**Анализ эффективности и безопасности применения препарата Аллокин-альфа в комплексной прегравидарной подготовке**

Кохно Н.И.1, Холмс Н.В.2 , Некрасов П.И.3

1 - Кафедра женских болезней и репродуктивного здоровья ИУВ ФГБУ «НМХЦ им. Н.И.Пирогова», Москва, Россия.

2 - Медицинский центр г. Хило, Гавайи, США

3 – ООО «БрендФарм», Москва, Россия

***Вирусная инфекция любой этиологии, частые рецидивы герпесвирусной и папилломавирусной инфекции ухудшают перинатальные исходы, что требует проведения комплексного лечения и прегравидарной подготовки. Проведенное исследование показало снижение частоты заболеваемости беременных вирусными инфекциями , рецидивов герпетической и папилломавирусной инфекцией, которым в комплекс подготовки к беременности были включены инъекции Аллокина-альфа. Достоверно доказано, что включение Аллокина-альфа в комбинированную с лазерохирургическим лечением терапию остроконечных кондилом на этапе прегравидарной подготовки позволяет достичь клинико-лабораторной ремиссии у 98,3% больных. Использование аллоферона при подготовке к беременности позволяет провести эффективную профилактику папилломавирусной инфекции, снизить частоту заболеваемости острыми респираторными заболеваниями в течение беременности на 71,5%, герпетической инфекцией на 54,3%, а также рецидивы герпесвирусной инфекции на 93,3%. Показателем эффективности применения иммуномодулирующей терапии на этапе подготовки к беременности являлось также состояние новорожденных: - отсутствие признаков ВУИ (97,2 %), энцефалопатий инфекционного генеза (100%).***

**К л ю ч е в ы е с л о в а: беременность, прегравидарная подготовка, вирусные инфекции беременных, герпес беременных, папилломавирусная инфекция беременных, рецидивы папилломавирусной инфекции, комбинированная терапия, Аллокин-альфа, аллоферон, синтетический линейный олигополипептид аллоферон, индуктор синтеза интерферона, активатор системы натуральных киллеров, целесообразность и эффективность противовирусной терапии**

**Viral infection of any etiology, frequent recurrences of herpesvirus and papillomavirus infection worsen perinatal outcomes, which requires comprehensive treatment and pre-conception management. The study showed a decrease in the incidence of morbidity in pregnant women with viral infections, recurrences of herpetic and papillomavirus infection, which included Allokin-alpha injections in the preparation for pregnancy. It was proved with significant statistical power that the inclusion of Allokin-alpha in combination with laser therapy treatment of genital warts therapy at the stage of preconception management makes it possible to achieve clinical and laboratory remission in 98.3% of patients. The use of alloferon in preparation for pregnancy allows for effective prevention of papillomavirus infection, reducing the incidence of acute respiratory infections during pregnancy by 71.5%, herpetic infection by 54.3%, and recurrence of herpesvirus infection by 93.3%. Newborn wellbeing was also indicative of the effectiveness of the use of immunomodulating therapy at the stage of preparation for pregnancy: - absence of signs of the intrauterine infections (97.2%), encephalopathies of infectious genesis (100%).**

**Key words: pregnancy, preconception management, viral infections of pregnant women, herpes infection in pregnant women, papillomavirus infection in pregnant women, relapses of papillomavirus infection, combination therapy, Allokin-alpha, alloferon, synthetic linear oligopolyptide alloferon, synthesis inducer Interferon, activator of the natural killer system, the appropriateness and effectiveness of antiviral therapy.**

**Актуальность**

Современные научные медицинские исследования во всем мире доказали, что инфекционные факторы являются основной причиной ранних репродуктивных потерь и рождения глубоконедоношенных детей [22,29]. Установлена причинно-следственная связь между выкидышами и отдельными инфекциями, такими как малярия, бруцеллёз, цитомегаловирусная инфекция, ВИЧ, лихорадка Денге, вирусы гриппа [24].

Смертность детей до 1 года (на 1000 родившихся живыми) за 2011-2014 годы по данным Статкомитета СНГ, зарубежных изданий: Demographic Yeardook (2013), United Nations. New York, Population and Vital Statistics Report (2015), World Health Statistics, WHO (2014), варьирует в широких пределах в разных странах мира [23,31,32]. Например, в Индии в 2013 году в возрасте до 1 года умерло 40,0 детей на 1000 родившихся живыми. Наилучшие показатели в мире имеют Финляндия (1,8), Япония (2,1), Норвегия (2,4) и Испания (2,7). Наша страна в 2014 году имела показатель 7,4 в промилле. Для сравнения – в США – 6,0, в Китае – 9,5 умерших до 1 года из тысячи родившихся живыми [1].

В России заболеваемость новорожденных, родившихся с массой тела «1000 г и более» в родовспомогательных учреждениях по данным за 2014 год 331,4 на 1000 родившихся живыми. Инфекционные болезни, специфичные для перинатального периода – всего 14,7 на 1 тысячу новорожденных. Церебральные нарушения фиксировались минимум у 70,4 детей на тысячу родившихся живыми. [9]

В настоящее время доказана вирусная этиология врожденных энцефалитов, нейропатий, сенсорно-невральной тугоухости и когнитивных расстройств у новорожденных и детей младших возрастных групп. Так, у двух третей детей с внутриутробным герпетическим энцефалитом и у половины с врожденной цитомегаловирусной энцефалопатией развиваются осложнения, являющиеся причиной глубокой инвалидизации детского населения [21].

Общеизвестно о трансплацентарной передаче вируса эмбриону и плоду. Во время беременности заболевание протекает преимущественно бессимптомно; инфекция часто остается нераспознанной до тех пор, пока не будут выявлены последствия инфекции у плода или у новорожденного. К типичным ультразвуковым признакам, которые должны вызвать подозрение о внутриутробной ЦМВ-инфекции, в настоящее время относят вентрикуломегалию или микроцефалию, а также гепатоспленомегалию или гиперэхогенный кишечник [26].

Назначение препаратов, влияющих на репликацию вирусов во время беременности, широко обсуждалось в последние десятилетия. Зарубежные авторы предлагают предотвратить ЦМВ-инфекцию в период гестации, используя иммуноглобулинотерапию, чтобы избежать возможности передачи вируса от матери к плоду в случае материнской сероконверсии, и противовирусную терапию в случае, если произошло внутриутробное инфицирование [26 ].

Вирусная инфекция любой этиологии, частые рецидивы герпесвирусной и папилломавирусной инфекции ухудшают перинатальные исходы, что требует проведения комплексного лечения и прегравидарной подготовки. В Российской Федерации наблюдается тенденция к снижению вирусных инфекции центральной нервной системы, обусловившим возникновение инвалидности у детей-инвалидов в возрасте 0-17 лет, с 0,2 на 10000 соответствующего населения в 2005 году до 0,1 в 2014. Такая же тенденция наблюдается и в отношении воспалительных болезней ЦНС, явившихся причиной глубокой инвалидизации детей (с 1,4 на 10000 соответствующего населения в 2005 году до 0,9 в 2014 году), [9]. Кроме того наблюдается четкое снижение смертности детей до 1 года от врожденной патологии ЦНС (врожденной гидроцефалии и spina bifida) – с 2,2 (2005) до 0,7 (2014) на 10 000 родившихся живыми [1]. Это можно объяснить нацеленностью отечественных акушеров и населения на прегравидарную профилактику вирусных инфекций во время беременности.

Исследователи во всем мире указывают на эффективность скрининговых мероприятий для определения вируса краснухи и бледной трепонемы в снижении частоты невынашивания беременности [24]. В нашей стране в практику внедрен клинический протокол «Прегравидарная подготовка», утвержденный Протоколом №4П-16 Президиума Правления Междисциплинарной ассоциации специалистов репродуктивной медицины (МАРС) от 28 июня 2016 года в г. Москве, являющийся консенсусом экспертов по вопросам прегравидарной подготовки супружеских пар в различных клинических ситуациях, основанный на изучении отечественной и мировой доказательной базы. В этом протоколе указывается на важность обследования будущей беременной для исключения значимых инфекций в случае анамнестических указаний на возможность заражения. В случае подтверждения инфекционного фактора репродуктивных потерь в плане прегравидарной подготовки предусмотрено обязательное лечение диагностированного хронического эндометрита. [11].

В последние годы достаточно хорошо изучены механизмы репликации герпетических вирусов, их воздействие на ткани человека, взаимодействие вируса с клетками мишенями, что дало возможность синтезировать противовирусные препараты, среди которых наиболее применяемы ациклические нуклеозиды. Однако, несмотря на то, что эти препараты в короткие сроки эффективно купируют острую фазу заболевания, тем не менее не снижают частоту хронизации герпетической инфекции и ее рецидивирование [28]. В настоящее время отечественными исследователями был проведен анализ эффективности противорецидивного лечения препаратом Аллокин-альфа, представляющим собой синтетический линейный олигополипептид аллоферон, относящийся к индукторам синтеза интерферона и активаторам системы натуральных киллеров. В экспериментальных моделях была показана его противовирусная активность, в том числе вызванных вирусом герпеса и папилломы человека [19, 30]. Также этот препарат был исследован в составе комплексной терапии и в монотерапии для лечения выявленных онкогенных типов ВПЧ. Авторы исследования рекомендуют Аллокин-альфа как противовирусное и иммуномодулирующее средство даже при отсутствии каких-либо аномальных изменений шейки матки или генитальных кондилом на фоне выявления онкогенных типов ВПЧ с целью профилактики фоновых ВПЧ-ассоциированных состояний шейки матки, вульвы и влагалища. Полученные результаты показали хороший эффект терапии, с применением Аллокин-альфа: снижение воспалительного процесса в области шейки матки и подавление репликации ВПЧ [6].

Единичные исследования показали, что однократный курс лечения препаратом Аллокин-альфа в виде монотерапии при проведении комплексной прегравидарной подготовки оказал выраженный позитивный эффект на течение хронического вирусного процесса у женщин с вирусными инфекциями и привычным невынашиванием беременности [13].

Такие результаты исследования аллоферона как препарата для иммуномодуляции и противовирусной защиты женщин позволяют предположить эффективность терапии Аллокин-альфа у планирующих беременность с целью регуляции иммунного ответа, направленного против инфекционных деструктивных и неопластических процессов. Мы решили провести двухфазное (ретроспективное и проспективное) исследование для определения эффективности и безопасности применения Аллокин-альфа и разработки показаний его применения для прегравидарной профилактики врожденной вирусной инфекции.

**Цель:**

изучить эффективность и безопасность применения препарата Аллокин-альфа в комплексной прегравидарной подготовке.

**Материалы и методы**

На первом этапе исследования нами был проведен ретроспективный анализ частоты заболеваемости вирусной инфекцией во время беременности и рождения детей с последствиями внутриутробной вирусной инфекции. В 1-ю группу были включены 2870 беременных женщин, которым не применяли инъекции аллоферона до беременности. Из этой группы были выделены беременные с высоким инфекционным риском (часто болеющие респираторными заболеваниями, герпесвирусной инфекцией, а также с клинико-лабораторным подтверждением папиломавирусной инфекции), которым проводили стандартную прегравидарную подготовку, включая лазерохирургическое лечение кондилломатоза вульвы, влагалища и шейки матки (контрольная группа 3).

На втором этапе проспективного исследования была проанализирована частота заболеваемости ОРВИ, герпесвирусной инфекцией, рецидивирования или манифестации герпеса и папилломавирусной инфекции во время беременности в зависимости от комплекса прегравидарной подготовки, а также изучены эффективность и безопасность применения препарата Аллокин-альфа в комплексной прегравидарной подготовке. Для этого была сформирована 2-я группа, в которую были включены 178 пациенток с высоким инфекционным индексом. Всем пациенткам этой группы в плане обследования перед планируемой беременностью был проведен комплекс, включающий: гинекологическое обследование (кольпоскопия, бактериологическое и бактериоскопическое исследование содержимого влагалища, цитологическое исследование соскобов из цервикального канала и с влагалищной поверхности шейки матки, определение сексуальнотрансмиссивных инфекций путем ПЦР-диагностики). Всем пациенткам 2-й группы в прегравидарном периоде использовали иммунокоррегирующий индуктор на основе пептида Аллоферон-1 в виде инъекций препарата «Аллокин-альфа» (лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения). Препарат «Аллокин-альфа» обладает комбинированным механизмом как прямого антивирусного, так и локальным иммуномодулирующего действия, относится к фармакотерапевтическим группам противовирусных и иммуномодулирующих средств и одобрен к применению Минздравом РФ (Рег. № 002829/01 от 22.09.03 г.). Препарат не обладает общей токсичностью, аллергенными свойствами, мутагенным и канцерогенным действием, не оказывает эмбриотоксического действия и не влияет на репродуктивную функцию [12, 15]. С целью прегравидарной подготовки препарат вводили одним курсом из трех инъекций с интервалом 48 часов между инъекциями.

Важным критерием включения в исследование являлось полное клинико-лабораторное обследование в прегравидарном периоде с целью поиска патологии, ассоциированной с герпетической и папилломавирусной инфекций, а также снижением обещей противовирусной защиты организма беременной (частота острых респираторных вирусных инфекций в год). Вторым важным критерием было согласие женщины на обследование в каждом триместре с целью поиска рецидива герпетической и папилломавирусной инфекций (ПЦР). С целью достижения репрезентативности выборок исключали из исследования беременных с ранними репродуктивными потерями и преждевременными родами до 32 недель гестации.

Эта группа, так же как и контрольная, была поделена на несколько подгрупп в зависимости от данных анамнеза и обследования в прегравидарном периоде (табл. 1).

Таблица 1.

Состав групп и подгрупп обследованных женщин

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | Группа 2 Комплексная прегравидарная подготовка + аллокин-альфа(n= 178) | Группа 3 Комплексная прегравидарная подготовка (стандартная)(n= 876) |
| Подгруппа | n | % | Подгруппа | n | % |
| Частые ОРЗ (3 и более раз в год) | 2а | 46 | 25,8 | 3а | 263 | 30,0 |
| Рецидивирующий герпес (2 и более раз в год) | 2б | 14 | 7,8 | 3б | 96 | 10,9 |
| Папилломавирусная инфекция (клинически и/или лабораторно подтвержденная) | 2в | 7 | 3,9 | 3в | 44 | 5,0 |
| Частые ОРЗ (3 и более раз в год) + Рецидивирующий герпес (2 и более раз в год) | 2г | 41 | 23,0 | 3г | 210 | 23,9 |
| Частые ОРЗ (3 и более раз в год) + папилломавирусная инфекция (клинически и/или лабораторно подтвержденная) | 2д | 20 | 11,2 | 3д | 114 | 13,0 |
| Частые ОРЗ (3 и более раз в год) + рецидивирующий герпес (2 и более раз в год) + папилломавирусная инфекция (клинически и/или лабораторно подтвержденная) | 2е | 50 | 28,1 | 3е | 149 | 17,0 |

Данные таблицы 1 показывают репрезентативность выборок (р≤0,001).

Группа сравнения (3-я группа) – 876 пациенток, которым проводили стандартную прегравидарную подготовку, включающую гинекологическое обследование (кольпоскопия, бактериологическое и бактериоскопическое исследование содержимого влагалища, цитологическое исследование соскобов из цервикального канала и с влагалищной поверхности шейки матки, определение сексуальнотрансмиссивных инфекций путем ПЦР-диагностики), с последующим лечением инфекционно-воспалительной патологии половых органов, восстановление нормоценоза влагалища, но без назначения иммуномодулирующей терапии.

Постановка диагноза папилломавирусная инфекция основывалась на данных кольпоскопии и исследование соскобов из уретры, цервикального канала, шейки матки, влагалища, нижнего отдела прямой кишки, кожи и слизистых наружных половых органов с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени с типированием ДНК ВПЧ.

Всем пациенткам 2 и 3 группы с выявленными кондиломами было проведено лазерохирургическое лечение, но только во 2-й группе перед деструкцией назначали Аллокин-альфа в дозе 1 мг подкожно через день минимум 3 раза.

Частоту ОРЗ, рецидива герпеса и ПВИ, а также впервые выявленные кондилломы вульвы, влагалища и/или шейки матки фиксировали каждый триместр при плановых осмотрах. Затем данные подвергли статистической обработке для определения частоты встречаемости признака, а также рассчитали прогностическую эффективность применения иммуномодулирующей терапии в комплексе прегравидарной подготовки.

Мы не включали в наше исследование пациенток с такими ИППП, как сифилис, гонорея, трихомониаз, а также ВИЧ-инфекцией. Для удобства статистической обработки данных мы не использовали в нашем исследовании данные течения беременностей, которые патологически завершились (неразвивающиеся, ранние самопроизвольные выкидыши, преждевременные роды, антенатальная гибель плода, а также прерывание по медицинским показаниям).

**Результаты проведенного исследования**

Анализ частоты заболеваемости острыми респираторными заболеваниями у беременных 1-й группы показал, что в течение предыдущей беременности хотя бы один эпизод ОРЗ наблюдался у 2468 пациенток, что составляет 86,0% от всей группы. Эпизод герпетических высыпаний на губах и/или половых органах, а также рецидив герпеса I и II типа состоялся в период беременности у 926 женщин (32,3%). Рецидивы и появление остроконечных кондилом на вульве, стенках влагалища или шейке матки были выявлены у 471 беременной женщины (16,4%).

 В этой группе родилось 2883 новорожденных ребенка, из которых 11 двоен и одна тройня. У 982 детей (34,1%) при рождении были диагностированы клинические симптомы и/или поверхностные проявления внутриутробной инфекции. В раннем неонатальном периоде обследование новорожденных показало, что у 12,1% детей (n=348) имеются клинические и ультразвуковые признаки энцефалопатии инфекционного генеза.

Такие высокие показатели перинатальной заболеваемости диктуют необходимость не только прегравидарной подготовки, но и повышения иммунной защиты организма будущей беременной. С этой целью мы провели проспективное исследование, включив в комплекс прегравидарной подготовки инъекции аллоферона.

Сравнительный анализ частоты заболеваемости по триместрам показал, что общее количество беременных, болевших в течение беременности острыми респираторными вирусными инфекциями, в группе без применения Аллокина-альфа было почти в 4 (3,95) раз чаще, чем у беременных с комплексной прегравидарной подготовкой. Сравнение показало, что беременные 3-й группы уже в первом триместре болели в 13 раз чаще, во втором триместре в 10 раз и в третьем триместре – в 4,6 раз (табл. 2).

Таблица 2.

Сравнительный анализ частоты заболеваемости по триместрам беременности у пациенток 2 и 3 групп.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Критерий | Комплекс прегравидарной подготовки + Аллокин-альфа(n= 178) | Стандартная прегравидарная подготовка(n= 876) | Δ(между процентами групп) |
| n | % | n | % | % группы 3 - % группы 2 |
| ОРВИ (количество заболевших в подгруппе) | 43 | 24,2 | 838 | 95,7 | 71,5 |
| I триместр | 8 | 4,5 | 517 | 59,0 | 54,5 |
| II триместр | 15 | 8,4 | 750 | 85,6 | 77,2 |
| III триместр | 30 | 16,9 | 682 | 77,8 | 60,9 |
| Герпес I и/или II тип (количество заболевших в подгруппе) | 8 | 4,5 | 515 | 58,8 | 54,3 |
| I триместр | 0 | 0 | 268 | 30,6 | 30,6 |
| II триместр | 2 | 1,1 | 435 | 49,6 | 48,5 |
| III триместр | 8 | 4,5 | 294 | 33,6 | 29,1 |
| ПВИ (количество заболевших в подгруппе) | 3 | 1,7 | 377 | 43,0 | 41,3 |
| I триместр | 0 | 0 | 98 | 11,2 | 11,2 |
| II триместр | 0 | 0 | 158 | 18,0 | 18,0 |
| III триместр | 3 | 1,7 | 377 | 43,0 | 41,3 |

Схожие результаты были получены и при анализе частоты рецидивирования герпеса у беременных обеих групп (табл 2.). Во 2-й группе в первом триместре не было ни одного случая герпетических высыпаний, а также выявления ДНК вируса герпеса методом ПЦР-диагностики. В дальнейшем в этой группе были единичные случаи во II-м триместре и у 4,5 % женщин группы в III триместре. В то время как у пациенток без применения аллоферона на прегравидарном этапе грепесвирусная инфекция рецидивировала у каждой третьей в I и III триместрах, у каждой второй во II триместре.

Несмотря на то, что перед планированием беременности всем женщинам с генитальными проявлениями ВПЧ-инфекции (папилломами и кондиломами) было проведено лазерохирургическое лечение, рецидивирование произошло только в единичных случаях у женщин, применявших Аллокин-альфа. Без применения аллоферона уже в I триместре у каждой десятой пациентки, во II триместре – практически у каждой пятой, а в III – почти у половины произошел рецедив (табл.2).

Для уточнения влияния преморбидного фона на частоту заболеваемости ОРВИ и рецидивирования герпетической и папилломавирусной инфекции мы проанализировали частоту у каждой подгруппы (табл. 3). Например, из 46 женщин, которые до беременности болели острыми вирусными респираторными заболеваниями 3 и более раз в год, и применили Аллокин-альфа, заболели только 11 (23,9%), в причем I триместре не было зафиксировано ни одного случая. А в группе женщин, которые готовились к беременности по стандартным схемам в течение беременности все болели хотя однократно ОРВИ, из них 65,4% уже в ранние сроки. Во II триместре они же болели в 10 раз, в III триместре почти в 5 раз чаще, чем беременные 2а группы.

Показательно, что в этой группе у пациенток с прегравидарными инъекциями Аллокина-альфа ни у одной пациентки не было выявлено ДНК вируса герпеса или ВПЧ, как и не было кожных проявлений этих инфекций (табл. 3).

Таблица 3.

Сравнительный анализ частоты заболеваемости по триместрам беременности у пациенток 2а и 3а групп (часто болеющие).

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Критерий | Комплекс прегравидарной подготовки + Аллокин-альфа(n=46) | Стандартная прегравидарная подготовка(n=263) | Δ(между процентами групп) |
| n | % в подгруппе 2а | % группы 3 - % группы 2 | n | % в подгруппе 3а | % в подгруппе 3 | % группы 3а – % группы 2а |
| ОРВИ (количество заболевших в подгруппе) | 11 | 23,9 | 6,2 | 263 | 100 | 30,0 | 76,1 |
| I триместр | 0 | 0 | 0 | 172 | 65,4 | 19,6 | 65,4 |
| II триместр | 5 | 10,9 | 2,8 | 243 | 92,4 | 27,7 | 81,5 |
| III триместр | 8 | 17,4 | 4,5 | 197 | 74,9 | 22,5 | 57,5 |
| Герпес I и/или II тип (количество заболевших в подгруппе) | 0 | 0 | 0 | 41 | 15,6 | 4,7 | 15,6 |
| I триместр | 0 | 0 | 0 | 13 | 4,9 | 1,5 | 4,9 |
| II триместр | 0 | 0 | 0 | 14 | 5,3 | 1,6 | 5,3 |
| III триместр | 0 | 0 | 0 | 25 | 9,5 | 2,8 | 9,5 |
| ПВИ (количество заболевших в подгруппе) | 0 | 0 | 0 | 18 | 6,8 | 2,1 | 6,8 |
| I триместр | 0 | 0 | 0 | 3 | 1,1 | 0,3 | 1,1 |
| II триместр | 0 | 0 | 0 | 7 | 2,7 | 0,8 | 2,7 |
| III триместр | 0 | 0 | 0 | 18 | 6,8 | 2,1 | 6,8 |

При отсутствии комплексной прегравидарной подготовки в течение беременности диагностировали проявления ВПГ и ВПЧ-инфекции (15, 6 % и 6,8%). Показательно, что частота повышалась к III триместру (табл. 3).

Следующая когорта женщин, данные течения беременности которых мы проанализировали, отмечали частые рецидивы герпетической инфекции до настоящей беременности (табл. 4). Оказалось, что достоверно чаще рецидивирование герпеса было в группе беременных со стандартной прегравидарной подготовкой: у 95,8% (92 беременные), наибольшее количество случаев отмечалось во II триместре (87,5%). В то время как в группе с прегравидарным применением Аллокина-альфа был только единичный случай в III триместре у пациентки с рецидивами герпеса до беременности до 6-7 раз в год. Кроме того, беременные этой группы в единичных случаях болели ОРВИ, а по данным клинико-лабораторных исследований у них было выявлено ВПЧ-инфекции (табл. 4).

Таблица 4.

Сравнительный анализ частоты заболеваемости по триместрам беременности у пациенток 2б и 3б групп (рецидивирующий герпес).

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Критерий | Комплекс прегравидарной подготовки + Аллокин-альфа(n=14) | Стандартная прегравидарная подготовка(n=96) | Δ(между процентами групп) |
| N | % в подгруппе 2б | % группы 3а – % группы 2а | n | % в подгруппе 3б | % в подгруппе 3 | % группы 3б – % группы 2б |
| ОРВИ (количество заболевших в подгруппе) | 2 | 14,2 | 1,1 | 96 | 100 | 10,9 | 85,8 |
| I триместр | 1 | 7,1 | 0,6 | 35 | 36,5 | 4,0 | 29,4 |
| II триместр | 0 | 0 | 0 | 83 | 86,5 | 9,5 | 86,5 |
| III триместр | 2 | 14,2 | 1,1 | 77 | 80,2 | 8,8 | 66,0 |
| Герпес I и/или II тип (количество заболевших в подгруппе) | 1 | 7,1 | 0,6 | 92 | 95,8 | 10,5 | 88,7 |
| I триместр | 0 | 0 | 0 | 27 | 28,1 | 3,1 | 28,1 |
| II триместр | 0 | 0 | 0 | 84 | 87,5 | 9,6 | 87,5 |
| III триместр | 1 | 7,1 | 0,6 | 55 | 57,3 | 6,3 | 50,2 |
| ПВИ (количество заболевших в подгруппе) | 0 | 0 | 0 | 18 | 18,8 | 2,0 | 18,8 |
| I триместр | 0 | 0 | 0 | 8 | 8,3 | 0,9 | 8,3 |
| II триместр | 0 | 0 | 0 | 11 | 11,5 | 1,3 | 11,5 |
| III триместр | 0 | 0 | 0 | 18 | 18,8 | 2,0 | 18,8 |

В группе женщин с рецидивирующим герпесом в анамнезе со стандартной прегравидарной подготовкой хотя бы однократное ОРВИ было диагностировано у всех беременных, при этом частота 80% и выше наблюдалась во II и III триместрах, а в ранние сроки заболела каждая третья беременная (табл. 4.). ВПЧ-инфекция (преимущественно по данным ПЦР-диагностики) в течение беременности была выявлена у каждой пятой пациентки.

Следующим этапом мы провели сравнительный анализ частоты заболеваемости по триместрам беременности (табл. 5) у пациенток клинико-лабораторными признаками ПВИ (2в и 3в групп). Оказалось, что применение Аллокина-альфа способствует отсутствию рецидивирования папиломавирусной инфекции – ни в одном случае не было зафиксировано (ни визуально, ни методом ПЦР-диагностики) проявлений ВПЧ-инфекции. В группе без применения аллоферона до беременности у 84,1 пациенток были выявлены либо рецидивы на слизистых родовых путей, либо были выявлены штаммы ВПЧ, характерные для слизистых половых путей (табл. 5).

Таблица 5.

Сравнительный анализ частоты заболеваемости по триместрам беременности у пациенток 2в и 3в групп (клинико-лабораторные признаки ПВИ).

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Критерий | Комплекс прегравидарной подготовки + Аллокин-альфа(n=7) | Стандартная прегравидарная подготовка(n=44) | Δ(между процентами групп) |
| N | % в подгруппе 2в | % в группе 2 | n | % в подгруппе 3в | % в подгруппе 3 | % группы 3в – % группы 2в |
| ОРВИ (количество заболевших в подгруппе) | 2 | 14,2 | 1,1 | 44 | 100 | 5,0 | 85,8 |
| I триместр | 0 | 0 | 0 | 15 | 34,1 | 1,7 | 34,1 |
| II триместр | 0 | 0 | 0 | 23 | 52,3 | 2,6 | 52,3 |
| III триместр | 2 | 14,2 | 1,1 | 25 | 56,7 | 2,9 | 42,5 |
| Герпес I и/или II тип (количество заболевших в подгруппе) | 0 | 0 | 0 | 29 | 65,9 | 3,3 | 65,9 |
| I триместр | 0 | 0 | 0 | 4 | 9,1 | 0,5 | 9,1 |
| II триместр | 0 | 0 | 0 | 11 | 25,0 | 1,3 | 25,0 |
| III триместр | 0 | 0 | 0 | 19 | 43,2 | 2,2 | 43,2 |
| ПВИ (количество заболевших в подгруппе) | 0 | 0 | 0 | 37 | 84,1 | 4,2 | 84,1 |
| I триместр | 0 | 0 | 0 | 14 | 31,8 | 1,6 | 31,8 |
| II триместр | 0 | 0 | 0 | 12 | 27,3 | 1,4 | 27,3 |
| III триместр | 0 | 0 | 0 | 37 | 84,1 | 4,2 | 84,1 |

В то же время пациентки с лазерохирургически пролеченным до беременности кондилломатозом вульвы, влагалища и шейки матки, которые не использовали инъекции Аллокина-альфа, в течение беременности, хотя бы однократно перенесли ОРВИ, а также имели хотя бы однократный эпизод герпеса (табл. 5). Так же как и в предыдущих подгруппах, частота заболеваемости была выше в III триместре.

Для полноценного анализа полученных данных мы также проанализировали частоту заболеваемости у пациенток с сочетанными данными преморбидного фона (табл. 6). В подгруппы Г мы включили тех женщин, у которых до планируемой беременности отмечались частые острые респираторные вирусные инфекции и рецидивы герпеса 3 и более раз в год. В подгруппе 3г со стандартной прегравидарной подготовкой, так же как и в группах 3а и 3б отмечалась высокая частота заболеваемости ОРВИ в течение беременности (81,9%), и частота заболеваемости повышалась во II и III триместрах, причем 30,9 % (65 беременных) болели минимум 3 раза (табл. 6).

Таблица 6.

Сравнительный анализ частоты заболеваемости по триместрам беременности у пациенток 2г и 3г групп (часто болеющие + рецидивирующий герпес).

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Критерий | Комплекс прегравидарной подготовки + Аллокин-альфа(n=41) | Стандартная прегравидарная подготовка(n=210) | Δ(между процентами групп) |
| N | % в подгруппе 2г | % в группе 2 | n | % в подгруппе 3г | % в подгруппе 3 | % группы 3г – % группы 2г |
| ОРВИ (количество заболевших в подгруппе) | 8 | 19,5 | 4,5 | 172 | 81,9 | 19,6 | 62,4 |
| I триместр | 1 | 2,4 | 0,6 | 97 | 46,2 | 11,1 | 43,8 |
| II триместр | 4 | 9,8 | 2,2 | 174 | 82,9 | 19,9 | 73,1 |
| III триместр | 6 | 14,6 | 3,4 | 177 | 84,3 | 20,2 | 69,7 |
| Герпес I и/или II тип (количество заболевших в подгруппе) | 2 | 4,9 | 1,1 | 182 | 86,7 | 9,4 | 81,8 |
| I триместр | 0 | 0 | 0 | 167 | 79,5 | 19,1 | 79,5 |
| II триместр | 0 | 0 | 0 | 183 | 87,1 | 20,9 | 87,1 |
| III триместр | 2 | 4,9 | 1,1 | 115 | 54,8 | 13,1 | 49,9 |
| ПВИ (количество заболевших в подгруппе) | 0 | 0 | 0 | 41 | 19,5 | 4,7 | 19,5 |
| I триместр | 0 | 0 | 0 | 8 | 3,8 | 0,9 | 3,8 |
| II триместр | 0 | 0 | 0 | 19 | 9,0 | 2,2 | 9,0 |
| III триместр | 0 | 0 | 0 | 41 | 19,5 | 4,7 | 19,5 |

Женщины с комплексной прегравидарной подготовкой в 2г подгруппе ни в одном случае не имели эпизодов подтвержденной ВПЧ-инфекции, в единичных случаях и только в III триместре – рецидивы герпеса и в 4,2 раза реже заболели ОРВИ (табл. 6).

Следующие подгруппы женщин имели сочетание частых респираторных заболеваний вирусной этиологии в анамнезе и клинико-лабораторное подтверждение ПВИ родовых путей до беременности (табл. 7). Применение аллокина-альфа снизило частоту рецидивирования ПВИ и ВПГ до единичного случая в III триместре. ОРВИ заболели 3 беременные (15,0%) – по одной в I и II триместрах, и 1 случай за всю беременности и один случай повторной ОРВИ за беременность в III триместре (табл. 7).

Таблица 7.

Сравнительный анализ частоты заболеваемости по триместрам беременности у пациенток 2д и 3д групп (часто болеющие + клинико-лабораторное подтверждение ПВИ).

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Критерий | Комплекс прегравидарной подготовки + Аллокин-альфа(n=20) | Стандартная прегравидарная подготовка(n=114) | Δ(между процентами групп) |
| N | % в подгруппе 2д | % в группе 2 | n | % в подгруппе 3д | % в подгруппе 3 | % группы 3д – % группы 2д |
| ОРВИ (количество заболевших в подгруппе) | 3 | 15,0 | 1,7 | 114 | 100 | 13,0 | 85,0 |
| I триместр | 1 | 5,0 | 0,6 | 97 | 85,1 | 11,1 | 80,1 |
| II триместр | 1 | 5,0 | 0,6 | 114 | 100 | 13,0 | 95,0 |
| III триместр | 2 | 10,0 | 1,1 | 114 | 100 | 13,0 | 90,0 |
| Герпес I и/или II тип (количество заболевших в подгруппе) | 1 | 5,0 | 0,6 | 22 | 19,3 | 2,5 | 14,3 |
| I триместр | 0 | 0 | 0 | 8 | 7,1 | 0,9 | 7,1 |
| II триместр | 0 | 0 | 0 | 10 | 8,8 | 1,1 | 8,8 |
| III триместр | 1 | 5,0 | 0,6 | 9 | 7,9 | 1,0 | 2,9 |
| ПВИ (количество заболевших в подгруппе) | 1 | 5,0 | 0,6 | 114 | 100 | 13,0 | 95,0 |
| I триместр | 0 | 0 | 0 | 38 | 33,3 | 4,3 | 33,3 |
| II триместр | 0 | 0 | 0 | 53 | 46,5 | 6,1 | 46,5 |
| III триместр | 1 | 5,0 | 0,6 | 114 | 100 | 13,0 | 95,0  |

 Все пациентки группы со стандартной прегравидарной подготовкой хотя бы один раз болели острыми респираторными вирусными инфекциями, при этом все и во II, и в III триместрах. Кроме того, несмотря на проведенное лечение, у всех пациенток либо рецидивировали кондилломатозные разрастания на слизистых влагалища и/или шейке матки, либо была выявлена ВПЧ методом ПЦР (табл. 7).

И, наконец, в последние группы сравнения были включены женщины с неблагоприятным иммунным статусом: часто болеющие, с рецидивирующим герпесом и имевшие перед планируемой беременностью клинико-лабораторное подтверждение ПВИ (табл. 8). Оказалось, что стандартная прегравидарная подготовка без использования противовирусного и иммунокоригирующего препарата Аллокин-альфа наблюдается 100% вероятность рецидива герпеса и паппиломавирусной инфекции, кроме того все пациентки минимум по 1-2 раза болели ОРВИ в течение беременности. Частота заболеваемости респираторными инфекциями по триместрам была одинакова с пиком во II триместре. Снижение частоты в III триместре мы объяснили тем, что именно в этой группе частота рождения недоношенных детей была выше, поэтому длительность III триместра в этой подгруппе была наименьшей, что и обусловило статистическое, а не фактическое снижение частоты заболеваемости ОРВИ (табл. 8).

 Таблица 8.

Сравнительный анализ частоты заболеваемости по триместрам беременности у пациенток 2е и 3е групп (часто болеющие + рецидивирующий герпес + клинико-лабораторно подтвержденная ПВИ).

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Критерий | Комплекс прегравидарной подготовки + Аллокин-альфа(n=50) | Стандартная прегравидарная подготовка(n=149) | Δ(между процентами групп) |
| N | % в подгруппе 2е | % в группе 2 | n | % в подгруппе 3е | % в подгруппе 3 | % группы 3е – % группы 2е |
| ОРВИ (количество заболевших в подгруппе) | 17 | 34,0 | 9,6 | 149 | 100 | 17,0 | 66,0 |
| I триместр | 5 | 10,0 | 2,8 | 101 | 67,8 | 11,5 | 57,8 |
| II триместр | 6 | 12,0 | 3,3 | 113 | 75,8 | 12,9 | 63,8 |
| III триместр | 10 | 20,0 | 5,6 | 92 | 61,2 | 0,5 | 41,2 |
| Герпес I и/или II тип (количество заболевших в подгруппе) | 4 | 8,0 | 2,2 | 149 | 100 | 17,0 | 92,0 |
| I триместр | 0 | 0 | 0 | 49 | 32,9 | 5,6 | 32,9 |
| II триместр | 2 | 4,0 | 1,1 | 133 | 89,3 | 15,2 | 85,3 |
| III триместр | 4 | 8,0 | 2,2 | 71 | 47,7 | 8,1 | 49,7 |
| ПВИ (количество заболевших в подгруппе) | 2 | 4,0 | 1,1 | 149 | 100 | 17,0 | 96,0 |
| I триместр | 0 | 0 | 0 | 27 | 18,1 | 3,1 | 18,1 |
| II триместр | 0 | 0 | 0 | 56 | 37,6 | 6,4 | 37,6 |
| III триместр | 2 | 4,0 | 1,1 | 149 | 100 | 17,0 | 94,0 |

Использование в прегравидарной подготовке инъекций аллоферона позволило снизить частоту ОРВИ в 3 раза (табл. 8). Однако необходимо отметить, что беременные этой группы чаще болели в III триместре, но в 2 раза реже в I, чем в III триместре. Вираж герпетической инфекции был выявлен у 4 беременных, в 2-х случаях с повторными эпизодами во II и III триместрах. Лабораторно-подтвержденный рецидив ПВИ был диагностирован в 2-х Сслучаях (4,0%). Суммарно в этой подгруппе с комплексной профилактикой Аллокином-альфа заболеваемость в единичных случаях возросла к III триместру (табл. 8).

Достоверным показателем эффективности прегравидарной подготовки с включением Аллокин-альфа явились показатели частоты клинических симптомов внутриутробного инфицирования у новорожденных и энцефалопатии инфекционного генеза. Если в группе со стандартной прегравидарной подготовкой родилось 534 ребенка (60,9%) с различными признаками внутриутробной инфекции, то в группе применения Аллокин-альфа таких детей родилось только 5 (2,8%), причем анализ показал, что во всех случаях беременных заболели ОРВИ в острой форме в период 1-2 недели до родов. Существенная разница отмечалась и в частоте диагностированной в течение первой недели жизни энцефалопатии, предположительно инфекционного генеза:0,6% (1 случай) во 2-1 группе и 21,6% (182 ребенка) в 3-й группе.

Компьютерный анализ полученных данных позволил определить эффективность применения в прегравидарном периода Аллокин-альфа. Так вероятность рождения ребенка с ВУИ у беременной со стандартной прегравидарной подготовкой составляет 95,6%, а использование аллоферона до беременности снижает этот показатель на 32,9%.

Женщина с высоким инфекционным индексом может заболеть ОРЗ во время беременности с вероятностью 79,8, если прегравидарная подготовка проводится по стандартным схемам. Риск проявлений герпеса и ПВИ (в том числе и рецидивирование) во время беременности у женщин без иммуномодулирующей терапии до беременности возрастает до 92,9 и 96,3 % соответственно. Вероятность рецидивирования герпеса и ПВИ во время беременности у пациенток без комплексной прегравидарной подготовки – 91,3 и 84,2%.

Эффективность инъекций аллокин-альфа в программе прегравидарной подготовки в плане профилактики заболеваемости острыми респираторными заболеваниями во время беременности составляет 94,6, рецидива герпесвирусной инфекции – 91,3, рецидива ПВИ – 97,7.

Показателем эффективности применения иммуномодулирующей терапии на этапе подготовки к беременности являлось также состояние новорожденных: - отсутствие признаков ВУИ (97,2 %), энцефалопатий инфекционного генеза (100%), в то время как в группе со стандартной прегравидарной подготовкой эти показатели составили 60,9% (534 новорожденных) и 21,6% (189 детей).

Кроме того, ни в одном случае применения препарата Аллокин-альфа не возникало нежелательных побочных явлений или аллергических реакций.

**Обсуждение**

Группой ученых в 1999 году (С.И.Черныш, С.И.Ким, Г.П.Веккер, П.Махалдиани, Ж.Хоффманн и Ф.Вюле) из из гемолимфы личинки насекомого семейства Calliphoridae (так называемой "хирургической личинки") были выделены противовирусные пептиды, которые назвали Аллофероны (Патент РФ №2172322). Впоследствии был разработан лекарственный препарат «Аллокин-альфа» лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения, в котором использовался цитокиноподобный 13-аминокислотный олигопептид Аллоферон-1, получаемый методом пептидного синтеза. Этот пептид способен индуцировать синтез эндогенных интерферонов и является селективным специфическим стимулятором функциональной активности натуральных киллеров, при этом происходит усиление цитотоксической активности этих клеток [17, 18]. На мембранах инфицированных вирусом клеток экспрессируются структуры высокомолекулярных гликопротеинов которые способны распознавать натуральные киллеры. Поскольку натуральные киллеры не являются антигенспецифическими клетками, но способны вызывать независимый от антител и комплемента лизис клеток-мишеней, распознавать свои клетки-мишени без участия антигенов гистосовместимости, поэтому относятся к факторам естественной резистентности. В результате реакции клетки на стимулы мембранных рецепторов для цитокинов IL-2, IL-4, IL-10, IL-12, IFN-gamma, для антигенов МНС-1, CD16 (Fc-gammaRIIIA) происходит литический процесс в клетке благодаря инициации процессов апоптоза [14]. Действие препарата направлено на усиление распознавания вирусных антигенов и инфицированных клеток не только натуральными киллерами, но и нейтрофилами, а также другими эффекторными системами естественного иммунитета, ответственными за элиминацию вируса. Аллокин-альфа усиливает антиген-презентацию вируса и способен локализовать иммунный ответ непосредственно в очаге инфицирования. [7]. Аллоферон-1 способен оказывать прямое антивирусное действие, поскольку спосбен блокировать стадии трансляции и распада информационной РНК вируса [16, 27].

Препарат Аллокин-Альфа способен создавать положительные эффекты в системе общего иммунитета: стимуляцию функциональной активности плазменных нейтрофилов; снижение экспрессии гена ингибирующего цитокина TGF-β1 на фоне ассоциированной с папилломавирусной инфекцией патологии шейки матки; индукцию интерлейкина-18 с каскадной активацией и количественным увеличением НК-лимфоцитов, являющихся натуральными киллерами и обладающими цитотоксичностью против опухолевых клеток и клеток, заражённых вирусами, с фенотипом CD3+CD16+; индукцию интерферонов (INF) - γ и клеточную дифференцировку Т-хелперов 1-го типа) [20, 25, 8].

Аллокин-альфа высоко эффективен в лечении папилломавирусной и герпетической инфекций, а также смешанных вирусных инфекциях, например, вирусного гепатита В и герпеса. [8]. Препарат «Аллокин-альфа» применяется при лечении генитального герпеса и ВПЧ-ассоциированных заболеваниях шейки матки согласно схеме [3, 4]. Доказана эффективность этого препарата при лечении ВПЧ-ассоциированной патологии урогенитального тракта [10]. Доказано снижение вирусной нагрузки у больных с продуктивными формами папиломавирусной инфекции [7].

На хорошую переносимость препарата Алокин–Альфа указывали многие отечественные исследователи [4, 8]. Это подтвердилось и в нашем исследовании.

Считается, что использование иммуномодулирующих препаратов с противовирусным и антипролиферативным эффектом в терапии ВПЧ-ассоциированных заболеваний является патогенетически обоснованным. [2]. Прилепская В.Н. с коллегами считают, что применение Аллокин-альфа способствует практически полной элиминации возбудителя и снижает возможность длительной персистенции папилломавируса в тканях, а это объясняет снижение частоты рецидивов клинических проявлений папилломавирусной инфекции и эпизодов реинфекции. Наше исследование подтвердило эти данные. Так, единичные случаи рецидива (по данным ПЦР-диагностики) были в группах женщин с частыми ОРВИ и герпесвирусными инфекциями в анамнезе и клинико-лабораторным подтверждением ПВИ в период подготовки к беременности. В остальных группах не было зафиксировано ни одного клинически и лабораторно подтвержденного случая папиломавирусной инфекции, в том числе и у тех, которым в прегравидарном периоде было проведено лазерохирургические лечение.

Применение аллокина –альфа в прегравидарном периоде показало значительное снижение частоты рецидивов герпесвирусной инфекции, что подтверждает данные Сосновой Е.А., которая изучала влияние препарата Аллокин-альфа с целью прегравидарной подготовки у пациенток с привычным невынашиванием беременности различного генеза и хроническими вирусными инфекциями (носительство ВПГ и ВПЧ). В изучаемой когорте рецидивов герпесвирусной инфекции во время беременности не было зарегистрировано. [13]. В нашем научном исследовании рецидивов герпеса не было у пациенток с прегравидарным применением Аллокина-альфа, причем в группах часто болевших ОРВИ до беременности, с клинико-лабораторными признаками ПВИ в прегравидарном периоде. В остальных группах наблюдались единичные случаи преимущественно в III триместре. В группах со стандартной прегравидарной подготовкой без применения иммунокорригирующей терапии рецидивирование герпетической инфекции наблюдалось с высокой частотой уже с I триместра с пиком преимущественно во втором триместре. Герпетическая инфекция является достаточно грозной инфекцией, поскольку в I триместре является причиной выкидышей, а во II и III триместрах – нейроинфекций новорожденных и инфекционных энцефалопатий.

Данные исследования показали, что вирусными инфекциями беременные со стандартной прегравидарной подготовкой болеют преимущественно в I триместре, причем чаще в 13 раз, чем те женщины, которым до беременности были назначены инъекции аллоферона. Похожие показатели по рецидивированию герпетической инфекции и ВПЧ-инфекции показывают снижение иммунорезстентности к концу беременности у обеих групп женщин. Относительное повышение частоты заболеваемости у пациенток со комплексной прегравидарной подготовкой, возможно объясняется истощением иммунной защиты организма беременной по мере прогрессирования беременности. Перекрестный анализ данных показал, что именно заболевшие в 3 триместре женщины родили детей с легкой формой вирусной инфекции. Видимо, это можно трактовать как недостаточную прегравидарную профилактику вирусной инфекции, и таким пациенткам нужно рекомендовать курс 6 инъекций. Такой же подход рекомендуется и в отношении пациенток с рецидивами герпеса до беременности до 6-7 раз в год, поскольку в конце беременности, несмотря на прегравидарную подготовку, у них возникают эпизоды герпетических высыпаний.

Целесообразность такого подхода подтверждают данные нашего научного исследования. Все пациентки подгруппы с сочетанием частых ОРВИ (3-х и более эпизодов в год) и клинико-лабораторным подтверждение ПВИ со стандартной прегравидарной подготовкой минимум два раза во время исследуемой беременности болели острыми респираторными вирусными инфекциями, при этом все и во II, и в III триместрах. Кроме того, несмотря на проведенное лечение, у всех пациенток либо рецидивировали кондилломатозные разрастания на слизистых влагалища и/или шейке матки, либо была выявлена ВПЧ методом ПЦР. Эти данные показывают, что беременность является серьезным стрессом для иммунной системы беременной, и только инструментальных методов лечения ПВИ и местного противовоспалительного лечения недостаточно для профилатиктики заболеваемости вирусными инфекциями во время беременности.

В то же время результаты исследования показали, что у часто болевших до беременности острыми респираторными вирусными инфекциями пациенток с прегравидарными инъекциями Аллокина-альфа ни в одном случае не было выявлено ДНК вируса герпеса или ВПЧ, как и не было проявлений этих инфекций на коже и слизистых. Эти данные наглядно демонстрируют наиболее выраженную эффективность Аллокин-альфа у тех женщин, которые не страдают частыми рецидивами герпетической и папилломавирусной инфекции, что можно расценивать как эффективную профилактику данных заболеваний в проспективе.

Также применение Аллокина-альфа предотвращает рецидивирование папилломавирусной инфекции – ни в одном случае не было зафиксировано (ни визуально, ни методом ПЦР-диагностики) проявлений ВПЧ-инфекции у пациенток с пролеченным кондилломатозом в прегравидарном периоде.

**Выводы**

Проведенное исследование показало снижение частоты заболеваемости беременных вирусными инфекциями, рецидивов герпетической и папилломавирусной инфекцией, которым в комплекс подготовки к беременности были включены инъекции Аллокина-альфа. Достоверно доказано, что включение Аллокина-альфа в комбинированную с лазерохирургическим лечением терапию остроконечных кондилом на этапе прегравидарной подготовки позволяет достичь клинико-лабораторной ремиссии у 98,3% больных. Использование аллоферона при подготовке к беременности позволяет провести эффективную профилактику папилломавирусной инфекции, снизить частоту заболеваемости острыми респираторными заболеваниями в течение беременности на 71,5%, герпетической инфекцией на 54,3%, а также рецидивы герпесвирусной инфекции на 93,3%. Полученные результаты позволяют рассматривать Аллокин-альфа как эффективный препарат для профилактики инфекционных осложнений беременности и перинатальной заболеваемости. Кроме того, в качестве индуктора могут быть использованы препараты на основе пептида Аллоферон-1 в виде мазей, суппозиторией, кремов, гелей.

Мы поддерживаем мнение отечественных коллег о том, что однократный курс лечения препаратом Аллокин-альфа в виде монотерапии следует считать оправданным при проведении комплексной прегравидарной подготовки у женщин с вирусными инфекциями и привычным невынашиванием беременности [13]. Полученные нами результаты исследования позволяют рекомендовать широкое внедрение в клиническую практику иммунокоррегирующую терапию препаратом «Аллокин-альфа», что позволит обеспечить повышение эффективности комплексной прегравидарной подготовки.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Демографический ежегодник России. 2015: Стат. сб./ Росстат. – M. -2015. – 263 c.
2. Довлетханова Э.Р., Прилепская В.Н., Абакарова П.Р., Межевитинова Е.А. Аллоферон в лечении ВПЧ-ассоциированных заболеваний. // Акушерство и гинекология. – 2014. - №6. –с. 79-82.
3. Ершов Ф.И. Антивирусные препараты. //М.: Гэотар-Медиа. -2006. -312с.
4. Ершов Ф.И., Кубанова А.А., Пинегин Б.В. и др., Влияние терапии «Аллокином-Альфа» на течение рецидивов хронического генитального герпеса// Деловые партнеры – 2003. -№4(40). -с.103-111.
5. Ершов Ф.И., Романцев М.Г. Лекарственные средства, применяемые при вирусных заболеваниях: Руководство для врачей. //М.: ГОЭТАР-Медиа. -2007. - с. 363.
6. Зуйкова И.Н., Шульженко А.Е. Персистирующая папилломавирусная инфекция: цитокиновый дисбаланс и подходы к терапии. //Эффективная Фармакотерапия. Акушерство и Гинекология. – 2013. -№2 (18). –с. 54-60.
7. Короленкова Л.И. Снижение вирусной нагрузки, определенной методом гибридного захвата (НС2 DNA HPV HR), у больных тяжелыми интраэпителиальными неоплазиями шейки матки как результат эффективной предэксцизионной терапии Аллокином-Альфа // Акушерство и гинекология. - 2012. – Т.4, №2. -с.78-82.
8. Краснопольский В.И., Логутова Л.С., Зароченцева Н.В. и др. Прегравидарная подготовка женщин с невынашиванием беременности и хроническим эндометритом. // СПб. – 2014. – 31 стр.
9. Основные показатели здоровья матери и ребенка, деятельность службы охраны детства и родовспоможения в Российской Федерации. Сборник Департамента мониторинга, анализа и стратегического развития здравоохранения Министерства здравоохранения Российской Федерации и специалистами ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Министерства здравоохранения Российской Федерации. – Москва. – 2015. – 165с.
10. Перламутров Ю.Н., Чернова Н.И. Новые возможности терапии папилломавирусной инфекции // Российский журнал кожных и венерических болезней. -2012. -№3. –c. 49-50.
11. Прегравидарная подготовка : клинический протокол / [авт.-разраб. В.Е. Радзинский и др.]. — М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2016. — 80 с.
12. Руководство для врачей «Применение Аллокина-альфа в терапии вирусных инфекций». Под ред. Ершов Ф.И., Исаков В.А., Беккер Г.П., Серебряков М.Ю., Сологуб Т.В., Серебряная Н.Б., Тищенко М.С., Черныш С.И.
13. Соснова Е.А. Прегравидарная подготовка пациенток с вирусными инфекциями. // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2011. –Т.10. -№5. –с.72-78.
14. Хирата Дж., Коган и Дж., Аояма М. и др. Роль IL-18 в апоптозе нейтрофила человека. //Шок. -2008 Дек. -№30(6). –с.628-331.
15. Черныш С.И. Аллокины, антивирусные и противоопухолевые препараты нового типа. //XII национальный конгресс «Человек и лекарство». -М., -2005. – с.723.
16. Черныш С.И. Аллокины (цитокиноподобные пептиды насекомых) как модуляторы иммунного ответа человека и других млекопитающих // Russian Jornal of Immunology. -2004. -Vol. 9,S.1. -P.36.
17. Черныш С.И. Аллокины (цитокиноподобные пептиды насекомых) как модуляторы иммунного ответа человека и других млекопитающих // Russian Journal of Immunology. - 2004. - Vol.9. - S.1. - P.36.
18. Черныш С.И., Ким С.И., Беккер Г. и др. Противовирусные и противораковые пептиды, полученные из насекомых // Доклады Национальной академии наук США. - 2002. - Т.9, - №.20. - Стр.12628-12632.
19. Шульженко А.Е., Зуйкова И.Н. Новое поколение противовирусной терапии при рецидивирующем простом герпесе. //Акушерство, гинекология. –Москва. – 2012. -№1. – с.3-10.;
20. Bae S., Oh K., Kim H., et al. The effect of alloferon on the enhancement of NK cell cytotoxicity against cancer via the up-regulation of perforin/granzyme B secretion. // Immunobiology. -2013 Aug. -218(8). –р.1026-33.
21. [Baquero-Artigao F](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Baquero-Artigao%20F%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28524216). Update on congenital and neonatal herpes infections: infection due to cytomegalovirus and herpes simplex. //[Rev Neurol.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28524216) -2017 May 17. -64(s03). –р.S29-S33.
22. Bothuyne-Queste E. et al. Is the bacterial vaginosis risk factor of prematurity? Study of a cohort of 1336 patients in the hospital of Arras // J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. -2012. -Vol. 41. -№3. -Р. 262–270.
23. Demographic Yearbook. https://unstats.un.org/unsd/demographic/products/dyb/dyb2.htm
24. Giakoumelou S., Wheelhouse N., Cuschieri K. et al. The role of infection in miscarriage // Hum. Reprod. Update. -2016. ­­-Vol. 22. -№1. -P. 116–133.
25. Gracie J.A., Robertson S.E., McInnes I.B. Interleukin-18. //J Leukoc Biol. -2003. -№ 73. -Р. 213–224.
26. [Kagan K.O](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Kagan%20KO%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28508343)., [Hamprecht K](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Hamprecht%20K%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28508343). Cytomegalovirus infection in pregnancy. //[Arch Gynecol Obstet.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28508343) -2017. -May 15.
27. Kuczer M., Pietruszka M., Kowalik-Jankowska T. Copper (II) complex formation processes of alloferon I with point mutation H1K; combined spectroscopic and potentiometric studies.// Journal of Inorganic Biochemistry. -2012. -111 (2012). –р.40-49.
28. Patel R., Alderson S., Geretti A. et all. European guideline for the management of genital herpes, 2010. //Int J STD AIDS. -2011 Jan. -22(1). Р.1-10.
29. Penta M., Lukic A., Conte M. P. et al. Infectious agents in tissues from spontaneous abortions in the first trimester of pregnancy // New Microbiol. -2003. -Vol. 26. -Р. 329–337.
30. Sen P., Barton S.E. Genital herpes and its management. //BMJ. -2007. -V.334. -p. 1048 - 1052.
31. United Nations. New York, Population and Vital Statistics Report (2015). https://unstats.un.org/unsd/demographic/products/vitstats/
32. World Health Statistics, WHO (2014) http: //www.who.int/gho/publications/world\_health\_statistics/2014/en/