

© Коллектив авторов, 2011

И.Г. Солдатова¹, Е.Г. Гетия¹, Л.Л. Панкратьева¹, В.В. Омеляновский¹,
М.В. Авксентьева¹, А.А. Куц², Е.Н. Выжлова³, Т.С. Гусева³,
О.В. Паршина³, М.В. Дегтярева¹

ОЦЕНКА КЛИНИКО-ЭКОНОМИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРЕПАРАТА РЕКОМБИНАНТНОГО ИНТЕРФЕРОНА- $\alpha 2b$ ЧЕЛОВЕКА – ВИФЕРОН® В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ТЯЖЕЛЫХ НЕОНАТАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ

¹ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации, ²ФГУ «НИИ вирусологии им. Д.И. Иванковского» Минздравсоцразвития России, ³ФГБУ «НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи» Минздравсоцразвития России, Москва

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- $\alpha 2b$ человека (Виферон®) в комплексной терапии внутриутробных инфекций (ВУИ). В проспективное наблюдение был включен 151 ребенок с осложненным течением неонатального периода. Были выделены 2 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 ИФН α и ИФН γ лейкоцитами новорожденных детей, статистически значимо снижает показатель летальности, частоту возникновения бронхолегочной дисплазии и тяжелых форм ретинопатии недоношенных детей. Иммуномодулирующая терапия препаратом рекомбинантного интерферона- $\alpha 2b$ человека может являться затратно-сберегающей технологией, позволяющей снизить показатель летальности и число инвалидизирующих осложнений неонатального периода.

Ключевые слова: новорожденные дети, гестационный возраст, внутриутробные инфекции, интерфероновый статус, эффективность применения Виферона.

Authors studied peculiarities of interferon state in neonates of different gestational age with complicated neonatal period and analyzed clinical and economic effect of such immunomodulating preparation as recombinant human interferon- $\alpha 2b$ (Viferon®) in complex treatment of intrauterine infections (IUI). Prospective study enrolled 151 children with complicated neonatal period, divided in 2 groups; main group (patients, received Viferon® in addition to routine therapy, n=91) and control group (patients received only routine therapy without immunocorrection, n=57). Examination showed, that Viferon® usage in complex therapy of IUI assisted to modulation of induced production of IFN α and IFN γ by leukocytes, leads to statistically significant reducing of mortality, decreased rate of patients, developed bronchopulmonary dysplasia or severe premature neonatal retinopathia. Immunomodulating therapy by recombinant human interferon- $\alpha 2b$ could be cost-based and saved technology which permits to reduce mortality rate and rate of disabling complications of neonatal period.

Key words: neonates, gestational age, intrauterine infections, interferon state, efficacy of Viferon usage.

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

Контактная информация:

Солдатова Ирина Геннадьевна – к.м.н., доц. каф. неонатологии ФУВ РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздравсоцразвития

Адрес: 117997 г. Москва, ул. Островитянова, 1

Тел.: (499) 254-05-23, E-mail: soldatik_doc@mail.ru

Статья поступила 2.08.11, принята к печати 26.08.11.

ми летальности и тяжелой инвалидности у выживших [1]. Совершенствование способов терапии ИВЗ у новорожденных требует прежде всего углубленного изучения механизмов противoinфекционной 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 обладают высоким уровнем активности против целого ряда ДНК- и РНК-содержащих вирусов, синтетических двухцепочечных олигонуклеотидов и бактериальных эндотоксинов), длительным последствием (после удаления ИФН в обработанных клетках сохраняется способность подавлять размножение вирусов), дискретностью (ИФН не чувствительны к антителам против микробных агентов, индуцирующих их выработку) [7].

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

В последние годы в неонатологическую практику был внедрен препарат рекомбинантного интерферона- $\alpha 2b$ человека – Виферон® (ООО «Ферон», г. Москва), в состав которого входит полипептид с молекулярной массой 18 кДа, полученный методом генной 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) № 000063 выдан Национальным Контрольным органом – Государственным Научно-исследовательским институтом стандартизации и контроля за медико-биологическими препаратами им. Л.А. Тарасевича 15 июля 2009 г.). Рекомбинантный интерферон- $\alpha 2b$ идентичен природному лейкоцитарному ИФН, а антиоксиданты (токоферола ацетат и аскорбиновая кислота), входящие в состав препарата, пролонгируют эффект вводимого ИФН и нивелируют возможное негативное влияние на состояние паренхиматозных органов новорожденного ребенка. Препарат Виферон® представлен в форме ректального суппозитория с основой в виде масла какао. Введение ИФН ректально через геморроидальные вены в обход системы воротной вены позволяет достичь более высокой концентрации цитокина в сыворотке крови по сравнению с парентеральным способом введения и предотвратить быструю инактивацию препарата в ретикулоэндотелиальной сис-

теме печени. Доза препарата для новорожденных детей (100 000–150 000 МЕ/кг массы тела) 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- $\alpha 2b$ человека (Виферон®) в комплексной терапии внутриутробных инфекций (ВУИ).

Материалы и методы исследования

Работа выполнена на кафедре неонатологии ФУВ (зав. – д.м.н., проф. М.В. Дегтярева) ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» (РНИМУ) Росздрава в рамках приоритетного направления развития № 3 «Профилактика, диагностика и лечение врожденных и перинатальных заболеваний у детей» за период с декабря 2006 г. по июнь 2010 г. Наблюдение за новорожденными детьми проводилось на базе отделений реанимации и интенсивной терапии новорожденных детей (ОРИТН) и отделений патологии новорожденных (ОПН) ГБ № 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 ИФН α и ИФН γ 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 2 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® вводили ректально по 1 свече, содержащей 150 000 МЕ рекомбинантного интерферона- $\alpha 2b$ 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 2 недель жизни. До включения в состав

Таблица 1

Характеристика групп детей с ВУИ, получивших и не получивших 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 в первые 14 суток жизни детей с ВУИ, получивших и не получивших 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	84 (89,4)	55 (96,4)	0,372
Некротизирующий энтероколит	50 (53,2)	25 (43,9)	0,314
Менингоэнцефалит	4 (4,3)	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

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 минутах жизни (табл. 1), а также по основным клиническим параметрам

(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 тера-

пия, было одинаковым количество детей, находящихся на искусственной вентиляции легких (ИВЛ), нуждавшихся в проведении полного парентерального питания, получавших дополнительную иммунозаместительную терапию препаратом Пентаглобин («Biotest Pharma GmbH», 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.

Группу сравнения составили 4 доношенных и 53 недоношенных ребенка, группы по частоте 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. Осуществляли динамическое общеклиническое наблюдение за новорожденными детьми, базисное лабораторное обследование, в том числе общий анализ крови и мочи, биохимическое исследование крови, микроскопическое исследование спинно-мозговой жидкости, микробиологическое исследование посевов крови, ликвора, аспириата из трахеи, мочи. Для определения наличия инфекционно активного ЦМВ и ВПГ в моче, крови, слюне (или аспириате 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 инже-

нерии ФГУ «НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского» Минздравсоцразвития России (зав. – д.б.н., проф. А.А. Куц). 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» Минздравсоцразвития России (зав. – д.б.н., проф. В.В. Малиновская). Концентрации цитокинов ИФН α и ИФН γ в плазме крови, величину спонтанной и индуцированной продукции данных цитокинов в культурах клеток крови новорожденных определяли методом твердофазного ИФА в системе бидетерминантного определения антигена с применением пероксидазы хрена в качестве индикаторного фермента. Для определения концентраций ИФН α использовали тест-систему «Human IFN α » («Bender Medsystems», Австрия), для тестирования концентраций ИФН γ применяли наборы реагентов «Human IFN γ » («Biosource», Бельгия), использовали микропланшетный ридер «Anthos 2020» («Anthos Labtec», Австрия). В качестве индукторов использовали: для ИФН α – вирус болезни Ньюкасла, для ИФН γ – 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, 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 груп-

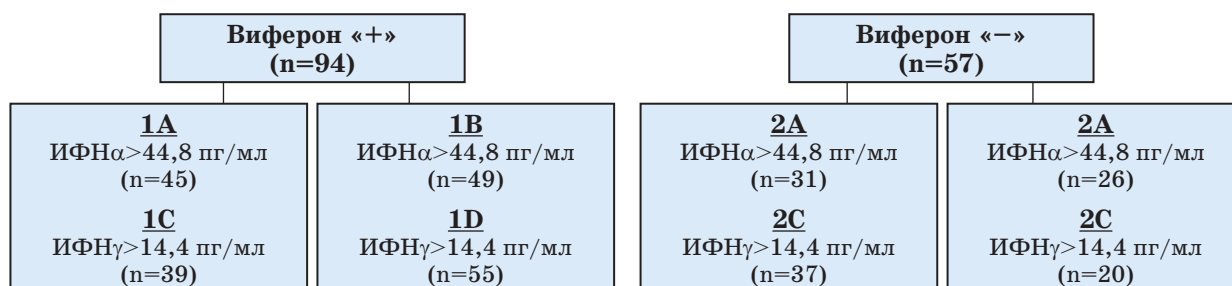


Рис. 1. Распределение детей в возрасте до 14 суток жизни исследуемых групп с учетом вариабельности исходных значений индуцированной продукции ИФН.

пах – 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 «MedCalc Pro. 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 ИФН α и ИФН γ у детей на момент включения в исследование до начала терапии препаратом Виферон[®] нами были рассчитаны медианы значений индуцированной продукции ИФН α (44,8 пг/мл) и ИФН γ (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 ИФН α и ИФН γ в интервал выше или ниже медианы значений индуцированной продукции ИФН до лечения:

- дети с исходно высоким показателем индуцированной продукции ИФН α , превышающим значение медианы (>44,8 пг/мл: в подгруппе 1А – 45 детей, в подгруппе 2А – 31 ребенок) и ИФН γ (>14,4 пг/мл: в подгруппе 1С – 39 детей, в подгруппе 2С – 37 детей);

- дети с исходно низким показателем индуцированной продукции ИФН α – ниже значения медианы (<44,8 пг/мл: в подгруппе 1В – 49 детей, в подгруппе 2В – 26 детей) и ИФН γ (<14,4 пг/мл: в подгруппе 1D – 55 детей, в подгруппе 2D – 20 детей) (рис. 1).

Данные, приведенные в табл. 3, свидетельствуют об отсутствии статистически значимых

различий исходного показателя индуцированной продукции ИФН α и ИФН γ между подгруппами в 1-й точке исследования – до начала лечения детей основной группы препаратом Виферон.

В подгруппе 1А в результате базового лечения с дополнительным применением препарата Виферон[®] показатель индуцированной продукции ИФН α 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 увеличение индуцированной продукции ИФН α 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 ИФН α (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 ИФН γ (подгруппа 1D) после лечения препаратом Виферон[®] показатель индуцированной продукции ИФН γ статистически зна-

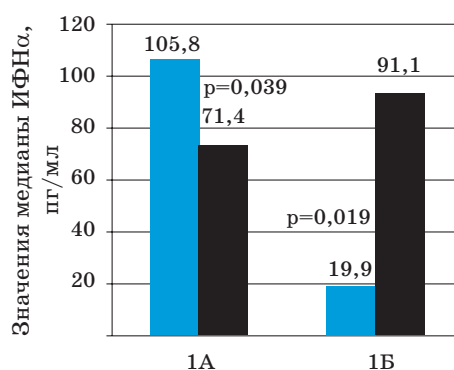


Рис. 2. Изменение показателя индуцированной продукции ИФН α у новорожденных детей с ВУИ, получавших препарат Виферон[®], в зависимости от исходного уровня индуцированной продукции ИФН α .

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

Таблица 3

**Показатели индуцированной продукции ИФН α и ИФН γ
в подгруппах детей в 1-й точке исследования**

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

чимо возрастал 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 ИФН γ (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 получавших препарат Виферон[®] в составе комплексной терапии, в динамике не происходило значимых изменений показателя индуцированной продукции ИФН γ (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 ИФН α и ИФН γ в подгруппах детей с исходно низкими и высокими показателями индуцированной продукции ИФН α и ИФН γ , 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 измене-

нии уровней индуцированной продукции ИФН α и ИФН γ лейкоцитами новорожденных детей с ВУИ

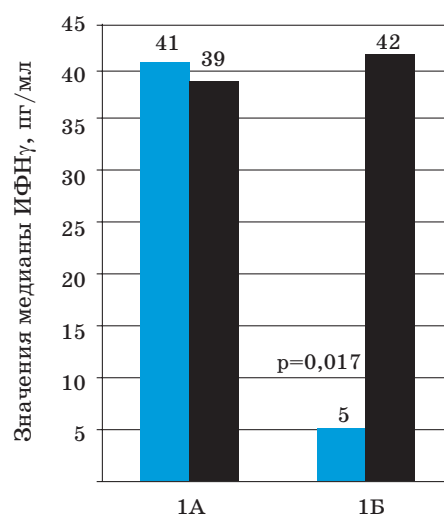


Рис. 3. Изменение показателя индуцированной продукции ИФН γ у новорожденных детей с ВУИ, получавших препарат Виферон[®], в зависимости от исходного уровня индуцированной продукции ИФН γ .

Таблица 4

Сравнение уровней индуцированной продукции ИФН α и ИФН γ в подгруппах детей с исходно низкими и высокими показателями индуцированной продукции ИФН α и ИФН γ , получивших и не получивших в составе комплексной терапии ВУИ препарат Виферон[®]

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

Таблица 5

Сравнение индекса стимуляции продукции ИФН α у детей с исходно низкими и высокими значениями индуцированной продукции ИФН α , получивших и не получивших в составе комплексной терапии препарат Виферон[®]

Сроки исследования	Индекс стимуляции продукции ИФН α		p, U-test
	Подгруппа 1В Дети с исходно низкими уровнями индуцированной продукции ИФН α , получившие препарат Виферон [®] (n=49)	Подгруппа 2В Дети с исходно низкими уровнями индуцированной продукции ИФН α , 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 ИФН α , получившие препарат Виферон [®] (n=45)	Подгруппа 2А Дети с исходно высокими уровнями индуцированной продукции ИФН α , не получившие препарат Виферон [®] (n=31)	0,751
1-я точка	29 [23; 41]	31,9 [14; 78]	
2-я точка	10 [7,8; 19]	29,4 [10,1; 71,4]	0,001

Таблица 6

Частота развития БЛД и тяжелых форм РН у детей с ВУИ, получавших и не получавших 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]		

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 зависимости от величины исходного уровня продукции эндогенных ИФН.

У детей с исходно низкими значениями индуцированной продукции ИФН α при расчете индекса стимуляции продукции ИФН α 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 ИФН α индекс стимуляции продукции ИФН α 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, получавших и не получавших препарат Виферон®, были получены статистически значимые различия по частоте формирования бронхолегочной дисплазии (БЛД) и тяжелых форм ретинопатии недоношенных (РН) (табл. 6).

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 ИФН α и ИФН γ . Для предотвращения одного случая леталь-

Таблица 9

Экономический ущерб от ВУИ на одного пациента в зависимости от включения в комплексную терапию препарата Виферон®

Параметры	Виферон®+ базисная терапия	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

ного 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- $\alpha 2b$ человека (Виферон®) в комплексную терапию 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.

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- $\alpha 2b$ человека как затратно-сберегающую технологию, позволяющую снизить показатель летальности и число инвалидирующих осложнений неонатального периода.

Заключение

Включение препарата рекомбинантного интерферона- $\alpha 2b$ человека (Виферон®) в состав комплексной терапии ВУИ способствует модулирующему влиянию на величину индуцированной продукции ИФН α и ИФН γ лейкоцитами новорожденных детей, статистически значимо снижает показатель летальности, частоту возникновения БЛД и тяжелых форм РН. Высокий уровень предотвращенного экономического ущерба от ВУИ при включении в состав комплексной терапии препарата Виферон® позволяет рекомендовать данный вид иммунотерапии для широкого клинического применения в неонатологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. 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; 375 (9730): 1988–2008.
2. Levy O. Innate immunity of the newborn: basic mechanisms and clinical correlates. *Nat. Rev. Immunol.* 2007; 7 (5): 379–390.
3. Emodi G, Just M. Impaired interferon response of children with congenital cytomegalovirus disease. *Acta Paediatrica*. 2008; 63: 183–187.
4. 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; 207 (2): 319–326.
5. Kim B, Shenoy A, Kumar P, et al. A family of IFN-gamma-inducible 65-kD GTPases protects against bacterial infection. *Science*. 2011; 332 (6030): 717–721.
6. van de Veerdonk F, Plantinga T, Hoischen A. STAT1 Mutations in Autosomal Dominant Chronic Mucocutaneous Candidiasis. *N. Engl. J. Med.* 2011; 365: 54–61.
7. Haller O, Weber F. Review Pathogenic viruses: smart manipulators of the interferon system. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 2007; 316: 315–334.
8. Авксентьева М.В., Борисенко О.В., Воробьев А.И., Воробьев П.А., Вялков А.И. Клинико-экономический анализ. 3-е изд. М.: Ньюдиамед, 2008.