

ИММУНОКОРРЕКЦИЯ БАКТЕРИАЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ С ДЫХАТЕЛЬНЫМИ РАССТРОЙСТВАМИ

Кафедра педиатрии с курсом неонатологии ФПК и ППС ГБОУ ВПО КубГМУ Минздрава России,
Россия, 350063, г. Краснодар, ул. Седина, 4,
тел. +7 (903) 451-10-46. E-mail: kafpedneonatal@yandex.ru

Респираторный дистресс-синдром (РДС) является одной из основных причин заболеваемости новорожденных высокого риска в раннем неонатальном периоде и во многом определяет уровень детской смертности.

Целью настоящего исследования явилась оценка характера функционирования системы НГ и возможности иммунокоррекции их дефектов с помощью ликопида на основе клинико-иммунологического анализа новорожденных с РДС, находящихся на длительной ИВЛ. Было выявлено, что у новорожденных с РДС, находящихся на ИВЛ, имеют место достоверные изменения функциональной активности системы нейтрофильных гранулоцитов, зависящие от гестационного возраста ребенка и длительности ИВЛ. Функциональное зондирование НГ в фазе реконвалесценции новорожденных с РДС позволило выявить лишь тенденцию к восстановлению изучаемых показателей, более выраженную в группе доношенных детей. Профилактическое применение ликопида у новорожденных с РДС со 2–3-х суток жизни позволяет устранить дефекты функционирования НГ во всех клинических группах и существенно снизить частоту развития гнойно-воспалительных осложнений (в среднем на 30%), улучшить качество лечения и уменьшить риск хронизации процесса.

Ключевые слова: иммуномодулирующая терапия, респираторный дистресс-синдром, новорожденные, нейтрофильные гранулоциты.

**E. I. KLESHENKO, M. G. KULAGINA, D. A. KAYUMOVA,
E. P. APALKOVA, E. V. BOROVIKOVA, L. M. KRAVCHENKO**

IMMUNOTHERAPY OF BACTERIAL COMPLICATIONS OF NEWBORNS WITH RESPIRATORY DISORDERS

Department of pediatrics with neonatology course FQI and PST GBOU VPO KubGMU Ministry of health of Russia,
Russia, 350063, Krasnodar, 4 Sedina str., tel. +7 (903) 45-11-046. E-mail: kafpedneonatal@yandex.ru

Respiratory distress syndrome (RDS) is a major cause of morbidity of newborns of high-risk in early neonatal period and largely determines the rate of infant mortality.

The purpose of this research was the assessment of the NG system functioning character and the possibility of immunotherapy of their defects using Likopid based on clinical and immunological analysis of infants with RDS who are on artificial lung ventilation. It was found that infants with RDS on ALV, have significant changes in the functional activity of neutrophilic granulocytes, depending on gestational age and duration of ALV. Functional intubation of NG in the phase of reconvalescence of infants with RDS allowed to reveal a tendency to restoration of the studied parameters, more significant in the group of full-term infants. Preventive use of Likopid for infants with RDS since 2–3 days of life allows to eliminate defects of NG functioning in all clinical groups, and significantly reduce the frequency of pyoinflammatory complications progression (average 30%), improve the quality of care and reduce the risk of chronization process.

Key words: immuno-modulating therapy, respiratory distress syndrome, newborn, neutrophilic granulocytes.

Введение

Респираторный дистресс-синдром (РДС) является одной из основных причин заболеваемости новорожденных высокого риска в раннем неонатальном периоде и во многом определяет уровень детской смертности [3, 4, 10, 12]. Метод искусственной вентиляции легких (ИВЛ) позволяет снизить летальность среди этих детей, но в дальнейшем они подвержены хроническим бронхолегочным заболеваниям, бронхолегочной дисплазии (БЛД), вирусно-бактериальным инфекциям. Инфекционно-воспалительные осложнения, развивающиеся на фоне продленной ИВЛ у новорожденных с тяжелыми дыхательными нарушениями, являются одной из основных причин смерти у этих детей, а у выживших определяют риск формирования хронической бронхолегочной патологии [3, 4, 12]. Развитие тяжелых

форм инфекционных осложнений наблюдается у детей с недостаточностью иммунной системы, выявляемой с рождения и сохраняющейся на фоне ИВЛ и в поствентиляционном периоде [4], что определяет необходимость поиска методов иммунопрофилактики тяжелых бактериальных инфекций у этой категории больных.

Сведения о системе нейтрофильных гранулоцитов (НГ) как о символе нарушений резервных возможностей иммунного гомеостаза придают особую значимость их оценке при РДС у новорожденных, находящихся на длительной ИВЛ. Это позволяет выявить их особенности функционирования при РДС и определить возможную патогенетическую роль НГ в формировании инфекционных осложнений ИВЛ, а также выбор наиболее адекватной иммунокоррекции. В этой связи существенный интерес представляет ликопид как

синтетический аналог мурамилдипептида, сочетающий отсутствие токсичности с высокой иммуномодулирующей активностью [7].

Цель исследования – на основе клинико-иммунологического анализа новорожденных с РДС, находящихся на длительной ИВЛ, оценить характер функционирования системы НГ и возможности иммунокоррекции их дефектов с помощью ликопида.

Материалы и методы исследования

Обследовано 117 новорожденных с тяжелым РДС, перенесших в неонатальном периоде длительную ИВЛ, и проанализированы анамнестические сведения, в том числе истории родов их матерей.

Доношенных детей было 45, недоношенных – 72, с гестационным возрастом (ГВ) от 29 до 37 недель и массой тела от 1180 до 2750 г. Группу сравнения составили 30 новорожденных детей без дыхательных нарушений: 15 доношенных и 15 «условно здоровых недоношенных» с ГВ $35,6 \pm 0,33$ недели, массой тела $2478,0 \pm 72,5$ г. Распределение обследованных детей с РДС на группы осуществлялось с учетом ГВ и длительности ИВЛ: 1-я группа – 45 доношенных новорожденных (4 детей с РДС 1-го типа и 41 новорожденный с РДС 2-го типа), из которых у 31 (69%) ребенка развилась нозокомеальная пневмония, 15 детям был назначен ликопид; 2-я группа – 23 недоношенных новорожденных с ГВ 37–35 недель (5 детей с РДС 2-го типа и 18 детей – с РДС 1-го типа), причем у 17 (74%) детей развилась пневмония, ликопид назначался 9 новорожденным; 3-я группа – 29 недоношенных новорожденных с ГВ 34–32 недели, причиной РДС у кото-

рых были частичные ателектазы легких и болезнь гиалиновых мембран, 12 детям был назначен ликопид; 4-я группа – 20 детей с РДС 1-го типа с ГВ 31–29 недель; из них 9 новорожденным был назначен ликопид. Средняя длительность проведения ИВЛ в 1-й группе составила $5,6 \pm 0,5$ суток, во 2-й группе – $6,2 \pm 0,9$ суток, в 3-й группе – $14,1 \pm 3,1$ суток и в 4-й группе – $15,4 \pm 2,3$ суток.

Оценку функций НГ проводили дважды: в острый период (1–2-е сутки), что совпадало с началом проведения ИВЛ, и при выписке ребенка из стационара. При этом исследовалось состояние рецепторного аппарата по количеству клеток, экспрессирующих CD11b-, CD16-, CD25-, CD95-антигены (А. В. Филатов, в модификации И. В. Нестеровой и соавт., 1992). Поглощающую (ФАН, ФЧ, ФИ) и переваривающую (ИП, ИППА, % П) способность НГ оценивали по отношению к *Staphylococcus aureus*, штамм 209 по И. В. Нестеровой и соавт. (1992). Активность микробицидной системы НГ – в спонтанном и стимулированном NBT-тестах (И. В. Нестерова и соавт., 1992), по уровню содержания антимикробных катионных белков (КБ) (В. М. Пигаревский, 1979) и активности миелопероксидазы (МП) – по Sato (1928).

Результаты исследования

Исследование основных показателей фагоцитарной и микробицидной функций НГ при РДС у новорожденных показало наличие их существенных дефектов, глубина которых зависела от ГВ ребенка. В частности, у новорожденных с ГВ 38–40 недель РДС сопровождался достоверным возрастанием как общего количества лейкоцитов, так и доли НГ среди них (табл.1). Наряду с

Таблица 1

Характер изменений относительных показателей рецепторного аппарата нейтрофилов новорожденных детей с РДС при традиционной терапии и сочетанной с ликопидом ($M \pm m$, p)

Группа	Подгруппа	L ($\times 10^9$ /л)	НГ (абс.)	CD11b (+)- НГ (%)	CD16 (+)- НГ (%)	CD25 (+)- НГ (%)	CD95 (+)- НГ (%)
Контроль 1	1–3-и сутки	$12,91 \pm 1,9$	$6,70 \pm 1,02$	$33,86 \pm 2,0$	$35,49 \pm 1,7$	$7,6 \pm 0,6$	$7,8 \pm 0,3$
Контроль 2	7–10-е сутки	$9,30 \pm 0,68$	$3,57 \pm 0,14$	$34,45 \pm 1,36$	$33,89 \pm 1,14$	$8,52 \pm 0,42$	$8,17 \pm 0,48$
1-я группа, ГВ 38–40 недель	1. РДС	$15,08 \pm 1,10$	$10,41 \pm 1,08^{**}$	$12,25 \pm 0,42^{***}$	$12,99 \pm 0,46^{***}$	$26,34 \pm 1,09^{***}$	$27,01 \pm 0,70^{***}$
	2. Ликопид	$10,46 \pm 1,10$	$3,10 \pm 0,55$	$33,53 \pm 1,90$	$30,79 \pm 2,88$	$11,81 \pm 0,63^v$	$10,31 \pm 1,90$
	3. ТТ	$7,82 \pm 0,42$	$2,40 \pm 0,28^{vv}$	$31,06 \pm 1,03^v$	$28,76 \pm 0,96^{vv}$	$11,91 \pm 0,80^{vv}$	$10,59 \pm 0,63^{vv}$
2-я группа, ГВ 35–37 недель	1. РДС	$13,32 \pm 1,10$	$9,02 \pm 0,60^*$	$11,50 \pm 0,68^{***}$	$11,16 \pm 1,00^{***}$	$25,38 \pm 1,10^{***}$	$24,50 \pm 1,90^{***}$
	2. Ликопид	$8,90 \pm 0,70$	$2,83 \pm 0,16^v$	$33,05 \pm 1,30$	$32,77 \pm 2,20$	$9,70 \pm 0,90$	$10,06 \pm 0,67$
	3. ТТ	$7,6 \pm 0,49^v$	$2,56 \pm 0,22^{vv}$	$29,92 \pm 2,46$	$29,09 \pm 2,40$	$11,57 \pm 1,30^v$	$11,54 \pm 1,20^v$
3-я группа, ГВ 34–32 недели	1. РДС	$12,90 \pm 1,50$	$7,46 \pm 0,77$	$11,43 \pm 0,67^{***}$	$12,13 \pm 0,73^{***}$	$21,88 \pm 1,12^{***}$	$23,65 \pm 1,15^{***}$
	2. Ликопид	$9,10 \pm 0,60$	$2,49 \pm 0,35^v$	$31,30 \pm 2,00$	$29,70 \pm 2,00$	$8,50 \pm 1,50$	$9,30 \pm 0,90$
	3. ТТ	$8,90 \pm 0,90$	$1,93 \pm 0,19^{vv}$	$29,86 \pm 3,08$	$27,80 \pm 1,70^{vv}$	$10,85 \pm 1,24$	$10,40 \pm 1,30$
4-я группа, ГВ 31–28 недель	1. РДС	$8,30 \pm 0,60^*$	$4,89 \pm 1,24$	$11,50 \pm 1,00^{***}$	$11,43 \pm 0,70^{***}$	$30,13 \pm 2,70^{***}$	$28,27 \pm 2,50^{***}$
	2. Ликопид	$7,74 \pm 0,50^v$	$2,77 \pm 0,20^v$	$32,30 \pm 1,40$	$24,08 \pm 3,10^v$	$9,01 \pm 1,20$	$10,06 \pm 1,20$
	3. ТТ	$8,40 \pm 1,95$	$2,52 \pm 0,11^{vv}$	$18,46 \pm 1,30^{vv}$	$21,01 \pm 0,70^{vv}$	$19,70 \pm 1,50^{vv}$	$14,60 \pm 1,40^{vv}$

Примечание: РДС – респираторный дистресс-синдром (до лечения); ТТ – традиционная терапия; ликопид – ТТ с включением в ТТ ликопида;

* – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ – достоверные отличия от контроля 1;

^v – $p < 0,05$; ^{vv} – $p < 0,01$; ^{vvv} – $p < 0,001$ – достоверные отличия от контроля 2.

этим имела место стимуляция абсолютного количества активно-фагоцитирующих клеток (ФАН) и их переваривающей способности ($p < 0,01$). Сходный характер изменений наблюдался при оценке абсолютного содержания НГ (табл. 1, 2). Показано, что РДС у новорожденных характеризовался достоверным снижением относительного содержания CD11b (+)-НГ, наиболее выраженным у недоношенных детей (табл. 1). Аналогичные изменения отмечены и при анализе количества цитотоксических CD16 (+)-НГ, в то время как уровень содержания НГ, экспрессирующих рецепторы к ИЛ-2 (CD25 (+)-НГ), был в среднем в 3 раза выше у новорожденных детей с РДС независимо от ГВ. Между тем у глубоко недоношенных детей (4-я группа) относительное содержание CD25 (+)-НГ было еще более высоким, чем у доношенных детей. При анализе проапоптотических НГ, экспрессирующих CD95-антигены, был выявлен сходный характер изменений, который позволяет предполагать наличие позитивной активации НГ с сокращением сроков их жизни при данной патологии у детей (табл. 1).

При оценке показателей NBT-теста в данной клинической группе наблюдалось снижение величины среднего цитохимического индекса (СЦИ) и процента

как в спонтанном, так и в стимулированном NBT-тесте в среднем на 80% ($p < 0,01$) и уровня содержания КБ. Необходимо отметить, что наибольшая депрессия содержания КБ в цитоплазме НГ имела место при ГВ 34–32 недели и коррелировала с достоверным снижением % ФПК и СЦИ в стимулированном NBT-тесте и величиной КМ. Между тем наиболее высокая среди сравниваемых групп активность МП ($1,97 \pm 0,08$) может обуславливать отсутствие нарушений в переваривающей способности НГ в данной группе.

Таким образом, установлено, что при РДС у новорожденных наблюдаются достоверные изменения в системе НГ, которые могут носить разнонаправленный характер в зависимости от ГВ: от выраженной стимуляции оксидазной биоцидности и фагоцитарной активности (у доношенных детей с РДС) до достоверных дефектов микробицидности при дополнительной антигенной нагрузке *in vitro* с нарушением процессов поглощения и переваривания объектов фагоцитоза (при глубокой степени недоношенности). Кроме того, что активность МП при РДС не зависит от ГВ и характеризуется значительно более высокими значениями, чем в сравниваемой контрольной

Таблица 2

Характер изменений фагоцитарной функции нейтрофилов новорожденных детей с РДС при традиционной терапии и сочетанной с ликолипидом ($M \pm m$, p)

Группа	Под-группа	% ФАН	ФАН абс.	ФИ	ФЧ	% П	ИП	ИППА
Контроль 1	1–3-и с.	51,1 $\pm$ 1,9	3343,5 $\pm$ 282,5	2,3 $\pm$ 0,15	4,7 $\pm$ 0,24	58,4 $\pm$ 1,7	1,3 $\pm$ 0,06	193,0 $\pm$ 7,8
Контроль 2	7–10-е с.	48,7 $\pm$ 0,9	1622,0 $\pm$ 98,0	2,15 $\pm$ 0,04	4,4 $\pm$ 0,09	65,4 $\pm$ 1,06	1,41 $\pm$ 0,04	109,0 $\pm$ 5,1
1-я группа, ГВ 38–40 недель	1-я	45,2 $\pm$ 1,4*	4923,0 $\pm$ 303,0***	1,9 $\pm$ 0,1*	4,09 $\pm$ 0,18*	55,9 $\pm$ 1,4	1,09 $\pm$ 0,05*	235,1 $\pm$ 14,6*
	2-я	49,4 $\pm$ 1,5	1837,8 $\pm$ 315,1	2,5 $\pm$ 0,2 ^v	5,14 $\pm$ 0,47	64,3 $\pm$ 4,6	1,6 $\pm$ 0,1 ^v	107,32 $\pm$ 19,8
	3-я	48,4 $\pm$ 1,8	1138,0 $\pm$ 130,0 ^v	1,8 $\pm$ 0,1 ^v	4,0 $\pm$ 0,2	64,4 $\pm$ 2,0	1,1 $\pm$ 0,07 ^{vv}	69,8 $\pm$ 6,9 ^{vv}
2-я группа, ГВ 35–37 недель	1-я	46,1 $\pm$ 1,6*	4227,3 $\pm$ 391,4*	1,8 $\pm$ 0,1*	4,1 $\pm$ 0,15*	56,5 $\pm$ 2,12	1,05 $\pm$ 0,07*	233,6 $\pm$ 13,7*
	2-я	44,0 $\pm$ 1,4 ^v	1232,0 $\pm$ 122,1 ^v	2,07 $\pm$ 0,1	4,7 $\pm$ 0,18	61,1 $\pm$ 2,2	1,26 $\pm$ 0,09	78,06 $\pm$ 19,7
	3-я	42,5 $\pm$ 3,9	1004,9 $\pm$ 194,3 ^v	1,5 $\pm$ 0,23 ^v	3,8 $\pm$ 0,61	59,9 $\pm$ 3,47	0,93 $\pm$ 0,11 ^{vv}	69,48 $\pm$ 7,6 ^{vv}
3-я группа, ГВ 34–32 недели	1-я	41,9 $\pm$ 1,5***	3629,6 $\pm$ 360,0	1,6 $\pm$ 0,1**	3,7 $\pm$ 0,16***	54,05 $\pm$ 2,4	0,9 $\pm$ 0,07***	218,9 $\pm$ 23,0
	2-я	50,6 $\pm$ 1,2	1223,4 $\pm$ 273,3	2,5 $\pm$ 0,21 ^v	4,9 $\pm$ 0,43	64,28 $\pm$ 2,52	1,6 $\pm$ 0,12	70,7 $\pm$ 16,11*
	3-я	40,9 $\pm$ 2,3 ^v	791,0 $\pm$ 90,6 ^{v,15}	1,6 $\pm$ 0,1 ^{vv}	3,8 $\pm$ 0,21 ^v	52,69 $\pm$ 2,7 ^{vv}	0,89 $\pm$ 0,12 ^{vv}	44,6 $\pm$ 5,9 ^{vv}
4-я группа, ГВ 31–28 недель	1-я	38,7 $\pm$ 0,4***	2092,2 $\pm$ 419,0*	1,5 $\pm$ 0,13***	3,6 $\pm$ 0,31*	55,1 $\pm$ 0,95	0,8 $\pm$ 0,09***	130,0 $\pm$ 17,7*
	2-я	45,4 $\pm$ 2,4	1227,7 $\pm$ 128,1 ^v	1,9 $\pm$ 0,46	4,09 $\pm$ 0,79	62,14 $\pm$ 3,30	1,3 $\pm$ 0,27	78,45 $\pm$ 10,7 ^v
	3-я	40,0 $\pm$ 0,7 ^{vv}	747 $\pm$ 67,7 ^{v,22}	1,4 $\pm$ 0,01 ^{vv}	3,5 $\pm$ 0,05 ^{vv}	51,6 $\pm$ 1,44 ^{vv}	0,7 $\pm$ 0,03 ^{vv}	42,0 $\pm$ 4,3 ^{vv}

Примечание: 1 – первое исследование, начало проведения ИВЛ; 2 – после иммунокоррекции ликолипидом
3 – после традиционного лечения

* – $p \leq 0,05$ ** – $p \leq 0,01$ *** – $p \leq 0,001$ – достоверность различий с контролем 1

^v – $p < 0,05$; ^{vv} $p < 0,01$; ^{vvv} $p < 0,001$ – достоверные различия с контролем 2

формазанпозитивных клеток (% ФПК), однако это не отразилось на коэффициенте мобилизации (КМ), величина которого была даже на 47% выше, чем в соответствующем возрастном контроле (табл. 3). Активность МП была также высока, в то время как уровень содержания неферментных КБ в НГ был существенно снижен. По мере сокращения сроков гестации выраженность нейтрофильной реакции и стимуляции фагоцитарной функции снижалась. При этом при наименьшем сроке гестации – 31–28 недель имели место достоверное снижение ФАН абс. и ИППА, резкая депрессия количества ФПК

группе (на 27–38%), что также свидетельствует об усиленном кислород-зависимом метаболизме при РДС у новорожденных. Значительное образование активных форм кислорода (АФК) между тем представляет опасность для окружающих тканей и может играть важную роль в дальнейшем развитии воспалительной реакции. В частности, известно, что быстрая и сильная активация фагоцитарной функции с образованием АФК в неонатальном периоде может приводить к повреждению собственных тканей и развитию патологического процесса [5]. При этом в такой

Изменение показателей микробицидной функции нейтрофильных гранулоцитов новорожденных с РДС и длительной ИВЛ, находящихся на традиционном лечении и иммунокоррекции ликолипидом ($M \pm m$, p)

Группа	Под-группа	СЦИ сп.	СЦИ ст.	% ФПК сп.	% ФПК ст.	КМ	КБ (СЦИ)	МП (СЦИ)
РДС-1, ГВ 38–40 неделя	РДС ТТ+лик. ТТ	0,47±0,06* 0,80±0,13 0,65±0,06	0,65±0,05** 0,91±0,07 0,66±0,07 ^{vv}	3,40±0,55** 11,40±1,20 ^v 13,60±2,15	12,03±1,70** 21,40±1,60 ^{vv} 16,27±2,71 ^{vvv}	3,79±0,84 1,80±0,39 1,27±0,24 ^{vv}	0,17±0,06*** 0,79±0,03 0,61±0,1	1,96±0,11** 1,43±0,15 1,93±0,12 ^v
РДС-2, ГВ 35–37 неделя	РДС ТТ+лик. ТТ	0,60±0,11 0,73±0,07 0,53±0,08 ^v	0,76±0,11 0,94±0,16 0,82±0,14	6,90±1,80* 15,10±1,40 9,00±2,26 ^v	16,80±4,05* 32,30±3,15 28,70±4,65	2,25±0,58 2,30±0,16 2,87±0,35	0,09±0,06*** 0,76±0,15 0,47±0,1 ^v	1,80±0,14* 1,69±0,37 1,91±0,15 ^v
РДС-3, ГВ 34–32 недели	РДС ТТ+лик. ТТ	0,56±0,10 0,48±0,05 ^v 0,38±0,01 ^{vv}	0,58±0,09** 1,02±0,15 0,91±0,17	6,57±1,60* 13,16±1,20 7,86±2,23 ^v	8,18±1,39*** 32,40±6,30 27,20±6,00	1,75±0,39 2,50±0,70 2,69±0,74	0,05±0,01*** 0,82±0,19 0,79±0,16	1,97±0,08*** 1,58±0,11 1,88±0,24 ^v
РДС-4, ГВ 31–29 неделя	РДС ТТ+лик. ТТ	0,31±0,04** 0,31±0,04 ^{vv} 0,54±0,06 ^v	0,66±0,15* 0,55±0,08 ^{vv} 0,30±0,07 ^{vvv}	3,35±0,90** 6,2±2,1 ^v 2,70±0,30 ^{vvv}	8,25±2,75*** 12,40±3,00 ^{vv} 1,98±0,26 ^{vvv}	2,18±0,50 2,28±0,68 0,80±0,15 ^{vvv}	0,08±0,03*** 0,77±0,10 0,52±0,1 ^v	1,81±0,09** 1,53±0,09 1,32±0,08 ^v
Контроль 1	1–2-е сут.							
Контроль 2 (здоровые)	8–10-е сут.	0,71±0,12 0,79±0,12	1,08±0,14 1,18±0,14	15,30±3,70 18,92±4,61	32,80±5,80 36,80±5,80	2,57±0,38 2,15±0,23	0,81±0,15 0,90±0,16	1,43±0,15 1,57±0,17

Примечание: * – $p \leq 0,05$; ** – $p \leq 0,01$; *** – $p \leq 0,001$ – достоверность различий с контролем 1;

^v – $p < 0,05$; ^{vv} – $p < 0,01$; ^{vvv} – $p < 0,001$ – достоверность различий с контролем 2;

ТТ – традиционная терапия; лик. – ликолипид.

патологической активации определенную усугубляющую роль может играть использование длительной ИВЛ и высоких концентраций кислорода. Известно, в частности, что развитие гнойно-некротического трахеобронхита и пневмонии является наиболее частым осложнением у детей с РДС на фоне пролонгированной ИВЛ [14]. Это считается результатом прямой «окислительной атаки» на клеточные структуры активных радикалов кислорода и запуска серий реакций, непосредственно способствующих поражению легких с развитием легочной гипертензии и инфекционных осложнений [13, 10]. Проведение традиционной терапии (ТТ) у новорожденных исследуемых клинических групп позволило обнаружить существенные дефекты в системе НГ, носящие несколько иной характер. В частности, после ТТ и длительной ИВЛ в группе доношенных детей отмечалась достоверная ($p < 0,01$) лейко- и нейтропения с выраженной депрессией количества ФАН и их переваривающей способности, причем выраженность эффекта депрессии прямо пропорционально коррелировала с ГВ детей. Наряду с этим при РДС у новорожденных с ГВ 40–32 недели ТТ не отменяла эффекта избыточной активации МП и еще в большей степени, чем до лечения, усиливала ответ на антигенную нагрузку оксидативных микробицидных систем в NBT-тесте (табл. 1). У глубоко недоношенных (31–28 недель) после ТТ наблюдалось выраженное истощение в микробицидных системах НГ, о чем свидетельствовало резкое снижение СЦИ и % ФПК в стимулированном NBT-тесте с соответствующей глубокой депрессией

КМ (в 3 раза) и достоверным уменьшением активности МП (1,32±0,08 против 1,57±0,17 в контроле).

В результате ТТ детей опытных групп наблюдалась нормализация CD11b (+)- и CD16 (+)-НГ у детей с ГВ 40–32 недели, тогда как у детей 4-й группы отмечалась лишь тенденция к нормализации уровня клеток, несущих рецепторы адгезии (табл. 1). Сходные изменения были обнаружены при оценке CD25 (+)-НГ, с той лишь разницей, что в данном случае речь шла о достоверном снижении до уровня контроля относительных величин НГ, несущих рецепторы к ИЛ-2 у детей 1–3-й опытных групп. Таким образом, исследования показали, что после проведения ТТ наступало клиническое выздоровление детей, однако иммунологическая реконвалесценция полностью не происходила, что может обуславливать сохранение у них вторичной иммунной недостаточности по системе НГ. Это, в свою очередь, обосновало необходимость включения в комплексную терапию ликолида, который известен высокой клинической эффективностью у больных новорожденных детей и способствует увеличению спонтанной и индуцированной хемилюминесценции НГ, а также обладает прямым иммуномодулирующим действием в отношении количества CD16 (+)-CD95 (+)-НГ при гнойно-септических заболеваниях у детей [2, 6].

Результаты проведенной оценки эффективности ликолида показали, что его включение в ТТ у новорожденных с РДС привело к нормализации большинства изучаемых показателей у доношенных детей и при различной степени недоношенности (табл. 1, 2, 3). Причем были обнаружены достоверные иммуномодулирующие

эффекты даже в 4-й опытной группе, заключающиеся в восстановлении относительного содержания CD11b (+)-, CD25 (+)-НГ и CD95 (+)-НГ и с выраженной тенденцией к таковому относительно цитотоксических НГ (CD16-позитивные клетки). При этом в отличие от ТТ липоид индуцировал тенденцию к восстановлению показателей спонтанного NBT-теста и полному восстановлению таковых в стимулированном NBT-тесте. Кроме того, использование липоида вызывало нормализацию уровня содержания неферментных КБ и активности МП. Наряду с этим при РДС у новорожденных доношенных и со сроком гестации 37–34 недели липоид вызывал полное восстановление всех исследуемых показателей микробицидной функции (табл. 3). Сходный характер изменений был обнаружен и при оценке влияния липоида на фагоцитарную функцию. При этом в группе доношенных новорожденных имело место полное восстановление абсолютного содержания НГ, активных фагоцитов (ФАН абс.) и процессов завершенности фагоцитарного акта (ИППА), а в группах недоношенных (ГВ 37–28 нед.) – отчетливая тенденция к нормализации изучаемых показателей фагоцитарной функции НГ.

Существенно, что применение липоида с целью коррекции нарушений фагоцитарной и микробицидной функции у доношенных и недоношенных новорожденных с РДС приводило к статистически значимому сокращению длительности ИВЛ во всех группах в среднем на 33,1%, продолжительности пневмонии – на 15% у новорожденных с ГВ 35–40 недель и на 18% – у недоношенных с ГВ 29–34 недели, а также уменьшению длительности инфузионной, антибактериальной терапии, раннему улучшению общего состояния новорожденных и достоверному уменьшению длительности их пребывания в стационаре (в среднем на 3–5 дней). Кроме того, ни у одного ребенка не возникла бронхолегочная дисплазия, в то время как в группах сравнения она имела место у 4 недоношенных новорожденных.

Обсуждение

Анализ проведенного исследования позволяет сделать вывод о том, что включение липоида в традиционную терапию новорожденных детей с РДС, находящихся на продленной ИВЛ, позволяет выявить выраженный иммуномодулирующий эффект в отношении рецепторной, фагоцитарной и микробицидной функций НГ, коррелирующий с клиническими эффектами в виде повышения качества лечения и уменьшения риска хронизации процесса и присоединения инфекционных осложнений. Профилактическое применение липоида у новорожденных с РДС со 2–3-х суток жизни позволяет существенно снизить частоту развития гнойно-воспалительных осложнений в виде неонатальной пневмонии (в среднем на 30%).

ЛИТЕРАТУРА

1. Володин Н. Н., Дегтярева М. В., Дегтярев Д. Н. Особенности иммунологической адаптации у новорожденных детей в норме, при респираторном дистресс-синдроме при пневмонии бактериальной этиологии // International journal on immunorehabilitation. – 1999. – № 11. – С. 82.
2. Дегтярева М. В., Володин Н. Н., Бахтияев К. К., Солдатова И. Г. Особенности продукции цитокинов, субпопуляционного состава лимфоцитов и функционального состояния нейтрофилов при неонатальных пневмониях и способы иммунокоррекции // Медицинская иммунология. – 2000. – Т. 2. № 1. – С. 69–76.
3. Дементьева Г. М., Рюмина И. И., Кушнарёва М. В. Актуальные проблемы пульмонологии новорожденных // Рос. вест. перинатол. и педиатр., – 2001. – № 5. – С. 14–19.
4. Кешисиян Е. С. Клиника, лечение, прогнозирование и исходы инфекционных осложнений при применении продленной искусственной вентиляции легких у новорожденных с дыхательными нарушениями: Автореф. дис. д-ра мед. наук. – М., 1996. – 50 с.
5. Ковальчук Л. В., Ганковская Л. В., Клебанов Г. И., Никанкина Л. В. Отсутствие прайминга лейкоцитов новорожденных // Иммунология. – 2000. – № 3. – С. 12–15.
6. Колесникова Н. В. Регуляция функционирования системы нейтрофильных гранулоцитов в эксперименте: Автореф. дис. докт. биол. наук. – Новосибирск, 1999. – 50 с.
7. Несмеянов В. А. Глюкозаминилмурамилпептиды: на пути к пониманию молекулярного механизма биологической активности // Int. j. immunorehab. – 1998. – № 10. – С. 19–28.
8. Нестерова И. В. Интралейкоцитарная микробицидная система нейтрофильных гранулоцитов у здоровых детей и при гнойно-септических заболеваниях. – М., 1980. – 20 с.
9. Нестерова И. В., Колесникова Н. В., Чудилова Г. А. Комплексное трехуровневое исследование системы нейтрофильных гранулоцитов с возможной диагностикой ИДС при различной патологии // Методич. рекоменд. № 96/11. – МЗ РФ, 1996 – 24 с.
10. Рюмина И. И., Кушнарёва М. В., Федюшкина Н. А., Житова Е. П. Синдром дыхательных расстройств у новорожденных как осложнение интранатальной аспирации околоплодных вод // Национальный конгресс по болезням органов дыхания. – 1992. – № 106.
11. Чиншайло Г. С. Влияние антиоксидантной терапии на клиническое течение, систему перекисного окисления липидов и ферментной антиоксидантной защиты у недоношенных детей, перенесших перинатальную гипоксию: Автореф. дис. канд. мед. наук. – Минск, 1993. – С. 19.
12. Эммануэлидис Г. К., Байлен Б. Г. Сердечно-легочный дистресс у новорожденных. – М.: Медицина, 1994. – С. 400.
13. Bellomo G. Cell damage by oxygen free radicals // Cytotechnology. – 1991. – Suppl. – P. 571–573.
14. Wiswell T. E., Tumer B. S., Bley J. A., Fritz D. L. Determinants of tracheobronchial histologic alterations during conventional mechanical ventilation // Pediatrics. – 1989. – V. 84. № 2. – P. 304–311.

Поступила 15.10.2012