

Эффективность и безопасность применения препарата на основе интерферона альфа-2b с витаминами С и Е для лечения и профилактики врожденной пневмонии

Т. А. Руженцова, д.м.н., рук. отдела клинических исследований
Д. А. Хавкина, статистик отдела клинических исследований
П. В. Чухляев, методист отдела клинических исследований
Е. К. Шушакова, м.н.с. клинического отдела инфекционной патологии

ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, г. Москва

Efficacy and safety of interferon alfa-2b in combination with vitamins C and E in treatment and prevention of neonatal congenital pneumonia

T. A. Ruzhentsova, D. A. Khavkina, P. V. Chukhlaev, E. K. Shushakova

Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia

Резюме

В статье представлены результаты анализа опубликованных в течение 25 лет работ, посвященных эффективности и безопасности применения интерферона альфа-2b в сочетании с витаминами С и Е для терапии и профилактики врожденной пневмонии. Цель работы – суммировать и оценить результаты проведенных исследований по эффективности и безопасности применения препарата на основе интерферона альфа-2b в сочетании с аскорбиновой кислотой и ацетатом альфа-токоферола в комплексной терапии и для профилактики врожденной пневмонии. Материалы и методы. В соответствии с целью проведен анализ доступных публикаций. Отобраны исследования, в которых представлены характеристики сравниваемых групп, получавших различную терапию, проведены качественный анализ результатов и статистическая обработка данных. Результаты. Из более чем ста публикаций отобраны четыре, в которых представлены данные о формировании и характеристиках сравниваемых групп, проведен подробный анализ полученных результатов с применением статистических методов. В трех исследованиях изучали эффективность и безопасность применения препарата на основе интерферона альфа-2b в сочетании с витаминами С и Е для лечения врожденной пневмонии. Профилактическое действие препарата оценено в одном исследовании. Выводы. Добавление в схему лечения врожденной пневмонии комбинированного препарата на основе интерферона альфа-2b в сочетании с витаминами С и Е (Виферон®) приводит к достоверному сокращению продолжительности симптоматики, периода госпитализации, необходимости применения ИВЛ, длительности выделения возбудителей. Интерферонотерапия обеспечивает профилактику осложнений и повторных эпизодов инфекционных заболеваний. Применение препарата Виферон® у беременных способствует снижению риска врожденной пневмонии и улучшению показателей состояния здоровья новорожденных.

Ключевые слова: беременность, Виферон®, врожденная пневмония, интерферон, интерферон альфа-2b, новорожденные, перинатальная патология, пневмония, урогенитальные инфекции.

Summary

The article presents the results of analysis of works published over 25 years on the effectiveness and safety of interferon alpha-2b in combination with vitamins C and E for the treatment and prevention of congenital pneumonia. The purpose of the work is to summarize and evaluate the results of studies on the effectiveness and safety of the drug based on interferon alpha-2b in combination with ascorbic acid and alpha-tocopherol acetate in complex therapy and for the prevention of congenital pneumonia. Materials and methods. The analysis of available publications was carried out in accordance with the purpose. Selected studies that present the characteristics of the compared groups that received different therapies, conducted a qualitative analysis of the results and statistical processing of data. Results. We selected four researches out of more than a hundred publications, which provided data on the formation and characteristics of the compared groups, and a detailed analysis of the results obtained using statistical methods was carried. The efficacy and safety of interferon-based alpha-2b in combination with vitamins C and E were studied for the treatment of congenital pneumonia in 3 studies. The drug was evaluated of preventive effect in one study. Conclusions. The addition of a combination drug based on interferon alpha-2b in combination with vitamins C and E (Viferon®) leads to a significant reduction in the duration of symptoms, the period of hospitalization, the need for a ventilator, and the duration of isolation of pathogens to the treatment regimen for congenital pneumonia. Interferon therapy provides prevention of complications and repeated episodes of infectious diseases. The use of Viferon® in pregnant women helps to reduce the risk of congenital pneumonia and improve the health indicators of newborns.

Key words: pregnancy, Viferon®, congenital pneumonia, interferon, interferon alpha-2b, newborns, perinatal pathology, pneumonia, urogenital infections.

Состояние здоровья новорожденного оказывает огромное влияние на последующее развитие и функционирование всех органов и систем ребенка. Перинатальная патология остается одной из основных проблем здравоохранения во всем мире. К ней относят заболевания, которые возникают у плода с 28-й недели гестации до 7-х суток после рождения. В структуре перинатальной патологии наиболее часто встречается врожденная пневмония, вызываемая различными микроорганизмами. Непосредственной причиной становятся трансплацентарное инфицирование плода, аспирация инфицированных околоплодных

вод и инфекционные заболевания матери, вызванные *Toxoplasma gondii*, *Rubella*, *Cytomegalovirus*, *Herpes simplex virus*, а также *Treponema pallidum*, *Listeria monocytogenes*, папилломавирусом человека (ВПЧ). Инфицирование может происходить в период внутриутробного развития, во время родов и после рождения. Спектр возбудителей врожденных пневмоний очень широк, включает в себя практически всех циркулирующих в популяции возбудителей. При внутриутробном инфицировании возбудители передаются трансплацентарным путем. Как правило, это происходит при развитии острых респираторных

инфекций, ветряной оспы, кори или других заболеваний у матери. Иногда причиной может стать обострение хронической патологии, например герпетической инфекции. Пневмония, возникшая интранатально, при прохождении по родовым путям, обусловлена патогенными микроорганизмами, присутствующими на слизистых оболочках родовых путей матери. В большинстве случаев выявляют *Staphylococcus epidermidis*, стрептококки группы В, *Chlamydia trachomatis*, грамотрицательные энтеробактерии *Escherichia coli* и *Klebsiella spp.* [1–10]. Возможно инфицирование новорожденного воздушно-капельным путем от матери или персонала.

Врожденная пневмония нередко сопровождается генерализацией процесса, поражениями ЦНС, а также других органов и тканей, нарушениями сердечно-легочной адаптации, задержкой развития ребенка. Как правило, наиболее выражены нарушения у экстремально недоношенных детей, поскольку у таких новорожденных в онтогенезе плода не был завершен процесс формирования клеточного иммунитета и сурфактанта. В числе факторов риска развития врожденных пневмоний преобладают инфекционно-воспалительные заболевания матери – хронический цервицит, эндометрит, вагинит, а также реактивация вируса простого герпеса (ВПГ первого, второго типа) и (или) цитомегаловирусной (ЦМВ) инфекции, хламидиоз, ОРВИ. Во многих случаях отмечается сочетание различных возбудителей. Своевременное и правильное лечение во многих случаях необходимо еще задолго до беременности.

Заболеваемость врожденной пневмонией сохраняется на высоком уровне: 1,79 случая на тысячу новорожденных. Летальность наиболее высока среди недоношенных детей, она достигает 5–10% [11–17].

Основу лечения пневмоний составляют антибиотики. Но при вирусных инфекциях обязательной должна быть этиотропная противовирусная терапия. При этом антибактериальные препараты не нужно исключать, поскольку к вирусной инфекции быстро присоединяется бактериальная флора, особенно в условиях недостаточной активности иммунного ответа новорожденных. В качестве противовирусной терапии генерализованной герпетической инфекции, вызванной ВПГ первого и второго типа, может быть применен ацикловир парентерально (инфузионно). Однако такое лечение не всегда приводит к успеху в связи с ростом резистентности вирусов герпеса, невысокой природной чувствительностью к этому препарату цитомегаловируса, вирусов Эпштейна-Барр и герпеса шестого типа, а также частой сочетанной этиологией.

В связи с этим более успешной оказывается терапия препаратами, имеющими широкий спектр действия. С учетом необходимой для новорожденных высокой степени безопасности, наиболее эффективным направлением лечения врожденных пневмоний является интерферонотерапия с помощью природных эндогенных интерферонов второго поколения – рекомбинантных интерферонов типа I (ИФН) ИФН-альфа и ИФН-бета [18–23]. Человеческий рекомбинантный интерферон альфа-2b обладает противовирусными, иммуномодулирующими, антипролиферативными свойствами, подавляет репликацию РНК- и ДНК-содержащих

вирусов. Иммуномодулирующие свойства интерферона альфа-2b, такие как усиление фагоцитарной активности макрофагов, увеличение специфической цитотоксичности лимфоцитов к клеткам-мишеням, обуславливают его опосредованную антибактериальную активность [23–25].

При применении препарата повышается уровень секторных иммуноглобулинов класса А, нормализуется уровень иммуноглобулина Е, происходит восстановление функционирования эндогенной системы интерферона альфа-2b. Аскорбиновая кислота и ацетат альфа-токоферола, входящие в препарат Виферон®, являясь высокоактивными антиоксидантами, обладают противовоспалительным, мембраностабилизирующим, а также регенерирующим свойствами [26–31].

Цель работы – суммировать и оценить результаты проведенных исследований по эффективности и безопасности применения препарата на основе интерферона альфа-2b в сочетании с аскорбиновой кислотой и ацетатом альфа-токоферола (Виферон®) в комплексной терапии и для профилактики врожденной пневмонии.

Материалы и методы

Проведен анализ доступных публикаций, посвященных эффективности и безопасности применения препарата на основе интерферона альфа-2b в сочетании с аскорбиновой кислотой и ацетатом альфа-токоферола (Виферон®) в комплексной терапии и профилактике врожденной пневмонии. Отобраны исследования, в которых представлены характеристики сравниваемых групп, получавших различную терапию, проведены качественный анализ результатов и статистическая обработка данных.

По возрастному составу участников отбирались исследования, включавшие новорожденных, как доношенных, так и недоношенных, от 28-й недели гестации. По типу вмешательства в основную схему терапии отбирались исследования, в которых пациенты в основных группах получали Виферон® в различных дозах как дополнение к базисной терапии. По типу исходов были отобраны исследования, в которых в качестве конечных точек использовали продолжительность симптоматики, длительности госпитализации, период элиминации вирусов из трахеальных аспиратов. В качестве дополнительных конечных точек оценивались результаты исследования интерфероновидного статуса и провоспалительных цитокинов в начале и в конце курса терапии.

Проведены систематический поиск исследований по электронным базам PubMed (1980 год – июнь 2020-го), eLibrary (1980 год – июнь 2020-го), «КиберЛенинка» (cyberleninka.ru), свободный поиск в «ГуглАкадемии», «Яндексе», SciHub с 1980 года по июнь 2020-го. Поиск осуществлен по ключевым словам «Виферон», «врожденная пневмония», «интерферон», «интерферон альфа-2b», «интерферон альфа-2b человеческий рекомбинантный», «новорожденные».

Сделан сравнительный анализ данных представленных исследований. Неоднородность исследуемых параметров, разность конечных точек, а также малое количество исследований не позволили использовать подход с современным программным обеспечением для метаанализа.

Таблица 1
Основные характеристики включенных исследований

№ п/п	Автор, название исследования, публикации	Тип исследования, распределение в группы	Число пациентов (общее и в группах), основная группа / группа сравнения	Возраст в группах, основная группа / группа сравнения	Форма, доза и кратность применения препарата Виферон® в основной группе	Длительность лечения, дней
1	Т.Е. Заячникова и соавт.: «Виферон® клиничко-лабораторная эффективность человеческого рекомбинантного интерферона альфа-2b в составе комплексной терапии врожденной пневмонии у недоношенных детей» [1]	Р, О	62; 30 / 32	0–3 / 0–3 суток	С, 150000 МЕ по инструкции	7–10
2	Е.А. Десятарева и соавт.: «Эффективность использования рекомбинантного интерферона альфа-2b в комплексной терапии пневмоний у недоношенных новорожденных детей» [2]	Р, О	60; 30 / 30	0–3 / 0–3 суток	С, 150000 МЕ, три раза в сутки	10
3	А.В. Кречетова и соавт. (РФ): «Цитокиновый профиль плазмы крови у недоношенных новорожденных при включении интерферона альфа-2b в состав комплексной терапии врожденной пневмонии» [4]	Р, О	99; 26 / 40 (с пневмонией) и 33 (без пневмонии)	33,82 ± 0,16 / 34,14 ± 0,22 (32–36) недели гестации	С, 150000 МЕ, два раза в сутки	5
4	И.И. Бочарова и соавт.: «Состояние здоровья новорожденных, родившихся у матерей с папилломавирусной инфекцией» [3]	О	101; 50 / 51	Средний возраст матерей 28,4 / 27,5 года	С, 500000 МЕ, два раза в сутки и Г, два раза в сутки	3 курса по 10 дней: с 14-й недели гестации, затем с 22–24-й, затем с 32–34-й

Примечание: Р – рандомизированное исследование, О – открытое исследование, С – Виферон® в суппозиториях; Г – Виферон® гель.

Результаты и обсуждение

Заданным критериям соответствовали всего четыре исследования, в которые были включены суммарно 322 ребенка: 106 – в основные группы, 216 – в группы сравнения [1–4], что представлено в табл. 1. В трех из них терапия проводилась новорожденным с целью лечения врожденной пневмонии [1, 2, 4], а в одном – матерям во время беременности [3]. В этом исследовании оценена частота пневмоний среди детей, родившихся у матерей из сравниваемых групп, получавших различную терапию по поводу инфекции, вызванной ВПЧ. Во всех исследованиях для новорожденных препарат Виферон® применяли в виде суппозитория, а матерям назначали сочетание суппозитория и геля.

Возраст участников был сопоставимым во всех исследованиях. Суточная доза Виферона была схожей, хотя имели место различия в длительности применения (5, 7–10 дней). В основных группах Виферон® назначали дополнительно к основной схеме терапии, в группе сравнения пациенты получали только основное лечение.

Отмечена клиническая гомогенность по основным параметрам (табл. 1) в условиях проведения исследований среди новорожденных. Все они были проведены в стационарах. Выбор пациентов осуществлялся случайным методом, распределение в группы было с помощью методов рандомизации [1, 2, 4]. В этих исследованиях был выполнен качественный полноценный анализ полученных результатов.

Этиологический диагноз врожденной пневмонии был выставлен в трех исследованиях [1, 2, 4] на основании критериев, установленных клиническими рекомендациями Российского общества неонатологов «Врожденная пневмония» и классификацией неонатальных пневмоний К. А. Сотниковой.

Эффективность лечения оценивали по клиническим и лабораторным показателям, периоду необходимости искусственной вентиляции легких (ИВЛ), времени пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных (ОРИТН), длительности парентерального питания, как правило, напрямую коррелирующего с тяжестью состояния ребенка. Наиболее важными лабораторными показателями были наличие и период элиминации грамотрицательной и грамположительной флоры в трахеальном аспирате, вирусовыделение, показатели цитокинов и параметров гомеостаза (табл. 2).

Профилактическое действие препарата Виферон® было оценено по частоте развития врожденных пневмоний и других патологических состояний, связанных напрямую или косвенно с внутриутробным инфицированием среди новорожденных, родившихся у матерей, инфицированных различными типами ВПЧ (в том числе высокоонкогенных штаммов). Факт инфицирования плода подтверждался результатами лабораторной диагностики с помощью методов полимеразной цепной реакции (ПЦР) и иммуногистохимии.

Как видно из табл. 2, по результатам проведенных исследований было подтверждено, что добавление к основной схеме терапии препаратом Виферон® достоверно сокращает общую продолжительность симптоматики, период госпитализации, длительность выделения возбудителей [1, 2]. На фоне интерферонотерапии показано снижение провоспалительных цитокинов [4], что способствует уменьшению степени поражения легочной ткани и риска летального исхода в этой группе детей.

Благоприятное влияние Виферона на иммунный статус ребенка подтверждается снижением частоты осложнений и повторных инфекционных заболеваний при наблюдении в катамнезе [2].

Таблица 2
Динамика различных клинических и лабораторных проявлений при лечении Вифероном
в сравниваемых группах, по данным исследований

№ п/п	Исследование: автор, страна, название исследования, публикации	Выводы авторов по результатам исследования, основная группа / группа сравнения
1	Т.Е. Заячникова и соавт. (РФ): «Клинико-лабораторная эффективность человеческого рекомбинантного интерферона альфа-2b в составе комплексной терапии врожденной пневмонии у недоношенных детей» [1]	Снижение длительности ИВЛ (в часах): $125,3 \pm 10,8 / 226,4 \pm 10,4^*$ Снижение длительности лечения в ОРИТН (в часах): $352,7 \pm 14,6 / 456,2 \pm 19,1^*$ Сокращение длительности парентерального питания (в днях): $9,5 \pm 0,9 / 13,6 \pm 1,0^*$ Уменьшение длительности антибактериальной терапии (в днях): $24,6 \pm 3,2 / 37,2 \pm 4,6$ Сокращение длительности госпитализации (в днях): $36,5 \pm 7,8 / 42,4 \pm 12,7^*$
2	Е.А. Деятрева и соавт. (РФ): «Эффективность использования рекомбинантного интерферона альфа-2b в комплексной терапии пневмоний у недоношенных новорожденных детей» [2]	Сокращение длительности заболевания (в днях): $8 / 14^*$ Сокращение длительности госпитализации (в днях): $15 / 21^*$ Более быстрая элиминация возбудителей (вирусов герпетической группы и бактерий) Уменьшение длительности базовой терапии (антибактериальной, инфузионной, респираторной, в днях) в среднем на 2,4 Профилактический эффект в течение 3 месяцев наблюдения
3	А.В. Кречетова и соавт. (РФ): «Цитокиновый профиль плазмы крови у недоношенных новорожденных при включении интерферона альфа-2b в состав комплексной терапии врожденной пневмонии» [4]	Снижение уровня провоспалительных цитокинов в плазме периферической крови в основной группы по сравнению с контрольной
4	И.И. Бочарова и соавт. (РФ): «Состояние здоровья новорожденных, родившихся у матерей с папилломавирусной инфекцией» [3]	Наличие врожденной пневмонии только в группе сравнения: $0 / 8\%^*$ Снижение необходимости родоразрешения путем кесарева сечения: $9 (18\%) / 17 (33,3\%)^*$ Удовлетворительное состояние плода: $37 (74\%) / 24 (47,1\%)^*$

Примечание: * – различия достоверны, $p < 0,05$.

Очень важны результаты, подтверждающие профилактическое действие препарата Виферон®. В исследовании, в котором основным показанием для лечения было инфицирование ВПЧ, представлены убедительные данные о благоприятном влиянии интерферона альфа-2b на состояние плаценты, что напрямую влияет на развитие плода и здоровье новорожденного. По результатам этой работы после назначенных курсов терапии в основной группе, получавшей Виферон®, было отмечено сокращение объема воспаления (до 0,54 по сравнению с 2,05 в контрольной группе), межворсинчатых кровоизлияний (до 0,61 по сравнению с 1,85), склеенных ворсин (0,41 и 0,85 соответственно). На фоне исследуемой терапии реже регистрировали истончение синцитиотрофобласта, кальцификаты и общие признаки хронической плацентарной недостаточности (у 13 [26%] пациенток основной группы и у 42 [82,3%] – контрольной).

Врожденных пневмоний у детей, родившихся у матерей, получавших лечение препаратом Виферон®, не было зарегистрировано, тогда как в группе, получавшей только базисную терапию, их частота составила 8% [3].

Таким образом, результаты качественных рандомизированных исследований подтверждают положительное действие препарата Виферон® для лечения и профилактики врожденной пневмонии. Препарат способствует снижению продолжительности вирусывыделения, необходимости антибактериальной терапии, мероприятий интенсивной терапии, предупреждает контаминацию другими вирусами и бактериями в процессе лечения, что очень важно для компенсации недоразвития органов во внутриутробном периоде и полноценного развития ребенка на первом году жизни. По результатам всех включенных исследований, побочных эффектов и нежелательных реакций на Виферон гель или суппозитории не было выявлено.

Выводы

Добавление в схему лечения врожденной пневмонии комбинированного препарата на основе интерферона альфа-2b в сочетании с витаминами С и Е (Виферон®)

приводит к достоверному сокращению продолжительности симптоматики, периода госпитализации, необходимости применения ИВЛ, длительности выделения возбудителей. Интерферонотерапия обеспечивает профилактику осложнений и повторных эпизодов инфекционных заболеваний. Применение препарата Виферон® у беременных способствует снижению риска врожденной пневмонии и улучшению показателей состояния здоровья новорожденных.

Список литературы

1. Заячникова Т.Е., Толокольников Е.В., Красильникова А.С., Семененко Т.А., Шувалов А.Н., Малиновская В.В. Клинико-лабораторная эффективность человеческого рекомбинантного интерферона-α-2b в составе комплексной терапии врожденной пневмонии у недоношенных детей. Эпидемиология и инфекционные болезни: актуальные вопросы. 2019; 4: 58–66. DOI: 10.18565/epidem.2019.4.58–66.
2. Деятрева Е.А., Куфа М.А., Кантемирова М.Г., Никопольская А.В., Брагина Е.М., Шербакова М.Ю., Малиновская В.В., Шувалов А.Н. Эффективность использования рекомбинантного Интерферона-2b в комплексной терапии пневмоний у недоношенных новорожденных детей. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2019; 4 (98): 172–178. DOI: 10.24110/0031-403X-2019-98-4-172–178.
3. Бочарова И.И., Зароченцева Н.В., Белая Ю.М., Малиновская В.В., Водоватова В.А., Будыкина Т.С., Милованов А.П., Кешьян Л.В. Состояние здоровья новорожденных, родившихся у матерей с папилломавирусной инфекцией. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2019; 18 (4): 66–73. DOI: 10.20953/1726-1678-2019-4-66–73.
4. Кречетова А.В., Никитина И.В., Вторушина В.В., Инвяева Е.В., Ванько Л.В., Черданцев А.С., Ленюшкина А.А., Зубков В.В. Цитокиновый профиль плазмы крови у недоношенных новорожденных при включении интерферона альфа-2b в состав комплексной терапии врожденной пневмонии. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2020; 99 (3): 67–76.
5. Костинов М.П., Кытько О.В., Мещерякова А.К., Никонова А.А., Тарбаева Д.А., Черданцев А.С., Файзулов Е.Б. Здоровье будущей матери: лечение беременных с острой респираторной вирусной инфекцией. Вестник ФЕРОНА. 2012; 2.
6. Логутова Л.С., Малиновская В.В., Новикова С.В., Агаджанова Е.А., Иванчук Л.И., Чернявская Л.В. Место интерферонкорректирующей терапии в лечении плацентарной недостаточности. Российский вестник акушера-гинеколога. 2011; 11 (3): 77–79.
7. Каграманова Ж.А., Малиновская В.В., Деленян Н.В., Брагина Г.С., Царев Н.И. Обоснование иммунотерапии воспалительных заболеваний при родовых патологиях. Цитокины и воспаление. 2005; 3 (4): 136.
8. Зароченцева Н.В., Малиновская В.В., Торшина З.В. Особенности иммунорегулирующей терапии у беременных с папилломавирусной инфекцией. Российский вестник акушера-гинеколога. 2014; 14 (3): 57–63.
9. Кравченко Е.Н., Кукина Л.В. Папилломавирусная инфекция и бактериальный вагиноз: иммунномодулирующая терапия у беременных. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2018; 17 (6): 33–38. DOI: 10.20953/1726-1678-2018-6-33-38.
10. Бочарова И.И., Малиновская В.В., Аксенов А.Н., Башакин Н.Ф., Гусева Т.С., Паршина О.В., Трошкова М.В., Лебедева Е.А. Применение Виферона в комплексном лечении урогенитальных инфекций у беременных с целью профилактики внутриутробных инфекций у новорожденных. Эффективная фармакотерапия. 2009; 16: 34–39.
11. Милованов А.П., Малиновская В.В., Выжлова Е.Н., Зароченцева Н.В., Кешьян Л.В., Факина Т.В., Микаэлян А.В. Противовоспалительный эффект препарата Виферон® при хронической папилломавирусной инфекции беременных женщин по данным морфометрии плацент. Клиническая и экспериментальная морфология. 2017; 2 (22): 28–33.