: 32.
35. Zakharova I. N., Torshkhoyeva L. B., Zaplatnikov A. L., Korovina N. A., Malinovskaya V. V., Chebotareva T. A. et al. Features of the interferon system in acute respiratory infections and clinical-immunological efficacy modified interferon therapy in young children. *Effective pharmacotherapy. Pediatria. Zhurnal imeni Speranskogo*. [Journal «Pediatria» named after G.N. Speransky]. 2011; 1: 70–73.
36. Akimkin V. G., Korotchenko S. I., Shevtsov V. A., Volgin A. R., Salmira T. A., Kalabukhova L. Yu. et al. Epidemiological and immunological efficacy of the drug viferon, gel for the prevention of influenza and other acute respiratory infections in organized military collectives. *Epidemiologiya i infektzionnye bolezni. Aktualnye voprosy*. [Epidemiology and Infectious Diseases. Current Issues]. Available at: <http://www.epidemiology-journal.ru/ru/archive/article/11365> in 20.01.2014.
37. Kurbanova Kh. I. Clinical and immunological grounds for local interferon therapy for respiratory viral infections in children. Doctorate of med. sci. diss. Moscow; 2012: 36.
38. Meshcheryakova A. K., Kostinov M. P., Magarshak O. O., Guseva T. S., Parshina O. V., Parfenov V. V. et al. Indices of local immunity in pregnant women with acute respiratory infection against interferon therapy. *Voprosi ginekologii, akusherstva i perinatologii*. [Gynecology, Obstetrics and Perinatology]. 2014; том 13; 2: 44–46.
39. Malinovskaya V. V., Mazankova L. N., Korovina N. A., Kurbanova Kh. I., Glukhareva N. S., Koroid N. V. Current possibilities of using interferons in complex therapy of acute respiratory infections in children. *Lechaschii Vrach*. [Lechaschii Vrach Journal]. 2011: 8.
40. Chernushevich I. I. Clinical and immunological basis for the use of recombinant interleukin-1 beta (Betaleukina) in the treatment of patients with chronic purulent otitis media. Doctorate of med. sci. diss. St. Petersburg; 2000: 24.
41. Khushukoyeva A. Z., Ibragimova M. I., Khashukoyeva Z. Z., Burdenko M. V. Possibilities of using Viferon (PHERON) in obstetric-gynecological practice. *Effektivnaya farmakoterapiya. Akusherstvo i ginekologiya*. [Effective pharmacotherapy. Obstetrics and gynecology]. 2007; 4: 23–27.
42. Aleshkin V. A., Lozhkina A. N., Zagorodnyaya E. D. Immunology of reproduction: a manual for physicians, attending physician and researchers. Chita. 2004: 79.
43. Khonina N. A. Manifestations and mechanisms of the formation of immunosuppression at various stages of the reproductive process in norm and in pathology. PhD of med. sci. diss. 2007: 195.
44. Matthiesen L., Khademi M., Ekerfelt C., Berg G. In situ detection of both inflammatory and anti-inflammatory cytokines in resting peripheral blood mononuclear cells during pregnancy. *J. Reprod. Immunol*. 2003; 58: 49–59.
45. Sakai M., Tsuda H., Tanebe K., Sasaki Ya., Saito Sh. Interleukin-12 secretion by peripheral blood mononuclear cells is decreased in normal pregnant subjects and increased in preclampsic patients. *Am. J. Reprod. Immunol*. 2002; 47: 91–92.
46. Sukhikh G. T., Vanko L. V. Immunology of pregnancy. Moscow. 2003: 400.
47. Kostinov M. P., Khromova E. A., Savits'ko A. A., Kostinova A. M. Functional features of the immune system in the physiological course of pregnancy and their relationship with vaccination against influenza. *Consilium Medicum*. 2016; Volume 18; 6: 59–62.
48. Obratsova E. V., Osidak L. V., Golovacheva Ye. G. Interferon status in children with acute respiratory infections. *Interferonotherapy. Bulletin' experimental'noi biologii i medicini*. [Bulletin of Experimental Biology and Medicine]. 2009; 8: 22–26.
49. Leont'eva G. M. Features of immunopathological manifestations of acute rhinosinusitis in the gestational period. Doctorate of med. sci. diss. 2009: 102.
50. Kostinov M. P., Lukachev I. V., Meshcheryakova A. K., Dmitrieva Ye. V., Akhmatova N. K., Khromova E. A. et al. Induction of the effectors of congenital and adaptive immunity in the treatment with the topical form of the recombinant interferon-α2b for respiratory infections in pregnant women. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunologii*. [Journal of Microbiology Epidemiology and Immunobiology]. 2017; 2: 38–45.
51. Meshcheryakova A. K., Kostinov M. P., Kytko O. V., Malinovskaya V. V., Tarbaeva D. A., Nikonova A. A. et al. Clinical effect of the use of various medicinal forms of Viferon in pregnant women with acute respiratory infection. *Effektivnaya farmakoterapiya. Akusherstvo i ginekologiya*. [Effective pharmacotherapy. Obstetrics and gynecology]. 2010; 4: 46–49.
52. Meshcheryakova A. K., Kostinov M. P., Magarshak O. O., Guseva T. S., Parshina O. V. Influence of the preparation of recombinant interferon α-2b in the form of gel on the ARI and the state of mucosal immunity in women in the 14 weeks gestation. *Vestnik otorinolaringologii*. [Bulletin of Otorhinolaryngology]. 2014; 6: 50–53.
53. Afmogonova V. P., Lukachev I. V., Kostinov M. P. Immunotherapy: mechanism of action and clinical use of immunocorrecting drugs. *Lechaschii Vrach Journal*. 2010; 4: 9.
54. Federal guidance on the use of medicines (formular system, reference publication). Issue XVII, Ed.: A. G. Chuchalin, V. V. Yasnetsov. Moscow. Widox. 2016: 745–768.
55. Allergy and Immunology. National leadership. Ed.: R. M. Haitov, N. I. Il'ina. Moscow. GEOTAR-Media. 2014: 656.
56. Clinical and immunological efficacy of immunobiological preparations. Reference book. Ed.: M. P. Kostinov, N. A. Ozeretskovsky. Moscow. Miklosh. 2004: 256. 2004: 256.
57. Averyanov A. V., Babkin A. P., Bart B. Ya., Volchetsky A. L., Minina E. S., Kozyrev O. A. et al. Ergoferon and oseltamivir in the treatment of influenza - the results of a multicenter, comparative, randomized clinical research. *Antibiotiki i himioterapiya*. [Antibiotics and Chemotherapy]. 2012. 7–8 (57): 23–30.
58. Gurevich K. G. Development of intranasal drug delivery systems. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. [Good Clinical Practice]. 2002; 1.
59. Hayden F. G., Albrecht J. K., Kaiser D. L. Prevention of natural colds by contact prophylaxis with intranasal alpha 2-interferon. *N. Engl. J. Med*. 1986; 314 (2): 71–75.
60. Jefferson T. O., Tyrrell D. Antivirals for the common cold. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2005; Issue 3.
61. Alpenidze D. N., Borzanova M. V., Maklakova E. V., Romanova M. V., Chernyaeva E. V. Modern approaches to adult acute respiratory viral therapy in adults: results of a clinical study of nasal spray interferon α. Reference book to polyclinic doctor. 2010; 9.