

ОСОБЕННОСТИ ПРОДУКЦИИ ЦИТОКИНОВ, СУБПОПУЛЯЦИОННОГО СОСТАВА ЛИМФОЦИТОВ И ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ НЕЙТРОФИЛОВ ПРИ НЕОНАТАЛЬНЫХ ПНЕВМОНИЯХ И СПОСОБЫ ИММУНОКОРРЕКЦИИ

Дегтярёва М.В., Володин Н.Н., Бахтикян К.К., Солдатова И.Г.,
Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В., Кривцунова Л.Н.

Кафедра неонатологии факультета усовершенствования врачей, кафедра иммунологии медико-биологического факультета Российского государственного медицинского университета, г. Москва

Резюме. Пневмонии занимают важное место в структуре неонатальной заболеваемости и смертности, требуют проведения интенсивной терапии, могут приводить к хронизации заболеваний бронхолегочной системы. Целью работы было исследовать особенности иммунитета у новорожденных детей с затяжным течением пневмонии и обосновать рациональные способы иммунотерапии. Было проведено изучение иммунного статуса у 22 здоровых новорожденных детей и 67 детей (из них 15 недоношенных) с поствентиляционной пневмонией. Стадия разгара пневмонии характеризовалась лейкопенией (нейтропенией и лимфопенией), уменьшением относительного и абсолютного количества CD3⁺, CD4⁺ лимфоцитов, индекса стимуляции хемилюминесценции, достоверным снижением плазменных уровней IL-1 β и TNF- α при сопоставимых со здоровыми детьми того же возраста концентрациях IL-4 и TGF- β 1. В то же время было выявлено праймирующее действие рекомбинантного IL-1 β на величину индуцированной зимозаном хемилюминесценции фагоцитов больных новорожденных *in vitro*. Наступление реконвалесценции сопровождалось увеличением плазменных концентраций IL-1 β , TNF- α и IL-4 до уровней, характерных для здоровых детей. При затяжном течении пневмонии в комплексную терапию 33 новорожденных детей был включен Ликопид (N-ацетил-глюкозаминил-N-ацетил-мурамил-дипептид) - иммуномодулятор, активирующий моноциты и макрофаги и усиливающий выработку ими эндогенных провоспалительных цитокинов. Применение Ликопида приводило к сокращению длительности пневмонии, более быстрому улучшению состояния больных детей, удалению подключичного катетера, уменьшению количества антибиотиков, переливаний свежезамороженной плазмы и продолжительности антибактериальной терапии. Назначение Ликопида предотвращало развитие нозокомеального кандидоза. В результате лечения Ликопидом быстрее нормализовалась формула крови, возрастало количество зрелых (CD3⁺) лимфоцитов в циркуляции, повышались уровни IgM, спонтанной и индуцированной хемилюминесценции. Таким образом, назначение Ликопида при затяжном течении неонатальных пневмоний является патогенетически обоснованным и приводит к повышению эффективности лечения и профилактике нозокомеальных кандидозов у новорожденных детей различного гестационного возраста.

Ключевые слова: пневмония, новорожденные, цитокины, лимфоциты, ликопид.

Degtyareva M.V., Volodin N.N., Bakhtikian K.K., Soldatova I.G., Kovalchuk L.V., Gankovskaya L.V., Krivtsunova L.N.

PECULIARITIES OF CYTOKINE PRODUCTION, LYMPHOCYTE SUBPOPULATIONS AND NEUTROPHIL FUNCTIONAL ACTIVITY IN NEWBORN INFANTS WITH PNEUMONIA; METHOD OF IMMUNOTHERAPY

Abstract. Pneumonia plays an important role in neonatal mortality and morbidity and may lead to chronic bronchopulmonary inflammation. The aim of the study was to investigate changes of immune status in newborn infants with pneumonia and to test a new method of immunotherapy. The immune status of 22 healthy neonates

Адрес для переписки: Дегтярева Марина Васильевна

103001, г.Москва, Садово-Кудринская ул., д.15. Детская клиническая больница №13 имени Н.Ф. Филатова.

Отделение патологии новорожденных детей.

Тел. (095) 254-61-68, факс (095) 254-10-39; E-mail: mvd_doc@hotmail.com.

and 67 infants with pneumonia was examined. Children with acute pulmonary inflammation had leukopenia (neutropenia and lymphopenia), decreased number of the peripheral blood CD3⁺ and CD4⁺ lymphocyte subpopulations and decreased plasma concentrations of IL-1 β and TNF- α in comparison with healthy infants. Plasma levels of antiinflammatory cytokines IL-4 and TGF- β_1 were the same in both groups. Recombinant human IL-1 β had strong priming effect on the level of zymozan induced chemiluminescence of neutrophils *in vitro* in neonates with pneumonia. Recovery was accompanied with the significant rise of plasma IL-1 β , TNF- α and IL-4 levels. Two non-effective courses of antibacterial therapy were considered as an indication to immunotherapy. Licopid (glucosaminil-muramyl-dipeptide) activates monocytes and macrophages and increases their proinflammatory cytokines production. Licopid was administered in addition to complex therapy to 33 newborn infants. 15 neonates with pneumonia were given only basic therapy including antibiotics. Treatment with Licopid led to rapid recovery, significant decrease of antibacterial therapy duration and number of plasma transfusions, prevented nosocomial candidosis. It promoted earlier improvement of blood cell count and differential, increase of CD3⁺ lymphocyte subpopulation, IgM concentrations and levels of spontaneous and induced chemiluminescence of neutrophils in sick infants. Thus, Licopid may improve the efficacy of therapy of neonatal pneumonia. (*Med. Immunol.*, 2000, vol. 2, № 1, pp 69-76)

Введение

Несмотря на неуклонную оптимизацию антибактериальной терапии, улучшение технологий выхаживания детей различного гестационного возраста, уровень заболеваемости и смертности новорожденных детей вследствие гнойно-септических заболеваний различной этиологии и локализации продолжает оставаться высоким.

Внутриутробные пневмонии встречаются с частотой от 1:1600 до 1:400 живорожденных. На фоне проведения искусственной вентиляции легких (ИВЛ) детям с тяжелой дыхательной недостаточностью, катетеризации центральных сосудов с целью проведения инфузионной терапии и парентерального питания, антибактериальной терапии часто происходит смена возбудителя и развитие нозокомиальных поствентиляционных пневмоний, а также грибковой инфекции. Крайне актуальной остаётся проблема хронизации воспалительного процесса в бронхолегочной системе, возникновения бронхолегочной дисплазии у недоношенных новорожденных детей, которым проводилась ИВЛ.

В настоящее время доказана ведущая роль провоспалительных цитокинов и баланса их с антагонистами в выраженности и направленности системной воспалительной реакции [3, 4, 9, 10]. Клиническая картина и особенности течения инфекционных заболеваний напрямую зависят от уровней продукции про- и противовоспалительных цитокинов и их влияния на иммунорегуляторные и эффекторные иммунные механизмы [5, 9, 10]. В то же время в литературе имеется мало информации о динамике цитокинового статуса у новорожденных детей при физиологическом и осложненном течении неонатального периода, о влиянии провоспалительных цитокинов на функциональные свойства неонатальных нейтрофилов и лимфоцитов [12, 13, 14, 15, 16]. Углубленное изучение иммунопатогенеза неонатальных инфекционных заболеваний бактериальной и смешанной этиологии позволит улучшить качество диагностики и прогноза течения болезни, обосновать и использовать рациональные методы иммунокоррекции в комплексной интенсивной терапии.

Для эффективного лечения пневмоний и профилактики осложнений требуются значительные экономичес-

кие затраты. Требованиями к лекарственным средствам, применяемым для лечения новорожденных детей, являются их высокая эффективность и безопасность.

Иммуномодулятор "Ликопид" (N-ацетил-глюкозаминил-N-ацетил-мурамил-дипептид) был разработан сотрудниками Института Биоорганической Химии имени М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова Российской Академии наук [8]. Он является синтетическим аналогом основного фрагмента клеточной стенки бактерий и оказывает воздействие на моноцитарно-макрофагальное звено иммунной системы [8, 11]. Вследствие активации моноцитов и макрофагов увеличивается синтез ими провоспалительных цитокинов, происходит модуляция экспрессии антигенов главного комплекса гистосовместимости, активация лимфоцитов и усиление биосинтеза лимфоцитарных цитокинов, активация клеток миелоидного ряда, увеличивается цитотоксичность макрофагов, нормализуются эффекторные функции лимфоцитов, в том числе антителообразование [2, 8, 11]. Эти механизмы могут улучшить иммунологический клиренс возбудителя и способствовать выздоровлению ребенка.

Целью нашей работы было исследовать особенности иммунного статуса у новорожденных детей с затяжным течением пневмонии и обосновать рациональные способы иммунотерапии.

Задачи: 1. Изучить динамику сывороточных уровней про- и противовоспалительных цитокинов, субпопуляционного состава лимфоцитов и функциональной активности нейтрофилов периферической крови у новорожденных детей при физиологическом и осложненном течении неонатального периода.

2. Оценить эффективность иммуномодулятора Ликопид в комплексной терапии новорожденных детей различного гестационного возраста с затяжным течением пневмоний.

Материалы и методы

Нами было обследовано 22 здоровых новорожденных ребенка в условиях физиологического детского отделения родильного дома и 67 новорожденных де-

тей, у которых в раннем периоде адаптации отмечался респираторный дистресс-синдром (РДС), осложнившийся развитием поствентиляционной пневмонии. Обследование детей проводилось на базе родильного дома №17 г.Москвы (главный врач - к.м.н. А.А. Сидоров) и отделения патологии новорожденных Детской Городской Клинической Больницы (ДГКБ) №13 имени Н.Ф.Филатова (главный врач – к.м.н. Г.И. Лукин, заведующий отделением - М.В. Кыштымов) с сентября 1997 года по декабрь 1999 года.

Осуществлялся тщательный сбор соматического и акушерско-гинекологического анамнеза матерей, оценка факторов риска развития осложнений в раннем периоде адаптации, клиническое наблюдение и лабораторное обследование (общий анализ крови, мочи, рентгенография грудной клетки, ультразвуковое исследование головного мозга и органов брюшной полости, биохимический анализ крови). Микробиологическое исследование включало посев крови, а по показаниям - посев ликвора и мочи и анализ чувствительности выделенной микрофлоры к антибиотикам.

На основании клинико-анамнестических данных были выделены следующие группы:

1 группа - здоровые доношенные новорожденные дети (n=22). В 1-й группе гестационный возраст (ГВ) составлял 38-41 неделю, масса тела при рождении 2690-4950 г, длина - от 47 до 58 см. Мальчиков было 12, девочек - 10. 15 детей (68,2%) родились от матерей с отягощенным акушерско-гинекологическим и соматическим анамнезом. Неблагоприятное течение такой беременности и осложнения в родах отмечались у 13 женщин (59,1%). Средняя оценка по шкале Апгар составила на 1-й минуте жизни $6,8 \pm 0,2$ балла, на 5-й минуте жизни - $8 \pm 0,1$ балла.

Несмотря на нормализацию оценки по Апгар к 5-й минуте жизни, признаки транзиторного нарушения гемоликвородинамики в виде синдрома повышенной нервно-рефлекторной возбудимости гипоксического генеза отмечались в первые сутки жизни у 7 детей. Внутриутробная гипотрофия 1 степени и морфофункциональная незрелость имелись у 4 детей. Всем детям с отклонениями в неврологическом статусе и другими транзиторными состояниями в раннем периоде адаптации создавался охранительный режим, проводилась гемостатическая терапия, витаминотерапия, по показаниям - седативная терапия.

Таким образом, у 11 новорожденных отмечалось физиологическое течение раннего периода адаптации. Они не имели ни соматических, ни неврологических нарушений и были выписаны домой в удовлетворительном состоянии на 4-5 сутки жизни. Из 11 новорожденных, имевших отклонения в раннем периоде адаптации, у всех на фоне проводимой терапии отмечалось улучшение состояния, устранение неврологических нарушений в течение первых 5-8 дней жизни. Все они были выписаны домой в удовлетворительном состоянии в возрасте 5-10 суток жизни.

2 группа - 67 новорожденных детей, у которых в раннем периоде адаптации отмечался респираторный дистресс-синдром (РДС), осложнившийся развитием поствентиляционной пневмонии к 5-7 суткам жизни. Гестационный возраст у 18 детей составлял 31–37 недель, у 49 детей - 38-40 недель, масса тела при рождении 1500 – 4200 грамм, длина тела от 38 до 56 см. Мальчиков было 37, девочек – 30.

Все дети 2-й группы родились от беременностей высокого риска (угроза прерывания, токсикоз в 1 триместре, анемия, гестоз, эпизоды острых инфекционных болезней и обострение хронических воспалительных заболеваний). В 27 случаях (40,3%) встречались такие осложнения, как длительный безводный промежуток, быстрые и стремительные роды, первичная слабость родовой деятельности, потребовавшая медикаментозной стимуляции, тазовое и ягодичное предлежание, 2-кратное тугое обвитие пуповины вокруг шеи плода. Роды были самостоятельными в 44 случаях (65,7%), оперативными - кесарево сечение по поводу тяжелого гестоза, преэклампсии, слабости родовой деятельности, при тазовом и ягодичном предлежании плода, предлежании плаценты - в 23 случаях (34,3%).

Средняя оценка по шкале Апгар на 1-й минуте жизни составляла $5,4 \pm 0,5$ балла, на 5-й минуте жизни - $6,7 \pm 0,3$ балла.

Все новорожденные дети 2-й группы родились в тяжелом состоянии, обусловленном дыхательной недостаточностью и перинатальным поражением центральной нервной системы гипоксического генеза, и нуждались в проведении комплекса реанимационных мероприятий и интенсивной терапии уже в родильном доме. В возрасте 1-3 суток жизни дети были переведены в отделение реанимации новорожденных (неонатальный центр - ННЦ) ДГКБ № 13 им. Н. Ф. Филатова, где им было продолжено интенсивное лечение. В последующем у всех детей 2-й группы развилась пневмония, сопровождавшаяся клиникой инфекционного токсикоза, дыхательной недостаточности 2-3 степени, недостаточности кровообращения 2^а степени, воспалительными изменениями в общем анализе крови, и подтвержденная рентгенологически на 4-8 сутки жизни. Важно отметить, что при посеве аспиратов из трахеи у 30 детей (44,8%) выделялись грамотрицательные микроорганизмы (*Ps. aeruginosae*, *Kl. pneumoniae*), у 6 детей (9,0%) – грам-положительная микрофлора (*St. epidermidis*).

Всем детям проводилась искусственная вентиляция легких (ИВЛ), инфузионная и посиндромная медикаментозная терапия с учетом кислотно-щелочного состояния, величины венозного и периферического гематокрита, гемоглобина, электролитного состава и биохимических показателей сыворотки крови.

Развитие пневмонии часто сопровождалось признаками нарушения деятельности ЦНС: синдромами по-

вышенной нервно-рефлекторной возбудимости, угнетения безусловно-рефлекторной деятельности, гипертензионно-гидроцефальным или судорожным синдромами. По мере стабилизации витальных функций организма дети поступали на 2-й этап выхаживания - в отделение патологии новорожденных (ОПН).

Среди них с помощью двойного слепого рандомизированного метода были выделены 2 подгруппы детей:

2А группа - 33 новорожденных ребенка с бактериальной пневмонией, которой в 8 случаях сопутствовало развитие грибковой или грибково-бактериальной инфекцией мочевыводящей системы, получавшие в составе комплексной терапии Ликопид. Показанием к назначению Ликопида являлось отсутствие положительной клинико-лабораторной динамики в состоянии детей в результате проведения двух и более курсов антибактериальной терапии, подобранной по результатам микробиологического исследования с учетом чувствительности микрофлоры к антибиотикам. Ликопид вводили перорально в дозе по 0,5 мг 2 раза в день в течение 10 дней за 15-20 минут до кормления.

2Б группа (контрольная) - новорожденные дети с бактериальной пневмонией и сопутствующей грибковой инфекцией мочевыводящей системы, которые получали только комплексную (антибактериальную, противогрибковую, посиндромную, инфузионную) терапию без проведения иммунокоррекции (34 новорожденных ребенка). Спектр и динамика патологических изменений у детей 2Б группы были полностью сопоставимы с таковыми у детей 2А группы.

Объектом иммунологического исследования была пуповинная и периферическая кровь новорожденных детей. Исследование венозной крови осуществляли на 1-2, 4-7 и 15-22 сутки жизни. Определение плазменных концентраций интерлейкина-1 β (IL-1 β), фактора некроза опухоли- α (TNF- α) и интерлейкина-4 (IL-4) проводили с использованием тест-систем, разработанных ТОО "Протеиновый контур" (С.-Петербург, Россия), трансформирующего фактора роста- β_1 (TGF- β_1) - с помощью тест-системы "Quantikine" производства R&D systems (США) методом твердофазного иммуноферментного анализа [7]. Оценка субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови основывалась на результатах фенотипирования лимфоцитов после выделения мононуклеарных клеток (МНК) на градиенте плотности фиколл-верографин (по *Boyum*). Фенотипирование лимфоцитов проводили общепринятым методом люминесцентной микроскопии при окрашивании суспензии МНК моноклональными антителами к кластерам дифференцировки CD3, CD4, CD8, CD21, CD16, CD25. При проведении этого исследования использовались моноклональные антитела, конъюгированные с флуоресцеинизотиоцианатом или фикоэритрином, про-

изводства ООО "Сорбент ЛТД" (Москва). Функциональную активность фагоцитов оценивали стандартным методом по уровням спонтанной и люминолзависимой, индуцированной зимозаном хемилюминесценции (ХЛ) лейкоцитов, а также по уровню индуцированной зимозаном ХЛ после 10-минутной инкубации суспензии лейкоцитов с рекомбинантным человеческим IL-1 β [1, 5, 6].

Статистическая обработка полученных результатов проводилась методом вариационной статистики и корреляционного анализа с помощью программы Microsoft Excel 7,0 (Windows 97). Для выявления достоверности различий использовали критерий Стьюдента.

Результаты и обсуждение

Результаты исследования иммунного статуса новорожденных с пневмонией на 4-7 сутки жизни.

При сопоставлении показателей гемограммы у здоровых и больных доношенных новорожденных на 4-7 сутки жизни было выявлено, что для детей с пневмонией характерны снижение уровня гемоглобина и эритроцитов, лейкопения (как нейтропения, так и лимфопения), изменение плазменных концентраций провоспалительных цитокинов, изменение соотношения субпопуляций лимфоцитов (таблица 1).

Было выявлено, что у детей в разгаре бактериальной пневмонии на 5-7 сутки жизни уровни IL-1 β и TNF- α достоверно снижены по сравнению со здоровыми новорожденными. Уровни IL-4 и TGF- β_1 у детей этих групп не различались.

В стадии реконвалесценции (к концу первого месяца жизни) плазменные концентрации IL-1 β , TNF- α и IL-4 достоверно повышались и достигали уровней, которые были характерны для здоровых новорожденных детей уже к концу первой недели жизни.

Как у доношенных, так и у недоношенных детей в разгаре пневмонии отмечалось достоверное увеличение уровня люминолзависимой, индуцированной зимозаном ХЛ после предварительной 10-минутной инкубации лейкоцитов с рекомбинантным IL-1 β *in vitro* по сравнению с данным показателем у новорожденных без инфекционных заболеваний. Это может свидетельствовать о повышенной готовности фагоцитов больных новорожденных отвечать на IL-1 β усилением синтеза свободных радикалов кислорода.

Таким образом, в разгаре неонатальной пневмонии имеет место снижение концентраций провоспалительных цитокинов в плазме крови, а IL-1 β оказывает выраженное праймирующее действие на нейтрофилы больных новорожденных, существенно увеличивая уровень продукции фагоцитами активных форм кислорода и увеличивая эффективность фагоцитоза. Установленные закономерности могут свидетельствовать о целесообразности применения в такой ситуации препаратов, усиливающих выра-

Таблица 1. СРАВНЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ГЕМОГРАММЫ, ФЕНОТИПА ЛИМФОЦИТОВ И ПЛАЗМЕННЫХ УРОВНЕЙ ЦИТОКИНОВ У ЗДОРОВЫХ ДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ И ДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ С ПНЕВМОНИЕЙ НА 4-7 СУТКИ ЖИЗНИ

Показатели	Здоровые дети (n=22)	Дети с пневмонией (n=19)	Достоверность различий
	M ± m	M ± m	
Гемоглобин (г/л)	194,6 ± 3,3	145 ± 5,9	P < 0,01
Лейкоциты (x10 ⁹ /л)	13,7 ± 0,9	7,3 ± 0,3	P < 0,01
Палочкоядерные нейтрофилы (%)	1,2 ± 0,2	3,5 ± 0,7	P < 0,05
Нейтрофилы (x10 ⁹ /л)	7,9 ± 0,9	3,5 ± 0,6	P < 0,01
Эозинофилы (x10 ⁹ /л)	0,36 ± 0,08	0,13 ± 0,04	P < 0,05
Лимфоциты (x10 ⁹ /л)	4,3 ± 0,3	2,9 ± 0,3	P < 0,05
Моноциты (x10 ⁹ /л)	1,2 ± 0,07	0,8 ± 0,2	P < 0,05
CD3 ⁺ лимфоциты (%)	76,2 ± 1,4	45 ± 1	P < 0,05
CD3 ⁺ лимфоциты (x10 ⁹ /л)	3,5 ± 0,4	1,2 ± 0,2	P < 0,05
CD4 ⁺ лимфоциты (%)	58,2 ± 2,5	34,5 ± 11,5	P < 0,05
CD4 ⁺ лимфоциты (x10 ⁹ /л)	2,7 ± 0,3	0,8 ± 0,1	P < 0,05
CD8 ⁺ лимфоциты (%)	20,4 ± 1,0	23 ± 0	P < 0,05
CD8 ⁺ лимфоциты (x10 ⁹ /л)	0,9 ± 0,09	0,6 ± 0,1	P < 0,05
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	2,9 ± 0,2	1,5 ± 0,5	P < 0,05
CD16 ⁺ (%)	9,7 ± 1,4	21,5 ± 5,5	P < 0,05
Индекс стимуляции ХЛ (ХЛ спонт./ХЛ инд.)	37,2 ± 7,3	9,1 ± 2,9	P < 0,05
IL-1β (пг/мл)	1169,4 ± 176,2	653,2 ± 157,2	P < 0,05
TNF-α (пг/мл)	408,9 ± 62,3	236,3 ± 48,9	P < 0,05
IL-4 (пг/мл)	61,1 ± 11,2	148,4 ± 142,1	
TGF-β ₁ (пг/мл)	4224,4 ± 3125,1	16013,9 ± 9762,3	

ботку эндогенных провоспалительных цитокинов (Липоксид), или заместительной терапии рекомбинантным интерлейкином-1 (Беталейкин). Это, в конечном счете, может способствовать снижению уровня летальности, количества осложнений, уменьшению продолжительности пребывания детей в стационарах.

На основании полученных результатов было сделано заключение о целесообразности включения иммуномодулирующего препарата "Липоксид" (N-ацетил-глюкозаминил-N-ацетил-мурамил-дипептид) в комплексную терапию неонатальных пневмоний, инфекций органов мочевой системы, сепсиса.

Результаты клинико-лабораторной оценки эффективности препарата Липоксид.

Критериями эффективности действия иммуномодуляторов являются:

I. Медико-статистические критерии (уровень заболеваемости, смертности, частота возникновения осложнений и хронизации патологического процесса, длительность заболевания и т.д.)

II. Динамика состояния больного: скорость обратного развития клинических симптомов, сроки и степень нормализации показателей лабораторных и

инструментальных методов исследования (количество лейкоцитов, моноцитов, нейтрофилов, лимфоцитов и их субпопуляций, скорость нормализации микробиологических данных и т.д.)

Было выявлено, что применение Липоксида с целью коррекции иммунологических нарушений у доношенных и недоношенных новорожденных детей с затяжным течением инфекционных заболеваний приводило к достоверно значимому сокращению длительности пневмонии (по клинико-лабораторным данным и результатам рентгенографии грудной клетки) на 2-3 дня (9,1±0,6 дней во 2А группе по сравнению с 12,1±0,9 днями у новорожденных детей из контрольной группы, p<0,05). На фоне терапии Липоксидом сокращалась продолжительность периода, когда состояние больного ребенка расценивалось как тяжелое с 14,5±1,8 во 2Б группе до 11,6±0,9 дней во 2А группе соответственно.

Во 2А группе уменьшалось количество необходимых антибактериальных препаратов с 6,5±0,6 до 5,1±0,5. Длительность антибактериальной терапии уменьшалась с 16,1±1,5 дней в контрольной группе до 13,5±0,8 дней в основной группе. За время пребывания в ОПН состояние ни одного ребенка из основ-

ной группы не потребовало проведения терапии кортикостероидными гормонами, в то время как в контрольной группе у 8 детей развились витальные показания к проведению гормональной терапии гидрокортизоном или дексаметазоном в течение 4-13 дней. В основной группе новорожденных детей реже возникали показания к проведению переливаний свежзамороженной плазмы с заместительной целью и для дезинтоксикации: на одного ребенка контрольной группы, в среднем, количество трансфузий свежзамороженной плазмы составляло $4,6 \pm 0,5$ раз, в основной группе - $3,2 \pm 0,3$ раз. Было выявлено укорочение периода катетеризации центральных вен: в контрольной группе наличие подключичного катетера для проведения инфузионной терапии и парентерального питания было обязательным в течение $12,3 \pm 3,4$ дней, а в основной группе этот период укорачивался до $6,7 \pm 2,3$ дней. Таким образом, применение Ликопида ограничивает влияние факторов риска и играет профилактическую роль по отношению к развитию нозокомиального кандидоза. Ни у одного ребенка из основной группы после курса Ликопида не было обнаружено осложнений грибковой и грибково-бактериальной этиологии. У 8 детей с грибковой инфекцией органов мочевой системы, возникшей до начала лечения Ликопидом, посевы мочи становились стерильными в течение 7-10 дней от начала терапии, а в анамнезе на первом году жизни не возникало рецидивов грибковой инфекции.

У 4 из 33 детей в первые дни лечения Ликопидом отмечалось повышение температуры тела до субфебрильных цифр, которое самопроизвольно проходило в течение 12-24 часов. Ни в одном случае при применении Ликопида не отмечалось побочных реакций, требующих дополнительной коррекции.

Не было выявлено достоверных различий между группами по длительности пребывания в стационаре (по количеству койко-дней), вероятно, в связи с тем, что у новорожденных детей различного гестационного возраста продолжительность госпитализации определяется не только наличием инфекционного заболевания, а также тяжестью перинатального поражения ЦНС гипоксического и/или травматического генеза, требующего дополнительной коррекции в условиях стационара. Кроме того, даже условно здоровый недоношенный ребенок может быть выписан из отделения патологии новорожденных домой только при достижении им массы тела 2000 г.

У новорожденных детей основной группы в динамике отмечались купирование воспалительных изменений и нормализация количества лейкоцитов периферической крови с достоверным уменьшением до возрастной нормы абсолютного и относительного числа палочкоядерных нейтрофилов, достоверным увеличением абсолютного и относительного количества лимфоцитов.

Применение Ликопида в комплексной терапии инфекционных заболеваний бактериальной этиологии у новорожденных детей приводило к активации клеток моноцитарно-макрофагального ряда, что подтверждалось достоверным увеличением уровня спонтанной хемилюминесценции по сравнению с контрольной группой. Как известно, активация макрофагов вызывает активацию, пролиферацию и дифференцировку основных субпопуляций лимфоцитов. В нашем исследовании было выявлено достоверное увеличение абсолютного и относительного количества лимфоцитов и, в частности, зрелых Т-лимфоцитов (CD3), нормализация иммунорегуляторного индекса ($ИРИ = CD4^+/CD8^+$), достоверное увеличение сывороточного уровня IgM и показателей ХЛ к концу курса лечения Ликопидом по сравнению с параметрами иммунного статуса до начала терапии (см. таблицу 2).

У новорожденных детей основной группы по окончании лечения Ликопидом по сравнению с детьми контрольной группы наблюдалось достоверное увеличение уровней как спонтанной, так и индуцированной хемилюминесценции, индекса стимуляции хемилюминесценции, а также относительного и абсолютного количества CD3⁺ Т-лимфоцитов (таблица 3).

Неонатальные инфекции грибковой и грибково-бактериальной этиологии возникают у детей с синдромом недостаточности моноцитарно-макрофагальной функции, клинически проявляющемся затяжным гипореактивным течением инфекционных заболеваний. Наше исследование показало, что в результате

Таблица 2. ИЗМЕНЕНИЕ ФОРМУЛЫ КРОВИ И ПОКАЗАТЕЛЕЙ ИММУННОГО СТАТУСА У НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ РАЗЛИЧНОГО ГЕСТАЦИОННОГО ВОЗРАСТА С ЗАТЯЖНЫМ ТЕЧЕНИЕМ ПНЕВМОНИИ НА ФОНЕ ЛЕЧЕНИЯ ЛИКОПИДОМ

Показатели	До и после лечения Ликопидом на фоне базисной терапии		Р
	До	После	
Лейкоциты ($10^9/л$)	$8,1 \pm 0,4$	$6,9 \pm 0,4$	
Палочкоядерные (%)	$6,9 \pm 0,4$	$2,1 \pm 0,9$	$<0,05$
Сегментоядерные (%)	$43,6 \pm 2,8$	$28,7 \pm 6,1$	$<0,05$
Нейтрофилы ($\times 10^9/л$)	$3,91 \pm 0,3$	$1,8 \pm 0,6$	$<0,05$
Лимфоциты (%)	$37,4 \pm 2,3$	$55,5 \pm 5,9$	$<0,05$
Лимфоциты ($10^9/л$)	$3,02 \pm 0,2$	$3,8 \pm 0,3$	$<0,05$
CD3 ⁺ (%)	$51,2 \pm 4,1$	$70,4 \pm 4,1$	$<0,05$
CD3 ⁺ (абс.)	$1,5 \pm 0,2$	$2,7 \pm 0,1$	$<0,01$
IgM (мг/мл)	$63,4 \pm 5,9$	$86,4 \pm 6,8$	$<0,05$
ХЛ спонт.	$5,4 \pm 2,1$	$14,1 \pm 1,8$	$<0,05$
ХЛ индуц.	$83,9 \pm 31,8$	$180,4 \pm 64,8$	
ХЛ инд./ХЛ спонт.	$29,3 \pm 6,3$	$50,5 \pm 9,4$	

Таблица 3. СРАВНЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ИММУНОГО СТАТУСА У НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ ОСНОВНОЙ И КОНТРОЛЬНОЙ ГРУПП НА 15-25 СУТКИ ЖИЗНИ

Показатели	Название группы новорожденных		Р
	Основная	Контрольная	
CD3 ⁺ (%)	70,4±4,1	44,6±3,2	<0,001
CD3 ⁺ абс. (x10 ⁹ /л)	2,7±0,1	1,6±0,2	<0,001
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	2,8±0,2	1,6±0,3	<0,05
ХЛ спонтанная	14,1±1,8	1,3±1	<0,001
ХЛ индуцированная	180,4±64,8	19,4±14,6	<0,05
ХЛ инд./ХЛ спонт.	50,5±9,4	27,1±6,8	<0,05

применения препарата Ликопид укорачивается продолжительность заболевания, достоверно уменьшается частота рецидивов и хронизации инфекционного процесса, нормализуются основные иммунологические показатели, происходит купирование клинико-лабораторных признаков воспаления. Ликопид также потенцирует действие антибиотиков.

Таким образом, у новорожденных детей с пневмонией в стадии разгара нами было выявлено снижение концентраций провоспалительных цитокинов в плазме крови. Было установлено, что ИЛ-1β оказывает выраженное праймирующее действие на нейтрофилы новорожденных детей с инфекционными заболеваниями бактериальной и смешанной этиологии, существенно увеличивая тем самым уровень продукции фагоцитами активных форм кислорода и эффективность фагоцитоза.

Включение в состав комплексной терапии затяжных инфекционных заболеваний у новорожденных детей препарата Ликопид является безопасным, повышает эффективность лечения и уменьшает вероятность возникновения осложнений грибковой и грибково-бактериальной этиологии.

Список литературы

1. Апциаури Н.Е., Ганковская Л.В., Шуйкина Э.Е., Яровинская Т.О., Хорева М.В., Ковальчук Л.В. Генерация активных форм кислорода макрофагами мышей: влияние генотипа, иммуноцитоклинов и инфицирования // ЖМЭИ. - 1994. - №2. - С.84-89.
2. Иммунотерапевтические возможности применения ликопида у больных с вторичными иммунодефицитными состояниями // Методические рекомендации МЗ РФ №96/181. Москва, 1996.
3. Кетлинский С.А., Ищенко А.М. Цитокины и их антагонисты: теория и практика // Медицинская иммунология. - 1999. - Том 1, №3-4. - С.16.

4. Кетлинский С.А. Современные аспекты изучения цитокинов // Russian Journal of Immunology. - 1999. - Vol.4, (Suppl.1). - С.46-52.

5. Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В. Новые возможности лечения цитокинами: иммуноцитоклины в локальной иммунокоррекции // Intern. J. Immunorehabilitation. - 1997. - №6. - С.57-60.

6. Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В., Клебанов Г.И., Никанкина Л.В., Долгина Е.Н., Долгова Н.В., Косикова Ю.А. Механизмы цитокин-индуцированной активации фагоцитов // Russian Journal of Immunology. - 1999. - Vol.4, Suppl.1, P.36.

7. Котов А.Ю. Разработка диагностических тест-систем и их использование для изучения продукции провоспалительных цитокинов при воспалительных процессах // Дисс. ... канд. мед. наук. С.-Петербург, 1999.

8. Несмеянов В.А. Глюкозаминилмурамоилпептиды: на пути к пониманию молекулярного механизма биологической активности // International Journal on Immunorehabilitation. - 1998. - №10. - P.19-29.

9. Симбирцев А.С. Механизмы иммуностимулирующего действия интерлейкина-1 // Медицинская иммунология. - 1999. - Том 1, №3-4. - С.133-134.

10. Соколова Н.Г., Конусова В.Г., Пигарева Н.В., Бабкина И.В., Варюшина Е.А., Котов А.Ю., Симбирцев А.С. Влияние интерлейкина-1β на показатели иммунной системы здоровых людей // Медицинская иммунология. - 1999. - Том 1, №3-4. - С.136.

11. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Иммуномодуляторы и некоторые аспекты их клинического применения // Клиническая медицина. - 1996. - №8. - С.7-12.

12. Bessler H., Mendel C., Straussberg R., Gurary N., Aloni D., Sirota L. Effects of Dexamethasone on IL-1β, IL-6, and TNF-α Production by Mononuclear Cells of Newborns and Adults // Biology of the Neonate. - 1999. - Vol.75. - P.225-233.

13. Engle W.D., Rosenfeld C.R., Mouzinho A., Risser R.C., Zeraf F., Sanchez P.J. Circulating Neutrophils in Septic Preterm Neonates: Comparison of Two Reference Ranges // Pediatrics. - 1997. - Vol.99, No.3. - P.10.

14. Leviton A., Paneth N., Reuss M.L. et al. Maternal Infection, Fetal Inflammatory Response, and Brain Damage in Very Low Birth Weight Infants // Pediatric Research. - 1999. - Vol.45, No.5.

15. Seghaye M.-C., Heyl W., Grabitz R.G., Schumacher K., von Bernuth G., Rath W., Duchateau J. The Production of Pro- and Anti-Inflammatory Cytokines in Neonates Assessed by Stimulated Whole Cord Blood Culture and by Plasma Levels at Birth // Biology of the Neonate. - 1998. - Vol.73, No.4. - P.220-227.

16. Tu W., Cheung P.-T., Lau Y.-L. IGF-1 Increases Interferon-gamma and IL-6 mRNA Expression and Protein Production in Neonatal Mononuclear Cells // Pediatric Research. - 1999. - Vol.46, No.6.

поступила в редакцию 09.03.2000

принята к печати 15.03.2000