© Коллектив авторов, 2008

Л.А. Никулин, М.Г. Кулагина, Д.А. Каюмова

ИММУНОКОРРЕКЦИЯ У НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ С ТЯЖЕЛЫМИ ДЫХАТЕЛЬНЫМИ РАССТРОЙСТВАМИ

Кубанский государственный медицинский университет, г. Краснодар, РФ

В статье изучены иммунотропные эффекты Ликопида в отношении дефектов фагоцитарной активности, рецепторного аппарата нейтрофильных гранулоцитов (НГ), переваривающей способности и активности микробицидной кислородзависимой и кислороднезависимой системы НГ у доношенных новорожденных и недоношенных детей с различным сроком гестации с респираторным дистресс-синдромом, находившихся на продленной искусственной вентиляции легких. Установлено, что включение Ликопида в традиционную терапию новорожденных детей с тяжелыми дыхательными расстройствами сопровождается выраженным иммуномодулирующим влиянием на рецепторную, фагоцитарную и микробицидную функции НГ, повышением качества лечения и уменьшением риска хронизации воспалительного бронхолегочного процесса и присоединения инфекционных осложнений.

Authors studied immunotropic effects of Licopid and its influence upon defects of phagocytic activity, upon receptors of neuthophilic granulocytes (NG), upon digestive capacity and activity of microbicidal oxygen-dependent and oxygen-independent NG system in mature and premature neonates with different gestation age with respiratory distress-syndrome received prolonged respiratory support.

The study showed that Licopid inclusion in standard complex therapy of severe neonatal reparatory distress was accompanied by significant immunomodulating influence upon receptory, phagocytic and microbicidal NG functions, by improvement of treatment quality, reduced risk of chronization of bronchopulmonary inflammatory process and risk of complications.

Респираторный дистресс-синдром (РДС), как первично развивающийся вследствие дефицита сурфактанта, так и вторично возникающий на фоне патологии перинатального периода, в течение ряда лет является одной из ведущих причин неонатальной заболеваемости и смертности. Инфекционно-воспалительные осложнения, развивающиеся на фоне продленной искусственной вентиляции легких (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 [1–3].

Показано, что новорожденные дети с РДС, находившиеся на ИВЛ, в дальнейшем подвержены хроническим бронхолегочным заболеваниям, бронхолегочной дисплазии, вирусно-бактериальным инфекциям, тяжелым неврологическим расстройствам, нарушениям моторики желудочно-кишечного тракта, развитию аллергического диатеза [2, 4, 5].

Формирование реактивности ребенка и сопротивляемости повышенной микробной колонизации определяется состоянием его иммунной системы и ее функционированием в условиях проведения ИВЛ. Одним из патогенетических факторов формирования инфекционно-воспалительных осложнений при проведении ИВЛ является интенсификация перекисных процессов, связанная с воздействием высоких концентраций кислорода [6]. Значительное образование активных форм кислорода нейтрофилами, являясь защитной реакцией организма, представляет опасность для окружающих тканей и может играть важную роль в дальнейшем развитии воспалительной реакции. Вместе с тем не изучено влияние прямого потока высоких концентраций кислорода при проведении ИВЛ на функциональное состояние полиморфноядерных лейкоцитов, эффективность «дыхательного взрыва» и значимость этого показателя в формировании различных по тяжести микробновоспалительных заболеваний при проведении ИВЛ.

Известно, что дефектность функций нейтрофильных гранулоцитов (НГ) приводит к персистенции бактериальной и вирусной инфекции, нарушению элиминации антигенов и иммунных комплексов и в итоге, отягощению основного процесса [7]. Кроме того, количественная и функциональная недостаточность нейтрофильного звена иммунной системы рассматривается сегодня как фактор риска для инфекционных процессов [8].

Выяснение значимости дефектов бактерицидной системы НГ в снижении противоинфекционной резистентности и развитии ряда гнойно-септических заболеваний детей с летальным исходом придает особую актуальность исследованиям фагоцитарной и микробицидной функций этих клеток у новорожденных детей с респираторной патологией и обоснованию рациональных методов иммунотерапии с помощью препарата Ликопид, разрешенного для использования в педиатрии [9, 10].

Целью настоящего исследования явилась оценка иммунотропных эффектов Ликопида в отношении дефектов фагоцитарной активности, рецепторного аппарата НГ, переваривающей способности и активности микробицидной кислородзависимой и кислороднезависимой системы НГ у доношенных новорожденных и недоношенных детей с различным сроком гестации с РДС, находившихся на продленной ИВЛ.

Материалы и методы исследования

Исследования проводили у 50 недоношенных детей с гестационным возрастом (ГВ) от 27 до 37 недель (масса тела 900–2450 г) и у 32 доношенных новорожденных дважды: в острый период, что совпадало с началом проведения ИВЛ, и при выписке ребенка из стационара. Основными причинами дыхательных расстройств у новорожденных были РДС 1-го типа, постгипоксические и инфекционные поражения легких. Все дети были распределены по группам с учетом ГВ и длительности ИВЛ, причем более длительная ИВЛ превалировала у детей с более низким ГВ: 1-я группа — ГВ 38–40 нед, 2-я группа — ГВ 35–37 нед, 3-я группа ГВ 32–34 нед, 4-я группа — ГВ 28–31 нед. Большинство детей родились в асфиксии, оценка состояния при рождении по шкале Апгар у 38 детей составила 0–4 балла, у 44 детей — 5–7 баллов. Длительность ИВЛ в течение 2–6 сут была у 40 детей, 7–14 сут — у 34 детей и более 15 сут — у 8 детей. Средняя длительность проведения ИВЛ составила у доношенных — 5,5 сут, у недоношенных с ГВ 35–37 нед — 6,5 сут, с ГВ 32–34 нед — 16 сут, с ГВ 28–31 нед — 18 сут. Все новорожденные находились на специальном режиме выхаживания с использованием кувезов, парентерального питания, расчета вводимой жидкости, зондового вскармливания. Антибиотикотерапия у детей всех групп проводилась цефалоспоринами III–IV поколения (цефотаксим, цефтазидим, цефтриаксон) в сочетании с нетилмицином или амикацином.

Среди доношенных и недоношенных детей, находящихся на ИВЛ по поводу РДС, с помощью двойного слепого рандомизированного метода были выделены основная и контрольная подгруппы. Детям 1-й подгруппы (основной) при поступ-

лении в отделение респираторной терапии, кроме традиционной терапии, назначали Ликопид перорально в дозе 0,5 мг 2 раза в день в течение 10 дней за 15–20 мин до кормления. Новорожденные дети 2-й подгруппы (контрольной) получали только комплексную традиционную терапию без проведения иммунокоррекции.

Группу сравнения составили 30 условно здоровых новорожденных от матерей с низким риском по развитию неонатальной инфекции с исследованием изучаемых показателей в 1–2-е сутки после рождения (контроль-1) и на 7–9-е сутки (контроль-2).

Тестирование микробицидных кислородзависимых систем НГ осуществляли с помощью классического NBT-теста [9] по следующим показателям: средний цитохимический индекс (СЦИ), процент формазан-положительных клеток (% ФПКсп, % ФПКст) и коэффициент мобилизации (КМ), рассчитываемый по отношению % ФПК в стимулированном тесте к таковому в спонтанном. Подсчитывали клетки с восстановленным формазаном (% ФПК по принципу Kaplow L.S.). Активность миелопероксидазы (МП) оценивали по Sato, уровень содержания неферментных катионных белков (КБ) — по методу В.М. Пигаревского (1979). Кроме того, определяли фагоцитарную активность абсолютного (ФАНабс) количества НГ и их переваривающую способность — по интегральному показателю переваривающей активности (ИППА) [9]. Рецепторный аппарат НГ исследовали методом проточной цитофлуориметрии (FACScan, Великобритания) с использованием панели моноклональных антител, тестирующих экспрессию рецепторов адгезии (CD11b), цитотоксичности (CD16), апоптоза-позитивной активации (CD95) и рецепторов к интерлейкину 2 (ИЛ2) (CD25) [11]. При этом исследованию подвергали взвесь нейтрофилов, клетки разделяли на градиенте плотности для нейтрофилов 1,093 фиколл–верографин с использованием одинарной метки. Математическую обработку результатов проводили на персональном IBM-совместимом компьютере с использованием пакета статистических программ Microsoft Excel 7.0 в среде Windows 2000 с определением критерия t Стьюдента.

Результаты и их обсуждение

Исследование основных показателей фагоцитарной и микробицидной функций НГ при РДС у новорожденных показало наличие их существенных дефектов, глубина которых зависела от степени недоношенности ребенка. В частности, у новорожденных с ГВ 38–40 нед (1-я группа) дыхательные расстройства сопровождались достоверным возрастанием как общего количества лейкоцитов, так и доли НГ среди них (10410,2±±1081,9 против 3569±137 в 1 мкл в контроле). Наряду с этим имела место стимуляция абсолютного количества активно-фагоцитирующих клеток (4923±303 против 3343,5±282,5 в 1 мкл) и их переваривающей способности ($p<0,01$). Сходный характер изменений наблюдался при оценке абсолютного содержания НГ, что в дальнейшем влияло на абсолютные величины показателей рецепторного аппарата НГ. В частности, показано, что РДС у новорожденных характеризовался достоверным снижением относительного содержания CD11b(+)-НГ, наиболее выраженным у недоношенных детей независимо от степени недоношенности (табл. 1). Аналогичные изменения отмечены и при анализе количества цитотоксических CD16(+)-НГ, в то время как уровень содержания НГ, экспрессирующих рецепторы к ИЛ2 (CD25(+)-НГ), был в среднем в 3 раза выше у новорожденных детей с РДС независимо от ГВ. Между тем у глубоко недоношенных детей (с ГВ 28–31 нед) относительное содержание CD25(+)-НГ было еще более высоким, чем у доношенных детей (30,13±2,7% против 8,52±0,42% у детей контрольной группы). При анализе проапоптических 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.

При анализе характера изменений абсолютных величин изучаемых показателей (табл. 2) установлена тенденция к возрастанию CD11b(+)-НГ у доношенных детей с РДС, тогда как у недоношенных детей этот показатель снижался, причем в максимальной степени — при крайнем сроке гестации (608,8±147,0 против 1220±93 в 1 мкл в контроле). Сходный характер изменений имело абсолютное количество CD16(+)-НГ у доношенных детей с РДС, тогда как у недоношенных с РДС имела место меньшая степень депрессии данного показателя. В то же время абсолютное количество НГ,

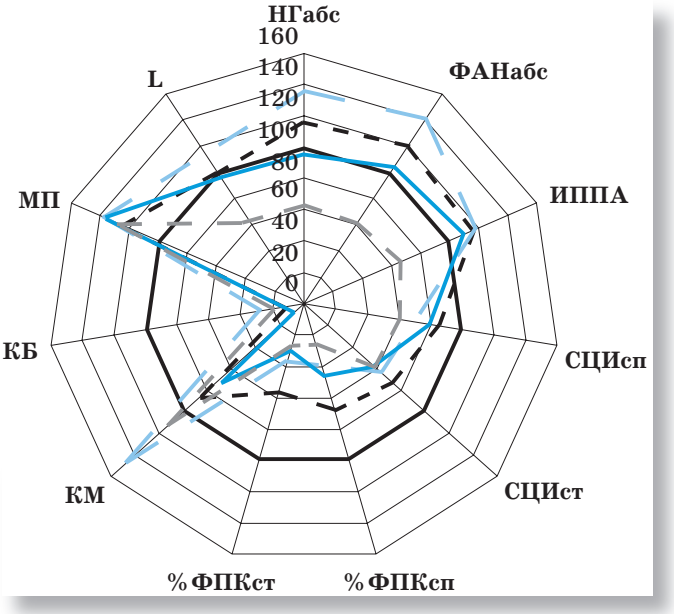

Рис. 1. Особенности показателей фагоцитарной и микробицидной функции НГ при РДС у новорожденных с различным сроком гестации.
— контроль; - - 1-я группа; — — 2-я группа; — 3-я группа; - - 4-я группа; данные представлены в % от контроля.

экспрессирующих рецепторы к ИЛ2 и проапоптические CD95-рецепторы, было значительно стимулировано как у недоношенных, так и у доношенных детей с РДС.

При оценке показателей NBT-теста (рис. 1) в данной клинической группе наблюдалось снижение величины СЦИ и %ФПК, однако это не отразилось на КМ, величина которого была даже на 47% выше, чем в соответствующем возрастном контроле. Активность МП была также высока (1,96±0,11 против 1,43±0,15 в контроле), в то время как уровень содержания неферментных КБ в НГ был существенно снижен (0,17±0,06 против 0,8±0,1 в контроле). По мере сокращения ГВ выраженность нейтрофильной реакции и стимуляции фагоцитарной функции снижалась. При этом при наименьшем ГВ (28–31 нед) имело место достоверное снижение ФАНабс (2092±419) и ИППА (130,0±17,7), резкая депрессия количества формазан-позитивных клеток как в спонтанном, так и в стимулированном NBT-тесте в среднем на 80% ($p<0,01$) и уровня содержания КБ (0,08±0,03) (рис. 1). Необходимо отметить, что наибольшая депрессия содержания КБ в цитоплазме НГ имела место при ГВ 32–34 нед (0,048±0,001) 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±0,08) может обусловливать 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

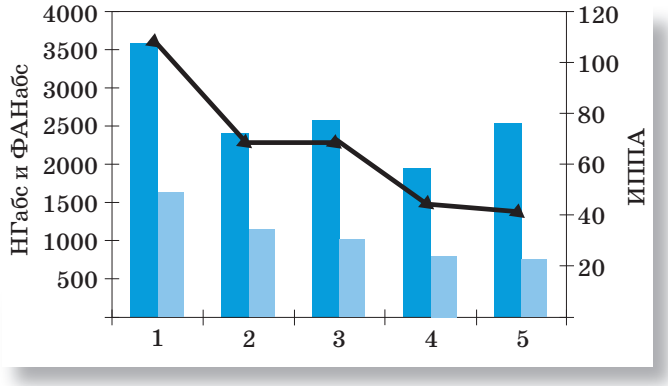

Рис. 2. Фагоцитарная активность и переваривающая способность НГ новорожденных с РДС после традиционной терапии и длительной ИВЛ.

Здесь и на рис. 3: 1 — контроль, 2 — 1-я группа, 3 — 2-я группа, 4 — 3-я группа, 5 — 4-я группа; ■ НГабс; ■ ФАНабс; ▲ ИППА.

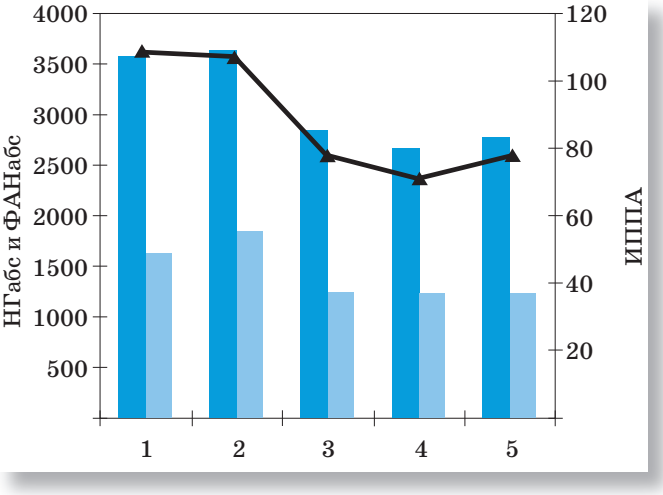

Рис. 3. Влияние Ликопида на фагоцитарную функцию НГ новорожденных с РДС.

с нарушением процессов поглощения и переваривания объектов фагоцитоза (при глубокой степени недоношенности). Кроме того, показано, что активность МП при РДС не зависит от сроков гестации и характеризуется значительно более высокими значениями, чем в сравниваемой контрольной группе (на 27–38%), что также свидетельствует об усиленном кислородзависимом метаболизме при РДС у новорожденных. Значительное образование активных форма 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 [12]. При этом в такой 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 [13]. Это считается результатом прямой «окислительной атаки» на клеточные структуры активных радикалов кислорода и запуска серий реакций, непрямым путем способствующих поражению легких с развитием легочной гипертензии и инфекционных осложнений [14, 15].

Проведение традиционной терапии (ТТ) у новорожденных исследуемых групп позволило обнаружить существенные дефекты в системе НГ, носящие несколько иной характер. В частности, после ТТ и длительной ИВЛ в группе детей с ГВ 38–40 нед отмечалась достоверная ($p<0,01$) лейко- и нейтропения с выраженной депрессией количества активных фагоцитов и их переваривающей способности, причем выраженность эффекта депрессии прямо пропорционально коррелировала со степе-

Таблица 1

Динамика относительных показателей рецепторного аппарата НГ у новорожденных детей с РДС

Группы детей	Подгруппы детей	Лейкоциты, 10^9/л	НГ, в 1 мкл	CD11b(+)-НГ, %	CD16(+)-НГ, %	CD25(+)-НГ, %	CD95(+)-НГ, %
Контрольная		9,3±0,68	3569±137	34,45±1,36	33,89±1,14	8,52±0,42	8,17±0,48
1-я группа	До лечения	15,08±1,1*	10410,2±1081,9*	12,25±0,42*	12,99±0,46*	26,34±1,09*	27,01±0,7*
	Ликопид + ТТ	10,46±1,1	3104,2±555,9	33,53±1,9	30,79±2,88	11,81±0,63*	10,31±1,9
	ТТ	7,82±0,42*	2395,8±285,0	31,06±1,03	28,76±0,96*	11,91±0,80*	10,59±0,63
2-я группа	До лечения	13,32±1,1*	9017,7±602,5*	11,50±0,68*	11,16±1,0*	25,38±1,1*	24,50±1,9*
	Ликопид + ТТ	8,9±0,7	1496,0±160,0*	33,05±1,3	32,77±2,2	9,70±0,9	10,06±0,67
	ТТ	7,6±0,49*	2561,8±223,8	29,92±2,46*	29,09±2,4*	11,57±1,3*	11,54±1,2*
3-я группа	До лечения	12,9±1,5*	7464,3±774,0*	11,43±0,67*	12,13 ±0,73*	21,88±1,12*	23,65±1,15*
	Ликопид + ТТ	9,1±0,6	1756,8±213,9*	31,3±2,0	29,7±2,0	8,5±1,5	9,3±0,9
	ТТ	8,9±0,9	1933,5±190,69	29,86±3,08*	27,8±1,7*	10,85±1,24*	10,4±1,3
4-я группа	До лечения	8,3±0,6	4893,6±1245,5*	11,5±1,0*	11,43±0,7*	30,13±2,7*	28,27±2,5*
	Ликопид + ТТ	6,76±0,5*	2208,0±384,9*	32,3±1,4	24,08±3,1*	9,01±1,2	10,06±1,2
	ТТ	8,4±1,95	2523,0±111,45	18,46±1,3*	21,01±0,7*	19,7±1,5*	14,60±1,4*

Здесь и в табл. 2: *$p < 0,01$ при сравнении показателей у детей контрольной группы.

нью снижения ГВ (рис. 2). Наряду с этим при РДС новорожденных с ГВ 32–34 нед ТТ не отменяла эффект избыточной активации МП и еще в большей степени, чем до лечения, усиливала ответ на антигенную нагрузку оксидазных микробицидных систем в NBT-тесте. При наименьшем сроке гестации (28–31 нед) 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 достоверном уменьшении активности МП (1,32±0,08 против 1,57±0,17 в контроле).

В результате ТТ детей опытных групп наблюдалась достоверная нормализация CD11b(+)- и CD16(+)-НГ лишь в процентном выражении показателя у детей с ГВ 32–34 нед, тогда как у детей 4-й группы ГВ (28–31 нед) наблюдалась лишь тенденция к нормализации уровня клеток, несущих рецепторы адгезии (табл. 1). Между тем выражение данного показателя в абсолютных величинах не позволило установить достоверную нормализацию их ни в одной опытной группе (табл. 2). 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 и абсолютных величин НГ, несущих рецепторы к ИЛ2 у детей 1–3-й опытных групп. Обращает на себя внимание факт, что у детей с крайней степенью недоношенности ТТ не только не вызывала нормализацию абсолютного содержания CD25(+)- и CD95(+)-НГ, но и приводила к их более значительной стимуляции (820,3±68,21 и 578,0±30,45 в 1 мкл соответственно против 305,4±31,8 в 1 мкл в контроле).

Таким образом, исследования показали, что после проведения ТТ наступало клиническое выздоровление детей, однако нормализации иммунологических показателей не происходило, что может обусловливать сохранение у них вторичной иммунной недостаточности по системе НГ и повышенной склонности к инфекционной забо-

Таблица 2

Динамика абсолютных показателей рецепторного аппарата НГ у новорожденных детей с РДС

Группы детей	Подгруппы детей	CD11b(+)-НГ, в 1 мкл	CD16(+)-НГ, в 1 мкл	CD25(+)-НГ, в 1 мкл	CD95(+)-НГ, в 1 мкл
Контрольная		1220±93	1209±97,7	305,4±31,8	291,03±28,9
1-я группа	До лечения	1429,3±155,0	1330±108	2163,17±180,0*	2743,7±333,0*
	Ликопид + ТТ	1010±93	966,2±171,0*	368,6±70,9	341,6±109,0
	ТТ	738,51±93,0*	706,85±97,0*	288,0±42,1*	243,4±27,9
2-я группа	До лечения	955,6±54,3*	940,8±108,3*	2152,5±194,8*	2033,5±190,0*
	Ликопид + ТТ	1068±52*	954,3±115,4*	200,4±33,5*	356,6±43,0*
	ТТ	741±118*	766±122*	297,8±46,5	304,4±56,0
3-я группа	До лечения	1161,9±153,4	1093,9±128,3	1794,3±195,0*	2157,5±305,0*
	Ликопид + ТТ	676,8±99,7*	536,8±119,05*	201,1±58,8	217,8±41,4
	ТТ	625,2±109,0*	580,3±72,7*	218,8±26,4	191,5±18,18
4-я группа	До лечения	608,8±147,0*	827,0±169,4*	1650,2±329,0*	2022,3±247,8*
	Ликопид + ТТ	703,2±109,3*	537,0±113,8*	211,4±59,09	312,5±97,6
	ТТ	495,6±49,0*	907,6±59,0*	820,3±49,36*	578,0±43,25*

леваемости. Это, в свою очередь, обосновало необходимость включения в комплексную терапию Ликопида, 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 [8, 16].

Результаты проведенной оценки эффективности Ликопида показали, что включение его в ТТ у новорожденных с РДС привело к нормализации большинства изучаемых показателей у доношенных детей и при различной степени недоношенности как в относительном, так и в абсолютном выражении показателей (табл. 1 и 2). Причем были обнаружены достоверные иммуномодулирующие эффекты даже в 4-й опытной группе (глубоко недоношенные дети), заключающиеся в восстановлении относительного содержания CD11b(+)-, CD25(+)-НГ и CD95(+)-НГ и с выраженной тенденцией к таковому относительно цитотоксических НГ (CD16(+)-клетки). Кроме того, имело место снижение до нормальных величин абсолютного содержания проапоптических CD95(+)-НГ у детей 4-й группы, тогда как в отношении других функционально значимых рецепторов имелась лишь тенденция к нормализации, однако более значимая, чем при изолированной ТТ.

Включение в ТТ Ликопида позволило выявить его отчетливые иммуномодулирующие эффекты, которые имели место даже в самой клинически неблагополучной группе новорожденных — с минимальным ГВ и РДС на фоне длительной ИВЛ (табл. 1 и 2). При этом, в отличие от ТТ, Ликопид индуцировал тенденцию к восстановлению показателей спонтанного NBT-теста и полное восстановление таковых в стимулированном NBT-тесте. Кроме того, использование Ликопида вызывало нормализацию уровня содержания неферментных КБ и активности МП. Наряду с этим при РДС у новорожденных доношенных и с ГВ 34–37 нед Ликопид вызывал полное восстановление всех исследуемых показателей микробицидной функции. Сходный характер изменений был обнаружен и при оценке влияния Ликопида на фагоцитарную функцию (рис. 3). При этом в 1-й группе новорожденных имело место полное восстановление абсолютного содержания НГ, активных фагоцитов (ФАНабс) и процессов завершенности фагоцитарного акта (ИППА), а при более выраженной степени недоношенности (ГВ 28–37 нед) — отчетливая тенденция к нормализации изучаемых показателей фагоцитарной функции НГ.

Существенно, что применение Ликопида с целью коррекции нарушений фагоцитарной и микробицидной функции НГ у доношенных и недоношенных новорожденных с РДС приводило к сокращению на 33% продолжительности ИВЛ и на 24% — продолжительности периода, когда состояние ребенка расценивалось как тяжелое, продолжительности пневмонии — на 15%, у детей с ГВ 35–40 нед и на 18% у детей с ГВ 28–34 нед, уменьшению длительности инфузионной и антибактеральной терапии и длительности пребывания в стационаре (в среднем на 3–5 дней). В подгруппах детей, получавших Ликопид, уменьшалось количество курсов необходимых антибактериальных препаратов. Кроме того, ни у одного ребенка не возникла бронхолегочная дисплазия, в то время как в группах сравнения она имела место у 4 недоношенных новорожденных.

Выводы

1. У новорожденных с РДС, находящихся на ИВЛ, имеют место достоверные изменения функциональной активности системы НГ, зависящие от ГВ ребенка и длительности ИВЛ.

2. Исследование функционального состояния системы НГ в поствентиляционном периоде и в фазе реконвалесценции новорожденных с РДС позволило выявить лишь тенденцию к восстановлению изучаемых показателей, более выраженную в группе доношенных детей с РДС.

3. Включение в ТТ Ликопида позволило выявить его отчетливые иммуномодулирующие эффекты, которые имели место даже у новорожденных с минимальным сроком гестации и РДС на фоне длительной ИВЛ: применение Ликопида индуцировало тенденцию к восстановлению показателей спонтанного NBT-теста и полное восстановление таковых в стимулироанном NBT-тесте, вызывало нормализацию уровня содержания неферментных КБ и активности МП.

4. Клиническая эффективность использования Ликопида у новорожденных с РДС состоит в значимом сокращении длительности ИВЛ (в среднем на 33,1%), пневмонии (на 15% у новорожденных с ГВ 35–40 нед и на 18% у недоношенных с ГВ 28–34 нед), инфузионной и антибактериальной терапии, в раннем улучшении общего состояния и уменьшении длительности их пребывания в стационаре (в среднем на 3–5 дней).

ЛИТЕРАТУРА

1. *Дементьева Г.М., Рюмина И.И., Кушнарева М.В.* Актуальные проблемы пульмонологии новорожденных. Рос. вест. перинатол. и педиатр. 2001; 5: 14–19.

2. *Кешишян Е.С.* Клиника, лечение, прогнозирование и исходы инфекционных осложнений при применении продленной искусственной вентиляции легких у новорожденных с дыхательными нарушениями: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М., 1996.

3. *Эммануилидис Г.К., Байлен Б.Г.* Сердечно-легочный дистресс у новорожденных. М: Медицина, 1994.

4. *Berman S.* Respiratory rate and pneumonia in infancy. Arch. Dis. Child. 1991; 66: 81–84.

5. *Smyth JA, Tabachnik E, Duncon WJ.* Pulmonary Function and bronchial hyperreactivity in long-term survivors of bronchopulmonary dysplasia. Pediatr. 1981: 68: 336–340.

6. *Чиншайло Г.С.* Влияние антиоксидантной терапии на клиническое течение, систему перекисного окисления липидов и ферментной антиоксидантной защиты у недоношенных детей, перенесших перенатальную гипоксию: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Минск, 1993.

7. *Нестерова И.В.* Интралейкоцитарная микробицидная система нейтрофильных гранулоцитов у здоровых детей и при гнойно-септических заболеваниях: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 1980.

8. *Колесникова Н.В.* Регуляция функционирования системы нейтрофильных гранулоцитов в эксперименте: Автореф. дисс. ... докт. биол. наук. Новосибирск. 1999.

9. *Володин Н.Н., Дегтярева М.В., Дегтярев Д.Н. и др.* Особенности иммунологической адаптации у новорожденных детей в норме и респираторном дистресс-синдроме при пневмонии бактериальной этиологии. Int. J. Immunorehab. 1999; 11: 82.

10. *Несмеянов В.А.* Глюкозаминилмурамилпептиды: на пути к пониманию молекулярного механизма биологической активности. Int. J. Immunorehab. 1998; 10: 19–28.

11. *Нестерова И.В., Колесникова Н.В.,Чудилова Г.А.* Комплексное трехуровневое исследование системы нейтрофильных гранулоцитов с возможной диагностикой ИДС при различной патологии. Методич. рекоменд. М.: №96/11. — МЗРФ, 1996.

12. *Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В., Клебанов Г.И. и др.* Отсутствие прайминга лейкоцитов новорожденных. Иммунология. 2000; 3: 12—15.

13. *Wiswell TE, Tumer BS, Bley JA, Fritz DL.* Determinants of tracheobronchial histologic alterations during conventional mechanical ventilation. Pediatrics. 1989; 84 (2): 304–311.

14. *Bellomo G.* Cell damage by oxygen free radikals. Cytotechnology. 1991; Suppl.: 571–573.

15. *Рюмина И.И., Кушнарева 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. М., 1992: 106.

16. *Дегтярева М.В., Володин Н.Н.. Бахтикян К.К. и др.* Особенности продукции цитокинов, субпопуляционного состава лимфоцитов и функционального состояния нейтрофилов при неонатальных пневмониях и способы иммунокоррекции. Мед. иммунология. 2000; 2 (1): 69–76.