



Уважаемые коллеги!

Первый в этом году номер журнала «Вестник Ферона» мы посвятили вопросам госпитальной неонатологии, поиску эффективных и безопасных схем терапии новорожденных, а также исследованиям практического применения препарата ВИФЕРОН® и его клинической и фармакоэкономической эффективности.

Внутриутробные инфекции (ВУИ) и их последствия для новорожденных, к сожалению, остаются одной из главных и актуальных проблем в современной неонатологии. Диагностировать ВУИ достаточно сложно: зачастую они протекают бессимптомно, а выраженная симптоматика различных инфекций может быть схожей. И когда речь идет о детях самых первых дней жизни, промедление с началом терапии опасно, а действия врачей должны быть крайне взвешенными, чтобы не навредить маленькому пациенту.

При выборе схемы лечения необходимо помнить, что в неонатологии применяются только те ЛС, которые разрешены для использования у новорожденных детей.

Препарат ВИФЕРОН® является уникальной российской разработкой, он разрешен к применению для лечения беременных с 14-й недели гестации и детей с первых дней жизни, в том числе недоношенных – самых уязвимых малышей.

Важным преимуществом нашего препарата именно в отношении новорожденных является сочетание интерферона и антиоксидантов. Из-за несовершенства функционирования интерфероновой системы в раннем возрасте новорожденные проявляют повышенную чувствительность к инфекционным болезням со склонностью к их более тяжелому течению. Интерферон в комбинации с антиоксидантным комплексом корректирует несовершенство системы интерферона на данном этапе развития и усиливает противовирусный эффект интерферонотерапии. Мы работаем с новорожденными и недоношенными детьми уже более 17 лет.

В этом номере мы представляем вам некоторые из результатов исследований, проведенных в ведущих клиниках страны и доказывающих преимущества использования препарата ВИФЕРОН® при лечении детей, страдающих тяжелыми внутриутробными инфекциями, оценку клинико-экономической эффективности применения нашего препарата в неонатологии, итоги и перспективы научных исследований по проблеме ВУИ новорожденных, а также рассказываем об успешном опыте применения препарата ВИФЕРОН® в комплексной терапии неонатальных бактериальных инфекций.

Надеемся, что представленные в этом номере материалы будут полезны в вашей работе.

С уважением,
главный редактор журнала «Вестник Ферона»,
научный руководитель компании «Ферон»,
доктор биологических наук, профессор,
заслуженный деятель науки РФ **В.В. Малиновская**



РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

Главный редактор – В.В. Малиновская, доктор биологических наук, Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи МЗ РФ
Г.А. Галегов, доктор медицинских наук, профессор, руководитель лаборатории химиотерапии вирусов, председатель проблемной комиссии химиотерапии вирусов НИИ вирусологии им. Д.И. Иванова МЗ РФ
Т.А. Чеботарева доктор медицинских наук, профессор кафедры дет. инф. болезней ГБОУ ДПО Российская медицинская академия последиplomного образования МЗ РФ, в. н. с. отдела координации исследований Управления организации и координации научной деятельности
И.Н. Захарова, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой педиатрии Российской медицинской академии последиplomного образования (РМАПО) МЗ РФ
М.В. Дегтярева, доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой неонатологии РНИМУ
О.В. Зайцева, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой педиатрии Московского государственного медико-стоматологического университета
Л.Н. Мазанкова, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой детских инфекционных болезней Российской медицинской академии последиplomного образования (РМАПО) МЗ РФ
Г.А. Самсыгина, доктор медицинских наук, профессор, главный редактор «Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского»
Н.А. Малышев, доктор медицинских наук, профессор, главный специалист по инфекционным болезням Департамента здравоохранения города Москвы

АДРЕС РЕДАКЦИИ:

125424, г. Москва, Волоколамское шоссе, д. 73
Тел.: 8 (499) 193-07-03
e-mail: info@viferon.ru
сайт: http://www.viferon.ru
Бесплатная тематическая рассылка по специалистам.
Зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор).
Рег. номер: ПИ № ФС77-40988 от 16 июля 2010 г. Тираж 3000 экз.
Точка зрения авторов может не совпадать с мнением редакции.
Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов.
Отпечатано в типографии ООО «Юнион Принт», 603022, г. Нижний Новгород, ул. Окский Съезд, д. 2

CONSILIUM / Консилиум

Эффективность лечения рекомбинантным интерфероном-α2β человека (ВИФЕРОН®) недоношенных новорожденных детей с тяжелыми ВУИ / А.А. Куш, М.В. Дегтярева, В.В. Малиновская, И.Г. Солдатова, Р.Р. Климова, А.А. Адиева, Е.В. Серова, Е.Г. Гетия, А.А. Цибилов, З.С. Гаджиева.....3

Effectiveness of treating premature newborns with severe antenatal infections with Recombinant Human Interferon-α2β (VIFERON®) / A.A. Kusch, M.V. Degtyareva, V.V. Malinovskaya, I.G. Soldatova, R.R. Klimova, A.A. Adieva, E.V. Serova, E.G. Getiya, A.A. Tsbizov, Z.S. Gadzhieva

Показатели клинической и экономической эффективности иммуномодулирующей терапии препаратом рекомбинантного интерферона-α2β человека (ВИФЕРОН®) при лечении ВУИ у детей различного срока гестации / И.Г. Солдатова, М.В. Дегтярева, Е.Г. Гетия, Л.Л. Панкратьева, В.В. Омеляновский, М.В. Авксентьева, А.А. Куш, Е.Н. Выжлова, Т.С. Гусева, О.В. Паршина.....10

Clinical and economical effectiveness of immunomodulatory treatment by Recombinant Human Interferon-α2β (VIFERON®) of babies of various gestational ages with antenatal infections / I.G. Soldatova, M.V. Degtyareva, E.G. Getiya, L.L. Pankratieva, V.V. Omelianovskiy, M.V. Aksentieva, A.A. Kusch, E.N. Vyzhlova, T.S. Guseva, O.V. Parshina

Итоги и перспективы научных исследований по проблеме ВУИ новорожденных / И.И. Бочарова, А.Н. Аксенов, Н.Ф. Башакин, М.В. Троицкая, Е.А. Лебедева, Ю.Б. Котов.....20

Research results and perspectives of treatment of newborns with antenatal infections / I.I. Bocharova, A.N. Aksenov, N.F. Bashakin, M.V. Troitskaya, E.A. Lebedeva, Yu.B. Kotov

Эффективность препарата ВИФЕРОН® 150 000 МЕ в комплексной терапии неонатальных бактериальных инфекций / М.В. Дегтярева, И.Г. Солдатова, Н.Т. Булгакова, И.Д. Попова, Е.Б. Худолеева, М.В. Кыштымов28

Effectiveness of VIFERON® 150 000 IU medications in an integrated treatment of neonatal bacterial infections / M.V. Degtyareva, I.G. Soldatova, N.T. Bulgakova, I.D. Popova, E.B. Hudoleeva, M.V. Kyshtymov

INTER COLLEGAS / Между коллегами

И.Г. Солдатова: «Основным критерием качества проведенного лечения является излечение ребенка» / Интервью о тактике терапии инфекционных заболеваний в неонатологии.....34

I. G. Soldatova: «The key assessment criterion of the quality of treatment is the child's recovery» / an interview about the therapy of infectious diseases in neonatology

MEMORIA COLLEGAM / Памяти коллеги

С.Я. Долецкий: У истоков детской хирургии / Вспоминаем о враче, сделавшем большой вклад в развитие детской хирургии и лечение новорожденных.....38

S.Ya. Doletskiy: At the Origins of Pediatric Surgery / We're remembering a remarkable doctor, who has done so much for the development of pediatric surgery and newborn therapy

A POSTERIORI / Из опыта

Стандарты лечения цитомегаловирусной инфекции у детей / комментирует Н.В. Скрипченко44
Standards of treatment of herpes infections in children / N.V. Skripchenko is discusses standards of care

IPSISSIMA VERBA / Слово в слово

Кроссворд.....48
Crossword



Эффективность лечения рекомбинантным интерфероном α2β человека (ВИФЕРОН®) недоношенных новорожденных детей с тяжелыми внутриутробными инфекциями

А.А. КУШ¹, М.В. ДЕГТЯРЕВА², В.В. МАЛИНОВСКАЯ¹, И.Г. СОЛДАТОВА², Р.Р. КЛИМОВА¹, А.А. АДIEВА¹, Е.В. СЕРОВА¹, Е.Г. ГЕТИЯ², А.А. ЦИБИЗОВ¹, З.С. ГАДЖИЕВА¹

¹ФГБУ «ФЕДЕРАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР МИКРОБИОЛОГИИ И ЭПИДЕМИОЛОГИИ ИМ. Н.Ф. ГАМАЛЕИ» МИНЗДРАВА РОССИИ; ²ГБОУ ВПО «РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМ. Н.И. ПИРОГОВА» МИНЗДРАВА РОССИИ.

РЕЗЮМЕ

Недоношенные новорожденные дети представляют группу высокого риска по развитию внутриутробных инфекций (ВУИ), среди которых герпесвирусные инфекции (ГВИ) занимают одно из первых мест. Для изучения частоты встречаемости ГВИ у недоношенных новорожденных детей и оценки влияния препарата рекомбинантного интерферона α2β человека (ВИФЕРОН®) на результаты комплексного лечения внутриутробных инфекций (ВУИ) обследовали три группы детей: группа 1 – 108 недоношенных новорожденных детей, госпитализированных в ОРИТН с клиническими признаками ВУИ; группа 2 – 18 недоношенных новорожденных детей без клинических симптомов ВУИ; группа 3 – 32 здоровых доношенных новорожденных ребенка. Диагностику ГВИ проводили серологическими методами, ПЦР и быстрым





культуральным методом (БКМ). Анализ 569 клинических образцов показал, что ДНК вируса простого герпеса (ВПГ) и цитомегаловируса (ЦМВ), а также инфекционная активность этих герпесвирусов (ГВ) чаще выявлялись в моче (10–24%), чем в крови, слюне и ликворе (1–16%). Изучение частоты выявления ГВ на первой неделе жизни двумя методами позволило обнаружить маркеры ЦМВ у 26,2%, маркеры ВПГ – у 51% детей. Инфекционная активность обоих ГВ была статистически значимо выше в группе 1 по сравнению с группами 2 и 3. Антитела класса IgG к ГВ были обнаружены у большинства детей. Анти-ЦМВ-IgM обнаружены у одного ребенка на первой неделе жизни, анти-ВПГ-IgM – не выявлены. У 34,4% детей группы 1 антитела к ЦМВ были низкоavidными, у большинства этих детей были выявлены прямые маркеры ЦМВ. В контрольной группе доля детей с низкоavidными анти-ЦМВ IgG была ниже (13,8%, $p = 0,026$). Для оценки действия препарата ВИФЕРОН® были обследованы дополнительно две группы детей: 108 детей с ВУИ, получавших стандартную базовую терапию без препарата ВИФЕРОН®, и 241 ребенок с ВУИ, получавшие **ВИФЕРОН® в дополнение к базовой терапии ректально два раза в день по одной свече 150 000 МЕ в течение семи дней**. Сравнение показателей летальности при использовании базовой терапии без препарата ВИФЕРОН® и с препаратом ВИФЕРОН® выявило статистически значимые различия при таких тяжелых жизнеугрожающих состояниях, как энтероколит (30% против 4,4%, $p = 0,008$; ОШ = 0,109, 95% ДИ (0,013–0,706); ОР = 0,148, 95% ДИ (0,021–0,739)), пневмония (24,1% против 3,2%, $p = 0,004$; ОШ = 0,103, 95% ДИ (0,014–0,607); ОР = 0,132, 95% ДИ (0,019–0,64)) и ВУИ смешанной этиологии (18,4% против 4,9%, $p = 0,036$; ОШ = 0,23, 95% ДИ (0,05–0,96); ОР = 0,27, 95% ДИ (0,07–0,96)). **В целом при использовании только базовой терапии умерло 30,6% детей, при включении препарата ВИФЕРОН® в состав комплексной терапии – 8,3%, $p = 0,001$** . Полученные данные позволяют рекомендовать включение препарата ВИФЕРОН® в комплексное лечение недоношенных новорожденных детей с клиническими признаками ВУИ.

ВВЕДЕНИЕ

Недоношенные новорожденные дети представляют группу высокого риска по развитию

Недоношенные новорожденные дети представляют группу высокого риска по развитию внутриутробных инфекций

внутриутробных инфекций (ВУИ). Частота преждевременных родов составляет в разных странах от 5 до 12%, и их доля продолжает увеличиваться. Среди патогенов, вызывающих тяжелые инфекционные заболевания у недоношенных новорожденных детей, одно из первых мест занимают герпесвирусы (ГВ): цитомегаловирус (ЦМВ) и вирус простого герпеса (ВПГ). Клинически манифестные формы герпесвирусных инфекций (ГВИ) могут приводить к тяжелым нарушениям вплоть до гибели ребенка [1,2]. Однако даже при бессимптомных формах у части детей в ближайшие 1–2 года и в более поздние сроки регистрируются нарушения ЦНС, слуха, зрения, отмечается детский церебральный паралич, отставание в умственном развитии, плохая успеваемость в школе [3].

Диагностика ГВИ у новорожденных детей часто представляет сложную задачу, нередко – из-за отсутствия дифференцирующих клинических признаков, а также из-за особенностей иммунной системы новорожденных [4,5].

Одной из важнейших проблем в неонатологии является разработка адекватного курса терапии недоношенных новорожденных детей с ГВИ. С этой целью в настоящее время используют препараты иммуноглобулинов, в том числе обогащенные противовирусными антителами. Однако высокая стоимость этих импортных препаратов существенно ограничивает их применение.



Одним из перспективных современных подходов к лечению ВУИ является использование препаратов интерферонов, среди которых только ВИФЕРОН® разрешен для лечения новорожденных детей [6]. Основой препарата ВИФЕРОН®, производимой ООО «Ферон» (г. Москва), является рекомбинантный интерферон $\alpha 2b$ человека, который успешно применяется для лечения широкого круга инфекционных заболеваний.

Цель данной работы состояла в изучении частоты встречаемости ГВИ и в оценке влияния препарата ВИФЕРОН® на результаты комплексного лечения ВУИ у недоношенных новорожденных детей. Действие препарата ВИФЕРОН® оценивали путем сравнительного анализа клинических проявлений и исходов заболевания при базовом стандартном лечении ВУИ и при аналогичной терапии с включением препарата ВИФЕРОН®.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Нами проведено обследование 174 новорожденных детей, родившихся в специализированном

Одним из перспективных подходов к лечению ВУИ является использование препаратов интерферонов, среди которых только ВИФЕРОН® разрешен для лечения новорожденных



акушерском отделении городской больницы №8 Департамента здравоохранения г. Москвы. Обследованные дети были разделены на три группы.

Основную группу (1-я группа) составили 108 недоношенных новорожденных детей с клиническими признаками ВУИ бактериальной, вирусной или смешанной этиологии, переведенных сразу после рождения в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Средний срок беременности, на котором произошли роды, – $29,8 \pm 3,2$ недель, средняя масса при рождении – 1240 ± 440 г, средняя оценка по шкале Апгар на первой минуте жизни – $4,9 \pm 1,6$ балла. У детей данной группы наблюдались такие клинические проявления ВУИ, как: пневмония – в 93 случаях, энтероколит – в 65 случаях, менингит – в 9 случаях, энцефалит – в 3 случаях, менингоэнцефалит – в 5 случаях, инфекция органов мочевой системы – в 5 случаях, бронхолегочная дисплазия – в 37 случаях. Сочетание двух и более очагов бактериальной инфекции регистрировалось у 57 детей группы 1. Определялись такие симптомы, как ранняя желтуха, увеличение размеров печени и/или селезенки, геморрагический синдром, судорожный синдром, гидроцефалия, лабораторные симптомы системной воспалительной реакции. При микробиологическом исследовании положительные результаты посевов крови на 1-й неделе жизни выявлены у 13 пациентов ОРИТ. Все дети основной группы с ВУИ получали базовую комплексную терапию в соответствии с их диагнозом и тяжестью состояния. У всех больных детей стандартная комплексная



терапия включала антибактериальную, инфузионную и посиндромную терапию, направленные на коррекцию витальных показателей гомеостаза. 45 детей получили инфузию свежезамороженной плазмы по поводу геморрагического синдрома. В связи с развитием анемии 65 пациентов ОРИТ получили трансфузию эритроцитарной массы. Всем недоношенным детям с ВУИ проводилась иммунозаместительная терапия препаратами иммуноглобулинов для внутривенного введения по общепринятой схеме.

Дополнительно к базовой терапии 86 детей с 7–14-х суток жизни получали **ВИФЕРОН®, ректально по одной свече, содержащей 150 000 МЕ рекомбинантного интерферона $\alpha 2b$ человека, каждые 12 ч в течение семи дней.**

В группу сравнения (группа 2) были включены недоношенные новорожденные дети без клинических признаков ВУИ (18 детей, гестационный возраст – $34,7 \pm 1,2$ недель).

Контрольную группу (группа 3) составили здоровые доношенные новорожденные дети без признаков ВУИ (32 ребенка, гестационный возраст – $38,9 \pm 0,8$ недель).

Маркеры ГВИ определяли в трех клинических образцах от одного ребенка: моча, кровь, слюна, по показаниям – дополнительно в спинномозговой жидкости. Всего изучено 569 клинических образцов. В каждом образце параллельно выявляли ДНК ЦМВ и ВПГ методом ПЦР, инфекционную активность вирусов – с помощью быстрого культурального метода (БКМ) [7]. Анализировали концентрацию антител класса IgG и IgM к антигенам ЦМВ и ВПГ и определяли индекс avidности (ИА) противовирусных антител IgG методом ИФА.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета прикладных компьютерных программ STATISTICA 6.0. Сравнение частоты качественных признаков и показателей летальности у детей проводили, используя двухсторонний точный критерий Фишера. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Вычисляли отношение шансов (ОШ), относительный риск (ОР) и доверительные интервалы (ДИ).

Таблица 1

Выявление прямых маркеров ВПГ и ЦМВ у новорожденных детей

Группы детей	ДНК (ПЦР)		Инфекционно активные ГВ (БКМ)	
	ЦМВ	ВПГ	ЦМВ	ВПГ
Группа 1 (основная) – недоношенные с ВУИ	15,9% (17/107)	20,4% (22/108)	16,8% (18/107)	36,1% (39/108)
Группа 2 (сравнения) – недоношенные дети без ВУИ	5,6% (1/18)	27,8% (5/18)	0% (0/18)	16,7% (3/18)
Группа 3 (контрольная) – доношенные дети	6,3% (2/32)	15,6% (5/32)	0% (0/32)	15,6% (5/32)



РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В результате анализа всех полученных образцов от детей 1–3 групп было показано, что чаще всего инфекционно активные герпесвирусы (ГВ) выявлялись в моче (в 14–24%), в других материалах – реже (от 1 до 16%). ДНК ГВ также чаще обнаруживалась в моче (в 10–19% образцов). Следует отметить, что диагностика внутриутробной ЦМВИ в медицинских центрах европейских стран проводится путем изучения именно мочи новорожденных детей методом БКМ [5, 8]. В целом следует отметить, что ДНК ЦМВ в образцах встречалась чаще, чем инфекционно активные вирусы: всего положительных образцов методом БКМ было выявлено 46 из 569, методом ПЦР – 75 (8,1% против 13,2% соответственно; $p = 0,005$).

Проведен анализ частоты выявления ГВ у детей на первой неделе жизни. Ребенка рассматривали как инфицированного, если маркеры ГВ были обна-

ружены по крайней мере в одном из полученных от него образцов клинического материала. Данные по каждому маркеру ЦМВ и ВПГ приведены в Таблице 1. В группе 1 ДНК ЦМВ выявлялась чаще, чем в двух других группах, тогда как инфекционная активность ЦМВ была обнаружена только у детей с ВУИ в 1-й группе. Частота выявления ДНК ВПГ в трех изученных группах была приблизительно одинаковой, в то же время частота выявления инфекционно активного ВПГ в группе 1 была выше, чем в контрольной группе 3 ($p = 0,048$).

Наряду с этим представляло интерес оценить наличие прямых маркеров ГВИ у детей с использованием одновременно двух методов. На первой неделе жизни с помощью двух методов в клинических образцах группы 1 прямые маркеры ЦМВ методом ПЦР и/или БКМ были выявлены у 28/107 недоношенных новорожденных

Для оценки эффективности действия препарата ВИФЕРОН® были обследованы две группы детей с ВУИ при различных жизнеугрожающих состояниях неонатального периода



Таблица 2
Сравнение показателей летальности у детей с ВУИ, получавших и не получавших терапию препаратом ВИФЕРОН®

Патологические состояния	Количество летальных исходов (Группа А) (базисная терапия + ВИФЕРОН®)	Количество летальных исходов (Группа Б) (базисная терапия + ВИФЕРОН®)	Статистическая значимость различий (2-сторонний точный критерий Фишера)
Энтероколит	4,4% (2/45)	30% (6/20)	0,008
	ОШ=0,109 95% ДИ (0,013-0,706) ОР=0,148 95% ДИ (0,021-0,739)		
Пневмония	3,2% (2/63)	24,1% (7/29)	0,004
	ОШ=0,103 95% ДИ (0,014-0,607) ОР=0,132 95% ДИ (0,019-0,64)		
ВУИ смешанной этиологии	4,9% (4/81)	18,4% (7/38)	0,036
	ОШ=0,23 95% ДИ (0,05-0,96) ОР=0,27 95% ДИ (0,07-0,96)		

детей (26,2%), прямые маркеры ВПГ – у 51% пациентов. Полученные данные свидетельствуют о том, что использование двух лабораторных методов (БКМ и ПЦР) существенно повышает эффективность лабораторной диагностики. Так, например, при обследовании детей на первой неделе жизни ЦМВ был обнаружен методом ПЦР у 17 детей, БКМ – у 18 детей, тогда как двумя методами – у 28 детей.

Обнаружение ГВ прямыми лабораторными методами у ребенка в течение первых трех недель жизни, по-видимому, свидетельствует о внутриутробной передаче вируса от матери к ребенку [5,9].

Как можно более раннее получение лабораторных данных может иметь важное значение при принятии решения о начале специфической противовирусной терапии [8,9].

Для изучения показателей специфического гуморального иммунитета у новорожденных детей были использованы два серологических теста: выявление специфических антител IgG и IgM и определение индекса avidности (ИА) специфических АТ с помощью ИФА. Результаты показали, что в периферической крови у большинства детей присутствовали антитела к ГВ класса IgG. У одного из этих детей на первой неделе жизни были идентифицированы также

маркеры острого инфекционного процесса – анти-ЦМВ-IgM. Антитела к ВПГ класса IgM обнаружены не были.

Оценка avidности IgG-АТ показала, что среди недоношенных новорожденных с ВУИ у 34,4% детей индекс avidности анти-ЦМВ IgG был представлен низким или промежуточным значением (ИА < 0,6). В контрольной группе доля детей с низкоавидными анти-ЦМВ IgG была ниже – 13,8%, p = 0,026. Антитела к ВПГ у всех детей, кроме двух, были высокоавидными. Важно отметить, что у 65% детей наряду с низкоавидными анти-ЦМВ антителами были выявлены прямые маркеры ЦМВ.

Для оценки эффективности действия препарата ВИФЕРОН® были обследованы дополнительно две группы детей с ВУИ при различных жизнеугрожающих состояниях неонатального периода. Группу А составили недоношенные новорожденные дети (n = 241) с клиническими признаками ВУИ, находившиеся в отделении реанимации и интенсивной терапии городской больницы №8 и получавшие ВИФЕРОН® в дополнение к комплексной базовой терапии. В группу Б (n = 108) были включены дети, получавшие только сходную базовую терапию. Оценивали показатели летальности в обеих группах. Результаты сравнительного анализа представлены в Таблице 2.

Анализ показателей летальности при всех изученных патологических состояниях показал, что уровни летальности между группами пролеченных и не пролеченных препаратом ВИФЕРОН® детей в большинстве случаев различались в 2–3 раза.

Статистическая обработка данных (Таблица 2) выявила значимые различия в показателях летальности у детей, имеющих очаги тяжелой инфекции: при энтероколите, пневмонии и в целом при внутриутробных инфекциях смешанной этиологии.

При проведении базовой терапии умерло 33/108 детей, страдающих тяжелыми ВУИ, тогда как при базовой терапии с применением препарата ВИФЕРОН® показатель летальности статистически значимо снижался и составил 20/241 (30,6% против 8,3% соответственно; p = 0,001).

Выводы

1. Для повышения эффективности диагностики врожденных герпесвирусных инфекций, вызванных ВПГ и ЦМВ, и прогнозирования их развития у недоношенных новорожденных детей с ВУИ необходимо использовать комплекс лабораторных методов, включающих: 1 – выявление специфических противовирусных антител, в том числе класса IgM; 2 – определение avidности антител IgG к антигенам ГВ; 3 – детекцию ДНК ГВ методом ПЦР; 4 – обнаружение инфекционной активности ГВ методом БКМ.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Kimberlin D. W. // Herpes simplex virus infections of the newborn // Semin Perinatol. – 2007. – V. 31. – No 1. – P. 19–25.
2. Yamamoto A.Y. et al. // Congenital cytomegalovirus infection in preterm and full-term newborn infants from a population with a high seroprevalence rate // Pediatr. Infect. Dis. J. – 2001. – V. 20. – No 2. – P. 188–192.
3. Kenneson A., Cannon M.J. // Review and meta-analysis of the epidemiology of congenital cytomegalovirus infection // Rev. Med. Virol. – 2007. – V. 17. – No 4. – P. 253–276.
4. Воронцова Ю.Н. и др. // Особенности клинических проявлений врожденной цитомегаловирусной инфекции у недоношенных новорожденных // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2004. – №2. – С. 60–66.
5. Lazzarotto T. et al. // New advances in the diagnosis of congenital cytomegalovirus infection // J. Clin. Virol. – 2008. – V. 41. – No 3. – P. 192–197.
6. Павлова М.В. и др. // Алгоритм диагностики врожденной цитомегаловирусной инфекции у недоношенных детей и влияние терапии вифероном на течение внутриутробных инфекций // Педиатрия. – 2009. – №2. – С. 55–62.
7. Меджидова М.Г. и др. // Выявление маркеров инфекций, вызванных вирусом простого герпеса и цитомегаловирусом, у новорожденных и детей раннего возраста // Журнал микробиологии, эпидемиологии, иммунологии. – 2005. – №5. – С. 74–80.
8. Michaels M.G. // Treatment of congenital cytomegalovirus: where are we now? // Expert Rev Anti Infect Ther. – 2007. – V. 5. – No 3. – P. 41–48.
9. Нисевич Л.Л., Кас Л.Н., Адиева А.А., Куц А.А. // Перинатальные факторы риска инфицирования плода, патологии и смерти в перинатальном и младенческом возрасте // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2007. – №4. – С. 13–17.

Летальность в группах детей, пролеченных и не пролеченных препаратом ВИФЕРОН®, различалась в 2–3 раза

II. Препарат ВИФЕРОН® при ректальном введении оказывает положительное действие на клинические проявления и исход заболевания, о чем свидетельствует статистически значимое снижение летальности у недоношенных детей с ВУИ по сравнению с группой детей, получавших базовое стандартное лечение без препарата ВИФЕРОН®.

III. С учетом вышеизложенного рекомендуется включать препарат рекомбинантного интерферона α2b человека (ВИФЕРОН®) в комплексное лечение недоношенных новорожденных детей с клиническими признаками ВУИ.



Показатели клинической и экономической эффективности иммуномодулирующей терапии препаратом рекомбинантного интерферона - α2b человека (ВИФЕРОН®) при лечении внутриутробных инфекций у детей различного срока гестации

И.Г. СОЛДАТОВА¹, М.В. ДЕГТЯРЕВА¹, Е.Г. ГЕТИЯ¹, Л.Л. ПАНКРАТЬЕВА¹, В.В. ОМЕЛЬЯНОВСКИЙ¹, М.В. АВКСЕНТЬЕВА¹, А.А. КУЩ², Е.Н. ВЫЖЛОВА², Т.С. ГУСЕВА², О.В. ПАРШИНА²

¹ГБОУ ВПО «РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМ. Н.И. ПИРОГОВА» МИНЗДРАВА РОССИИ, ²ФГБУ «ФЕДЕРАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР МИКРОБИОЛОГИИ И ЭПИДЕМИОЛОГИИ ИМ. Н.Ф. ГАМАЛЕИ» МИНЗДРАВА РОССИИ

Изучены особенности интерферонового статуса у новорожденных детей различного гестационного возраста с осложненным течением неонатального периода и проанализирована клинико-экономическая эффективность применения иммуномодулирующего препарата рекомбинантного интерферона-α2b человека (ВИФЕРОН®) в комплексной терапии внутриутробных инфекций (ВУИ).

В проспективное наблюдение был включен 151 ребенок с осложненным течением неона-

тального периода. Были выделены две группы детей с ВУИ: основная группа (дети, получившие в составе стандартной базисной терапии препарат ВИФЕРОН®; n=94) и группа сравнения (дети, получившие базисную стандартную комплексную терапию без дополнительной иммунокоррекции; n=57). **Было показано, что включение препарата ВИФЕРОН® в состав комплексной терапии ВУИ способствует модулирующему влиянию на величину индуцированной продукции ИФНа и ИФНγ лейкоцитами новорожденных детей, статистически значительно снижает показатель летальности, частоту возникновения брон-**

холеговой дисплазии и тяжелых форм ретинопатии недоношенных детей.

Иммуномодулирующая терапия препаратом рекомбинантного интерферона-α2b человека (ВИФЕРОН®) может являться затратно-сберегающей технологией, позволяет снизить показатель летальности и число инвалидизирующих осложнений неонатального периода.

Проблема инфекционно-воспалительных заболеваний (ИВЗ) остается одной из наиболее актуальных в современной неонатологии, что обусловлено высокой частотой выявления данной патологии у новорожденных, склонностью к генерализации инфекционного процесса и высокими показателями летальности и тяжелой инвалидности у выживших [1]. Совершенствование способов терапии ИВЗ у новорожденных требует прежде всего углубленного изучения механизмов противоинфекционной защиты у данной категории пациентов. Анализ современной литературы свидетельствует о большом интересе исследователей к системе интерферона (ИФН), которая играет важную роль как в осуществлении противовирусного иммунитета, так и в регуляции иммунного ответа при бактериальных и грибковых заболеваниях [2–6].

Биологическое действие ИФН характеризуется универсальностью (ИФН обладает свойством существенно усиливать функциональную активность цитотоксических лимфоцитов против целого ряда ДНК- и РНК-содержащих



Интерферонотерапия является затратно-сберегающей технологией, позволяет снизить показатель летальности неонатального периода

вирусов, синтетических двухцепочечных олигонуклеотидов и бактериальных эндотоксинов), длительным биологическим действием (после удаления ИФН в обработанных клетках сохраняется способность подавлять размножение вирусов), дискретностью (активность ИФН не снижается при наличии в сыворотке крови и биологических жидкостях специфических антител против микробных агентов) [7].

Разработка эффективной технологии производства фармацевтических препаратов генноинженерных ИФН открыла возможность применения данной категории лекарственных средств в широкой клинической практике, в том числе в неонатологии и педиатрии.

Уже в течение 20 лет в неонатологической практике успешно используется препарат рекомбинантного интерферона-α2b человека – ВИФЕРОН® (ООО «Ферон», г. Москва), в состав которого входит полипептид с молекулярной массой 18 кДа, полученный методом геной инженерии. В настоящее время ВИФЕРОН® является единственным препаратом ИФН, разрешенным к применению у новорожденных детей в Российской Федерации, а производство данного препарата соответствует требованиям GMP (Сертификат соответствия требованиям Good Manufacturing Practice (GMP) No 000063 выдан национальным контрольным органом – Государственным научно-исследовательским институтом стандартизации и контроля за медико-биологическими препаратами им. Л.А. Тарасевича 15 июля 2009 года.) **Рекомбинантный интерферон-α2b идентичен природному лейкоцитарному ИФН, а антиоксиданты (токоферола ацетат и аскорбиновая кислота),**



входящие в состав препарата, усиливают и пролонгируют эффект вводимого ИФН и нивелируют возможное негативное влияние на состояние паренхиматозных органов новорожденного ребенка [9]. Препарат ВИФЕРОН® представлен в форме ректального суппозитория. Введение ИФН ректально и его абсорбция через геморроидальные вены в обход системы воротной вены позволяют достичь более высокой концентрации цитокина в сыворотке крови по сравнению с парентеральным способом введения и предотвратить быструю инактивацию препарата в ретикулоэндотелиальной системе печени. **Доза препарата для новорожденных детей, 150 000 МЕ, была установлена на основании определения наилучшего иммунокорригирующего и интерферонкорригирующего эффекта in vitro в крови новорожденных детей с тяжелыми формами ИВЗ.**

Цель исследования: провести анализ клинико-экономической эффективности применения иммуномодулирующего препарата рекомбинантного интерферона-α2b человека (ВИФЕРОН®) в комплексной терапии внутриутробных инфекций (ВУИ).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнена на кафедре неонатологии ФДПО (зав. – д.м.н., проф. М.В. Дегтярева) ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» (РНИМУ) Минздрава России в рамках приоритетного направления развития №3 «Профилактика, диагностика

и лечение врожденных и перинатальных заболеваний у детей» за период с декабря 2006 года по июнь 2010 года. Наблюдение за новорожденными детьми проводилось на базе отделений реанимации и интенсивной терапии новорожденных детей (ОРИТН) и отделений патологии новорожденных (ОПН) городской больницы №8 департамента здравоохранения г. Москвы.

В проспективное наблюдение был включен 151 ребенок с осложненным течением неонатального периода. Критерием включения новорожденного ребенка в исследование явилась постановка диагноза ВУИ по совокупности клинико-anamnestических, лабораторных и инструментальных данных независимо от исходного уровня продукции эндогенных ИФНа и ИФНу и от наличия или отсутствия прямых маркеров вируса простого герпеса (ВПГ) и/или цитомегаловируса (ЦМВ) в биологических средах больных детей. Критериями исключения были врожденные пороки развития, несовместимые с жизнью, и синдромальные формы патологии. Были сформированы две группы детей с ВУИ: основная группа (94 ребенка, получившие в составе стандартной базисной терапии препарат ВИФЕРОН®) и группа сравнения (57 детей, получивших базисную стандартную комплексную терапию без дополнительной иммунокоррекции). В рамках данного проспективного наблюдения рандомизации не проводилось. В данном исследовании показанием к назначению препарата ВИФЕРОН® детям являлось наличие ВУИ у пациентов ОРИТН. Препарат ВИФЕРОН® вво-

Таблица 1. Характеристика групп детей с ВУИ, получавших и не получавших препарат ВИФЕРОН®

Клинические параметры	Дети, получившие терапию препаратом ВИФЕРОН® (основная группа) (n=94)	Дети, не получившие терапию препаратом ВИФЕРОН® (группа сравнения) (n=57)	p, U-test
	Me [LQ; UQ] (min-max)	Me [LQ; UQ] (min-max)	
Гестационный возраст, нед.	31 [28; 35] (25–41)	30 [28; 32] (26–41)	0,078
Масса тела, г	1390 [1110; 2080] (650–4400)	1305 [997,5; 1900] (450–3940)	0,181
Длина тела, см	40 [35; 45] (29–54)	38 [35; 42] (25–53)	0,124
Окружность головы, см	29 [27; 31] (23–26)	28 [26; 32] (20–37)	0,301
Окружность груди, см	25 [23; 27] (20–35)	24 [22; 28] (15–35)	0,532
Оценка по шкале Апгар на 1-й минуте жизни, баллы	6 [4; 7] (2–9)	6 [4; 7] (0–8)	0,764
Оценка по шкале Апгар на 5-й минуте жизни, баллы	7 [6; 7] (5–9)	7 [6; 7] (0–9)	0,539

Таблица 2. Частота патологических состояний и применяемых методов респираторной и иммуномодулирующей терапии на момент включения пациентов в исследование (до начала терапии ВИФЕРОН®) в первые 14 суток жизни детей с ВУИ, получавших и не получавших препарат ВИФЕРОН®

Патологические состояния	Дети, получившие терапию препаратом Виферон® (основная группа) (n=94)	Дети, не получившие терапию препаратом Виферон® (группа сравнения) (n=57)	p, ТКФ
	абс. (%)	абс. (%)	
Пневмония	81 (89,4)	55 (96,4)	0,372
Некротизирующий энтероколит	50 (53,2)	25 (43,9)	0,314
Менингоэнцефалит	1 (1,3)	1 (1,7)	0,65
Инфекция мочевыводящих путей	9 (9,6)	5 (8,7)	1
Гнойный конъюнктивит	10 (10,6)	5 (8,7)	0,785
Омфалит или флебит пупочной вены	6 (6,4)	6 (10,5)	0,37
Кандидоз кожи и слизистых оболочек	10 (10,6)	6 (10,5)	1
Выявление положительных маркеров ВПГ и/или ЦМВ в любом локусе	41/94 (43,6)	27/57 (47,4)	0,736
ИВЛ	59 (62,8)	34 (60)	0,732
СРАР	27 (28,7)	15 (27)	0,852
На кислородной палатке	8 (8,5)	8 (13)	0,29
Получали Пентаглобин	40 (42,6)	31 (54,4)	0,18

дили ректально по 1 свече, содержащей 150 000 МЕ рекомбинантного интерферона-α2b человека, каждые 12 ч в течение 7 дней в сочетании со стандартной базисной комплексной терапией. Протокол исследования был одобрен этическим комитетом РНИМУ им. Н.И. Пирогова.

Дети включались в исследование в возрасте первых двух недель жизни. До включения в состав комплексной терапии препарата ВИФЕРОН® статистически значимых различий по массе и длине тела при рождении, гестационному возрасту, оценке по шкале Апгар на 1-й и 5-й минуте жизни (табл. 1), а также по основным клиническим параметрам (в том числе по количеству очагов инфекции и их локализации) между основной группой и группой сравнения выявлено не было (табл. 2).

Было показано, что в обеих группах не различалась базисная этиотропная и посиндромная терапия, было одинаковым количество детей, находящихся на искусственной вентиляции легких (ИВЛ), нуждавшихся в проведении полного парентерального питания, получавших дополнительную иммунозаместительную терапию препаратом Пентаглобин («BiotestPharmaGmbH», Германия) (табл. 2).

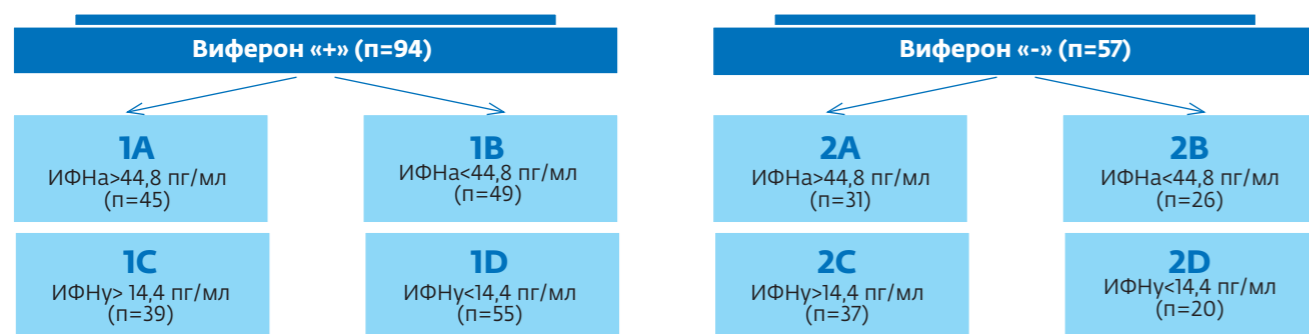
В основной группе было 5 доношенных и 89 недоношенных новорожденных детей. Данные о массе и длине тела, оценке по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах жизни детей, локализации очагов инфекции и видах респираторной и иммунозаместительной терапии представлены в табл. 1 и 2. По клинико-лабораторным признакам пневмония была диагностирована у 84 (85,1%), некротизирующий энтероколит (НЭК) – у 50 (53,2%), менингоэнцефалит – у 4 (4,3%), инфекция мочевыводящих путей – у 9 (9,6%), гнойный конъюнктивит – у 10 (10,6%), омфалит и флебит пупочной вены – у 6 детей (6,4%). Кандидоз кожи и слизистых оболочек был выявлен у 10 детей (10,6%).

Положительный результат обнаружения ВПГ и/или ЦМВ в различных клинических материалах методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) и быстрым культуральным методом (БКМ) был получен у 41 пациента из 94 детей основной группы (43,6%).

Из 94 детей основной группы 59 детей (62,8%) находились на ИВЛ, 27 детей (28,7%) получали респираторную поддержку при помощи назального СРАР, 8 детей (8,5%) оксигенировались дополнительно при помощи кислородной палатки.



Рис. 1. Распределение детей исследуемых групп в возрасте до 14 суток жизни с учетом вариабельности исходных значений индуцированной продукции ИФН



Группу сравнения составили 4 доношенных и 53 недоношенных ребенка, группы по проценту доношенных детей не различались (p=0,730, ТКФ). Данные о массе и длине тела, оценке по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах жизни детей, локализации очагов инфекции, частоте выявления прямых маркеров герпесвирусных инфекций и видах респираторной и иммунозаместительной терапии представлены в табл. 1 и 2.

Положительный результат обнаружения ВПГ и/или ЦМВ в различных клинических материалах методом ПЦР и БКМ был получен у 27 пациентов из 57 детей группы сравнения (47,3%).

Нами был проведен тщательный сбор данных акушерско-гинекологического и соматического анамнеза матерей наблюдаемых детей. Осуществлялись динамическое общеклиническое наблюдение за новорожденными детьми, базисное лабораторное обследование, в том числе общий анализ крови и мочи, биохимическое исследование крови, микроскопическое исследование спинномозговой жидкости, микробиологическое исследование посевов крови, ликвора, аспирата из трахеи, мочи. Для определения наличия инфекционно активного ЦМВ и ВПГ в моче, крови, слюне (или аспирате из трахеи в случае ИВЛ) в возрасте детей от 2 до 14 суток жизни и в ликворе в возрасте детей от 3 до 28 суток жизни проводили БКМ в лаборатории клеточной инженерии ФГУ «НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского» Минздрава России (зав. – д.б.н., проф. А.А. Куш). Выделение ДНК ВПГ и ЦМВ проводили методом ПЦР (качественный вариант). При постановке клинического диагноза учитывали также данные инструментальных методов исследования (рентгенография органов грудной клетки и брюшной полости, электрокардиография, ультразвуковое исследование органов брюшной полости и головного мозга).

Для достижения поставленной цели всем детям исследовали ИФН-статус. Забор крови проводили в динамике в двух точках: в первые 14 суток жизни до начала терапии препаратом ВИФЕРОН® (1-я точка) и через 1 месяц после окончания иммунотерапии (2-я точка). Исследование ИФН-статуса проводили совместно с лабораторией онтогенеза и коррекции системы интерферона ФГБУ «НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России (зав. – д.б.н., проф. В.В. Малиновская). Концентрации цитокинов ИФНа и ИФНγ в плазме крови, величину спонтанной и индуцированной продукции данных цитокинов в культурах клеток крови новорожденных детей определяли методом твердофазного ИФА в системе бидетерминантного определения антигена с применением пероксидазы хрена в качестве индикаторного фермента. Для определения концентраций ИФНа использовали тест-систему Human IFNa (Bender Medsystems, Австрия), для тестирования концентраций ИФНγ применяли наборы реагентов Human IFNγ (Biosource, Бельгия), использовали микропланшетный ридер Anthos 2020 (Anthos Labtec, Австрия). В качестве индукторов использовали: для ИФНа – вирус болезни Ньюкасла, для ИФНγ – ФГА. Индекс стимуляции продукции эндогенных ИФН рассчитывали как отношение показателя индуцированной продукции ИФН к показателю спонтанной продукции ИФН.

Для оценки экономической эффективности применения препарата ВИФЕРОН® в комплексной терапии ВУИ были рассчитаны прямые и косвенные затраты, ассоциированные с ведением пациентов в стационаре. Прямые затраты включали затраты на медикаментозную терапию, использование мягкого инвентаря, расходные материалы, затраты на кислород, гостиничные услуги и заработную плату медицинского персонала. Для оценки косвенных затрат был использован метод

моделирования потерь, связанных с недопроизведенным вкладом во внутренний валовой продукт (ВВП) по причине преждевременной смерти пациентов и инвалидизации вследствие заболевания и с затратами государства на выплаты пенсий по инвалидности [8].

Статистическую обработку данных выполняли с использованием пакета прикладных программ Statistica 9.1 (StatSoft Inc., США). Количественные признаки описывали медианами и квартилями (Me [LQ; UQ]), качественные признаки – абсолютными и относительными частотами их значений. Для количественных признаков сравнение в несвязанных группах проводили с использованием непараметрического теста Манна – Уитни (U-test), сравнение в связанных группах – непараметрического теста Вилкоксона (W-test). Для сравнения частот значений признаков в группах применяли двусторонний точный критерий Фишера (ТКФ). Для оценки эффективности вмешательства рассчитывали показатели относительного риска (relative risk, RR), отношения шансов (odds ratio, OR) и индекс NNT (Number Needed to Treat – число пациентов, которых необходимо пролечить для предотвращения одного летального исхода) с помощью пакета прикладных программ MedCalcPro. v. 2.2.2 (M. Tschopp, P. Pfiffner, США). Различия считали статистически значимыми при достигнутом уровне значимости p<0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Показатели спонтанной продукции ИФН и их концентрации в сыворотке крови приближались к порогу чувствительности тест-систем и статистически значимо не различались у детей основной группы и группы сравнения. В связи с высокой вариабельностью значений индуцированной продукции эндогенных ИФНа и ИФНγ у детей на момент включения в исследование до начала терапии препаратом ВИФЕРОН® нами были рассчитаны медианы значений индуцированной продукции ИФНа (44,8 пг/мл) и ИФНγ (14,4 пг/мл) среди всех обследованных детей обеих групп (n=151). В каждой из двух исследуемых групп были выделены 4 подгруппы в зависимости от соответствия определяемого значения ИФНа и ИФНγ в интервал выше или ниже медианы значений индуцированной продукции ИФН до лечения:

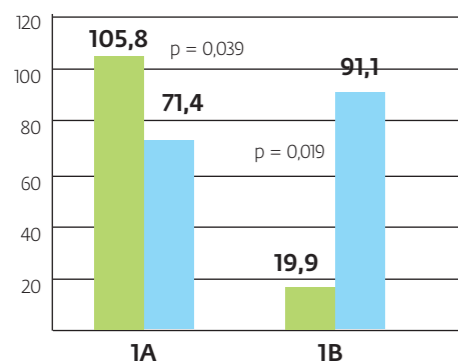
- дети с исходно высоким показателем индуцированной продукции ИФНа, превышающим значение медианы (>44,8 пг/мл: в подгруппе 1А – 45 детей, в подгруппе 2А – 31 ребенок), и ИФНγ (>14,4 пг/мл: в подгруппе 1С – 39 детей, в подгруппе 2С – 37 детей);
- дети с исходно низким показателем индуцированной продукции ИФНа – ниже значения медианы (<44,8 пг/мл: в подгруппе 1В – 49 детей, в подгруппе 2В – 26 детей) и ИФНγ (<14,4 пг/мл: в подгруппе 1D – 55 детей, в подгруппе 2D – 20 детей) (рис. 1).

Таблица 3. Показатели индуцированной продукции ИФНа и ИФНγ в подгруппах детей в 1-й точке (на момент включения в исследование)

Индуцированная продукция ИФНа в 1-й точке исследования, пг/мл		P, U-test
Подгруппа 1В Дети с исходно низкими уровнями индуцированной продукции ИФНа, получившие препарат ВИФЕРОН® (n=49)	Подгруппа 2В Дети с исходно низкими уровнями индуцированной продукции ИФНа, не получившие препарат ВИФЕРОН® (n=26)	0,920
19,9 [10; 37]	17,8 [10,5; 40]	
Подгруппа 1А Дети с исходно высокими уровнями индуцированной продукции ИФНа, получившие препарат ВИФЕРОН® (n=45)	Подгруппа 2А Дети с исходно высокими уровнями индуцированной продукции ИФНа, не получившие препарат ВИФЕРОН® (n=31)	0,736
105,8 [81,4; 115,9]	96,8 [68,9; 112,5]	
Индуцированная продукция ИФНγ в 1-й точке исследования, пг/мл		
Подгруппа 1D Дети с исходно низкими уровнями индуцированной продукции ИФНγ, получившие препарат ВИФЕРОН® (n=55)	Подгруппа 2D Дети с исходно низкими уровнями индуцированной продукции ИФНγ, не получившие препарат ВИФЕРОН® (n=20)	1
5 [3; 12]	6 [3; 13]	
Подгруппа 1С Дети с исходно высокими уровнями индуцированной продукции ИФНγ, получившие препарат ВИФЕРОН® (n=39)	Подгруппа 2С Дети с исходно высокими уровнями индуцированной продукции ИФНγ, не получившие препарат ВИФЕРОН® (n=37)	1
41 [29,8; 72,5]	39 [28,1; 69,4]	



Рис. 2. Изменение показателя индуцированной продукции ИФНа у новорожденных детей с ВУИ, получивших препарат ВИФЕРОН®, в зависимости от исходного уровня индуцированной продукции ИФНа



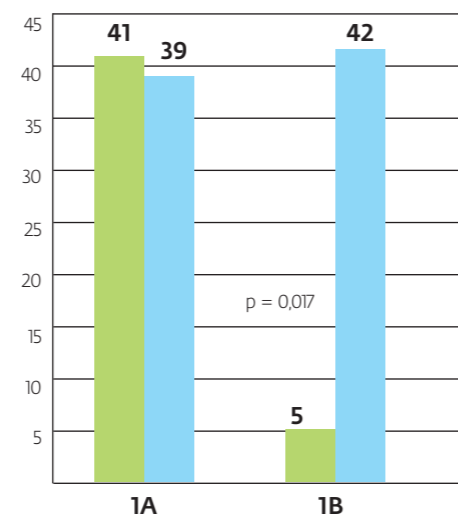
Здесь и на рис. 3: 1-й столбик – до лечения, 2-й столбик – через 1 месяц после лечения.

Данные, приведенные в табл. 3, свидетельствуют об отсутствии статистически значимых различий исходного показателя индуцированной продукции ИФНа и ИФНγ между подгруппами в 1-й точке исследования – до начала лечения детей основной группы препаратом ВИФЕРОН®.

Таблица 4. Сравнение уровней индуцированной продукции ИФНа и ИФНγ в подгруппах детей с исходно низкими и высокими показателями индуцированной продукции ИФНа и ИФНγ, получивших и не получивших в составе комплексной терапии ВУИ препарат ВИФЕРОН®

Индуцированная продукция ИФНа во 2-й точке исследования, пг/мл		P, U-test
Подгруппа 1В Дети с исходно низкими уровнями индуцированной продукции ИФНа, получившие препарат ВИФЕРОН® (n=49)	Подгруппа 2В Дети с исходно низкими уровнями индуцированной продукции ИФНа, не получившие препарат ВИФЕРОН® (n=26)	<0,001
91,1 [71;119]	28,3 [7,1;56,9]	
Подгруппа 1А Дети с исходно высокими уровнями индуцированной продукции ИФНа, получившие препарат ВИФЕРОН® (n=45)	Подгруппа 2А Дети с исходно высокими уровнями индуцированной продукции ИФНа, не получившие препарат ВИФЕРОН® (n=31)	0,048
71,4 [49,3; 83,9]	90,1 [70,2; 106,7]	
Индуцированная продукция ИФНγ во 2-й точке исследования, пг/мл		P, U-test
Подгруппа 1D Дети с исходно низкими уровнями индуцированной продукции ИФНγ, получившие препарат ВИФЕРОН® (n=55)	Подгруппа 2D Дети с исходно низкими уровнями индуцированной продукции ИФНγ, не получившие препарат ВИФЕРОН® (n=20)	0,018
42 [31,5; 76,3]	9,1 [3,4; 20,9]	
Подгруппа 1С Дети с исходно высокими уровнями индуцированной продукции ИФНγ, получившие препарат ВИФЕРОН® (n=39)	Подгруппа 2С Дети с исходно высокими уровнями индуцированной продукции ИФНγ, не получившие препарат ВИФЕРОН® (n=37)	1
39 [27,4; 69,1]	39 [24,4; 70,1]	

Рис. 3. Изменение показателя индуцированной продукции ИФНγ у новорожденных детей с ВУИ, получивших препарат ВИФЕРОН®, в зависимости от исходного уровня индуцированной продукции ИФНγ



В подгруппе 1А в результате базового лечения с дополнительным применением препарата ВИФЕРОН® показатель индуцированной продукции ИФНа снижался со 105,8 [81,4; 115,9] до лечения до 71,4 [49,3; 83,9] пг/мл после лечения (p=0,039; W-test). В подгруппе 1В, напротив, выявлено уве-

Таблица 5. Сравнение индекса стимуляции продукции ИФНа у детей с исходно низкими и высокими значениями индуцированной продукции ИФНа, получивших и не получивших в составе комплексной терапии препарат ВИФЕРОН®

Сроки исследования	Индекс стимуляции продукции ИФНа, пг/мл		P, U-test
	Подгруппа 1В Дети с исходно низкими уровнями индуцированной продукции ИФНа, получившие препарат ВИФЕРОН® (n=49)	Подгруппа 2В Дети с исходно низкими уровнями индуцированной продукции ИФНа, не получившие препарат ВИФЕРОН® (n=26)	
1-я точка	2,9 [1,4; 7,1]	2,6 [1; 6]	0,810
2-я точка	19,3 [3,8; 25]	3,1 [1; 8]	0,009
	Подгруппа 1А Дети с исходно высокими уровнями индуцированной продукции ИФНа, получившие препарат ВИФЕРОН® (n=45)		Подгруппа 2А Дети с исходно высокими уровнями индуцированной продукции ИФНа, не получившие препарат ВИФЕРОН® (n=31)
	1-я точка	29 [23; 41]	
2-я точка	10 [7,8; 19]	29,4 [10,4; 71,4]	0,001

личение индуцированной продукции ИФНа с 19,9 [10; 37] до лечения до 91,1 [71; 119] пг/мл после лечения (p=0,019; W-test) (рис. 2). У детей, не получивших препарат ВИФЕРОН®, в динамике не происходило статистически значимых изменений показателя индуцированной продукции ИФНа (подгруппа 2А: 96,8 [68,9; 112,5] пг/мл – в 1-й точке и 90,1 [70,2; 106,7] пг/мл – во 2-й точке; p=0,812; W-test; подгруппа 2В: 17,8 [10,5; 40] пг/мл – в 1-й точке и 28,3 [7,1; 56] пг/мл – во 2-й точке; p=0,105; W-test).

У детей с исходно низким показателем индуцированной продукции ИФНγ (подгруппа 1D) после лечения препаратом ВИФЕРОН® показатель индуцированной продукции ИФНγ статистически значимо возростал с 5 [3; 12] перед началом лечения до 42 [31,5; 76,3] пг/мл после лечения (p=0,017; W-test). У детей с исходно высоким показателем индуцированного ИФНγ (подгруппа 1С) после терапии этот показатель значимо не изменялся (41 [29,8; 72,5] перед началом лечения и 39 [27,4; 69,1] пг/мл после лечения; p=0,812; W-test) (рис. 3).

У детей, не получивших препарат ВИФЕРОН® в составе комплексной терапии, в динамике не происходило значимых изменений показателя индуцированной продукции ИФНγ (подгруппа 2С: 39 [28,1; 69,4] пг/мл – в 1-й точке и 39 [24,4; 70,1] пг/мл – во 2-й точке; p=1,000; W-test; подгруппа 2D: 6 [3; 13] пг/мл – в 1-й точке и 9,1 [3,4; 20,9] пг/мл – во 2-й точке; p=0,142; W-test).

Результаты сравнения уровней индуцированной продукции ИФНа и ИФНγ в подгруппах детей с исходно низкими и высокими показателями индуцированной продукции ИФНа и ИФНγ, получивших и не получивших в составе комплексной терапии ВУИ препарат ВИФЕРОН®, представлены в табл. 4.

Полученные данные свидетельствуют об иммуномодулирующем действии препарата ВИФЕРОН®, которое выражается в разнонаправленном изменении уровней индуцированной продукции ИФНа и ИФНγ лейкоцитами новорожденных детей с ВУИ в зависимости от

Таблица 6. Частота развития БЛД и тяжелых форм РН у детей с ВУИ, получивших и не получивших терапию препаратом ВИФЕРОН®

Диагноз	Основная группа с препаратом ВИФЕРОН®	Группа сравнения без препарата ВИФЕРОН®	p, ТКФ
БЛД	16/94 (17%)	18/57 (31,53%)	0,045
	OR 0,444; 95% CI [0,205; 0,965] RR 0,539; 95% CI [0,3; 0,97]		
Задняя агрессивная РН среди детей с РН	1/35 (2,8%)	4/19 (21%)	0,046
	OR 0,11; 95% CI [0,011; 1,072] RR 0,136; 95% CI [0,016; 1,129]		



величины исходного уровня продукции эндогенных ИФН.

У детей с исходно низкими значениями индуцированной продукции ИФНа при расчете индекса стимуляции продукции ИФНа лейкоцитами периферической крови до и после применения в составе комплексной терапии препарата ВИФЕРОН® было выявлено статистически значимое увеличение данного параметра по сравнению с подгруппой детей, получивших только стандартную базисную терапию. У новорожденных с исходно высокими уровнями индуцированной продукции ИФНа индекс стимуляции продукции ИФНа в динамике статистически значимо снижался в результате включения в комплексную терапию препарата ВИФЕРОН® по сравнению с детьми, не получившими иммуномодулирующую терапию (табл. 5).

При сравнении патологической симптоматики и нозологических форм ИВЗ, их тяжести и исходов у детей, получивших и не получивших препарат ВИФЕРОН®, были получены статистически значимые различия по частоте формирования бронхолегочной дисплазии (БЛД) и тяжелых форм ретинопатии недоношенных (РН) (табл. 6).

Таблица 7. Сравнение летальности детей с ВУИ, получавших и не получавших терапию препаратом ВИФЕРОН®

Диагноз	Летальность в основной группе с препаратом ВИФЕРОН®	Летальность в группе сравнения без препарата ВИФЕРОН®	p, ТКФ
ВУИ (основной клинический диагноз)	4/94 (4,2%)	10/57 (17,5%)	0,009
	OR=0,21; 95% CI [0,05-0,67]; NNT=8; 95% CI [4; 29]; RR=0,26; 95% CI [0,07-0,69]		
НЭК (наличие заболевания в структуре диагноза)	3/50 (6%)	7/25 (28%)	0,013
	OR=0,15; 95% CI [0,017-0,716]; NNT=5; 95% CI [2; 20]; RR=0,21; 95% CI [0,03-0,741]		
Пневмония (наличие заболевания в структуре диагноза)	2/84 (2,3%)	10/55 (18%)	0,002
	OR=0,12; 95% CI [0,015-0,615]; NNT=7; 95% CI [4; 17]; RR=0,11; 95% CI [0,019 - 0,65]		

Таблица 8. Стоимость лечения одного новорожденного ребенка с ВУИ в зависимости от включения в комплексную терапию препарата ВИФЕРОН®

Лечение	Стоимость базисной терапии, руб.	Стоимость препарата ВИФЕРОН® на курс, руб.	Общая стоимость терапии, руб.	Стоимость терапии в ОРИТН, руб.	Стоимость терапии в ОПН, руб.
ВИФЕРОН® + базисная терапия	81 975,67	363,81	82 339,48	52 904,85	29 070,82
Базисная терапия	100 824,4	0	100 824,4	67 600,64	33 223,8

В соответствии с международными критериями оценки выживаемости при исследовании эффективности препаратов в клинической практике учитывали летальность в течение 28 суток, следующих за назначением препарата ВИФЕРОН® (табл. 7).

Было установлено, что у 13 из 14 умерших детей (4 умерших ребенка основной группы и 9 умерших детей группы сравнения) отмечались низкие уровни индуцированной продукции ИФНа и ИФНγ. Для предотвращения одного случая летального исхода необходимо провести иммунотерапию препаратом ВИФЕРОН® 8 пациентам с ВУИ.

Нами был проведен расчет стоимости лечения детей с ВУИ в зависимости от наличия или отсутствия включения в комплексную терапию иммуномодулирующего препарата ВИФЕРОН® (табл. 8).

Длительность пребывания в ОРИТН детей основной группы составила 18 [13; 20] дней, группы сравнения – 32 [18; 37] дня (p=0,028; U-test). Длительность пребывания в ОПН детей основной группы составила 23 [14; 45] дня, группы сравнения – 39 [27; 61] дней (p=0,043; U-test).

Включение иммуномодулирующего препарата рекомбинантного интерферона-α2b человека (ВИФЕРОН®) в комплексную терапию

Таблица 9. Экономический ущерб от ВУИ на одного пациента в зависимости от включения в комплексную терапию препарата ВИФЕРОН®

Параметр	ВИФЕРОН®	Базисная терапия
Стоимость стационарного лечения, руб.	272 073	341 966
Затраты на выплату пенсий по инвалидности, руб.	588 829	588 829
Недопроизведенный вклад в ВВП, руб.	1 441 454	4 141 433
Сумма затрат, руб.	2 302 356	5 072 228
Размер предотвращенного ущерба, руб.	2 769 872	0

ВУИ позволяет сократить затраты на лечение новорожденного ребенка в условиях стационара, а также суммарные затраты на госпитализацию новорожденного ребенка с ВУИ в целом с 341 966 до 272 073 руб. на одного пациента (более 25%).

Кроме того, мы оценили социально-экономический ущерб от ВУИ с учетом прямых и косвенных затрат в зависимости от наличия или отсутствия включения в комплексную терапию препарата ВИФЕРОН® (табл. 9).

Нами было показано, что предотвращенный ущерб от ВУИ с учетом прямых затрат и косвенных потерь при включении в комплексную терапию препарата ВИФЕРОН® составляет 2 769 872 руб. на одного пациента, что позволяет расценивать иммуномодулирующую терапию препаратом рекомбинантного интерферона-α2b человека как затратно-сберегающую технологию, позволяющую снизить показа-

тель летальности и число инвалидизирующих осложнений неонатального периода.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Включение препарата рекомбинантного интерферона-α2b человека (ВИФЕРОН®) в состав комплексной терапии ВУИ способствует модулирующему влиянию на величину индуцированной продукции ИФНа и ИФНγ лейкоцитами новорожденных детей, статистически значимо снижает показатель летальности, частоту возникновения БЛД и тяжелых форм РН. Высокая клиническая эффективность исследуемого препарата и существенный размер предотвращенного экономического ущерба от ВУИ при включении в состав комплексной терапии препарата ВИФЕРОН® позволяет рекомендовать данный вид иммунотерапии для широкого клинического применения при лечении инфекционных заболеваний у новорожденных и детей раннего возраста.

ЛИТЕРАТУРА:

- Rajaratnam J., Marcus J., Flaxman A. et al. // Neonatal, postneonatal, childhood, and under-5 mortality for 187 countries, 1970–2010: a systematic analysis of progress towards Millennium Development Goal 4. // Lancet. – 2010. – No. 375 (9730). – P. 1988–2008.
- Levy O. // Innate immunity of the newborn: basic mechanisms and clinical correlates // Nat. Rev. Immunol. / – 2007. – No. 7 (5). – P. 379–390.
- Emodi G., Just M. // Impaired interferon response of children with congenital cytomegalovirus disease. // Acta Paediatrica. – 2008. – No. 63 – P. 183–187.
- Kelly-Scumpia K., Scumpia P., Delano M. et al. // Type I interferon signaling in hematopoietic cells is required for survival in mouse polymicrobial sepsis by regulating CXCL10. // J. Exp. Med. – 2010. – No. 207 (2). – P. 319–326.
- Kim B., Shenoy A., Kumar P. et al. // A family of IFN-gamma-inducible 65-kD GTPases protects against bacterial infection. // Science. – 2011. – No. 332 (6030). – P. 717–721.
- van de Veerdonk F., Plantinga T., Hoischen A. // STAT1 Mutations in Autosomal Dominant Chronic Mucocutaneous Candidiasis. // N. Engl. J. Med. – 2011. – No. 365. – P. 54–61.
- Haller O., Weber F. // Review Pathogenic viruses: smart manipulators of the interferon system. // Curr. Top. Microbiol. Immunol. – 2007. – No. 316. – P. 315–334.
- Авксентьева М.В., Борисенко О.В., Воробьев А.И., Воробьев П.А., Вялков А.И. // Клинико-экономический анализ. 3-е изд. – М.: Ньюдиамед. – 2008.
- Васильев А.Н., Дерябин П.Г., Галегов Г.А. // Антивирусная активность рекомбинантного интерферона-α2b в комбинации с некоторыми антиоксидантами. // Антибиотики и химиотерапия». – 2011. – №56 (9–10). – С. 2–31.



Итоги и перспективы научных исследований по проблеме внутриутробной инфекции новорожденных

И.И. БОЧАРОВА¹, А.Н. АКСЕНОВ¹, Н.Ф. БАШАКИН¹, М.В. ТРОИЦКАЯ¹, Е.А. ЛЕБЕДЕВА¹, Ю.Б. КОТОВ¹
¹МОСКОВСКИЙ ОБЛАСТНОЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ АКУШЕРСТВА И ГИНЕКОЛОГИИ

На основании результатов комплексного обследования 584 беременных со смешанной урогенитальной инфекцией (УГИ) и 584 их новорожденных была определена частота развития как инфекционных осложнений, так и соматической патологии у детей группы высокого инфекционного риска. Разработаны прогностические критерии тяжелых нарушений адаптации инфекционного

и гипоксического генеза у новорожденных. Установлены особенности контаминации детей, родившихся у матерей с УГИ, в зависимости от их клинического состояния, особенности иммунного статуса этой группы новорожденных. Были определены клиничко-иммунологические варианты адаптации новорожденных группы высокого инфекционного риска, которые позволили разработать схемы дифференцированной иммунокорригирующей терапии.

Значительное распространение вирусно-бактериальных инфекций в урогенитальной сфере у женщин во время беременности приводит к росту частоты внутриутробного инфицирования плода, которое обуславливает развитие перинатальных осложнений. По данным отечественных и зарубежных авторов, заболеваемость новорожденных у матерей с урогенитальной инфекцией колеблется в пределах 50–100%, а число случаев рождения детей с проявлениями внутриутробной инфекции составляет от 30 до 58% [3–5]. Внутриутробная инфекция сложна для курации, так как не имеет четко выраженных клинических симптомов, свойственных данной патологии, а поздняя диагностика и, как следствие, позднее начало терапии значительно ухудшают прогноз. Новорожденные с клиническими проявлениями инфекции нуждаются в дорогостоящей терапии и длительной реабилитации [1, 2], что, к сожалению, не исключает хронизации процесса и даже полной инвалидизации ребенка [1–3].

Целью многолетних исследований, проведенных в МОНИИАГ, стала разработка рациональных, патогенетически обоснованных схем лечения и профилактики инфекционных осложнений у новорожденных группы высокого инфекционного риска. В рамках данной работы проводился анализ характера и распространенности соматической и инфекционной патологии у данного контингента детей, изучались особенности их контаминации патогенной микрофлорой, показатели иммунного статуса новорожденных, определялись дополнительные возможности оценки степени и тяжести инфекционного процесса, в частности путем ультразвукового скрининга тимуса (вилочковой железы). На основании выявленных вариантов клиничко-иммунологической адаптации разработаны схемы дифференцированной иммунокоррекции новорожденных.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено комплексное обследование 584 беременных со смешанной урогенитальной инфекцией (УГИ) и 584 их новорожденных, включающее стандартные клинические методы, бактериологическое и вирусологическое исследования, определение показателей клеточного и гуморального иммунитета, интерфероновый статус, ультразвуковое обследование

Цель исследований МОНИИАГ – разработка рациональных схем лечения инфекционных осложнений у новорожденных

головного мозга, внутренних органов, тимуса. Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием непараметрических критериев сравнения и многосимптомного математического анализа.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Установлено, что к преимущественно вирусным инфекциям, диагностируемым во время беременности, относятся 15% наблюдений, к бактериальным – 13%, а в 72% случаев имеют место смешанные УГИ. У этого контингента беременных с высокой частотой выявляются инфекции TORCH-комплекса, что является следствием





дисфункции иммунитета. Урогенитальный хламидиоз был диагностирован у 60% пациенток со смешанной УГИ, уреоплазма выявлялась в 66%, микоплазмы – в 19% наблюдений, вирус простого герпеса обнаруживался в 71% случаев, цитомегаловирус превалировал среди прочих возбудителей, достигая 90%.

Анализ течения раннего неонатального периода показал, что здоровыми были 35,5% новорожденных, внутриутробная инфекция (ВУИ) была диагностирована у 30,5% детей, из них у 17,5% – в тяжелой форме (пневмония, гастроэнтероколит, менингоэнцефалит, сепсис), в 13% случаев – в виде локальных инфекционных процессов (пиодермия, конъюнктивит, ринит, омфалит, вульвит), с проявлениями задержки внутриутробного развития родились 22% детей, в состоянии асфиксии – 24%, с признаками морфофункциональной незрелости – 18%, 16% новорожденных нуждались в проведении искусственной вентиляции легких. В раннем неонатальном периоде умерли 2 ребенка от внутриутробного сепсиса.

Нуждались в проведении интенсивной терапии в раннем неонатальном периоде 23,5% новорожденных, из них 17,5% с тяжелыми формами ВУИ и 6% – с гипоксически-ишемическим поражением центральной нервной системы (ЦНС). Тяжелое состояние при рождении наблюда-

лось у 30% детей, а в подавляющем большинстве случаев состояние ухудшалось после рождения: у 56,7% – в 1-е сутки жизни, у 13,3% – на 2–3-и сутки.

В связи с отсутствием четких клинических симптомов ВУИ и тяжелого поражения ЦНС при рождении у новорожденных, которым впоследствии потребовалось проведение интенсивной терапии, были разработаны прогностические критерии тяжелых нарушений адаптации инфекционного и гипоксического генеза. При сопоставлении этиологии УГИ матери с характером патологии новорожденного было установлено, что наибольшее прогностическое значение в развитии внутриутробных инфекций имеет выделение таких возбудителей, как хламидии и уреоплазмы. Выявление или обострение УГИ у матери в III триместре беременности в сочетании с отсутствием этиотропной и иммунокорректирующей терапии позволяют с высокой вероятностью прогнозировать рождение ребенка с тяжелыми формами ВУИ. Сохранение симптомов острого инфекционного процесса в урогенитальной сфере у матери к моменту родов является фактором риска рождения ребенка с ВУИ. Среди осложнений течения родов характерными для развития тяжелых нарушений адаптации у новорожденного явились: слабость родовой деятельности, родовое излитие околоплодных вод, признаки

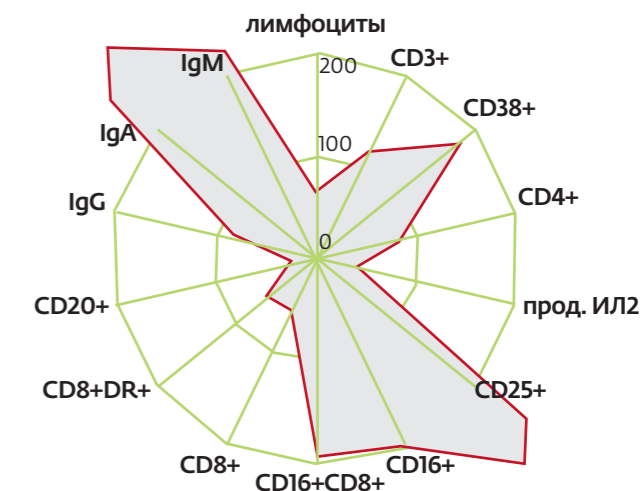
гипоксии плода (хронической – при тяжелых формах ВУИ, острой – при гипоксических поражениях ЦНС). Развитие хориоамнионита в родах встречалось только в случае рождения ребенка с тяжелыми формами ВУИ.

Установлены особенности контаминации новорожденных, родившихся у матерей с УГИ, в зависимости от их клинического состояния. У здоровых детей в 5% случаев выявлена аэробная флора (эпидермальный и сапрофитный стафилококк), возбудители инфекций, передаваемых половым путем (ИППП), не превышали 10%. У детей с неинфекционной патологией в 2,5 раза чаще выявлялись вирусы группы герпеса (вирус простого герпеса и цитомегаловирус), что подтверждает их патогенетическую значимость в формировании патологических изменений в ЦНС. При локальных инфекционных процессах превалировали аэробная грамположительная флора и возбудители ИППП. Для развития тяжелых форм ВУИ этиологически значимы возбудители ИППП (около 60%) и грамотрицательная флора (14%).

Реализация ВУИ в раннем неонатальном периоде зависит не только от массивности обсеменения новорожденного, но и от состояния его иммунитета. **Хроническая УГИ матери приводит к длительной антигенной стимуляции иммунной системы плода и нарушению формирования адекватного иммунного ответа новорожденного. Установлены следующие особенности иммунного статуса новорожденных из группы высокого инфекционного риска (рис. 1):**

1. Смещение иммунного процесса в сторону пролиферации и нарушения дифференцировки клеток (лимфопения, увеличение числа ранних предшественников Т- и В-лимфоцитов, уменьшение числа зрелых Т- и В-лимфоцитов в периферическом кровотоке).
2. Активация Т-лимфоцитов с недостаточностью Th-1 иммунного ответа (уменьшение числа Т-хелперов, клеток-продуцентов ИЛ-2 при увеличении количества клеток, экспрессирующих рецепторы к ИЛ-2).
3. Несостоятельность гуморального звена иммунитета в виде снижения уровня IgG и повышения уровней IgA и IgM.

Рис. 1. Иммунный статус новорожденных группы высокого инфекционного риска



4. Снижение цитотоксического потенциала клеток (уменьшение количества цитотоксических Т-лимфоцитов и их активированной фракции).
5. Активация доиммунных механизмов противинфекционной защиты – повышение содержания естественных киллеров (ЕК) и способности клеток к продукции α-интерферона (ИФН).
6. Снижение способности клеток к продукции γ-ИФН, что подтверждает недостаточность Th-1 иммунного ответа.
7. Увеличение числа незрелых форм нейтрофилов и снижение их фагоцитирующей способности.

Хроническая УГИ матери приводит к нарушению формирования адекватного иммунного ответа плода



Высокая инфекционная заболеваемость новорожденных, матери которых страдают УГИ, служат показанием к проведению иммунокорригирующей терапии

сти было обусловлено как общей незрелостью иммунной системы, так и недостаточной выработкой γ -ИФН.

Основным органом, определяющим формирование иммунной системы, является тимус. С целью установления возможности использования определения размеров тимуса в качестве диагностического теста тяжести и продолжительности течения внутриутробной инфекции у новорожденных детей проведено ультразвуковое исследование тимуса с расчетом его объема у 100 детей в возрасте 1–5 суток жизни. Среди них у 44 новорожденных (контрольная группа) проявлений инфекционно-воспалительных заболеваний не было, у 33 имелись легкие формы внутриутробной инфекции (везикулез, конъюнктивит, нетяжелый инфекционный токсокоз), а у 23 – тяжелая внутриутробная пневмония. Учитывая зависимость размеров вилочковой железы, как и других внутренних органов, от массы ребенка, для сравнения групп использовали показатель объема тимуса на 1 кг массы тела.

Установлено, что у всех новорожденных без проявлений внутриутробной инфекции объем тимуса находился в пределах от 1 до 2,5 мл/кг. Среди детей с легкими формами инфекции у 8 (24%) тимус был менее 1 мл/кг, а у 5 (15%) – больше 2,5 мл/кг. Среди новорожденных с внутриутробной пневмонией объем тимуса менее 1 мл/кг выявлен у 9 (45%) пациентов, что достоверно ($p < 0,001$) отличалось от

показателей у здоровых детей контрольной группы; у 2 новорожденных тимус был увеличен (более 2,5 мл/кг). У детей с маленьким тимусом пневмония протекала наиболее тяжело, зачастую уже с рождения – с проявлениями дыхательной недостаточности и иммунодефицита, потребовавшими проведения ИВЛ и иммунозаместительной терапии.

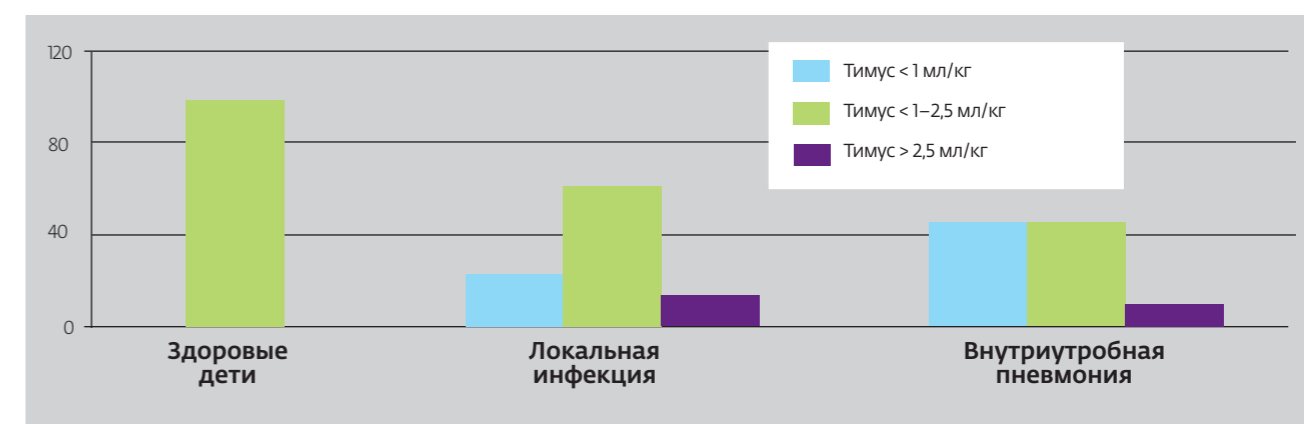
При сопоставлении особенностей инфекционно-воспалительной патологии матери и размеров тимуса у новорожденных выявлено, что чаще всего уменьшение его объема наблюдалось при смешанной вирусно-бактериальной инфекции матери.

Исходя из полученных данных можно предположить, что внутриутробная антигенная стимуляция вызывает умеренную гиперплазию вилочковой железы (более 2,5 мл/кг массы тела), но при длительно текущем или тяжелом внутриутробном инфекционном процессе наступает ее истощение и уменьшение размеров (менее 1 мл/кг). Установленные пороговые значения размеров тимуса можно использовать в качестве диагностических в совокупности с другими методами, при этом прогностически наиболее неблагоприятным является уменьшение объема тимуса до менее 1 мл/кг массы тела ребенка (рис. 2).

Высокая инфекционная заболеваемость, особенности контаминации и становления иммунитета у новорожденных, матери которых страдают УГИ, служат показанием к проведению иммунокорригирующей терапии [4, 5].

Патогенетически обоснованной является заместительная коррекция препаратами иммуноглобулинов для внутривенного введения при наличии ВУИ в тяжелой форме, предпочтительнее использовать пентаглобин, содержащий антитела всех важнейших циркулирующих классов, антитела к эндотоксину грамотрицательных бактерий, высокие титры нейтрализующих антител к ряду вирусов. В связи с угнетением интерфероногенеза, нарушением созревания Т-лимфоцитов и особенностями фагоцитоза целесообразно применение препаратов интерферона, которые кроме противовирусного эффекта, усиления цитотоксичности и активации макрофагов оказывают иммуномодулирующий эффект, участвуя в межклеточных взаимодействиях и процессах созревания и диффе-

Рис. 2. Размеры тимуса у новорожденных с ВУИ



ренцировки иммунокомпетентных клеток. В комплексной терапии новорожденных группы высокого инфекционного риска мы использовали препарат ВИФЕРОН®, разработанный в лаборатории онтогенеза и коррекции систем интерферона НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи и разрешенный к применению у беременных и новорожденных.

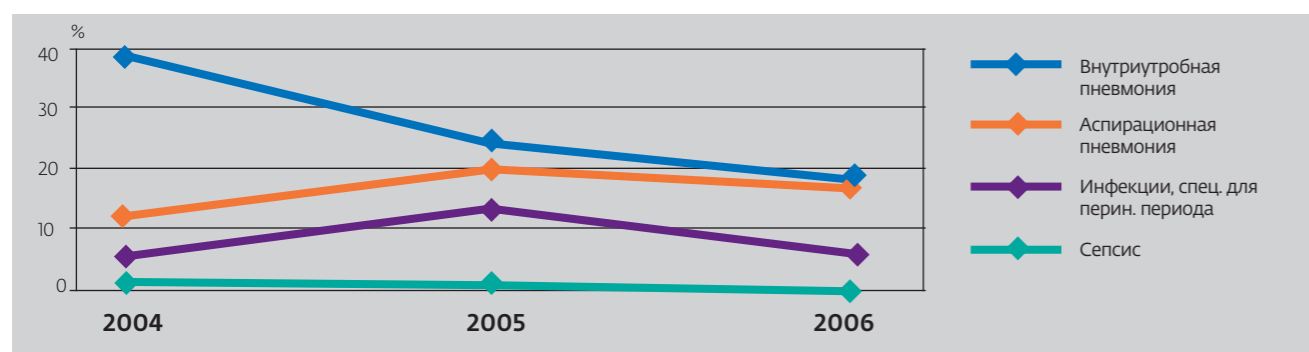
Использование препарата ВИФЕРОН® в комплексной терапии УГИ во время беременности способствовало антенатальной иммунокоррекции у плода, проявлявшейся повышением стимулированной продукции лимфоцитами γ -ИФН, с нормализацией иммунных механизмов по Th1-иммунному ответу (повышение уровней Т-лимфоцитов с 51,8+8,2 до 67,2+2,6%, Т-хелперов с 40+3,8 до 48+3,2% и клеток-продуцентов ИЛ-2 с 28,6+5,0 до 37,8+6,4%). Кроме того, лечение препаратом ВИФЕРОН® беременных снижало антигенную стимуляцию иммунитета плода, что выражалось в снижении содержания ЕК, IgA и IgM. Тем не менее, несмотря на лечение матерей, сохранялись повышенными количество ранних предшественников Т- и В-лимфоцитов, процент клеток, экспрессирующих рецепторы к ИЛ-2; оставались нарушения фагоцитоза. Клинический эффект антенатальной иммунокоррекции характеризовался снижением частоты реализации ВУИ у новорожденных в 1,5–2 раза (рис. 3), как за счет малых, так и за счет тяжелых форм, а также патологии неинфекционного характера: задержки внутриутробного развития плода (ЗВУР) с 18 до 13%, гипоксии с 23 до 12%.

Виферонотерапия у новорожденных способствовала дифференцировке незрелых форм лимфоцитов и фагоцитов, нормализации количества CD8-клеток и экспрессии HLA-R-антигена. **Положительный клинический эффект препарата ВИФЕРОН® у новорожденных группы высокого инфекционного риска выражался в снижении частоты развития инфекционных осложнений с 51 до 23%, средней длительности инфекционно-воспалительного заболевания с 10,2 до 6,8 дня, частоты использования антибиотиков с превентивной целью и при лечении малых форм ВУИ с 58 до 17%.**

Использование ВИФЕРОН® в комплексной терапии УГИ во время беременности способствовало антенатальной иммунокоррекции у плода



Рис. 3. Динамика инфекционной заболеваемости новорожденных в 2004–2006 гг.



Для дифференцированного подхода к иммунокорригирующей терапии были определены клинико-иммунологические варианты адаптации новорожденных группы высокого инфекционного риска:

- клинически здоровые дети с антенатальной иммунокоррекцией – показатели иммунитета не отличаются от нормативных значений;
- клинически здоровые дети без антенатальной иммунокоррекции – умеренное уменьшение количества зрелых и увеличение количества незрелых Т- и В-лимфоцитов;
- дети с тяжелыми формами внутриутробной инфекции – нейтрофильный лейкоцитоз с лимфопенией, снижение основных показателей клеточного иммунитета, несостоятель-

- ность гуморального звена иммунитета;
- дети с локальными формами инфекции – увеличение количества моноцитов и уровня IgM;
- дети с последствиями перенесенной ВУИ – повышение основных показателей гуморального и клеточного иммунитета при снижении маркеров активации;
- дети со ЗВУР – лейкопения с лимфопенией, снижение цитотоксического потенциала клеток, повышение маркеров активации иммунитета;
- показатели иммунитета у новорожденных с гипоксией без клинических проявлений инфекции не отличались от таковых у здоровых детей.

Данные клинико-иммунологические варианты адаптации учитывались при разработке схем иммунокорригирующей терапии препаратом ВИФЕРОН®.

Схема 1: ВИФЕРОН®-1 (150 000 МЕ) 2 раза в день 5 дней.

Показания: положительный антенатальный прогноз ВУИ, малые формы ВУИ у новорожденного.

Критерии антенатального прогноза внутриутробной инфекции:

- обострение хронической или выявление острой УГИ у женщины в III триместре беременности;
- наличие олиго- или гидрамниона;
- отсутствие этиотропной и/или иммунокорригирующей терапии во время беременности;
- наличие признаков внутриутробного страдания плода.

Схема 2: ВИФЕРОН®-1 (150 000 МЕ) 2 раза в день 10 дней.

Показания: новорожденные группы инфекционного риска со ЗВУР.

Положительный клинический эффект препарата ВИФЕРОН® у новорожденных группы высокого риска выражался в снижении средней длительности заболевания с 10,2 до 6,8 дня

Схема 3: ВИФЕРОН®-2 (500 000 МЕ) 2 раза в день 5 дней + ВИФЕРОН®-1 – 2 раза в день 5 дней.

Показания: тяжелые формы инфекции вирусно-бактериальной этиологии.

Схема 4: ВИФЕРОН®-1 (150 000 МЕ) 2 раза в день 10 дней, затем 3 раза в неделю в течение 1–3 мес.

Показания: ЦМВ, ВПГ, хламидийная, уреоплазменная инфекции.

Новорожденные, не нуждающиеся в постнатальной иммунокоррекции:

- здоровые дети группы инфекционного риска после антенатальной иммунокоррекции;
- новорожденные с органическими дисплазиями в отсутствие активного инфекционного процесса.

Критерии активности инфекционного процесса у новорожденных:

- положительный результат ПЦР-диагностики;
- положительный результат серологической диагностики методом парных сывороток;
- наличие специфических низкоавидных IgG;
- наличие воспалительных изменений в клиническом анализе крови.

Перспективными направлениями научных исследований по проблеме внутриутробной инфекции являются следующие:

1. Разработка клинико-иммунологических вариантов адаптации с учетом стадии внутриутробного процесса, позволяющая минимизировать противинфекционную терапию в раннем неонатальном периоде.
2. Исследование поствакцинального иммунитета с учетом особенностей контаминации и



иммунного реагирования позволит подобрать оптимальные схемы вакцинопрофилактики.

3. Исследование становления микробиоценоза и местного иммунитета кишечника для разработки схем профилактики и лечения дисбиозов и атопии.

4. Изучение роли TLR (Toll-like receptors) в развитии ВУИ.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Дегтярева М.В. // Современные возможности иммунокорригирующей терапии тяжелых инфекционно-воспалительных и иммунопатологических состояний у новорожденных. В кн.: Иммунокоррекция в педиатрии. // Под ред. М.П. Костинова. – М: Медицина для всех, 2001. – С. 182–194.
2. Методы иммунокорригирующей терапии в неонатологии. В кн.: Актуальные проблемы неонатологии. // Под ред. Н.Н. Володина. – М: ГЭОТАР-МЕД, 2004. – С. 57–62.
3. Перинатальные инфекции. // Под ред. А.Я. Сенчука, З.М. Дубоссарской. – М: МИА, 2005. – С. 320.
4. Сидорова И.С., Макаров И.О., Матвиенко Н.А. // Внутриутробные инфекции. – М: МИА, 2006. – С. 176.
5. Фризе К., Кахель В. // Инфекционные заболевания беременных и новорожденных. Пер. с нем. – М: Медицина, 2003. – С. 424.



Эффективность препарата ВИФЕРОН® 150 000 МЕ в комплексной терапии неонатальных бактериальных инфекций

М.В. ДЕГТЯРЕВА¹, И.Г. СОЛДАТОВА¹, Н.Т. БУЛГАКОВА¹, И.Д. ПОПОВА¹, Е.Б. ХУДОЛЕЕВА¹, М.В. КЫШТЫМОВ¹
¹ГБОУ ВПО «РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМ. Н.И. ПИРОГОВА»
МИНЗДРАВА РОССИИ



АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ

По частоте встречаемости инфекционные заболевания в неонатальном периоде занимают ведущее место. Доказана основная роль иммунной системы в развитии, особенностях течения и исходе бактериальных инфекционных заболеваний у новорожденных детей. При решении вопроса об объеме комплексной терапии абсолютно логично учитывать этот патогенетический аспект развития заболевания. В последнее время особое место в комплексном лечении бактериальных инфекций занимает иммуномодулирующая терапия.

Современные подходы к лечению инфекционных заболеваний включают применение различных иммунобиологических препаратов направленного действия, таких как иммуноглобулины для внутривенного введения, препараты рекомбинантных цитокинов, колониестимулирующих факторов и моноклональных антител к ряду провоспалительных медиаторов иммунной системы с учетом их значимости в патогенезе заболевания.

Важно подчеркнуть, что при проведении иммунокоррекции в неонатологии следует применять только те лекарственные сред-

ства, которые разрешены для использования у новорожденных детей в Российской Федерации. В настоящее время в неонатологии разрешено применять следующие препараты, обладающие непосредственным иммуностимулирующим действием: препараты иммуноглобулинов для внутривенного введения, препарат рекомбинантного ИФН $\alpha 2b$ человека – ВИФЕРОН®, препарат рекомбинантного интерлейкина-2 человека – Ронколейкин, пентоксифиллин, кортикостероидные гормоны.

Для новорожденных детей характерны незрелость и физиологически обусловленное несовершенство функционирования системы интерферонов (ИФН), характеризующееся низкой выработкой собственных ИФН- α и ИФН- γ в ответ на стимуляцию различными патогенами. Эти особенности иммунитета новорожденных детей составляют основу для возможного срыва защитных реакций и развития у них бактериальных и вирусных инфекций.

Цель работы: повышение эффективности комплексной терапии неонатальных бактериальных пневмоний с помощью заместительной терапии человеческим рекомбинантным интерфероном $\alpha 2b$ (ВИФЕРОН® 150 000 МЕ).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под нашим наблюдением находилось 48 новорожденных детей с постнатальной бактериальной пневмонией, их гестационный возраст составлял 29–41 нед., масса тела при рождении – 1230–3880 г, длина тела – от 36 до 54 см. Мальчиков было – 35, девочек – 13.

Новорожденные дети, находившиеся под нашим наблюдением, родились в среднетяжелом и тяжелом состоянии (оценка по шкале Апгар на 1-й минуте была равна 2–7 баллам, на 5-й минуте – 5–8 баллам). 26 новорожденных детей нуждались в проведении комплекса реанимационных мероприятий и интенсивной терапии уже в родильном зале. В течение первых 24 часов жизни в связи с появлением и нарастанием дыхательной недостаточности еще 22 новорожденным детям потребовалось проведение искусственной вентиляции легких (ИВЛ). Таким образом, все дети данной группы в раннем периоде постнатальной адаптации находились на ИВЛ. В возрасте 1–3 суток жизни все дети были переведены в отделение реанимации новорожденных Детской городской клинической больницы №13 им. Н.Ф. Филатова, где им было продолжено интенсивное лечение. На 2-й неделе жизни у всех детей развивалась пневмония, которая была подтверждена

В неонатологии следует применять только те лекарственные средства, которые разрешены для использования у новорожденных

рентгенологически. По мере стабилизации витальных функций организма все дети поступали на 2-й этап выхаживания – в отделение патологии новорожденных.

Исследование клинической эффективности препарата ВИФЕРОН® 150 000 МЕ при неонатальных бактериальных пневмониях проводилось





Все дети основной группы в составе комплексной терапии получали препарат ВИФЕРОН® по 150 000 МЕ 3 раза в день в течение 7 дней

двойным слепым рандомизированным методом. Были выделены две группы детей:

основная (1-я группа) – 23 новорожденных ребенка с бактериальной пневмонией, получавшие в составе комплексной терапии ВИФЕРОН® 150 000 МЕ;

контрольная (2-я группа – плацебо) – 25 новорожденных детей с бактериальной пневмонией, которые получали только комплексную (антибактериальную, противогрибковую, посиндромную, инфузионную) терапию без проведения иммунокоррекции. В контрольной группе вместо действующего начала препарата ВИФЕРОН® 150 000 МЕ применяли плацебо – ректальные свечи, содержащие витамины Е, С и масло какао.

Дети 1-й и 2-й групп были полностью сопоставимы по основным параметрам: анамнезу, антропометрическим данным, гестационному возрасту, состоянию при рождении.

Таблица 1. Основные характеристики группы детей с пневмониями, получавших ВИФЕРОН-1 или плацебо

Показатель	Дети, получавшие ВИФЕРОН® (n=23)	Дети, получавшие плацебо (n=25)
	M±m	M±m
Гестация (недели)	35,3±0,7 30-41 нед.	36,1±1,4 29-41 нед.
Масса при рождении (г)	2180,8±186,2	2484±174,7
Длина тела (см)	44,8±1,7	45,7±1,5
Оценка по Апгар на 1 минуте жизни (баллы)	5,2±0,6 (2-7)	5,1±0,3 (4-7)
Оценка по Апгар на 5 минуте жизни (баллы)	7,1±0,3 (4-8)	6,9±0,2 (6-8)

Клиническим показанием к назначению препарата ВИФЕРОН® 150 000 МЕ являлось отсутствие положительной клинико-лабораторной динамики в состоянии детей с бактериальными пневмониями на фоне проведения двух и более курсов антибактериальной терапии, подобранной по результатам микробиологического обследования с учетом чувствительности микрофлоры трахеи к антибиотикам. Иммунологическое обследование включало в себя исследование интерферонового статуса и иммунограммы до начала введения препарата ВИФЕРОН® 150 000 МЕ и плацебо и после окончания курса иммунотерапии.

СХЕМА ПРИМЕНЕНИЯ. Все дети основной группы в составе комплексной терапии получали ВИФЕРОН® – по 1 свече (150 000 МЕ) 3 раза в день в течение 7 дней ректально.

Результаты работы. В ходе данной работы нами было выявлено, что в разгаре неонатальной пневмонии у детей отмечаются следующие иммунологические сдвиги по сравнению со здоровыми новорожденными детьми:

- снижение концентрации общего ИФН в сыворотке крови, уменьшение уровня продукции ИФН-γ;
- снижение в иммунограмме абсолютного количества Т-хелперов/индукторов (CD3+CD4+) и Т-цитотоксических лимфоцитов (CD3+CD8+), иммунорегуляторного индекса (CD4+/CD8+), количества активированных лимфоцитов, экспрессирующих маркеры CD25, CD38, CD54, В-лимфоцитов, иммуноглобулинов G; снижение % фагоцитоза, фагоцитарного индекса, показателей спонтанного и индуцированного НСТ-теста, индекса стимуляции;

- повышение концентрации IgM в сыворотке периферической крови.

Было выявлено, что применение препарата ВИФЕРОН® 150 000 МЕ в комплексной терапии неонатальных пневмоний с целью коррекции иммунных нарушений у доношенных и недоношенных детей приводило к более быстрому уменьшению проявлений инфекционного токсикоза на 2–3 дня (5,6±1,7 дня в основной группе по сравнению с 9,7±1,2 дня у новорожденных из контрольной группы, p<0,05) и более быстрому клиническому улучшению состояния детей. **На фоне терапии препаратом ВИФЕРОН® сокращалась длительность пневмонии по клинико-лабораторным данным и результатам рентгенографии грудной клетки на 3–4 дня** (8,9±0,9 дня у детей основной группы по сравнению с 13,7±1,1 дня у новорожденных из контрольной группы, p<0,05). В основной группе детей уменьшалась продолжительность антибактериальной и инфузионной терапии до 14,7±1,8 дня по сравнению с 20,2±2,4 дня в контрольной группе. Это приводило к назначению меньшего количества курсов антибактериальных препаратов, к сокращению длительности стояния центрального венозного катетера. В основной группе новорожденных детей реже возникали показания к проведению переливаний свежзамороженной плазмы с заместительной целью, в среднем количество трансфузий свежзамороженной плазмы составляло в контрольной группе 4,3±0,7, в основной группе – 2,3±0,4. **Длительность пребывания в стационаре доношенных и недоношенных детей основной группы была также статистически значимо короче по сравнению с контрольной группой.**

У новорожденных детей основной группы отмечалась более быстрая нормализация показателей гемограммы – восстановление нормального количества лейкоцитов периферической крови с уменьшением до возрастной нормы абсолютного и относительного числа палочкоядерных нейтрофилов, достоверным увеличением абсолютного и относительного количества лимфоцитов.

При исследовании показателей иммунного статуса у детей обеих групп нами было выявлено, что применение препарата ВИФЕРОН® в комплексной терапии неонатальных бактериальных пневмоний приводило к:

- увеличению абсолютного количества зрелых Т-лимфоцитов (2035,8±486,8 до лечения и 3466,9±450,7 после окончания терапии, p<0,05);
- увеличению жизнеспособности лимфоцитов.

Экспрессия маркера апоптоза CD95 на клетках иммунной системы при иммунокоррекции снижалась (с 8,98±1,4% при включении в исследование до 5,1±0,8% после терапии, p<0,05), что указывает на большую сохранность активированных эффекторных лимфоцитов;

- увеличению чувствительности лимфоцитов к интерлейкину-2 за счет большей экспрессии рецептора к ИЛ-2 (с 2,55±0,76% при включении в исследование до 11,3±1,2% после терапии, p<0,001), способного повышать функциональную пролиферативную и цитотоксическую активность Т-лимфоцитов;
- увеличению концентрации циркулирующего пула IgA в сыворотке крови (с 0,13±0,07 г/л до 1,1±0,09 г/л после терапии, p<0,05);
- повышению концентрации ИФН в сыворотке крови, увеличению способности клеток к продукции γ-ИФН;
- усилению фагоцитарной функции нейтрофилов (увеличение фагоцитарного индекса с 2,55±0,27 при включении в исследование до 5,4±0,6 после окончания лечения, p<0,05).

У новорожденных детей обеих групп независимо от лечения препаратом ВИФЕРОН® оставалось низким количество зрелых В-лимфоцитов и концентрация IgG в сыворотке крови.





Таблица 2. Иммунограмма новорожденных детей до и после курса препаратом ВИФЕРОН®

Показатель	До курса препаратом ВИФЕРОН®	После курса препаратом ВИФЕРОН®	P
	M±m	M±m	
Лейкоциты (×10 ⁹ /л)	20,2 ±6,6	7,1±1,2	<0,05
Т-лимфоциты (CD3) (×10 ⁹ /л)	2,04±0,5	3,5±0,5	<0,05
Рецептор к ИЛ-2 (CD25)	2,55±0,76	11,3±1,2	<0,001
CD95	8,98±1,4	5,1±0,8	<0,05
IgA (г/л)	0,13±0,07	1,1±0,09	<0,05
Фагоцитарный индекс	2,55±0,27	5,4±0,6	<0,05

У детей, получавших препарат ВИФЕРОН® 150 000 МЕ в составе комплексной терапии, после курса лечения отмечались повышение концентраций интерферона в сыворотке крови (которые тем не менее не достигали возрастной нормы, описанной в литературе, возможно, вследствие малой продолжительности курса виферонотерапии), усиление способности клеток к митоген-индуцированной продукции ИФН-γ (с 14,25±4,3 до 31,2±4,9 Ед/мл) по сравнению с аналогичными показателями до начала лечения препаратом ВИФЕРОН®.

ОБСУЖДЕНИЕ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Известно, что одним из важных звеньев иммунной системы является система интерферонов. Антивирусный и антипролиферативный

эффекты ИФН обусловлены ингибированием процессов транскрипции и трансляции вирусных матриц в инфицированной клетке и торможением размножения клеток, несущих чужеродную генетическую информацию. Система интерферона способствует элиминации чужеродной генетической информации из организма человека. Под действием ИФН увеличивается число Fc-рецепторов к иммуноглобулинам на мембранах фагоцитов, что способствует повышению эффективности фагоцитоза, распознаванию и представлению антигена и усилению цитотоксичности различных клеток иммунной системы, а также выработке цитокинов, являющихся факторами роста для различных субпопуляций лимфоцитов (например, интерлейкина-2).

Установленные закономерности могут свидетельствовать о целесообразности и перспективности заместительной терапии препаратами рекомбинантных интерферонов. Среди них особняком стоит препарат ВИФЕРОН®, содержащий, помимо рекомбинантного интерферона, комплекс антиоксидантов, усиливающих действие препарата. Из литературы известно, что адекватная заместительная терапия препаратами интерферонов обеспечивает приоритет функциональной активности Т-хелперов 1-го типа и, следовательно, клеточных (цитотоксических) реакций иммунитета, которые имеют решающее значение для элиминации возбудителя. ВИФЕРОН® оказывает влияние на все звенья иммунной системы, повышая количество и функциональную активность Т-лимфоцитов и их субпопуляций, количество и функциональную активность НК-клеток, способствует нормализации нарушенного цитокинового

У детей, получавших препарат ВИФЕРОН® в составе комплексной терапии, после курса лечения отмечались повышение концентраций ИФН в сыворотке крови

баланса и усиливает фагоцитоз макрофагов и нейтрофильных гранулоцитов.

В литературе имеются данные, что ИФН различных типов регулируют антителообразование, оказывая при этом двоякое воздействие (Ершов Ф.И., 1996). Известно, что нормальная концентрация ИФН в сыворотке при бактериальных и вирусных инфекциях способствует повышению пролиферативной активности В-лимфоцитов, а высокие концентрации ИФН ингибируют антителообразование. Кроме того, степень подавления синтеза антител зависит от уровня дифференцировки клеток-продуцентов: менее дифференцированные клетки более чувствительны к супрессорному влиянию интерферонов. Малые концентрации ИФН всех классов активируют систему естественных киллеров, обладающих неспецифической цитотоксичностью, что позволяет ингибировать развитие инфекции на ранних этапах.

Таким образом, результаты нашей работы свидетельствуют о том, что включение препарата ВИФЕРОН® в комплексную терапию неонатальных бактериальных инфекций способствует более быстрому улучшению состояния больных пневмониями новорожденных детей, более быстрому исчезновению клинических признаков инфекционного токсикоза, сокращению сроков антибактериальной терапии, длительности стояния центральных венозных катетеров, сокращению сроков госпитализации.

Применение препарата ВИФЕРОН® в лечении неонатальных пневмоний имеет фармакоэкономический эффект, а также способствует скорейшему исчезновению клинико-лабораторных симптомов системной воспалительной реакции за счет нормализации баланса иммунных показателей, в частности интерферонового статуса.

Система интерферона способствует элиминации чужеродной генетической информации из организма человека



Таблица 3. Интерфероновый статус новорожденных детей до и после курса терапии препаратом ВИФЕРОН®

Показатель	До курса препаратом ВИФЕРОН®	После курса препаратом ВИФЕРОН®	Норма (по литературным данным)	P
	M±m	M±m		
ИФН (Ед/мл)				
В сыворотке крови	4,75±1,89	12,89±3,44	16-64	-
ИФН-α (вирус-индуцированный)	390±76	148±52	32-64	<0,05
ИФН-γ (митоген-индуцированный)	14,25±4,3	31,2±4,9	32-64	<0,05



Ирина Геннадьевна Солдатова: «Основным критерием качества проведенного лечения является излечение ребенка»

МЛАДЕНЕЦ, ТОЛЬКО ЧТО ПОЯВИВШИЙСЯ НА СВЕТ, – САМОЕ БЕЗЗАЩИТНОЕ СОЗДАНИЕ, ОН ПОЛНОСТЬЮ ЗАВИСИТ ОТ МАТЕРИ, ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ, КАЧЕСТВЕННОГО УХОДА. НОВОРОЖДЕННЫЙ РЕБЕНОК ОЧЕНЬ УЯЗВИМ, ПОЭТОМУ НЕОНАТОЛОГИЯ ПО ПРАВУ СЧИТАЕТСЯ ОДНИМ ИЗ ВАЖНЕЙШИХ РАЗДЕЛОВ МЕДИЦИНЫ. О ТАКТИКЕ ТЕРАПИИ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В НЕОНАТОЛОГИИ И О ТОМ, ЧТО ВАЖНО УЧИТЫВАТЬ ПРИ ВЫБОРЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, НАЗНАЧАЕМЫХ НОВОРОЖДЕННЫМ, РАССКАЗЫВАЕТ Д.М.Н., ПРОФЕССОР КАФЕДРЫ НЕОНАТОЛОГИИ ФАКУЛЬТЕТА УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ВРАЧЕЙ РНИМУ ИМ. Н.И. ПИРОГОВА МИНЗДРАВА РОССИИ, ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО ВРАЧА ПО НЕОНАТОЛОГИИ ДКГБ №13 ИМ. Н.Ф. ФИЛАТОВА **ИРИНА ГЕННАДЬЕВНА СОЛДАТОВА.**



Насколько сегодня актуальна инфекционная заболеваемость в неонатологии, как высока доля инфекций в структуре общей заболеваемости, часто ли встречаются тяжелые и генерализованные формы?

Инфекционные заболевания, к сожалению, сейчас встречаются не реже, чем раньше, и даже наоборот. За последние 10 лет отмечается рост ин-

фекционной патологии у новорожденных детей. Неонатальные инфекции занимают третье место среди причин младенческой смертности. Сохраняется достаточно высокий процент летальности новорожденных в стационаре от сепсиса, генерализованных инфекций вирусно-бактериальной этиологии. В госпитальном секторе увеличивается число антибиотикорезистентных бактерий,

поэтому как в нашей стране, так и во всем мире проблеме инфекций у новорожденных уделяется большое внимание. Также актуальна проблема внутриутробных инфекций новорожденного, врожденных пневмоний, раннего неонатального сепсиса, а также позднего неонатального сепсиса. Здоровье новорожденного ребенка определяется множеством факторов: и здоровьем женщины, и подготовкой женщины к беременности, и ведением беременности, и подготовкой перед родами, и, конечно, самим процессом родов.

Есть ли взаимосвязь между вариантом течения инфекции и иммунитетом новорожденного?

Безусловно! Чем меньше ребенок, тем менее зрелая у него иммунная система, тем слабее он защищен; в его крови содержатся материнские антитела, полученные через плаценту, и если роды происходят на раннем сроке, то, естественно, накопления этих антител у него минимальны при функционально незрелой собственной иммунной системе. Поэтому сегодня в лечении неонатальных инфекций необходимо сочетание антибактериальной, противовирусной, противогрибковой терапии и иммунокорригирующей, то есть комбинированное комплексное лечение тяжелых генерализованных инфекций. Значительную долю в структуре внутриутробных инфекций на сегодняшний день составляют вирусные или вирус-ассоциированные смешанные формы.

Какие инфекционные возбудители являются наиболее значимыми в структуре этиологии перинатальных инфекций? Какие виды терапии являются обязательными (общепринятыми) для указанных инфекций?

Синегнойная палочка, клебсиелла, стрептококк группы В, стафилококк (в том числе все чаще встречающаяся его метициллин-резистентная форма) и многие другие патогены. В неонатологии часто встречаются атипичное течение инфекционных процессов, микст-инфекции вирусно-бактериальной этиологии, грибково-бактериальной этиологии. Поэтому лечить такие инфекции только антибиотиками зачастую бывает очень тяжело.

За последние годы очень активизировались вирусные инфекции, в том числе различные герпесвирусы: это и герпес I и II типа, герпес VI типа, вирус Эпштейна-Барр, а также цитомегаловирус. В этих случаях решение о тактике терапии основывается на идентификации



возбудителя. Современное лечение ЦМВИ включает химиотерапию, гипериммунные иммуноглобулины для внутривенного введения и иммуномодуляторы. Мы обязательно назначаем интерферонотерапию как при вирус-ассоциированных смешанных формах инфекции, так и при бактериальных инфекциях. Интерферон в этом случае показан, так как помимо противовирусного эффекта имеет иммунокорректирующий эффект, так необходимый для воздействия на все звенья патогенеза заболевания, восстанавливая собственные защитные ресурсы организма. Более того, интерферон помогает в последующем полностью элиминировать вирус благодаря длительным схемам назначения. Для лечения герпесвирусных инфекций I, II, III типов также применяется ацикловир в сочетании с интерферонотерапией. Словом, все зависит от этиологии.

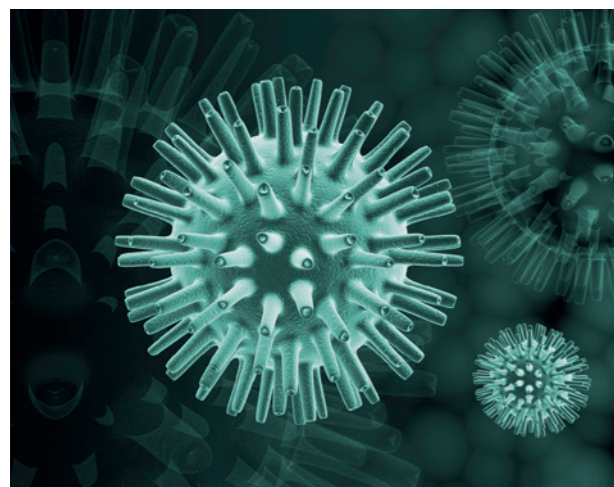
В лечении неонатальных инфекций нужно сочетать антибактериальную, противовирусную, противогрибковую и иммунокорригирующую терапию



Единственным препаратом интерферона, разрешенным в неонатологической практике в России, является препарат ВИФЕРОН®

Чем характеризуются принципы терапии в отделениях патологии новорожденных стационара?

Наш принцип – комплексный подход к терапии. В любом случае первое, что мы делаем, – определяем степень дыхательных расстройств и обеспечиваем респираторную поддержку: дополнительный кислород, инвазивная или неинвазивная искусственная вентиляция легких. Параллельно обеспечиваем тепловой режим, налаживаем энтеральное и парентеральное питание. Мы применяем самые современные технологии и методы лечения. И решаем вопрос о назначении лекарственных препаратов. Немаловажными критериями включения того или иного ЛС в терапию являются доказанная клиническая эффективность, безопасность для пациента и фармакоэкономическое соответствие. Например, включение препарата ВИФЕРОН® в комплексную терапию детей с локализованными



неонатальными инфекциями позволил статистически значимо сократить длительность госпитализации и привел к уменьшению показателей летальности (4,2% против 17,5% в группу сравнения; $p=0,009$).

Какое место противовирусные и иммуномодулирующие препараты занимают в стандартах (протоколах) терапии инфекций у новорожденных?

Многие состояния детей – незрелость, задержка внутриутробного развития, недоношенность сама по себе – автоматически обозначают незрелость всех систем организма вообще, в том числе иммунной. Даже если эти дети рождаются не с инфекционным диагнозом, они находятся в группе с высоким риском развития инфекционного процесса. Таким детям мы можем назначить иммуномодулирующую терапию без антибактериальной, чтобы обеспечить защитную реакцию организма, чтобы ребенок был устойчив к колонизации различных микроорганизмов. При локализованных и генерализованных неонатальных инфекциях различной этиологии мы применяем ВИФЕРОН® в комплексной терапии.

В неонатологии разрешено назначать только те препараты, которые разрешены и зарегистрированы в Российской Федерации: стандартные и обогащенные иммуноглобулины для внутривенного введения, препараты ГМПД и рекомбинантного альфа-2b интерферона.

Единственным препаратом интерферона, разрешенным в неонатологической практике, является ВИФЕРОН®. Существует несколько причин, почему мы отдаем предпочтение именно этому препарату. Во-первых, это не просто препарат интерферона. В его состав, помимо действующего вещества, входят полноценные высокоактивные антиоксиданты, которые увеличивают противовирусную и иммуномодулирующую активность интерферона. Во-вторых, ректальные суппозитории незаменимы в неонатологии. У препарата ВИФЕРОН® по сравнению с аналогичными препаратами очень удобный и небольшой суппозиторий. В-третьих, для этого препарата разработана специальная схема для недоношенных детей, которая официально прописана в инструкции. Хотелось бы добавить также, что сегодня существуют и другие препараты с интерфероном в ректальных суппозиториях, однако заявленные в них компоненты, например таурин, не разрешены для детей, тем более для новорожденных и недоношенных, о чем свидетельствует государственный реестр лекарственных средств в том числе.



Скажите, пожалуйста, когда вы формируете заказ на лекарственные средства в вашем отделении, учитываете ли вы то, состоит препарат в списке жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов или нет? Имеет ли для вас это значение?

В первую очередь мы учитываем, зарегистрирован ли препарат в РФ и разрешен ли для новорожденных детей. Затем на основе клинических протоколов, рекомендаций, национальных руководств, которые содержат схемы определенного лечения, выбираем препараты, которые можем применить – но по обоснованию. Мы их назначаем через этический комитет либо через комиссию. На список ЖНВЛП мы безусловно ориентируемся, так как в него включены только зарегистрированные препараты с фиксированной ценой. Но не бывает так, что только из-за отсутствия препарата в списке мы решаем его не применять.

Существуют ли комплексные критерии оценки качества проведенного лечения?

Основным действующим критерием качества проведенного лечения является излечение ре-

бенка. Это единственный критерий, на сегодняшний день разработанный и присутствующий. А дальше уже эксперты оценивают соответствие лечения клиническим протоколам и рекомендациям, которые на сегодняшний день действуют в нашей стране.

Единственным действующим в нашей стране критерием качества проведенного лечения является излечение ребенка



Станислав Яковлевич Долецкий: У истоков детской хирургии

СТАНИСЛАВ ЯКОВЛЕВИЧ ДОЛЕЦКИЙ (1919–1994) – ДЕТСКИЙ ХИРУРГ, ПИСАТЕЛЬ, АКАДЕМИК АМН СССР. ГЛАВНЫЙ ДЕТСКИЙ ХИРУРГ МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РСФСР. ЧЛЕН БРИТАНСКОЙ АССОЦИАЦИИ ДЕТСКИХ ХИРУРГОВ (1964) И МЕЖДУНАРОДНОЙ АССОЦИАЦИИ ХИРУРГОВ (1971). ДВАЖДЫ ЛАУРЕАТ ГОСУДАРСТВЕННЫХ ПРЕМИЙ. АВТОР ОКОЛО 500 НАУЧНЫХ РАБОТ, В ТОМ ЧИСЛЕ 20 МОНОГРАФИЙ, ТРЕХ АВТОРСКИХ СВИДЕТЕЛЬСТВ, СЕМИ РАЦИОНАЛИЗАТОРСКИХ ПРЕДЛОЖЕНИЙ, А ТАКЖЕ НАУЧНО-ПОПУЛЯРНЫХ ПРОИЗВЕДЕНИЙ («РУБЕЖИ ДЕТСКОЙ ХИРУРГИИ», «МЫСЛИ В ПУТИ», «КТО Я ТАКОЙ», «ВСЕ НАЧИНАЕТСЯ С ДЕТСТВА» И ДР.). НАГРАЖДЕН ОРДЕНОМ ОТЕЧЕСТВЕННОЙ ВОЙНЫ, ДЕСЯТЬЮ МЕДАЛЯМИ СССР.



В номере, посвященном вопросам неонатологии, мы не можем не вспомнить о замечательном враче, так много сделавшем для становления и развития детской хирургии и лечения новорожденных. Особенную гордость вызывает тот факт, что Станислав Яковлевич на одном из этапов своего жизненного пути работал совместно с институтом им. Гамалеи и стоял у истоков применения препарата, сочетающего интерферон альфа-2b и антиоксиданты.

Родился Станислав Яковлевич Долецкий в Москве 10 ноября 1919 года. С отличием окончил школу и в 1941 году поступил в 1-й Московский медицинский институт. В начале войны все московские студенты были мобилизованы на строительство оборонительных сооружений под Смоленском. Вернув-

шись в Москву, С.Я. Долецкий совмещал учебу в мединституте с работой хирурга во 2-й Таганской больнице. Консультантом в этой больнице был Николай Наумович Терebinский, прекрасный хирург, который оказал большое влияние на выбор молодого врача.

В 1943–1945 годах С.Я. Долецкий работал хирургом в звании зауряд-врача, а затем и ведущим хирургом в полевом передвижном госпитале 2-го Белорусского фронта. В мирное время он вернулся к учебе в 1-й Московский мединститут, который в 1947 году окончил с отличием.

С 1947 года Станислав Яковлевич прошел все ступени подготовки в области детской хирургии, начиная от клинической ординатуры, затем ассистентом и доцентом у С.Д. Терновского в ДГКБ №13

им. Н.Ф. Филатова. Эта больница являлась базой для кафедры детской хирургии 2-го Московского ордена Ленина государственного медицинского института (ныне РНИМУ им. Н.И. Пирогова). Под руководством С.Д. Терновского кафедра стала научным, практическим и организационным центром детской хирургии в стране.

В этот период все свое время С.Я. Долецкий посвящал научным исследованиям, оттачивая технику, разрабатывая новые подходы. В журнале «Хирургия» вышла статья «Особенности хирургии детского возраста» в соавторстве с С.Д. Терновским, в которой впервые были сформулированы принципиальные отличия детской хирургии, которая включает также и педиатрию.

«Для детской хирургии нужны другие мануальные приемы», – так говорил своим курсантам Станислав Яковлевич много лет спустя. В 1950 году С.Я. Долецкий защитил кандидатскую «Паховые грыжи у детей», а несколько позже, в 1958 году, и докторскую диссертацию «Диафрагмальные грыжи у детей».

О подготовке к операции С.Я. Долецкий писал так: «Хирург при планировании операции, особенно большой или новой, стремится предусмотреть возможные отклонения, опасности, ошибки или упущения. Сам я перед сложной операцией обычно мысленно шаг за шагом прохожу все ее этапы. При этом зачастую мне приходится составлять схему, план вмешательства, делать зарисовки. В процессе такого обдумывания по принципу «что будет, если...» оказывается, что кое-какие мелочи были забыты, некоторые детали недостаточно ясны».

В 1958–1959 годах С.Я. Долецкий возглавлял кафедру детской хирургии Ленинградского педиатрического института; он был инициатором создания секции детской хирургии при Ленинградском обществе хирургов им. Н.И. Пирогова. В 1960 году, по итогам конкурса, был назначен заведующим кафедрой детской хирургии Центрального института усовершенствования врачей (ЦИУВ), которая базировалась в больнице №2 им. И.В. Русакова Мосгорздравотдела.

С задачей реорганизации обычной больницы в хорошо оснащенную клинику, где можно проводить исследовательскую работу и готовить специалистов по детской хирургии, молодой доктор справился блестяще. Нужно было закупить новое оборудование, приборы и аппараты, микроскоп и детский

С.Я. Долецкий
видел свою задачу
в том, чтобы не
просто лечить, но
и совершенствовать
методы лечения
детей с различными
хирургическими
заболеваниями
и патологиями



хирургический инструментарий, оснастить кафедру по последнему слову науки. С.Я. Долецкий был превосходным организатором. Он видел свою задачу в том, чтобы не просто лечить, но и совершенствовать



Он был открыт для всего нового, экспериментировал и старался применять самые современные методы лечения своих крошечных пациентов

методы лечения детей с различными хирургическими заболеваниями и патологиями, и делал все для этого. Большое значение в хирургии имеет выхаживание послеоперационных больных, а также предупреждение осложнений. Чтобы обеспечить уход за такими пациентами, в палатах было установлено новое оборудование и проведен кислород.

За организацию в 1960 году отделения хирургии новорожденных и недоношенных в больнице им. В.И. Русакова и Центра хирургии новорожденных в 1962 году С.Я. Долецкий и другие сотрудники кафедры были удостоены диплома и медалей Выставки достижений народного хозяйства. Отделение хирургии новорожденных и недоношенных стало первым отделением такого профиля в СССР и Европе. Там спасали новорожденных с такими пороками развития, которые раньше считались несовместимыми с жизнью. Много внимания молодой врач уделял и терапии, вопросам оздоровления детей. В будущем этот материал ляжет в основу книги «Все начинается с детства».

В то время ощущался дефицит кадров, способных вести преподавательскую работу. Именно поэтому С.Я. Долецкий приглашал не только опытных специалистов – кандидатов наук, но и молодых перспективных врачей без ученой степени.

Сотрудники кафедры детской хирургии ЦИУВ проводили и выездные курсы. Они побывали с лекциями и показательными операциями во многих городах нашей огромной страны: от Камчатки и

Владивостока до Калининграда и Таллина, от Мурманска до Баку, Тбилиси, Ашхабада и др. Группы лекторов возглавляли профессора, и сам С.Я. Долецкий был большим энтузиастом таких «образовательных циклов». Стоит ли говорить о том, что такое тесное общение молодых хирургов с корифеями сыграло колоссальную роль в их становлении как детских хирургов. На кафедре было выполнено и защищено большое число кандидатских и докторских диссертаций, проведены сотни уникальных сложнейших операций, в том числе операции по разделению близнецов.

В 1961 году С.Я. Долецкого назначили главным детским хирургом МЗ РСФСР. По его инициативе Институт педиатрии МЗ РСФСР был реорганизован, в его структуре появилось пять новых отделов; а сам институт переименован в НИИ педиатрии и детской хирургии.

Много внимания С.Я. Долецкий уделял вопросам реанимации и интенсивной терапии, гнойно-воспалительных заболеваний новорожденных. В 1965 году была опубликована коллективная монография по результатам работы Центра хирургии новорожденных.



С.Я. Долецкий был открыт для всего нового, он постоянно экспериментировал и старался, кроме хирургического вмешательства, применять все самые современные методы в лечении своих крошечных пациентов. В 1980-х по-прежнему была актуальна проблема лечения новорожденных и особенно недоношенных детей с вирусно-бактериальными заболеваниями, осложненными сепсисом, с высоким процентом летального исхода. Перед профессором С.Я. Долецким и сотрудниками отделения хирургии новорожденных стояла задача снизить летальность и разработать новые схемы лечения таких пациентов. Решение было найдено в НИИЭМ им. Н.Ф. Гамалеи РАМН. Валентина Васильевна Малиновская, завлаборатории «Онтогенез и коррекция системы интерферона», предложила в комплексном лечении таких пациентов применять интерферон в комплексе с антиоксидантами.

«Меня вызвал мой руководитель академик В.Д. Соловьев и сказал, что к нему обратился С.Я. Долецкий с просьбой о применении новых методов лечения хирургического сепсиса по жизненным показаниям, – вспоминает Валентина Васильевна. – Эта проблема стояла в клинике очень остро. Станислав Яковлевич знал о том, что применение интерферонов в срезах возрастных особенностей детей новорожденных и недоношенных уже хорошо изучено в нашей лаборатории, поэтому и обратился к нам. Валентин Дмитриевич поручил мне эту работу. И это был очень интересный и главное, результативный опыт».

В работе также приняли участие Г.Д. Марченко (сотрудник кафедры детской хирургии ЦИУВ, занимающийся проблемой сепсиса новорожденных) и А.В. Арапова (позже доцент кафедры детской хирургии ЦИУВ).

Работу начали в 1984 году. Клинические исследования проводили на базе отделений хирургии новорожденных и реанимации ДГКБ №2 им. И.В. Русакова. В программу исследования включили 62 недоношенных и новорожденных с хирургической патологией и инфекцией.

В основной группе (32 ребенка) применялась новая схема лечения с применением интерферонов и витамина Е (на фоне общепринятой терапии). В контрольной группе (30 детей) проводилась только общепринятая терапия.

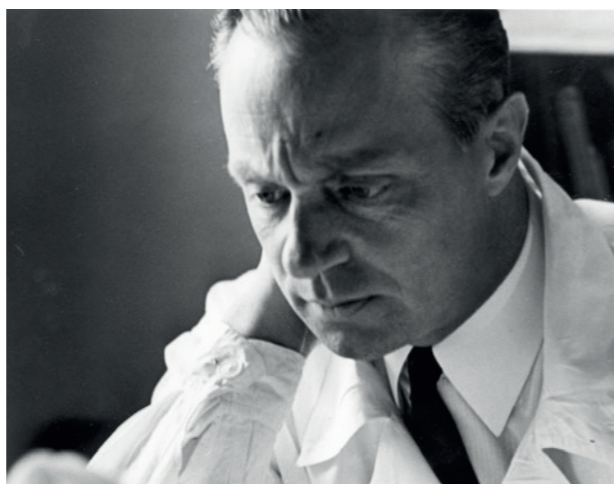


Валентина Васильевна Малиновская вспоминает: «Нами был выбран простой и безболезненный путь введения раствора препарата в прямую кишку через тонкий катетер, определены эффективные дозы, кратность введения и длительность курса интерферонотерапии. Такой путь введения, в отличие от внутримышечного или внутривенного, не дает побочных эффектов, а высокая концентрация препарата в крови сохраняется дольше. Позже способ доставки был усовершенствован – вместо раствора мы начали использовать суппозитории.

В 1980-х была актуальна проблема лечения новорожденных и недоношенных детей с вирусно-бактериальными заболеваниями, осложненными сепсисом, с высоким процентом летального исхода



Включение в комплексную программу терапии интерферона в сочетании с антиоксидантом снизило число внутрибольничного инфицирования ОРВИ в 2,5 раза, осложнений основного заболевания – в 2 раза, летальность при сепсисе новорожденных в 2,9 раза



Ректальный способ введения ЛС известен еще со времен Гипократа, но интерферон таким способом был введен новорожденному впервые.

Тогда мы совершили настоящий прорыв. Очень важным и инновационным аспектом в разработанном нами способе лечения стало применение интерферона (ректально) в комплексе с витамином Е (внутримышечно).

Интерфероновая система новорожденного характеризуется сниженной противовирусной, гидрофобной и иммуномодулирующей активностью. Именно поэтому применение антиоксидантов так важно для этой группы детей. Антиоксиданты способствуют синтезу собственного интерферона, обладающего выраженным противовирусным и иммуномодулирующим эффектом».

Результаты превзошли все ожидания. Как напишет позже в своей кандидатской диссертации одна из участниц исследования Г.Д. Марченко: «Течение гнойно-септических заболеваний новорожденных характеризуется низким интерфероновым ответом и угнетением клеточного иммунитета. Включение в программу антисептической терапии экзогенного интерферона, вводимого интравенно, в сочетании с внутримышечными инъекциями антиоксиданта витамина Е снизило число внутрибольничного инфицирования ОРВИ в 2,5 раза, число осложнений основного заболевания – в 2 раза; сократило сроки пребывания в стационаре в среднем на 13 койко-дней. Комплексный подход к изучаемой проблеме позволил снизить летальность при сепсисе новорожденных в 2,9 раза».

Авторское свидетельство на изобретение «Способ лечения острой хирургической инфекции у недоношенных и новорожденных детей» №1309984 было зарегистрировано 15 января 1987 года.

Столь успешный опыт применения интерферона в неонатологии вдохновил исследователей на проведение дальнейших испытаний для расширения области использования в терапии самых разных детских заболеваний. В 1996 году в отделе интерферонов НИИ им. Гамалеи под руководством профессора В.В. Малиновской был создан комплексный препарат в форме суппозиториев, включающий рекомбинантный интерферон-α2b, токоферол ацетат, аскорбиновую кислоту и основу (масло какао), получивший название ВИФЕРОН®. Препарат был высоко оценен. Мин-здрав РФ издал методические рекомендации, а также информационное письмо по препарату ВИФЕРОН®, а НИИ им. Гамалеи опубликовал руководство для врачей, в котором рекомендовал использование этого препарата в детской хирургии, неонатологии, акушерстве и гинекологии, лечении острых и хронических вирусных инфекций, менингитов и пр.

Станислав Яковлевич был не только врачом с большой буквы, но настоящим ученым, ищущим, готовым на эксперимент во благо своих маленьких пациентов. То, что было тогда впервые, теперь широко и успешно применяется в педиатрической практике. И один из примеров этому – препарат ВИФЕРОН®, который до сих пор является единственным ЛС в категории интерферонсодержащих препаратов, разрешенным к применению у новорожденных и недоношенных детей.

С.Я. Долецкий занимался вопросами, касающимися патогенеза развития, диагностики и лечения урологических заболеваний у новорожденных и грудных детей, впервые внедрил эндоскопические вмешательства в детской хирургии и создал отделение микрохирургии в больнице №2 им. И.В. Русакова.

Работу врача и ученого С.Я. Долецкий сочетал с большой научно-организационной деятельностью, он был членом редколлегий ряда журналов, правлений Всесоюзного и Московского обществ хирургов и педиатров.

С.Я. Долецкий оставил значительный след в медицине. Он был энциклопедически образованным



человеком, писал замечательные книги, которыми зачитываются будущие врачи.

Он безусловно относится к плеяде выдающихся врачей, о которых не забывают, ибо они остались в истории не только как авторы новых методик и технических приемов, но и как мыслители, заслугой которых был новый взгляд на медицинскую науку.

То, что было тогда впервые, теперь широко и успешно применяется в педиатрической практике. И один из примеров этому – препарат ВИФЕРОН®



Стандарты лечения герпесвирусных инфекций у детей

НАТАЛЬЯ ВИКТОРОВНА СКРИПЧЕНКО,
ЗАМЕСТИТЕЛЬ ДИРЕКТОРА
ПО НАУЧНОЙ РАБОТЕ
ФГБУ «НИИ ДЕТСКИХ ИНФЕКЦИЙ
ФЕДЕРАЛЬНОГО МЕДИКОБИОЛОГИЧЕСКОГО
АГЕНТСТВА РОССИИ», З.Д.Н. РФ,
Д.М.Н., ПРОФЕССОР, РАССКАЗЫВАЕТ
ОБ ИНТЕРФЕРОНОТЕРАПИИ И
КОММЕНТИРУЕТ СТАНДАРТЫ ЛЕЧЕНИЯ
ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ
У ДЕТЕЙ



Истории изучения интерферонов уже более полувека, а интерес к препаратам этой категории неуклонно возрастает. Это происходит во многом благодаря их роли в осуществлении противоинфекционной защиты и координации различных звеньев иммунитета. Интерфероны как естественные факторы неспецифической защиты организма и медиаторы иммунитета обладают самым широким спектром этиотропного действия, являясь базисной терапией для лечения многих забо-

леваний вирусной и вирусно-бактериальной природы.

Несмотря на обширный арсенал лекарственных средств, содержащих интерферон, у большинства препаратов существуют значимые возрастные ограничения к применению. Связаны они прежде всего с особенностями функционирования интерфероновой системы. В процессе онтогенеза происходит поэтапное созревание системы интерферонов с изменением их биологических свойств и характеристик.



В связи с преобладанием у детей синтеза «раннего» интерферона, обладающего низкой противовирусной активностью, ограничен и прием лекарственных средств со стимулирующими эффектами (индукторы, парентеральный интерферон).

Очевидно, что во многом из-за несовершенства функционирования интерфероновой системы в раннем возрасте новорожденные и дети первых лет жизни проявляют повышенную чувствительность к инфекционным болезням со склонностью к их более тяжелому и генерализованному течению с высоким риском осложнений и летальных исходов.

Важным фактором регулирования интерфероновой системы является интенсивность перикисного окисления липидов (ПОЛ) клеточных мембран. Научно доказана прямая зависимость между физиологическим снижением с возрастом процессов ПОЛ и циркуляцией р-ИФН. Усиленное образование продуктов перикисного окисления липидов на раннем этапе постнатального развития физиологически

предопределено ввиду того, что липиды в данный период являются основной составляющей энергетического обмена.

Несмотря на обширный арсенал лекарственных средств, содержащих интерферон, у большинства препаратов существуют значимые возрастные ограничения к применению



Уникальная комбинация интерферона-α2b и витаминов E и C обеспечивает безопасность и возможность применения препарата ВИФЕРОН® в неонатологии

История создания и применения препарата ВИФЕРОН® уникальна. В результате фундаментальных клинических исследований подтвержден высокий профиль безопасности при глубинном понимании функционирования системы интерферонов у детей разного возраста, начиная с периода новорожденности. Как следствие, ВИФЕРОН® был внедрен в клиническую практику как инновационный эффективный компонент терапии инфекционно-воспалительных заболеваний именно у новорожденных и недоношенных детей. В дальнейшем препарат был применен и у детей более старшего возраста, и у взрослых. Стоит отметить, что ни за рубежом, ни в Российской Федерации фармакологических аналогов этого препарата нет. Еще одной отличительной особенностью этого препарата является то, что в его состав входит комплекс полноценных высокоэффективных антиоксидантов, усиливающих действие интерферона и нивелирующих его побочные эффекты. Уникальная комбинация интерферона-α2b и витаминов E и C обеспечивает безопасность и возможность применения препарата ВИФЕРОН® в педиатрической, в том числе и в неонатологической, и в акушерской практике, где также подтверждена его безопасность и высокая клинико-иммунологическая эффективность.

СТАНДАРТЫ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ



ОБЯЗАТЕЛЬНОСТЬ ИСПОЛНЕНИЯ

Н.В. СКРИПЧЕНКО:

Прежде всего стоит отметить, что стандарты оказания медицинской помощи при разных заболеваниях – это медико-экономическая составляющая в медицине. Их разрабатывают профессиональные сообщества и утверждает Министерство здравоохранения. Стандарты предназначены для расчета затрат, необходимых для оказания медицинской помощи при той или иной патологии. Они могут пересматриваться каждые два года с учетом новых данных, полученных при проведении клинических исследований и научных разработок. А вот на основании этих стандартов профильные медицинские ассоциации обсуждают и разрабатывают Национальные клинические рекомендации, которые принимаются к действию и являются рекомендательными для выполнения профильными специалистами. Сейчас идет активная стадия подготовки этих клинических рекомендаций по разным патологиям, что-то уже подготовлено и находится на сайте Минздрава РФ для ознакомления. Безусловно, лечение любого пациента – это искусство и все больные разные – и по фону, и по тяжести, и по ответу на терапию. В связи с этим возможны отклонения от Национальных клинических рекомендаций в оказании медицинской помощи в зависимости от особенностей течения заболевания больного. Но эти персонализированные аспекты ведения больных имеет право принимать профильный профессиональный консилиум, рассмотрев случай каждого конкретного пациента – например, может порекомендовать обследование или лечение, которое не содержится в клинических рекомендациях.

СТАНДАРТ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ДЕТЯМ ПРИ ГЕРПЕСВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЯХ



ИНТЕРФЕРОНЫ:

Интерферон альфа-2b ME средняя суточная доза 1 000 000 ME (ВИФЕРОН® 500 000 ME 2 раза в день)

О ВЫБОРЕ ПРЕПАРАТА

Н.В. СКРИПЧЕНКО:

ВИФЕРОН® препарат, эффективность которого, в том числе при цитомегаловирусной и других герпесвирусных инфекциях, уже доказана. В головном учреждении РФ НИИ детских инфекций уже более 17 лет применяется ВИФЕРОН® при различных герпесвирусных инфекциях, в том числе и цитомегаловирусной, и инфекции, вызванной вирусом герпеса VI типа. Многолетний клинический опыт сотрудников института подтвердил безопасность и высокую клиническую эффективность препарата. Наличие же в стандарте специализированной медицинской помощи детям при цитомегаловирусной инфекции средней и тяжелой степени тяжести препарата на основе интерферона 125 000 ME и таурина мне совершенно не понятно – кто и на каком основании включил его в стандарт? У нас в институте, да и, как мне известно, в России клинические исследования по эффективности его применения при герпесвирусных инфекциях не проводились. Мы работаем по критериям доказательной медицины, так что для правомерного применения его в лечении требуется слепое двойное плацебо – контролируемое клиническое исследование, которое мы, кстати, предлагали провести разработчику этого препарата.

О ДОЗАХ

Н.В. СКРИПЧЕНКО:

В инструкции по препарату ВИФЕРОН® указана доза в 150 000 ME в сутки, но любая генерализованная инфекция, сопровождающаяся органными поражениями, тем более цитомегаловирусная, склонная к хронизации, требует увеличения дозы препарата. Не будем забывать, что при органном поражении из крови через гематоэнцефалический и другие барьеры, которые существуют между кровью и органами, к органу поступает только десятая часть препарата, содержащегося в крови. Поэтому доза должна быть увеличена, и это повышает эффективность препарата. Так что в стандарте эта мысль отражена верно. Доза еще зависит и от возраста пациента: мы используем 500 000 ME ВИФЕРОН® в сутки для лечения детей до семи лет, старше – уже по 1 000 000 ME в сутки. Но доза в 150 000 ME явно недостаточна для лечения генерализованной инфекции.

О СОЧЕТАНИИ ИНТЕРФЕРОНОВ

Н.В. СКРИПЧЕНКО:

В тяжелых ситуациях, при тяжелом течении заболевания, иммунологических нарушениях и пр., при лечении пациентов целесообразно сочетать рекомбинантные интерфероны с индукторами интерферонов, учитывая характер иммунных нарушений у больного и механизм действия, точки мишени последних. Еще один момент: на рекомбинантные интерфероны внутримышечного введения часто возникает такой побочный эффект, как гриппоподобный синдром, повышение температуры до 38–39 °С. Тогда рекомендуется либо отменить препарат, на который отмечена подобная реакция, либо заменить парентеральное введение рекомбинантного интерферона на суппозитории, разумеется, соблюдая дозу. Многолетняя практика применения препарата ВИФЕРОН® в лечении самых различных заболеваний, таких как грипп, ОРВИ, герпесвирусная инфекция, энцефалиты, менингиты и др., показала, что при соблюдении условий хранения и введения препарата никаких побочных эффектов нами отмечено не было.

ОТВЕТЫ НА КРОССВОРД, ОПУБЛИКОВАННЫЙ НА СТР. 48

ПО ГОРИЗОНТАЛИ

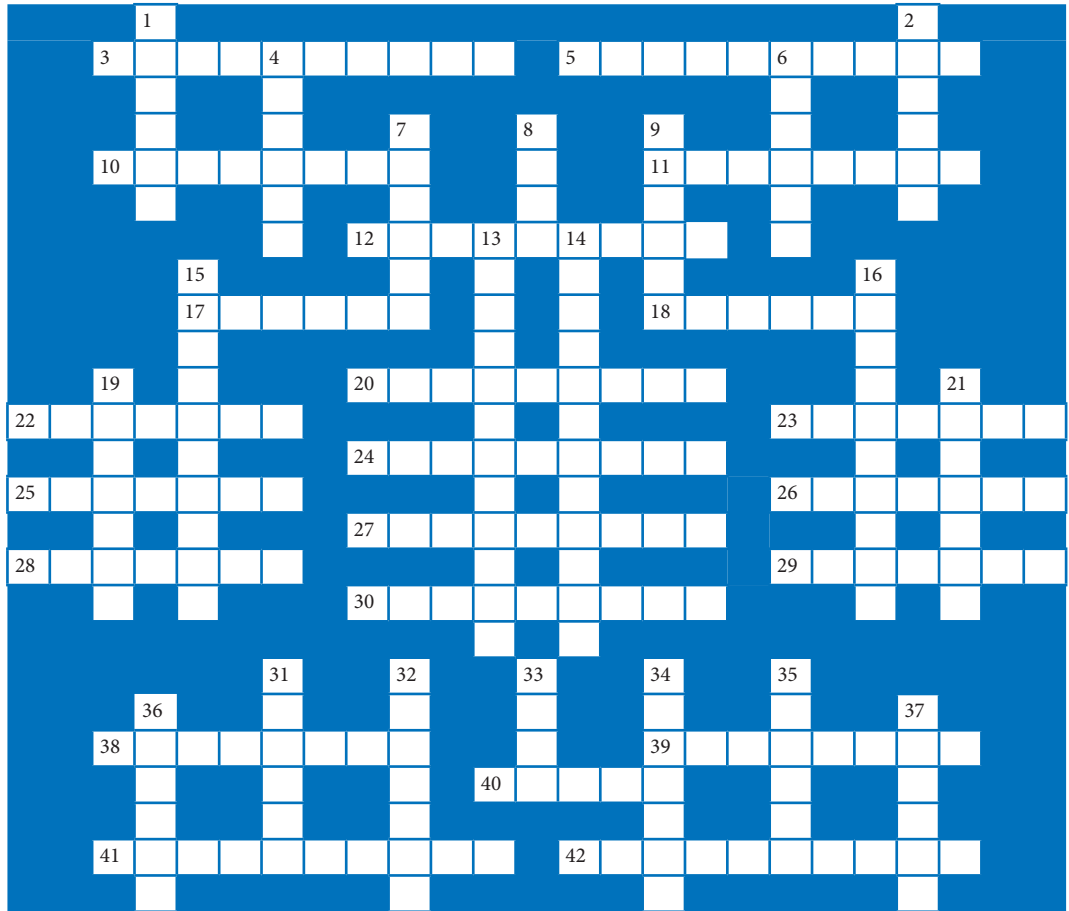
3. Неонатолог. 5. Микрофлора. 10. Фруктоза. 11. Язвенник. 17. Мозоль. 18. Акушер. 20. Гинеколог. 22. Вздутие. 23. Плацебо. 24. Сухожилие. 25. Плесень. 26. Шпатель. 27. Санаторий. 28. Ссадина. 29. Хрипота. 30. Ингибитор. 38. Припарка. 39. Волонтер. 40. Чрево. 41. Скарлатина. 42. Уреаплазма.

ПО ВЕРТИКАЛИ

1. Венера. 2. Арахис. 4. Апатия. 6. Форель. 7. Кашель. 8. Утро. 9. Рябина. 13. Исследование. 14. Суппозиторий. 15. Омертвление. 16. Трепанация. 19. Адресат. 21. Ребенок. 31. Этанол. 32. Реакция. 33. Барр. 34. Скворец. 35. Прокол. 36. Пробка. 37. Резюме.



Кроссворд



ПО ГОРИЗОНТАЛИ:

3. Врач для новорожденных. **5.** «Население» человеческого организма. **10.** Натуральный подсластитель. **11.** Человек, страдающий от *Helicobacter pylori*. **12.** Воспаление надкостницы. **17.** Результат продолжительного трения или давления на кожу. **18.** Первым встречает новорожденного. **20.** Женский врач. **22.** Метеоризм. **23.** Таблетка-пустышка. **24.** Служит для прикрепления мышц к костям скелета или для скрепления их между собой. **25.** И вредный грибок, и прародитель пенициллина. **26.** Палочка для осмотра горла. **27.** Место, где отдыхают с пользой для здоровья. **28.** Поверхностное механическое повреждение кожи. **29.** Осиплость. **30.** Химическое вещество, способствующее замедлению ферментативной реакции моно-

аминоксидазы. **38.** Горячий компресс. **39.** Доброволец, помогающий в хосписах, благотворительных фондах. **40.** Место обитания ребенка до его рождения. **41.** Инфекционная болезнь с высокой температурой, сыпью и ангиной. **42.** Т-штаммы микоплазм, вызывающие различные инфекции.

ПО ВЕРТИКАЛИ:

1. Богиня, давшая название категории болезней. **2.** Опасный аллерген, который многие ошибочно принимают за орех. **4.** Симптом, выражающийся в безразличии, безучастности. **6.** ... Франсуа-Альфонс, швейцарский ученый-естествоиспытатель, профессор медицины, врач, натуралист. **7.** Бывает сухой, лающий, влажный, спастический. **8.** Время приема анализов в поликлинике. **9.** По содер-

жанию каротина ягоды этого дерева превосходят ряд сортов моркови. **13.** Рентгенографическое, ультразвуковое, лабораторное и пр. ... **14.** Форма выпуска лекарственных средств для введения в полости тела. **15.** Некроз. **16.** Хирургическая операция на черепе. **19.** Доктор Айболит как получатель телеграммы. **21.** Пациент педиатра. **31.** Прозрачная бесцветная жидкость с характерным запахом и вкусом, основа для изготовления настоек, экстрактов и лекарственных форм для наружного применения. **32.** ... Манту. **33.** Ивонна ... – коллега и ассистент Майкла Эпштейна. **34.** С марта по сентябрь поет под окнами роддома. **35.** Врачебная манипуляция при гайморите. **36.** Серная ... в ухе. **37.** Краткое, сжатое описание исследования.

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ И ФАРМАЦЕВТОВ

Вестник

Ежеквартальное
издание

№1
2015

ФЕРОНА



**Большая ответственность
за маленького пациента**

ВИФЕРОН®: КЛИНИЧЕСКАЯ И ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКАЯ
ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА
В ГОСПИТАЛЬНОЙ НЕОНАТОЛОГИИ