

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

МОСКОВСКИЙ ОБЛАСТНОЙ
НИИ АКУШЕРСТВА И ГИНЕКОЛОГИИ

УТВЕРЖДЕНО
Председателем секции
по акушерству и гинекологии
УС Минздрава России
член.-корр. РАМН, д.м.н.
профессором
В.И. Краснопольским
28 ноября 2002 г.

**СИСТЕМА ИММУНОКОРРЕКЦИИ ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ
ИНФЕКЦИОННО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ
У БЕРЕМЕННЫХ.**

Пособие для врачей

Москва 2002 г.

АННОТАЦИЯ

Пособие для врачей посвящено одной из самых актуальных проблем современного акушерства – повышению эффективности лечения инфекционно-воспалительных заболеваний у беременных, обеспечивающего снижение частоты акушерских и перинатальных осложнений.

В пособии представлена система иммунокоррекции, заключающаяся в комплексном использовании посиндромного и перинатального подходов к медикаментозной и афферентной терапии, позволяющих повысить неспецифическую резистентность организма беременных с ИВЗ, уменьшить неблагоприятное влияние инфекций и сопутствующих нарушений иммунного гомеостаза на рост и развитие плода, оптимизировать терапию инфекционно-воспалительных заболеваний и предотвратить тяжелые акушерские и перинатальные осложнения.

Пособие предназначено для врачей акушеров-гинекологов стационаров и женских консультаций, клинических ординаторов и врачей-интернов.

Составители:

чл.-корр. РАМН, профессор В.И. Краснопольский

д.м.н. Т.Г. Тареева

д.б.н., профессор В.В. Малиновская

к.м.н. И.И. Ткачева

к.м.н. И.О. Шугинин

к.м.н. А.В. Микаелян

к.м.н. И.Г. Никольская

к.м.н. А.В. Федотова

к.м.н. И.И. Бочарова

к.м.н. С.А.Витушко

к.м.н. Т.С. Будыкина

к.м.н. М.А. Чечнева

асп. А.А. Ефанов

асп. Н.В. Бирюкова

асп. К.Г. Минасян

ВВЕДЕНИЕ.

Удельный вес инфекционных и инфекционно-воспалительных заболеваний (ИВЗ) в общей патологии человека составляет около 70% от всех заболеваний, регистрируемых в популяции. Проблемы инфекционно-воспалительных заболеваний и их лечения при беременности, включая антенатальную охрану плода, остается чрезвычайно важной для практического здравоохранения, несмотря на достижения в области фармакологии, микробиологии, инфектологии, иммунологии и акушерства в целом. Актуальность проблемы связана с особенностями течения ИВЗ при беременности: преимущественно инapparантным течением заболевания, отсутствием параллелизма между тяжестью инфекционного процесса у матери и инфицированием плода, частым сочетанием нескольких очагов хронической инфекции, смешанным характером инфекции, нарушением колонизационной резистентности организма (дисбактериозы). Не выявлено четкой взаимосвязи между обострением хронических ИВЗ и фактом беременности; определение лидирующего патогена и этиологически значимого микроорганизма является, как правило, затрудненным. Хронические ИВЗ создают неблагоприятный фон для развития акушерских и перинатальных осложнений. Особенности гестационного иммунитета, развитие транзиторных или стойких иммунопатологических реакций при хронических ИВЗ у беременных с одной стороны, и связь нарушений иммунного гомеостаза с акушерскими и перинатальными осложнениями с другой стороны, определяют целесообразность проведения иммунокорригирующей терапии при ИВЗ у беременных.

В настоящем пособии представлена универсальная система иммунокоррекции, разработанная на основании собственного многолетнего опыта авторов пособия и новых данных клинико-иммунологических исследований.

ОПИСАНИЕ МЕТОДА

ПОКАЗАНИЯ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ МЕТОДА.

Метод применяется у беременных с хроническими инфекционно-воспалительными заболеваниями.

Противопоказания к применению метода определяются с учетом индивидуальной непереносимости отдельных медикаментозных препаратов, при этом общий подход к диагностике и тактике ведения пациенток противопоказаний не имеет.

МАТЕРИАЛЬНО-ТЕХНИЧЕСКОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ МЕТОДА

Используемая аппаратура:

- анаэрогат АЭ-01 для культивирования микроорганизмов в анаэробных и микроаэрофильных условиях, АО "НИКИ МЛТ" (г. Санкт-Петербург) N 95/311-151
- антитела диагностические для выявления антигенов *Chlamidia trachomatis* методом непрямой иммунофлуоресценции, сухие (хламидоскан), (Россия), N 92/353/20
- тест-система иммуноферментная для выявления антител к вирусу простого герпеса, «Ниармедик» (Россия), 88/37/1
- гамма-счетчик медицинский «Визард 1470» для радиоиммунологического определения гормонов фето-плацентарной системы, фирма «ВАЛЛАК ОЙ» (Финляндия), N 94/6;
- анализатор биохимический спектрофотометрический «Амерлайт», фирмы «Амершам Интернейшнел» (Великобритания) N 90/196
- аппарат ультразвуковой диагностический "Акусон -128XP" фирмы "Акусон Корпорейшн" (США) N 92/38;

- устройство безаппаратного мембранного плазмафереза ПФМ-СБ (АО «Тефил», АО «Оптика» Санкт - Петербург) рег.№ 97/17/59

- набор ЭЛИ-П-ТЕСТ (от ELISA-detected Probability of Pathology in Pregnancy) для определения естественных регуляторных аутоантител класса Ig G, участвующих в процессах эмбрио- и морфогенеза и взаимодействующих с белками ОБМ, S100, АСВР 14/18 и МР-65 в сыворотке крови методом твердофазного иммуноферментного анализа, медико-экологический фонд «Чернобыль-тест», N 98/219-35-1.

- наборы реагентов для иммуноферментного определения маркеров TORCH, Хоффман – ЛяРош № 97/1524 Швейцария.

- антитела к двуспиральной ДНК, антитела к кардиолипину IGG:IGM, антитела к протромбину, ревматоидный фактор, анти - ANCA combi, Orgentec, группа компаний “Биохиммак” № 98/1489, Германия

- набор реагентов для иммуноферментных исследований, Биомерика инк., США 99/7

- стандартное оборудование и реактивы клинической, вирусологической и бактериологической лаборатории.

Для лечения пациентов следует иметь в наличии:

- иммуномодулирующие препараты: иммуноглобулин человеческий № 94/161/110, виферон в виде свечей для ректального применения (№ 96/432/5) и мази (№ 98/118/7)

- препараты лактофлоры: бифидум-бактерин № 94/161/162, лактобактерин № 94/161/278.

ТЕХНОЛОГИЯ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕТОДА

Система иммунокоррекции при хронических ИВЗ у беременных базируется на соблюдении следующих принципов:

1. Клинико-микробиологическая оценка характера инфекционно-воспалительного заболевания с уточнением этиологически значимого микроорганизма при смешанных инфекциях или сочетании нескольких локусов инфекции.
2. Прогнозирование течения инфекционно-воспалительного заболевания во время беременности и его влияния на функцию ФПК (специфическое и неспецифическое).
3. Формирование индивидуальной программы иммунокоррекции с позиции посиндромного подхода.
4. Выработка программы терапии с позиции перинатального подхода.

Клинико-микробиологическая оценка характера инфекционно-воспалительного заболевания с уточнением этиологически значимого микроорганизма при смешанных инфекциях или сочетании нескольких локусов инфекции.

Проводится исследование содержимого цервикального канала и мочи с использованием стандартных микробиологических методов для определения характера микробной колонизации, включая нормальную лактофлору и внутриклеточные микроорганизмы (хламидии, микоплазмы, уреоплазмы, вирусы простого герпеса 1 и 2 типа, цитомегаловирус). В крови определяются специфические противомикробные антитела классов М и G (при первом посещении, при положительном прогнозе на внутриутробную инфекцию). Также целесообразно изу-

чение микрофлоры жедудочно-кишечного тракта (при рецидивирующем бактериальном вагинозе и влагалищном кандидозе, клинических симптомах кишечного дисбактериоза), а также флоры носоглотки и отделяемого из бронхов при ХНЗЛ.

При наличии клинико-лабораторных признаков внутриутробной инфекции (многоводие, утолщение и отек плаценты, увеличение размеров живота и изменения в органах плода по данным УЗИ, в сочетании с гипоксией плода, нарушением гормональной функции ФПК). Наиболее информативным является микробиологическое исследование околоплодных вод, полученных при помощи амниоцентеза.

Прогнозирование течения инфекционно-воспалительного заболевания во время беременности и его влияния на функцию ФПК (специфическое и неспецифическое).

Прогнозирование осуществляется с учетом комплекса микробиологических данных в сочетании с оценкой общей иммунореактивности по уровню продукции естественных регуляторных антител (ЭЛИП-тест) в сочетании с комплексной оценкой функции ФПК. При выявлении аномальной продукции антител (ниже -25 усл.ед. или более 40 усл.ед.) и внутриутробном страдании плода, отягощенном акушерском анамнезе (синдром потери плода, преждевременная отслойка плаценты, тяжелый гестоз, гипотоническое кровотечение) определяется продукция патологических аутоантител (волчаночного антикоагулянта, суммарных тел к фосфолипидам, антител к кардиолипину, двуспиральной ДНК, коллагену и др.), оценка интерфероногенеза.

а) благоприятный прогноз формируется при нормальной продукции естественных регуляторных аутоантител в условиях двукратного контроля с промежутком 4-6 недель

б) неблагоприятный прогноз течения ИВЗ базируется на данных о сниженной иммунной реактивности (ниже -20 усл.ед.), умеренном угнетении интерферогенеза (сывороточный интерферон-4 МЕ/мл, интерферон альфа $-32-64$ МЕ/мл, интерферон-гамма $-16-32$ МЕ/мл) в сочетании с осложненным течением беременности.

При данных патологических изменениях возможно присоединение острых интеркуррентных инфекций, бактериальных инфекций, вызванных условнопатогенной или госпитальной микрофлорой, обострение хронических бактериальных инфекций.

При сочетании низкой иммунореактивности и угнетения гамма-функции системы интерферона (гамма-интерферон меньше 16 МЕ/мл) со второго триместра беременности прогнозируется высокий риск внутриутробной инфекции.

в) неблагоприятный прогноз на развитие ФПН в результате реализации иммунопатологических реакций (высокая иммунореактивность по данным ЭЛИП-теста 40 усл.ед. и больше, продукция патологических аутоантител) составляется при частой реактивации вирусного компонента ИВЗ с формированием транзиторного или стойкого аутоиммунного компонента.

В сроки $12-14$, 22 , $30-32$ и 37 недель гестации при исследовании гормонов фето-плацентарного комплекса (плацентарный лактоген, прогестерон, эстриол, кортизол) и альфа-фетопротеина при указанном варианте прогноза выявляются изменения продукции гормонов преимущественно в виде реакции напряжения (показатели 150% нормы и выше).

Для формирования программы иммунокоррекции учитывают **свойства используемого препаратов и методов терапии**

1. *Виферон* состоит из рекомбинантного альфа-2в интерферона и комплекса антиоксидантов (токоферола ацетат и аскорбиновая кислота), усиливающих противовирусную активность препарата и обладающих мембраностабилизирующим действием. В акушерской практике применяются виферон-1 (содержит 150 тыс МЕ интерферона, 2,5 мг токоферола ацетата, 15 мг аскорбиновой кислоты) и виферон-2 (содержит 500 тыс МЕ интерферона, 2,5 мг токоферола ацетата и 22 мг аскорбиновой кислоты) в виде ректальных свечей.

Виферон обладает антивирусной и иммуномодулирующей активностью. При воздействии интерферона в организме усиливается активность естественных киллеров, Т-хелперов, цитотоксических Т-лимфоцитов, фагоцитарная активность, интенсивность дифференцировки В-лимфоцитов. Эти свойства позволяют препарату участвовать в процессе элиминации возбудителя, предупреждении заражения и возможных осложнений путем непосредственного ингибирования репликации и транскрипции (антивирусный, антихламидийный эффекты). Посредством иммуномодулирующей активности интерферона осуществляется нормализация иммунного статуса. В зависимости от дозы препарата возможно увеличение концентрации иммуноглобулина G при его недостаточной продукции и нормализации данного показателя при повышенной выработке. Одним из эффектов виферонотерапии является улучшение микробиоценоза влагалища (увеличение частоты обнаружения лактобактерий), что создает благоприятные условия для применения пробиотиков.

Препарат применяется также в виде мази, содержащей 40 тыс. ед./г, токоферола ацетат 2,1-2,9 мг/г на ланолин-вазелиновой основе.

2. Иммуноглобулин человеческий для внутривенного введения

Препарат оказывает иммуностимулирующее действие, повышая содержание в организме антител. Содержит широкий спектр опсонизирующих и нейтрализующих антител против бактерий, вирусов и других возбудителей. Повышает фагоцитоз, нейтрализует микробные антигены и аутоантитела, стимулирует пролиферацию и созревание иммунокомпетентных клеток, контролирует выброс про- и противовоспалительных медиаторов, подавляет вызванные активированными факторами комплемента разрушения клеток и тканей. При нормальном содержании Ig G в сыворотке крови период биологического полувыведения препарата составляет в среднем 21 день. У пациенток с первичной гипоглобулинемией период полувыведения составляет 32 дня. Противопоказан при гиперчувствительности к иммуноглобулинам человека, особенно у больных с дефицитом Ig A за счет образования к нему антител.

3. Препараты, содержащие бифидо- и лактобактерии (пробиотики), используют в комплексной иммунорригирующей терапии для восстановления или профилактики нарушений колонизационной резистентности организма. Содержащиеся в препаратах микроорганизмы обладают способностью реагировать со скоплениями лимфоидной ткани, ассоциированными со слизистыми оболочками (лимфоциты Пейеровых бляшек тонкой кишки, лимфоидные фолликулы аппендикса, миндалины глотки, лимфоидные фолликулы подслизистого слоя верхних дыхательных путей и бронхов, мочеполового тракта). Данные лимфоидные образования участвуют в формировании иммунного ответа путем активации В-лимфоцитов. Кроме того, указанные препараты являются антагонистами широкого спектра патогенной и ус-

ловно-патогенной микрофлоры, способствуя восстановлению микробиоценозов, повышают неспецифическую резистентность организма.

4. *Плазмаферез* является эффективным методом лечения нарушений иммунного гомеостаза у беременных с инфекционно-воспалительными заболеваниями. Наряду с выраженным иммунокорригирующим и дезинтоксикационным действием плазмаферез влияет на систему свертывания крови, приводя к снижению гемостатического потенциала, что особенно важно в связи с наличием у ряда таких больных проявлений хронического синдрома ДВС. Указанные терапевтические эффекты плазмафереза обусловлены не только элиминацией из организма иммунных комплексов и токсинов. Немаловажную роль играет деплазмирование клеток и деблокирование их рецепторного аппарата, что приводит к повышению эффективности проводимой лекарственной терапии. Благоприятное влияние оказывает и кратковременная кровопотеря небольшого объема, возникающее при проведении этой процедуры и вызывающее мобилизацию синтеза белка, гемоглобина, а также оказывающее дренирующий эффект с выведением токсинов из тканей в кровеносное русло. В широкой сети лечебных учреждений удобно проводить мембранный безаппаратный плазмаферез с использованием плазмафильтра ПФМ-800. Эта методика не требует сложной и дорогостоящей аппаратуры, проста в выполнении. Курс лечения включает 3-5 процедур, которые проводят 2 раза в неделю. За один сеанс удаляют 600-700 мл плазмы. Контроль за эффективностью проводимого лечения осуществляется путем исследования клинического и биохимического анализов крови, гемоста-

зиограммы, клинической оценки состояния больной, ультразвукового и мониторингового наблюдения за состоянием плода.

Формирование программы индивидуальной коррекции с позиции посиндромного подхода.

Схемы иммунокоррекции сформированы с учетом программируемого результата, основанного на дозозависимости эффектов лечения, с одной стороны и наиболее часто встречающимися вариантами нарушений иммунного гомеостаза у беременных с ИВЗ, с другой стороны.

1. Генитальный герпес

Типичная форма

а) в 28-30 недель назначают виферон-2 по 1 свече через 12 часов -20 свечей, затем по 1 свече через 12 часов дважды в неделю -10 свечей

- или:

по 1 свече через 12 часов - 10 свечей дважды в сутки через сутки

по 1 свече дважды в сутки через сутки - 10 свечей

по 1 свече два раза в сутки дважды в неделю -10 свечей

Представленная схема виферонотерапии является основным противовирусным, противомикробным курсом. В указанном режиме виферон назначается также в более ранние сроки гестации или повторяется в 34-36 недель беременности при клинико-лабораторных симптомах внутриутробной инфекции.

б) далее назначают виферон - 1 по свече каждые 12 часов -10 свечей на курс через каждые 4-6 недель (профилактические стабилизирующие курсы)

По индивидуальным показаниям (отягощенный акушерский анамнез, осложненное течение беременности) виферон назначают с 12 недель беременности под контролем интерферонового статуса в сочета-

нии с определением продукции регуляторных аутоантител (ЭЛИП-Тест), оценкой гормональной функции ФПК.

Локальная терапия.

Мазь виферон применяют на область герпетических высыпаний тонким слоем 4-5 раз в сутки до окончания рецидива. При рецидивах генитального герпеса 1 раз в 4-6 недель и чаще рекомендуется перманентное применение препарата. Сроки гестации не ограничены.

Атипичная форма генитального герпеса

Основной противовирусный курс (см. типичная форма) назначают в 28-30 недель при наличии лабораторного подтверждения персистенции или активации герпес-вируса (выделении антигена культуральным или ПЦР-методом в цервикальном канале, моче в сочетании с ростом антител класса Ig G или выявлении Jg M антител.

-профилактические курсы с использованием виферона-1 по 1 свече дважды в сутки по 10 свечей через каждые 4-6 недель.

Локальная терапия с применением мази виферон используется при доказанной персистенции герпес-вируса при наличии цервицита, кольпита.

Иммуноглобулин для внутривенного введения используется при любой форме генитального герпеса в случае первичной (острой) инфекции или первой манифестации непервичного генитального герпеса, симптомах ВУИ за 4-6 недель до предполагаемого срока родов.

В остальных случаях при назначении иммуноглобулина ожидаемая польза должна превышать риск возможных осложнений (аллергическая и пирогенная реакции, выработка антител – антииммуноглобулинов, обострение инфекции). Применяют 200-400

мг иммуноглобулина G на кг массы тела беременной на курс, внутривенно капельно по 25 мл (1,25 г Jg G) 1 раз в 2 дня.

Наряду с профилактическим применением виферона-1 (см. выше) назначают препараты лактофлоры в виде бифидум-бактерина или лактобактерина не менее 15 доз в сутки длительностью 2 недели, ацилакт или лактобактерин вагинально. При клинических симптомах кишечного дисбактериоза, сопутствующем бактериальном вагинозе или влагалищном кандидозе с рецидивирующим течением показано микробиологическое исследование флоры желудочно-кишечного тракта с последующей индивидуальной коррекцией.

Плазмаферез при генитальном герпесе применяют при клинико-лабораторных симптомах внутриутробной инфекции, сопутствующих аутоиммунных нарушениях (персистенция волчаночного антикоагулянта, суммарных антифосфолипидных антител, антител к двуспиральной ДНК, кардиолипину), признаках хронического ДВС (повышение уровня растворимых мономеров фибрина, выявляемого положительным этаноловым или протаминсульфатным тестом, в сочетании с хронометрической гиперкоагуляцией : укорочение времени свертывания, времени рекальцификации или активированного частичного тромбопластинового времени).

2) Цитомегаловирусная инфекция

Тактика виферонотерапии аналогична лечению атипичной формы генитального герпеса.

При оценке фактора персистенции ЦМВ у пациенток с заболеваниями почек (хронический пиелонефрит) в том числе вторичные его формы на фоне урологических заболеваний, аномалий развития , а

также при наличии гломерулонефрита, особое внимание уделяют исследованию осадка мочи (выделение антигена).

Иммуноглобулин для внутривенного введения используют в случае первичной («острой») ЦМВ или клинико-лабораторных симптомах ВУИ, сопровождающихся поражениями внутренних органов плода (вентрикуломегалия, патология почек, гепатоспленомегалия, кальцинаты в сосудистых сплетениях желудочков головного мозга и т.д.), если нет показаний к прерыванию беременности. Схема применения препарата аналогична таковой при герпетической инфекции.

Препараты лактофлоры для профилактики и коррекции колонизационной резистентности организма назначаются по вышеуказанной схеме.

Показания к плазмаферезу при цитомегаловирусной инфекции аналогичны таковым при генитальном герпесе.

3) Урогенитальный хламидиоз (УГХ)

При неосложненном течении беременности назначают виферон-1 по 1 свече через 12 часов (10 свечей), далее по 1 свече дважды в сутки (10св.) через день. Терапию вифероном по данной схеме сочетают с курсом этиотропной антибактериальной терапии.

При наличии клинико-лабораторных симптомов ВУИ, необходимости проведения повторных курсов, сопутствующем гестационном пиелонефрите назначают виферон-2 по 1 свече 2 раза в день- 20 свечей, далее по 1 св. 2 раза в день дважды в неделю (10 свечей). Учитывая противохламидийное действие виферона, возможно использование монотерапии этим препаратом при поливалентной аллергии к антибиотикам. Целесообразность повторных курсов определяется динамикой клинико-лабораторных показателей.

После курсов антибактериальной терапии и перед родоразрешением проводится нормализация микрофлоры влагалища препаратами лактофлоры по вышеуказанной схеме.

Плазмаферез применяют в случаях выявления внутриутробной инфекции, подтвержденных клинико-лабораторными данными или формировании аутоиммунного процесса по типу синдрома Рейтера..

4) Микоплазменная и уреоплазменная инфекция, бактериальный вагиноз.

При рецидивирующем бактериальном вагинозе в комплексе терапии назначают виферон-1 по 1 свече 2 раза в день (10 свечей) , далее по 1 свече 2 раза в день через день (10 свечей). Каждые 4-6 недель повторяют виферонотерапию по схеме по 1 свече 2 раза в день через день.

При выявлении микоплазм, уреоплазм в урогенитальном тракте при наличии клинических симптомов воспаления и/или ВУИ назначают виферон-2 (противомикробный курс) по 1 свече 2 раза в день (20 свечей), затем по 1 свече дважды в неделю (10 свечей)

через 4 недели - иммунокорректирующий курс:

виферон-1 по 1 свече 2 раза в день 5 дней с повтором курса по той же схеме через 5 дней.

Применение препаратов лактофлоры является обязательным с целью восстановления колонизационной резистентности организма (ацилакт, лактобактерин, бифидум-бактерин) по вышеприведенной схеме.

Плазмаферез, как и при УГХ применяют при клинико-лабораторных данных за ВУИ.

5) *Пиелонефрит*

а) При инаппарантном (малосимптомном) течении пиелонефрита ви-ферон-2 назначают в активную фазу заболевания по схеме

1 свеча дважды в день в течение 5 дней –10 свечей, далее по 1 свече дважды в день через день –10 свечей

б) При первой манифестации гестационного пиелонефрита или обостре-нии хронического пиелонефрита с классическим клиническим течением заболевания виферон назначается в период реконвалесцен-ции по той же схеме

в) Профилактические курсы виферона-1 по 1 свече дважды в сутки в течение 5 дней через каждые 4-6 недель назначают при хроническом пиелонефрите

г) Схемы виферонотерапии при сочетании пиелонефрита и персисти-рующей инфекции генитального тракта определяются этиологией и характером течения этой инфекции.

При *бессимптомной бактериурии* назначают виферон-2 по 1 свече через 12 часов- 10 свечей, затем по 1 дважды в день через день –10 свечей (сочетается с коротким курсом этиотропной антибактериаль-ной терапии).

После курсов антибактериальной терапии проводится нормализация микробиоценоза влагалища препаратами лактофлоры.

б) *Хронические неспецифические заболевания легких (ХНЗЛ).*

В III триместре беременности терапию проводят тремя курсами ви-ферона –2 . Первые два курса по одной свече два раза в день (по 10 свечей) с пятидневным перерывом, третий курс проводят через три дня после второго курса (по 1 св один раз в день - 10 дней).

Во II триместре у беременных с ХНЗЛ виферон применяется по индивидуальным показаниям (тяжелое течение заболевания с обострениями во время беременности, выявление грубых нарушений функционирования системы ИФН, наличие урогенитальной инфекции, признаки внутриутробного инфицирования плода) под контролем за течением беременности и показателями интерферонового статуса. Дополнительным положительным эффектом виферонотерапии является нормализация продукции ИЛ-4 и Ig E, которые непосредственно играют важную роль в патогенезе бронхиальной астмы.

Комбинирование виферонотерапии с эфферентными методами (плазмаферез) оптимизирует лечение и повышает его эффективность. Показаниями для применения плазмафереза при ХНЗЛ являются : высокий уровень Ig E у беременных с бронхиальной астмой, наличие антифосфолипидного синдрома, недостаточный эффект от консервативной медикаментозной терапии бронхиальной астмы, осложненное течение беременности (гестоз, ФПН).

У больных с хроническими обструктивными болезнями легких после проведения курсов антибактериальной терапии назначают препараты лактофлоры по обычной схеме.

Выработка программы иммунокоррекции с позиции перинатального подхода

Принципы антенатальной иммунокоррекции должны учитывать тот факт, что иммунная система развивающегося плода, а затем и новорожденного способна запечатлевать особенности иммунитета матери (феномен эпигенетического иммунологического импринтинга). Формирование репертуара антител новорожденного, клеточного иммунитета, неспецифической резистентности организма во многом за-

висит от состояния иммунного гомеостаза беременной. Следует учитывать, что после 30 недель гестации трансплацентарный переход антител осуществляется особенно активно в связи с участием в этом процессе клеток синцитиотрофобласта. В связи с этим терапия во время беременности, особенно в третьем триместре должна обеспечивать не только благоприятное течение ИВЗ у матери, предотвращать внутриутробное инфицирование плода, но и учитывать перинатальные аспекты иммунокоррекции.

Поправка для индивидуальной иммунокоррекции с позиции перинатального подхода осуществляется с учетом показателей иммунного гомеостаза матери.

а) При снижении уровня регуляторных аутоантител по данным ЭЛИ-П-теста в пределах $-40 -20$ усл.ед. назначают курсы виферона-1 дважды в сутки в течение 5 дней, которые повторяют через 4-6 недель. При снижении иммунореактивности менее -40 усл. ед. виферон-1 применяют дважды в сутки в течение 5 дней с повторением курса через 5 дней. Одновременно проводят клинико-диагностическое обследование для исключения внутриутробной инфекции с последующей коррекцией терапии.

б) При повышении уровня регуляторных аутоантител в пределах от 40 до 65 усл. ед. назначают виферон-2 дважды в сутки в течение 5 дней, курсы повторяют через 4-6 недель. При повышении иммунореактивности выше 65 усл. ед. назначают виферон-2 по 1 свече 2 раза в день в течение 10 дней с последующей оценкой ЭЛИ-П-теста через 4 недели. При стойкой гиперпродукции аутоантител следует исключить наличие аутоиммунного процесса.

в) Принципы иммунокоррекции при внутриутробной инфекции

Аntenатальная иммунокоррекция при ВУИ должна обеспечивать комплексное противомикробное воздействие с последующей коррекцией продукции естественных регуляторных аутоантител, которая отличается исходно низким содержанием. Назначают виферон-2 в режиме противомикробной терапии (по 1 свече дважды в сутки в течение 10 дней, далее по 1 свече дважды в сутки два раза в неделю –10 свечей), далее применяют виферон-1 через 2-4 недели после основного курса по 1 свече 2 раза в день 5 дней, курс повторяют после 5-дневного перерыва.

При наличии клинико-лабораторных симптомов ВУИ за 4-6 недель до родов в комплекс лечения целесообразно включить терапию иммуноглобулином человеческого для внутривенного введения 200-400 мг Jg G на кг веса беременной на курс, который повторяют через 2-4 недели в случае сохранения признаков ВУИ.

Показаниями для плазмафереза при ВУИ являются

- сохранение признаков ВУИ на фоне сочетанной антимикробной и виферонотерапии в течение 10 дней
- наличие ДВС-синдрома
- ВУИ в сочетании с аутоиммунным процессом
- неясная этиология ВУИ

Эффективность использования метода

Пособие для врачей разработано на основании материала, полученного при комплексном клиническом и лабораторном обследовании 1408 пациенток и их новорожденных в режиме ретроспективного и проспективного наблюдения.

Комплекс лечебно-профилактических мероприятий позволил оптимизировать состояние иммунного гомеостаза у беременных с хро-

ническими инфекционно-воспалительными заболеваниями. Отмечена дозозависимая положительная динамика в выработке иммуноглобулинов основных классов, а также в продукции естественных регуляторных аутоантител. Так, увеличились концентрации иммуноглобулина G при их исходно сниженном уровне (с 7,9 до 11,5 г/л), что сопровождалось положительной динамикой продукции эмбриотропных антител по данным ЭЛИП-теста. При повышенном уровне иммуноглобулинов G в сочетании с высокими концентрациями патологических аутоантител (антикардиолипиновые антитела, антитела к ДНК, ANCA, ревматоидный фактор) и естественных регуляторных аутоантител дифференцированная иммунокоррекция приводила к снижению, а в ряде случаев, к нормализации (30%) указанных сдвигов. Выявлено достоверное увеличение показателей фагоцитарной активности лейкоцитов, включая индекс завершенности фагоцитоза, и выраженный интерферонкорректирующий эффект, заключающийся в нормализации альфа-функции системы интерферона, повышении способности лимфоцитов к продукции гамма-интерферона на фоне снижения выработки антител к гамма-интерферону и его рецепторам. У беременных с ХНЗЛ также отмечено достоверное снижение продукции интерлейкина-4 при более равномерной продукции этого цитокина в течение суток и одновременном снижении выработки Ig E. Клиническая эффективность предлагаемой системной иммунокоррекции доказана данными, свидетельствующими об улучшении результатов лечения инфекционно-воспалительных заболеваний. Так, частота обострения пиелонефрита у беременных сократилась за счет повторных его обострений при одновременном снижении частоты приема антибактериальных препаратов в два раза.

Таблица 1

Частота обострений пиелонефрита у беременных в зависимости от используемой терапии.

Обострение Пиелонеф- рита	Хронический пиело- нефрит		Гестационный пиелонефрит	
	Базисная терапия	Ком- плексная терапия	Базисная терапия	Ком- плексная терапия
1 обостре- ние	7-29,2%	15-71,4%	33-47,1%	19-67,9%
2 обостре- ние	9-37,5%	6-28%	33-44,3%	8-28,6%
3 обостре- ние и более	8-33,3%	0	6-8,5%	1-3,6%

Эффективность лечения УГХ с использованием системы иммунокоррекции (эрадикация возбудителя) увеличилась на 20% (с 65,1% до 85,5%). Уменьшилась частота рецидивов бактериального вагиноза у беременных, инфицированных микоплазмами и уреоплазмами – с 51% до 28,8%. Частота рецидивов генитального герпеса, преимущественно за счет типичной его формы, тяжелого и среднетяжелого течения, сократилась в два раза.

Назначение препаратов-пробиотиков на фоне системной иммунокоррекции позволило повысить эффективность коррекции колонизационной резистентности организма за счет снижения степени колонизации влагалища условно-патогенными микроорганизмами на 53% и увеличения частоты колонизации лактобактериями на 28%, что значительно снизило риск интранатального инфицирования плода при родоразрешении через естественные родовые пути.

В целом снизилась общая частота осложнений беременности, таких как угроза прерывания беременности – на 30% и гестозов – на 21%.

Применение иммунокоррекции у беременных с ХНЗЛ снижает частоту обострений при бронхиальной астме на 18%, позволяет добиться уменьшения количества акушерских осложнений на 30% (за счет уменьшения частоты гестозов и угрозы прерывания беременности).

На фоне проведенной антенатальной иммунокоррекции у новорожденных отмечалось повышение стимулированной продукции лимфоцитами гамма-интерферона, уровня Т-хелперов, числа клеток-продуцентов интерлейкина-2, что характеризовало нормализацию ТН1 иммунного ответа. Кроме того, антенатальная иммунокоррекция уменьшала антигенную стимуляцию иммунитета у плода, что приводило к снижению количества естественных киллеров, а также уровней IgM и IgA в сыворотке крови.

Положительный клинический эффект антенатальной иммунокоррекции характеризовался снижением общей частоты внутриутробной инфекции более чем в 3 раза, в том числе тяжелых ее форм (внутриутробная пневмония, сепсис) – с 26,7% до 5,2%, а также общей частоты перинатальной патологии неинфекционного генеза (ЗВУР, хроническая гипоксия, асфиксия при рождении, нарушения мозгового кровообращения) с 25% до 11,3%.

Положительное клинико-иммунологическое воздействие антенатальной иммунокоррекции на формирование иммунитета плода и новорожденного необходимо учитывать при разработке рациональных схем иммунокорригирующей терапии в раннем неонатальном периоде. Данная терапия не показана при условии удовлетворительного состояния новорожденного и полном курсе антенатальной иммунокоррекции с хорошим клинико-иммунологическим эффектом.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абрамов В.В. Взаимодействие нервной и иммунной систем. Новосибирск., -1988. -268 с.
2. Агаджанова А.А. Современные подходы к диагностике и лечению антифосфолипидного синдрома в клинике невынашивания беременности.// Вест. Росс. асс. акуш. и гин., -1999. -№ 2. -С. 40-45.
3. Анастасьева В.Г. Морфофункциональные нарушения ФПК при плацентарной недостаточности. Новосибирск., 1997, 506 с.
4. Башмакова М.А., Кошелева Н.Г., Калашникова Е.П. Инфекция и бактериальная колонизация урогениталий у беременных и ее влияние на течение беременности, плод и новорожденного ребенка.// Акуш. и гин. -1995. -№ 1. -С. 15-18.
5. Громыко Г.Л. Роль антифосфолипидного синдрома в развитии акушерских осложнений.// Журнал акушерских и женских болезней. -1997. -№ 1. -С. 49-54.
6. Демидов В.Н., Малевич Ю.К., Саакян С.С. Внешнее дыхание, газо- и энергообмен при беременности. Минск, -1986, -117с.
7. Ершов Ф.И. Антивирусные препараты. -М.: Медицина. -1998. -192 с.
8. Ершов Ф.И. Интерфероны (к 40-летию открытия).// Вопросы вирусологии. -1998. -т. 43. -№ 6. -С. 247-251.
9. Ершов Ф.И. Система интерферона в норме и при патологии. М. Медицина, 1996, 240 с.
10. Змушко Е.И., Белозеров Е.С., Митин Ю.А. Клиническая иммунология. Руководство для врачей, Спб., Питер, 2001 ., 576 с.
11. Иммунокоррекция в педиатрии. Практ. руководство для врачей. Под. Ред. М.П. Костинова , М., Медицина для всех ,2001, 240 с.

12. Иммунодефицитные состояния. Под ред. В.С. Смирнова и И.С.Фрейдлин, Спб., Фолиант, 2000 г., 568 с.
13. Клиническая иммунология и аллергология под ред. Г. Лолора мл., Т.Фишера, Д.Адельмана, пер. с англ., М. Практика, 2002., 806 с.
14. Клиническая иммунология. Руководство для врачей под. ред. Е.И. Соколова., М., Медицина, 1998 г., 272 с.
15. Коротяев А.И., Бабичев С.А. медицинская микробиология, иммунология и вирусология. Спб. Специальная литература., 1998, 592 с.
16. Кулаков В.И., Серов В.Н. Некоторые дискуссионные проблемы внутриутробной инфекции.// Акуш и гин. – информ. –1998. -№ 1. – С. 31-32.
17. Макацария А.Д. и соавт. Антифосфолипидный синдром в акушерской практике. М., Руссо, 2000, 344 с.
18. Медведев М.В., Юдина Е.В. Задержка внутриутробного развития плода. М. 1998, 208 с.
19. Медуницын Н.В. Цитокины и аллергия // Иммунология. – 1999.– № 5.- С. 5-9.
20. Методы гравитационной хирургии крови и интенсивной терапии в акушерстве и гинекологии. Под ред. Кулакова В.И., Серова В.Н., -1996. –149 с.
21. Никольская И.Г. Акушерские и перинатальные аспекты пиелонефрита. Автореф. дисс. к.м.н.,М.1999 г., 22 с.
22. Никольская И.Г., Тареева Т.Г., Микаелян А.В. и соавт.
Новые подходы к лечению пиелонефрита у беременных.
Вестник.Росс. ассоциации акушеров-гинекологов, 1998, № 4, с.60-64

23. Папиташвили А.М. Эхографические возможности диагностики инфекционных заболеваний легких у плода.// Перинат. инфек. Тез. респуб. симпоз. –Вильнюс. –1990. –С.205.
24. Пауков С.В. Роль некоторых вирусов в развитии синдрома задержки внутриутробного роста плода и осложнений раннего неонатального периода у новорожденных с гипотрофией. Дисс. канд.мед.наук –М., -1992. –100 с.
25. Пол У. Иммунология: Перевод с англ. М.: Мир. –1988. –Т. 2. – 455 с.
26. Полетаев А.Б. Регуляторные антитела.// Моноклональные антитела в нейробиологии. –Новосибирск. –1995. –С.36-45.
27. Полетаев А.Б., Вабищевич Н.К. Состояние системы естественного аутоиммунитета у женщин фертильного возраста и риск нарушений развития эмбриона и плода.// Вест. Росс. асс. акуш. гин. – 1997. -№4. –С.21-24.
28. Полетаев А.Б. Иммунологический гомункулус (иммункулус) в норме и при патологии. Биохимия. 2002, т.67., вып.5., с.721-730
29. Серов В.Н., Кузьмин В.Н. Цитомегаловирусная инфекция у беременных.// Акуш. и гин. информ. –1998. -№ 1. –С. 32-33.
30. Сидельникова В.М. Привычное невынашивание беременности . М., Триада, 2002, 304 с.
31. Тареева Т.Г. Перинатальные аспекты смешанной урогенитальной инфекции (патогенез, прогноз, профилактика) автореф. дисс. д.м.н., Москва, 2000 г, с. 46
32. Теодореску-Эскарку М. Введение в иммунологию репродукции. Лекции по иммунологии. –М., -1999. –201 с.

33. Федотова А.В. Прогнозирование и профилактика ВУИ у беременных с урогенитальными и бронхолегочными заболеваниями. Автореф. дисс. к.м.н., 16 с.
34. Фукс М.А., Грибань А.Н. Ультразвуковая диагностика у беременных группы риска по внутриутробному инфицированию.// Акуш. и гин. –1991. -№ 8. –С. 37-40.
35. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Оценка иммунного статуса человека в норме и при патологии . Современные проблемы аллергологии, иммунологии и иммунофармакологии IV Конгресс РААКИ, сб.трудов, т 1.,М. 2001., с. 411-425
36. Шехтман М.М. Руководство по экстрагенитальной патологии у беременных. М. Триада X, 1999 г, 816 с.
37. Цинзерлинг А.В., Шабалов Н.П. Внутриутробные инфекции (частота и диагностика).// Арх. патол. –1992. -№ 1. –С 24-30.
38. Чучалин А.Г. Хронические обструктивные болезни легких. Москва, -2000. –510 с.