

И.Г. Солдатова^{1,2}, Л.Л. Панкратьева¹, М.В. Дегтярева¹, В.В. Омеляновский², М.В. Авксентьева², Н.Д. Свешникова², Ф.М. Цфасман², Т.В. Кулинчик², Е.В. Деркач²

¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова
Минздравсоцразвития России, Москва

² Научно-исследовательский институт клинко-экономической экспертизы и фармакоэкономики РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздравсоцразвития России, Москва

Клинические и иммунопатогенетические особенности раннего неонатального сепсиса у детей различного гестационного возраста и оценка клинко-экономической эффективности иммунозаместительной терапии

52

Контактная информация:

Солдатова Ирина Геннадьевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры неонатологии ФУВ, заместитель директора НИИ КЭЭФ ГБОУ ВПО РНИМУ имени Н.И. Пирогова Минздравсоцразвития России

Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1, тел.: (499) 254-05-23, e-mail: soldatik_doc@mail.ru

Статья поступила: 17.10.2011 г., принята к печати: 15.11.2011 г.

Целью исследования явилось изучение клинических и иммунопатогенетических особенностей раннего неонатального сепсиса у детей с различным сроком гестации и проведение анализа клинко-экономической эффективности применения иммунозаместительной терапии препаратом Пентаглобин в комплексной терапии данной патологии. В проспективное наблюдение было включено 79 новорожденных с диагнозом: «Неонатальный сепсис». Для оценки клинко-экономической эффективности применения иммунозаместительной терапии у данных пациентов было сформировано 3 подгруппы: подгруппа А (n = 38) — дети, получившие в составе стандартной базисной терапии исследуемый препарат с 3–6 суток жизни; подгруппа Б (n = 14) — с 7–10 суток жизни; подгруппа В (n = 27) — лечившиеся без дополнительной иммунокоррекции. Высокий уровень предотвращенного экономического ущерба при развитии раннего неонатального сепсиса при включении в состав комплексной терапии препаратов иммуноглобулинов позволяет рекомендовать данный вид иммунотерапии для широкого клинического применения в неонатологии у детей с сепсисом.

Ключевые слова: ранний неонатальный сепсис, недоношенность, экстремально низкая масса тела, иммунозаместительная терапия, иммуноглобулины для внутривенного введения, клинко-экономический анализ, время неонатального сепсиса.

I.G. Soldatova^{1,2}, L.L. Pankratyeva¹, M.V. Degtyareva¹, V.V. Omelyanovskiy², M.V. Avksentyeva², N.D. Sveishnikova², F.M. Tsfasman², T.V. Kulinchik², E.V. Derkach²

¹ Pirogov Russian National Medical Research University Ministry of Healthcare and Social Development of Russia, Moscow

² Scientific-Research Institute of Clinic-Economic Expertise and Pharmacoeconomics Pirogov RNMRU Ministry of Healthcare and Social Development of Russia, Moscow

Clinical and immunopathologic characteristics of early neonatal sepsis in infants of different gestational age and clinical and economical evaluation of immunosupportive therapy efficacy

Study objective — to study clinical and immunopathologic characteristics of early neonatal sepsis in infants of different gestational age and to perform clinical and economical evaluation of immunosupportive therapy with Pentaglobin efficacy in complex treatment of this disease. 79 infants diagnosed with neonatal sepsis were included into prospective study. These patients were divided into 3 subgroups in order to evaluate clinical and economical efficacy of immunosupportive therapy: subgroup A (n = 38) — patients receiving Pentaglobin as part of basic complex treatment from 3–6 days of life; subgroup B (n = 27) — from 7–10 days of life; subgroup C (n = 27) — patients treated without Pentaglobin. Proven high clinical and economical efficacy of immunoglobulin preparations as a part of complex treatment of neonatal sepsis allows to recommend this type of therapy for a wide application in neonatology as a part of neonatal sepsis treatment.

Key words: early neonatal sepsis, prematurity, extremely low body mass, immunosupportive therapy, intravenous immunoglobulins, clinical and economical analysis, neonatal sepsis.

Бактериальные инфекционные болезни занимают одно из центральных мест в структуре заболеваемости новорожденных детей как в Российской Федерации, так и за рубежом. Неонатальный бактериальный сепсис является состоянием, угрожающим жизни новорожденного ребенка, и встречается с частотой 1–10 на 1000 живорожденных доношенных и в 4–5 раз чаще у недоношенных детей с низкой и экстремально низкой массой тела при рождении. Несмотря на совершенствование технологий диагностики, лечения и выхаживания новорожденных детей различного гестационного возраста, уровень летальности при неонатальном бактериальном сепсисе остается высоким и колеблется от 20 до 80% [1].

С целью снижения заболеваемости и смертности, сокращения сроков госпитализации недоношенных детей и уменьшения стоимости лечебных мероприятий в последнее время во всех странах мира предпринимаются активные попытки разработать иммунопатогенетически обоснованные способы терапии неонатального бактериального сепсиса.

Одной из перспективных стратегий иммунокоррекции при неонатальном сепсисе является назначение препаратов иммуноглобулинов для внутривенного введения, способствующих инактивации инфекционных агентов, за счет повреждения молекул адгезии клеточной стенки бактерий, нейтрализации вирусов. Иммуноглобулины (Ig) увеличивают клиренс возбудителя посредством активации системы комплемента и усиления опсонизации и фагоцитоза.

В последние годы в неонатологическую практику был внедрен препарат для внутривенного введения, обогащенный человеческим поликлональным IgM, Пентаглобин («BIOTEST PHARMA», GmbH, Германия). IgM способны лучше других классов иммуноглобулинов фиксировать комплемент, что нейтрализует антигенные характеристики клеточной стенки бактерий и улучшает опсонизацию.

Цель исследования: изучить клинические и иммунопатогенетические особенности раннего неонатального сепсиса у новорожденных детей различного гестационного возраста, провести анализ клинико-экономической эффективности применения иммунозаместительной терапии в комплексной терапии раннего неонатального сепсиса.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Работа проводилась на кафедре неонатологии Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова Минздравсоцразвития России в рамках приоритетного направления развития № 3 «Профилактика, диагностика и лечение врожденных и перинатальных заболеваний у детей» и в научно-исследовательском институте клинико-экономической экспертизы и фармакоэкономики РНИМУ. Наблюдение

за новорожденными детьми проводилось на базе отделений реанимации и интенсивной терапии новорожденных детей (ОРИТН) № 1 Городской больницы № 8 Департамента здравоохранения г. Москвы.

В проспективное наблюдение было включено 79 новорожденных детей различного гестационного возраста с ранним неонатальным сепсисом. Под наблюдением находились 45 мальчиков и 34 девочки. Масса тела детей при рождении составила от 745 до 4420 г. По сроку гестации дети распределились следующим образом: 25–29 нед — 31, 30–33 нед — 30, 34–36 нед — 11, 37–40 нед — 7 детей. Данные о массе тела, гестационном возрасте, оценке по шкале Апгар на 1 и 5-й мин жизни представлены в табл. 1.

Осложненное течение настоящей беременности имело место в следующих случаях: токсикоз беременных в I триместре — у 19 (25,3%) женщин, угроза прерывания беременности в I триместре — у 40 (53,3%), во II триместре — у 37 (49,3%). Острую респираторную вирусную инфекцию перенесли 7 (9,3%) женщин в I триместре, 5 (6,7%) — во II и 7 (9,3%) — в III триместре. Анемия была зарегистрирована во II триместре беременности у 10 (13,3%) женщин, в III триместре — у 13 (17,3%). Гестоз имел место у 19 (25,3%) женщин в III триместре данной беременности.

Роды были самостоятельными у 45 (60%) женщин, оперативными — у 30 (40%), причем в 15 (50%) случаях кесарево сечение было экстренным. Осложнения в родах имели место в 22 (29,3%) случаях (отслойка нормально расположенной плаценты, обострение хронической внутриутробной гипоксии плода). Длительность безводного промежутка более 12 ч отмечалась в 24 (32%) случаях. С целью профилактики синдрома дыхательных расстройств у плода при угрозе преждевременных родов 33 беременным (44%) был проведен курс кортикостероидной терапии: женщины получали дексаметазон по 6 мг внутримышечно каждые 12 ч, всего 4 введения на полный курс.

Состояние всех детей при рождении расценивалось как тяжелое, что было обусловлено наличием дыхательной недостаточности II–III степени, недостаточностью кровообращения, нарушениями церебрального статуса. Всем детям с первых минут жизни осуществляли непрерывный мониторинг жизненно важных функций организма и проводили интенсивную терапию.

В первые 72 ч жизни диагноз «Внутриутробная пневмония» был основным у всех детей. Клинические симптомы некротизирующего энтероколита с 1–2-х сут жизни развились у 38 (48,1%) детей. Подозрение на внутриутробную генерализованную инфекцию бактериальной или смешанной этиологии существовало у 45 (57%) детей. Диагноз «Неонатальный сепсис» устанавливали при наличии очага инфекции (одного или более), признаков полиорганной недостаточности и системного воспалитель-

Таблица 1. Характеристика пациентов с ранним неонатальным сепсисом при рождении

Гестационный возраст, нед	Число детей	Масса тела (г) Me [LQ; UQ] (min–max)	Оценка по шкале Апгар на 1-й мин жизни Me [LQ; UQ] (min–max)	Оценка по шкале Апгар на 5-й мин жизни Me [LQ; UQ] (min–max)
25–29	31	1060 [930; 1290] (745–1500)	5 [4; 6] (2–7)	6,5 [5,5; 7] (4–7)
30–33	30	1760 [1500; 2030] (930–2740)	6 [6; 7] (2–7)	7 [7; 7] (3–8)
34–40	18	2540 [2170; 2930] (1190–4420)	7 [6; 7] (3–8)	7 [7; 8] (5–9)

ного ответа (при выявлении трех и более лабораторных признаков) с учетом результатов микробиологического исследования крови, аспирата из трахеи, мочи, ликвора (по показаниям).

С момента рождения 78 (98,7%) детей нуждались в искусственной вентиляции легких (ИВЛ), при этом двусторонний пневмоторакс развился у 9 (11,4%) из них. Один ребенок находился на назальной СИПАП-терапии (способ искусственной вентиляции легких). Недостаточность кровообращения отмечалась у всех детей; 34 (43%) из них потребовали высоких доз кардиотонических препаратов. Геморрагический синдром развился у 24 (30,4%) новорожденных (легочное, желудочно-кишечное кровотечение, кожно-геморрагический синдром). По данным нейросонографического исследования, у 11 (13,9%) детей были обнаружены внутрижелудочковые кровоизлияния (ВЖК) I степени, у 9 (11,4%) — ВЖК II степени и у 6 (7,6%) — ВЖК III степени. При этом судорожный синдром отмечался у 35 (44,3%), отечный — у всех детей данной группы. Ишемическая нефропатия (ИН) III степени (олигурическая острая почечная недостаточность — ОПН) выявлена у 25 (31,6%), ИН II степени (неолигурическая ОПН) — у 27 (34,2%), ИН I степени — у 14 (17,7%) детей. Конъюгационная желтуха обнаружена у всех детей, из них у 33 (41,8%) — гипербилирубинемия более 170 мкмоль/л. При посеве крови на стерильность на 3–4-е сут жизни бактериemia задокументирована только у 16 (20,3%) детей. Бактериально-септический шок развили 14 (19%) детей. Основные характеристики новорожденных, развивших септический шок, представлены в табл. 2.

Всем пациентам проведена базисная терапия: антибактериальная, противогрибковая и инфузионная (коррекция водно-электролитного баланса, парентеральное питание, дезинтоксикация).

Для анализа клинико-экономической эффективности применения иммунозаместительной терапии в комплексном

лечении раннего неонатального сепсиса было сформировано 3 подгруппы пациентов: А ($n = 38$) — получившие в составе стандартной базисной терапии препарат Пентаглобин с 3–6-х сут жизни; Б ($n = 14$) — дети, получившие в составе стандартной базисной терапии исследуемый препарат с 7–10-х сут жизни; В ($n = 27$) — дети, которым проводилась базисная стандартная комплексная терапия без дополнительной иммунокоррекции. Характеристики подгрупп представлены в табл. 3. В рамках данного проспективного наблюдения рандомизации не проводилось. Исследуемый препарат добавлялся в схему лечения пациента на усмотрение врача на основании анализа симптоматики, клинических и лабораторных данных. Показанием к назначению иммунозаместительной терапии являлся ранний неонатальный сепсис. Препарат новорожденным детям назначали в соответствии с инструкцией из расчета 5 мл/кг массы тела в сут. Введение препарата проводилось ежедневно в течение 3 дней внутривенно капельно. Скорость введения препарата новорожденным детям составляла не более 1,7 мл/кг массы тела в час, препарат вводили с помощью инфузионного насоса. Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом ГОУ ВПО РГМУ Минздравсоцразвития.

Всем детям проводили регулярное клинико-лабораторное обследование, включающее клинический анализ крови и мочи, биохимический анализ крови, рентгенографию органов грудной клетки и брюшной полости, ультразвуковое исследование головного мозга, сердца, органов брюшной полости. Кроме этого, в 48–72 ч жизни всем детям проводили микробиологическое исследование крови, аспирата из трахеи с определением чувствительности флоры к антибиотикам. В эти же сроки проводили количественное иммунолюминиметрическое определение уровня прокальцитонина в сыворотке крови с помощью люминиметра «Lumat LB 9507» (BERTHOLD, Германия) и набора реактивов «BRAHMS PCT LIA» (BRAHMS PCT AG, Германия).

Таблица 2. Характеристика новорожденных детей с септическим шоком ($n = 14$)

Параметры	Me [LQ; UQ] (min-max)
Гестационный возраст (нед)	33 [31; 34] (28–40)
Масса тела при рождении (г)	2000 [1410; 2570] (1020–3510)
Оценка по шкале Апгар на 1-й мин (баллы)	6 [6; 7] (4–8)
Оценка по шкале Апгар на 5-й мин (баллы)	7 [7; 8] (6–9)

Таблица 3. Характеристика подгрупп детей с ранним неонатальным сепсисом, получавших и не получавших исследуемый препарат

Параметры	Подгруппа А, $n = 38$ Me [LQ; UQ] (min-max)	Подгруппа Б, $n = 14$ Me [LQ; UQ] (min-max)	Подгруппа В, $n = 27$ Me [LQ; UQ] (min-max)	P, K-W ANOVA/ТКФ
Гестационный возраст (нед)	29,5 [28; 33,5] (27–40)	32 [30; 34] (25–35)	31 [28,5; 33] (25–39)	> 0,05
Масса тела (г)	1360 [1050; 2100] (745–3510)	1720 [1400; 2110] (750–3140)	1540 [1110; 2330] (820–4420)	> 0,05
Оценка по шкале Апгар на 1-й мин жизни (баллы)	6 [5; 7] (3–8)	6 [5; 7] (2–8)	6 [5; 7] (2–7)	> 0,05
Оценка по шкале Апгар на 5-й мин жизни (баллы)	7 [7; 7] (5–9)	7 [6; 7] (4–8)	7 [6; 7] (3–8)	> 0,05
Дети, получавшие парентеральное питание (%)	15/38 (39,6)	5/14 (35,7)	10/27 (37)	> 0,05
Дети, получавшие ИВЛ (%)	38/38 (100)	13/14 (93)	27/27 (100)	> 0,05

Исследование уровня ПКТ в сыворотке крови осуществляла группа лабораторной экспресс-диагностики отдела анестезиологии и реаниматологии Российского онкологического научного центра им. М.Н. Блохина (Москва). Уровни IgG, M, A в сыворотке крови определяли на биохимическом анализаторе «Architect 8000» (лаборатория иммунологии ДКБ № 9 им. Сперанского, Москва) Контроль за исследуемыми лабораторными параметрами осуществляли в динамике на 7–8 и 14–16-е сут жизни. Для оценки экономической эффективности применения человеческого поликлонального IgM в комплексной терапии раннего неонатального сепсиса были рассчитаны прямые и косвенные затраты, ассоциированные с ведением пациентов в стационаре: прямые 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 по причине преждевременной смерти пациентов или инвалидизации вследствие болезни, затратами государства на выплаты пенсий по инвалидности. Статистическая обработка данных выполнялась с использованием пакета прикладных программ Statistica 9.1 (StatSoft Inc., США). Количественные признаки описывались медианами и квартилями (Me [LQ; UQ]); качественные признаки — абсолютными и относительными частотами их значений. Для количественных признаков сравнение в несвязанных группах проводилось с использованием непараметрических тестов Краскела–Уоллиса ANOVA (K-W ANOVA) и Манна–Уитни (U-test); сравнение связанных групп проводилось с использованием непараметрического теста Вилкоксона (W-test). Для сравнения частот значений признаков в группах применялся двусторонний точный критерий Фишера (ТКФ). С целью изучения статистической связи между явлениями применялся непараметрический коэффициент корреляции Спирмена. Различия считались статистически значимыми при достигнутом уровне $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Частота манифестации очагов инфекции различной локализации и их сочетаний у обследованных детей представлена в табл. 4.

Установлено, что в клинической картине раннего неонатального сепсиса встречались как случаи сочетания нескольких очагов инфекции, так и случаи с одним очагом бактериального воспаления. В представленном исследовании у 29 (36,7%) из 79 наблюдаемых пневмония была единственным очагом инфекции. В то же время статистически значимо чаще клиническая картина раннего неонатального сепсиса характеризовалась сочетанием пневмонии с другими очагами инфекции (50/79 [63,3%] против 29/79 [36,7%], $p = 0,001$; ТКФ).

При анализе числа очагов инфекции наибольшее отмечалось у детей с ранним неонатальным сепсисом со сроком гестации 25–29 нед (табл. 5).

Как видно из табл. 5, у глубоко недоношенных детей 25–29-й нед гестации с ранним неонатальным сепсисом статистически значимо чаще развивался некротизирующий энтероколит, а также значимо чаще наблюдалось сочетание очагов инфекции различной локализации.

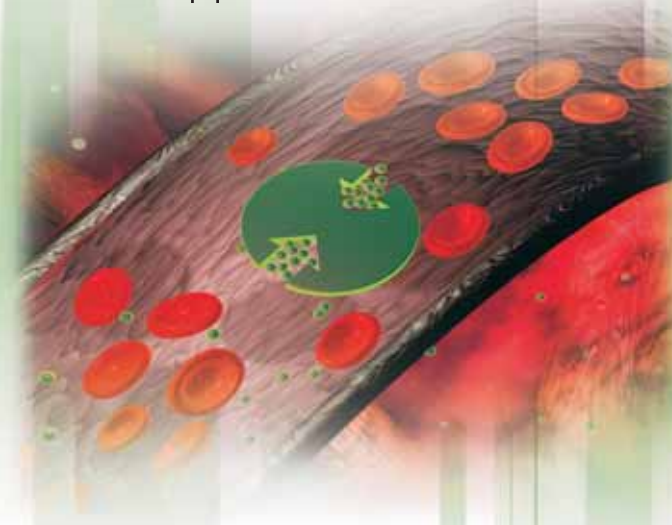
На 7–8-е сут жизни у всех 79 (100%) детей сохранялась пневмония, число случаев некротизирующего энтероко-

ПРЕПАРАТЫ ПЛАЗМЫ КРОВИ

ФИРМЫ «БИОТЕСТ ФАРМА ГмбХ»,
Германия

Немецкое качество

залог гарантированной вирусобезопасности
и высокой эффективности



ПЕНТАГЛОБИН

Первый и единственный поликлональный и поливалентный иммуноглобулин человека для внутривенного введения, обогащенный IgM. Эффективная терапия тяжелых бактериальных инфекций. Достоверное снижение летальности при сепсисе и септическом шоке.

ИНТРАТЕКТ

Стандартный поливалентный IgG-препарат, 5% раствор для внутривенного введения. Изготовлен с использованием инновационной технологии очистки методом катионообменной хроматографии. Хранится при комнатной температуре.

ИНТРАГЛОБИН

Стандартный поливалентный IgG-препарат, 5% раствор для внутривенного введения. Проверенная временем отличная переносимость.

НЕОЦИТОТЕКТ / ЦИТОТЕКТ

Иммуноглобулин человека против цитомегаловирусной инфекции для внутривенного введения. Единственная возможность терапии и профилактики цитомегаловирусной инфекции у беременных, новорожденных и детей раннего возраста.

НЕОГЕПАТЕКТ

Иммуноглобулин человека против гепатита В для внутривенного введения. Стратегия немедленной защиты от гепатита В.

АЛЬБУМИН ЧЕЛОВЕКА БИОТЕСТ

Натуральный коллоид с содержанием альбумина не менее 96%, с уникальными свойствами восстановления ОЦК.

Не содержит консервантов и балластных веществ.

Представительство
«Биотест Фарма ГмбХ» в России:
119334, Москва, улица Вавилова,
дом 5, корпус 3, офис 403
Тел./факс (495) 723-72-52

 **Biotest**
From Nature for Life

Таблица 4. Частота сочетаний очагов инфекции различной локализации у новорожденных детей с ранним неонатальным сепсисом

Очаги инфекции	Количество детей (%)
Пневмония	29 (36,7)
Пневмония + энтероколит	28 (35,4)
Пневмония + инфекция мочевыводящих путей	2 (2,5)
Пневмония + конъюнктивит	4 (5,1)
Пневмония + кандидоз кожи	4 (5,1)
Пневмония + кандидоз мочевыводящих путей	1 (1,3)
Пневмония + энтероколит + конъюнктивит	3 (3,8)
Пневмония + энтероколит + инфекция мочевыводящих путей	2 (2,5)
Пневмония + энтероколит + кандидоз кожи	4 (5,1)
Пневмония + кандидоз кожи + кандидоз мочевыводящих путей	1 (1,3)
Пневмония + энтероколит + инфекция мочевыводящих путей + конъюнктивит + кандидоз кожи	1 (1,3)

Таблица 5. Выявление очагов инфекции при раннем неонатальном сепсисе у детей различного гестационного возраста

Очаги инфекции	Гестационный возраст, нед			p, ТКФ
	25–29, n = 31 (%)	30–33, n = 30 (%)	34–40, n = 18 (%)	
Пневмония	31 (100)	30 (100)	18 (100)	> 0,05
Некротизирующий энтероколит	20 (64,5)	15 (50)	3 (16,6)	$p_{(25-29)-(34-40)} < 0,001$ $p_{(30-33)-(34-40)} = 0,031$
Инфекция мочевыводящих путей	3 (9,7)	1 (3,3)	1 (5,5)	> 0,05
Конъюнктивит	6 (19,4)	1 (3,3)	1 (5,5)	> 0,05
Кандидоз мочевыводящих путей	1 (3,2)	1 (3,3)	0	> 0,05
Кандидоз кожи	4 (12,9)	3 (10)	2 (11,1)	> 0,05
Сочетание нескольких очагов инфекции	22 (71)	15 (50)	4 (22,2)	$p_{(25-29)-(34-40)} = 0,004$

лита увеличилось до 46 (59%), инфекция мочевыводящих путей отмечалась в 7 (9%) случаях, конъюнктивит — в 4 (5,1%). Отмечалось нарастание частоты инфекционных поражений нервной системы: менингит — у 3 (3,8%), энцефалит, вызванный вирусами простого герпеса или цитомегалии, — у 4 (5,1%).

По числу очагов инфекции распределение было следующим: 4 очага были диагностированы у 2 (2,6%) детей, 3 очага — у 13 (16,7%), 2 очага — у 36 (46,2%), 1 очаг — у 19 (24,4%).

К 14–16-м сут жизни пневмония сохранялась у 77 (98,7%) детей, энтероколит — у 26 (33,3%), инфекция мочевыводящих путей — у 3 (3,8%), конъюнктивит — у 3 (3,8%), миокардит — у 3 (3,8%), менингит — у 5 (6,4%), энцефалит — у 8 (10%).

Таким образом, в клинической картине раннего неонатального сепсиса могут встречаться случаи как единичного, так и сочетания нескольких очагов инфекции. По локализации очага инфекции преобладали легкие (пневмония). В динамике к пневмонии присоединялись некротический энтероколит, инфекция мочевыводящих путей, конъюнктивит, кандидозное поражение кожи и органов мочевой системы.

Полиорганная недостаточность (нарушение функций трех и более систем организма) у наблюдаемых нами детей различного гестационного возраста с ранним неонатальным сепсисом отмечалась в 100% случаев. Наиболее часто

развивались дыхательная и сердечно-сосудистая недостаточность, поражение центральной нервной системы (у всех детей), нарушения функции почек (81%). В то же время бактериемия в момент первичной диагностики раннего неонатального сепсиса была лабораторно подтверждена только у 16 детей (20,3%).

Известно, что в антенатальном периоде плоду через плаценту от матери передаются только антитела класса G. Активный трансплацентарный перенос начинается с 28–30-й нед, но в полном объеме, в концентрации, равной таковой у матери, трансплацентарная передача осуществляется только после полного созревания трофобласта, после 35–36-й нед гестации. Антитела класса M через плаценту не проникают. В лимфоциты плода и новорожденного способны синтезировать собственные антитела класса M, однако в неонатальном периоде отсутствует переключение синтеза иммуноглобулинов с класса M на класс G, что приводит к недостаточной эффективности адаптивного иммунного ответа у новорожденных детей.

Критически низкими считаются концентрации IgG в сыворотке крови менее 4 г/л. Гипогаммаглобулинемия в неонатальном периоде может увеличивать риск развития инфекционных заболеваний у новорожденных детей.

При исследовании исходной концентрации иммуноглобулинов в сыворотке крови в возрасте 3–4 сут жизни было установлено, что у обследуемых нами детей различного

гестационного возраста, страдающих ранним неонатальным сепсисом, диапазон колебаний концентраций IgG составляет от 1,7 до 8,5 г/л. При этом критически низкие уровни IgG (менее 4 г/л) выявлены у 57 из 75 обследованных нами детей с ранним неонатальным сепсисом (77,3%). Промежуточные уровни антител G в сыворотке крови от 4 до 6 г/л отмечались у 16 детей (20%), и только у двоих (2,7%) — более 6 г/л (табл. 6).

При проведении статистического анализа концентраций иммуноглобулинов у детей различного гестационного возраста с ранним неонатальным сепсисом нами обнаружено, что у детей со сроком гестации менее 30 нед концентрации IgG в сыворотке крови статистически значимо ниже по сравнению с таковыми у детей со сроком гестации 34 нед и более (табл. 7). Была выявлена положительная корреляция между сроком гестации и уровнями IgG в сыворотке крови, определяемыми в возрасте 3–4 сут жизни ($r = 0,38$; $p < 0,001$).

Таким образом, наличие критически низких концентраций IgG в сыворотке крови новорожденных, особен-

но у глубоко недоношенных детей, страдающих ранним неонатальным сепсисом, позволяет думать о целесообразности проведения иммунозаместительной терапии препаратами иммуноглобулинов для внутривенного введения данному контингенту пациентов.

Патогенетическим обоснованием целесообразности применения препарата иммунозаместительной терапии в комплексном лечении неонатального сепсиса является его способность к опсонизации и нейтрализации антигенов за счет имеющегося естественного титра антител против широкого спектра патогенов и вырабатываемых ими токсинов.

Анализ клинических показателей новорожденных детей с ранним неонатальным сепсисом, получавших и не получавших в составе комплексной терапии исследуемый препарат, представлен в табл. 8.

Приведенные в табл. 8 результаты отражают положительную динамику состояния детей после иммунозаместительной терапии. К 14–16-м сут жизни в подгруппе детей с ранним неонатальным сепсисом, получивших

Таблица 6. Распределение детей различного гестационного возраста, страдающих ранним неонатальным сепсисом, в зависимости от уровня IgG в сыворотке крови на 3–4-е сут жизни

Гестационный возраст, нед	Концентрации IgG в сыворотке крови (г/л), %		
	< 4	4–6	> 6
25–29 ($n = 28$)	25/28 89,3	3/28 10,7	0
30–33 ($n = 30$)	23/30 76,7	7/30 23,3	0
34–40 ($n = 17$)	9/17 52,9	6/17 35,3	2/17 11,8
p , ТКФ	$P_{(25-29 \text{ недель} - 34-40 \text{ недель})} = 0,011$		
		$p > 0,05$	$p > 0,05$

Таблица 7. Концентрации IgG в сыворотке крови новорожденных детей различного гестационного возраста с ранним неонатальным сепсисом на 3–4-е сут жизни (до иммунокоррекции)

Гестационный возраст, нед	Me [LQ; UQ] (min–max)
25–29 ($n = 28$)	2,8 [2,3; 3,4] (1,7–5,32)
30–33 ($n = 30$)	3,4 [2,7; 3,9] (2–5,8)
34–40 ($n = 17$)	3,9 [3,2; 4,5] (2,5–8,5)
P_{ANOVA}	0,018
Post-hoc tests	$P_{(25-29 \text{ недель} \text{ против } 34-40 \text{ недель})} = 0,002$

Таблица 8. Сравнительные клинические данные подгрупп детей, которым проводилась и не проводилась иммунозаместительная терапия, в возрасте 14–16 сут жизни

Клинические параметры	Терапия иммуноглобулином, $n = 52$ (%)	Базисная терапия, $n = 27$ (%)	p , ТКФ/ U-test
Менингоэнцефалит	4 (7,8)	7 (25,9)	0,040
Холестаз	12 (23,5)	14 (51,8)	0,013
Неонатальные судороги	2 (3,9)	7 (25,9)	0,006
Гепатомегалия	5 (9,8)	13 (48,1)	< 0,001
Центральный катетер (дни)	10 [8; 13]	14 [11; 17]	0,002
ИВЛ (дни)	9 [6; 16]	14 [10,5; 20]	0,013
Длительность пребывания в ОРИТН (дни)	11 [6; 17]	17 [11; 23]	0,026

в составе комплексной терапии препарат человеческого поликлонального IgM для внутривенного введения, отмечалось меньшее число случаев менингоэнцефалита, синдрома холестаза, неонатальных судорог по сравнению с подгруппой детей, которым проводилась только стандартная базисная терапия. Применение исследуемого препарата в комплексной терапии неонатального сепсиса позволяет сократить длительность парентерального питания, искусственной вентиляции легких и госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных.

Данные, представленные в табл. 9 демонстрируют уменьшение числа очагов инфекции к 3-й нед жизни в подгруппе детей, получивших поликлональный человеческий иммуноглобулин с 3–4-х сут жизни, по сравнению с подгруппой детей, которым проводилась комплексная базисная терапия без иммунокоррекции.

Анализ данных исследования показал, что в подгруппе детей, получивших препараты иммунозаместительной терапии на 3–11-е сут жизни и не развивших септический шок, случаев летального исхода не было. В подгруппе детей, которым проведена только базисная терапия (без исследуемого препарата), без развития септического шока, на первом месяце жизни умерло двое детей 26 и 27 нед гестации в возрасте 23 и 28 сут жизни (0 [0/38] против 7,4% [2/27], $p = 0,168$; ТКФ). Основная причина тяжелого состояния обоих детей — течение двусторонней пневмонии, некротизирующего энтероколита, ВЖК III степени.

В группе детей с септическим шоком, получивших исследуемый препарат, умер 1 новорожденный 28 нед гестации (масса тела при рождении 1370 г) с ВЖК III–IV степени, развитием обтурационной внутренней гидроцефалии с атрофией вещества головного мозга, гемодинамически значимым артериальным протоком. Летальный исход наступил в возрасте 18 сут жизни в состоянии шока смешанного генеза (бактериально-токсический, кардиогенный, постгеморрагический). В рамках нашей

работы контрольной группы детей с септическим шоком, не получавших человеческий поликлональный IgM, не было по этическим причинам. Учитывая тот факт, что всем детям, развившим септический шок в первые трое суток жизни, проводилась иммунозаместительная терапия, мы сравнили показатели летальности при септическом шоке у детей, получивших исследуемый препарат, с последними литературными данными по летальности новорожденных детей с септическим шоком без иммунозаместительной терапии [2]. Установлено, что показатель летальности на 1-м мес жизни среди детей различного гестационного возраста с ранним неонатальным сепсисом, развивших бактериально-токсический шок и получивших внутривенно иммуноглобулин, был статистически значимо ниже по сравнению с новорожденными детьми, которым проводилась только комплексная базисная терапия (7,1 [1/14] 95% доверительный интервал [0,2–34%] против 40%, соответственно; $p < 0,05$).

Для уточнения влияния терапии исследуемым препаратом на функциональные показатели иммунной системы у детей с ранним неонатальным сепсисом мы сравнили концентрации IgG, M, A в сыворотке крови в динамике на 2–3, 7–8 и 14–16-е сут жизни в трех изучаемых подгруппах детей (табл. 10–12).

Из табл. 10–12 следует, что внутривенное введение апробируемого препарата способствует статистически значимому увеличению концентраций IgG, M и A классов в сыворотке крови детей подгруппы А с ранним неонатальным сепсисом ($p < 0,001$; W-test). После иммунозаместительной терапии только у 1 ребенка из пролеченных сохранялась концентрация IgG в сыворотке крови менее 4 г/л. Тем не менее, концентрации IgG в сыворотке крови после курса лечения не достигали показателей характерных для здоровых доношенных новорожденных аналогичного постнатального возраста [3]. В течение недели, следующей за окончанием курса лечения, концентрации IgG в сыворотке крови детей из подгруппы А имели тенденцию к снижению.

Таблица 9. Динамика выявления инфекционно-воспалительных очагов у детей различного гестационного возраста с ранним неонатальным сепсисом в подгруппах пациентов, которым проводилась и не проводилась иммунозаместительная терапия

Количество очагов инфекции, сутки жизни	Подгруппа А, n = 38	Подгруппа Б, n = 14	Подгруппа В, n = 27	p (ANOVA, post-hoc tests)
	Me [LQ; UQ]	Me [LQ; UQ]	Me [LQ; UQ]	
3–4	1 [1; 2] (min 1; max 4)	1 [1; 2] (min 1; max 3)	1 [1; 2] (min 1; max 3)	> 0,05
7–8	1 [0; 1] (min 0; max 2)	1 [1; 2] (min 0; max 3)	1 [1; 2] (min 0; max 3)	0,015 $p_{(A-B)} < 0,001$
14–16	0 [0; 1] (min 0; max 2)	1 [0; 1] (min 0; max 2)	1 [1; 2] (min 0; max 3)	0,010 $p_{(A-B)} < 0,001$

Таблица 10. Концентрации IgG (г/л) в сыворотке крови новорожденных детей с ранним неонатальным сепсисом

Дни жизни	Подгруппа А, n = 38	Подгруппа Б, n = 14	Подгруппа В, n = 27	p (ANOVA, post-hoc tests)
	Me [LQ; UQ]	Me [LQ; UQ]	Me [LQ; UQ]	
2–3	2,9 [2,43; 4,29]	3,37 [2,7; 3,7]	3,35 [2,8; 4]	> 0,05
7–8	6,3 [4,9; 7,1]	5,8 [4,4; 7,8]	4,3 [3,6; 4,8]	< 0,001 $p_{A-B} = 0,004$
14–16	5,2 [4,47; 6]	5,6 [4,19; 6,1]	4,7 [3,8; 5,1]	> 0,05

Таблица 11. Концентрации IgA (г/л) в сыворотке крови новорожденных детей с ранним неонатальным сепсисом

Дни жизни	Подгруппа А, n = 38	Подгруппа Б, n = 14	Подгруппа В, n = 27	p (ANOVA, post-hoc tests)
	Me [LQ; UQ]	Me [LQ; UQ]	Me [LQ; UQ]	
2–3	0,02 [0,02; 0,22]	0,02 [0,02; 0,06]	0,02 [0,02; 0,09]	> 0,05
7–8	0,41 [0,25; 0,45]	0,31 [0,25; 0,5]	0,17 [0,02; 0,26]	< 0,001 p _{А-В} = 0,002
14–16	0,2 [0,15; 0,3]	0,21 [0,16; 0,27]	0,2 [0,14; 0,26]	> 0,05

Таблица 12. Концентрации IgM (г/л) в сыворотке крови новорожденных детей с ранним неонатальным сепсисом

Дни жизни	Подгруппа А, n = 38	Подгруппа Б, n = 14	Подгруппа В, n = 27	p (ANOVA, post-hoc tests)
	Me [LQ; UQ]	Me [LQ; UQ]	Me [LQ; UQ]	
2–3	0,09 [0,05; 0,18]	0,08 [0,05; 0,16]	0,14 [0,05; 0,22]	> 0,05
7–8	0,36 [0,3; 0,4]	0,44 [0,38; 0,5]	0,28 [0,18; 0,44]	< 0,001 p _{Б-В} = 0,005
14–16	0,31 [0,26; 0,4]	0,33 [0,31; 0,4]	0,34 [0,3; 0,4]	> 0,05

Таблица 13. Концентрации прокальцитонина в сыворотке крови детей различного гестационного возраста с неонатальным сепсисом на 14–16-е сут жизни в зависимости от предшествующей иммунозаместительной терапии

Параметр	Подгруппа А, n = 38	Подгруппа Б, n = 14	Подгруппа В, n = 27	p (ANOVA, post-hoc tests)
	Me [LQ; UQ]	Me [LQ; UQ]	Me [LQ; UQ]	
Прокальцитонин (нг/мл)	0,51 [0,36; 0,62]	0,59 [0,42; 0,86]	0,97 [0,6; 1,54]	0,0006 p _{А-В} = 0,0008 p _{Б-В} = 0,019

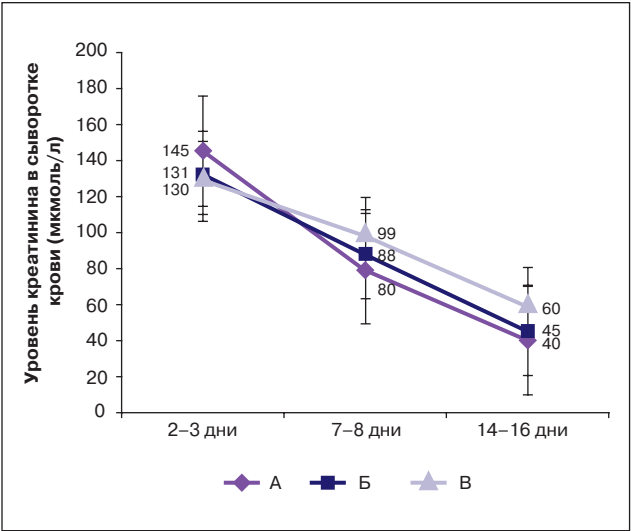
Включение в схему лечения препарата человеческого поликлонального IgM способствует быстрому уменьшению уровня прокальцитонина в сыворотке крови детей с ранним неонатальным сепсисом по сравнению с детьми без иммунокоррекции (табл. 13). За время проведения иммунозаместительной терапии не отмечено ни одного случая олигурии, нарастания метаболического ацидоза, повышения концентраций креатинина и мочевины по данным биохимического анализа крови. Концентрации креатинина в сыворотке крови были сравнимы в трех подгруппах детей во всех трех временных точках (рис. 1).

ОБСУЖДЕНИЕ

Таким образом, в результате внутривенного введения новорожденным детям исследуемого препарата удается в короткие сроки добиться повышения концентрации IgG, М и А в сыворотке крови от исходного критического уровня до средних показателей, не достигающих при этом нормативов сыворотки крови взрослого человека или пуповинной крови здоровых доношенных новорожденных детей. Указанные повышения концентраций иммуноглобулинов являются транзиторными, по-видимому, в силу продолжающегося потребления антител в ходе иммунного ответа на патогены. В течение недели после окончания курса терапии исследуемым препаратом концентрации IgG, М и А в сыворотке крови неуклонно снижаются, оставаясь, тем не менее, выше исходных уровней, послуживших показанием к иммунозаместительной терапии. Такая динамика концентраций IgG, М

и А в сыворотке крови детей с неонатальным сепсисом свидетельствует о возможной необходимости повторных введений препарата по показаниям. Учитывая высокую клиническую эффективность иммунозаместительной терапии при неонатальном сепсисе, продемонстрированную в исследовании, целесообразно

Рис. 1. Концентрации креатинина в сыворотке крови у новорожденных детей с ранним неонатальным сепсисом, получавших и не получавших исследуемый препарат



проанализировать экономическую эффективность данного препарата в условиях ограниченного финансирования системы здравоохранения.

Важной задачей в условиях перехода лечебно-профилактических учреждений на одноканальное финансирование в РФ является внедрение клинико-экономического анализа для разработки принципов ведения детей с неонатальными инфекциями, что в нашей стране ранее не проводилось. Отсутствуют данные по экономическому бремени детей с неонатальным сепсисом. Не изучена стоимость назначаемой этим больным базисной комплексной терапии ни в отделениях реанимации и интенсивной терапии, ни в отделениях патологии новорожденных недоношенных детей [4].

Учитывая высокую стоимость большинства иммуномодулирующих препаратов, необходимо клинико-экономическое обоснование назначения данных лекарственных средств в комплексной терапии неонатального сепсиса у новорожденных детей.

Для проведения клинико-экономического анализа была использована расчетная стоимость пребывания детей с неонатальным сепсисом в отделении реанимации и

интенсивной терапии новорожденных, которая составила 7982,32 руб., стоимость пребывания детей в отделении патологии новорожденных (ОПН) — 3514,75 руб. Прямые затраты на ведение ребенка с неонатальным сепсисом с учетом медикаментозной терапии из расчета на 1 койко-день составили 13 677,07 руб. в ОРИТН и 6 343,49 руб. — в ОПН (табл. 14).

Анализ структуры затрат на пребывание пациента с неонатальным сепсисом в отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных и в отделении патологии новорожденных из расчета на 1 койко-день показал, что расходы на медикаментозную терапию и заработную плату составляют 43 и 42% суммарной стоимости 1 койко-дня, соответственно.

Нами проведен расчет суммарных затрат на ведение одного ребенка с неонатальным сепсисом с учетом длительности госпитализации: прямые затраты составили 363 666,2 руб.

При расчете стоимости лечения детей с ранним неонатальным сепсисом в зависимости от включения или отсутствия иммунозаместительной терапии в комплексном лечении были получены результаты, представленные в табл. 15.

Таблица 14. Прямые затраты на один койко-день пациента с неонатальным сепсисом в ОРИТН и ОПН

Отделение	Статья расходов	Прямые затраты	
		руб.	%
ОРИТН	Медикаментозная терапия	5694,77	41,64
	«Гостиничные услуги»	959,03	7,01
	Мягкий инвентарь	2,31	0,02
	Расходные материалы	560,75	4,10
	Обеспечение кислородом	280,38	2,05
	Заработная плата	6179,83	45,18
	Итого	13 677,07	100
ОПН	Медикаментозная терапия	2828,74	44,59
	«Гостиничные услуги»	959,03	15,12
	Мягкий инвентарь	2,31	0,04
	Расходные материалы	50,43	0,79
	Обеспечение кислородом	53,63	0,85
	Заработная плата	2449,35	38,61
	Итого	6343,49	100

Примечание. ОРИТН — отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных; ОПН — отделение патологии новорожденных.

Таблица 15. Стоимость лечения одного новорожденного ребенка с ранним неонатальным сепсисом в зависимости от включения иммунозаместительной терапии

Состав терапии	Стоимость базисной терапии, руб.	Стоимость препарата Пентаглобин на курс, руб.	Общая стоимость терапии, руб.	Стоимость терапии в ОРИТН, руб.	Стоимость терапии в ОПН, руб.
Базисная терапия + препарат для внутривенного введения, обогащенный человеческим поликлональным IgM	144 675,8	11 451,87	156 127,7	62 642,44	82 033,32
Базисная терапия	181 673,1	0	181 673,1	96 811,05	84 862,05

Рис. 2. Клинико-экономическая модель течения неонатального сепсиса у детей в стационаре в зависимости от включения иммунозаместительной терапии в комплексное лечение



Таблица 16. Экономический ущерб от раннего неонатального сепсиса (на одного пациента) в зависимости от включения в комплексную терапию исследуемого препарата

Параметр	Состав терапии	
	Базисная терапия + исследуемый препарат	Базисная терапия
Стоимость стационарного лечения, руб.	345 860	422 814
Затраты на выплату пенсий по инвалидности, руб.	588 829	588 829
Недопроизведенный вклад в ВВП, руб.	2 030 171	8 709 067
Сумма затрат, руб.	2 964 860	9 720 710
Размер предотвращенного ущерба, руб.	6 755 850	0

Проведение иммунокоррекции в составе комплексной терапии неонатальных инфекций демонстрирует достоверное снижение летальности, длительности пребывания в стационаре, сокращение суммарных затрат на ведение пациентов (на 19%) в ОРИТН и ОПН в случае неонатального сепсиса (рис. 2).

Представленная тактика ведения пациентов позволяет сократить суммарные затраты на госпитализацию новорожденного ребенка с неонатальным сепсисом, а также затраты на его лечение в условиях стационара в целом с 422 814 до 345 860 руб. на одного пациента.

Кроме того, был оценен социально-экономический ущерб от раннего неонатального сепсиса с учетом прямых и косвенных затрат в зависимости от наличия или отсутствия в комплексной терапии препарата для внутривенного введения, обогащенного человеческим поликлональным IgM, (табл. 16).

Таким образом, предотвращенный ущерб от раннего неонатального сепсиса с учетом прямых затрат и косвенных потерь в случае включения в комплексную терапию исследуемого препарата составляет 6 755 850 руб. на одного пациента. Это позволяет расценивать иммунозаместительную терапию как затратно-сберегающую

технологию, снижающую показатели летальности и длительности госпитализации новорожденных детей с ранним неонатальным сепсисом в отделениях реанимации и интенсивной терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Критически низкие концентрации IgG в сыворотке крови детей с ранним неонатальным сепсисом являются иммунопатогенетическим основанием для проведения иммунозаместительной терапии препаратом Пентаглобин новорожденным детям с сепсисом с первых суток жизни. Такая терапия способствует статистически значимой коррекции гипогаммаглобулинемии, длительности госпитализации и снижению показателя летальности с 40 до 7,1% ДИ 95% [0,2; 34%] ($p < 0,05$) при септическом шоке.

Предотвращенный ущерб от неонатальных инфекций (прямые и косвенные затраты) при включении в комплексную терапию неонатального сепсиса исследуемого препарата составляет 6 755 850 руб. Высокий уровень предотвращенного экономического ущерба позволяет рекомендовать данный вид иммунотерапии для широкого клинического применения в неонатологии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Rennie J.M. Textbook of Neonatology. Churchill Livingstone. 4th ed. — London, 2005. — P. 993–1092.

2. Kermorvant-Duchemin E., Laborie S., Rabilloud M. et al. Outcome and prognostic factors in neonates with septic shock // *Pediatr. Crit. Care Med.* — 2008; 9 (2): 186–191.

3. Stiehm E.R., Ochs H.D., Winkelstein J.A. Immunologic Disorders in Infants and Children. — Elsevier Saunders, Philadelphia, PA, USA, 2004. — 1512 p.

4. Авксентьева М.В., Воробьев А.И. Клинико-экономический анализ. — М.: Ньюдиамед, 2008. — 778 с.