Российский вестник акушера-гинеколога
2021, Т. 21, №5, с. 96-101
https://doi.org/10.17116/rosakush20212105196

Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist
2021, vol. 21, №5, pp. 96-101
https://doi.org/10.17116/rosakush20212105196

COVID-19 во время беременности: особенности течения и рациональная терапия с использованием препаратов рекомбинантного интерферона альфа-2b

© Е.Н. КРАВЧЕНКО[1], Л.В. КУКЛИНА[1], Е.М. ОВЧИННИКОВА[2], В.Ю. ЧЕБАКОВА[3], Е.Н. ВЫЖЛОВА[4], И.И. БАРАНОВ[5]

[1]ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет», Минздрава России, Омск, Россия;
[2]БУЗОО «Родильный дом №4», Омск, Россия;
[3]БУЗОО «Городской клинический перинатальный центр», Омск, Россия;
[4]ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. почетного академика Н.Ф. Гамалеи», Минздрава России, Москва, Россия;
[5]ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия

Цель исследования. Оценка эффективности и безопасности сочетанного применения препаратов интерферона альфа-2b в комплексе с антиоксидантами Виферон в форме суппозиториев ректальных 3 000 000 МЕ и геля для наружного и местного применения 36 000 МЕ/г в лечении беременных, больных новой коронавирусной инфекцией (НКИ) COVID-19.
Материал и методы. В исследование были включены 140 беременных с подтвержденным диагнозом НКИ COVID-19. Беременные были распределены в две группы по 70 человек в каждой: 1-я группа получала препараты Виферон и стандартную комплексную терапию; 2-я группа — только стандартную терапию. Оценку эффективности терапии проводили путем сравнительного анализа динамики симптомов заболевания, лабораторных показателей и исходов родов.
Результаты. Включение в схему стандартной комплексной терапии беременных с НКИ COVID-19 препаратов интерферона альфа-2b с антиоксидантным комплексом позволило добиться более быстрого купирования основных симптомов заболевания и развития стойкого противовирусного иммунного ответа. Значимое снижение уровня провоспалительного цитокина ИЛ-6 на фоне комплексной терапии препаратами Виферон (интерферон альфа-2b с антиоксидантами) является благоприятным прогностическим критерием восстановления после перенесенного заболевания. На основании анализа исходов родов в зависимости от проводимой терапии получены данные, подтверждающие эффективность и безопасность комплексной терапии с включением препаратов Виферон у беременных 1-й группы. Большая часть родов произошла в срок 38—40 нед, не зафиксировано перинатальных потерь. У беременных 2-й группы, получавших только стандартную терапию, зафиксирована антенатальная гибель плода в двух наблюдениях.
Заключение. Включение препаратов интерферона альфа-2b с антиоксидантами Виферон в форме ректальных суппозиториев и геля для наружного и местного применения в комплексную терапию беременных с COVID-19 способствует более быстрому купированию симптомов заболевания, развитию стойкого иммунного ответа и рождению новорожденных в удовлетворительном состоянии.

Ключевые слова: *новая коронавирусная инфекция COVID-19, беременность, интерферон альфа-2b.*

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:
Кравченко Е.Н. — https://orcid.org/0000-0001-9481-8812
Куклина Л.В. — https://orcid.org/0000-0002-1496-6450
Овчинникова Е.М. — https://orcid.org/0000-0001-7746-4434
Чебакова В.Ю. — https://orcid.org/0000-0003-0235-8431
Выжлова Е.Н. — https://orcid.org/0000-0003-3054-8694
Баранов И.И. — https://orcid.org/0000-0002-9813-2823
Автор, ответственный за переписку: Кравченко Е.Н. — e-mail: kravchenko.en@mail.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:
Кравченко Е.Н., Куклина Л.В., Овчинникова Е.М., Чебакова В.Ю., Выжлова Е.Н., Баранов И.И. COVID-19 во время беременности: особенности течения и рациональная терапия с использованием препаратов рекомбинантного интерферона альфа-2b. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2021;21(5):96–101. https://doi.org/10.17116/rosakush20212105196

COVID-19 in pregnancy: special characteristics of the course and rational therapy with recombinant interferon alfa-2b formulations

© E.N. KRAVCHENKO[1], L.V. KUKLINA[1], E.M. OVCHINNIKOVA[2], V.YU. CHEBAKOVA[3], E.N. VYZHLOVA[4], I.I. BARANOV[5]

[1]Omsk State Medical University, Omsk, Russia;
[2]Maternity hospital No. 4, Omsk, Russia;
[3]City Perinatal Clinical Center, Omsk, Russia;
[4]The National Research Center for Epidemiology and Microbiology named after Honorary Academician N. F. Gamaleya, Moscow, Russia;
[5]National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology Named after Academician V. I. Kulakov, Moscow, Russia

Objective. To evaluate the efficacy and safety of combined administration of interferon alfa-2b in combination with antioxidants, Viferon as rectal suppositories 3,000,000 IU and gel for topical use 36,000 IU/g in pregnant patients with new coronavirus infection (NCI) COVID-19.

Materials and methods. The study included 140 pregnant women with a confirmed diagnosis of COVID-19 NCI. Pregnant women were divided into two groups of 70 subjects each: Group 1 received Viferon and complex standard of care; Group 2 received standard of care only. The efficacy of therapy was evaluated by a comparative analysis of the course of disease symptoms, laboratory parameters, and birth outcomes.
Results. The addition of interferon alfa-2b with an antioxidant complex into the regimen of complex standard of care in pregnant women with NCI COVID-19 resulted in quicker relief of the main disease symptoms and development of a persistent antiviral immune response. Significant decrease in the level of proinflammatory cytokine IL-6 due to the complex therapy with Viferon (interferon alfa-2b with antioxidants) is a favorable prognostic index for recovery after the disease. Based on the analysis of birth outcomes depending on the therapy, the efficacy and safety of complex therapy with Viferon in Group 1 pregnant women was confirmed. Most of the births occurred at 38—40 weeks of gestation and no perinatal losses were recorded. In group 2 pregnant women receiving only standard of care, two cases of antenatal fetal death were recorded.
Conclusion. The addition of interferon alpha-2b with antioxidant, Viferon in the form of rectal suppositories and gel for topical use for COVID-19 treatment in pregnant women results in a quicker relief of symptoms, development of a sustained immune response and birth of infants with no abnormalities.

Keywords: *new coronavirus infection COVID-19, pregnancy, interferon alfa-2b.*

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:
Kravchenko E.N. — https://orcid.org/0000-0001-9481-8812
Kuklina L.V. — https://orcid.org/0000-0002-1496-6450
Ovchinnikova E.M. — https://orcid.org/0000-0001-7746-4434
Chebakova V.Yu. — https://orcid.org/0000-0003-0235-8431
Vyzhlova E.N. — https://orcid.org/0000-0003-3054-8694
Baranov I.I. — https://orcid.org/0000-0002-9813-2823
Corresponding author: Kravchenko E.N. — e-mail: kravchenko.en@mail.ru

TO CITE THIS ARTICLE:
Kravchenko EN, Kuklina LV, Ovchinnikova EM, Chebakova VYu, Vyzhlova EN, Baranov II. COVID-19 in pregnancy: special characteristics of the course and rational therapy with recombinant interferon alfa-2b formulations. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist = Rossiiskii vestnik akushera-ginekologa*. 2021;21(5):96—101. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/rosakush20212105196

Введение

11 февраля 2020 г. Международный комитет таксонометрии вирусов определил этиологию нового заболевания, возникшего в китайской провинции Хубей в конце 2019 г. и назвал ее коронавирус-2 с тяжелым респираторным синдромом (SARS-CoV-2), а Всемирная организация здравоохранения присвоила заболеванию, вызываемому новым коронавирусом, название COVID-19 [1]. Во всем мире зафиксированы 179 260 314 случаев инфицирования SARS-CoV-2 и 3 882 123 смерти, связанные с данной инфекцией. На 01.08.21 в РФ зафиксировано 6 312 185 случаев инфицирования SARS-CoV-2, среди них смертельных исходов — 160 137, выздоровевших — 5 640 783 человека [2].

Новая коронавирусная инфекция (НКИ) COVID-19 вызывает огромное беспокойство о здоровье беременных из-за физиологических изменений иммунитета во время беременности, восприимчивости будущей матери к респираторным инфекциям, повышенной потребности в кислороде и риска применения медикаментозной терапии во время беременности. Уровень смертности во время беременности при предыдущих пандемиях, включая пандемию испанского гриппа 1918 г., пандемию SARS-CoV и MERS, составлял 27—50%, 25—30% и 40% соответственно [3].

Систематический обзор и метаанализ 77 исследований показали, что в среднем уровень инфицированности беременных COVID-19 составляет 10% [4, 5]. С точки зрения клинических симптомов заболевание НКИ COVID-19 у беременных протекает аналогично таковому у небеременных женщин: в 40% наблюдений отмечается лихорадка, кашель — в 39%, одышка — в 13,2%, недомогание — в 13%, мышечные боли — в 10%, диарея — в 3,7%, боль в горле — в 3,4%, головная боль — в 40%, озноб — в 28%, потеря вкуса и запаха — в 16%. Однако беременные чаще нуждаются в госпитализации в отделения интенсивной терапии и чаще требуют проведения искусственной вентиляции легких или экстракорпоральной мембранной оксигенации. Основными факторами риска, связанными с тяжелым течением COVID-19 у беременных, являются сопутствующие заболевания матери (ожирение — высокий индекс массы тела, артериальная гипертензия, сахарный диабет).

Текущие данные свидетельствуют о том, что частица вируса SARS-CoV-2 использует для проникновения в клетку рецептор ACE2 (ангиотензинпревращающий фермент 2), являющийся функциональным рецептором на клетках альвеолярного эпителия и других клетках органов и тканей (легкие — 2%, сердце — 7,5% (миокард), 30% клеток подвздошной кишки, клетки почки — 4%, клетки мочевого пузыря — 2,4%) [6]. Рецептор ACE2 активно экспрессируется в плаценте (синцитиотрофобласт, цитотрофобласт, эндотелий и гладкие мышцы сосудов как вторичных, так и первичных ворсинок), яичниках, матке и влагалище [7]. Для обеспечения слияния S-белка SARS-CoV-2 с рецептором ACE2 необходимо присутствие TMPRSS2 (трансмембранной сериновой протеазы-2), которая обеспечивает расщепление вирусного S-белка и дальнейшее слияние между вирусной мембраной и клеточной мембраной хозяина. Именно совместная экспрессия генов ACE2 и TMPRSS2 необходима для инфицирования COVID-19 [8]. В исследовании [9] показано, что положительные по ACE2 и TMPRSS2 клетки присутствуют в трофэктодерме и плаценте человека на протяжении всей беременности, что указывает на восприимчивость этих тканей к инфекции SARS-CoV-2 и возможность внутриутробной инфекции плода [9].

В исследовании [10], проведенном на основании анализа 936 наблюдений беременных с диагностированным COVID-19, неонатальную инфекцию сразу после рождения или в течение 48 ч после рождения диагностировали

в 3,2% наблюдений. В отдельных исследованиях показана зависимость вероятности вертикальной передачи вируса SARS-CoV-2 от тяжести материнского заболевания [11].

Одним из существенных рисков при инфицировании НКИ COVID-19 у беременных является риск развития преждевременных родов. В среднем частота спонтанных преждевременных родов у беременных с COVID-19 составляет 6%. Высока частота госпитализации новорожденных, родившихся у матерей с COVID-19, в отделение интенсивной терапии — около 25% [5] У беременных с COVID-19 также высоко число наблюдений родоразрешения путем кесарева сечения, которое, по данным авторов [12], составляет от 67,2 до 94%.

Таким образом, высокая восприимчивость клеток плаценты к COVID-19 и связанная с этим повышенная вероятность вертикальной передачи вируса от матери к плоду, высокий риск спонтанных преждевременных родов у беременных с COVID-19 и риск развития тяжелой формы заболевания с необходимостью госпитализации в отделение интенсивной терапии требуют поиска рациональной терапии беременных с COVID-19, направленной на повышение благоприятных исходов родов. Препаратами выбора для терапии беременных с вирусными и вирусно-бактериальными инфекциями являются препараты рекомбинантного интерферона альфа-2b, разрешенные для применения у беременных женщин и детей, включая новорожденных и недоношенных. Учитывая данные литературы [13] о том, что для элиминации инфекции SARS-CoV-2 препаратами интерферона требуются более высокие концентрации интерферона альфа-2b, была разработана схема терапии беременных с использованием повышенных доз препаратов рекомбинантного интерферона альфа-2b Виферон, суппозитории ректальные и гель для наружного и местного применения.

Цель исследования — оценка эффективности и безопасности сочетанного применения препаратов Виферон (интерферона альфа-2b с антиоксидантами) в форме суппозиториев ректальных 3 000 000 МЕ и геля для наружного и местного применения 36 000 МЕ/г в лечении беременных, больных новой коронавирусной инфекцией COVID-19.

Материал и методы

В исследование были включены 140 беременных с подтвержденным диагнозом НКИ COVID-19, которые были распределены в две группы: 1-я группа — 70 пациенток, которые получали препараты Виферон — суппозитории ректальные и гель для наружного и местного применения по схеме и стандартную терапию; 2-я группа — 70 пациенток, которые получали только стандартную терапию в соответствии с методическими рекомендациями «Организация оказания медицинской помощи беременным, роженицам, родильницам и новорожденным при новой коронавирусной инфекции (COVID-19)», Версия 2 (28.05.20), утвержденными МЗ России. Больные 1-й группы получали Виферон в форме суппозиториев ректальных 3 000 000 МЕ по 1 суппозиторию два раза в сутки через каждые 12 ч в течение 10 дней и Виферон в форме геля для наружного и местного применения 36 000 МЕ/г по 4000 МЕ (полоска геля 0,5 см) 5 раз в сутки на поверхность слизистой оболочки носовых ходов тонким слоем в течение 10 дней на фоне стандартной терапии.

За всеми беременными осуществляли ежедневное наблюдение до выписки из стационара с проведением клинического осмотра, лабораторной и инструментальной диагностики. В дальнейшем после выписки из стационара все беременные оставались под наблюдением лечащего врача женской консультации.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью программы Microsoft Excel 2010 и Statistica (версия 6,0) с расчетом среднего арифметического и стандартного отклонения ($M \pm SD$). Сравнивались обследуемые группы с помощью проведения анализа четырехпольных таблиц с применением непараметрических статистических критериев. Статистически значимыми считались различия при вероятности ошибки $p<0,05$.

Результаты

В исследование были включены беременные на сроках гестации от 14 до 38 нед. В общем количестве преобладали пациентки III триместра беременности: 56 беременных с гестационным сроком 14—27 нед (II триместр) и 84 беременные со сроком 28—40 нед (III триместр). Преобладание среди пациенток, включенных в исследование, беременных III триместра сопоставимо с общими данными о заболеваемости беременных в различные сроки гестации. В целом группы пациенток были сопоставимы по срокам беременности: средний срок беременности пациенток, включенных в 1-ю группу, составил 27,7±7,3 нед (23—34 нед), во 2-ю группу — 30,2±7,3 нед (24,2—37 нед; $p=0,021$). Группы пациенток были сопоставимы по возрасту, росту и массе тела: в 1-й группе средний возраст составил 31,18±5,80 года (от 18 до 43 лет), средний рост — 164,25±6,32 см (от 150 до 182 см), средняя масса тела — 75,76±15,32 кг (от 49,5 до 119 кг). Во 2-й группе средний возраст составил 31,40±6,14 года (от 18 до 49 лет), средний рост — 164,04±6,56 см (от 150 до 178 см), средняя масса тела — 78,91±15,99 кг (от 54 до 132,5 кг). При анализе сопутствующих заболеваний было установлено, что экстрагенитальная патология в группах встречалась одинаково часто: у 33 беременных 1-й группы и у 35 2-й группы ($p=0,866$). При анализе акушерско-гинекологического анамнеза у беременных встречались различные варианты беременности с абортивным исходом, такие как неразвивающаяся беременность, самопроизвольный и медицинский аборт. В то же время разницы в частоте осложнений предыдущих беременностей и родов не выявлено: в 1-й группе осложнения предыдущих беременностей наблюдали в 24,3% случаев, во 2-й группе — в 25,7% ($p=1,000$).

Основными жалобами при поступлении у беременных были кашель, боли за грудиной, заложенность носа, насморк, нарушение обоняния, слабость, повышение температуры тела. Реже у беременных встречались другие симптомы: боль в горле, головная боль, одышка **(табл. 1)**.

Высыпаний на кожных покровах в группах не отмечалось. При поступлении сухой кашель встречался более, чем в 50% наблюдений. При анализе распространенности отдельных симптомов установлено, что в 1-й группе значимо больше пациенток жаловались на боль в горле, слабость, заложенность носа, нарушение обоняния. В целом группы были сопоставимы по клиническим проявлениям инфекции COVID-19. Данные осмотра на момент включения в исследование представлены в **табл. 2**.

У всех пациенток, включенных в исследование, анализ РНК SARS-CoV-2 методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в мазках со слизистой оболочки носоглотки был положительным. Также всем беременным проводились исследования на антитела IgM и IgG к коронавирусу SARS-CoV-2. Из 140 беременных, включенных в исследова-

Таблица 1. **Основные клинические симптомы COVID-19 у беременных обследованных групп**
Table 1. **Main clinical symptoms of COVID-19 in pregnant women of the study groups**

Симптом	1-я группа *n*=70 абс. (%)	2-я группа *n*=70 абс. (%)	*p*-value
Боль в горле	16 (22,9)	6 (8,6)	0,037
Кашель сухой сильный	56 (80,0)	46 (65,7)	0,087
Кашель влажный сильный	0 (0,0)	4 (5,7)	0,120
Кашель слабый	4 (5,7)	2 (2,9)	0,681
Одышка	6 (8,6)	6 (8,6)	1,000
Слабость	38 (54,3)	24 (34,3)	0,027
Головная боль	2 (2,9)	0 (0,0)	0,496
Заложенность носа	32 (45,7)	19 (27,1)	0,035
Ринит	11 (15,7)	24 (34,3)	0,019
Нарушение обоняния	27 (38,6)	15 (21,4)	0,042
Нарушение вкуса	5 (7,1)	6 (8,6)	1,000
Боль в животе	0 (0,0)	2 (2,9)	0,496
Диарея	0 (0,0)	1 (1,4)	1,000
Боли за грудиной	19 (27,1)	0 (0,0)	0,000

Таблица 2. **Результаты клинического осмотра пациенток обследованных групп**
Table 2. **Results of clinical examination of the patients of the study groups**

Показатель	1-я группа *n*=70 Me [25-й П; 75-й П]	2-я группа *n*=70 Me [25-й П; 75-й П]	1-я группа *n*=70 M±SD	2-я группа *n*=70 M±SD	*p*-value
АСД, мм рт.ст.	110,0 [110,0;120,0]	110,0 [110,0; 120,0]	112,0±10,8	113,6±9,4	0,114
АДД, мм рт.ст.	70,0 [70,0; 80,0]	70,0 [70,0; 80,0]	71,3±6,7	72,4±7,6	0,245
ЧСС в 1 мин	86,0 [84,0; 88,0]	86,0 [84,0; 90,0]	86,6±6,6	87,4±7,0	0,345
ЧД в 1 мин	18,0 [17,0; 18,0]	18,0 [18,0; 18,0]	17,6±1,4	18,3±1,6	0,000
Т, °С	37,3 [37,0; 37,6]	37,2 [37,0; 37,6]	37,3±0,5	37,3±0,5	0,425
SpO_2,%	97,0 [97,0; 98,0]	97,0 [97,0; 98,0]	97,0±1,3	97,0±1,5	0,289
ИМТ	45,1 [39,7; 51,4]	46,5 [41,0; 54,1]	46,2±9,2	48,1±9,2	0,112

Примечание. АСД — артериальное систолическое давление; АДД — артериальное диастолическое давление; ЧСС — частота сердечных сокращений; ЧД — частота дыхательных движений; SpO_2 — уровень насыщения крови кислородом; ИМТ — индекс массы тела.

ние, «ложноположительные» результаты на IgM были у 1 пациентки, «ложноотрицательные» — у 6 пациенток. Повышенный уровень IgM к SARS-CoV-2 (выше 0,8) в 1-й группе был выявлен у 29 беременных, что составило 41,4%, повышенный уровень IgG к SARS-CoV-2 (больше или равно 1,1) был выявлен у 9 (12,9%) беременных. Отмечено, что у пациенток с повышенным уровнем IgG одновременно отмечали повышение и IgM к SARS-CoV-2. Во 2-й группе повышенный уровень IgM к SARS-CoV-2 обнаружили у 49 (70%) беременных, положительный результат на IgG был отмечен у 25 (35,7%) беременных, одновременно антитела видов IgM и IgG определялись у 24 (34,2%) беременных.

При проведении инструментальной диагностики органов дыхания методом мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) чаще всего у беременных, включенных в исследование, выявляли поражения до 50% легких.

При сравнительной оценке продолжительности заболевания и скорости купирования основных его симптомов были получены данные, свидетельствующие о положительном влиянии включения препаратов Виферон в комплексную терапию больных инфекцией COVID-19 на фоне стандартной терапии. На 11-е сутки от начала лечения по окончании терапии клинические и лабораторные признаки выздоровления отмечены у 53 (75,7%) пациенток 1-й группы и только у 22 (31,4%) беременных 2-й группы (*p*=0,000), у остальных 17 пациенток (24,3%) в группе 1 и у 48 пациенток (68,6%) в группе 2 (*p*=0,000) отмечено улучшение состояния.

При анализе влияния проводимой терапии на отдельные симптомы заболевания COVID-19 также получены данные о более выраженном положительном влиянии комплексной терапии беременных препаратами интерферона альфа-2b с антиоксидантами Виферон по сравнению с применением стандартной терапии. При оценке продолжительности кашля в группах обследования на протяжении всего периода терапии показано, что в 1-й группе, получавшей стандартную терапию и препараты интерферона альфа-2b, на 6-й и 9-й день наблюдения значимо меньше проявлялся кашель, чем у больных 2-й группы, получавших только стандартную терапию. На 11-й день наблюдения в 1-й группе у 48 (68,6%) пациенток кашель купировался, во 2-й группе это произошло лишь у 37 (52,8%) пациенток **(табл. 3)**.

Статистическая разница также была выявлена между группами терапии при сравнении продолжительности ринита и заложенности носа **(рис. 1)**: в 1-й группе средняя продолжительность ринита составила 3 дня [3,0; 4,0], во 2-й группе — 5 дней [4,0; 5,0], *p*=0,003. Продолжительность заложенности носа в 1-й группе составила 4 дня [3,0; 4,0], а во 2-й группе —5 дней [4,0; 5,0], *p*=0,006.

При оценке влияния проводимой терапии на динамику основных маркеров воспаления, в частности, концен-

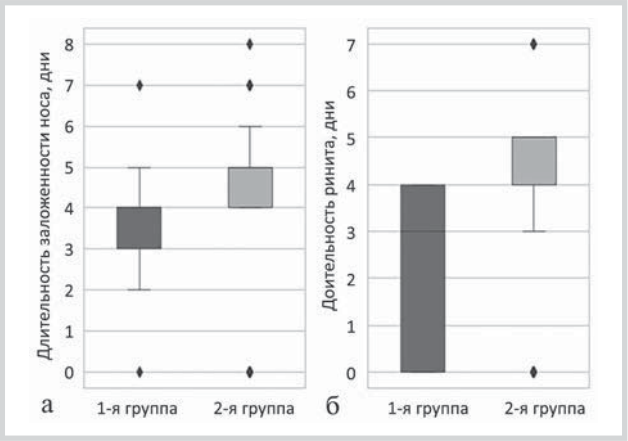

***Рис. 1*. Длительность заложенности носа (а) и ринита (б) у беременных обследованных групп.**

***Fig. 1*. Duration of nasal congestion (a) and rhinitis (b) in pregnant women of the study groups.**

трацию С-реактивного белка и провоспалительного цитокина ИЛ-6 также получены данные, свидетельствующие о преимуществе комплексной терапии препаратами интерферона альфа-2b по сравнению со стандартной терапией. На момент включения в исследование концентрация С-реактивного белка у больных обследуемых групп значимо не отличалась и составила 0,7±3,1 мг/л в 1-й группе и 0,4±1,5 мг/л во 2-й группе. По окончании терапии у всех беременных уровень С-реактивного белка снизился до пороговых значений определения — 0 мг/л.

Уровень провоспалительного цитокина ИЛ-6 при включении беременных в исследование в 1-й группе исходно был несколько выше, однако данное различие не было значимым. Но к окончанию терапии уровень ИЛ-6 был значимо ниже в 1-й группе по сравнению с таковым во 2-й группе **(рис. 2)**.

***Таблица 3*. Оценка влияния проводимой терапии на длительность кашля у беременных с COVID-19**

***Table 3*. Evaluation of the therapy effect on the cough duration in pregnant women with COVID-19**

День наблюдения	Число пациенток с купированным кашлем		Значимость, *p*
	1-я группа, *n*=70 абс. (%)	2-я группа, *n*=70 абс. (%)	
6-й	6 (8,6)	0 (0,0)	0,029*
9-й	27 (38,5)	13 (18,6)	0,031*
11-й	48 (68,6)	37 (52,8)	0,376*

Примечание. * — сравнение по точному тесту Фишера, $p<0,05$.

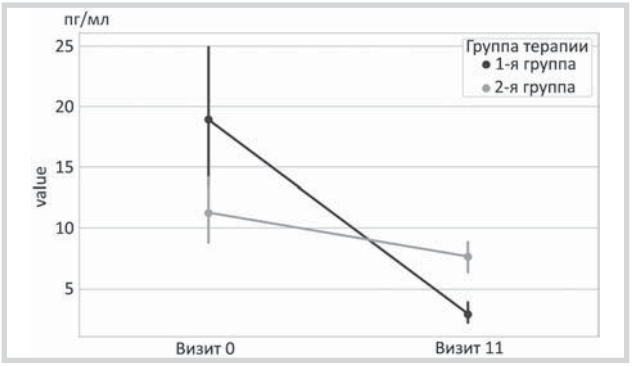

***Рис. 2*. Динамика уровня ИЛ-6 в обследованных группах.**

***Fig. 2*. Trends of IL-6 level in the study groups.**

Известно, что увеличение секреции провоспалительных цитокинов способствует запуску деструктивных механизмов и развитию неблагоприятных исходов болезни. В процессе исследования не было отмечено случаев гиперпродукции провоспалительных цитокинов при использовании препаратов интерферона альфа-2b. После терапии уровень провоспалительного цитокина ИЛ-6 у всех больных снижался, однако у больных 1-й группы, получавших стандартную терапию в сочетании с препаратами Виферон, снижение было статистически значимо более выраженным, чем у беременных 2-й группы.

При оценке выработки антител у пациенток в зависимости от проводимой терапии получены данные о положительном влиянии включения препаратов интерферона альфа-2b с антиоксидантами Виферон в форме ректальных суппозиториев и геля для наружного и местного применения в стандартную терапию беременных с COVID-19 **(табл. 4)**. У больных 1-й группы, получавших, кроме стандартной терапии, препараты интерферона альфа-2b, наблюдали более высокий уровень выработки антител класса IgG и более значимое снижение уровня IgM, что свидетельствует о развитии стойкого противовирусного иммунного ответа.

При анализе исходов родов в 1-й группе беременность доносили и родили в положенный срок 92,9% женщин, во 2-й группе — только 72,3% беременных. Преждевременные роды составили соответственно по группам 7,1 и 25,7%. При этом чаще наблюдались преждевременные роды в сроках 28—32 нед: 5,7% в 1-й группе и 14,3% во 2-й группе. Антенатальная гибель плода отмечена в 2 наблюдениях только у беременных из 2-й группы.

Заключение

Полученные данные подтверждают высокую клинико-иммунологическую эффективность сочетанного приме-

***Таблица 4*. Результаты количественного определения антител к SARS-CoV-2 у беременных обследованных групп в зависимости от проводимой терапии**

***Table 4*. Results of quantification of antibodies to SARS-CoV-2 in pregnant women in the study groups depending on the treatment**

Антитела	1-я группа (*n*=70)		2-я группа (*n*=70)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
IgM, г/л	6,4±7,7	2,6±3,2	10,5±7,0	8,3±5,8
IgG, г/л	0,9±1,0	3,4±3,3	1,6±1,5	2,8±2,1

нения препаратов Виферон, интерферона альфа-2b с антиоксидантами в форме ректальных суппозиториев и геля для наружного и местного применения в терапии новой коронавирусной инфекции COVID-19 у беременных на фоне стандартной терапии. У пациенток, получавших вместе со стандартной комплексной терапией препараты интерферона альфа-2b, достоверно сокращались сроки проявления катаральных явлений и общие сроки заболевания. Также отмечено положительное влияние препаратов интерферона альфа-2b на уровень провоспалительного цитокина ИЛ-6, что может быть благоприятным прогнозом с точки зрения восстановления от перенесенного заболевания в дальнейшем. В процессе лечения препаратами интерферона альфа-2b значимо больше снижался уровень иммуноглобулинов класса IgM и увеличивался уровень IgG, что коррелировало с сокращением общей продолжительности заболевания и свидетельствовало о развитии стойкого иммунного ответа. Отмечено также, что у беременных, получавших стандартную терапию и препараты Виферон, основное число родов произошло в срок и не зафиксировано случаев антенатальной гибели плода. В группе больных, получавших только стандартную терапию, значимо меньше родов произошло в срок, и у двух беременных зафиксирована антенатальная гибель плода в сроке 26 нед.

Отмечена хорошая переносимость терапии препаратами Виферон (суппозитории ректальные и гель для наружного и местного применения), что позволяет рассматривать предложенную схему терапии беременных с COVID-19 как перспективную, эффективную и безопасную.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования — Е.Н. Кравченко, И.И. Баранов

Сбор и обработка материала — Л.В. Куклина, Е.М. Овчинникова, В.Ю. Чебакова, Е.Н. Выжлова

Написание текста — Е.Н. Кравченко, Л.В. Куклина

Редактирование текста — Е.Н. Кравченко, Е.Н. Выжлова, И.И. Баранов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Participation of authors:

Concept and design of the study — E.N. Kravchenko, I.I. Baranov

Data collection and processing — L.V. Kuklina, E.M. Ovchinnikova, V.Yu. Chebakova, E.N. Vyzhlova

Text writing — E.N. Kravchenko, L.V. Kuklina

Editing — E.N. Kravchenko, E.N. Vyzhlova, I.I. Baranov

The authors declare no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-(covid-2019)-and-the-virus-that-causes-it
2. https://www.worldometers.info/coronavirus/
3. Schwartz DA, Graham AL. Potential maternal and infant outcomes from (Wuhan) Coronavirus 2019-nCoV infecting pregnant women: lessons from SARS, MERS, and other human coronavirus infections. *Viruses*. 2020;12^2:194. https://doi.org/10.3390/v12020194
4. Sutton D, Fuchs K, D'Alton M, Goffman D. Universal screening for SARS-CoV-2 in women admitted for delivery. *N Engl J Med*. 2020;382:22:2163-2164. https://doi.org/10.1056/NEJMc2009316
5. Allotey J, Stallings E, Bonet M, Yap M, Chatterjee S, Kew T, Debenham L, Llavall AC, Dixit A, Zhou D, Balaji R, Lee SI, Qiu X, Yuan M, Coomar D, Sheikh J, Lawson H, Ansari K, Wely M, Leeuwen E, Kostova E, Kunst H, Khalil A, Tiberi S, Brizuela, Broutet VN, Kara E, Kim CR, Thorson A, Oladapo OT, Mofenson L, Zamora J, Thangaratinam S. Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: living systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2020;370:m3320. https://doi.org/10.1136/bmj.m3320
6. Yuki K, Fujiogi M, Koutsogiannaki S. COVID-19 pathophysiology: a review. *Clin Immunol*. 2020;215:108427. https://doi.org/10.1016/j.clim.2020.108427
7. Jing Y, Run-Qian L, Hao-Ran W, Hao-Ran C, Ya-Bin L, Yang G, Fei C. Potential influence of COVID-19/ACE2 on the female reproductive system. *Mol Hum Reprod*. 2020;26:6:367-373. https://doi.org/10.1093/molehr/gaaa030
8. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, Schiergens S T, Herrler G, Nai-Huei Wu, Nitsche A, Müller MA, Drosten Ch, Pöhlmann S. SARS-CoV-2 Cell Entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*. 2020;181:2:271-280. https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052
9. Cui D, Liu Y, Jiang X, Ding C, Poon LC, Wang H, Yang H. Single-cell RNA expression profiling of SARS-CoV-2-related ACE2 and TMPRSS2 in human trophectoderm and placenta. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2021;57:2:248-256. https://doi.org/10.1002/uog.22186
10. Kotlyar A, Grechukhina O, Chen A, Popkhadze S, Grimshaw A, Tal O, Taylor HS, Tal R. Vertical transmission of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2020; 224:1:35-53.e3. https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.07.049
11. Penfield CA, Brubaker SG, Limaye MA, Lighter J, Ratner AJ, Thomas KM, Meyer JA, Roman AS. Detection of SARS-COV-2 in placental and fetal membrane samples. *Am J Obstet Gynecol. MFM*. 2020;2;3:100133. https://doi.org/10.1016/j.ajogmf.2020.100133
12. Yan J, Guo J, Fan C, Juan J, Yu X, Li J, Feng L, Li Ch, Chen H, Qiao Yu, Lei D, Wang C, Xiong G, Xiao F, He W, Pang Q, Hu X, Wang S, Chen D, Zhang Y, Poon LC, Yang H. Coronavirus disease 2019 in pregnant women: a report based on 116 cases. *Am J Obstet Gynecol*. 2020;223:1:111.e1-111e14. https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.04.014
13. Mantlo E, Bukreyeva N, Maruyama J, Paessler S, Huang C. Antiviral activities of type I interferons to SARS-CoV-2 infection. *Antiviral Res*. 2020;179:104811. https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104811

Поступила 10.08.2021
Received 10.08.2021
Принята к печати 19.08.2021
Accepted 19.08.2021