

## ВЛИЯНИЕ МЕТОДА ПРОФИЛАКТИКИ ВНУТРИУТРОБНОГО ИНФИЦИРОВАНИЯ НА СОСТОЯНИЕ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОГО ИММУНИТЕТА У БЕРЕМЕННЫХ С РЕЦИДИВИРУЮЩИМ ТЕЧЕНИЕМ ГЕРПЕТИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ И ИХ ДЕТЕЙ

М.А. Овчинникова, И.С. Липатов, Г.В. Санталова, Ю.В. Тезиков

Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия

### The impact of the method of prevention of intrauterine infection on the state of nonspecific immunity in pregnant women with relapsing herpetic infection and their children

M.A. Ovchinnikova, I.S. Lipatov, G.V. Santalova, Yu.V. Tezikov

Samara State Medical University, Samara, Russia

#### Резюме

*Цель:* оценить состояние неспецифического иммунитета у женщин с рецидивирующим течением герпетической инфекции, планирующих беременность, в период гестации, у новорожденных и детей первого полугодия жизни в зависимости от метода профилактики рецидивов инфекции и внутриутробного инфицирования.

*Материалы и методы:* под динамическим наблюдением находились 342 беременные женщины с рецидивирующим течением герпетической инфекции и их дети. Обследование на наличие герпетической инфекции проводилось с применением методов ПЦР и ИФА. У женщин и их детей исследовались: интерфероновый статус, показатели фенотипирования лимфоцитов, уровни фактора некроза опухоли, фактора роста плаценты, плацентарной щелочной фосфатазы, плацентарного альфа-1 микроглобулина, интерлейкина 10, иммуноглобулинов классов А, М, G; для оценки состояния фетоплацентарного комплекса использовались ультразвуковые методы. Состояние здоровья новорожденных и детей первого полугодия жизни оценивалось с учетом диагностики внутриутробного инфицирования вирусом простого герпеса и реализации соматической патологии.

*Результаты:* обоснован метод профилактики внутриутробного инфицирования плода с применением препарата Аллоферон на догестационном этапе и человеческого рекомбинантного интерферона альфа-2b в антенатальном периоде. Доказана ассоциативная связь между эффективностью этапной превентивной терапии и частотой осложнений гестации, внутриутробного инфицирования вирусом простого герпеса, состоянием неспецифического иммунитета у беременных, новорожденных и детей первого полугодия жизни.

*Заключение:* рецидивирующее течение герпетической инфекции во время беременности, дисбаланс в системе неспецифического иммунитета, развитие плацентарной недостаточности приводят к напряжению противoinфекционного иммунитета в период новорожденности как у детей с внутриутробным инфицированием, так и у неинфицированных детей. У новорожденных детей с реализацией герпетической инфекции наблюдается угнетение неспецифического иммуните-

#### Abstract

*Purpose of the study:* to assess the state of nonspecific immunity in women with relapsing herpetic infection, planning pregnancy, period of gestation, from infants and children in the first six months of life, depending on the method of prophylaxis of relapses of infection and intrauterine infection.

*Patients and methods:* under observation were 342 pregnant women with relapsing herpetic infection and their children. Testing for the presence of HSV infection was performed using methods of PCR and ELISA. Women and their children were studied: interferon status, indicators of phenotyping of lymphocytes, the levels of tumor necrosis factor, growth factor of the placenta, placental alkaline phosphatase, placental alpha-1 microglobulin, interleukin 10, immunoglobulin classes A, M, G; for the assessment of fetoplacental complex was used ultrasonic methods. The health status of infants and children in the first six months of life was estimated taking into account the diagnosis of intrauterine infection with herpes simplex virus and realization of somatic pathology.

*Results of the study:* validated method of prevention of intrauterine infection of the fetus with the use of the drug Alloferon on degustation stage and human recombinant interferon Alfa-2b in the antenatal period. A proven Association between the efficiency of consequent preventive therapy and frequency of complications of gestation, intrauterine infection with herpes simplex virus, the state of nonspecific immunity in pregnant women, newborns and children in the first six months of life.

*Conclusion:* for recurrent herpes infection during pregnancy, an imbalance in the system of nonspecific immunity, development of placental insufficiency lead to tensions of anti-infectious immunity in the neonatal period in children with intrauterine infection, and in uninfected children. Newborn children with the implementation of the herpes infection observed inhibition of nonspecific immunity. Milestone method of prevention of intrauterine infection of the fetus with the use of drugs Alloferon and human recombinant interferon Alfa-2b meets the modern requirements of perinatal pharmacology, accessible and safe.

та. Метод этапной профилактики внутриутробного инфицирования плода с применением препаратов Аллоферон и человеческого рекомбинантного интерферона альфа-2b отвечает современным требованиям перинатальной фармакологии, доступен и безопасен.

**Ключевые слова:** рецидивирующая герпетическая инфекция, неспецифический иммунитет, беременность, внутриутробное инфицирование, Аллоферон, человеческий рекомбинантный интерферон альфа-2b.

## Введение

Герпетическая инфекция (ГИ) является одной из самых распространенных вирусных инфекций, передающихся половым путем, которая характеризуется затяжным течением, пожизненной персистенцией, частым рецидивированием, прямым влиянием на состояние иммунной системы [1, 2].

Система интерферонов (ИФН) как фактор неспецифической защиты играет важную роль в регуляции иммунного ответа и осуществлении противовирусного иммунитета. ИФН вырабатываются сразу после инфицирования клеток, модулируют деятельность макрофагов при формировании иммунного ответа [3, 4]. Макрофаги под влиянием вируса секретируют провоспалительные цитокины (ФНО $\alpha$ , интерлейкины – ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИФН- $\alpha$ ), которые играют важную роль в первичной защите. Ранний неспецифический ответ напрямую влияет на последующий специфический иммунный ответ. Следовательно, система ИФН осуществляет первую линию защиты организма от вируса, когда иммунная система еще не успевает отреагировать специфическим ответом и участвует в иммунных процессах уничтожения чужеродных объектов [5]. Для ГИ характерно выраженное подавление интерфероногенеза. Вирус простого герпеса (ВПГ) персистирует и репродуцируется в клетках иммунной системы, тем самым способствуя гибели или снижению функциональной активности этих клеток, что приводит к развитию вторичных иммунодефицитных состояний и поддержанию длительной персистенции [6].

Во время беременности отмечается угнетение функциональной активности лимфоцитов, формируется относительный иммунодефицит. Угнетение специфических иммунных реакций у беременных частично компенсируется усилением факторов неспецифической защиты организма [7]. Однако при снижении активности неспецифического иммунитета до беременности на гравидарном этапе наблюдается усиление дисбаланса между различными звеньями иммунитета, что способствует частому рецидивированию ГИ и длительной клинико-лабораторной активности процесса. Возникает своеобразный «порочный круг» [8, 9].

**Key words:** recurrent herpes infection, innate immunity, pregnancy, intrauterine infection, Alloferon, human recombinant interferon alfa-2b.

Иммунный статус у новорожденных и детей в первые годы жизни напрямую связан с особенностями течения беременности у их матерей. Существует тесная взаимосвязь между состоянием организма беременной и основными показателями клеточного и гуморального иммунитета плода к моменту родов, новорожденного и ребенка первых лет жизни [10]. Иммунной системе новорожденного принадлежит ведущая роль в реализации инфекционного процесса. Система ИФН у новорожденного определяет его иммунологическую зрелость и степень противoinфекционной защиты [11].

Учитывая доказанную связь между рецидивирующим течением ГИ во время беременности и внутриутробным инфицированием плода (ВУИ), в последние годы наиболее широко применяется комплексный подход к профилактике ВУИ плода ВПГ в период рецидива заболевания: местная и эпизодическая системная противогерпетическая терапия, неспецифическая иммунотерапия [12, 13].

Недостатком данного способа является невозможность полноценной иммунокоррекции дефектных звеньев иммунитета у герпес-инфицированных беременных женщин, так как при ГИ иммунный ответ носит незавершенный характер и запоздалое применение противогерпетических препаратов на фоне высокой репликации ВПГ вследствие начала лечения при уже реализовавшихся клинических проявлениях заболевания не приводит к снижению риска ВУИ плода [14].

Препарат Аллоферон оказывает стимулирующее воздействие на систему Т-клеточного иммунитета, естественных киллеров и интерфероновый статус и является важным звеном в повышении эффективности терапии герпеса. Аллоферон фокусирует свой эффект в месте размножения вируса, за счет своей способности выступать в качестве кофактора, позволяя продуцирующим интерферон- $\alpha$  лейкоцитам эффективно реагировать на вирусный антиген. Это дает возможность избежать избыточной реакции лейкоцитов за пределами очага инфекции [15, 16]. Человеческий рекомбинантный альфа-2b интерферон способствует активации механизмов адаптивного имму-

нитета при контакте с вирусом за счет активации провоспалительных цитокинов и врожденного иммунитета. Эффекты реализуются через когнитивные рецепторные комплексы (интерфероновый альфа-рецептор (IFNAR) и интерфероновый гамма-рецептор (IFNGR)). Применение во время беременности не оказывает отрицательного действия на развитие плода [17, 18].

Разработка и обоснование эффективности методов профилактики рецидивов ГИ в период гестации и ВУИ плода ВПГ является актуальной и важной задачей современного этапа.

**Цель исследования** — оценить состояние неспецифического иммунитета у женщин с рецидивирующим течением герпетической инфекции, планирующих беременность, в период гестации, у новорожденных и детей первого полугодия жизни в зависимости от метода профилактики рецидивов инфекции и внутриутробного инфицирования.

### Материалы и методы

Женщин, планирующих беременность, обследовали на наличие ГИ с применением методов ПЦР (кровь, мазок из цервикального канала) и ИФА (кровь) с использованием наборов реактивов Вектор ВПГ-IgG, -IgM, выпускаемых ЗАО «Вектор-Бест» (Новосибирск), и наборов для ПЦР-диагностики АО «Литекс» (Москва). При выявлении факта инфицирования ВПГ-1,2 оценивали клиническое течение ГИ: латентное, рецидивирующее.

Женщин с рецидивирующим течением ГИ выделяли в группу высокого риска по ВУИ плода. Далее в группе высокого риска для профилактики рецидивов ГИ проводили догестационную подготовку по схеме:

- на прегравидарном этапе за 3–6 мес. до предполагаемой беременности в период рецидива назначался препарат Аллоферон (Аллокин-альфа, ООО «Аллоферон», Россия, рег. № Р N002829/01 от 16.01.2009) п/к 1 мг, 1 раз в 48 ч, № 6 и препарат Ацикловир (ООО «Кировская Фармацевтическая Компания», Россия, рег. № ЛС-002612 от 23.03.2012) по 200 мг, 5 раз в день, рег os, 10 дней; за 1–2 мес. до планируемой беременности проводился анализ показателей неспецифического и специфического иммунитета — при наличии изменений лабораторных показателей, характерных для рецидивирующего течения ГИ, препарат Аллоферон назначался повторно (с 1-го дня цикла) п/к 1 мг, 1 раз в 48 ч, № 6, при нормализации лабораторных показателей — лечение не проводилось;

- на антенатальном этапе в 24–26 нед. беременности применялся препарат человеческого рекомбинантный интерферон альфа-2b (Виферон, ООО «Ферон», Россия, рег. № Р N000017/01 от

06.10.2010) по 1 свече — 500 000 МЕ, 2 раза в день каждые 12 ч, рег rectum, курс 5 дней; в 32–34 нед. беременности проводился контроль показателей неспецифического и специфического иммунитета — при изменении лабораторных показателей назначался повторный курс препаратом человеческого рекомбинантный интерферон альфа-2b по 1 свече — 500 000 МЕ, 2 раза в день каждые 12 ч, рег rectum, 5 дней; при рецидиве ГИ проводилась системная эпизодическая терапия препаратом Ацикловир по 200 мг, 5 раз в день, рег os, 10 дней и/или местная терапия препаратом Ацикловир.

Эффективность противорецидивной терапии оценивалась путем контроля течения беременности, состояния фетоплацентарного комплекса (ФПК), оценки неспецифической иммунной защиты женщины, иммунного статуса и соматического здоровья новорожденных и детей первого полугодия жизни.

Оценка состояния ФПК проводилась с применением ультразвукового исследования и ультразвуковой доплерографии (ультразвуковая система экспертного класса «Voluson E6» GE Healthcare (Австрия)), кардиотокографии (автоматизированный компьютерный кардиотокограф АУСП «УНИКОС-02» (Россия)), путем определения содержания маркеров апоптоза и провоспалительного статуса (лимфоциты с фенотипом CD95+ (Л CD95+), фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО $\alpha$ )), клеточной пролиферации и энергообеспечения (фактор роста плаценты (ФРП), плацентарная щелочная фосфатаза (ПЩФ)) и маркера децидуализации (плацентарный  $\alpha$ -1 мигроглобулин (ПАМГ)) в крови беременных женщин. Идентификацию Л CD95+ осуществляли методом иммунофлюоресцентного анализа с использованием моноклональных антител к поверхностным антигенам лимфоцитов человека, меченных FITS fragment antigen binding (Fab-фрагментами) антимышиных иммуноглобулинов (НПЦ «МедБиоСпектор», Россия). Относительное количество Л CD95+ определяли на проточном цитофлуориметре FACSCALIBUR (BD Biosciences, США). Уровни ФНО $\alpha$ , ФРП и ПАМГ в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа с применением наборов реагентов (ООО «Протеиновый контур» (Россия); «Диатех-ЭМ» (Россия); «P/D systems» (Великобритания)). ПЩФ в сыворотке крови определялась с использованием биохимического анализатора «ULTRA» и реагентов, выпускаемых фирмой «Кохе» (Финляндия) [19, 20]. Неспецифический иммунитет у женщин оценивали по показателям содержания ИФН- $\alpha$  и ИФН- $\gamma$ , циркулирующих в цельной крови (сывороточный ИФН (сыв.ИФН)), и их продукции (спонтанной (спон. ИФН) и индуцированной (ИФН- $\alpha$ , ИФН- $\gamma$ )) in vitro, ИЛ-10 и ФНО $\alpha$  трехкратно — до начала проведения превентивной терапии, через

3 мес. превентивной терапии, в III триместре беременности – методом ИФА с использованием тест-систем производства ООО «Цитокин» (Санкт-Петербург).

Состояние здоровья новорожденных и детей первого полугодия жизни оценивалось путем анализа историй развития новорожденного (форма N 097/у), амбулаторной карты ребенка (форма N 112/у).

ВУИ плода и реализация ГИ у новорожденных диагностировались методами ПЦР и ИФА. Диагноз ВУИ ВПГ ставился на основании отсутствия клинической картины ГИ, отрицательных результатов ПЦР, отсутствия в крови новорожденного специфических IgM, наличия специфических IgG, превышающих материнские и не нарастающих при повторном исследовании через 14 дней. Критерии реализации врожденной ГИ: наличие клинической картины ГИ в раннем неонатальном периоде, положительные результаты ПЦР и наличие специфических IgM, высокие титры IgG, превышающие материнские, с последующим нарастанием при повторном обследовании через 14 дней, что указывает на наличие активного инфекционного процесса.

Для оценки иммунного статуса детей определяли содержание общих иммуноглобулинов классов А, М, G методом ИФА с помощью наборов реагентов Иммуноскрин-С,М,А-ИФА-Бест фирмы ЗАО «Вектор-Бест» (Новосибирск). С помощью иммуноферментных тест-систем для количественного определения цитокинов определяли уровни ИФН. У новорожденных в 1-е и на 3–5-е сутки жизни в крови определяли содержание лимфоцитов с фенотипом CD 95+, CD 25+ и уровень ФНО $\alpha$ .

У всех женщин было получено информированное согласие на обработку данных и публикацию полученных результатов.

Под наблюдением находились 342 женщины с рецидивирующим течением ГИ: I группу (основную) составили 112 женщин, которым профилактика рецидивов осуществлялась предлагаемым методом; II группу (сравнения) составили 126 женщин, которым во время беременности проводилась только местная и/или эпизодическая системная химиотерапия Ацикловиром в период рецидива ГИ; III группу (сравнения) составили 104 женщины, которые отказались от проведения каких-либо лечебно-профилактических мероприятий. Для получения референсных значений обследованы 30 здоровых женщин с физиологическим течением беременности.

Все находившиеся под наблюдением беременные женщины были благополучно родоразрешены без перинатальных потерь. По результатам серологического исследования все дети, рожденные от матерей с ГИ, были распределены на группы:

I группу составили 111 новорожденных без ВУИ от матерей, получавших этапную противорецидивную терапию по разработанному методу; II группу – 101 новорожденный без ВУИ от матерей, получавших местную и эпизодическую системную терапию Ацикловиром; III группу – 67 новорожденных без ВУИ от матерей, отказавшихся от проведения профилактических мероприятий; IV группу – 46 новорожденных с ВУИ (от матерей I, II, III групп); V группу – 17 новорожденных с внутриутробной реализацией ГИ (от матерей I, II, III групп). Контрольную группу составили 30 детей от здоровых матерей с физиологическим течением гестации.

Обработка результатов исследования проводилась на персональном компьютере Acer (Тайвань) в среде Windows 7 с использованием статистической программы SPSS Statistica версия 21 (лицензия № 20130626-3). Для расчета статистической значимости качественных различий применялся хи-квадрат ( $\chi^2$ ) для четырехпольной таблицы. Критический уровень значимости (p) при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05. Если значение  $\chi^2$  больше критического (критическое значение  $\chi^2 = 3,8$  при  $p < 0,05$ ), то распределение полученных результатов считали неслучайным при 5% уровне значимости. Значения показателей представлены медианой (ME) и межквартильным интервалом (25 квартиль (Q1) – 75 квартиль (Q3)), статистические различия рассчитывались с применением критерия U Манна – Уитни, корреляционный анализ проводился по методу Спирмена. Эффективность разработанного метода профилактики оценивалась стандартами доказательной медицины (ЧБНЛ – число больных, которым необходимо проводить превентивное лечение, чтобы предотвратить неблагоприятный исход у одного пациента (1/CAR); ОШ – отношение шансов (A/B)/(C/D)) [21].

Дизайн исследования, проводимые превентивные мероприятия, статистическая обработка данных одобрены биоэтическим комитетом и центром доказательной медицины при Самарском государственном медицинском университете: протокол № 126 от 21.11.2012 г.

### Результаты и обсуждение

По данным первичного обследования, характеристика акушерского анамнеза, экстрагенитальной и гинекологической патологии, возраста женщин групп сравнения сходна ( $p > 0,05$ ). В этом отношении группы сопоставимы. Клиническое течение ГИ во всех группах сравнения было идентичным. Количество рецидивов ГИ в период гестации в I, II, III группах беременных составило (Me [Q1 – Q3]): 0 [0 – 1], 3 [2 – 5], 4 [3 – 7] соответственно.

Результаты исследования показателей неспецифического иммунитета у женщин с рецидивирующим течением ГИ на фоне профилактической терапии на догестационном этапе (I группа) и в группах сравнения представлены в таблице 1.

Анализ данных таблицы 1 показал положительную динамику изменений показателей неспецифического иммунитета в I группе после применения препарата Аллоферон в качестве догестационной подготовки. Показатели ИФН- $\alpha$ , ИФН- $\gamma$ , сыв. ИФН увеличились и соответствовали группе контроля ( $p > 0,05$ ), показатели про- (ФНО $\alpha$ ) и противовоспалительных (ИЛ-10) цитокинов снизились и приближались к значениям контрольной группы ( $p > 0,05$ ), что свидетельствует о нормализации состояния неспецифического иммунитета. Во II и III группах отмечалось снижение ИФН- $\alpha$ , ИФН- $\gamma$  и сыв. ИФН на фоне обнаружения в крови спон. ИФН (в норме не определяется), что свидетельствует о дефектности системы ИФН и наличии персистирующей инфекции. Высокие показатели (относительно группы контроля) про- и противовоспалительных цитокинов во II и III группах свидетельствуют о напряженности противoinфекционного иммунитета у женщин с рецидивирующим течением ГИ.

Клинический анализ гестационных осложнений в I, II, III группах показал следующее: частота (%) раннего токсикоза составила 4,5, 70,6\*, 71,2\*; угрозы прерывания беременности – 9,8, 61,9\*, 64,4\*; плацентарной недостаточности – 11,6, 80,9\*, 98,1\*; задержки роста плода – 1,8, 31,7\*, 43,3\*; хронической гипоксии плода – 0, 45,2\*, 67,0\*; преждевременных родов – 1,8, 30,9\*, 34,6\*; преэклампсии – 0,9, 14,3\*, 21,1\* соответственно группам (\* – разница статистически значима по сравнению с I группой ( $p < 0,05$ )).

Данные о содержании в крови беременных маркеров апоптоза, ангиогенеза и децидуализации в 28–38 нед. гестации в I, II, III клинических группах и группе контроля представлены в таблице 2.

Полученные данные во II и III группах беременных свидетельствуют о выраженном дисбалансе показателей, характеризующих индуцированную трофобластом готовность лимфоцитов к запрограммированной клеточной гибели, ангиогенез плодовой и децидуализацию материнской частей плаценты, плацентарный энергообмен. В то же время в I (основной) группе данные показатели достоверно не отличались от физиологического течения беременности, что, с учетом клинических данных, подтверждает позитивные лечебные эф-

Таблица 1

**Показатели неспецифического иммунитета у женщин с рецидивирующим течением ГИ до беременности (Ме [Q1–Q3])**

Показатель	I группа до лечения (n = 112)	I группа после лечения (n = 112)	II группа (n = 126)	III группа (n = 104)	Контроль (n = 30)
Сыв.ИФН (Ед/л)	1,3*,** [0,8–1,7]	3,9 [3,1–5,9]	1,2*,** [0,6–2,1]	1,5*,** [0,8–1,9]	5,5 [2,5–7,4]
Спон.ИФН (Ед/л)	1,0*,** [0,4–1,2]	0 [0]	0,8*,** [0,4–1,1]	1,1*,** [0,8–1,7]	0 [0]
ИФН- $\alpha$ (Ед/л)	489*,** [317–587]	92 [741–1182]	460*,** [312–580]	522*,** [394–637]	983 [743–1125]
ИФН- $\gamma$ (Ед/л)	74*,** [46–92]	158 [104–268]	87*,** [62–114]	83*,** [58–108]	196 [116–237]
ФНО $\alpha$ (пг/мл)	29,1*,** [21,8–44,6]	7,2 [4,7–9,1]	25,7*,** [18,3–39,4]	27,3*,** [19,5–41,1]	5,4 [2,1–12,6]
ИЛ-10 (пг/мл)	28,7*,** [19,4–42,9]	6,2 [4,7–9,8]	32,1*,** [21,8–47,3]	34,6*,** [25,4–51,9]	4,3 [1,2–9,6]

\* – разница статистически значима по сравнению с I группой после лечения ( $p < 0,05$ );

\*\* – разница статистически значима по сравнению с группой контроля ( $p < 0,05$ ).

Таблица 2

**Содержание в крови беременных групп сравнения маркеров апоптоза, ангиогенеза и децидуализации в 28–38 нед. гестации (Ме [Q1–Q3])**

Показатель	I группа (n = 112)	II группа (n = 126)	III группа (n = 104)	Контроль (n = 30)
Л CD95+ (%)	23,8 [14,2–32,1]	58,6*,** [44,6–72,3]	65,7*,** [49,4–83,9]	21,9 [12,1–36,5]
ФНО $\alpha$ (пг/мл)	94 [79–131]	852*,** [776–834]	1248*,** [1055–1437]	92 [76–118]
ФРП (пг/мл)	357 [329–382]	179*,** [136–204]	149,6*,** [132,1–163,8]	353 [332–374]
ПАМГ (пг/мл)	28,1 [22,6–41,3]	134,7*,** [121,4–148,3]	171,3*,** [157,1–194,6]	23,7 [18,4–36,7]
ПЩФ (Ед/л)	135 [121–157]	98*,** [84–106]	91*,** [76–101]	140 [126–162]

\* – разница статистически значима по сравнению с I группой ( $p < 0,05$ );

\*\* – разница статистически значима по сравнению с группой контроля ( $p < 0,05$ ).

фекты от прегравидарной и антенатальной профилактической терапии.

Состояние неспецифического иммунитета у беременных групп сравнения в III триместре гестации представлено в таблице 3.

Анализ представленных в таблице 3 данных свидетельствует о сохранении баланса показателей неспецифического иммунитета в I группе беременных на фоне применения человеческого рекомбинантного интерферона альфа-2b. Во II группе у беременных отмечалось незначительное ( $p>0,05$ ) повышение показателей (по сравнению с показателями до беременности) ИФН- $\alpha$  и ИФН- $\gamma$ , что, возможно, связано с положительным эффектом от местной и эпизодической системной противогерпетической терапии препаратом Ацикловир во время рецидива ГИ. Однако данные показатели достоверно ниже значений контрольной группы ( $p<0,05$ ), что, как известно, способствует рецидивирующему течению ГИ. В III группе наблюдалось угнетение выработки ИФН, что свидетельствовало о прогрессирующем иммунодефиците. Дисбаланс показателей про- и противовоспалительных цитокинов во II и III группах свидетельствовал об активности инфекционного процесса, патологическом воздействии цитокинов на ФПК, угрозе ВУИ и способствовал преждевременным родам у беременных данной группы.

Обследование новорожденных на предмет ВУИ ВПГ и реализации ГИ показало, что в I группе ВУИ без реализации ГИ имело место в 1 наблюдении (0,9%), во II группе – в 19 (15,1%), в III группе – в 26 (25%). Реализация ГИ отмечалась во II группе в 6 (4,8%) наблюдениях, в III группе – в 11 (10,6%), в I группе – ни в одном из наблюдений.

Стандарты эффективности доказательной медицины в отношении внутриутробного инфицирования плода вирусом простого герпеса при сравнении I и III групп составили: ЧБНЛ 2,7 (95% ДИ 1,6–3,9); ОШ 61,9 (95% ДИ 34,6–81,2); при сравнении II и III групп составили: ЧБНЛ 6,3 (95% ДИ 3,2–9,7); ОШ 2,2 (95% ДИ 1,4–3,8). Следовательно, эффект в I группе по сравнению со II группой по показателю ЧБНЛ выше в 2,3 раза, по показателю ОШ – в 28 раз.

Доказано, что догестационная и антенатальная превентивная терапия по разработанному методу в I группе способствовала снижению риска ВУИ плода и реализации ГИ в 22,2 раза по сравнению с группой, где применялась только эпизодическая системная химиотерапия, и в 39,8 по сравнению с группой, где профилактика рецидивов ГИ не проводилась. Высокая частота инфицирования плода во II и III группах связана с частыми рецидивами ГИ во время беременности (в среднем 4 эпизода на 1 женщину) и повреждающим плаценту действием ВПГ, что способствует снижению её защитных свойств, а следовательно – ВУИ плода (19,6%) и в ряде наблюдений – внутриутробной реализации ГИ (7,4%).

Данные о содержании в крови новорожденных групп сравнения проапоптотических ( $\Delta$  CD95+, ФНО $\alpha$ ) и антиапоптотических ( $\Delta$  CD25+) факторов в 1-е и на 3–5-е сутки представлены в таблице 4.

Изменения показателей про- и антиапоптотических факторов во II, III, IV и V клинических группах сравнения свидетельствовали о формировании у детей иммунодефицитных состояний и возможном срыве компенсаторно-приспособитель-

Таблица 3

**Показатели неспецифического иммунитета у беременных групп сравнения в III триместре гестации (Me [Q1–Q3])**

Показатель	I группа (n = 112)	II группа (n = 126)	III группа (n = 104)	Контроль (n = 30)
Сыв. ИФН (Ед/л)	16,8 [8,4–19,7]	1,2** [0,7–2,1]	1,3** [0,9–2,4]	13,7 [6,2–17,9]
Спон. ИФН (Ед/л)	0 [0]	0,6** [0,2–0,9]	0,9** [0,4–1,6]	0 [0]
ИФН- $\alpha$ (Ед/л)	722 [654–948]	541** [443–638]	597** [478–682]	746 [654–1016]
ИФН- $\gamma$ (Ед/л)	124 [92–215]	92** [76–128]	98** [79–124]	116 [98–201]
ФНО $\alpha$ (пг/мл)	94 [79–113]	852** [776–834]	1248** [1055–1437]	92 [76–118]
ИЛ-10 (пг/мл)	8,6 [4,3–12,1]	2,1** [1,2–3,6]	1,4** [0,9–2,4]	9,2 [6,1–14,4]

\* – разница статистически значима по сравнению с I группой ( $p<0,05$ );

\*\* – разница статистически значима по сравнению с группой контроля ( $p<0,05$ ).

Таблица 4

**Содержание в крови новорожденных групп сравнения про- и антиапоптотических факторов в 1-е и на 3–5-е сутки (Ме [Q1–Q3])**

Группы	Динамика	Показатели		
		Λ CD25+ (%)	Λ CD95+ (%)	ФНО (пг/мл)
I группа (n = 111)	1-е сутки	6,5 [4,7–9,2]	7,9 [5,4–9,7]	20,3 [17,6–24,2]
	3–5-е сутки	9,6 [6,8–11,9]	10,8 [9,1–11,6]	14,1 [11,9–16,3]
II группа (n = 101)	1-е сутки	2,5*,** [1,1–3,8]	12,6*,** [10,8–15,3]	153,2*,** [124,9–195,2]
	3–5-е сутки	6,4*,** [4,8–9,3]	14,2*,** [12,9–16,3]	84,7*,** [69,7–104,5]
III группа (n = 67)	1-е сутки	2,1*,** [1,5–3,4]	13,4*,** [11,7–16,8]	168,2*,** [134,1–188,5]
	3–5-е сутки	6,3*,** [4,2–9,1]	14,3*,** [12,1–17,4]	92,4*,** [78,3–110,6]
IV группа (n = 46)	1-е сутки	2,2*,** [1,4–3,6]	12,9*,** [10,6–14,7]	162,3*,** [139,7–182,4]
	3–5-е сутки	2,8*,** [1,8–4,4]	16,2*,** [13,7–18,2]	156,8*,** [134,2–179,1]
V группа (n = 17)	1-е сутки	1,9*,** [0,8–2,7]	19,5*,** [15,3–23,8]	187,9*,** [156,4–204,8]
	3–5-е сутки	1,7*,** [0,6–2,4]	25,1*,** [21,6–27,4]	216,1*,** [197,5–238,4]
Контроль (n = 30)	1-е сутки	7,4 [5,3–9,6]	6,7 [4,3–9,6]	19,4 [14,6–23,1]
	3–5-е сутки	9,3 [6,5–12,1]	11,9 [9,7–12,5]	13,7 [10,2–15,9]

\* – разница статистически значима по сравнению с I группой (p < 0,05);

\*\* – разница статистически значима по сравнению с группой контроля (p < 0,05).

ных реакций в постнатальном периоде. Выявлена сильная корреляционная связь между маркерами апоптоза, плацентарного ангиогенеза и децидуализации у беременных в III триместре гестации и про- и антиапоптотическими показателями у новорожденных (r от 0,84 до 0,96 при p < 0,05), что подтверждает значительное влияние состояния ФПК (антенатальное программирование) на иммунный и метаболический гомеостаз новорожденных.

Анализ патологических состояний у новорожденных I, II, III, IV, V групп от матерей с рецидивирующим течением ГИ показал, что частота (%) нарушения адаптации составила 10,8, 78,2\*, 95,5\*, 100\*, 100\*; гипотрофии – 0,9, 14,9\*, 14,9\*, 100\*, 100\*;

перинатального поражения ЦНС – 0,9, 45,5\*, 58,2\*, 100\*, 100\*; анемии – 8,1, 36,7\*, 31,3\*, 100\*, 100\* соответственно (\* – разница статистически значима по сравнению с I группой (p < 0,05)). Такая патология, как кисты сосудистых сплетений (9/17), кальцинаты головного мозга (6/17), энцефалит (1/17), хориоретинит (2/17), герпетическая экзема (8/17), гепатит (1/17), нефрит (3/17), аномалия развития органов (3/17), пневмония (4/17) встречалась только у детей V группы и отнесена к герпес-ассоциированной патологии [1, 6].

Данные о показателях интерферонового статуса и гуморального иммунитета у новорожденных групп сравнения представлены в таблице 5.

Таблица 5

**Оценка показателей интерферонового статуса и гуморального иммунитета у новорожденных детей, рожденных от матерей с ГИ (Ме [Q1–Q3])**

Показатель	I группа (n = 111)	II группа (n = 101)	III группа (n = 67)	IV группа (n = 46)	V группа (n = 17)	Контроль (n = 30)
IgA (г/л)	0,06 [0,02–1,4]	0,79*,** [0,65–0,91]	0,98*,** [0,71–1,09]	1,52*,** [1,26–1,78]	2,24*,** [1,94–2,42]	0,16 [0,08–0,23]
IgM (г/л)	0,32 [0,21–0,57]	1,1*,** [0,87–1,36]	1,6*,** [0,92–1,45]	4,8*,** [3,2–6,8]	8,9*,** [6,7–10,4]	0,42 [0,28–0,61]
IgG (г/л)	3,9 [2,7–5,4]	8,6*,** [5,9–11,3]	8,2*,** [5,3–10,7]	13,6*,** [11,8–16,2]	19,6*,** [17,4–23,6]	4,7 [3,7–5,9]
Сыв. ИФН (ЕД/л)	11,7 [9,4–14,7]	16,7*,** [14,8–18,3]	17,3*,** [15,2–19,7]	28,4*,** [22,1–36,9]	5,8*,** [4,4–7,2]	12,4 [9,7–15,3]
ИНФ-α, (ЕД/л)	391 [346–462]	246*,** [198–274]	235*,** [184–262]	734*,** [562–958]	94*,** [78–123]	420 [378–486]
ИНФ-γ, (ЕД/л)	87 [61–104]	185*,** [153–218]	214*,** [178–259]	356*,** [298–461]	24*,** [16–35]	76 [52–93]

\* – разница статистически значима по сравнению с I группой (p < 0,05);

\*\* – разница статистически значима по сравнению с группой контроля (p < 0,05).

По данным таблицы 5, во II и III группах сравнения наблюдались более высокие уровни ( $p < 0,05$ ) общих иммуноглобулинов классов А, М, G, ИНФ- $\gamma$  по отношению к аналогичным показателям у новорожденных детей I группы. Результаты исследования показали наличие сильной положительной корреляционной связи между уровнями иммуноглобулинов, ИНФ- $\gamma$  и частотой реализации осложнений беременности с иммуногенетическим генозом – ранним токсикозом, плацентарной недостаточностью, задержкой роста и гипоксией плода, угрозой прерывания беременности, преждевременными родами, преэклампсией ( $r$  от 0,82 до 0,94 при  $p < 0,05$ ). Повышение уровня ИНФ- $\gamma$  во II и III группах на фоне снижения ИНФ- $\alpha$ , по сравнению с I группой, является отражением внутриутробной антигенной стимуляции под влиянием неблагоприятных факторов, воздействующих на плод, и указывает на высокие компенсаторные возможности иммунной защиты. У новорожденных IV группы наблюдалось значительное повышение всех показателей, что свидетельствовало о напряженности противоинфекционного иммунитета. У детей с реализацией ГИ уровни инд. ИНФ- $\alpha$  и инд. ИНФ- $\gamma$  значительно снижены, что укладывается в концепцию об угнетении неспецифического иммунитета при врожденной ГИ.

Отдельно следует подчеркнуть, что физиологическое содержание Ig A, M, G, цитокинов ИНФ- $\alpha$ , ИНФ- $\gamma$ , сбалансированное соотношение про- и антиапоптотических факторов (Л CD95+, ФНО- $\alpha$  Л CD25+,) в крови у новорожденных I группы с соответствующими гестационному возрасту морфо-функциональными характеристиками свидетельствует о фетопротекторном действии превентивной терапии по разработанному методу за счет

снижения воздействия ВПГ (с клинической позиции: у 99,1% новорожденных I группы отсутствовали признаки внутриутробного страдания – задержки роста и гипоксии).

Анализ соматической патологии у детей 6 месяцев I, II, III, IV, V групп выявил, что частота (%) последствий ПП ЦНС наблюдалась у 0,9, 45,5\*, 58,2\*, 100\*, 100\*; острого бронхита – у 18,8\*, 13,4\*, 26,1\*, 64,7\*; пневмонии – у 0, 0, 1,5, 8,7, 29,4\*; ОРВИ – у 3,6, 33,7\*, 65,7\*, 82,6\*, 100\*; дисбиоза кишечника – у 0,9, 4,9, 4,5, 17,4\*, 70,6\*; крапивницы – у 2,7, 15,8\*, 17,9\*, 45,6\*, 52,9\* соответственно (\* – разница статистически значима по сравнению с I группой ( $p < 0,05$ )).

В V группе герпес-ассоциированная и сопутствующая патология носили глубокий характер и затрагивали все органы и системы.

Результаты обследования детей первого полугодия жизни в группах сравнения представлены в таблице 6.

Снижение общего IgG во II и III группах, свидетельствующее о низком уровне защиты от инфекции у детей, проявилось частыми острыми респираторными заболеваниями с осложнениями в виде острых бронхитов и пневмонии (в среднем 1,8 и 2,2 заболевания на 1 ребенка за период наблюдения соответственно). Снижение уровня ИНФ- $\gamma$  у детей в возрасте 6 месяцев во II и III группах относительно данного показателя в период новорожденности при сохранении его значений выше показателей группы контроля свидетельствовало о тенденции к стабилизации интерфероногенеза на фоне компенсаторных возможностей организма. В IV группе выявленные уровни ИНФ- $\alpha$ , ИНФ- $\gamma$  и Ig G свидетельствовали о высокой иммунологической активности в связи с внутриутробным контактом с ВПГ и частыми инфекционными заболеваниями

Таблица 6

### Оценка показателей интерферонового статуса и гуморального иммунитета, у детей в возрасте 6 месяцев, рожденных от матерей с ГИ (Ме [Q1–Q3])

Показатель	I группа (n = 111)	II группа (n = 101)	III группа (n = 67)	IV группа (n = 46)	V группа (n = 17)	Контроль (n = 30)
Ig A (г/л)	0,23 [0,08 – 0,47]	1,12*,** [0,82 – 1,27]	0,97*,** [0,74 – 1,16]	0,83*,** [0,64 – 1,04]	3,42*,** [2,91 – 4,64]	0,36 [0,11 – 0,54]
Ig M (г/л)	0,69 [0,37 – 1,04]	0,94*,** [0,72 – 1,08]	1,05*,** [0,81 – 1,17]	1,22*,** [1,07 – 1,46]	4,4*,** [3,7 – 6,2]	0,64 [0,32 – 0,98]
Ig G (г/л)	6,9 [5,7 – 8,2]	1,9*,** [1,7 – 2,3]	1,6*,** [1,3 – 2,2]	12,6*,** [10,8 – 15,2]	0,26*,** [0,21 – 0,32]	6,1 [5,3 – 7,4]
Сыв. ИНФ (Ед/л)	8,6 [6,5 – 10,7]	13,2*,** [11,8 – 14,6]	15,6*,** [13,8 – 17,4]	18,2*,** [16,9 – 20,1]	5,7*,** [3,9 – 7,1]	9,4 [7,3 – 12,5]
ИНФ- $\alpha$ (Ед/л)	328 [276 – 394]	426*,** [354 – 572]	463*,** [386 – 592]	954*,** [742 – 1016]	92*,** [81 – 106]	352 [292 – 412]
ИНФ- $\gamma$ (Ед/л)	94 [67 – 112]	145*,** [124 – 161]	142*,** [126 – 159]	491*,** [368 – 648]	12*,** [10,6 – 18,3]	97 [71 – 116]

\* – разница статистически значима по сравнению с I группой ( $p < 0,05$ );

\*\* – разница статистически значима по сравнению с группой контроля ( $p < 0,05$ ).



в постнатальном периоде (в среднем 4,7 заболеваний на 1 ребенка за период наблюдения). В V группе уровень секреторного IgA был повышен по сравнению с I и контрольной группами ( $p < 0,05$ ). Это объясняется защитной функцией секреторного IgA в отношении предотвращения проникновения микроорганизмов в ткани и дальнейшего их повреждения. Повышение уровня общего IgM, по сравнению с уровнем в контрольной и I группах ( $p > 0,05$ ), связано с его способностью появляться на ранних стадиях ответа на инфекцию. О низкой защите от инфекций у детей V группы свидетельствовало снижение уровня неспецифического IgG по сравнению с уровнем в контрольной и I группах ( $p < 0,05$ ). Низкие уровни ИНФ- $\alpha$  и ИНФ- $\gamma$  в сочетании с низким содержанием IgG влияют на степень катаболизма и иммунодефицита у детей с врожденной ГИ.

### Заключение

Из полученных данных следует, что рецидивирующее течение ГИ во время беременности, дисбаланс в системе неспецифического иммунитета, развитие плацентарной недостаточности приводят к напряжению противoinфекционного иммунитета в период новорожденности как у детей с ВУИ, так и у неинфицированных детей. У новорожденных детей с реализацией ГИ наблюдается угнетение неспецифического иммунитета. Применение этапной профилактической терапии по разработанному методу в отношении рецидивов ГИ и ВУИ плода ВПГ на догестационном этапе и в период беременности нормализует состояние неспецифического иммунитета, что обуславливает снижение частоты рецидивов и оказывает протективное действие на ФПК. Метод отвечает современным требованиям перинатальной фармакологии, доступен и безопасен.

### Литература

1. Марданлы, С.Г. Задачи и перспективы совершенствования клинической лабораторной диагностики инфекций группы TORCH / С.Г. Марданлы // Вестник службы крови России. — 2013. — № 2. — С. 54–60.
2. Овчинникова, М.А. Влияние рецидивирующего течения герпетической инфекции у беременных на фетоплацентарный комплекс и течение раннего неонатального периода у детей / М.А. Овчинникова // Аспирантский вестник Поволжья. — 2014. — № 1 (2). — С. 123–127.
3. Ярилин, А.А. Иммунология / А.А. Ярилин. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. — 749 с.
4. Lang Ph.A, Cervantes-Barragan L., Verschoor A. at al. Hematopoietic cell-derived interferon controls viral replication and virus-induced disease // Blood. — 2009. — Vol. 113, №5. — P. 1045-1052. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood-2007-10-117861>
5. Ковальчук, Л.В. Клиническая иммунология и аллергология с основами общей иммунологии // Л.В. Ковальчук, Л.В. Ганковская, Р.Я. Мешкова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. — 639 с.
6. Викулов, Г.Х. Иммунологические аспекты герпес-вирусных инфекций / Г.Х. Викулов // Клиническая дерматология и венерология. — 2015. — № 14 (5). — С. 104–116.
7. Богданова, И.М. Иммунный контроль репродукции. Роль регуляторных Т-клеток в индукции иммунологической толерантности при беременности / И.М. Богданова, М.Н. Болтовская // Клиническая и экспериментальная морфология. — 2015. — № 3 (15). — С. 59–67.
8. Исаков, В.А. Патогенез и лечение социально значимых вирусных урогенитальных инфекций (герпеса и папилломавирусной инфекции) / В.А. Исаков, Д.В. Исаков // Клиническая фармакология и терапия. — 2014. — Т. 23, № 1. — С. 68–74.
9. Газазян, М.Г. Факторы риска реализации внутриутробной инфекции у новорожденного / М.Г. Газазян, Е.Д. Стребкова // Журнал научных статей Здоровье и образование в XXI веке. — 2016. — № 18 (12). — С. 83–86.
10. Simon K., Hollander G., McMichael A. Evolution of the immune system in humans from infancy to old age // Proceedings of the royal society Biological sciences. — 2015. — Vol. 282. — P. 1-9. DOI: 10.1098/rspb.2014.3085
11. Моллаева, Н.О. Изучение цитокинового статуса у новорожденных и детей грудного возраста с внутриутробными инфекциями / Н.О. Моллаева, Г.М. Насруллаева, Н.Д. Гулиев // Медицинские новости. — 2011. — № 2. — С. 98–100.
12. Климова, Р.Р. Влияние вирусных инфекций на цитокиновый профиль у беременных женщин с отягощенным акушерским анамнезом и иммунокорректирующая терапия интерфероном альфа 2b человека / Р.Р. Климова [и др.] // Вопросы вирусологии. — 2013. — № 58 (1). — С. 18–23.
13. Mlynarczyk-Bonikowska B., Malejczyk M., Majewski S. at al. Antiviral medication in sexually transmitted diseases. Part I: HSV, HPV // Mini-Reviews in Medicinal Chemistry. — 2013. — Vol. 13, № 13. — P. 1837-1845.
14. Репин, И.В. Опыт применения препаратов интерферона в лечении хронических урогенитальных инфекций у женщин / И.В. Репин, С.А. Хлынова, Е.В. Черняева // Доктор Ру. — 2014. — № 1 (5). — С. 33–41.
15. Дуда, А.К. Применение противовирусного препарата нового поколения Аллокин-альфа в терапии социально значимых вирусных инфекций / А.К. Дуда, Л.П. Коцюбайло, Н.В. Окружнов // Актуальная инфектология. — 2014. — № 4 (5). — С. 32–41.
16. Соснова, Е.А. Прегравидарная подготовка пациенток с вирусными инфекциями / Е.А. Соснова // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. — 2011. — Т. 10, № 5. — С. 72–78.
17. Нестерова, И.В. Модифицированная программа комбинированной интерфероно- и иммунотерапии при ассоциированных респираторных и герпетических вирусных инфекциях у иммунокомпрометированных детей / И.В. Нестерова [и др.] // Эффективная фармакотерапия. — 2013. — № 27. — С. 26–32.
18. Клинические рекомендации (протокол лечения) оказания медицинской помощи взрослым простым герпесом // Утверждено на заседании Профильной комиссии Минздрава РФ по специальности «инфекционные болезни» 04 ноября 2016 г.
19. Тезиков, Ю.В. Информативность предикторов больших акушерских синдромов у беременных с эмбриоплацентарной дисфункцией / Ю.В. Тезиков [и др.] // Аспирантский вестник Поволжья. — 2015. — № 5 (6). — С. 48–55.
20. Липатов, И.С. Универсальный подход к профилактике синдрома патологической беременности / И.С. Липатов [и др.] // Наука и инновации в медицине. — 2017. — № 1. — С. 13–23.

21. Котельников, Г.П. Доказательная медицина. Научно-обоснованная медицинская практика: монография / Г.П. Котельников, А.С. Шпигель. — Изд. 2-е, перераб и доп. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. — 242 с.

#### References

- Mardanly S.G. Zadachi i perspektivy sovershenstvovaniya klinicheskoy laboratornoj diagnostiki infekcij grupy TORCH / S.G. Mardanly // Vestnik sluzhby krovi Rossii. — 2013. — №2. — S. 54-60
- Ovchinnikova M.A. Vlijanie recidivirujushhego techenija gerpeticheskoy infekcii u beremennyh na fetoplacentarnyj kompleks i techenie rannego neonatal'nogo perioda u detej / M.A. Ovchinnikova // Aspirantskij vestnik Povolzh'ja. — 2014. — № 1 (2). — S. 123-7.
- Jarilin A.A. Immunologija / A.A. Jarilin. — М.: GJeOTAR-Media, 2010. — 749s.
- Lang Ph.A, Cervantes-Barragan L., Verschoor A. at al. Hematopoietic cell – derived interferon controls viral replication and virus-induced disease // Blood. — 2009. — Vol. 113, №5. — P. 1045-1052. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood-2007-10-117861>
- Koval'chuk L.V. Klinicheskaja immunologija i allergologija s osnovami obshhej immunologii // L.V. Koval'chuk, L.V. Gankovskaja, R.Ja. Meshkova. — М.: GJeOTAR-Media, 2012. — 639s.
- Vikulov G.H. Immunologicheskie aspekty herpes-virusnyh infekcij /G.H. Vikulov // Klinicheskaja dermatologija i venerologija. — 2015. — № 14 (5). — S. 104-116.
- Bogdanova I.M. Immunnyj kontrol' reprodukcii. Rol' reguljatornyh T-kletok v indukcii immunologicheskoy tolerancii pri beremennosti / I.M. Bogdanova, M.N. Boltovskaja // Klinicheskaja i jeksperimental'naja morfologija. — 2015. — № 3 (15). — S. 59-67.
- Isakov V.A. Patogenez i lechenie social'no znachimyh virusnyh urogenital'nyh infekcij (gerpesa i papillomavirusnoj infekcii) / V.A. Isakov, D.V. Isakov // Klinicheskaja farmakologija i terapija. — 2014. — Т. 23, № 1. — S. 68-74.
- Gazazjan M.G. Faktory riska realizacii vnutritrobnnoj infekcii u novorozhdennoho / M.G. Gazazjan, E.D. Strebkova // Zhurnal nauchnyh statej Zdorov'e i obrazovanie v XXI veke. — 2016. — № 18 (12). — S. 83-86.
- Simon K., Hollander G., McMichael A. Evolution of the immune system in humans from infancy to old age // Proceedings of the royal society Biological sciences. — 2015. — Vol. 282. — P. 1-9. DOI: [10.1098/rspb.2014.3085](https://doi.org/10.1098/rspb.2014.3085)
- Mollaeva N.O. Izuchenie citokinovogo statusa u novorozhdennoj i detej grudnogo vozrasta s vnutritrobnymi infekcijami / N.O. Mollaeva, G.M. Nasrullaeva, N.D. Guliev // Meditsinskie novosti. — 2011. — № 2. — S. 98 – 100.
- Klimova R.R. Vlijanie virusnyh infekcij na citokinovyy profil' u beremennyh zhenshhin s otjagoshhennym akusherskim anamnezom i immunokorregirujushhaja terapija interferonom al'fa 2b cheloveka / R.R. Klimova [i dr.] // Voprosy virusologii. — 2013. — № 58 (1). — S. 18-23.
- Mlynarczyk-Bonikowska B., Malejczyk M., Majewski S. at al. Antiviral medication in sexually transmitted diseases. Part I: HSV, HPV // Mini-Reviews in Medicinal Chemistry. — 2013. — Vol. 13, № 13. — P. 1837-1845.
- Repin I.V. Opyt primeneniya preparatov interferona v lechenii hronicheskikh urogenital'nyh infekcij u zhenshhin / I.V. Repin, S.A. Hlynova, E.V. Chernjaeva // Doktor Ru. — 2014. — № 1 (5). — S. 33-41.
- Duda A.K. Primenenie protivovirusnogo preparata novogo pokolenija Allokin-al'fa v terapii social'no znachimyh virusnyh infekcij / A.K. Duda, L.P. Kocjubajlo, N.V. Okruzhnov // Aktual'naja infektologija. — 2014. — № 4 (5). — S. 32-41.
- Sosnova E.A. Pregravidarnaja podgotovka pacientok s virusnymi infekcijami / E.A. Sosnova // Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii. — 2011. — Т. 10, № 5. — S. 72-78.
- Nesterova I.V. Modificirovannaja programma kombinirovannoj interferono- i immunoterapii pri associirovannyh respiratornyh i gerpeticheskikh virusnyh infekcijah u immunokomprometirovannyh detej / I.V. Nesterova [i dr.] // Jeffektivnaja farmakoterapija. — 2013. — №27. — S. 26-32.
- Klinicheskie rekomendacii (protokol lechenija) okazaniya medicinskoj pomoshhi vzroslym bol'nym prostym herpesom // Utverzhdeno na zasedanii Profil'noj komissii Minzdrava RF po special'nosti «infekcionnye bolezni» 04 nojabrja 2016 g.
- Tezиков Ю.В. Информативность предикторов болевых акушерских синдромов у беременных с жембриоплацентарной дисфункцией / Ю.В. Тезиков [i dr.] // Aspirantskij vestnik Povolzh'ja. — 2015. — № 5 (6). — S. 48-55.
- Lipatov I.S. Universal'nyj podhod k profilaktike sindroma patologicheskoy beremennosti / I.S. Lipatov [i dr.] // Nauka i innovacii v medicine. — 2017. — №1. — S. 13-23.
- Kotel'nikov G.P. Dokazatel'naja medicina. Nauchno-obosnovannaja medicinskaja praktika: monografija. — izd. 2-e pererab i dop. / G.P. Kotel'nikov, A.S. Shpigel' — М.: GJeOTAR-Media, 2012. — 242 s.

#### Авторский коллектив:

*Овчинникова Марина Алексеевна* — аспирант кафедры факультетской педиатрии Самарского государственного медицинского университета; тел.: +7-927-733-68-02, e-mail: [marinasharyova@yandex.ru](mailto:marinasharyova@yandex.ru)

*Липатов Игорь Станиславович* — профессор кафедры акушерства и гинекологии № 1 Самарского государственного медицинского университета, д.м.н., профессор; тел.: +7-927-262-92-70, e-mail: [i.lipatoff2012@yandex.ru](mailto:i.lipatoff2012@yandex.ru)

*Санталова Галина Владимировна* — заведующая кафедрой факультетской педиатрии Самарского государственного медицинского университета, д.м.н., профессор; тел.: +7-960-825-32-54, e-mail: [galina.santalova@mail.ru](mailto:galina.santalova@mail.ru)

*Тезиков Юрий Владимирович* — заведующий кафедрой акушерства и гинекологии №1 Самарского государственного медицинского университета, д.м.н., доцент; тел.: +7-927-685-44-85, e-mail: [ura.75@inbox.ru](mailto:ura.75@inbox.ru)