

Е.А. Дегтярева^{1,2}, М.А. Куфа^{1,2}, М.Г. Кантемирова¹, А.В. Никопольская², Е.М. Брагина²,
М.Ю. Щербакова¹, В.В. Малиновская³, А.Н. Шувалов³

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ РЕКОМБИНАНТНОГО ИНТЕРФЕРОНА- $\alpha 2b$ В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ПНЕВМОНИЙ У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ

¹Медицинский институт ФГАОУ ВО РУДН, ²ГБУЗ «Детская инфекционная больница № 6 ДЗМ»,
³ФГБУ «НИЦЭМ» им. Н.Ф. Гамалеи МЗ РФ, Москва, РФ



Перспективное рандомизированное исследование клинической эффективности рекомбинантного интерферона- $\alpha 2b$ в сочетании с витаминами Е и С (ВИФЕРОН®) в комплексном лечении врожденной и постнатальной пневмонии проведено у 60 недоношенных детей гестационного возраста от 29 до 34 нед. Дети основной группы (30 пациентов) в дополнение к стандартной антибактериальной, инфузионной, метаболической терапии получали по 150 000 МЕ препарата 3 раза в день в течение 10 дней. Больные контрольной группы, сопоставимой по гестационному возрасту и клиническому состоянию (30 детей), получали только стандартную терапию. Установлено, что включение препарата в комплексную терапию способствует более быстрому улучшению клинического состояния, купированию инфекционного токсикоза и дыхательной недостаточности, особенно значимо к 5-му дню терапии, способствует более быстрой ликвидации пневмонической инфильтрации по данным рентгенографии легких, сокращению сроков госпитализации.

Ключевые слова: недоношенные дети, врожденная и постнатальная пневмония, лечение, рекомбинантный интерферон- $\alpha 2b$, иммуномодулирующая терапия.

Цит.: Е.А. Дегтярева, М.А. Куфа, М.Г. Кантемирова, А.В. Никопольская, Е.М. Брагина, М.Ю. Щербакова, В.В. Малиновская, А.Н. Шувалов. Эффективность использования рекомбинантного интерферона- $\alpha 2b$ в комплексной терапии пневмоний у недоношенных новорожденных детей. Педиатрия. 2019; 98 (4): 172–178.

Е.А. Degtyareva^{1,2}, М.А. Kufa^{1,2}, М.Г. Kantemirova¹, А.В. Nikopolskya², Е.М. Bragina²,
М.Ю. Shcherbakova¹, V.V. Malinovskya³, А.Н. Shuvalov³

RECOMBINANT INTERFERON- $\alpha 2b$ EFFICACY IN COMPLEX THERAPY OF PNEUMONIA IN PREMATURE NEWBORNS

¹Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia; ²Children's Infectious Diseases Hospital №.6;
³Federal Scientific Research Center of Epidemiology and Microbiology named after N.F. Gamalei, Moscow, Russia

A prospective randomized study of clinical efficacy of recombinant interferon- $\alpha 2b$ in combination with vitamins E and C (VIFERON®) in the complex treatment of congenital and postnatal pneumonia was conducted in 60 premature infants of gestational age from 29 to 34 weeks. In addition to the standard antibacterial, infusion, and metabolic therapy, children of the main group (30 patients) received 150 000 IU of the drug 3 times a day for 10 days. Patients in the control group comparable in gestational age and clinical status (30 children) received only standard therapy. The study revealed that inclusion of the drug in the complex therapy contributes to a more rapid improvement of the clinical condition, the cure of infectious toxicosis and respiratory

Контактная информация:

Дегтярева Елена Александровна – д.м.н., проф.,
акад. РАЕН, зав. каф. детской кардиологии
ФНМО Медицинского института РУДН, проф.
каф. педиатрии Медицинского института РУДН;
Президент ГБУЗ «Детская инфекционная больница
№ 6 ДЗМ»

Адрес: Россия, 125008, г. Москва,
ул. Большая Академическая, 28

Тел.: (903) 545-77-02, E-mail: dgp48@yandex.ru

Статья поступила 2.07.19,
принята к печати 26.07.19.

Contact Information:

Degtyareva Elena Alexandrovna – MD., prof.,
academian of RANS, head of Pediatric Cardiology
Department, Medical Institute, Peoples' Friendship
University of Russia; prof. of Pediatrics Department,
Medical Institute, Peoples' Friendship University of
Russia; president of Children's Infectious Diseases
Hospital № 6

Address: Russia, 125008, Moscow,
Bolshaya Akademicheskaya str., 28

Tel.: (903) 545-77-02, E-mail: dgp48@yandex.ru

Received on Jul. 2, 2019,
submitted for publication on Jul. 26, 2019.

failure, especially significant by the 5th day of therapy, contributes to a more rapid elimination of pneumonic infiltration according to lungs radiography, reduces hospital stay.

Keywords: premature infants, congenital and postnatal pneumonia, treatment, recombinant interferon- α 2b, immunomodulating therapy.

Quote: E.A. Degtyareva, M.A. Kufa, M.G. Kantemirova, A.V. Nikopolskaya, E.M. Bragina, M.U. Shcherbakova, V.V. Malinovskaya, A.N. Shuvalov. Recombinant interferon- α 2b efficacy in complex therapy of pneumonia in premature newborns. *Pediatrics*. 2019; 98 (4): 172–178.

Врожденные вирусные и бактериальные инфекции являются важнейшими причинами недоношенности, задержки внутриутробного развития, последующей перинатальной патологии и младенческой смертности. Их частота составляет не менее 25% от числа живорожденных, до 50% и более в структуре перинатальных потерь, более 30% в структуре детской инвалидизации детей. Значителен и экономический ущерб, связанный с затратами на диагностику, лечение, динамическое диспансерное наблюдение за этими детьми, их социальную адаптацию и реабилитацию [1–6]. В структуре врожденных инфекций врожденные пневмонии (ВП) наиболее часты. Заболеваемость пневмонией среди доношенных новорожденных, по литературным источникам, составляет около 1%, недоношенных – около 10%. Летальность при ВП составляет 5–10% [5]. По данным официальной статистики, в Российской Федерации за 2015 г. ВП диагностирована у 0,98% недоношенных новорожденных с массой тела (МТ) при рождении 1000 г и более и у 20,77% новорожденных с МТ от 500 до 999 г. Летальность от ВП доношенных новорожденных составила 1,66%; недоношенных детей, родившихся с МТ 1000 г и более, – 2,3%; детей, родившихся с экстремально низкой МТ, – 11,8% [7]. Пневмонии характеризуются полиэтиологичностью, но чаще обусловлены микст-инфекцией [7–11]. На фоне искусственной вентиляции легких (ИВЛ) детям с респираторным дистресс-синдромом (РДС) или тяжелой дыхательной недостаточностью (ДН) иного генеза, при катетеризации центральных сосудов, парентеральном питании, инфузионной терапии возможна смена возбудителя с развитием нозокомиальных вентилятор-ассоциированных пневмоний и грибковой инфекции [12–15]. Причиной инфекционного легочного процесса у новорожденного может быть как вертикальная передача, и тогда манифестация инфекционного процесса происходит уже в первые 24 ч жизни ребенка, так и ранний постнатальный контакт с больными родственниками или медицинским персоналом. В этих случаях, особенно когда процесс проявляется позднее 72 ч с момента рождения при нахождении ребенка в стационаре перинатального центра, родильного дома, отделения патологии новорожденных второго этапа, врожденную инфекцию сложно дифференцировать с нозокомиальной [16–19].

Несмотря на прогресс и оптимизацию антибактериальной терапии, внедрение современных технологий выхаживания, уровень заболеваемо-

сти и смертности недоношенных детей вследствие ВП остается высоким [1, 3, 6]. Причиной этого во многом являются особенности иммунитета недоношенных младенцев, незрелость механизмов системного (гуморального и клеточного) и местного иммунитета, недостаточность моноцитарно-макрофагальной функции, наличие дисиммуноглобулинемии, снижение клеточной цитотоксичности, повышение уровня клеток, экспрессирующих рецепторы, индуцирующие апоптоз, особенности системы интерфероногенеза. Роль филогенетически и онтогенетически более ранних факторов поддержания гомеостаза и в первую очередь системы интерферонов (ИФН), одного из основных механизмов противовирусного иммунитета, возрастает в ситуации недостаточности противoinфекционной защиты [10, 20–29]. Установлена роль ИФН в регуляции дифференцировки и созревания Т-лимфоцитов, модуляции взаимодействия Т-лимфоцитов и макрофагов, активации экспрессии молекул главного комплекса гистосовместимости и неспецифической цитотоксической активности естественных киллеров. Для новорожденных и особенно недоношенных детей характерны физиологически обусловленные особенности функционирования системы ИФН с низкими титрами ИФН γ , высоким уровнем «раннего» ИФН α , состав, свойства и функции которого отличаются от ИФН α взрослых [24, 26–28]. «Ранний» ИФН обладает меньшей степенью противовирусной и антибактериальной защиты. Эти особенности системы ИФН у новорожденных и особенно у недоношенных детей делают их группой высокого риска бактериальных и вирусных инфекций. И действительно, инфекционная заболеваемость недоношенных детей существенно выше, чем доношенных, родившихся живыми [1, 3, 6, 7, 30]. Причем в разгаре неонатальной пневмонии, помимо снижения общей концентрации ИФН в сыворотке крови, уменьшения уровня продукции ИФН γ и увеличения уровня продукции «раннего» ИФН α у недоношенных детей с ВП по сравнению со здоровыми новорожденными детьми, были обнаружены снижение 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, IgG; снижение % фагоцитоза, фагоцитарного индекса, показателей спонтанного и индуцированного НСТ-теста и индекса стимуляции [21, 30–32].

Весьма часто причиной неадекватного и/или несвоевременно начатого лечения являются стертая и атипичная клиническая симптоматика, неспецифичность симптомов (субфебрильная или пониженная температура тела, вялость, плохое сосание). Тяжести пневмоний способствуют морфологическая незрелость легких, частое сочетание с РДС, частота аспирации, ателектазирования, в т.ч. из-за сурфактантной недостаточности [1, 3, 5, 12, 27, 29, 33, 34], коморбидной патологии (врожденные пороки сердца, гипоксические поражения ЦНС, почек, кишечника, кишечная инфекция и инфекция мочевыводящих путей, гемолитическая болезнь и др.). ДН может развиваться одновременно или позднее в виде одышки и быстро прогрессирующей легочно-сердечной недостаточности [35]. Пневмонии у недоношенных часто осложняются ателектазами, плевритами, пневмотораксом, метаболическими и циркуляторными нарушениями, генерализацией процесса, сепсисом, часто становятся причиной пролонгированной ИВЛ и высокой летальности. Современные исследования показали значимую роль провоспалительных цитокинов и их баланса в выраженности и направленности системной воспалительной реакции, их влияние на иммунорегуляторные и эффекторные иммунные механизмы [21, 24, 25, 31, 36], значение в клинической картине течения инфекционных заболеваний, в осложненном течении неонатального периода. В комплексном препарате ВИФЕРОН® в форме суппозитория, включающем ИФН человеческий рекомбинантный $\alpha 2b$ в сочетании с мембраностабилизирующими антиоксидантами (альфа-токоферолом ацетатом и аскорбиновой кислотой в терапевтически эффективных дозах), реализован ряд новых эффектов и путем снижения концентрации рекомбинантного ИФН ликвидированы побочные эффекты интерферонотерапии. Были установлены увеличение противовирусной активности препарата и его иммуномодулирующего влияния, отсутствие нейтрализующих антител даже при длительном применении.

Тем не менее в последние годы работ, изучающих целесообразность и безопасность заместительной терапии препаратами рекомбинантных ИФН, включая единственный препарат ВИФЕРОН® (рекомбинантный ИФН- $\alpha 2b$ в сочетании с витаминами Е и С), разрешенный к применению в неонатологии в нашей стране, при ВП у недоношенных детей недостаточно, что и определило цель нашего исследования.

Целью исследования стало изучение эффективности комплексной терапии врожденной и нозокомиальной пневмонии у недоношенных новорожденных с использованием заместительной терапии человеческим рекомбинантным ИФН- $\alpha 2b$ в сочетании с витаминами Е и С (препаратом ВИФЕРОН®) в ректальных суппозиториях в дозе 150 000 МЕ.

Материалы и методы исследования

В 2017–2018 гг. на клинической базе Медицинского Института (директор – д.м.н. А.Ю. Абрамов) Российского Университета дружбы народов (ректор – проф., акад. РАО В.М. Филиппов) в ГБУЗ «Детская клиническая инфекционная больница № 6 ДЗМ» (главный врач – к.м.н. О.И. Жданова) проведено проспективное рандомизированное исследование (одобрено локальным этическим комитетом), в которое после получения информированного согласия родителей были включены 60 недоношенных новорожденных среднего гестационного возраста 29–34 нед [LQ, UQ – 32, 34] с пневмонией. Пациенты были рандомизированы случайным методом с помощью конвертов на 2 группы. Основную (1-ю группу) составили 30 детей среднего гестационного возраста 32,5 нед [LQ, UQ – 32, 34], 16% (5 новорожденных) которых находились на аппарате ИВЛ, с подтвержденным диагнозом пневмонии различной этиологии (бактериальная и/или вирусная), госпитализированные в первые 1–5 суток после рождения, получающие стандартную терапию (антибактериальную, противогрибковую, симптоматическую, инфузионную) в комплексе с ИФН- $\alpha 2b$ в сочетании с витаминами Е и С в виде ректальных суппозиториях 150 000 МЕ по пролонгированной схеме: по 1 суппозиторию 3 раза в сутки через 8 ч ежедневно в течение 10 суток. Во 2-ю группу (контрольную) были включены 30 детей идентичного среднего гестационного возраста 33 нед [LQ, UQ – 32, 34], 13% (4 новорожденных) из которых находились на ИВЛ, с подтвержденным диагнозом пневмонии различной этиологии (бактериальная и/или вирусная), госпитализированные в первые 1–5 суток после рождения и получающие только стандартную комплексную терапию (антибактериальную, противогрибковую, симптоматическую, инфузионную).

Все дети поступали в стационар ГБУЗ «ДИКБ № 6 ДЗМ» из отделений реанимации и патологии новорожденных родильных домов со средней МТ 2100 г [LQ – 1800] [UQ – 2260], ростом 43 см [LQ – 39] [UQ – 46]. Группы были полностью сопоставимы по срокам гестации и весо-ростовым показателям (табл. 1), критериям включения и исключения, базовой терапии, тяжести клинических проявлений. Диагноз ВП подтверждали на основании принятых критериев, представленных в Национальном руководстве по неонатологии [11]. При отсутствии этих критериев пневмонию расценивали как нозокомиальную. Форма тяжести заболевания оценивали как среднетяжелую и тяжелую. Дети гестационного возраста менее 29 нед и более 34 нед; с генетической патологией, врожденными пороками развития, гемолитической болезнью новорожденных, от ВИЧ-инфицированных женщин, женщин с сифилисом, гепатитами В, С, наркоманией и алкоголизмом в исследование не включались. Базовая антибактериальная терапия пневмонии (Ампициллин 100 мг/кг/сут; Амикацин 15 мг/кг/сут, Цефтриаксон 50 мг/кг/сут) в группах не различалась. У 9 наиболее

тяжелых детей обеих групп, доставленных из родильных домов на ИВЛ в связи с эпизодами десатурации и гипоксемии, параметры вентиляции при поступлении также не различались, были достаточно жесткими, проводились в режиме CMV, R -45 → 55', FiO₂ 60 → 70%; I:E = 1:1.8; PIP 23 → 28 mbar; PEEP – 5,0 mbar.

Оценку клинического статуса проводили при поступлении (1-й день), на 5-й и 10-й день терапии. Учитывали признаки инфекционного токсикоза (вялость, мышечная гипотония/дистония, «мраморность» и серый колорит кожи, бледность кожи с периоральным цианозом и/или акроцианозом, который усиливался при возбуждении либо при кормлении, снижение тургора тканей, снижение или отсутствие сосательного рефлекса, отказ от кормления, нарушение терморегуляции, появление ранней желтухи), выраженность дыхательных расстройств (тахипноэ от 60 и выше в покое, втяжение межреберий и/или западение грудины, инспираторное втягивание яремной вырезки над грудиной, раздувание крыльев носа, пенистое отделяемое изо рта). Оценку степени ДН проводили с использованием клинических шкал (Сильвермана–Андерсена, Даунса). Рентгенологические исследования выполняли при поступлении в стационар и далее по показаниям, но не реже, чем 1 раз в 10–14 дней. Лабораторные показатели, включая биохимические параметры, показатели кислотно-основного состояния и газового состава капиллярной или венозной крови пациентов оценивали дважды – на 1-й и 10-й день исследования. Обследования (кровь и аспират из трахеи) на вирусные (цитомегаловирус – ЦМВ и вирусы простого герпеса 1-го и 2-го типов – ВПГ1, 2), внутриклеточные (микоплазменная, хламидийная) и бактериальные инфекции бактериологическими методами, а также методами ПЦР и ИФА проводили при поступлении и выписке из стационара.

Период катамнестического наблюдения составлял 3 мес с оценкой клинического состояния через 1 мес (на 30±3 день) от начала терапии и через 3 мес (90±3 день от начала лечения препаратом ИФН α2b в сочетании с витаминами Е и С), сбор информации осуществляли путем телефонного опроса родителей. В качестве первичных критериев эффективности исследуемого препарата по сравнению с контрольной группой рассматривали: сроки наступления улучшения общего состояния больного на основании положительной динамики основных клинических симптомов (лихорадка, симптомы интоксикации, одышка, сухие и влажные хрипы, затруднение дыхания) заболевания; положительная динамика лабораторных показателей, элиминация выявленного вирусного и бактериального агента у детей с пневмонией; длительность базовой терапии пневмонии (антибактериальной, инфузионной, респираторной); общая продолжительность заболевания (количество койко-дней пребывания в стационаре). Вторичными критериями эффективности по сравнению с контрольной группой через 1 и 3 мес с момента выписки из стационара считали отсутствие рецидива пневмонии и повторных респираторных заболеваний в течение периода наблюдения в указанные сроки (через 1 и 3 мес после выписки из стационара); положительную динамику

физического развития пациента после проведенной в стационаре терапии. Оценку безопасности препарата ВИФЕРОН®, суппозитории ректальные проводили путем фиксирования и анализа частоты развития и степени выраженности нежелательных реакций у пациентов, применявших исследуемый препарат на фоне базовой терапии.

Статистическая обработка полученных результатов проведена с помощью компьютерного пакета программ Statistica, версия 6 (StatSoftInc., США). Результаты исследований представлены в виде средней арифметической, ошибки средней арифметической. Для оценки связей между признаками использовали коэффициент корреляции Спирмена. Для проверки достоверности гипотез использовали непараметрические критерии Манна–Уитни (U) (для сравнения между группами) и Уилкоксона (T) (для сравнения внутри групп).

Результаты

При поступлении (на 1-е сутки наблюдения) состояние всех детей расценивали как тяжелое. Статистически значимых различий в клинической симптоматике в группах пациентов не было. Основными клиническими симптомами при поступлении были интоксикационный синдром (соответственно 98,7 и 100% в основной и контрольной группах), ДН до II степени (в 100% наблюдений в обеих группах). Все пациенты (в 100% наблюдений в обеих группах) имели перинатальное гипоксические-ишемическое поражение ЦНС средней степени тяжести, проявляющееся синдромом угнетения, инфекции иной локализации (энтероколит, инфекция мочевыводящих путей) наблюдались в 20% в основной и в 13,3% наблюдений в контрольной группе. На жестких, идентичных в обеих группах, параметрах ИВЛ в стационар были доставлены 16,7% (5 детей) основной и 13% (4 ребенка) контрольной группы. Аускультативно определяли ослабленное дыхание (в 100% наблюдений в обеих группах), мелкопузырчатые и крепитирующие хрипы различной локализации (в 90% наблюдений в обеих группах). Рентгенологически у всех детей пневмония подтверждалась наличием инфильтративных изменений в легких с тенденцией к большей частоте двустороннего поражения в основной группе (соответственно 40 и 26,7%). В лабораторных показателях в клинических анализах крови обращали на себя внимание весьма умеренный лейкоцитоз 13,5x10⁶/л [LQ, UQ – 9,6; 16,6] без нейтрофильного, в т.ч. палочкоядерного сдвига, лимфоцитоз в пределах физиологических для данного возраста значений, относительный моноцитоз до 13% [LQ, UQ – 10; 15]. Лейкоцитурия от умеренной до выраженной, характеризующая наличие инфекции мочевыводящих путей, отмечалась у 2 пациентов в каждой группе (в 6,7% наблюдений в каждой группе).

При оценке данных вирусологического обследования в первые 24 ч с момента поступления в стационар только у 3 детей основной группы

(10%) и 2 детей контрольной группы (6,7%) методом ПЦР в гемокультуре была выделена ДНК ЦМВ, у 2 детей основной и 2 детей контрольной групп (в 6,7%) определялась ДНК ВПГ1, 2.. Гемокультура для идентификации бактериальных агентов была отрицательной у всех пациентов. Бактериальная культура из трахеального аспирата у 9 пациентов, находившихся с момента поступления на ИВЛ, как в основной, так и в контрольной группах позволила выделить в 5 случаях *St. aureus*, в 4 случаях – *Klebsiella pneum.* с множественной антибиотикорезистентностью, что позволяло заподозрить нозокомиальную этиологию пневмонии. Таким образом, группы были полностью сопоставимы для последующего анализа эффективности терапии (рис. 1). Уже через 5 дней терапии в основной группе, получавшей помимо базовой терапии препарат ИФН α2b в сочетании с витаминами Е и С, интоксикационный синдром и признаки ДН регрессировали значительно в большей степени и у большего числа пациентов. Так, в основной группе пациентов лишь у 11 детей (30%) сохранялись явления интоксикации, тогда как в контрольной – у 23 (76,7%) [Pearson Chi-square (df=1)=13 12500; p=0,00029]. ДН сохранялась только у одного ребенка в основной группе (3,3%) и у 12 (40%) в контрольной группе [Pearson Chi-square (df=1)=11 88216; p=0,00057]. Аускультативные симптомы пневмонии (ослабление дыхания и крепитация) значительно чаще сохранялись в контрольной группе – соответственно в 6,7 и 30% наблюдений [Pearson Chi-square (df=1)=5 454545; p=0,01952]. На фоне комплексной терапии стало возможным смягчение параметров ИВЛ с переходом в режим SIMV (PRVS+PS) с параметрами ДО 10 мл/кг; R – 44'; FiO₂ 50%; T ins – 0,4 с; I:E=1:1,8; PIP 22 mbar; PEEP 5 mbar. МО 1,8 л/мин. Нормализация КОС и газов крови с купированием гипоксемии и гиперкапнии, достижением сатурация кислорода по монитору 96–98% позволила уже с 3-го дня терапии смягчить параметры ИВЛ до нормовентиляции SIMV (PRVS+PS), ДО – 10 мл/кг; R – 40'; FiO₂ 35%; T ins – 0,38 с; I:E = 1:2; PIP 21 mbar; PEEP 4 mbar. МО 1,5 л/мин) с последующим переходом на СРАР и экстубацией всех 5 пациентов основной группы, доставленных на ИВЛ, в период первых 5 дней терапии.

В то же время из 4 вентилируемых пациентов контрольной группы экстубация в эти сроки оказалась возможна только для 2. Важной особенностью явилась значимо более частая и более выраженная положительная динамика симптомов перинатального поражения ЦНС в основной группе, которая отмечалась у 17 детей (56,7%) в основной группе и лишь у 2 (6,7%) – в контрольной [Pearson Chi-square (df=1)=17 32991; p=0,00003] (рис. 2).

Через 10 дней терапии в основной группе пациентов лишь у 4 детей (13,3%) сохранялся интоксикационный синдром, тогда как в кон-

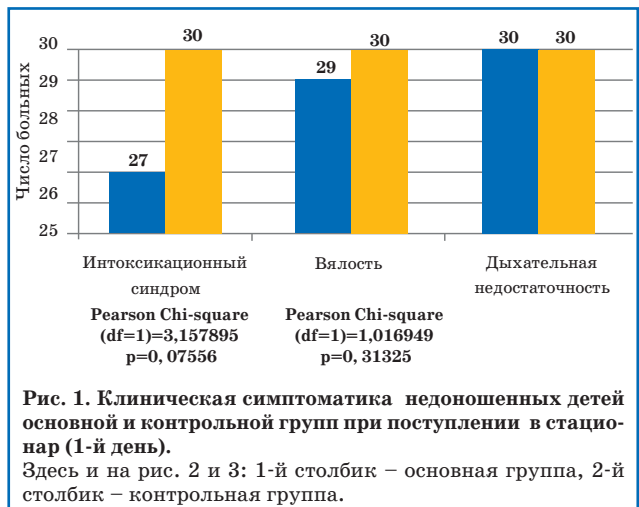


Рис. 1. Клиническая симптоматика недоношенных детей основной и контрольной групп при поступлении в стационар (1-й день).
Здесь и на рис. 2 и 3: 1-й столбик – основная группа, 2-й столбик – контрольная группа.

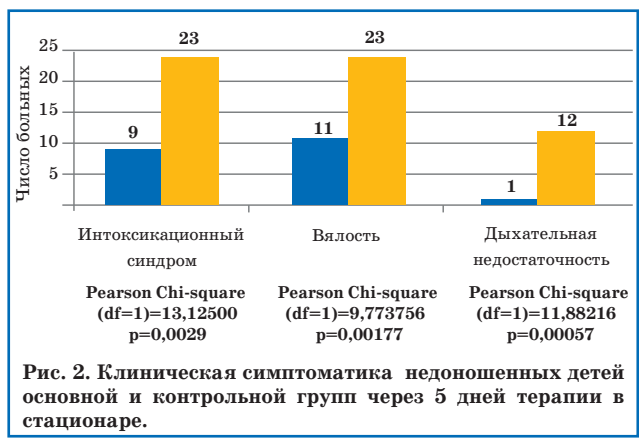


Рис. 2. Клиническая симптоматика недоношенных детей основной и контрольной групп через 5 дней терапии в стационаре.

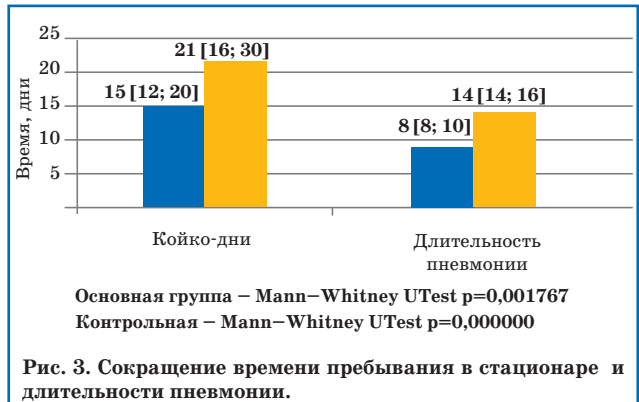


Рис. 3. Сокращение времени пребывания в стационаре и длительности пневмонии.

трольной – у 9 (30%). Симптомы ДН отсутствовали у всех пациентов основной группы, но сохранялись (6,7%) в контрольной группе. Рентгенологически полная реконвалесценция пневмонии с ликвидацией инфильтративных изменений в легких была подтверждена в среднем к 10-му дню наблюдения в основной группе [LQ – 8; UQ – 10] и к 14-му дню – в контрольной [LQ – 14; UQ – 16]. Различий в лабораторных показателях не было. Умеренная лейкоцитурия к 10-му дню сохранялась у одного пациента контрольной группы. У детей с идентифицированными возбудителями (ЦМВ, ВПГ 1, 2) основной группы констатировалась элиминация вируса ЦМВ в крови, слюне и в моче, в то время как в контрольной группе – только в крови.

Таким образом, при оценке клинической эффективности применения препарата ВИФЕ-

РОН® в комплексной терапии пневмоний у недоношенных детей было установлено значимое сокращение длительности течения заболевания в основной группе до 8 дней [8; 10] по сравнению с контрольной 14 [14; 16] дней (Mann–Whitney UTest $p=0,000000$) и времени пребывания в стационаре в основной группе 15 [12; 20] дней по сравнению с контрольной – 21 [16; 30] день (Mann–Whitney UTest $p=0,001767$). Это было обусловлено более быстрым улучшением клинической симптоматики на фоне ликвидации пневмонической инфильтрации, подтверждаемой рентгенологическими данными, и позволило сократить длительность базовой терапии пневмонии (антибактериальной, инфузионной, респираторной) в основной группе в среднем на 2,4 дня по сравнению с контрольной группой (рис. 3).

Представленные результаты исследования полностью согласуются с данными, которые были получены отечественными исследователями в 90-х годах XX и начала XXI столетия, и показали, что включение ИФН- $\alpha 2b$ в сочетании с антиоксидантами в комплексную терапию тяжелых неонатальных инфекций и неонатальных пневмоний способствует достоверно более быстрому уменьшению проявлений инфекционного токсикоза, снижению длительности антибактериальной терапии и общей продолжительности заболевания [24, 30–32].

По результатам катamnестического наблюдения за детьми основной и контрольной групп путем телефонного опроса родителей через 1 и 3 мес после выписки из стационара, матери пациентов основной группы, получавших препарат ИФН- $\alpha 2b$ в сочетании с витаминами Е и С в составе комплексной терапии пневмонии в неонатальном периоде, подтвердили, что 25 (83,3%) детей были достаточно активны, пытались держать голову, прибавляли в весе, интеркуррентные заболевания отсутствовали у 100% пациентов. Матери пациентов контрольной группы в 12 случаях (40%) предъявляли жалобы на недостаточную активность и прибавку в весе, у 10 пациентов (33,3%) отмечались ОРВИ в связи с семейным контактом. Через 3 мес после выписки из стационара матери всех пациентов основной группы подтвердили достаточную активность детей, они начинали держать голову, прибавляли в весе, интеркуррентные заболевания отсутствовали у 20 (66,7%) пациентов, у 10 (33,3%) отмечалась легкая форма ОРВИ в виде ринита, не потребовавшая антибактериальной и противовирусной терапии и госпитализации. Матери пациентов контрольной группы в 10 случаях (33,3%) предъявляли жалобы на недостаточную активность и прибавку в весе; у 8 пациентов (26,6%) отмечались ОРВИ (по семейному контакту), 4 пациента (13,3%) были повторно госпитализированы по поводу пневмонии.

Полученные данные дают основание подтвердить не только лечебный, но и последующий профилактический эффект препарата ВИФЕРОН® у

недоношенных детей, получавших в комплексной терапии врожденных и постнатальных пневмоний недоношенных детей в первые 10 дней острого периода. Отсутствие интеркуррентных заболеваний в основной группе, по-видимому, обуславливает преимущества в физическом развитии детей данной группы, однако ввиду малочисленности группы и короткого периода контроля данное заключение нуждается в дальнейшем подтверждении в ходе катamnестического наблюдения.

Выводы

1. Клиническая эффективность применения препарата ВИФЕРОН® в комплексной терапии врожденных и постнатальных пневмоний у недоношенных детей подтвердилась значимым сокращением длительности течения заболевания (в среднем до 8 дней по сравнению с 14 днями в контрольной группе) и времени пребывания в стационаре (в среднем до 15 дней по сравнению с 21 днем в контрольной группе), что, главным образом, было обусловлено более быстрым купированием интоксикации и ДН на фоне ликвидации рентгенологически подтвержденной пневмонической инфильтрации.

2. У детей с идентифицированными возбудителями (вирусами герпетической группы, бактериальными возбудителями) на фоне интерферонотерапии в составе комплексной терапии пневмонии констатировали быструю элиминацию возбудителей.

3. Длительность базовой терапии пневмонии (антибактериальной, инфузионной, респираторной) в основной группе оказалась в среднем на 2,4 дня короче, чем в контрольной группе, подтверждая не только терапевтическую, но и экономическую эффективность комплексной терапии.

4. Применение препарата ИФН $\alpha 2b$ в сочетании с витаминами Е и С в комплексной терапии врожденных и постнатальных пневмоний у недоношенных детей на протяжении 10 дней острого периода обеспечивало не только лечебный, но и профилактический эффект на протяжении последующих 3 мес катamnестического наблюдения.

5. Наши данные подтверждают целесообразность включения препарата ВИФЕРОН® в стандарты лечения врожденных и постнатальных, в т.ч. нозокомиальных, пневмоний у недоношенных детей.

Источник финансирования: не указан.

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Degtyareva E.A.  0000-0003-4865-732X

Kufa M.A.  0000-0002-6077-4839

Kantemirova M.G.  0000-0002-5153-0146

Nikopolskya A.V.  0000-0002-8085-8132

Bragina E.M.  0000-0001-9991-8417

Shcherbakova M.U.  0000-0001-6705-8707

Malinovskya V.V.  0000-0003-1856-8924

Shuvalov A.N.  0000-0003-0972-9001

1. Rajaratnam JK, Marcus JR, Flaxman AD, Wang H, Levin-Rector A, Dwyer L, Costa M, Lopez AD, Murray CJ. 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. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60703-9
2. Robert Mittendorf, Anthony G. Montay, William MacMillan, Susan Janeczek, Peter G. Pryde, Richard E. Besinger, John G. Gianopoulos and Nancy Roizen. Components of the systemic fetal inflammatory response syndrome as predictors of impaired neurologic outcomes in children. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2003; 188: 1438–1446. DOI: <https://doi.org/10.1067/mob.2003.380>
3. Fanaroff AA, Stoll BJ, Wright LL, Avroy A Fanaroff, Barbara J Stoll, Linda L Wright, Waldemar A Carlo, Richard A Ehrenkranz, Ann R Stark, Charles R Bauer, Edward F Donovan, Sheldon B Korones, Abbot R Laptook, James A Lemons, William Oh, Lu-Ann Papile, Seetha Shankaran, David K Stevenson, Jon E Tyson, W Kenneth Poole. Trends in neonatal morbidity and mortality for very low birthweight infants. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2007; 196: 147.e1–147.e8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2006.09.014>
4. Лобзин Ю.В., Васильев В.В. Ключевые аспекты проблемы врожденных инфекций. *Журнал инфектологии*. 2014; 6 (3): 5–14.
5. Nissen MD. Congenital and neonatal pneumonia. *Paediatr. Respir.* 2007; 8: 195–203. DOI: 10.1016/j.prrv.2007.07.001
6. Duke T. Neonatal pneumonia in developing countries. *Arch. Dis. Child Fetal Neonatal. Ed.* 2005; 90 (3): F211–F219. DOI: 10.1136/adc.2003.048108
7. Антонов А.Г., Байбарина Е.Н., Балашова Е.Н., Дегтярев Д.Н., Зубков В.В., Иванов Д.О., Ионов О.В., Карпова А.Л., Киртбая А.Р., Крохина К.Н., Крючко Д.С., Ленюшкина А.А., Ли А.Г., Малютина Л.В., Мебелова И.И., Никитина И.В., Петренко Ю.В., Рындин А.Ю., Рюмина И.И., Романенко В.А. Врожденная пневмония (клинические рекомендации). *Неонатология: новости, мнения, обучение*. 2017; 4: 133–148.
8. Remington JS, Klein JO. Infectious Disease of the Fetus and Newborn Infant. 5th ed. Philadelphia, PA: WB Saunders Co, 2001: 389–424. Hardcover ISBN: 9780323241472
9. Oriol Coll, Guillaume Benoit, Yves Fung, Leonard E. Weisman, Francisc Botet, Maurizio M. Anceschi, Anne Greenough, Ronald S. Gibbs, Xavier Carbonell-Estrany. Guidelines on CMV congenital infection: WAPM Perinatal Infections Working Group. *J. Perinat. Med.* 2009; 37 (5): 433–445. DOI: 10.1515/JPM.2009.127
10. Enders G, Diaminger A, Bader U, Exler S, Enders M. Intrauterine transmission and clinical outcome of 248 pregnancies with primary cytomegalovirus infection in relation to gestational age. *J. Clin. Virol.* 2011; 52 (3): 244–246. DOI: 10.1016/j.jcv.2011.07.005.
11. Свитич О.А., Омарова С.М., Алиева А.И., Рассказова Н.Д., Зверев В.В. Исследование микрофлоры и врожденного иммунитета слизистой оболочки верхних дыхательных путей при внутриутробном инфицировании плода и пневмонии новорожденных. *Медицинская иммунология*. 2016; 2: 163–170. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2016-2-163-170>
12. Robert William Wilmott, Robin Deterding, Albert Li, Felix Ratjen, Peter Sly, Heather J. Zar, Andrew Bush. *Kendig's Disorders of the Respiratory Tract in Children*. 9th ed. 2019, Noah H. Hillman, Hugh Simon Lam. Ch. 19 Respiratory Disorders in the Newborn: 338-366.e6. <https://doi.org/10.1016/C2015-0-01292-8>
13. Eduardo Bancalari The Newborn Lung. 3rd ed. Neonatology Questions and Controversies 2019, Thomas A. Hooven, Richard A. Polin. Ch. 8 – Ventilator-Associated Pneumonia: 147–159. <https://doi.org/10.1016/C2015-0-07028-9>
14. Apisarnthanarak A, Holzmann-Pazgal G, Hamvas A, Olsen MA, Fraser VJ. Ventilator-associated pneumonia in extremely preterm neonates in a neonatal intensive care unit: characteristics, risk factors, and outcomes. *Pediatrics*. 2003; 112 (6 Pt. 1): 1283–1289. DOI: 10.1542/peds.112.6.1283
15. Weisz DE, McNamara PJ. Patent ductus arteriosus ligation and adverse outcomes: causality or bias? *J. Clin. Neonatol.* 2014; 3: 67–75. DOI: 10.4103/2249-4847.134670
16. Won SP, Chou HC, Hsieh WS, Chen CY, Huang SM, Tsou KI, Tsao PN. Handwashing program for the prevention of nosocomial infections in a neonatal intensive care unit. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 2004; 25 (9): 742–746. <https://doi.org/10.1086/502470>
17. Gupta S, Boville BM, Blanton R, Lukasiewicz G, Wincek J, Bai C, Forbes ML. A multicentered prospective analysis of diagnosis, risk factors, and outcomes associated with pediatric ventilator-associated pneumonia. *Pediatr. Crit. Care Med.* 2015; 16 (3): e65–e73. DOI: 10.1097/PCC.0000000000000338
18. Lu W, Yu J, Ai Q, Liu D, Song C, Li L. Increased constituent ratios of *Klebsiella spp.*, *Acinetobacter spp.*, and *Streptococcus spp.* and a decrease in microflora diversity may be indicators of ventilator associated pneumonia: a prospective study in the respiratory tracts of neonates. *PLoS One*. 2014; 9 (2): e87504–e87509. DOI: 10.1371/journal.pone.0087504
19. Yuan TM, Chen LH, Yu HM. Risk factors and outcomes for ventilator-associated pneumonia in neonatal intensive care unit patients. *J. Perinat. Med.* 2007; 35 (4): 334–338. DOI: 10.1515/JPM.2007.065
20. Basha S, Surendran N, Pichichero M. Immune responses in neonates. *Expert. Rev. Clin. Immunol.* 2014; 10 (9): 1171–1184. DOI: 10.1586/1744666X.2014.942288
21. Таболин В.А., Володин Н.Н., Дегтярева М.В., Бахтияр К.К., Солдатова И.Г., Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В., Кривцунова Л.Н. Актуальные вопросы перинатальной иммунологии. *Intern. J. Immunorehabilitation*. 1997; 6: 112–122.
22. Simon AK, Hollander GA, McMichael A. Evolution of the immune system in humans from infancy to old age. *Proc. Biol. Sci.* 2015; 282 (1821): 20143085. DOI: 10.1098/rspb.2014.3085
23. Robert Rich, Thomas Fleisher, William Shearer, Harry Schroeder, Anthony Frew, Cornelia Weyand *Clinical Immunology. Principles and Practice*, 5th ed, Elsevier, 2019, Goronzy J, Claire E, Gustafson Cornelia, Weyand M. Ch. 38 Immune Deficiencies at the Extremes of Age: 535–543. Hardcover ISBN: 9780702068966
24. Кешуцян Е.С., Касохов Т.Б. Система интерферона и ее возрастные особенности. Применение препаратов интерферона в неонатальном периоде. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 1993; 38 (2): 15–17.
25. Ершов Ф.И., Киселев О.И. Интерфероны и их индукторы (от молекул до лекарств). М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005: 355.
26. Richard Stiehm E, Hans D. Ochs, Jerry A. Winklestein, E. Rich *Immunologic Disorders in Infants and Children*. 5th ed. Philadelphia, Pa.: W.B. Saunders; 2004: 1232 p. ISBN: 0721689647 9780721689647
27. Burri PH. Fetal and postnatal development of the lung. *Annu. Rev. Physiol.* 1984; 46: 617–628. DOI: 10.1146/annurev.ph.46.030184.003153
28. Nissen MD. Congenital and neonatal pneumonia. *Paediatr. Respir.* 2007; 8: 195–203. DOI: 10.1016/j.prrv.2007.07.001
29. Whitsett JA, Wert SE, Weaver TE. Diseases of pulmonary surfactant homeostasis. *Annu. Rev. Pathol.* 2015; 10: 371–393. DOI: 10.1146/annurev-pathol-012513-104644
30. Солдатова И.Г., Дегтярева М.В., Ашиткова Н.В., Булгакова Н.Т., Попова И.Д., Худолева Е.Б., Кыштымов М.В. Применение интерферона-а2b в комплексной терапии неонатальных бактериальных инфекций. *Вопросы практической педиатрии*. 2006; 1 (1): 39–42.
31. Дегтярева М.В., Володин Н.Н., Бахтияр К.К., Солдатова И.Г., Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В., Кривцунова Л.Н. Особенности продукции цитокинов, субпопуляционного состава лимфоцитов и функционального состояния нейтрофилов при неонатальных пневмониях и способы иммунокоррекции. *Медицинская иммунология*. 2000; 2 (1): 69–76
32. Солдатова И.Г., Гетия Е.Г., Панкратьева Л.Л., Омеляновский В.В., Авксентьева М.В., Куц А.А., Выжлова Е.Н., Гусева Т.С., Паршина О.В., Дегтярева М.В. Оценка клинико-экономической эффективности препарата рекомбинантного интерферона-а2b человека – Виферон® в комплексной терапии тяжелых неонатальных инфекций. *Педиатрия*. 2011; 90 (5): 67–76.
33. Зубков В.В., Байбарина Е.Н., Рюмина Е.И., Дегтярев Д.Н. Диагностическая значимость признаков пневмонии у новорожденных детей. *Акушерство и гинекология*. 2012; 7: 68–73.
34. Handley SC, Sun Y, Wyckoff MH, Lee HC. Outcomes of extremely preterm infants after delivery room cardiopulmonary resuscitation in a population-based cohort. *J. Perinatol.* 2015; 35 (5): 379–383. DOI: 10.1038/jp.2014.222
35. Perlman JM, Wyllie J, Kattwinkel J, Wyckoff MH, Aziz K, Guinsburg R, Kim HS, Liley HG, Mildenhall L, Simon WM, Szyld E, Tamura M, Velaphi S. Part 7: NEONATAL RESUSCITATION: 2015 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science With Treatment Recommendations. *Circulation*. 2015; 132 (16) (Suppl. 1): S204–S241. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000276
36. Беликова М.Э., Чаша Т.В., Сотникова Н.Ю., Кудряшова А.В., Троицкая Е.А., Кулагина Т.Г., Федорова Л.Г., Куликова Н.Ю. Роль нарушений специфического иммунного ответа в реализации риска неонатальных инфекций. *Цитокины и воспаление*. 2002; 1 (2): 146–147.