

ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский
медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России
Кафедра неонатологии ФУВ

ИНТЕРЛЕЙКИН-2: ОПЫТ КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ В НЕОНАТОЛОГИИ

Пособие для врачей



Санкт-Петербург
2016

ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский
медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России
Кафедра неонатологии ФУВ

Дегтярёва М.В., Байбарина Е.Н., Солдатова И.Г., Ашиткова Н.В.

Интерлейкин-2: опыт клинического применения в неонатологии

Пособие для врачей

Санкт-Петербург
Ультра Принт
2016

УДК 616-053.31:615.1/4

ББК 52.54+53.52

Д26

Интерлейкин-2: опыт клинического применения в неонатологии: пособие для врачей / Дегтярёва М.В., Байбарина Е.Н., Солдатова И.Г., Ашиткова Н.В.; ГБОУ ВПО «Рос. нац. исслед. мед. ун-т им. Н.И.Пирогова» Минздрава России, Каф. неонатологии ФУВ. – Санкт-Петербург: Ультра Принт, 2016. - 40 с.: илл.
ISBN 978-5-905218-39-2

И. Дегтярева, Марина Васильевна.

Данное пособие для врачей содержит информацию о 12-летнем клиническом опыте применения препарата рекомбинантного интерлейкина-2 человека - Ронколейкина` в неонатологии.

Кратко освещены иммунобиологические характеристики интерлейкина-2 и его роль в различных механизмах иммунной защиты организма.

Пособие основано на результатах клинического применения препарата Ронколейкин` у новорожденных детей при различных нозологических формах в отделениях реанимации и интенсивной терапии новорожденных, патологии новорожденных и недоношенных детей и хирургии новорожденных детей Детской Клинической больницы №13 имени Н.Ф. Филатова, Городской больницы №8 Департамента здравоохранения города Москвы. Книга рассчитана на неонатологов, анестезиологов-реаниматологов, врачей-педиатров и клинических иммунологов, клинических фармакологов и организаторов здравоохранения. Материалы настоящего издания могут быть рекомендованы для преподавания в медицинских ВУЗах.

Утверждено на VII Ежегодном Конгрессе специалистов перинатальной медицины 24-25 сентября 2012 года.

ДЕГТЯРЕВА Марина Васильевна – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой неонатологии факультета усовершенствования врачей Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова (Москва).

БАЙБАРИНА Елена Николаевна – д.м.н., профессор, директор Департамента медицинской помощи детям и службы родовспоможения (Москва).

СОЛДАТОВА Ирина Геннадьевна – д.м.н., профессор кафедры неонатологии факультета усовершенствования врачей Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова (Москва), главный внештатный неонатолог департамента здравоохранения Москвы.

АШИТКОВА Наталья Вячеславовна – к.м.н., научный сотрудник лаборатории изучения постгипоксических поражений нервной системы новорожденных детей кафедры неонатологии факультета усовершенствования врачей Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова (Москва).

ISBN 978-5-905218-39-2

Фото на обложке: <http://en.biomanantial.com>

© ООО «БИОТЕХ», 2016

СОДЕРЖАНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	4
ВВЕДЕНИЕ	5
ОСОБЕННОСТИ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ	6
БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ИЛ-2.....	10
ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ЦЕЛЕСООБРАЗНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА РОНКОЛЕЙКИН® ПРИ ЛЕЧЕНИИ НЕОНАТАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ.....	12
РОНКОЛЕЙКИН®: ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА.....	14
КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА РОНКОЛЕЙКИН® В НЕОНАТОЛОГИИ.....	15
ОЦЕНКА ЗАТРАТ НА ЛЕЧЕНИЕ НЕОНАТАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ.....	29
ЛИТЕРАТУРА.....	34

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АПК	- антиген-презентирующие клетки
БТ	- базисная терапия
ВВП	- валовый внутренний продукт
ВЖК	- внутрижелудочковые кровоизлияния
ГВ	- гестационный возраст
ГЗ ФАП	- гемодинамически значимый функционирующий артериальный проток
ДИ	- доверительный интервал
ИВЛ	- искусственная вентиляция лёгких
ИЛ	- интерлейкин
ИФА	- иммуноферментный анализ
ИФН-α	- интерферон – α
ИФН-γ	- интерферон – γ
ОРИТН	- отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных
ОПН	- отделение патологии новорожденных и недоношенных детей
СВО	- системный воспалительный ответ
ТКФ	- точный двухсторонний критерий Фишера
ФНО-α	- фактор некроза опухоли – альфа
цАМФ	- циклический аденозинмонофосфат
ЦНС	- центральная нервная система
ЭНМТ	- экстремально низкая масса тела
СВА	- cost benefit analysis, анализ «затраты-выгода»
CD	- cluster of differentiation
CD4⁺/CD8⁺	- иммунорегуляторный индекс (ИРИ)
CTL (ЦТЛ)	- цитотоксические Т-лимфоциты (Т-киллеры)
CI	- confidential interval (доверительный интервал, ДИ)
Ig	- иммуноглобулин
IL-2R	- рецептор для интерлейкина-2
LQ	- нижний квартиль
Me	- медиана
НК-клетки	- естественные киллеры
Th1	- Т-хелперы 1-го типа
Th2	- Т-хелперы 2-го типа
UQ	- верхний квартиль
U-test	- непараметрический тест Манна-Уитни

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на огромный прогресс в науке, появление новых диагностических методов и различных схем лечения, в настоящее время бактериальные инфекции новорожденных, по-прежнему, остаются одной из самых актуальных проблем современной медицины в силу неуклонной тенденции к росту числа больных и стабильно высокой летальности.

Сепсис является основной причиной смерти в отделениях интенсивной терапии некоронарного профиля и занимает при этом 11-е место среди всех причин летальности. Бактериальная и грибковая инфекции остаются на сегодняшний день одной из ведущих причин летальности и инвалидизации среди новорожденных детей. В ряде когортных исследований было показано, что, несмотря на малое число случаев микробиологически подтвержденного сепсиса (1,9-3,7%), более 50% детей имели клиническую картину сепсиса и получали массивную антибактериальную терапию. Унификация критериев диагноза позволила составить представление о распространённости сепсиса в отдельных регионах мира. В США ежегодно диагностируется более 700 000 случаев заболевания тяжелым сепсисом, т.е. около 2000 случаев ежедневно. Септический шок развивался в 58% случаев тяжелого сепсиса.

Уровень летальности среди недоношенных детей с неонатальными инфекциями составляет, в среднем, от 18% до 20%. Среди недоношенных детей с экстремально низкой массой тела, перенесших сепсис в неонатальном периоде, показатель инвалидизации находится в интервале 30-80%. Высокая частота таких серьёзных осложнений в неонатальном периоде, как внутрижелудочковые кровоизлияния, гемодинамически значимый функционирующий артериальный проток (ГЗ ФАП), необходимость длительного проведения искусственной вентиляции легких (ИВЛ), привела к осознанию важности разработки адъювантных методов терапии неонатального сепсиса. В настоящее время разработаны и внедрены в практику терапевтические подходы, позволяющие снизить летальность пациентов с сепсисом, при этом быстрое и точное установление диагноза может иметь решающее значение для выбора адекватной антибактериальной и посиндромной терапии. Срав-

нительно недавно были разработаны чёткие критерии иммунной недостаточности у детей различного гестационного возраста с неонатальными инфекциями, позволяющие назначать иммуномодулирующие препараты своевременно и на основе персонализированного подхода у детей с инфекционной патологией.

Сегодня в условиях ограничения финансирования здравоохранения необходимы поиск новых подходов к ведению и оптимизации лечения новорожденных детей с инфекционными заболеваниями. Клинико-экономические аспекты ведения детей с неонатальными инфекциями в нашей стране в настоящее время изучены недостаточно.

ОСОБЕННОСТИ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ

К факторам риска развития бактериальных инфекций новорожденных относятся: гестационный возраст менее 32 недель; масса тела менее 1500 граммов; внутриутробное инфицирование; травматизация в родах; преждевременный разрыв околоплодных оболочек, безводный период более 12 часов; лихорадка у матери в родах; развитие хориоамнионита или эндометрита у матери в раннем послеродовом периоде, тяжелая перинатальная гипоксия (лактат-ацидоз и снижение оценки по шкале Апгар менее 5 баллов); пребывание в отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных детей более 5 дней; необходимость применения инвазивных методов лечения (ИВЛ, катетеризация сосудов более 3 суток, зондирование желудка более 7 суток).

Склонность к генерализации и затяжному течению инфекционных заболеваний является характерной особенностью детей в неонатальном периоде. Генерализация инфекции у новорожденных при сепсисе обусловлена недостаточной способностью локализовать инфекционный очаг на фоне незрелых механизмов клеточного иммунитета, одним из проявлений которых является низкий синтез собственного интерлейкина-2 лимфоцитами новорожденных детей. Недостаточность ИЛ-2 у детей раннего возраста обуславливает девиацию иммунного ответа в сторону Th-2 типа;

низкую функциональную активность всех популяций лимфоцитов; сниженную цитотоксичность Т-лимфоцитов и натуральных киллеров; низкую бактерицидную и фагоцитарную активность, подверженность апоптозу в условиях массивной антигенной нагрузки.

Установлено, что основой иммунопатогенеза сепсиса является цитокиновый дисбаланс, проявляющийся различной степенью активации провоспалительных и противовоспалительных цитокинов. Сепсис у новорожденных протекает на фоне угнетения клеточного звена иммунитета, а также устойчивого преобладания системного воспалительного ответа (СВО). Степень выраженности функциональной недостаточности органов и систем при сепсисе усугубляется на фоне внутриутробной инфекции и перинатальной гипоксии, которые не только являются факторами, предрасполагающими к развитию сепсиса, но и ухудшают его прогноз. Склонность к генерализации инфекционного процесса у новорожденных детей и особенно детей с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) при рождении обусловлена **особенностями иммунной системы.**

Для системы врождённого иммунитета новорожденного характерны некоторые количественные и качественные особенности, делающие организм ребёнка уязвимым к развитию инфекционных заболеваний (таблица 1).

Система адаптивного иммунитета также имеет определённые особенности у новорожденных. К онтогенетическим особенностям клеточного иммунитета новорожденных относят:

- высокий уровень спонтанной экспрессии маркёров активации лимфоцитами пуповинной крови (CD25, CD71, DR);
- высокий уровень спонтанной пролиферации неонатальных лимфоцитов в реакции бласттрансформации лимфоцитов;
- затруднение кооперации Т- и В-лимфоцитов в адаптивном иммунном ответе вследствие низкого уровня экспрессии CD40-лиганда на поверхности В-лимфоцитов;
- большая доля наивных лимфоцитов с маркёром CD45RA в периферической крови;

Таблица 1.

Особенности врождённого иммунитета новорожденных, предрасполагающие к развитию инфекций

Механизм	Онтогенетические особенности новорожденных
Анатомические барьеры	Высокая вероятность травматизации кожи и слизистых оболочек во время родов
	Нарушения естественных барьеров при инвазивных манипуляциях в ходе реанимации (катетеризация пупочных и центральных вен, интубация трахеи)
Фагоцитоз	Ограниченный объём резервного пула полиморфноядерных лейкоцитов
	Сниженная способность к адгезии и хемотаксису нейтрофилов и моноцитов
	Сниженные показатели микробицидности и внутриклеточного киллинга бактерий гранулоцитами, особенно при осложнённом течении неонатального периода
	Дальнейшее подавление фагоцитоза как следствие перинатальной гипоксии и стресса
Система комплемента	Сниженные уровни различных компонентов комплемента
	Сниженная экспрессия рецепторов к компонентам комплемента
Цитокины	Низкий уровень продукции фактора некроза опухоли- α и - β , ИЛ-12 и интерферона- α
	Низкий уровень экспрессии рецепторов к цитокинам на поверхности Т- и В-лимфоцитов (например, рецепторов к ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-7 и интерферону- α)
Естественные киллерные клетки	Большое количество естественных киллерных клеток по сравнению с таковыми у взрослых доноров
	Сниженная цитотоксическая активность естественных киллеров в периоде новорожденности

- усиление цитотоксичности Т-лимфоцитов и естественных киллерных клеток в ответ на добавление экзогенного ИЛ-2, высокая функциональная активность лимфокин-активированных киллеров;
- отсутствие клеток иммунной памяти;
- способность В-лимфоцитов плода и недоношенного ребёнка к синтезу IgM.

К важнейшим онтогенетическим особенностям неонатальных лимфоцитов относятся их подверженность апоптозу, низкий уровень экспрессии CD40L, крайне важный для кооперации клеток в иммунном ответе. Эти свойства обуславливают гибель неонатальных лимфоцитов путём апоптоза в условиях массивной микробной инвазии.

В работе E. Hotoura et al. (2011) проводился анализ периферической венозной крови доношенных новорожденных детей, которые были разделены на 2 группы в зависимости от наличия инфекционного заболевания на момент рождения и первых дней жизни. Отмечалось достоверное снижение числа Т-лимфоцитов (CD3⁺) у инфицированных новорожденных. Количество активированных Т-лимфоцитов, NK-клеток и В-лимфоцитов не различалось в обеих группах. Содержание Т-лимфоцитов памяти (CD4⁺CD45RO⁺) было очень низким у новорожденных вне зависимости от наличия или отсутствия инфекционного процесса, в связи с чем этот параметр не может быть использован как диагностический маркер инфекции в указанной возрастной группе, а обусловлен онтогенетическим этапом развития ребёнка.

На количество лимфоцитов может оказывать непосредственное влияние цитокиновый статус новорожденных детей в ходе развития инфекции. Исследователями продемонстрировано физиологическое снижение уровня ИЛ-2 в периферической крови на 5 сутки жизни по сравнению с таковым в пуповинной крови. Тем не менее, количество CD4⁺ и CD8⁺ лимфоцитов, продуцирующих ИЛ-2, выше у относительно здоровых новорожденных детей различного гестационного возраста по сравнению со взрослыми. При тяжёлых неонатальных инфекциях и сепсисе многими авторами доказано увеличение экспрессии рецептора к ИЛ-2 на различных субпопуляциях лимфоцитов. Это может косвенно свидетельствовать о дефиците эндогенного ИЛ-2 и повышенной потребности в нём лимфоцитов.

БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ИЛ-2

ИЛ-2 относится к семейству цитокинов-гемопоэтинов.

ИЛ-2 является одним из основных медиаторов иммунной системы, который стимулирует активацию, пролиферацию и дифференцировку активированных Т-лимфоцитов в эффекторные Th-лимфоциты или цитотоксические Т-клетки. ИЛ-2 может стимулировать крупные гранулярные лимфоциты, макрофаги и В-клетки. ИЛ-2 секретируется CD4+ Т-лимфоцитами и представляет собой мономерный гликопротеин с молекулярным весом 14,6 кДа, включающий 133 аминокислотных остатка. По данным электрофокусирования, данный белок представлен несколькими биологически активными формами, отличающимися друг от друга зарядом в связи с разной степенью гликозилирования молекул в посттрансляционный период. ИЛ-2 человека кодируется одним геном, включающим 6684 пар нуклеотидов и состоящим из 4-х экзонов и 3-х интронов. Формирующийся в процессе трансляции предшественник ИЛ-2 содержит 153 аминокислотных остатка, 20 из которых образуют сигнальную последовательность, отсутствующую у зрелой молекулы. Полипептид имеет одну внутримолекулярную дисульфидную связь в положении 58-105, которая играет ключевую роль в создании биологически активной конформации молекулы. Замена цистеина на серин хотя бы в одном положении приводит к полной потере биологической активности ИЛ-2. Место связывания с рецептором данного цитокина расположено на участке цепи, включающем аминокислотные остатки 1-58. Предполагается наличие второго участка связывания с последовательностью 106-115, однако оценка вклада этого участка во взаимодействие с рецептором требует дополнительной информации. Основными клетками-продуцентами ИЛ-2 являются Т-хелперы. Субпопуляция данного клеточного типа неоднородна по такому показателю, как синтез различных цитокинов. Тем не менее, приблизительно 75% её клеток синтезируют именно ИЛ-2. Около 20% цитотоксических Т-клеток также способны к продукции данного цитокина.

На синтез ИЛ-2 в этих клетках влияют не только антигены или митогены, но и ряд других биологически активных соединений.

Так, цитокины (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- α , ИФН), продуцируемые другими классами клеток, стимулируют продукцию ИЛ-2 преактивированными антигеном Т-клетками. Гормоны тимуса (тимозин, сывороточный фактор тимуса) обеспечивают дифференцировку незрелых тимоцитов в клетки-продуценты ИЛ-2. Ионофоры, увеличивающие уровень внутриклеточного Ca $^{2+}$, также усиливают продукцию данного цитокина.

Мишенями регуляторного действия ИЛ-2 являются различные субпопуляции Т-клеток, В-клетки, натуральные киллерные клетки, макрофаги (рис. 1). Основным результатом действия ИЛ-2 на покоящиеся или стимулированные антигеном или митогеном клетки является обеспечение их пролиферации. Именно эта биологическая активность ИЛ-2 определяет его в качестве типичного ростового фактора клеток лимфо-миелоидного комплекса.

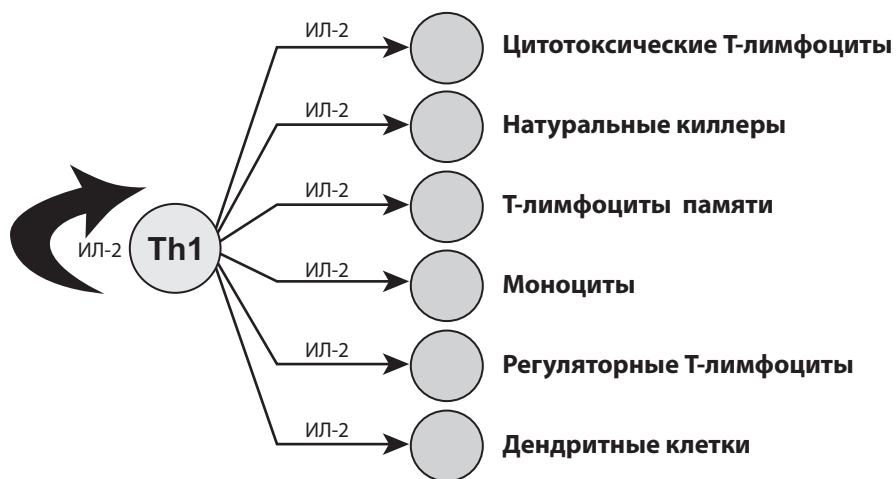


Рис. 1. Клетки иммунной системы, восприимчивые к действию ИЛ-2

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ЦЕЛЕСООБРАЗНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА РОНКОЛЕЙКИН® ПРИ ЛЕЧЕНИИ НЕОНАТАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ

Вопросы адекватной коррекции иммунных дисфункций при тяжёлой гнойно-септической и инфекционной патологии в неонатальном периоде, а также при персистирующих и склонных к хронизации инфекционных заболеваниях, имеют принципиальное значение. Важно отметить, что необходимость грамотной иммунокоррекции при тяжело протекающей инфекционной патологии диктуется вкладом факторов и механизмов иммунной системы в патогенез полиорганных дисфункций. При усугублении полиорганных дисфункций развивается полиорганная недостаточность – жизнеугрожающее состояние с возможным летальным исходом.

Рекомбинантные цитокины представляют собой современные биотехнологические продукты – генно-инженерные аналоги эндогенных цитокинов, которые обладают как замещающими, так и индуктивными (регуляторными) эффектами.

Говоря о преимуществах цитокиновых препаратов по сравнению с другими иммуномодуляторами, следует отметить, в первую очередь, что при использовании рекомбинантных цитокинов возможно точное прогнозирование и контроль иммунного эффекта, выраженность иммунотерапевтического эффекта зависит от применяемой дозы цитокинового препарата, высокая иммунотропная активность цитокинов достигается при использовании небольших терапевтических доз. Поскольку не только нейтрофилы и макрофаги, но и лимфоциты новорожденных детей имеют существенные функциональные отличия по сравнению с клетками взрослых людей, крайне важно продолжать изучение количественных и функциональных свойств неонатальных лимфоцитов и разрабатывать патогенетически обоснованные способы иммунокоррекции.

В патогенезе неонатального сепсиса важную роль играет нарушение функций различных субпопуляций лимфоцитов так же, как и уменьшение их абсолютного количества. Лимфопения сопровождается значительным снижением выработки цитокинов Т-лимфоцитами, в первую очередь, факторов роста самих лимфоцитов.

Применение рекомбинантного ИЛ-2 человека (препарат Ронколейкин®) у взрослых показало, что патогенетическая иммуноориентированная терапия рекомбинантным ИЛ-2 кардинально меняет течение и исход болезни и является эффективным средством предотвращения полиорганной недостаточности и гнойно-септических осложнений, развивающихся на фоне иммунодепрессии, позволяет снизить летальность в отделениях реанимации и интенсивной терапии. Характерно, что положительная клиническая динамика сопровождается снижением процентного содержания Т-лимфоцитов с маркерами апоптоза среди свежевыделенных лимфоцитов и в культурах мононуклеаров, усилением пролиферативного ответа Т-клеток.

Начиная с 1995 года, препарат Ронколейкин® широко применяется в лечении сепсиса и гнойно-воспалительных заболеваний у взрослых. Хорошая клиническая эффективность препарата продемонстрирована при лечении больных сепсисом, разлитым гнойным перитонитом, острым панкреатитом, а также у пострадавших с тяжёлыми травмами. Накоплен опыт применения препарата при гнойных эндометритах, гнойно-деструктивных заболеваниях бронхолёгочного аппарата, при обширных флегмонах и абсцессах различной локализации, при раневой инфекции и остеомиелитах у взрослых.

Проведённые ранее рандомизированные двойные слепые плацебо-контролируемые исследования у взрослых, а также 15-летний опыт применения препарата Ронколейкин® в комплексной терапии неонатальных инфекций показали его высокую клиническую эффективность, выявили детоксикационный и иммунокорригирующий эффекты препарата, позволили значительно снизить летальность в этой группе больных.

Всё вышеизложенное является патогенетическим обоснованием для включения в комплексную терапию неонатальных инфекций, сопровождающихся абсолютной лимфопенией, отечественного препарата рекомбинантного интерлейкина-2 человека – Ронколейкин®.

РОНКОЛЕЙКИН®: ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

В Биотехнологической компании «Биотех» были разработаны способы получения и очистки рекомбинантного ИЛ-2 из штамма-продуцента непатогенных пекарских дрожжей-сахаромицетов (рис. 2).

Способ получения рИЛ-2 в клетках дрожжей и штамм-продуцент были запатентованы. Первый отечественный препарат рекомбинантного дрожжевого ИЛ-2 человека получил торговое название Ронколейкин. Препарат Ронколейкин® в дальнейшем прошёл все необходимые стадии доклинических и клинических испытаний, был зарегистрирован в Российской Федерации и разрешён для медицинского применения и промышленного выпуска Приказом Министерства здравоохранения и медицинской промышленности Российской Федерации № 249 от 31 августа 1995г. С 6 февраля 2008 года препарат разрешён к применению в педиатрической практике и в неонатологии.



Рис. 2. Схема получения продуцента рИЛ-2 на основе штамма непатогенных дрожжей-сахаромицетов

Важно отметить, что отечественный препарат рИЛ-2 превосходит по ряду показателей зарубежные аналоги рИЛ-2 [Proleukin или Aldesleukin (Chiron/Cetus, США), Teceleukin (F.Hoffman-LaRoche ltd., Франция)]. Перечисленные зарубежные препараты ИЛ-2 созданы на основе бактериального продуцента *E. coli*, отличаются от эндогенного ИЛ-2 по аминокислотной последовательности (т.е. являются белками-мутеинами) и характеризуются наличием большого количества побочных эффектов, что значительно ограничивает их клиническое применение.

Препарат Ронколейкин[®], являясь полным структурным и функциональным аналогом эндогенного ИЛ-2, обладает тем же спектром функциональной активности. Препарат получают методами генной инженерии из клеток-продуцентов – рекомбинантного штамма непатогенных пекарских дрожжей вида *Saccharomyces cerevisiae*, в генетический аппарат которого встроены гены человеческого ИЛ-2. Активная субстанция Ронколейкина[®] – рекомбинантный дрожжевой ИЛ-2 человека – является полипептидом, состоящим из 133 аминокислот с молекулярной массой около 15,4 кДа. Он способен восполнять дефицит ИЛ-2 и воспроизводит его эффекты как одного из ключевых компонентов цитокиновой сети.

КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА РОНКОЛЕЙКИН[®] В НЕОНАТОЛОГИИ

Лабораторные критерии, используемые при иммунотерапии препаратом Ронколейкин[®]

Для принятия решения о включении препарата Ронколейкин[®] в состав комплексной терапии неонатальных инфекций достаточно констатации факта лимфопении по общему анализу крови новорожденных детей. Показанием для назначения препарата являются абсолютная и/или относительная лимфопения (Ашиткова Н.В., 2008, 2009; Дегтярёва М.В., 2010; Ashitkova N.V., 2010; Degtyareva M.V., 2010).

Для оценки иммунологического эффекта лечения препаратом Ронколейкин[®] лабораторное обследование субпопуляционного состава лимфоцитов следует выполнять не ранее, чем через 3-5 дней от момента последнего введения препарата.

Результаты применения препарата Ронколейкин[®] в комплексном лечении новорожденных детей

Ретроспективный анализ методом случайной выборки 279 историй болезни новорожденных детей, находившихся на лечении в отделениях реанимации и интенсивной терапии новорожденных, хирургии новорожденных и в отделении патологии новорожден-

ных и недоношенных детей **Детской городской клинической больницы № 13 им. Н.Ф. Филатова** за период с января 2003 по декабрь 2005 года, показал, что при патологии неонатального периода абсолютная лимфопения регистрируется с частотой от 51,6% до 85 % (рис. 3).

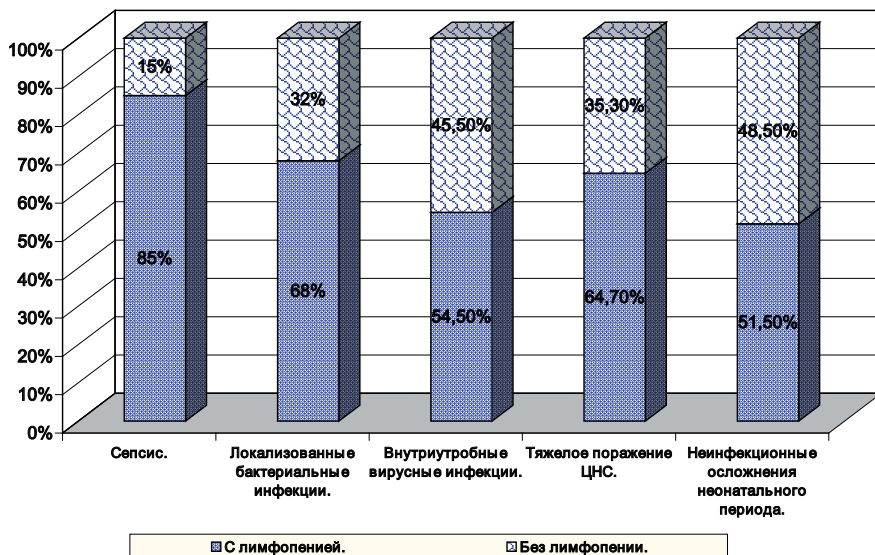


Рис. 3. Частота развития абсолютной лимфопении при осложнённом течении неонатального периода

При ретроспективном анализе было выявлено, что абсолютная лимфопения может развиваться у детей любого гестационного и постнатального возраста и является одним из проявлений вторичного иммунодефицита при тяжёлых инфекциях у новорожденных детей.

Она статистически значимо чаще регистрируется при инфекционных заболеваниях, чем при неинфекционной патологии, а при генерализованных инфекциях регистрируется чаще, чем при локализованных инфекционных очагах (рис. 3).

Абсолютная лимфопения не зависит от результатов посева крови и от природы возбудителя инфекции при положительном посеве крови.

Развитие абсолютной лимфопении является неблагоприятным

прогностическим признаком при патологии неонатального периода.

Критерием абсолютной лимфопении у новорожденных и детей раннего возраста является снижение абсолютного количества лимфоцитов менее 2×10^9 /л крови по результатам общего клинического анализа крови.

По данным ретроспективного анализа, в группе детей с летальным исходом абсолютная лимфопения развивалась в 100% [95% ДИ; 72%-100%] случаев, а при благоприятном исходе заболевания абсолютная лимфопения регистрировалась только в 58,6% случаев, различия частот были статистически значимыми ($p=0,004$).

Неблагоприятная прогностическая значимость лимфопении при тяжёлых неонатальных инфекциях указывает на необходимость разработки новых методов иммунотерапии, направленных на коррекцию количества и функциональных свойств лимфоцитов при данных патологических состояниях.

Впервые препарат Ронколейкин® был применён в составе комплексной терапии неонатального сепсиса в 2002-2003 годах на кафедре неонатологии факультета усовершенствования врачей **Российского государственного медицинского университета Министерства Здравоохранения Российской Федерации** на базе **Детской городской клинической больницы № 13 им. Н.Ф. Филатова** (Москва) на основании разрешения локального этического комитета.

Наблюдение за 40 новорожденными детьми с тяжёлой бактериальной инфекцией (данные И.Г. Солдатовой и соавт., 2003 г.) показало, что после двукратного внутривенного капельного введения Ронколейкина® в дозе 0,25 мг (50 000 - 100 000 МЕ/кг массы тела в сутки) с интервалом 72 часа у детей отмечали нормализацию клинического состояния и общего анализа крови, более быстрое купирование очагов инфекции и лабораторных признаков системного воспалительного ответа, восстановление нормального баланса про- и противовоспалительных цитокинов в более короткие сроки по сравнению с контрольной группой детей с сепсисом и лимфопенией, получавших только стандартную базисную комплексную терапию. Данная работа позволила сделать вывод **о безопасности** применения препарата Ронколейкин® у новорожденных детей, поскольку при соблюдении описанных выше дозировок, скорости и методов внутривенного введения препарата

никаких побочных эффектов терапии препаратом Ронколейкин® не отмечали. В процессе комплексной терапии неонатального сепсиса с использованием Ронколейкина® отмечалось снижение уровня летальности, сокращение сроков пребывания в стационаре и уменьшение затрат на лечение (Солдатов И.Г., 2003).

С целью изучения **клинической и экономической эффективности** препарата рекомбинантного интерлейкина-2 человека (Ронколейкин®), применяемого для коррекции абсолютной лимфопении у детей с неонатальными инфекциями, были обследованы и пролечены 145 новорожденных детей различного гестационного возраста. Все дети были разделены на 2 группы в зависимости от назначения препарата Ронколейкин® в комплексной терапии неонатальных инфекций, сопровождающихся абсолютной лимфопенией.

Характеристика подгрупп детей, получавших и не получавших препарат Ронколейкин® в комплексной терапии неонатальных инфекций, сопровождающихся развитием абсолютной лимфопении у детей, представлена в таблице 2.

В группе А было 23 доношенных и 62 недоношенных новорожденных ребёнка. Вес детей при рождении составил 1940 граммов (от 750 г до 4200 г), длина - 44 см (от 31 до 56 см). Распределение детей по массе тела было следующим: менее 1000 грамм – 12 детей, от 1000 до 1499 граммов – 16 детей, от 1500 до 1999 граммов – 18 детей, от 2000 до 2500 граммов – 10 детей, более 2500 граммов – 29 детей. По гестационному возрасту дети распределились следующим образом: 25-31 неделя – 31 ребёнок, 32–37 недель - 31 ребёнок, 38-41 неделя – 23 ребёнка. Оценка по шкале Апгар на 1 минуте жизни составляла 6 баллов (1 – 8) и на 5 минуте жизни - 7 баллов (3 – 9).

Мальчиков было 51 , девочек - 34. Двоен было 4.

Состояние 53 детей (62,4%) при рождении расценивалось как тяжёлое. Тяжесть состояния была обусловлена наличием дыхательной недостаточности II-III степени, недостаточности кровообращения, нарушениями церебрального статуса. Всем этим детям в родильном зале был оказан полный комплекс первичной реанимационной помощи в соответствии с приказом Минздрава РФ №372 от 28.12.95 г. С первых минут жизни этим детям проводился непрерывный мониторинг жизненно важных функций организма, и осуществлялась интенсивная терапия.

Таблица 2.

Характеристика групп детей с осложнённым течением неонатального периода и абсолютной лимфопенией, получавших и не получавших препарат Ронколейкин®

Показатель	Группа А Дети, получавшие Ронколейкин® (n = 85)	Группа Б Дети, не получавшие Ронколейкин® (n = 60)	P (U-test)
Гестационный возраст (недели)	33 [30;39] (25-41)	33 [30;37] (26-40)	0,94
Масса тела (граммы)	1940 [1360;2830] (750-4200)	2000 [1370;2745] (745-4100)	0,93
Длина тела (см)	44 [38;50] (31-56)	43 [38,5;48] (31-55)	0,74
Оценка по шкале Апгар на 1 минуте жизни (баллы)	6 (1-8) [4;7]	6 (1-8) [5;7]	0,93
Оценка по шкале Апгар на 5 минуте жизни (баллы)	7 [6;8] (3-9)	7 [6;7] (3-9)	0,13

Состояние 32 детей (37,6%) в родильном зале было расценено как удовлетворительное, однако в течение последующих нескольких суток наблюдения их состояние ухудшилось за счет нарастания дыхательной недостаточности, неврологической симптоматики и/или появления признаков инфекционного токсикоза.

По основным клиническим диагнозам дети данной группы распределились следующим образом: «неонатальный сепсис» был основным диагнозом у 35 детей (41,2%), генерализованные вирусные инфекции - у 8 детей (9,4%), локализованные бактериальные инфекции были документированы у 42 новорожденных (49,4%).

По клинико-лабораторным признакам пневмония была диагностирована у 64 новорожденных детей (75,3%), энтероколит – у 36 детей (42,4%), менингоэнцефалит был документирован у 4 детей (4,7%), инфекция мочевыводящих путей отмечалась у 7 детей (8,2%), гнойный конъюнктивит - у 4 детей (4,7%), омфалит и фле-

бит пупочной вены - у 8 детей (9,4%). Кандидоз кожи и слизистых оболочек был выявлен у 13 детей (15,3%).

26 детей (30,6%) из 85 имели абсолютные показания к хирургическому вмешательству и были прооперированы в возрасте от 2 до 122 суток жизни. 9 из 26 детей (34,6%) были прооперированы по поводу различных врождённых пороков развития органов ЖКТ (болезнь Гиршпрунга, стеноз или атрезия пищевода, атрезия тонкой кишки, ануса и др.). 9 детей (34,6%) перенесли операции по поводу перфорации кишечника на фоне язвенно-некротизирующего энтероколита. 4 ребёнка (15,4%) были прооперированы по поводу диафрагмальной грыжи. 2 ребёнка (7,8%) перенесли операции на брюшной полости по поводу инфильтратов брюшной полости и гнойного перитонита на фоне генерализованного септического процесса. 1 ребёнок (3,8%) прооперирован по поводу врождённого хилоторакса. 1 ребёнок (3,8%) перенес множественные операции по поводу полиоссальной формы остеомиелита.

Положительный посев крови был зарегистрирован у 33 новорожденных группы А (41,2%) до назначения Ронколейкина®, при этом в 18 гемокультурах из 33 (54,5%) был выявлен рост грамположительной флоры, в 8 гемокультурах (22,9%) – грамотрицательной, в трех (9,1%) – рост смешанной (грамотрицательной и грамположительной) микрофлоры. В 5 гемокультурах (15,2%) был отмечен рост грибов рода *Candida*, причем в 4-х случаях - изолированный рост грибковой флоры, а в одном - в ассоциации с грамотрицательной и грамположительной микрофлорой.

Из 85 детей 52 ребёнка (61,2%) находились на ИВЛ, 5 детей (5,9%) получали респираторную поддержку при помощи назального СРАР, 7 детей (8,2%) оксигенировались дополнительно при помощи кислородной палатки. При этом 21 ребёнок (24,7%) находился на самостоятельном дыхании и в дополнительной оксигенации не нуждался.

Несмотря на проводимую комплексную терапию, состояние детей оставалась тяжёлым, и у всех их была отмечена абсолютная лимфопения по общему анализу крови. При этом у 32 детей (37,6%) она отмечалась в одном анализе, а у 53 детей (62,4%) была документирована в нескольких анализах крови в динамике.

Группу Б составили 60 новорожденных детей, которые по гестационному возрасту распределились следующим образом: 26-31 неделя – 24 ребёнка (40%), 32-37 недель – 22 ребёнка (36,7%) и 38-41 недели гестации - 14 детей (23,3%). Мальчиков было 37, девочек – 23.

Вес детей при рождении составил 2000 граммов (от 745 г до 4100 г), длина тела 43 см (от 31 до 55 см). Распределение детей по массе тела было следующим: менее 1000 грамм – 6 детей, от 1000 до 1499 граммов – 13 детей, от 1500 до 1999 граммов – 10 детей, от 2000 до 2500 граммов – 11 детей, более 2500 граммов – 20 детей. Оценка по шкале Апгар на 1 минуте жизни составляла 6 баллов (1 – 8 баллов) и на 5 минуте жизни - 7 баллов (3 – 9 баллов).

Состояние 42 детей (70%) при рождении расценивалось как тяжёлое. Тяжесть состояния была обусловлена наличием дыхательной недостаточности II-III степени, недостаточности кровообращения, нарушениями неврологического статуса. Всем этим детям в родильном зале был оказан полный комплекс первичной реанимационной помощи в соответствии с приказом Минздрава РФ №372 от 28.12.95 г. С первых минут жизни им проводился непрерывный мониторинг жизненно важных функций организма, и осуществлялась интенсивная терапия.

Состояние 18 детей (30%) в родильном зале было расценено как удовлетворительное, однако в течение последующих нескольких суток наблюдения их состояние ухудшилось за счет нарастания дыхательной недостаточности, неврологической симптоматики и/или появления признаков инфекционного токсикоза.

Основным клиническим диагнозом у 25 детей из 60 (41,7%) был «неонатальный сепсис», у 8 детей (13,3%) - генерализованные вирусно-бактериальные инфекции, а 27 у новорожденных детей (45%) - локализованные бактериальные инфекции.

Пневмония была диагностирована у 51 новорожденного ребенка (85%), энтероколит – у 27 детей (45%), менингоэнцефалит был документирован у 1 ребёнка (1,7%), инфекция мочевыводящих путей отмечалась у 5 детей (8,33%), гнойный конъюнктивит - у 6 детей (10%), омфалит и/или флебит пупочной вены - у 6 но-

ворожденных (10%). Кандидоз кожи и слизистых оболочек был документирован у 7 детей данной группы (11,7%).

Положительный результат гемокультуры был зарегистрирован у 14 из 60 новорожденных данной группы (23,3%) до назначения Ронколейкина[®], при этом в 11 гемокультурах из 14 (78,6%) был выявлен рост грамположительной флоры, в 2 гемокультурах (14,3%) – грамотрицательной, а в одной гемокультуре (7,1%) был отмечен рост грибов рода *Candida*.

Учитывая симптомы дыхательной недостаточности, 56 из 60 детей (93,3%) находились на ИВЛ, 1 ребёнок (1,7%) получал респираторную поддержку при помощи назального СРАР, 3 ребенка (5%) оксигенировались дополнительно при помощи кислородной палатки.

На фоне проводимой комплексной этиотропной (антибактериальной, противогрибковой) и патогенетической терапии в состоянии детей не было отмечено положительной динамики, и у всех них была зарегистрирована абсолютная лимфопения по общему анализу крови.

Критерием абсолютной лимфопении у новорожденных детей является количество лимфоцитов в периферической крови менее 3×10^9 /л на первой неделе жизни и менее 2×10^9 /л после 7-х суток жизни. Препарат Ронколейкин[®] вводили внутривенно капельно с использованием инфузионного насоса в течение 2 часов со скоростью не более 6 мл/час, 1 раз в сутки двукратно с интервалом 72 часа. Доза препарата Ронколейкин[®] для внутривенного введения вычислялась из расчета 50000-100000 МЕ/кг массы тела в сутки. Препарат Ронколейкин[®] разводили изотоническим раствором натрия хлорида (0,9%) из расчёта 5-10 мл/кг в сутки в зависимости от особенностей водно-электролитного обмена ребёнка.

При анализе клинической эффективности препарата Ронколейкин[®] при неонатальных инфекционных заболеваниях, осложнившихся развитием абсолютной лимфопении, было выявлено, что сразу после завершения курса иммунотерапии в клиническом состоянии детей групп А и Б были зарегистрированы статистически значимые различия (таблица 3). При неонатальных инфекциях с

абсолютной лимфопенией после окончания курса препарата Ронколейкин® количество детей, имевших пневмонию, нуждавшихся в проведении ИВЛ и полного парентерального питания, было статистически значимо меньше по сравнению с детьми, получившими только базисную терапию.

Таблица 3.

Сравнение клинических показателей у детей с неонатальными инфекциями, сопровождающимися лимфопенией, получивших и не получивших препарат Ронколейкин®

Показатель клинического состояния	Базисная терапия + Ронколейкин® (группа А, n= 85)		Базисная терапия (группа Б, n= 60)		Р, ТКФ
	п	%	п	%	
Пневмония	31	37,3	47	79,7	<0,001
ИВЛ	29	34,9	38	64,4	<0,001
Полное парентеральное питание	12	14,4	18	30,5	0,031
Полное энтеральное питание	12	14,4	2	3,4	0,048

При анализе показателей гемограммы после окончания курса препарата Ронколейкин®, абсолютное и относительное количество лимфоцитов становилось статистически значимо более высоким по сравнению с детьми, получавшими базисную терапию (U-test). В то же время у детей группы А отмечалось статистически значимое уменьшение нейтрофилёза и относительного количества сегментоядерных гранулоцитов по сравнению с группой Б, что свидетельствует об уменьшении интенсивности воспаления (таблица 4).

Таблица 4.

Показатели гемограммы у детей с неонатальными инфекциями, с абсолютной лимфопенией получавших и не получавших препарат Ронколейкин®

Параметр	Базисная терапия + Ронколейкин® (группа А, n= 85)	Базисная терапия (группа Б, n= 60)	P (U-test)
	Me [LQ; UQ]	Me [LQ; UQ]	
Нейтрофилы (%)	50 [41; 67]	59 [50; 70]	0,004
Сегментоядерные гранулоциты (%)	46 [39; 59]	55 [45; 64]	0,007
Лимфоциты (%)	37 [25; 44]	25 [16; 32]	<0,001
Лимфоциты ($\times 10^9/\text{л}$)	3,69 [2,62; 5,49]	3,12 [1,77; 4,6]	0,011

Об уменьшении интенсивности системного воспалительного ответа после включения препарата Ронколейкин® в комплексную терапию неонатальных инфекций, сопровождающихся абсолютной лимфопенией, свидетельствуют статистически значимые различия уровней провоспалительного цитокина ИЛ-8 у детей обеих групп сразу после окончания курса иммунотерапии (таблица 5).

Таблица 5.

Уровни ИЛ-8 в сыворотке крови детей с неонатальными инфекциями, с абсолютной лимфопенией, получавших и не получавших препарат Ронколейкин®

Параметр	Базисная терапия + Ронколейкин®, n=27	Базисная терапия, n=39	P (U-test)
	Me [LQ; UQ]	Me [LQ; UQ]	
Уровень ИЛ-8 (пг/мл)	34,8 [18,9; 94,8]	114 [42; 300]	0,0024

При этом уровень ИЛ-8 оставался достоверно более высоким в группе детей, получавших только базисную терапию, что может свидетельствовать о сохранении у них системной воспалительной реакции на фоне сохраняющихся очагов локализованной инфекции и бактериемии.

Ни в одном случае не было зарегистрировано побочных эффектов от введения препарата Ронколейкин® ни в виде гемодинамических нарушений, ни в виде аллергических или пирогенных реакций.

В соответствии с международными критериями оценки выживаемости при исследовании эффективности препаратов в клинической практике учитывали летальность в течение 28 суток, следующих за введением препарата Ронколейкин®. Показатель летальности в группе А составил 8% (7/85), а в группе Б - 20% (12/60) ($p=0,047$, ТКФ: OR=0,36 [0,13; 0,98]; RR=0,41 [0,17; 0,98]; NNT=9 [4; 214]). Было установлено, что все 19 умерших детей (7 умерших детей группы А и 12 умерших детей группы Б) имели стойкую абсолютную лимфопению. Среди детей обеих групп, имевших однократный эпизод абсолютной лимфопении, летальных исходов не отмечалось.

Таким образом, включение препарата Ронколейкин® в комплексную терапию тяжёлой инфекционной патологии у детей при развитии абсолютной лимфопении является патогенетически обоснованным, безопасным и эффективным. О **высокой клинической эффективности** препарата Ронколейкин® свидетельствуют снижение показателя летальности, сокращение длительности госпитализации детей в стационаре, сокращение длительности санации локализованных очагов инфекции и крови, нормализация показателей гемограммы, уменьшение интенсивности системного воспалительного ответа, которые статистически значимо отличались от таковых у детей, не получавших терапию препаратом Ронколейкин®.

При сравнении длительности пребывания в ОРИТН и ОПН детей, получавших и не получавших в комплексной терапии неонатальных инфекций иммуномодулирующей терапии, была выявлена статистически значимо меньшая длительность госпитализации

в ОПН детей с неонатальными инфекциями, сопровождающимися лимфопенией, в случае применения препарата Ронколейкин® (таблица 6).

Таблица 6.

Длительность госпитализации в ОРИТН и ОПН детей с неонатальными инфекциями, получивших и не получивших иммуномодулирующую терапию препаратом Ронколейкин®

Длительность госпитализации	Базисная терапия + Ронколейкин®, n=85	Базисная терапия, n=60	P, U-test
	Me [LQ; UQ]	Me [LQ; UQ]	
В ОРИТН (койко-дни)	16 [12; 18]	17 [12; 20]	0,811
В ОПН (койко-дни)	26 [18; 36]	31 [26; 55]	0,015

Летальность у детей с неонатальными инфекциями, сопровождающимися лимфопенией, получавших в комплексной терапии препарат Ронколейкин®, составила 8,2%, у детей, получавших только базисную терапию - 20%.

В Кубанском государственном медицинском университете (г. Краснодар) накоплен опыт клинического применения препарата Ронколейкин® в сочетании с антибактериальной терапией для лечения внутриутробных и врождённых пневмоний (ВУП) бактериального генеза у новорожденных (Никулин Л.А. с соавт., 2001; Каюмова Д.А., 2004, 2006).

В проведённом исследовании диагноз внутриутробной пневмонии выставлялся в первые сутки жизни на основании клинических и рентгенологических данных. Под наблюдением находились 73 доношенных новорожденных с ВУП, которые были разделены методом случайной выборки на две группы: I группа - n=32, II группа – n=41. Все дети получали комплексное базисное лечение, включавшее дыхательную, антибактериальную,

инфузионную и посиндромную терапию. В комплексную терапию детей I группы был включён Ронколейкин®. Контрольную группу составили 15 здоровых новорожденных (Каюмова Д.А., 2004, 2006).

Новорожденным детям I группы вводили 0,1 мг Ронколейкина®, растворённого в 1 мл 0,9% раствора NaCl, эндотрахеально через интубационную трубку струйно, дробно, по 0,5 мл при изменении положения тела сначала в правый, затем в левый бронх. Одновременно препарат вводили внутривенно в дозе 0,1 мг на 0,9% растворе NaCl в объеме 20 мл с добавлением 1 мл 5% сывороточного альбумина. Указанный объем вводили со скоростью 5 мл/ч так, чтобы общее время инфузии составило не менее 4 часов. Процедуру производили сразу при поступлении (в 1 сутки) и через 48 часов.

В условиях двухмесячного мониторинга за детьми отмечалось полная нормализация гематологических и иммунологических параметров в группе новорожденных, у которых в комплексном лечении внутриутробной пневмонии использовали системное и эндотрахеальное введение Ронколейкина®, в то время как в группе детей, находившихся на современной традиционной терапии, отмечалась нейтро- и лимфопения, сохранялись повышенные концентрации HLA-DR⁺ и CD16⁺ лимфоцитов, оставался низким коэффициент мобилизации в стимулированном NBT-тесте, что свидетельствовало о наличии антигенемии и формировании вторичных сочетанных дисфункциональных нарушений иммунной системы.

Использование сочетанного применения Ронколейкина® в комплексном лечении внутриутробной пневмонии, привело в сравнении с современной терапией к сокращению продолжительности ИВЛ в 3 раза, длительности и количества курсов антибактериальной терапии на 35% и 50% соответственно, снижению дозы внутривенных иммуноглобулинов на 75%, сокращению времени пребывания детей в отделении реанимации и интенсивной терапии на 33%, уменьшению сроков пребывания в стационаре, в среднем, на 6 суток, снижению летальности в 6 раз и заболеваемости в катамнезе в 3,7 раза, что имеет значительное экономическое и социальное значение (таблица 7), (Каюмова Д.А., 2004).

Таблица 7.

Сравнительная эффективность способов лечения новорожденных с внутриутробной пневмонией

Показатель	Эффективность лечения по группам (M±m, p)	
	I группа Базисная терапия + Ронколейкин® n=32	II группа Базисная терапия n=41
Длительность ИВЛ, сут.	2,3 ± 0,2 *	6,1±1,4
Длительность антибактериальной терапии, сут.	14,4 ±2,3 **	22,3 ± 5,3
Длительность инфузионной терапии, сут.	9,6 ± 1,2 **	14,2 ±0,7
Нормализация рентгенологической картины, сут.	14,7 ±2,1 *	19,6 ± 6.1
Начало стабильной прибавки массы тела, сут.	5,1 ±1,1 *	7,8 ± 0.9
Количество курсов АБ терапии	1.1 ±0,1 ***	2,6 ± 0,3
Пребывание в ОРИТ, сут.	5,5 ± 0,4 **	8,3 ± 0,7
Длительность пребывания в стационаре, сут.	17,3 ± 1,7 **	23,4 ±3,5
Летальность, % (n)	0,32 (1)	2,05 (5)
Хронизация процесса, %, (n)	0	26,8 (11)
Заболеваемость в катамнезе, %	21,8	80,5

*- достоверность различий между параметрами $p < 0,05$

** - достоверность различий между параметрами $p < 0,01$

Аналогичная схема лечения была применена и для лечения ВУП у недоношенных новорожденных (Никулин Л.А. с соавт., 2001).

Проведённое исследование показало, что применение Ронколейкина® в лечении врождённой пневмонии бактериального генеза является адекватным и эффективным средством стимулирующей и заместительной терапии.

ОЦЕНКА ЗАТРАТ НА ЛЕЧЕНИЕ НЕОНАТАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ

Для проведения данного исследования были проанализированы затраты на ведение пациентов с неонатальными инфекциями в ОРИТН и ОПН. Оценка данных затрат включала в себя затраты на медикаментозную терапию, затраты на «гостиничные услуги», мягкий инвентарь, на расходные материалы и затраты на кислород. Для оценки стоимости медикаментозной терапии в группах сравнения оценивалась базисная терапия и дополнительно затраты на иммуномодулирующий препарат (Ронколейкин®).

Был проведён расчёт стоимости ведения детей в ОРИТН и ОПН, получавших и не получавших в комплексной терапии неонатальных инфекций препарат Ронколейкин® (таблица 8).

Таблица 8.

Стоимость лечения одного пациента с неонатальными инфекциями, сопровождающимися лимфопенией, в зависимости от включения в комплексную терапию препарата Ронколейкин®

Схема лечения	С т о и м о с т ь (руб.)				
	базисной терапии	иммунных препаратов	всего курса терапии	базисной терапии в ОРИТН	терапии в ОПН
Базисная терапия + Ронколейкин®	145 334	1 084	146 418	88 479	56 855
Базисная терапия	161 798	-	161 798	94 008	67 789

Назначение иммуномодулирующего препарата Ронколейкин® в комплексной терапии неонатальных инфекций демонстрирует достоверное снижение летальности, длительности пребывания

в стационаре, сокращение суммарных затрат на ведение детей с лимфопенией в ОРИТН и ОПН на 10% (рис. 4).

При проведении анализа затраты – выгода (cost – benefit analysis) применение медицинской технологии с включением иммуномодулирующего препарата Ронколейкин® в комплексную терапию неонатальных инфекций, сопровождающихся лимфопенией, позволяет снизить расходы на ведение одного пациента на 40 936 руб.

С учётом результатов оценки косвенных затрат (недопроизведённый вклад в ВВП, выплаты пенсий по инвалидности) был произведен расчёт влияния иммуномодулирующей терапии препаратом Ронколейкин® в комплексной терапии неонатальных инфекций, сопровождающихся лимфопенией, на суммарные (прямые и косвенные) потери от инфекционных заболеваний (таблица 9).



Рис. 4. Клинико-экономическая эффективность лечения неонатальных инфекций с лимфопенией у детей в стационаре в зависимости от включения в терапию препарата Ронколейкин®

Таблица 9.

Косвенные затраты на ведение одного пациента с неонатальными инфекциями с лимфопенией в зависимости от включения в комплексную базисную терапию препарата Ронколейкин®

Параметр	Экономические затраты (руб.)	
	Базисная терапия + Ронколейкин®	Базисная терапия
Затраты на выплату пенсий по инвалидности	588 829	588 829
Недопроизведённый вклад в ВВП	2 253 478	4 648 948
Предотвращённый недопроизведённый вклад в ВВП: 2 395 470 руб. (4 648 948 руб. – 2 253 478 руб.)		

Предотвращённый ущерб недопроизведённого вклада в ВВП составляет 2 395 470 руб. на одного пациента с неонатальными инфекциями с лимфопенией, получившего в комплексной терапии препарат Ронколейкин®.

Общие потери, связанные с неонатальными инфекциями с лимфопенией представляют собой сумму прямых и косвенных затрат (таблица 10).

Предотвращённый ущерб от неонатальных инфекций с учётом прямых затрат и косвенных потерь с применением препарата Ронколейкин® в комплексной терапии неонатальных инфекций, сопровождающихся лимфопенией, составляет 2 436 406 руб.

Применение иммуномодулирующего препарата Ронколейкин® у новорожденных детей может расцениваться как затратно-сберегающая (cost-saving) технология, что позволяет рекомендовать её для более широкого применения в комплексной терапии неонатальных инфекций.

Таблица 10.

Экономические затраты на ведение одного пациента с неонатальными инфекциями с лимфопенией с учётом прямых и косвенных затрат в зависимости от включения в комплексную базисную терапию иммуномодулирующего препарата Ронколейкин®

Параметр	Экономические затраты (руб.)	
	Базисная терапия + Ронколейкин®	Базисная терапия
Стоимость стационарного лечения	365 518	406 454
Затраты на выплату пенсий по инвалидности	588 829	588 829
Недопроизведённый вклад в ВВП	2 253 478	4 648 948
Итоговая сумма затрат	3 207 825	5 644 231
Размер предотвращённого ущерба	2 436 406	-

Результаты клинических испытаний показали не только высокую эффективность препарата Ронколейкин®, но и безопасность его применения.

Таким образом, разработка подходов по оптимизации лечения и снижению стоимости ведения детей с неонатальными инфекциями, с одной стороны, и внедрение различных методов клинико-экономического анализа препаратов, с другой, имеют большое практическое значение как с позиции снижения суммарных затрат системы здравоохранения на лечение инфекционных заболеваний, так и с точки зрения совершенствования организации оказания неонатологической медицинской помощи и рентабельности системы здравоохранения в целом.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

При выявлении абсолютной лимфопении (менее $2 \times 10^9/\text{л}$) у детей с неонатальными инфекциями показано назначение рекомбинантного интерлейкина-2 человека (Ронколейкин®) в дозе 50000-100000 МЕ/кг массы тела 1 раз в сутки двукратно с интервалом 48-72 часа.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ашиткова Н.В. Оценка клинической эффективности Ронколейкина у новорожденных детей с осложнённым течением неонатального периода и абсолютной лимфопенией. / Н.В. Ашиткова, И.Г. Солдатова, М.В. Дегтярёва, Н.Н. Володин // Вопросы практической педиатрии. – 2008. – Том 3, № 5. – С. 9.
2. Ашиткова Н.В. Диагностическое и прогностическое значение лимфопенических состояний у новорожденных детей с осложнённым течением неонатального периода. / Н.В. Ашиткова, М.В. Дегтярёва, Н.Н. Володин, И.Г. Солдатова и др. // Педиатрия. – 2009. – Том 87, № 1. – С. 49-54.
3. Ашиткова Н.В. Эффективность препарата рекомбинантного интерлейкина-2 человека в терапии неонатального сепсиса и тяжёлых неонатальных инфекций. / Н.В. Ашиткова, Н.Н. Володин, М.В. Дегтярёва, И.Г. Солдатова и др. // Педиатрия. – 2009. – Том 87, № 3. – С. 80-86.
4. Ашиткова Н.В. Диагностическое и прогностическое значение лимфопении при неонатальных инфекциях. / Н.В. Ашиткова // Автореферат дисс. канд. мед. наук. – Москва, 2009. – 24 с.
5. Борисенко О.В. Клинико-экономический анализ // М., Ньюдиамед. - 2008. - 778 с.
6. Вельтищев Ю.Е., Зелинская Д.И. Детская инвалидность: медицинские и социальные аспекты, меры профилактики // М., Лекция для врачей. - 2000. – 68 с.
7. Володин Н.Н. Особенности иммунологической адаптации у новорожденных детей в норме, при респираторном дистресс-синдроме и при пневмонии бактериальной этиологии. / Н.Н. Володин, М.В. Дегтярева, Д.Н. Дегтярев и др. // Int. J. Immunorehabilitation. - 1999. - Vol. 1, No 1. - P. 82-91.
8. Володин Н.Н. Клиническая эффективность иммуномодулирующей терапии Ронколейкином в комплексном лечении неонатального сепсиса. / Н.Н. Володин, М.В. Дегтярёва, И.Г. Солдатова и др. // VII Всеросс. науч. форум «Дни иммунологии в Санкт-Петербурге». СПб., 2003. Материалы симп. «Эффективность Ронколейкина (интерлейкина-2) при лечении иммунодефицитов различной этиологии». - С. 48-50.

9. Володин Н.Н. Ронколейкин в в терапии гнойно-септических заболеваний у детей. / Н.Н. Володин, М.В. Дегтярёва, В.И. Гордеев, И.А. Тузанкина, М.Н. Смирнов, И.В. Бабаченко, Т.Б. Аболина, В.В. Погорельчук, Ж.И. Авдеева, Н.В. Ашиткова, С.А. Золотарёва // БИОпрепараты. – 2008. - № 1 (29). - С. 20-26.
10. Володин Н.Н. Особенности иммунных нарушений при инфекционных заболеваниях у новорожденных различного гестационного возраста и способы иммунокоррекции. / Н.Н. Володин, М.В. Дегтярёва, И.Г. Солдатова, Н.В. Ашиткова // Научно-практич. конф. «Старые» и «новые» инфекции у детей в современных условиях. Санкт-Петербург, 2011. Материалы. – С. 61-73.
11. Дегтярева М.В. Комплексное исследование противовоспалительных иммуноцитоклинов и функционального состояния лимфоцитов у новорожденных детей в норме и при патологии. / М.В. Дегтярева // Диссертация ... канд. мед. наук. – Москва, 1995. – 267 с.
12. Дегтярёва М.В. Принципы оценки иммунного статуса и иммунокоррекция у новорожденных детей. / М.В. Дегтярёва, И.Г. Солдатова, Н.Н. Володин // Лекции по педиатрии. – 2010. – Том 9. Иммунология. – С.106-126. / Под ред. В.Ф. Демина, С.О. Ключникова, И.Г. Козлова, А.П. Продеуса – РГМУ, Москва, 2010. – 320 с.
13. Дударева М.В. Патогенетические механизмы иммунной дисфункции у новорожденных с респираторными нарушениями. / М.В. Дударева. // Диссертация ... докт. мед. наук – Ростов-на-Дону, 2012. – 307 с.
14. Каюмова Д.А. Эффективность комплексного лечения новорожденных с внутриутробной пневмонией с использованием рекомбинантного интерлейкина-2 (ронколейкина). / Д.А. Каюмова // Автореферат дисс....канд. мед. наук. - Краснодар, 2004. – 22 с.
15. Каюмова Д.А. Цитокиновый и ферментативный спектр трахеобронхиального аспириата детей с внутриутробными пневмониями в условиях системного и местного лечения Ронколейкином. / Д.А. Каюмова, Р.А. Ханферян, Л.А. Никулин и др. // Цитокины и воспаление. – 2005. - Том 4, № 2. - С. 94.
16. Каюмова Д.А. Эффективность комплексного лечения новорожденных с внутриутробной пневмонией с использованием рекомбинантного ИЛ-2 – Ронколейкина. / Д.А. Каюмова, Е.В. Боровикова //

«Перспективы и пути развития неотложной педиатрии». Ежегодная междисциплинарная научно-практич. конф. стран СНГ. Санкт-Петербург, 2006. Материалы.

17. Куликов А.Ю., Литвиненко М.М. Теоретические основы нового метода фармакоэкономического анализа: «совместный анализ»// Фармакоэкономика. - 2009. - №2. – С. 15 - 19.
18. Никулин Л.А. Эффективность Ронколейкина в комплексной терапии врождённых пневмоний у недоношенных детей. / Л.А. Никулин, О.В. Боровиков, Л.А. Левченко, Е.В. Боровикова, Р.А. Ханферян // Медицинская иммунология. – 2001. - Том 3, № 1. - С. 95-98.
19. Омеляновский В.В. Анализ стоимости болезни - проблемы и пути решения. / В.В. Омеляновский, М.В. Авксентьева, Е.В. Деркач // Педиатрическая фармакология: научно-практический журнал Союза педиатров России. - 2011. - Том 8, № 3. - С. 6-12.
20. Самсыгина Г.А. Современные подходы к лечению сепсиса новорожденных. / Г.А. Самсыгина // Педиатрия. – 2010. – Том 89, № 1. – С. 109-115.
21. Солдатова И.Г. Применение Ронколейкина в комплексной терапии неонатального сепсиса. / И.Г. Солдатова, М.В. Дегтярёва, Н.Н. Володин, Е.А. Гордеева, А.С. Симбирцев, А.М. Ищенко, А.В. Жахов, С.А. Синева // Вопросы гематологии/онкологии и иммунологии в педиатрии. – 2003. - Том 2, № 1. - С. 62-65.
22. Солдатова И.Г. Оптимизация оказания медицинской помощи детям с неонатальными инфекциями. / И.Г. Солдатова // Автореферат дисс. ... докт. мед. наук – Москва, 2011. – 57 с.
23. Таболин В.А. Иммунокоррекция при бактериальных инфекциях у новорожденных детей: реальность и перспективы. / В.А. Таболин, Н.Н. Володин, М.В. Дегтярёва, К.К. Бахтиян, Г.А. Асмолова, М.А. Бедианидзе // Intern. J. Immunorehabilitation – 1998. - № 10. - С. 174-181.
24. Титов Л.П. Особенности строения, развития и функционирования иммунной системы детского организма. / Л.П. Титов, Е.Ю. Кирильчик, Т.А. Канашкова // Медицинские новости. – 2009. – №5. – С. 7-16.
25. Хаертынов Х.С. Современные подходы к лечению неонатального сепсиса. / Х.С. Хаертынов, М.А. Сатрутдинов, Е.А. Агафонова // Вестник современной клинической медицины. – 2013. – Том 6, вып. 6. – С. 95.

26. Шабалов Н.П., Иванов Д.О., Шабалова Н.Н. Сепсис новорожденных. / Н.П. Шабалов, Д.О. Иванов, Н.Н. Шабалова // Новости фармакотерапии. - 2000. - Том 7. - С. 62 – 69.
27. Шабалов Н.П. Неонатология: учебное пособие: в 2 т. /Н.П. Шабалов. – М: МЕДпресс-информ, 2004. – 640 с.
28. Andrews A. Recombinant cytokines as immunological adjuvants. // Immunology and Cell Biology. – 2003. – V. 71. – P. 367 – 379.
29. Ashitkova N.V. Diagnostic and prognostic role of lymphopenia in critically ill newborns in neonatal intensive care unit (NICU). / N.V. Ashitkova, I.G. Soldatova, M.V. Degtyareva, N.N. Volodin // The Journal of maternal-fetal & neonatal medicine. – 2010. - Vol. 23. – Suppl. 1. – P. 395.
30. Belz G., Masson F. Interleukin-2 Tickle T Cell Memory. // Immunity. – 2010. - V. 29. - P. 8 - 12.
31. Degtyareva M.V. Efficacy of human interleukin-2 (Roncoleukin) in treatment of severe neonatal bacterial infection complicated with lymphopenia. / M.V. Degtyareva, N.V. Ashitkova, L.L. Pankratyeva, I.G. Soldatova, N.N. Volodin // The Journal of maternal-fetal & neonatal medicine. – 2010. - Vol. 23. – Suppl. 1. – P. 639.
32. Degtyareva M.V. Indication and efficacy of human recombinant interleukin-2 (Roncoleukin®) / M.V. Degtyareva, N.V. Ashitkova, L.L. Pankratyeva, I.G. Soldatova, N.N. Volodin //Advances in perinatal medicine. Spain. Granada, 2010. Proceedings. – P. 1269.
33. Degtyareva M.V. Clinical efficacy and cost-effectiveness of human recombinant interleukin-2 in neonatal infections. / M.V. Degtyareva, L.L. Pankratyeva et al. // The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine. - June 2012. - C.55-56.
34. Haque K. Year book of Intensive Care and Emergency Medicine. // In: Vincent J L. Springer. – 2007. - P. 55 - 68
35. Hotchkiss R., Osmon S., Chang K., Wagner T., Coopersmith C., Karl I. Accelerated lymphocyte death in sepsis occurs by both the death receptor and mitochondrial pathways. // J Immunol. – 2005. – V. 174. – P. 110 – 118.
36. Hotoura E., Giapros V., Kostoula A., Spirou P., Andronikou S. Tracking Changes of Lymphocyte Subsets and Pre-inflammatory Mediators in Full-term Neonates with Suspected or Documented Infection. // Scandinavian

37. Jordan J., Durso M., Butchko A., et al. Evaluating the near-term infant for early onset sepsis: progress and challenges to consider with 16rDNA polymerase chain reaction testing. // *J Mol Diagn.* – 2006. – V. 8, №3. – P. 357 - 363.
38. Mikhailova A., Belevskaya R., Kalyuzhnaya M., Fonina L., Liashenko V., Petrov R. Myelopeptide-2 recovers interleukin-2 synthesis and interleukin-2 receptor expression in human T lymphocytes depressed by tumor products or measles virus. // *J Immunother.* – 2006. – V. 29. – P. 306 - 312.
39. Ng P., Li K., Wong R., Chui K., Wong E., Li G., and Fok T. Proinflammatory and anti-inflammatory cytokine responses in preterm infants with systemic infections. // *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* – 2003. – V. 88, №3. - P. 209 – 213.
40. Olejniczak K., Kasprzak A. Biological properties of interleukin 2 and its role in pathogenesis of selected diseases-a review. // *Med Sci Monit.* – 2008. - V. 14. –P. 179 - 189.
41. Rajaratnam J., Marcus J., Flaxman A., Wang H., Levin-Rector A., Dwyer L., Costa M., Lopez A., Murray C. Neonatal, postneonatal, childhood, and under-5 mortality for 187 countries, 1970-2010: a systematic analysis of progress towards Millennium Development Goal 4. // *Lancet.* – 2010.- V. 375. – P. 1988 - 2008.
42. Stoll B., Gordon T., Korones S., Shankaran S., Tyson J., Bauer C., et al. Early-onset sepsis in very low birth weight neonates: a report from the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. // *J Pediatr.* – 1996. – V. 129. – P. 72 - 80.
43. Stoll B., Hansen N., Adams-Chapman I., Fanaroff A., Hintz S., Vohr B., et al. Neuro development and growth impairment among extremely low birth-weight infants with neonatal infections. // *JAMA.* – 2004. – V. 292. – P. 2357 – 650.
44. Stoll B., Hansen N., Sánchez P., Faix R. et all. Early onset neonatal sepsis: the burden of group B Streptococcal and E. coli disease continues. // *Pediatrics.* – 2011. - V. 127, №5. – P. 817 – 826.
45. Stoll G., Jander S., Schroeter M. Detrimental and beneficial effects of injury-induced inflammation and cytokine expression in the nervous system. // *Adv Exp Med Biol.* – 2002. – V. 513. – P. 87 – 113.

46. Vergnano S., Sharland M., Kazembe P., Mwansambo C., Heath P. Neonatal sepsis: an international perspective. // Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. – 2005. – V. 90. – P. 220 – 224.
47. Volodin, N.N. Evidence-based immunotherapeutical approaches in treatment of severe neonatal bacterial infections. / N.N. Volodin, I. G. Soldatova, M.V. Degtyareva // ISEH 37th Annual Scientific Meeting. - Boston, MA, USA. - Abstract Supplement. - Experimental Hematology. – 2008. – Vol. 36, Suppl. 1 (S1-S99). - S91.
48. Waldmann T. The IL-2/IL-15 receptor systems: targets for immunotherapy. // J Clin Immunol. – 2002. – V. 22, №2. – P. 51 - 56.

ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России
Кафедра неонатологии ФУВ

Дегтярёва М.В., Байбарина Е.Н., Солдатова И.Г., Ашиткова Н.В.

Интерлейкин-2: опыт клинического применения в неонатологии

Пособие для врачей

Подписано в печать 28.03.2014
Бумага офсетная. Формат 60х90 1/8
Гарнитура Minion Pro. Печать офсетная. Усл. печ. л. 3,5
Тираж 1000 экз. Заказ № 2803/14

Издательство «Ультра Принт»
199155, г. С-Пб, пер. Декабристов, д. 7, литер Н
Отпечатано в типографии «Ультра принт»
199155, г. С-Пб, пер. Декабристов, д. 7, литер Н

