

## Профилактика и лечение гриппа и ОРВИ у беременных

И. И. Баранов<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0002-9813-2823, i\_baranov@oparina4.ru

В. В. Малиновская<sup>2</sup>, ORCID: 0000-0003-1856-8924, info@viferon.su

Е. Н. Выжлова<sup>2</sup>, ORCID: 0000-0003-3054-8694, evizhlova@yandex.ru

Т. А. Семененко<sup>2</sup>, ORCID: 0000-0002-6686-9011, semenenko@gamaleya.org

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В. И. Кулакова Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117198, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, 4

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н. Ф. Гамалеи Министерства здравоохранения Российской Федерации; 123098, Россия, Москва, ул. Гамалеи, 18

**Резюме.** Грипп и острые респираторные вирусные инфекции продолжают занимать ведущие позиции в структуре инфекционной патологии. К категориям высокого риска заболевания относятся беременные женщины, которые в силу гормональных и физиологических изменений, происходящих в организме в период вынашивания ребенка, подвержены риску развития тяжелого/осложненного течения респираторных инфекций, особенно в третьем триместре беременности. Недостаточное количество лекарственных препаратов, обладающих эффективностью и разрешенных к использованию у женщин в период гестации, делает актуальным разработку и внедрение новых схем профилактики и лечения острых респираторных вирусных инфекций у беременных. На сегодняшний день одним из перспективных направлений является использование препаратов, обладающих противовирусными свойствами и активизирующими функционирование системы иммунитета, что позволило бы не допустить развития осложнений и предупредить репродуктивные потери. Представлены результаты научных исследований, посвященных оценке эффективности и безопасности применения препаратов рекомбинантного интерферона  $\alpha$ -2b с антиоксидантами для профилактики и лечения гриппа и острых респираторных вирусных инфекций у беременных. Профилактическое использование препаратов рекомбинантного интерферона  $\alpha$ -2b с антиоксидантами (ректальных суппозиториев или геля для наружного и местного применения) в виде моно- или комбинированной системной и топической формы позволяет добиться значительного снижения заболеваемости гриппом и другими острыми респираторными вирусными инфекциями, в том числе COVID-19, снизить частоту осложнений беременности, повысить число благоприятных перинатальных исходов и рождение здоровых детей. Применение препаратов рекомбинантного интерферона  $\alpha$ -2b в качестве терапевтического средства у беременных в случае заболеваемости респираторными инфекциями позволяет сократить общую продолжительность заболевания и периода интоксикации, а также частоту формирования тяжелых форм и осложнений респираторных инфекций, существенно уменьшить риск преждевременных родов и рождения детей с низкой массой тела, снизить частоту обострений хронических (в том числе экстрагенитальных) заболеваний беременных. Сделан вывод о целесообразности включения препаратов рекомбинантного интерферона  $\alpha$ -2b с антиоксидантами в комплекс профилактических мер и базисной терапии гриппа и острых респираторных вирусных инфекций у беременных.

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

Для цитирования: Баранов И. И., Малиновская В. В., Выжлова Е. Н., Семененко Т. А. Профилактика и лечение гриппа и ОРВИ у беременных // Лечащий Врач. 2023; 2 (26): 78-84. DOI: 10.51793/OS.2023.26.2.012

## Prevention and treatment of influenza and ARVI in pregnant women

Igor I. Baranov<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0002-9813-2823, i\_baranov@oparina4.ru

Valentina V. Malinovskaya<sup>2</sup>, ORCID: 0000-0003-1856-8924, info@viferon.su

Evgeniya N. Vyzhlova<sup>2</sup>, ORCID: 0000-0003-3054-8694, evizhlova@yandex.ru

Tatyana A. Semenenko<sup>2</sup>, ORCID: 0000-0002-6686-9011, semenenko@gamaleya.org

<sup>1</sup> Federal State Budgetary Institution National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V. I. Kulakov of the Ministry of Health of the Russian Federation; 4 Akademika Oparina Str., Moscow, 117198, Russia

<sup>2</sup> Federal State Budgetary Institution named after Honorary Academician N.F.Gamaleya National Research Center for Epidemiology and Microbiology of the Ministry of Health of the Russian Federation; 18 Gamalei str., Moscow, 123098, Russia

*Abstract.* Influenza and acute respiratory viral infections continue to occupy leading positions in the structure of infectious pathology. The high risk categories of the disease include pregnant women who, due to hormonal and physiological changes occurring in the body during the period of carrying a child, are at risk of developing severe/complicated course of respiratory infections, especially in the third trimester of pregnancy. A small number of medications that are effective and allowed to be used in women during gestation make it relevant to develop and implement new schemes for the prevention and treatment of acute respiratory viral infections in pregnant women. To date, one of the promising directions is the use of drugs that have antiviral properties and activate the functioning of the immune system, which would prevent the development of complications and prevent reproductive losses. The results of scientific studies devoted to evaluating the effectiveness and safety of the use of recombinant interferon  $\alpha$ -2b with antioxidants for the prevention and treatment of influenza and acute respiratory infections in pregnant women are presented. The preventive use of recombinant interferon  $\alpha$ -2b with antioxidants preparations (rectal suppositories or gel for external and topical use) in the form of mono- or combined systemic and topical forms makes it possible to achieve a significant reduction in the incidence of influenza and other acute respiratory infections, including COVID-19, reduce the frequency of pregnancy complications, increase the number of favorable perinatal outcomes and the birth of healthy children. The use of recombinant interferon  $\alpha$ -2b drugs as a therapeutic agent in pregnant women in case of respiratory infections can reduce the overall duration of the disease and the period of intoxication, reduce the frequency of severe forms and complications of respiratory infections, significantly reduce the risk of premature birth and the birth of children with low body weight, reduce the frequency of exacerbations of chronic, including extragenital diseases of pregnant women. The conclusion is made about the expediency of including recombinant interferon  $\alpha$ -2b with antioxidants drugs in the complex of preventive measures and basic therapy of influenza and acute respiratory infections in pregnant women.

*Keywords:* acute respiratory infections, pregnant, recombinant interferon  $\alpha$ -2b.

*For citation:* Baranov I. I., Malinovskaya V. V., Vyzhlova E. N., Semenenko T. A. Prevention and treatment of influenza and ARVI in pregnant women // Lechaschi Vrach. 2023; 2 (26): 78-84. DOI: 10.51793/OS.2023.26.2.012

Грипп и острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) ежегодно занимают ведущие позиции в структуре инфекционной патологии в Российской Федерации, сохраняя стабильно высокое ранговое место в рейтинге экономического ущерба. ОРВИ являются группой многочисленных самостоятельных болезней, характеризующихся поражением верхних и нижних отделов дыхательных путей человека вирусами, относящимися к различным родам и семействам. При изучении этиологии ОРВИ установлена лидирующая роль негриппозных патогенов, таких как респираторно-синцитиальные, адено-, рино-, метапневмо-, корона-, бока-, парагриппозные вирусы и др., которые часто формируют микст-инфекции [1-3].

Заболеваемость гриппом и ОРВИ приводит к снижению неспецифической резистентности организма, подавлению функциональной активности различных звеньев иммунной системы, обострению хронических заболеваний и возникновению вторичных бактериальных осложнений, что придает проблеме профилактики и лечения данных вирусных инфекций особое значение. К категориям высокого риска заболевания гриппом и ОРВИ относятся новорожденные и дети младшего возраста, люди старше 60 лет, пациенты с хроническими заболеваниями (в том числе легких, сердечно-сосудистой системы, метаболическими нарушениями и ожирением) [4].

Особую группу представляют беременные, которые в силу гормональных и физиологических изменений, происходящих в организме в период вынашивания ребенка, подвержены риску развития тяжелого/осложненного течения гриппа и ОРВИ, особенно в III триместре гестации. Одной из основных причин тяжелого и осложненного течения инфекций у беременных является физиологическая иммуносупрессия (за счет повышения уровня кортизола, эстрогенов, прогестерона, хорионического гонадотропина), которая усугубляется с течением беременности.

По данным отечественных и зарубежных авторов, изменяется как количественный, так и качественный состав имму-

нокомпетентных клеток периферической крови: с начала и в течение всей беременности абсолютное количество Т-лимфоцитов и их субпопуляций (CD4 и CD8) уменьшается, угнетается активность Т-клеточного звена иммунитета, что предрасполагает к инфекциям, в том числе и вирусным [5-8]. Известно, что наиболее часто перенесенные во время беременности респираторные инфекции способствуют формированию осложнений как со стороны женщины, так и плода: плацентарной недостаточности, угрозы прерывания беременности, преждевременных родов, раннего излития околоплодных вод, внутриутробной пневмонии и др. [9, 10], а с учетом пандемии COVID-19 актуальность проблемы вирусного поражения плаценты и связанных с этим рисков приобретает особое эпидемиологическое и клиническое значение.

В этой ситуации важной профилактической мерой является использование препаратов, повышающих неспецифическую резистентность организма и активизирующих функционирование системы иммунитета [11], что позволило бы не допустить развития осложнений и предупредить репродуктивные потери. К настоящему времени в России в арсенале специалистов имеется достаточно большой набор разрешенных к медицинскому применению средств неспецифической профилактики, позволяющих в разной степени снизить риск инфицирования возбудителями респираторных инфекций [12-14]. Однако применение иммуномодулирующих препаратов осложняется противоречивостью информации о степени их эффективности и безопасности для предупреждения и лечения ОРВИ во время беременности.

Оптимальным сочетанием вышеперечисленных свойств обладают препараты интерферона (ИФН). Известно, что одной из интегративных систем организма служит система ИФН, которая играет важную роль в поддержании гомеостаза и является одним из первых рубежей защиты организма от вирусов, осуществляющей их элиминацию на ранних этапах болезни. Повышение продукции ИФН I типа, в частности ИФН  $\alpha$ , наблюдается сразу же после внедрения вируса

в клетку, являясь первым генетически детерминированным фактором иммунного ответа, проявляющим свою активность с первых минут от начала инфекционного процесса. Кроме того, система ИФН играет роль связующего звена между механизмами врожденного и приобретенного иммунитета, обеспечивая пролиферацию и дифференцировку иммуно-компетентных клеток, а также регулируя их активность. Биодоступность и анатомические мишени фармакологических эффектов ИФН  $\alpha$  давно и успешно изучены и широко используются в клинической практике для подавления репликации вирусов в респираторном тракте.

На основании проведенного систематического поиска исследований, оценивающих клиническую эффективность и безопасность лекарственных средств (ЛС), включая оценку уровня доказательности данных и методологию исследований, а также с учетом наличия ЛС в клинических рекомендациях и стандартах, установлено, что таким требованиям в полной мере отвечает отечественный препарат Виферон<sup>®</sup>, выпускаемый в виде ректальных суппозиториев в различных дозировках и топических формах (гель, мазь) [15–18]. В его состав входит человеческий рекомбинантный интерферон альфа-2б (ИФН  $\alpha$ -2b) в качестве основного действующего вещества и антиоксиданты — альфа-токоферола ацетат, аскорбиновая, лимонная и бензойная кислота. Мембрanoстабилизирующие компоненты препарата Виферон<sup>®</sup> усиливают антиокислительную активность плазмы крови, противовирусную активность ИФН и его иммуномодулирующее действие, что способствует повышению эффективности иммунного ответа организма на возбудителей инфекций. Препарат не проникает через плаценту и не оказывает негативного воздействия на иммунитет развивающегося плода. Таким образом, сочетание ИФН  $\alpha$ -2b и высокоактивных антиоксидантов позволяет избежать нежелательных побочных эффектов, в связи с чем препарат разрешен к применению во время беременности (суппозитории с 14-й недели беременности, мазь/гель на любом сроке гестации) и не имеет ограничений к использованию в период грудного вскармливания.

Наряду с физиологической иммуносупрессией в материнском организме по мере развития беременности наблюдаются и анатомо-функциональные изменения в органах дыхательной системы, которые повышают восприимчивость к респираторным инфекциям, способствуют развитию осложнений и генерализации инфекций. Это связано с уменьшением общего объема легких и их дыхательной экскурсии за счет повышения уровня диафрагмы. При этом с увеличением срока беременности потребность в кислороде возрастает, в связи с чем у 50% беременных развивается одышка, что отражается на общем состоянии женщин. Восстановление иммунной, дыхательной и сердечно-сосудистой систем происходит через несколько недель после родов, то есть даже при физиологической беременности во время эпидемии гриппа и ОРВИ существует вероятность осложненного течения этих инфекционных заболеваний. Для их предупреждения необходимо провести оценку факторов риска заболеваемости ОРВИ у беременных и эффективности применения профилактических мер. Установлено, что ведущими факторами риска заболевания ОРВИ, в том числе гриппом и COVID-19, при беременности являются железодефицитная анемия, ожирение, гестационный сахарный диабет, хрониче-

ская никотиновая интоксикация. Основными осложнениями беременности после перенесенных гриппа и COVID-19 являются плацентарная недостаточность, угроза прерывания, преэклампсия, гипоксия плода в родах и внутриутробная инфекция [15].

Многочисленные клинические исследования, проведенные в последние 20 лет, свидетельствуют о выраженной эффективности и безопасности препарата Виферон<sup>®</sup> для профилактики и лечения гриппа и ОРВИ у беременных. Так, с целью оценки эффективности фармакологической профилактики этих состояний было проведено проспективное сравнительное исследование [15] среди двух групп беременных:

- основная ( $n = 100$ ), применявшая препарат рекомбинантного ИФН  $\alpha$ -2b в комплексе с высокоактивными антиоксидантами (Виферон<sup>®</sup>, суппозитории ректальные) в дозе 500 000 МЕ 2 раза в сутки с интервалом 12 ч в течение 5 дней;
- сравнения ( $n = 100$ ), не получавшая профилактику.

При сравнении показателей заболеваемости в период эпидемии за 2020 г. установлено, что среди беременных, получавших профилактику препаратом Виферон<sup>®</sup>, 10% перенесли ОРВИ, грипп и COVID-19 в легкой и 2% — в среднетяжелой форме. В группе сравнения респираторные инфекции отмечены у 33% беременных ( $OR = 2,852$ ,  $CI\ 95\% = 1,354$ –6,005,  $\chi^2 = 0,005$ ), из них 26% болели легкой формой ОРВИ, 6% — среднетяжелой и 1% — тяжелой формой COVID-19.

В структуре осложнений гестации в основной группе угроза прерывания беременности встречалась в 5%, в группе сравнения — в 26% случаев ( $\chi^2 < 0,001$ ); частота преждевременных родов — в 2% и 15% ( $\chi^2 < 0,001$ ); гестационный пиелонефрит — в 1% и 10% ( $\chi^2 = 0,006$ ); признаки внутриутробной инфекции — в 3% и 12% ( $\chi^2 = 0,016$ ) случаев соответственно. Плацентарная недостаточность выявлялась значимо чаще в группе сравнения (у 56 беременных), чем в основной группе — у 14 пациенток ( $\chi^2 < 0,001$ ). Таким образом, профилактика препаратом Виферон<sup>®</sup> в виде ректальных свечей была эффективна и позволила снизить заболеваемость ОРВИ у беременных в 2,8 раза ( $\chi^2 = 0,005$ ) и улучшить перинатальные исходы в 4,7 раза ( $\chi^2 = 0,006$ ) [15].

Представляет интерес оценка профилактической активности ИФН  $\alpha$ -2b и в отношении контактных лиц в очаге инфекции. В исследование, проведенное в период сезонного подъема заболеваемости респираторными инфекциями, были включены 220 беременных, находившихся в тесном контакте с членами семьи или сослуживцами с подтвержденным диагнозом гриппа A(H1N1)09 [19]. В соответствии с дизайном всех включенных в исследование женщин разделили на две группы в зависимости от схемы профилактики. Беременные в первой группе ( $n = 132$ ) получали Виферон<sup>®</sup> (суппозитории ректальные) в дозе 500 000 МЕ 2 раза в сутки в течение 5 дней; во второй ( $n = 88$ ) — в дозе 150 000 МЕ 2 раза в сутки в течение 5 дней. Возраст включенных в исследование лиц колебался от 18 до 37 лет, средний возраст составил в первой группе  $25,5 \pm 3,4$  года, во второй —  $25,4 \pm 4,8$  года ( $M \pm m$ ,  $p > 0,05$ ). Результаты оценки медикаментозной профилактики показали, что повышение суточной дозы Виферон<sup>®</sup> до 1 млн МЕ в сутки у пациенток с высокой степенью риска приводит к снижению заболеваемости гриппом в 2,9 раза: 20,4% против 59,1% ( $p < 0,01$ ) в группе получавших Виферон<sup>®</sup> в дозе до 300 000 МЕ в сутки.

Проспективное наблюдение детей матерей сравниваемых групп в течение первого года жизни не выявило статисти-

чески значимых различий в физическом развитии и уровне заболеваемости. Важно отметить, что у беременных, получавших Виферон® в дозе 1 млн МЕ в сутки, не было зарегистрировано случаев аномалий развития плода в отличие от женщин, отказавшихся от профилактики и переболевших гриппом разной степени тяжести. По мнению авторов, снижение частоты заболеваемости в очаге инфекции, более благоприятное течение и исход как инфекционного процесса, так и беременности, отсутствие тератогенного действия при профилактическом использовании Виферон® в дозе 1 млн МЕ в сутки в течение 5 дней дают основание считать данную схему профилактики гриппа эффективной у беременных [19].

Для беременных характерно длительное течение ОРВИ при отсутствии тяжелых клинических проявлений, что объясняется способностью вирусов респираторной группы к репродукции в плаценте, склонностью к хронизации патологических процессов и особенностями иммунной системы. Доказано проникновение вирусов респираторной группы через плаценту от больной матери к плоду, что приводит к вовлечению в инфекционный процесс всех трех компонентов системы «мать – плацента – плод». При ОРВИ в организме беременной вирусы респираторной группы приводят к развитию плацентарной недостаточности, формированию задержки внутриутробного развития и хронической гипоксии плода [17]. В связи с этим очень важны результаты, подтверждающие профилактическое действие препарата ИФН  $\alpha$ -2b на организм беременной, что неизбежно оказывается и на здоровье новорожденного. Как правило, это происходит при развитии ОРВИ, гриппа, ветряной оспы или другой инфекционной патологии у матери, связанной напрямую или косвенно с внутриутробным инфицированием плода, что подтверждается результатами лабораторной диагностики с помощью методов полимеразной цепной реакции и иммуногистохимии. По данным Т. А. Руженцовой с соавт. (2020), применение препарата Виферон® у беременных благоприятно влияло на состояние плаценты, способствовало снижению риска врожденной пневмонии и улучшению показателей состояния здоровья новорожденных [18].

Наряду с беременностью ранний послеродовой период также является чрезвычайно ответственным промежутком времени, в течение которого происходит важное физиологическое приспособление материнского организма к новым условиям существования и женщина уязвима к инфекциям, особенно при наличии патологии беременности и родов. В открытое проспективное сравнительное неинтервенционное наблюдательное исследование [20] было включено 227 пар «мать – новорожденный ребенок», соответствующих критериям включения и с отсутствием критериев исключения. Основная гипотеза, проверявшаяся авторами, заключалась в утверждении, что интраназальное введение гелевой формы ИФН  $\alpha$ -2b с антиоксидантами обладает профилактической эффективностью у новорожденных и их матерей в отношении ОРВИ. Кроме того, представлялось целесообразным сравнить результаты стандартной и произвольной (необязательной) схем применения топической формы препарата Виферон®, широко используемого при гриппе и ОРВИ.

В зависимости от схемы профилактики участники исследования были разделены на три группы. Первую составили 63 пары «мать – ребенок», получавшие препарат ИФН  $\alpha$ -2b

с антиоксидантами в лекарственной форме гель для наружного и местного применения 36000 МЕ/г (гель Виферон®). Вторую – 50 пар, получавших аналогичный препарат, но с нарушением схемы применения. Третью – 114 пар, не получавших профилактику. Основным критерием анализа эффективности профилактики являлась оценка частоты заболеваемости ОРВИ в паре «мать – дитя» в течение 3 мес после включения в исследование.

Применение препарата Виферон® в форме геля приводило:

- к уменьшению числа эпизодов ОРВИ у матерей (11,1% и 14,9%) и новорожденных (7,9% и 20,2%;  $p = 0,034$ ) в 1-й группе по сравнению с 3-й группой соответственно;

• достоверному сокращению длительности заболевания ( $p = 0,001$ );

• уменьшению выраженности клинических симптомов: уровня гипертермии ( $p = 0,015$ ), продолжительности лихорадочного состояния ( $p = 0,021$ ), кашля ( $p = 0,032$ ), ринита ( $p = 0,033$ ). Статистически значимых различий между этими показателями во 2-й и 3-й группах не установлено, что диктует необходимость соблюдения инструкции к препарату для достижения максимального эффекта.

Доказана высокая профилактическая эффективность и безопасность ИФН  $\alpha$ -2b с антиоксидантами в лекарственной форме гель для наружного и местного применения (Виферон®, гель) у новорожденных и их матерей в отношении ОРВИ, что позволяет рекомендовать его применение в профилактике новой коронавирусной инфекции COVID-19 [20].

Не менее интересные результаты получены при использовании препарата Виферон® не только для профилактики, но и лечения респираторных инфекций. В наблюдательном ретроспективном мультицентровом исследовании проанализировано течение и исходы беременности на основании материалов 632 историй болезни беременных из восьми ведущих клиник России [21]. Основными препаратами противовирусной терапии при гриппе у беременных были Виферон® (суппозитории ректальные) в суточной дозе 1 млн МЕ и осельтамивир (суточная доза 150 мг) в течение 5–10 дней. При назначении указанных препаратов на ранних сроках заболевания их терапевтическая активность была сопоставимой, однако при более позднем начале лечения эффективность осельтамивира была ниже, чем препарата Виферон®. При продолжительности терапии более пяти дней благоприятный исход гриппа в наблюдаемых группах достоверно чаще наступал в группе пациенток, получавших ИФН  $\alpha$ -2b с антиоксидантами. При старте лечения позднее 4-го дня болезни монотерапия препаратом Виферон®, суппозитории ректальные, имела преимущества по сравнению с монотерапией осельтамивиром в виде снижения частоты самопроизвольного прерывания беременности и преждевременных родов [21].

Терапевтическая эффективность комбинированного применения препаратов на основе ИФН  $\alpha$ -2b при лечении ОРВИ у беременных продемонстрирована в ряде работ отечественных авторов. В исследовании М. П. Костинова с соавт. показано, что совместное применение препаратов Виферон® гель и Виферон®, суппозитории ректальные, на более поздних сроках заболевания (после 48 часов от начала ОРВИ) у беременных снижает число бактериальных осложнений со стороны верхних дыхательных путей и ЛОР-органов с 46,7% до 30% случаев [22]. Следует отметить, что рекомбинантный

ИФН  $\alpha$ -2b в форме геля или мази имеет свои преимущества, поскольку позволяет достичь пролонгированного действия препарата, не вызывает аллергию, хорошо всасывается, особенно в виде геля, что повышает эффективность ЛС, а также оказывает увлажняющее действие. Препарат обладает выраженным местным иммуномодулирующим действием и способствует увеличению локально образующихся антител класса секреторных IgA, препятствующих фиксации и размножению патогенных микроорганизмов на слизистых оболочках, что обеспечивает профилактический эффект препарата в отношении гриппа и ОРВИ.

Сочетанное применение двух лекарственных форм — ректальных суппозиториев и геля, реализованных в препарате рекомбинантного ИФН  $\alpha$ -2b с антиоксидантами, позволяет снизить в 2-4,5 раза продолжительность острого тонзиллита, обеспечивает более быстрый регресс клинико-лабораторных показателей и существенно сокращает время пребывания в стационаре [23]. Эффективность данного подхода была продемонстрирована при лечении COVID-19 у 56 беременных с гестационным сроком 14-27 недель (II триместр) и 84 беременных со сроком 28-40 недель (III триместр) [24].

Авторами проведена оценка эффективности и безопасности сочетанного применения препаратов Виферон<sup>®</sup> в форме суппозиториев ректальных 3 000 000 МЕ и геля для наружного и местного применения 36 000 МЕ/г. Полученные данные подтвердили высокую клинико-иммунологическую эффективность данной комбинации на фоне стандартной терапии, проявившуюся в достоверном сокращении сроков выраженности катаральных явлений и длительности заболевания. Также отмечено положительное влияние препаратов ИФН  $\alpha$ -2b на уровень провоспалительного цитокина — интерлейкина 6 (ИЛ-6), что может быть благоприятным прогностическим признаком для скорой реабилитации. Отмечено также, что у беременных на фоне интерферонотерапии основное число родов произошло в срок и не зафиксировано случаев антенатальной гибели плода. В группе больных, получавших только стандартную терапию, значимо меньше родов произошло в срок, и у двух беременных зафиксирована антенатальная гибель плода на сроке 26 недель. Отмечена хорошая переносимость сочетанной терапии препаратами Виферон<sup>®</sup>, что позволило авторам рассматривать предложенную схему терапии беременных с COVID-19 как перспективную и безопасную [24].

Эффективность лечения ОРВИ и гриппа у беременных препаратом Виферон<sup>®</sup> подтверждена данными лабораторных исследований, в частности изучением иммунологического фенотипа лимфоцитов в процессе лечения топической формой рекомбинантного ИФН  $\alpha$ -2b с антиоксидантами. При обследовании 74 беременных от 14 недель гестации с ОРВИ легкого и среднетяжелого течения выявлен дисбаланс субпопуляций лимфоцитов, характеризующийся повышением содержания CD3—CD16+56+ и CD3+CD8+, а также снижением содержания CD3+ и CD3+CD8+. Включение в комплекс базисной терапии беременных топической формы рекомбинантного ИФН  $\alpha$ -2b с антиоксидантами 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 [25]. Иммунокоррегирующее действие препарата проявляется

в уменьшении содержания в назальном смыте ИЛ-8, нарастании численности популяции Т-лимфоцитов и Th1, более выраженной тенденции к снижению натуральных киллеров. ИФН  $\alpha$ -2b гель 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. Это свидетельствует о том, что назначение топической формы Виферон<sup>®</sup> гель у беременных с ОРВИ легкой и средней тяжести сопровождается активацией факторов врожденного и адаптивного иммунитета и уменьшает риск развития воспалительных явлений [26].

### Заключение

Представленные результаты научных исследований, посвященных оценке применения препарата рекомбинантного ИФН  $\alpha$ -2b с высокоактивным антиоксидантным комплексом — Виферон<sup>®</sup> для профилактики и лечения гриппа и ОРВИ у беременных, свидетельствуют о его эффективности и безопасности. Индивидуальное профилактическое использование препаратов Виферон<sup>®</sup> (ректальные суппозитории или гель для наружного и местного применения) или комбинированное применение системной и топической формы позволяет добиться значительного снижения заболеваемости гриппом и другими ОРВИ, в том числе COVID-19, снизить частоту осложнений беременности и признаков внутриутробных инфекций, повысить количество благоприятных перинатальных исходов и рождение здоровых детей. При развитии респираторных инфекций у беременных применение препаратов Виферон<sup>®</sup> позволяет сократить общую продолжительность заболевания и периода интоксикации, снизить частоту формирования тяжелых форм и осложнений респираторных инфекций, существенно уменьшить риск преждевременных родов и рождение детей с низкой массой тела, снизить частоту обострений хронических (в том числе экстрагенитальных) заболеваний беременных.

**КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ.** Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

**CONFLICT OF INTERESTS.** Not declared.

### Литература/References

1. Тимченко В. Н., Суховецкая В. Ф., Чернова Т. М., Баракина Е. В., Починяева Л. М., Малиновская В. В., Семененко Т. А., Шувалов А. Н. Роль ранней этиологической расшифровки острых респираторных вирусных инфекций в выборе противовирусной терапии у детей в условиях стационара // Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. 2020; 99 (1): 100-106. [Timchenko V. N., Sukhovetskaya V. F., Chernova T. M., Barakina E. V., Pochinayaeva L. M., Malinovskaya V. V., Semenenko T. A., Shuvalov A. N. The role of early etiological decoding of acute respiratory viral infections in the choice of antiviral therapy in children in hospital // Pediatriya. Zhurnal im. G. N. Speranskogo. (Pediatrics. The journal named after G. N. Speransky). 2020; 99 (1): 100-106. (In Russ.)] DOI: 10.24110/0031-403X-2020-99-1-100-106.
2. Методические рекомендации «Грипп и другие ОРВИ в период продолжающейся пандемии COVID-19: профилактика и лечение». М., 2022.

- [Guidelines «Influenza and other acute respiratory infections during the ongoing COVID-19 pandemic: prevention and treatment». Moscow, 2022. (In Russ.)]
3. Семененко Т. А., Акимкин В. Г., Бурцева Е. И., Ноздрачева А. В., Симонова Е. Г., Тутельян А. В. и др. Особенности эпидемической ситуации по острым респираторным вирусным инфекциям с учетом пандемического распространения COVID-19 // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2022; 21 (4): 4-15.
- [Semenenko T. A., Akimkin V. G., Burtseva E. I., Nozdracheva A. V., Simonova E. G., Tutelyan A. V., et al. Characteristics of the Epidemic Situation Associated with Acute Respiratory Viral Infections in the Russian Federation during the Pandemic Spread of COVID-19 // Epidemiologiya i Vakcinoprophilaktika (Epidemiology and Vaccinal Prevention). 2022; 21 (4): 4-15 (In Russ.)] <https://doi:10.31631/2073-3046-2022-21-4-4-15>.
4. Методические рекомендации «Грипп и ОРВИ: современная этиотропная и патогенетическая терапия. Алгоритмы оказания медицинской помощи больным». М., 2019.
- [Guidelines «Influenza and SARS: modern etiotropic and pathogenetic therapy. Algorithms for providing medical care to patients». Moscow, 2019. (In Russ.)]
5. Соколов Д. И., Степанова О. И., Сельков С. А. Роль различных субпопуляций CD4+ Т-лимфоцитов при беременности // Медицинская иммунология. 2016; 18 (6): 521-536.
- [Sokolov D. I., Stepanova O. I., Selkov S. I. The role of the different subpopulations of CD4+ T-lymphocytes during pregnancy // Medical Immunology (Russia). 2016; 18 (6): 521-536. (In Russ.)] <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2016-6-521-536>.
6. 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; 18 (6): 59-62.
- [Kostinov M. P., Khromova E. A., Savisko A. A., Kostinova A. M. Features of the immune system functioning during physiological pregnancy and their relationship with vaccination against influenza // Consilium Medicum. 2016; 18 (6): 59-62. (In Russ.)]
7. Abdullahi H., Elnahas A., Konje J. C. Seasonal influenza during pregnancy // Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2021; 258: 235-239. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2021.01.005.
8. Fuhler G. M. The immune system and microbiome in pregnancy // Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2020; 44-45: 101671. DOI: 10.1016/j.bpcg.2020.101671.
9. Запольских А. М., Лыткина И. Н., Мухеева И. В., Малышев Н. А., Базарова М. В., Серобян А. Г. Клинико-эпидемиологическая характеристика гриппа А(H1N1) у беременных. // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2014; 1 (74): 66-73.
- [Zapolskikh A. M., Lytkina I. N., Mikheeva I. V., Malyshhev N. A., Bazarova M. V., Serobyan A. G. Clinical and epidemiological characteristics of influenza A(H1N1) in pregnant women // Epidemiology and vaccinoprophylaxis. 2014; 1 (74): 66-73. (In Russ.)]
10. Авдеева М. Г., Гафурова О. Р. Высокопатогенный грипп А(H1N1) у беременных, влияние на исходы родов. 2018; 23 (3): 119-125.
- [Avdeeva M. G., Gafurova O. R. Highly pathogenic influenza A(H1N1) in pregnant women, the effect on the outcomes of childbirth. 2018; 23 (3): 119-125. (In Russ.)] <https://doi.org/10.18821/1560-9529-2018-23-3-119-125>.
11. Ноздрачева А. В., Готвянская Т. П., Семененко А. В., Афонин С. А. Основные направления неспецифической профилактики инфекционных заболеваний // Санитарный врач. 2021; 11: 24-37.
- [Nozdracheva A. V., Gotvianskaya T. P., Semenenko A. V., Afonin S. A. The main directions of nonspecific prevention of infectious diseases // Sanitarnyj vrach (The sanitary doctor). 2021; 11: 24-37. (In Russ.)]
- DOI 10.33920/med-08-2111-02.
12. Селькова Е. П., Яковлев В. Н., Семененко Т. А., Филатов Н. Н., Готвянская Т. П., Данилина Г. А., Пантиюхова Т. Н., Никитина Г. И., Турьянов М. К. Оценка эффективности амиксина в профилактике острых респираторных вирусных инфекций // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2001; 3: 42-46.
- [Sel'kova E. P., Iakovlev V. N., Semenenko T. A., Filatov N. N., Gotvianskaya T. P., Danilina G. A., Pantiiukhova T. N., Nikitina G. I., Tur'ianov M. K. Evaluation of amyxin effect in prophylaxis of acute respiratory viral infections // Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii (Journal of Microbiology Epidemiology Immunobiology). 2001; 3: 42-46. (In Russ.)] EDN: MPGUPV.
13. Романцов М. Г., Селькова Е. П., Гарашченко М. В., Семененко Т. А., Шульдяков А. А., Кондратьева Е. И. и др. Повышение естественной резистентности детей с целью профилактики гриппа и ОРВИ (результаты многоцентровых рандомизированных исследований) // Антибиотики и химиотерапия. 2009; 54 (9-10): 37-41.
- [Romantsov M. G., Selkova E. P., Garashchenko M. V., Semenenko T. A., Shuldyakov A. A., Kondratieva E. I., etc. Increasing the natural resistance of children in order to prevent influenza and ARVI (results of multicenter randomized trials) // Antibiotiki i himioterapiya (Antibiotics and chemotherapy). 2009; 54 (9-10): 37-41. (In Russ.)]
14. Иммунотерапия. Руководство для врачей / Р. М. Хайтов, Р. И. Атауллаханов, А. Е. Шульженко, ред. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. 702 с.
- [Immunotherapy. Guidelines for doctors / R. M. Khaitov, R. I., Ataullakhhanov, A. E. Shulzhenko, ed. Moscow: GEOTAR-Media, 2020. 702 p. (In Russ.)]
15. Куклина Л. В., Кравченко Е. Н., Ожерельева М. А., Задорожная Е. А., Выжлова Е. Н., Баранов И. И. Факторы риска заболеваемости острыми респираторными вирусными инфекциями у беременных. Эффективность профилактических мер // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2021; 20 (3): 85-91.
- [Kuklina L. V., Kravchenko E. N., Kolereva M. A., Zadorozhnaya E. A., Vyzhlova E. N., Baranov I. I. Risk factors for the incidence of acute respiratory viral infections in pregnant women. The effectiveness of preventive measures // Voprosy ginekologii, akushersva i perinatologii (Issues of gynecology, obstetrics and perinatology). 2021; 20 (3): 85-91. (In Russ.)]
- DOI: 10.20953/1726-1678-2021-3-85-91.
16. Нестерова И. В., Ковалева С. В., Чудилова Г. А. и др. Эффективность и безопасность Виферона в моно- и комбинированной иммунотерапии иммунокомпрометированных детей с возвратными респираторными инфекциями // Фарматека. 2017; 4 (337): 54-62.
- [Nesterova I. V., Kovaleva S. V., Chudilova G. A., etc. Efficacy and safety of Viferon in mono- and combined immunotherapy of immunocompromised children with recurrent respiratory infections // Pharmateca. 2017; 4 (337): 54-62. (In Russ.)]
17. 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; 4 (7): 72-78.
- [Malinovskaya V. V., Baranov I. I., Vyzhlova E. N., Shuvalov A. N. Treatment of acute respiratory infections in pregnant women // Akusherstvo i ginekologiya: novosti, mneniya, obuchenie [Obstetrics and Gynecology: News, Opinions, Training]. 2019; 4 (7): 72-78. (In Russ.)] DOI: 10.24411/2303-96982019-14006.
18. Руженцова Т. А., Хавкина Д. А., Чухляев П. В., Шушакова Е. К. Эффективность и безопасность применения препарата на основе интерферона альфа-2б с витаминами С и Е для лечения и профилактики врожденной пневмонии // Медицинский алфавит. 2020; 18: 61-66.
- [Ruzhentsova T. A., Khavkina D. A., Chukhlyev P. V., Shushakova E. K. Efficacy and safety of the drug based on interferon alpha-2b with vitamins C and E for the treatment and prevention of congenital pneumonia // Medicinskij alfavit (Medical Alphabet). 2020; 18: 61-66. (In Russ.)]
- DOI: 10.33667/2078-5631-2020-18-61-66.
19. Белокриницкая Т. Е., Лига В. Ф., Трубицына А. Ю., Тарбаева Д. А. Медикаментозная профилактика гриппа у беременных // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2012; 11 (4): 31-36.

## Актуальная тема

- [Belokrinitskaya T. E., Liga V. F., Trubitsyna A. Yu., Tarbaeva D. A. Drug prevention of influenza in pregnant women // Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii (Issues of gynecology, obstetrics and perinatology). 2012; 11(4): 31-36. (In Russ.)]
20. Бочарова И. И., Зароченцева Н. В., Аксёнов А. Н., Малиновская В. В., Выжлова Е. Н., Семененко Т. А. и др. Профилактика ОРВИ у новорожденных детей и их матерей в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2021; 20 (2): 66-74.
- [Bocharova I. I., Zarochentseva N. V., Aksenov A. N., Malinovskaya V. V., Vyzhlova E. N., Semenenko T. A., etc. Prevention of acute respiratory viral infections in newborns and their mothers in the context of a pandemic of a new coronavirus infection // Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii (Gynecology, Obstetrics and Perinatology). 2021; 20 (2): 66-74. (In Russ.)] DOI: 10.20953/1726-1678-2021-2-66-74.
21. Габдуллина Р. З. Лечение и профилактика гриппа А/H1N1 у беременных // Вестник Ферона. 2012; 2: 26-34.
- [Gabdullina R. Z. Treatment and prevention of influenza A/H1N1 in pregnant women // Vestnik Ferona (Bulletin of Feron). 2012; 2: 26-34. (In Russ.)]
22. Костинов М. П., Мещерякова А. К., Кытко О. В. Малиновская В. В. и др. Клинический эффект применения препаратов ВИФЕРОН® у беременных с острой респираторной инфекцией // Главный врач Юга России. 2014; 1 (38): 43.
- [Kostinov M. P., Meshcheryakova A. K., Kytko O. V. Malinovskaya V. V., etc. Clinical effect of the use of VIFERON® drugs in pregnant women with acute respiratory infection // Glavnij vrach Yuga Rossii (Chief Physician of the South of Russia). 2014; 1 (38): 43. (In Russ.)]
23. Мартынова Г. П., Иккес Л. А., Богвиле Я. А. Клиническая эффективность комплексного использования двух лекарственных форм рекомбинантного интерферона а-2б в терапии инфекционного мононуклеоза у детей // Детские инфекции. 2019; 18 (1): 42-47.
- [Martynova G. P., Ikkes L. A., Bogvilene Ya. A. Clinical efficacy of the combined use of two dosage forms of recombinant interferon a-2b in the treatment of infectious mononucleosis in children // Detskie infekci (Childhood infections). 2019; 18 (1): 42-47. (In Russ.)]  
<https://doi.org/10.22627/2072-8107-2019-18-1-42-47>.
24. Кравченко Е. Н., Кукина Л. В., Овчинникова Е. М., Чебакова В. Ю. и др. COVID-19 во время беременности: особенности течения и рациональная терапия с использованием препаратов рекомбинантного интерферона альфа-2б // Российский вестник акушера-гинеколога. 2021; 21 (5): 96-101.
- [Kravchenko E. N., Kuklina L. V., Ovchinnikova E. M., Chebakova V. Yu., et al. COVID-19 in pregnancy: special characteristics of the course and rational therapy with recombinant interferon alfa-2b formulations // Rossiiskii vestnik akushera-ginekologa (Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist). 2021; 21 (5): 96-101. (In Russ.)] <https://doi.org/10.17116/rosakush2021205196>.
25. Костинов М. П., Лукачев И. В., Мещерякова А. К., Дмитриева Е. В. и др. Индукция эффекторов врожденного и адаптивного иммунитета в процессе лечения топической формой рекомбинантного интерферона-а2б при респираторных инфекциях у беременных // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2017; 94 (2): 38-45.
- [Kostinov M. P., Lukachev I. V., Meshcheryakova A. K., Dmitrieva E. V. etc. Induction of innate and adaptive immunity effectors during treatment with a tropical form of recombinant interferon-A2 in respiratory infections in pregnant women // Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii. (Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology). 2017; 94 (2): 38-45. (In Russ.)]
26. Костинов М. П., Лукачёв И. В., Мещерякова А. К. и др. Профилактика осложнений у беременных с легкой и средней тяжестью течения острых респираторных инфекций // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2018; 1 (98): 62-73.

[Kostinov M. P., Lukachev I. V., Meshcheryakova A. K. etc. Prevention of complications in pregnant women with mild and moderate severity of acute respiratory infections // Epidemiologiia i vakcinoprofilaktika (Epidemiology and vaccinoprophylaxis). 2018; 1 (98): 62-73. (In Russ.)]

### Сведения об авторах:

**Баранов Игорь Иванович**, д.м.н., профессор, заведующий отделом научно-образовательных программ департамента организации научной деятельности Федерального государственного бюджетного учреждения Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В. И. Кулакова Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117198, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, 4; [i\\_baranov@oparina4.ru](mailto:i_baranov@oparina4.ru)

**Малиновская Валентина Васильевна**, д.б.н, профессор, руководитель лаборатории онтогенеза и коррекции системы интерферона Федерального государственного бюджетного учреждения Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени Н. Ф. Гамалеи Министерства здравоохранения Российской Федерации; 123098, Россия, Москва, ул. Гамалеи, 18; [info@viferon.su](mailto:info@viferon.su)

**Выжлова Евгения Николаевна**, к.б.н., научный сотрудник лаборатории онтогенеза и коррекции системы интерферона Федерального государственного бюджетного учреждения Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени Н. Ф. Гамалеи Министерства здравоохранения Российской Федерации; 123098, Россия, Москва, ул. Гамалеи, 18; [evizhlova@yandex.ru](mailto:evizhlova@yandex.ru)

**Семененко Татьяна Анатольевна**, д.м.н., профессор, руководитель отдела эпидемиологии Федерального государственного бюджетного учреждения Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени Н. Ф. Гамалеи Министерства здравоохранения Российской Федерации; 123098, Россия, Москва, ул. Гамалеи, 18; [semenenko@gamaleya.org](mailto:semenenko@gamaleya.org)

### Information about the authors:

**Igor I. Baranov**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Scientific and Educational Programs of the Department of Organization of Scientific Activities at the Federal State Budgetary Institution National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V. I. Kulakov of the Ministry of Health of the Russian Federation; 4 Akademika Oparina Str., Moscow, 117198, Russia; [i\\_baranov@oparina4.ru](mailto:i_baranov@oparina4.ru)

**Valentina V. Malinovskaya**, Dr. of Sci. (Biol.), Professor, Head of the Laboratory of ontogenesis and correction of the interferon system at the Federal State Budgetary Institution Gamaleya National Research Center for Epidemiology and Microbiology of the Ministry of Health of the Russian Federation; 18 Gamalei str., Moscow, 123098, Russia; [info@viferon.su](mailto:info@viferon.su)

**Evgeniya N. Vyzhlova**, Cand. of Sci. (Biol.), Research associate of the Laboratory of ontogenesis and correction of the interferon system at the Federal State Budgetary Institution Gamaleya National Research Center for Epidemiology and Microbiology of the Ministry of Health of the Russian Federation; 18 Gamalei str., Moscow, 123098, Russia; [evizhlova@yandex.ru](mailto:evizhlova@yandex.ru)

**Tatyana A. Semenenko**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of Epidemiology Department at the Federal State Budgetary Institution Gamaleya National Research Center for Epidemiology and Microbiology of the Ministry of Health of the Russian Federation; 18 Gamalei str., Moscow, 123098, Russia; [semenenko@gamaleya.org](mailto:semenenko@gamaleya.org)

Поступила/Received 24.01.2023

Принята в печать/Accepted 26.01.2023