

DOI: 10.33454/1728-1261-2023-2-43-48

УДК 618.3-06:[616.98-036.15:578.825.1Herpesvirus]-085.37

Оптимизация иммунокорректирующей терапии у беременных с латентными герпес-вирусными инфекциями

Н. Ю. Владимирова¹, В. Г. Никитин¹, Г. В. Чижова²¹КГБУЗ «Перинатальный центр» министерства здравоохранения Хабаровского края, Хабаровск, Россия²КГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения» министерства здравоохранения Хабаровского края, Хабаровск, Россия

Optimization of immunocorrective therapy in pregnant women with latent herpes virus infections

N. Yu. Vladimirova¹, V. G. Nikitin¹, G. V. Chizhova²¹G. S. Postol Perinatal Center of the Ministry of Health of the Khabarovsk Krai, Khabarovsk, Russia²Postgraduate Institute for Public Health Workers of the Ministry of Health of the Khabarovsk Krai, Khabarovsk, Russia

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Н. Ю. Владимирова – ORCID: 0009-0000-9773-7233; e-mail: zam.pc@mail.ru

В. Г. Никитин – ORCID: 0009-0004-1776-7168; e-mail: zam.pc@mail.ru

Г. В. Чижова – ORCID: 0000-0003-1070-4944; e-mail: galchi60@gmail.ru

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

N. Yu. Vladimirova – ORCID: 0009-0000-9773-7233; e-mail: zam.pc@mail.ru

V. G. Nikitin – ORCID: 0009-0004-1776-7168; e-mail: zam.pc@mail.ru

G. V. Chizhova – ORCID: 0000-0003-1070-4944; e-mail: galchi60@gmail.ru

Резюме

Представлены данные сравнительного анализа эффективности применения иммуноглобулинов у беременных с латентными вирусными инфекциями с момента разработки технологии (1999) до настоящего времени.

Доказано, что усовершенствованные схемы иммунокоррекции в зависимости от факторов перинатального риска позволяют улучшить перинатальные исходы.

Ключевые слова: иммуноглобулинотерапия, латентные герпес-вирусные инфекции, невынашивание, внутриутробное инфицирование плода

Abstract

The data of a comparative analysis of the effectiveness of the use of immunoglobulins in pregnant women with latent viral infections from the moment the technology was developed (1999) to the present are presented.

It has been proven that improved immunocorrection schemes depending on perinatal risk factors can improve perinatal outcomes.

Keywords: immunoglobulin therapy, latent herpes virus infections, miscarriage, intrauterine infection of the fetus

Введение

В человеческой популяции широко распространено инфицирование людей герпес-вирусами (ВПГ I-II типов, ЦМВ). Первичное инфицирование происходит в раннем детстве и в большинстве случаев протекает бессимптомно. В последующем данные инфекционные агенты находятся в организме в латентном состоянии, персистируя в нем, с вы-

работкой противовирусных антител, которые не освобождают организм от вирусов. Отличительной особенностью персистентной вирусной инфекции является наличие латентной формы, при которой вирус не размножается в клетке, но его генетический материал в течение длительного времени сохраняется и передается дочерним клеткам, т.е. длительное существование вируса в организме жен-

щины не сопровождается клинической симптоматикой [1, 2]. При определенных условиях, в том числе при физиологической иммуносупрессии во время беременности, латентный вирус реактивируется и начинается его репродукция [4, 6].

До настоящего времени отсутствует единая точка зрения на тактику ведения беременности у женщин с латентными вирусными инфекциями [1, 3, 7]. Большинство исследователей, занимающихся вопросами перинатальной инфектологии, признают необходимость проведения у беременных с высоким инфекционным риском иммунокоррекции [1–9, 12, 15]. Выявление роли иммунных механизмов в патогенезе осложнений беременности индуцировало попытки использования иммунотерапии в комплексе лечебных и профилактических мероприятий. По мнению Г. Т. Сухих, Л. В. Ванько (2012), в настоящее время выбирают в основном между двумя формами иммунотерапии: активной – иммунизацией аллогенными лимфоцитами, и пассивной – введением иммуноглобулинов [7].

Применение препаратов иммуноглобулинов человека является одним из перспективных подходов к профилактике и лечению латентных вирусных инфекций [5, 7, 12]. В настоящее время получены многочисленные данные о том, что одним из механизмов антивирусной защиты иммуноглобулинов служит появление в организме специфических антител, способных влиять на вирусную инфекцию [12, 13, 15]. Рядом авторов показано, что антитела, появившиеся в сыворотке путем пассивной иммунизации, способны в значительной степени ограничивать вирусемию и тем самым влиять на распространенность вируса в организме [1, 2, 6].

В течение многих лет эффективность иммуноглобулинотерапии объяснялась исключительно пассивным переносом антител. Защитное действие специфических антител связывалось с комплементопосредованным лизисом и антителозависимой клеточной цитотоксичностью в отношении инфицированных вирусом клеток. Данная гипотеза подтверждалась экспериментами, в которых было показано эффективное разрушение инфицированных герпес-вирусами клеток с цитотоксической активностью (NK) в присутствии антител [4]. В последние годы интенсивно изучается иммуномодулирующая роль этих препаратов, в том числе модуляция супрессорной и хелперной активности [7, 9].

Н. И. Ильина (2000) считает, что основным показанием для применения иммуноглобулинов как варианта заместительной терапии яв-

ляются нарушения гуморального звена иммунитета [4]. По мнению Г. Т. Сухих, Л. Г. Ванько (2012), показаниями для назначения пассивной иммунотерапии являются: увеличенное или сниженное содержание Т-лимфоцитов и субпопуляции Т-хелперов; увеличенное количество NK- и В-клеток.

Лечение иммуноглобулинами показано женщинам с привычным невынашиванием беременности (ПНБ), у которых выявлен высокий уровень NK [9]. Введение стандартных иммуноглобулинов считается перспективным направлением лечения беременных женщин с ПНБ в анамнезе, поскольку процент успешных беременностей составляет от 42 до 92 % [9, 15]. Введение иммуноглобулинов способствует иммуномодуляции путем снижения активности NK в крови, эндометрии и децидуальной ткани, снижения уровня провоспалительных цитокинов, выработки собственных антител [9].

В некоторых случаях препарат предписывают женщинам с риском развития синдрома задержки развития плода, маловодием, токсемией [7]. Показаниями для введения этого лекарственного средства считают вирусносительство или обострение вирусной инфекции у беременных. Появились данные об эффективности иммуноглобулинов для модуляции иммунной системы у пациенток с аутоиммунными нарушениями [5].

Таким образом, иммуноглобулинотерапия считается наиболее эффективным методом иммунокоррекции при вирусном инфицировании у беременных. Разработанные нами в предыдущих исследованиях [2, 11] схемы иммунокорректирующей терапии также нуждаются в дальнейшем совершенствовании с целью улучшения перинатальных исходов не только у женщин с синдромом потери плода в анамнезе и воспалительными заболеваниями почек, но и первобеременных без соматического и анамнестического риска, но с впервые выявленной латентной вирусной инфекцией.

Цель исследования

Сравнение эффективности различных схем введения иммуноглобулина с целью профилактики вертикальной передачи вирусов плоду у беременных с латентными герпес-вирусными инфекциями.

Материал и методы

В настоящем исследовании исходы беременности и родов были проанализированы у 112 женщин с латентными герпес-вирусными инфекциями в динамике иммунокорректирующей терапии, обязательно включающей использование иммуноглобулина, алгоритм проведения которой зависел от факторов перина-

тального риска. Группой низкого перинатального риска (группа I) считались беременные без экстрагенитальных заболеваний, с первой беременностью, при которой в ходе обследования были выявлены латентные герпесвирусные инфекции ($n = 27$). К группе среднего риска по перинатальной смертности (группа II) относились беременные с воспалительными заболеваниями почек и диагностированными вирусными инфекциями ($n = 36$). В группу высокого перинатального риска (группа III) вошли вирусинфицированные беременные с репродуктивными потерями в анамнезе ($n = 49$). Выбор иммунокорректирующей терапии определялся направленностью и степенью выраженности иммунологических нарушений, сроком беременности, в котором они были выявлены [2, 11]. Эффективность проводимой терапии устанавливалась на основании клинических данных, иммунологических методов исследования, проведенных после лечения, и в сравнении с уже доказанными алгоритмами в ранее проведенных исследованиях. Последующим доказательством эффективности разработанных методов профилактики вертикальной передачи вирусов являлось изучение исходов беременности и родов для матери и плода.

Результаты исследования

Основополагающими прототипами настоящего исследования явились работы Г. В. Чижовой (1999), Н. Ю. Владимировой (2007), также проведенные ранее на кафедре акушерства и гинекологии КГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения» в содружестве с Хабаровским филиалом ФГБУ ДНЦ ФПД СО РАМН «НИИ охраны материнства и детства».

Г. В. Чижовой (1999) на основании изучения результатов обследования 24 женщин с воспалительными заболеваниями почек было рекомендовано применение иммуноглобулина для внутримышечного введения с высоким титром IgG (1:12800), производимого в Хабаровске, по 3 мл с промежутком в два дня 3–5 процедур на курс лечения, что позволило улучшить состояние здоровья детей. Необходимо отметить, что в настоящее время гипериммунные (содержащие повышенный титр антител класса G к герпес-вирусам) иммуноглобулины для внутримышечного введения в Хабаровске не производятся.

По мнению Н. Ю. Владимировой (2007), у вирусинфицированных беременных с синдромом потери плода в анамнезе следует проводить не менее двух курсов иммуноглобулинотерапии. Выводы сделаны на основании обследования и лечения 42 беременных. Иммуно-

ноглобулин отечественного производства (Хабаровск до 2003 г., далее – Нижний Новгород) назначался путем внутривенного введения по 50 мл через день 3 процедуры на курс лечения после проведения 3 сеансов плазмафереза в сроках 8–12 и 20–24 недели. Такой алгоритм профилактики негативного влияния латентной вирусной инфекции у беременных на течение гестационного процесса позволил снизить частоту угрозы прерывания беременности, развития плацентарных нарушений и ФПН, невынашивания, заболеваемости новорожденных и перинатальной смертности.

В настоящем исследовании схемы иммунокорректирующей терапии дифференцировались в зависимости от степени перинатального риска. Для лечения беременных был использован препарат Габриглобин – единственный отечественный иммуноглобулин, пригодный для заместительной терапии. Официальными показаниями для назначения Габриглобина являются профилактика привычного выкидыша, профилактика инфекций при иммунодефицитных состояниях.

В группе I нами были выявлены дефицит IgG на протяжении всей беременности и повышение активности НК до 22 недель, что явилось показанием для проведения 3 курсов лечения в соответствии с триместрами беременности: 8–12, 20–24 и 30–34 недели беременности. Мы считали, что в связи с низким перинатальным риском для данной группы женщин достаточной будет профилактическая доза иммуноглобулина для одного введения – 25 мл. Курс лечения состоял из 4–8 инфузий, которые проводились через день. Среднекурсовая доза вводимого препарата составила 7 г из расчета 100 мг на 1 кг веса (при среднем весе 70 кг).

Во II группе беременных наиболее выраженные нарушения иммунного статуса были зарегистрированы в I и II триместрах беременности, причем наиболее значимо – в ранние сроки. В более поздние сроки нарушенные показатели выравнивались практически до уровня контроля, что диктовало целесообразность проведения основного комплекса лечения до 24 недель беременности. Всё вышесказанное обуславливало необходимость применения более интенсивной иммунокорректирующей терапии в связи с наличием большего количества гестационных осложнений и неблагоприятных исходов беременности. Для данной группы женщин была разработана программа усиления иммуноглобулинотерапии с помощью повышения дозы препарата с 25 до 50 мл и дополнительного назначения иммунофана. Кратность введения иммуно-

глобулина оставалась прежней. Среднекурсовая доза вводимого препарата составила 14 г из расчета 200 мг на 1 кг веса (при среднем весе 70 кг). Всего проводилось 2 курса иммунокорректирующей терапии – 8–12 и 20–24 недели беременности. Курс лечения иммунофаном проводился через 2–4 недели после завершения иммуноглобулинотерапии в I триместре беременности. Иммунофан вводится внутримышечно по 1 мл через день 5–10 раз.

Общеизвестно, что женщины с ПНБ и другими репродуктивными потерями в анамнезе являются группой самого высокого риска перинатальной смертности и заболеваемости новорожденных [2, 5, 9]. С целью профилактики неблагоприятного исхода беременности у женщин с синдромом потери плода в анамнезе мы сочли необходимым провести 3 одинаковых курса лечения – дискретный плазмаферез, а затем через 2 недели – иммуноглобулинотерапию. Сроки назначения предлагаемых курсов лечения соответствовали триместрам беременности – 8–12, 20–24 и 30–32 недели. Дискретный плазмаферез применялся для усиления иммунокорректирующего влияния последующей иммуноглобулинотерапии [2]. Доза иммуноглобулина для одной инфузии составляла 50 мл. Иммуноглобулин вводился через день 3–5 раз.

Среднекурсовая доза вводимого препарата составила 14 г из расчета 200 мг на 1 кг веса (при среднем весе 70 кг).

Отдельные показатели, демонстрирующие эффективность проведенного лечения у беременных с латентными герпес-вирусными инфекциями, в сравнении с результатами предыдущих исследований представлены в таблице 1.

Из представленной таблицы видно, что проведение профилактических мероприятий, направленных на улучшение перинатальных исходов у беременных женщин с латентной вирусной инфекцией, а именно дифференцированный подход к иммунокорректирующей терапии в зависимости от факторов перинатального риска, позволило снизить:

- частоту возникновения угрозы прерывания беременности в 2,1 раза;
- частоту недонашивания беременности (преждевременных родов) в 1,8 раза;
- заболеваемость новорожденных в 2,4 раза, что соответствует результатам ранее проведенных исследований (1999, 2007);
- внутриутробное вирусное инфицирование плодов и новорожденных в 3 раза;
- частоту ВУИ у новорожденных в 1,8 раза;
- частоту церебральной ишемии в структуре заболеваемости новорожденных в 1,5 раза (в 2 раза в исследовании 1999 г.).

Таблица 1

Сравнение эффективности различных схем проведения иммунокоррекции у беременных с латентными вирусными инфекциями

Показатели	Данные Г. В. Чижовой (1999) n = 24	Данные Н. Ю. Владимировой (2007) n = 42	Данные В. Г. Никитина (2017) n = 112
	Без проведения иммунокоррекции/ после ее проведения	Без проведения иммунокоррекции/ после ее проведения	Без проведения иммунокоррекции/ после ее проведения
Частота угрозы прерывания беременности (%)	Не изучалась	85,1/33,3* (снижение в 2,5 раза)	41,3/19,6* (снижение в 2,1 раза)
Частота преждевременных родов (%)	Не изучалась	Динамика отсутствует	8,7/4,7* (снижение в 1,8 раза)
Частота невынашивания беременности (%)	Не изучалась	17,9/4,8* (снижение в 3,7 раза)	Динамика отсутствует
Заболеваемость новорожденных (‰)	1260,0/500,0* (снижение в 2,5 раза)	740,0/263,2* (снижение в 2,8 раза)	638,0/264,0* (снижение в 2,4 раза)
Частота внутриутробного вирусного заражения ребенка от матери (%)	50/14,3* (снижение в 3,5 раза)	72,2/43,6* (снижение в 1,6 раза)	54,5/18,2 (снижение в 3 раза)
Частота ВУИ у новорожденных с клиническими проявлениями (%)	Не изучалась	Динамика отсутствует	7,9/4,3* (снижение в 1,8 раза)
Частота церебральной ишемии у новорожденных (%)	52,2/25* (снижение в 2 раза)	Динамика отсутствует	52,1/34,8 (снижение в 1,5 раза)

* Достоверность различий между показателями в основной группе до и после лечения ($p < 0,05$).

Вместе с тем иммунокоррекция во время беременности, осложненной латентными герпес-вирусными инфекциями, не способствует снижению общего количества гестационных осложнений, частоты самопроизвольного прерывания беременности и значимо не влияет на показатели перинатальной смертности.

По сравнению с ранее проведенными исследованиями, усовершенствованные схемы иммунокоррекции с уточнением доз иммуноглобулина в зависимости от массы тела и сроков беременности, в которых были выявлены наиболее значимые нарушения иммунного реагирования, позволили статистически значимо снизить показатель преждевременных родов, частоту внутриутробного вирусного заражения плодов, в том числе с исходом в клинически значимые формы ВУИ и церебральную ишемию у новорожденных.

Обсуждение и выводы

Методы иммунотерапии, применение которых позволяет достигнуть успешной беременности многим парам с бесплодием или привычным невынашиванием беременности, включаются в репродуктивные медицинские программы крупных медицинских центров [7]. Однако такие программы иммунокоррекции требуют дальнейшей доработки и индивидуализации с определением разовой и курсовой доз препаратов, частоты курсов лечения и др. [3, 6, 14].

По данным литературы, схемы иммунокоррекции значительно различаются. При цитомегаловирусной инфекции у беременных И. О. Макаров и соавт. (2006–2012) рекомендуют противцитомегаловирусный иммуноглобулин по 2 мл на 1 кг массы тела и интраглобин по 4–8 мл на 1 кг массы тела 1 раз в 2 недели в индивидуальном режиме, а П. В. Буданов и соавт. (2010), DeVries J. (2007) – нормальный человеческий иммуноглобулин 0,02 г/кг массы тела 3 раза с интервалом 48 часов или цитотект 100 мл 10 % раствора с интервалом 48 часов 4 раза. А. Д. Макацария, Н. В. Долгушина (2004) предлагают в случае активации хронической латентной инфекции (ВПГ, ЦМВ) в I триместре беременности вводить цитотект, а во II триместре – иммуноглобулин и виферон. Необходимо отметить, что еще ни в одном исследовании не подтверждено преимущество лечения вирусных инфекций гипериммунными иммуноглобулинами по сравнению с поливалентными [12]. Большинство авторов склоняются к мнению, что применение мегадоз иммуноглобулина нецелесообразно, а повторение курсов необходимо осуществлять как минимум до середины II триместра [1, 8, 14, 15].

Мы имеем опыт применения иммуноглобулинов у беременных начиная с 1991 года,

когда впервые у женщин с ПНБ иммуноглобулин для внутримышечного введения стал применяться в схемах дородовой подготовки, а далее – при беременности.

Все представленные в данной статье этапы изучения иммунокорректирующей терапии у вирусинфицированных беременных доказали свою эффективность в плане улучшения перинатальных исходов.

В настоящее время порядок оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология» в разделе оказания медицинской помощи беременным в условиях отделений патологии беременных регламентирует применение иммуноглобулинов при инфекциях половых путей, инфекционных и паразитарных болезнях матери, осложняющих беременность, герпесе беременных без уточнения доз и кратности введения препарата. В связи с этим нельзя согласиться с мнением Е. А. Ушкаловой, Е. М. Шифмана (2011) о нерегламентированном применении иммуноглобулина для внутривенного введения в акушерстве в связи с отсутствием доказательных исследований [10]. Исследования у беременных с позиции доказательности весьма ограничены как в России, так и в общемировой практике. Даже в комментариях к данной работе профессор Н. К. Тетруашвили говорит о предвзятости вступления и заключения статьи, потому что «оптимизация лечебного процесса должна идти не по пути запрета, а по пути четкой формулировки конкретных показаний на базе иммунологических тестов и анамнестических данных».

Мы считаем, что проведенные нами подробные клинические и иммунологические исследования у беременных с латентными вирусными инфекциями диктуют необходимость проведения иммунокорректирующей терапии. Наиболее безопасным иммунокорректором для беременных является иммуноглобулин. При динамическом наблюдении за течением гестационного процесса у женщин с герпетической и/или цитомегаловирусной инфекциями с профилактической целью иммуноглобулинотерапия должна проводиться не менее двух раз (I, II триместры). У беременных с хроническими заболеваниями мочевыделительной системы иммуноглобулинотерапия нуждается в усилении иммунофаном во II триместре беременности. При отсутствии прегравидарной подготовки у беременных с синдромом потери плода перед назначением иммуноглобулинов следует применять плазмаферез, что позволяет улучшить показатели перинатальной смертности и заболеваемости новорожденных.

В настоящее время, после пандемии COVID-19, возобновлены исследования данно-

го контингента беременных с возможностью применения интерферона альфа-2β человеческого рекомбинантного (виферон), обладающего противовирусным, иммуномодулирующим и антипролиферативным действиями.

В присутствии аскорбиновой кислоты и альфа-токоферола ацетата возрастает специфическая противовирусная активность вифе-

рона, усиливается его иммуномодулирующее действие, что позволяет повысить эффективность собственного иммунного ответа организма на вирусные патогены [16, 17, 18].

Считаем, что такой подход к терапии может быть альтернативой ранее проводимому лечению несколькими препаратами с учетом течения беременности.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Буданов П. В., Стрижаков А. Н. Этиология, патогенез, диагностика и лечение внутриутробной инфекции: обзор лит. // *Вопр. гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2010. Т. 9, № 3. С. 61–71.
2. Budanov PV, Strizhakov AN. *Etiology, pathogenesis, diagnosis and treatment of intrauterine infection: review lit. Voprosy Ginekologii, Akusherstva and Perinatologii*. 2010;(9)3:61–71. (In Russ.).
3. Владимировна Н. Ю. Дифференцированный подход к прегравидарной подготовке и ведению беременности у женщин с синдромом потери плода : автореф. дис. д-ра мед. наук. Челябинск, 2007. 46 с.
4. Vladimirova NYu. *A differentiated approach to preconception preparation and management of pregnancy in women with fetal loss syndrome: Dissertation Abstract of Doctor of Medical Sciences. Chelyabinsk, 2007.*
5. Влияние инфекций на репродуктивную систему женщин / В. И. Краснопольский [и др.] // *Рос. вестн. акушера-гинеколога*. 2004. № 5. С. 26–29.
6. Influence of infections on the reproductive system of women. *Krasnopolsky VI et al. Rossiiskij vestnik akushera-ginekologa*. 2004;(5):26–29. (In Russ.).
7. Ильина Н. И. Вторичные иммунодефицитные состояния. Протоколы диагностики и лечения // *Иммунология*. 2000. № 5. С. 3–7.
8. Ilyina NI. *Secondary immunodeficiency states. Protocols for diagnosis and treatment // Immunologiya*. 2000;5:3–7. (In Russ.).
9. Сидельникова В. М. Привычная потеря беременности : рук. М. : Триада-Х, 2002. 304 с.
10. Sidelnikova VM. *Habitual pregnancy loss: manual. M. : Triada-X, 2002.*
11. Сидорова И. С., Макаров И. О., Матвиенко Н. А. *Внутриутробная инфекция: ведение беременности, родов и послеродового периода : учеб. пособие. 3-е изд. М. : МЕДпресс-информ, 2012. 160 с.*
12. Sidorova IS, Makarov IO, Matvienko NA. *Intrauterine infection: management of pregnancy, childbirth and the postpartum period: textbook. 3rd edition. M. : MEDpress-inform, 2012. (In Russ.)*
13. Сухих Г. Т., Ванько А. В. Иммунные факторы в этиологии и патогенезе осложнений беременности // *Акушерство и гинекология*. 2012. № 1. С. 128–136.
14. Sukhikh GT, Vanko LV. *Immune factors in the etiology and pathogenesis of pregnancy complications. Akusherstvo i Ginekologiya*. 2012;1:128–136. (In Russ.).
15. Система иммунокоррекции при хронических инфекционно-воспалительных заболеваниях у беременных / Т. Г. Тареева [и др.] // *Рос. вестн. акушера-гинеколога*. 2004. № 5. С. 82–87.
16. The system of immunocorrection in chronic infectious and inflammatory diseases in pregnant women. *Tareeva TG et al. Rossiiskij vestnik akushera-ginekologa*. 2004;5:82–87. (In Russ.).
17. Тетруашвили Н. К. Клинико-патогенетическое обоснование использования различных методов иммунотерапии при привычном выкидыше // *Акушерство и гинекология*. 2008. № 5. С. 7–11.
18. Tetrushvili NK. *Clinical and pathogenetic rationale for the use of various methods of immunotherapy in recurrent miscarriage. Akusherstvo i ginekologiya*. 2008;5:7–11. (In Russ.).
19. Ушкалова Е. А., Шифман Е. М. Проблема нерационального применения иммуноглобулина для внутривенного введения в акушерстве // *Акушерство и гинекология*. 2011. № 3. С. 74–79.
20. Ushkalova EA, Shifman EM. *The problem of unregulated use of immunoglobulin for intravenous administration in obstetrics. Obstetrics and Gynecology*. 2011;3:74–79. (In Russ.).
21. Чиждова Г. В. Диагностика и коррекция нарушений в фетоплацентарном комплексе у беременных с урогенитальной инфекцией : дис. д-ра мед. наук. М., 1999. 307 с.
22. Chizhova GV. *Diagnosis and correction of disorders in the fetoplacental complex in pregnant women with urogenital infection: Dissertation abstract of Doctor of Medical Sciences. M., 1999. (In Russ.)*
23. Шнепф Ф. Использование препаратов иммуноглобулинов для внутривенного введения в неонатологии и акушерстве // *Вопр. гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2002. Т. 1, № 1. С. 12–22.
24. Schnepf F. *The use of intravenous immunoglobulin preparations in neonatology and obstetrics // Voprosy gynecologii, akusherstva i perinatologii*. 2002;(1)1:12–22.
25. DeVries J. *The ABCs of CMV // Advances in neonatal care*. 2007 Vol. 7, iss. 5. P. 248–255. DOI 10.1097/01.ANC.0000296632.88550.c3.
26. Haun L., N. Kwan, L. M. Hollier. *Viral infections in pregnancy // Minerva gynecologica*. 2007 Vol. 59, iss. 2. P. 159–174.
27. Successful treatment of immunological abortion with low-dose intravenous immunoglobulin / R. B. Strieker [et al.] // *Fertility and sterility*. 2000 Vol. 73, iss. 3. P. 536–540. DOI 10.1016/s0015-0282(99)00572-5.
28. Косенкова Т. В., Зазерская И. Е., Кликунова К. А. Лечение урогенитальных инфекций у беременных женщин и внутриутробного инфицирования у новорожденных детей препаратами рекомбинантного интерферона альфа-2b: результаты мета-анализа // *Вопр. гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2020. Т. 19, № 4. С. 110–136. DOI 10.20953/1726-1678-2020-4-110-136.
29. Kosenkova TV, Zazerskaya IE, Klikunova KA. *Treatment of urogenital infections in pregnant women and intrauterine infection in newborns with recombinant interferon alfa-2b: results of a meta-analysis. Voprosy Ginekologii, Akusherstva i Perinatologii*. 2020;(19)4:110–136. DOI 10.20953/1726-1678-2020-4-110-136. (In Russ.).
30. Гизингер О. А. Клинико-лабораторное обоснование и оценка эффективности рекомбинантного интерферона а-2b в терапии генитального герпеса // *Инфекц. болезни*. 2021. Т. 19, № 3. С. 58–66. DOI 10.20953/1729-9225-2021-3-58-66.
31. Gizinger OA. *Clinical and laboratory substantiation and evaluation of the effectiveness of recombinant interferon a-2b in the treatment of genital herpes // Infektsionnyye Bolezni*. 2021;(19)3:58–66. DOI 10.20953/1729-9225-2021-3-58-66. (In Russ.).
32. Профилактическая эффективность рекомбинантного интерферона альфа-2b у беременных в период их нахождения в семейном очаге новой коронавирусной инфекции / С. П. Синчихин [и др.] // *Гинекология*. 2022. Т. 24, № 2. С. 114–119. DOI 10.26442/20795696.2022.2.201448.
33. Preventive efficacy of recombinant interferon alfa-2b in pregnant women during their stay in the family focus of a new coronavirus infection. *Sinchikhin SP et al. Gynecologiya*. 2022;(24):2:114–119. DOI 10.26442/20795696.2022.2.201448. (In Russ.).