Место интерферонкорригирующей терапии в лечении плацентарной недостаточности

Д.м.н., проф., зам. дир. Л.С. ЛОГУТОВА[1], д.б.н., проф., зав. лаб. В.В. МАЛИНОВСКАЯ[3], д.м.н., рук. отд. С.В. НОВИКОВА[1], асп. Е.А. АГАДЖАНОВА[2], врач Л.И. ИВАНЧУК[4], зав. отд. Л.В. ЧЕРНЯВСКАЯ[5]

Place of interferon-modulatory therapy in the management of placental insufficiency

L.S. LOGUTOVA, V.V. MALINOVSKAYA, S.V. NOVIKOVA, E.A. AGADZHANOVA, L.I. IVANCHUK, L.V. CHERNYAVSKAYA

[1]Московский областной НИИ акушерства и гинекологии (дир. — член-корр. РАМН, проф. В.И. Краснопольский), [2]кафедра акушерства и гинекологии ФУВ Московского областного научно-исследовательского клинического института им. М.Ф. Владимирского (зав. — член-корр. РАМН, проф. В.И. Краснопольский), [3]НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи (дир. — акад. РАМН, проф. А.Л. Гинцбург), Москва, [4]Московский областной перинатальный центр, [5]Центральная городская больница г. Ступино Московской области

В формировании плацентарной недостаточности (ПН) большую роль играет инфекция, передаваемая половым путем (ИППП). Она вызывает индукцию аутоиммунных процессов и депрессию иммунного ответа. Это снижает устойчивость фетоплацентарного комплекса (ФПК) к инфекционным агентам. В процессе противоинфекционной и противовирусной защиты организма важную роль играет система интерферона (ИФН). Препаратом выбора для проведения интерферонкорригирующей терапии у беременных является генно-инженерный препарат α_2-интерферон — Виферон, оказывающий интерферонкорригирующее и иммуномодулирующее действие. Разработаны схемы применения Виферона у беременных.

Ключевые слова: плацентарная недостаточность, инфекции, передаваемые половым путем, Виферон.

Sexually transmitted infection plays a large role in the development of placental insufficiency. It induces autoimmune processes and a depressed immune response. This diminishes the resistance of the fetoplacental complex to infectious agents. The interferon system plays an important role in the body's anti-infectious and antiviral protection. The genetic engineering α_2-interferon agent Viferon that has interferon- and immune-modulatory effects is the drug of choice for interferon-modulatory therapy in pregnant women. Viferon usage regimens have been developed for pregnant women.

Key words: placental insufficiency, sexually transmitted infections, Viferon.

Плацентарная недостаточность (ПН) — синдром, имеющий морфологические и функциональные проявления. К его основным морфологическим проявлениям можно отнести гипоплазию плаценты, редукцию сосудистого русла плаценты и отсутствие с его стороны компенсаторных реакций. Что касается функциональных проявлений, то это прежде всего церебральные повреждения плода. В настоящее время наиболее признанными механизмами этих повреждений являются гипоксически-ишемический и инфекционный [2].

Инфекционный процесс вызывает развитие ряда патологических и компенсаторно-приспособительных реакций в организме беременной женщины. К их числу относятся и депрессия иммунного ответа, и индукция аутоиммунных процессов. Это усугубляет патологическое влияние инфекции на организм матери и плода, создавая порочный круг [3]. В результате снижается устойчивость фетоплацентарного комплекса (ФПК) не только к агентам, вызвавшим инфекционный процесс, но и к условно-патогенным микроорганизмам.

В связи с тем что инфекция играет одну из главных ролей в формировании ПН и развитии гипоксии плода, все беременные должны быть обследованы на наличие инфекций, передаваемых половым путем (ИППП). После верификации возбудителя необходимо провести этиотропное лечение. Своевременное назначение этиотропной противоинфекционной терапии, коррекция иммунного гомеостаза и микробиоценоза во время беременности значительно повышают эффективность неспецифического лечения ПН и улучшают прогноз для жизни и здоровья будущего ребенка. Хронические очаги инфекции также следует санировать.

Для оценки эффективности корригирующих мероприятий проводится динамическое микробиологическое исследование: микроскопия мазков из влагалища и цервикального канала для идентификации флоры и выявления возбудителей ИППП, посевы содержимого влагалища для выявления условно-патогенных и патогенных микроорганизмов и количественной оценки лактофлоры, серологическое исследование на наличие антител классов M и G к

© Коллектив авторов, 2011

e-mail: vestnik-moniiag@yandex.ru

основным инфекциям семейства герпеса. Важно также обратить внимание на изменения таких характерных для внутриутробной инфекции клинических и ультразвуковых данных, как многоводие, гиперэхогенная взвесь в водах, гиперэхогенный кишечник, гепатоспленомегалия, наличие кальцификатов во внутренних органах у плода, кист сосудистых сплетений боковых желудочков головного мозга, вентрикуломегалии, пиелэктазии, гидронефроза, выпота в серозных полостях органов, а также на утолщение плаценты и расширение межворсинчатых пространств.

Известно, что течение и исход заболевания зависят от скорости включения в процесс противоинфекционной, в первую очередь противовирусной защиты организма — системы интерферона (ИФН).

Интерфероны — семейство белков, вырабатываемых клетками в ответ на вирусную инфекцию и другие стимуляторы. Они блокируют репликацию вирусов в других клетках и участвуют во взаимодействии между клетками иммунной системы. Различают 2 типа интерферонов: I тип — ИФН-α и -β, II тип — ИФН-γ. Интерфероны I типа оказывают противовирусный и противоопухолевый эффекты, в то время как интерферон II типа регулирует специфический иммунный ответ и реакции неспецифической резистентности.

Изучение функционирования системы ИФН имеет большое значение для уточнения ее роли в формировании акушерских и перинатальных осложнений при вирусно-бактериальных инфекциях, а также для выработки принципов и режимов интерферонкорригирующей терапии при беременности, осложненной ПН. Ввиду наличия множественных связей системы ИФН с иммунной, нервной и эндокринной системами показатели интерферонового статуса (ИФС), по-видимому, могут быть использованы как для оценки уровня неспецифической резистентности организма, так и для анализа целого комплекса адаптационных реакций.

Нарушение функционирования системы ИФН у беременных со смешанной УГИ, значительная частота перинатальных осложнений, в том числе ПН и внутриутробной инфекции (ВУИ), ассоциированных с нарушением интерфероногенеза, недостаточная эффективность традиционных методов лечения смешанных инфекций служат несомненным основанием для разработки вопросов интерферонотерапии в акушерстве.

На основе ИФН-α создан целый ряд лекарственных средств [1]. Среди них лишь Виферон официально разрешен к применению у беременных в III триместре беременности. В настоящее время фирма «Ферон» выпускает препарат Виферон, суппозитарии ректальные, в четырех дозировках: 150 000 МЕ, 500 000 МЕ, 1 000 000 МЕ, 3 000 000 МЕ. Кроме того, препарат находит применение в виде мази и геля. У беременных разрешено применение низкодозированных препаратов Виферона: 150 000 МЕ и 500 000 МЕ.

С учетом выявленной связи между нарушениями функционирования системы ИФН и осложненным течением беременности, включая нарушение адаптационных реакций ФПК, целесообразности проведения интерферонкорригирующей и иммунокорригирующей терапии системное применение интерферонотерапии в акушерской практике разработано и впервые использовано в МОНИИАГ [4].

Препаратом выбора для проведения интерферонкорригирующей терапии у беременных явился генно-инженерный α_2-интерферон — Виферон, ассоциированный с антиоксидантами — аскорбиновой кислотой и токоферола ацетатом.

При выработке принципов интерферонотерапии при вирусно-бактериальных инфекциях было выявлено, что ректальное применение Виферона способствует более длительной, чем внутривенное или внутримышечное введение препаратов рекомбинантных интерферонов, циркуляции ИФН в крови. Снижение уровня сывороточного ИФН через 12 ч после введения Виферона обосновывает необходимость его повторного введения. В первые 3—4 ч от введения Виферона действует непосредственно сам препарат, а второй подъем концентрации сывороточного ИФН обусловлен активацией эндогенной системы ИФН (рис. 1, 2). Иными словами, продукты метаболизма препарата, вероятно, играют роль индукторов ИФН и обусловливают вторую, более длительную фазу действия препарата.

При ведении беременности у женщин с ИППП для профилактики ВУИ, а также для лечения ФПН, как правило, формирующейся на фоне инфекционного поражения, Виферон применяется с высокой эффективностью. Это фармакологическое средство обладает интерферонстабилизирующими, иммуномодулирующими и антиоксидантными свойствами. Действие Виферона реализуется как посредством общего эффекта, так и локально.

Локальный эффект Виферона связан с восстановлением биоценоза влагалища: уменьшение колонизации родовых путей условно-патогенными микроорганизмами, вирусом простого герпеса (ВПГ) 2 типов, цитомегаловирусами, хламидиями, уреаплазмами.

Общий эффект препарата ассоциируется с повышением фагоцитарной активности лейкоцитов, коррекцией содержания иммуноглобулинов основных классов, влия-

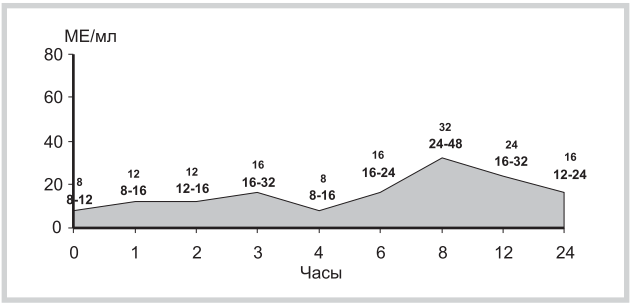


Рис. 1. **Изменение концентрации сывороточного ИФН у беременных при использовании Виферона-150 000 МЕ.**

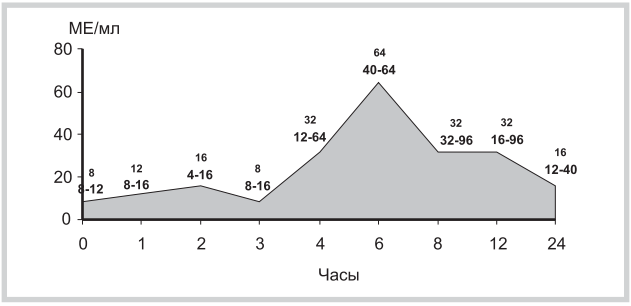


Рис. 2. **Изменение концентрации сывороточного ИФН у беременных при использовании Виферона-500 000 МЕ.**

нием на интерфероновый статус: нормализацией и увеличением выработки интерферонов.

Интерферон не оказывает отрицательное влияние на растущий организм плода. В зависимости от типа интерферонового статуса (ИС) могут быть предложены различные схемы оптимизации общего эффекта препарата. Если нет возможности исследовать тип ИС, то препарат назначается после 28 нед беременности по следующей схеме. Основной противовирусный и противомикробный курс предполагает назначение Виферона-500 000 МЕ в свечах по одной свече 2 раза в день в прямую кишку в течение 10 дней, затем по одной свече 2 раза в день 2 раза в неделю (30 свечей на курс). Каждые 4 нед проводят стабилизирующие курсы. С этой целью назначается препарат виферон, 150 000 МЕ по 1 свече 2 раза в день в течение 5 дней (10 свечей на курс).

Мероприятия, направленные на повышение колонизационной резистентности организма, в акушерской практике играют значительную роль в предотвращении целого ряда перинатальных и послеродовых осложнений. Виферон влияет на состояние влагалищного микробиоценоза.

Улучшение микробиоценоза влагалищного биотопа у беременных со смешанной УГИ, нарушенным интерфероногенезом и рядом патологических сдвигов ИС возможно лишь на фоне коррекции параметров неспецифической резистентности организма и иммуномодулирующей терапии.

В процессе терапии Вифероном, который оказывает интерферонкорригирующее и иммуномодулирующее действие, выявлены изменения микробиоценоза влагалища. Снижение степени колонизации условно-патогенной и патогенной флорой выявлялось при контроле наблюдений с ростом микроорганизмов в биотопе 10^5 КОЕ/мл и более. Применение одного курса Виферона-150 000 МЕ и Виферона-500 000 МЕ ассоциировалось со снижением степени колонизации на 2—3 порядка у 22,2 и 53,3% пациенток соответственно. Более значимое влияние на микробиоценоз влагалища оказывала терапия двумя курсами Виферона-500 000 МЕ, которая создавала благоприятную основу для локального применения препаратов эубиотического ряда.

Полученный результат свидетельствует о возможности улучшения микробиоценоза влагалища даже при использовании Виферона в качестве монотерапии и позволяет существенно снизить риск интранатального инфицирования плода при родоразрешении через естественные родовые пути.

Известно, что ИФН способен имитировать эндокринные эффекты многих гормонов, в том числе подобно АКТГ он может индуцировать синтез стероидных гормонов в культуре клеток, осуществляя эту функцию через свои собственные рецепторы. Увеличение концентрации кортизола у беременных на фоне виферонотерапии может быть использовано в качестве положительного эффекта при лечении беременных, страдающих аутоиммунными нарушениями.

Таким образом, в процессе виферонотерапии отрицательного влияния на гормональную функцию ФПК не выявлено. Повышение концентрации кортизола, по-видимому, связано с неспецифическим действием ИФН на материнский организм и должно учитываться при планировании иммунотерапии.

Итак, в лечении ПН особое место принадлежит интерферонкорригирующей терапии. Это позволяет воздействовать на иммунный гомеостаз и микробиоценоз влагалища, что в условиях распространения бактериально-вирусных инфекций, несомненно, играет важную роль, помогая реализации лечебно-профилактического аспекта фармакотерапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Караулов А.В., Калюжин О.В.* Иммунотропные препараты: принципы применения и клиническая эффективность. Приложение к журналу «Новая Аптека» 1 – 2007 2007; 140.
2. *Краснопольский В.И., Логутова Л.С., Гридчик А.Л. и др.* Фетоплацентарная недостаточность: Метод. рекоменд. МЗ МО. М 2005; 23.
3. *Краснопольский В.И., Тареева Т.Г., Малиновская В.В. и др.* Мониторинг беременных с вирусными инфекциями семейства герпеса: Медицинская технология МЗ РФ и МЗ МО. М 2006; 38.
4. *Тареева Т.Г.* Перинатальные аспекты смешанной урогенитальной инфекции (патогенез, прогнозирование, профилактика): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М 2000; 48.