

**КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА ВИФЕРОН ПРИ  
ЛЕЧЕНИИ ВНУТРИУТРОБНЫХ ИНФЕКЦИЙ У ДОНОШЕННЫХ И НЕДОНОШЕННЫХ  
НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ**

**Романова А.Т.**

*ассистент кафедры Педиатрии МВШМ. Врач-неонатолог отделения патологии новорожденных и недоношенных детей НЦОМиД КР. Национальный центр охраны материнства и детства Кыргызской Республики. Отделение патологии новорожденных.*

*Международная Высшая школа медицины Кыргызской Республики, Кафедра Педиатрии.*

**Абдувалиева С.Т.**

*к.м.н. зав. отделением патологии новорожденных и недоношенных детей, главный внештатный неонатолог Минздравсоцразвития КР. Национальный центр охраны материнства и детства Кыргызской Республики. Отделение патологии новорожденных.*

*Кыргызская государственная медицинская академия им. И.К. Ахунбаева. Кафедра Педиатрии*

**Алымкулова Э.М.**

*асс. кафедры Педиатрии КГМА им. И.К. Ахунбаева, врач-неонатолог отделения патологии новорожденных НЦОМиД. Национальный центр охраны материнства и детства Кыргызской Республики. Отделение патологии новорожденных.*

*Кыргызская государственная медицинская академия им. И.К. Ахунбаева. Кафедра Педиатрии*

**Жумагулова Г.С.**

*асс. кафедры Педиатрии КГМА им. И.К. Ахунбаева, врач-неонатолог отделения патологии новорожденных НЦОМиД. Национальный центр охраны материнства и детства Кыргызской Республики. Отделение патологии новорожденных.*

*Кыргызская государственная медицинская академия им. И.К. Ахунбаева. Кафедра Педиатрии*

**CLINICAL EFFICACY OF INTERFERONS (VIFERON) IN THE TREATMENT OF INTRAUTERINE  
INFECTIONS OF FULL-TERM AND PREMATURE NEWBORN INFANTS**

**Romanova A.**

*National Center for Maternal and Childhood of the Kyrgyz Republic. Department of Pathology of Newborns.*

*Department of Pediatrics of the International Higher School of Medicine of the Kyrgyz Republic*

**Abduvalieva S.**

*National Center for Maternal and Childhood of the Kyrgyz Republic. Department of Pathology of Newborns.*

*Department of Pediatrics of the Kyrgyz State Medical Academy named after I.K. Akhunbayev*

**Alymkulova E.**

*National Center for Maternal and Childhood of the Kyrgyz Republic. Department of Pathology of Newborns.*

*Department of Pediatrics of the Kyrgyz State Medical Academy named after I.K. Akhunbayev*

**Jumagulova G.**

*National Center for Maternal and Childhood of the Kyrgyz Republic. Department of Pathology of Newborns.*

*Department of Pediatrics of the Kyrgyz State Medical Academy named after I.K. Akhunbayev*

**Аннотация**

В статье приведен сравнительный анализ результатов клинико-лабораторных исследований, выполненных на базе Национального центра охраны материнства и детства Кыргызской Республики, на основе принципов и методологии доказательной медицины, подтвердивший достоверность клинической эффективности применения препарата Виферон (суппозитории) при лечении внутриутробных инфекций у доношенных и недоношенных новорожденных детей.

**Цель исследования:** оценить противовирусное, иммуномодулирующее, противовоспалительное, антиоксидантное действия препарата в условиях проспективных открытых рандомизированных клинико-иммунологических исследований.

**Материалы и методы:** под наблюдением находились 96 детей с 7 суток жизни до 2 месяцев, получавших как амбулаторное, так и стационарное лечение в условиях отделения патологии новорожденных. Из них 56 получали дополнительно интерферон альфа-2b в комплексе с антиоксидантами-витаминами Е и С.

Результаты: в статье показано, что использование препарата Виферон в комбинации со специфической терапией в лечении внутриутробной инфекции вирусной этиологии, способствует статистически значимому сокращению продолжительности основных клинических симптомов и всего заболевания в целом и снижением или остановкой роста титров вирусных антигенов.

#### Abstract

This article gives the comparative analysis of the results of clinical and laboratory studies performed on the basis of the National Center for Maternal and Child Health of the Kyrgyz Republic, based on the principles and methodology of evidence-based medicine, which confirmed the reliability of the clinical efficacy of the drug named Viferon (suppositories) in the treatment of intrauterine infections in full-term and premature newborns infants.

Purpose of the study: evaluation the antiviral, immunomodulatory, anti-inflammatory, antioxidant effects of the drug in the conditions of prospective open randomized clinical and immunological studies.

Materials and methods: 100 newborn infants were under observation, who received both outpatient and inpatient treatment in the neonatal pathology department. 60 of them received additional alfa-2b interferon in combination with E and C antioxidant-vitamins.

Results: this article indicates that the use of the Viferon drug in combination with specific therapy in the treatment of intrauterine infection of viral etiology contributes to a statistically significant reduction in the duration of the main clinical symptoms and the entire disease as a whole and a decrease or halt in the growth of viral antigen titers.

**Ключевые слова:** интерфероны, внутриутробные инфекции, Виферон, иммуномодулирующая терапия, антиоксиданты, доношенные новорожденные, недоношенные новорожденные.

**Keywords:** interferons, intrauterine infections, Viferon, immunomodulatory therapy, antioxidants, full-term newborns, premature newborns.

#### Введение:

Внутриутробные инфекции (ВУИ) (синоним: врожденные инфекции) — группа инфекционно-воспалительных заболеваний плода и детей раннего возраста, которые вызываются различными возбудителями, но характеризуются сходными эпидемиологическими параметрами и нередко имеют однотипные клинические проявления. Врожденные инфекции развиваются в результате внутриутробного (анте- и/или интранатального) инфицирования плода. При этом в подавляющем большинстве случаев источником инфекции для плода является мать. Однако использование инвазивных методов наблюдения за женщинами в период беременности (амниоцентез, пунктирование сосудов пуповины и др.) и внутриматочное введение (через сосуды пуповины) препаратов крови плоду (эритроцитарная масса, плазма, иммуноглобулины) могут привести к ятрогенному инфицированию плода. Истинная частота врожденных инфекций до настоящего времени не установлена, но, по данным ряда авторов, распространенность данной патологии в человеческой популяции может достигать 10%. ВУИ относятся к тяжелым заболеваниям и во многом определяют уровень младенческой смертности. При этом актуальность проблемы ВУИ обусловлена не только существенными пери- и постнатальными потерями, но и тем, что у детей, перенесших тяжелые формы врожденной инфекции, очень часто развиваются серьезные нарушения здоровья, нередко приводящие к инвалидизации и снижению качества жизни в целом. Принимая во внимание широкое распространение и серьезность прогноза, можно сделать вывод, что разработка высокоточных методов ранней диагностики, эффективного лечения и действенной профилактики врожденных инфекций является одной из первоочередных задач современной педиатрии [1, 2, 3, 4–8, 9].

**Эпидемиология:** Наиболее частыми возбудителями ВУИ являются вирусы ЦМВ, ВПГ типов 1 и 2 и токсоплазмы (*Toxoplasma gondii*). Однако результаты исследований, проведенных в последнее десятилетие, во многом изменили наши представления как об этиологической структуре ВУИ, так и о частоте внутриутробного инфицирования в целом. Так, показано, что распространенность внутриутробного инфицирования среди новорожденных детей значительно выше, чем считалось ранее, и в ряде случаев может превышать 10%. При этом установлено, что этиология внутриутробного инфицирования представлена более широким спектром микроорганизмов, среди которых, кроме традиционных возбудителей, определенную роль играют энтеровирусы, хламидии (*Chlamydia trachomatis*), некоторые представители семейства *Mycoplasmataceae* (*Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*), а также вирусы гриппа и целый ряд других инфекционных агентов. Результаты наших собственных исследований свидетельствуют о высоком уровне внутриутробного инфицирования. При этом наиболее часто мы отмечаем внутриутробную трансмиссию ВПГ и ЦМВ.

**Возможности применения препаратов интерферона и его индукторов в неонатологической практике:**

Универсальным фактором как неспецифической резистентности, так и иммунорегуляции является система интерферонов (ИФН), функциональная недостаточность и нарушение синтеза которых обуславливает патогенетическую основу большого числа процессов — воспаление, иммунопатологические реакции, репарация. Активная выработка интерферона — залог устойчивости организма к возникновению инфекционных заболеваний или быстрой локализации очага инфекции в случае его возникновения [10].

Интерфероны относятся к видоспецифическим цитокинам, представляя собой группу биологически активных белков и (или) гликопротеидов, синтезируемых клетками в процессе иммунной реакции в ответ на воздействие стимулирующих агентов. Интерфероны — важнейшие факторы естественного иммунитета, первая линия противoinфекционной защиты. Особое место ИФН занимают потому, что индукция их синтеза, прежде всего натуральными киллерами, клетками моноцитарного ряда, а также дендритными клетками, предшествует формированию специфических иммунных реакций, как это четко было показано при ряде вирусных инфекций [11]. Подобно другим цитокинам, специфические защитные эффекты интерфероны также реализуют через каскады проведения сигналов.

На первом этапе инфицирования локально (в воротах инфекции) ИФН-а и ИФН-б осуществляют следующие действия:

- внутриклеточную ингибицию репродукции вирусов;
- элиминацию инфицированного материала с помощью НК-клеток и цитотоксических лимфоцитов;
- защиту от возможного заражения других неинфицированных клеток.

*Основной спектр биологических эффектов ИФН следующий:*

- подавление роста внутриклеточных инфекционных агентов вирусной и бактериальной природы;
- антипролиферативная активность;
- антитуморогенный эффект;
- антимутагенный эффект;
- антиоксидантное действие;
- радиопротективный эффект;
- подавление или усиление продукции антигенов;
- стимуляция макрофагальной системы, усиление фагоцитарной активности;

- активация НК-клеток;
- индукция синтеза простагландина E<sub>2</sub>;
- усиление экспрессии антигенов главного комплекса гистосовместимости;
- стимуляция выработки факторов и молекул адгезии;
- индукция процессов дифференцировки и пролиферации эффекторных лимфоцитов и макрофагов.

*Иммуномедиаторные свойства ИФН:*

- модуляция активности НК-клеток;
- усиление экспрессии Fc-рецепторов к IgG на мембранах макрофагов под действием ИФН-а;
- снижение активности Т-лимфоцитов-супрессоров под действием ИФН-б; [10,11]

**Материал и методы:** Исследование проводилось на базе Национального центра охраны материнства и детства Кыргызской Республики, в отделении патологии новорожденных и недоношенных детей. Наблюдение велось как стационарно, так и амбулаторно в зависимости от степени тяжести течения заболеваний.

Для выявления эффективности применения рекомбинантного интерферона фирмы Виферон при внутриутробном инфицировании, новорожденные были разделены на две группы. Первую группу составили 56 новорожденных, имевших клинические проявления внутриутробной инфекции и получавших Виферон (суппозитории ректальные в дозе 150000 МЕ) в составе комплексной терапии. Во вторую группу включены 40 новорожденных с верифицированной внутриутробной инфекцией получавших только комплексную специфическую терапию без Виферон. Сравнимые группы были сопоставимы по гестационному и постконцептуальному возрасту, клиническим проявлениям ВУИ, лабораторно-инструментальным данным, титру и виду антител IgG на TORCH-инфекции, проводимой базисной терапии.

Таблица 1.

| Критерии отбора и верификации ВУИ.                                       |   |
|--|---|
| Общее количество обследованных   | 100 детей   |
| Основная группа  | 56 детей  |
| Контрольная группа   | 40 детей  |
| Исключенные  | 4   |
| Критерии включения   | Дети с клинической картиной внутриутробной инфекции с подтвержденными лабораторно-инструментальными данными.  |
| Критерии исключения  | Отсутствие признаков инфекции в лабораторно-инструментальных данных при характерной для ВУИ клинической картине.  |
| Критерии отбора контрольной группы                                       | Со стороны матери: Акушерский анамнез (перенесенные ОРВИ, кольпит, грязные околоплодные воды, многоводие, маловодие, установленные урогенитальные инфекции).<br>Со стороны ребенка: гестационный возраст, возраст обращения за мед.помощью, схожие акушерский анамнез и клиническая картина (учитывая данные лабораторно-инструментальных исследований), соответствие титров и вида выявленных TORCH-инфекций.  |
| Основные клинические параметры которые оценивались во время исследования | Общий анализ крови: лейкоцитоз, нейтрофилез, лейкопения, лимфоцитоз.<br>Титры антител на внутриутробные TORCH инфекции IgG методом ИФА: (ВПГ I-II типа, ЦМВ, Хламидии, Микоплазма, Токсоплазма, Вирус Краснухи).<br>Рентгенография органов грудной клетки: тимомегалия,<br>УЗИ внутренних органов: гепатомегалия.<br>Объективный статус: патологические изменения кожных покровов (цвет, высыпания), затяжная желтуха, расширение венозной сети, мраморность сосудистого рисунка. |
| Сроки оценки   | Через 25 дней после проведения курса терапии Виферон  |
| Критерии оценки проводимой терапии                                       | Стабилизация клинической картины:<br>Нормализации показателей крови<br>Снижение титров антител возбудителей TORCH-инфекций.   |

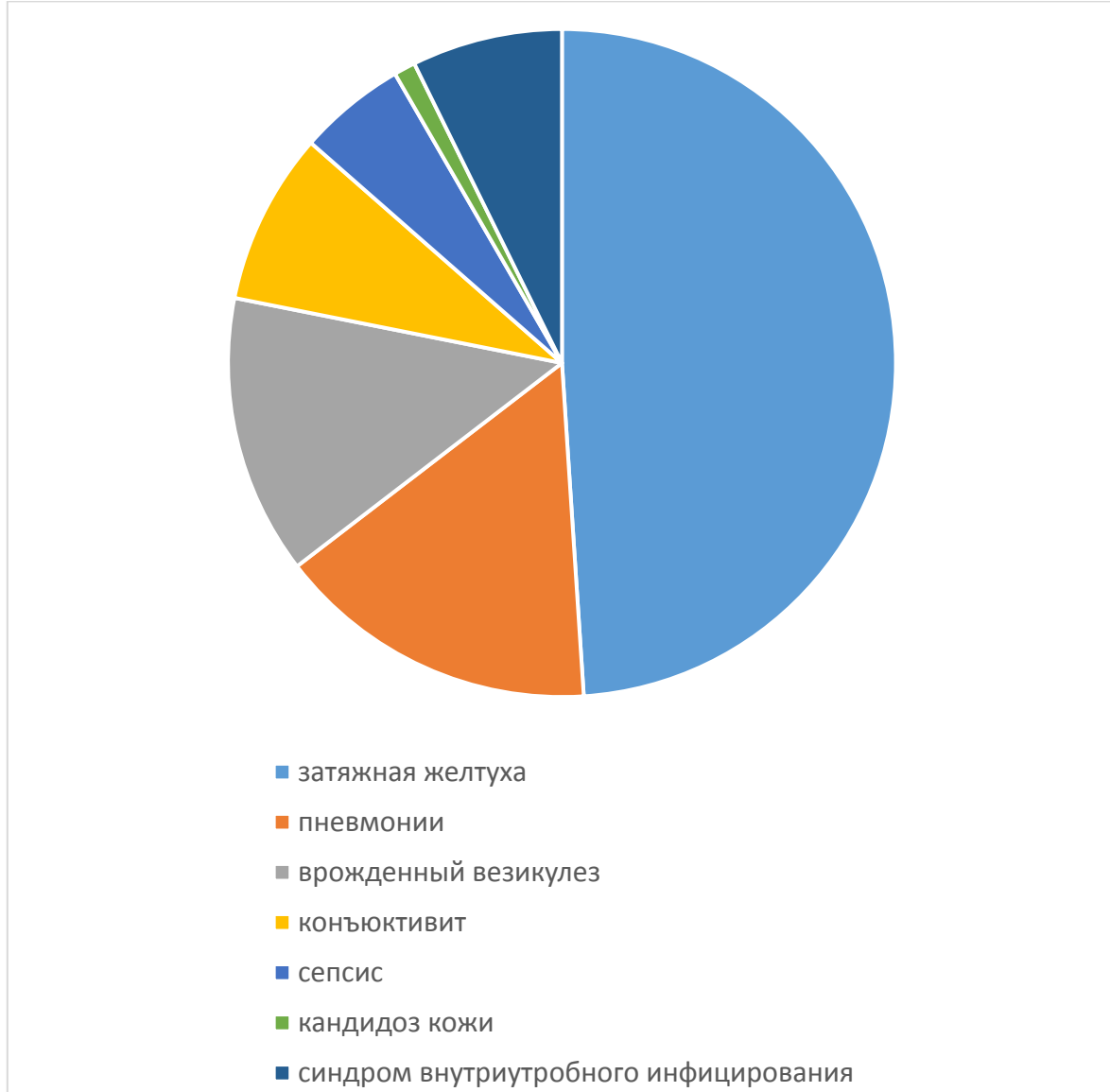
Таблица 2.

## Выявляемость ВУИ в группах исследования.

| Тип выявленной ВУИ               | Кол-во детей в основной группе | Кол-во детей в контрольной группе | Общее кол-во детей в % |
|----------------------------------|--------------------------------|-----------------------------------|------------------------|
| Вирус простого герпеса I-II типа | 56                             | 40                                | 96%                    |
| Цитомегаловирусная инфекция      | 46                             | 30                                | 79%                    |
| Хламидиоз                        | 4                              | 3                                 | 6,7%                   |
| Вирус краснухи                   | 3                              | 2                                 | 5,2%                   |
| Токсоплазмоз                     | 2                              | 2                                 | 4,1%                   |
| Микоплазмоз                      | 2                              | 2                                 | 4,1%                   |
| Комбинация 2 и более типов ВУИ   | 6                              |                                   | 6,2%                   |

Из 100 обследованных детей : врожденный ветряночный герпес диагностировали у 13, конъюнктивит - у 8, пневмонию - у 15, затяжная желтуха-47 , кандидоз кожи – у одного, сепсис - у 5 детей, один из которых умер на третьи сутки госпитализации.

У 7 новорожденных хотя и не было локальных проявлений инфекции, отмечался так называемый “синдром внутриутробного инфицирования”. У 3 по результатам ИФА ВУИ не подтвердилась, но присутствовали клинические признаки.



Повторные клинические осмотры в отделении проводились ежедневно для стационарных, и каждые 3-5 дней для амбулаторных больных, а лабораторно-инструментальные исследования по соответствующим показаниям.

Дети из основной группы в зависимости от выявленной инфекции и клинической картины получили специфическую терапию ВУИ согласно Клинического протокола по неонатологии: АБТ (ампицилин 50 мг/кг+ гентамицин 4 мг/кг/сут; цефотаксим 50 мг/кг + амикацин 15 мг/кг/сут)+ симптоматическая терапия+Вифероновые свечи

Для доношенных детей: Виферон 150тыс ЕД по 1 св 2 раза в день

Для недоношенных детей: по 1 св 3 раза в день 3 курса по 5 дней с перерывом между курсами 5 дней

Для контрольной группы специфическая+симптоматическая терапия без применения препарата Виферон.

**Результаты и их обсуждение:** Проведенные исследования показали, что внутриутробная инфекция была выявлена у 96% из 100%.

Для определения эффективности комплексной терапии внутриутробных инфекционных заболеваний, включающей Виферон, была проведена сравнительная оценка изменения клинического состояния, показателей титров антител на IgG к выявленным инфекциям у 56 новорожденных, леченных этим препаратом, и у 40 детей, не получавших специфической иммунокоррекции.

Включение Виферона в комплекс терапии оказывало положительный клинический эффект: происходило достоверное уменьшение длительности инфекционного токсикоза (с 3 дней до  $2 \pm 0,4$ ) длительности госпитализации (с 7 дней до  $6 \pm 0,5$ ). Проведенный катамнез в течение первого месяца жизни показал, что рецидивов проявления ВУИ в группе, леченной Вифероном, не было, не отмечалось волнообразного течения желтухи, а длительность фототерапии снизилась с 5 до 3,6 дней, а также титры антител на IgG снижались в среднем на показатель 1:200 или оставались на прежнем уровне, тогда как в контрольной группе в 48% случаев титры выросли в среднем 1:300, и у 13% больных наблюдался рецидив или волнообразное течение болезни.

**Выводы:** Таким образом ведущая роль в этиологии внутриутробных инфекционно-воспалительных заболеваний принадлежит ВПГ I типа (96%) и ЦМВ (79%). Самым частым клиническим проявлением ВУИ является затяжная желтуха (45%).

Побочных эффектов при применении препарата выявлено не было.

На основании доказанных противовирусной терапевтической эффективности, иммуномодулирующего действия, безопасности и хорошей переносимости новорожденными, удобства применения лекарственных форм в амбулаторных и стационарных условиях Виферон рекомендован в качестве вспомогательного препарата при лечении внутриутробных инфекций у новорожденных.

#### Список литературы

1. Врожденные, перинатальные и неонатальные инфекции/Под ред. А. Гриноу, Дж. Осборна, Ш. Сазерленд: Пер. с англ. М.: Медицина, 2000. 288 с.

2. Заплатников А. Л. Клинико-патогенетическое обоснование иммунотерапии и иммунопрофилактики инфекционно-воспалительных заболеваний у детей: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2003.

3. Нисевич Л. Л., Талалаев А. Г., Каск Л. Н., Миронюк О. В. и др. Врожденные вирусные инфекции и маловесные дети//Вопросы современной педиатрии. 2002. Т. 1. № 4. С. 9-13

4. Протоколы диагностики, лечения и профилактики внутриутробных инфекций у новорожденных детей/Под ред. Н. Н. Володина. М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2002. 100 с.

5. Самсыгина Г. А. Современные проблемы внутриутробных инфекций// Педиатрия. 1997. №5. С. 34-35.

6. Царегородцев А. Д., Рюмина И. И. Заболеваемость новорожденных внутриутробными инфекциями и задачи по ее снижению в Российской Федерации//Рос. вестн. перинатол. и педиатрии. 2001. Т. 46. № 2.

7. Чебуркин А. В., Чебуркин А. А. Перинатальная инфекция: Пособие для врачей. М., 1999. 49 с.

8. Шабалов Н. П. Проблемы классификации внутриутробных инфекций// Педиатрия. 2000. № 1. С. 87-91

9. Infectious Disease of the Fetus and Newborn Infant. Remington J. S., Klein J. O., eds., 5th ed., Philadelphia, PA: WB Saunders Co; 2001: 389-424

10. (Ершов Ф. И., 1998).

11. Hall M. et al, 1992; Gollob J. et al., 1998).