

© Коллектив авторов, 2005

*Н.В. Колесникова, М. Мустафа, Л.А. Никулин*

## ИММУНОТРОПНЫЕ ЭФФЕКТЫ ЛИКОПИДА ПРИ НАРУШЕНИЯХ МИКРОБИЦИДНОЙ ФУНКЦИИ НЕЙТРОФИЛОВ НОВОРОЖДЕННЫХ С ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ФЕТОПАТИЕЙ

Кубанская государственная медицинская академия, г. Краснодар, РФ

Диабетическая фетопатия (ДФ) является одной из основных причин перинатальных потерь у женщин с сахарным диабетом (СД) [1, 2]. ДФ нередко обуславливает преждевременные роды, асфиксию при рождении, метаболические и другие нарушения адаптации новорожденных к внеутробной жизни, которые являются наиболее частыми причинами неонатальных болезней и смертности. При этом у 12—13% детей с ДФ выявляется хроническая внутриутробная гипоксия, пара- или гипотрофия, частые осложнения разнообразных дыхательных расстройств инфекционным процессом, что сопряжено с наличием признаков иммунной недостаточности. Отсутствие в современной литературе сведений о состоянии микробицидной функции нейтрофильных гранулоцитов (НГ) новорожденных с ДФ определяет актуальность его исследования, поскольку нарушения биоцидности НГ приводят к персистенции бактериальной и вирусной инфекции, дефектам элиминации иммунных комплексов, и, в итоге — к отягощению основного процесса [3, 4]. Среди иммунотропных препаратов для врачей-педиатров существенный интерес представляет отечественный иммуномодулятор Ликопид, который в педиатрической практике показал высокую клиническую эффективность при лечении затяжных инфекционных заболеваний бактериальной и смешанной этиологии, при гипореактивном течении пневмоний, менингитов, энтероколитов, а также сепсиса у новорожденных различного гестационного возраста [5, 6].

Цель исследования — на основе клинико-иммунологического анализа новорожденных от матерей с инсулинзависимым СД (ИЗСД) и гестационным СД (ГСД), оценить микробицидную функцию системы НГ и возможности иммунокоррекции ее дефектов с помощью препарата Ликопид.

Под нашим наблюдением находились 74 новорожденных с ДФ в возрасте от 1 до 42 дней от матерей, страдающих ИЗСД и ГСД. Дети с ДФ были рас-

пределены на 2 группы: 1-ю группу составили 48 (64,86%) новорожденных с ДФ, рожденных от матерей, страдающих ИЗСД; 2-ю группу — 26 (35,14%) новорожденных с ДФ от матерей, страдающих ГСД. В 1-й группе преобладали недоношенные новорожденные со сроком гестации 30—37 недель (97,9%); во 2-й группе детей со сроком гестации 35—

37 недель было 16, доношенных — 10. В 1-й группе у 2 детей (4,16%) выявлена врожденная пневмония и у 3 детей (6,25%) развилась вентилятор-ассоциированная пневмония (ВАП). Во 2-й группе у одного ребенка (3,84%) выявлена врожденная пневмония, у 2 детей (7,69%) — ВАП. В 1-й группе были выделены 2 подгруппы: 1а — 20 детей с неврологической патологией и респираторным дистресс-синдромом (РДС), получавших ИВЛ; 1б — 28 новорожденных, не получавших ИВЛ. Детям 2-й группы ИВЛ не проводили. Также в 1а, 1б подгруппах и 2-й группе выделяли новорожденных, получавших комплексную традиционную терапию (КТТ), и детей, которым в КТТ включали иммуномодулятор Ликопид со 2—3-х суток жизни в дозе 0,5 мг/сут сублингвально в течение 10 дней (до 12—13-го дня жизни). КТТ состояла из антибактериальной (клафоран, фортум, амикацин, меронем, цифран) и инфузионной терапии (5—10% растворы глюкозы). Ликопид получали 10 детей 1а подгруппы, 12 новорожденных 1б подгруппы и 14 детей 2-й группы. Группу сравнения составили 30 здоровых новорожденных без признаков ДФ с гестационным возрастом 37—40 недель и массой тела от 2920 до 3371 г, которых обследовали на 1—3-и сутки жизни (контроль 1) и при выписке (контроль 2).

Оценку микробицидной функции НГ проводили в 1-е сутки жизни, после окончания лечения Ликопидом (12—13-е сутки жизни) и при выписке после КТТ (35±7 дней) по ряду цитохимических показателей: активность миелопероксидазы (МП), хлорацетат-АСД-эстеразы (ХАЭ), щелочной фосфатазы (ЩФ), кислой фосфатазы (КФ), содержание неферментных катионных белков (КБ). Кроме того, определяли состояние кислород-зависимого мета-

болизма НГ по показателям спонтанного и стимулированного NBT-теста (средний цитохимический индекс — СЦИ, процент формазан-позитивных клеток — %ФПК, коэффициент мобилизации — КМ, — вычисляемому по отношению %ФПК в стимулированном NBT-тесте к такому же показателю в спонтанном тесте) [7]. Полученные результаты подвергали статистической обработке с использованием критерия t Стьюдента.

Данные клинического обследования новорожденных с ДФ показали, что дети родились с асфиксией различной степени тяжести и симптомами незрелости ЦНС, имели признаки ДФ в виде макросомии, типичного «кушингоидного» ожирения, увеличения печени, цианоза лица. Также имели место пролонгированная желтуха, РДС (в том числе, за счет болезни гиалиновых мембран), диабетическая кардиомиопатия и полицитемия. В первые часы жизни у новорожденных с ДФ отмечались гипогликемия, гипокальциемия, гипомагнемия и нередко неонатальные судороги.

Исследование оксидазной микробицидной системы НГ по показателям спонтанного и стимулированного NBT-теста позволило выявить их существенные и достоверные дефекты, зависящие от наличия неврологических и дыхательных расстройств вследствие перенесенной гипоксии и незрелости (см. таблицу). Так, у новорожденных 1а подгруппы отмечено максимальное снижение числа ФПК (в 7,5 раза) и СЦИ (в 9,2 раза) в спонтанном тесте, а также выраженная извращенность ответа на антигенную нагрузку *in vitro* с более чем 3-кратным снижением величины КМ. У детей 1б подгруппы была сохранена адекватность реагирования оксидазной биоцидности клеток на нагрузку антигеном *in vitro*,

Таблица

**Влияние Ликопида на показатели NBT-теста новорожденных с диабетической фетопатией**

| Группы детей      | % ФПК спонт.               | СЦИ спонт.                 | % ФПК стим.                | СЦИ стим.                  | КМ                         |
|-------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| 1а<br>до лечения  | 1,1±0,1                    | 0,05±0,001                 | 0,20±0,02                  | 0,14±0,02                  | 0,18±0,02                  |
| после КТТ         | 3,50±0,28 <sup>1)</sup>    | 0,18±0,02 <sup>1)</sup>    | 4,30±0,46 <sup>1)</sup>    | 0,36±0,03 <sup>1)</sup>    | 1,23±0,2 <sup>1)</sup>     |
| после КТТ+Ликопид | 4,14±0,29 <sup>1),2)</sup> | 0,39±0,05 <sup>1),2)</sup> | 13,6±0,15 <sup>1),2)</sup> | 0,57±0,04 <sup>1),2)</sup> | 3,2±0,4 <sup>1),2)</sup>   |
| 1б<br>до лечения  | 1,83±0,25                  | 0,28±0,06                  | 4,8±0,7                    | 0,31±0,04                  | 2,62±0,23                  |
| после КТТ         | 5,3±0,53 <sup>1)</sup>     | 0,37±0,05 <sup>1)</sup>    | 14,0±1,18 <sup>1)</sup>    | 0,57±0,08 <sup>1)</sup>    | 2,64±0,31                  |
| после КТТ+Ликопид | 6,40±0,64 <sup>1)</sup>    | 0,49±0,07 <sup>1),2)</sup> | 11,7±2,8 <sup>1)</sup>     | 0,83±0,08 <sup>1),2)</sup> | 1,83±0,1 <sup>2)</sup>     |
| 2-я<br>до лечения | 2,62±0,28                  | 0,35±0,04                  | 1,0±0,04                   | 0,79±0,09                  | 0,38±0,05                  |
| после КТТ         | 3,0±0,3 <sup>1)</sup>      | 0,36±0,07                  | 3,16±0,27 <sup>1)</sup>    | 0,47±0,05 <sup>1)</sup>    | 1,05±0,07 <sup>1)</sup>    |
| после КТТ+Ликопид | 5,5±0,28 <sup>1),2)</sup>  | 0,21±0,01 <sup>2)</sup>    | 9,2±0,07 <sup>1),2)</sup>  | 0,39±0,05 <sup>1)</sup>    | 1,68±0,15 <sup>1),2)</sup> |
| Контроль 1        | 8,33±0,56                  | 0,46±0,09                  | 14,0±1,23                  | 0,64±0,09                  | 1,68±0,11                  |
| Контроль 2        | 9,1±1,2                    | 0,52±0,08                  | 16,2±1,67                  | 0,85±0,05                  | 1,79±0,15                  |

Достоверность различия: <sup>1)</sup> при сравнении показателей у больных до и после лечения; <sup>2)</sup> при сравнении показателей у детей, получавших КТТ в сочетании с Ликопидом и без иммуномодулятора.

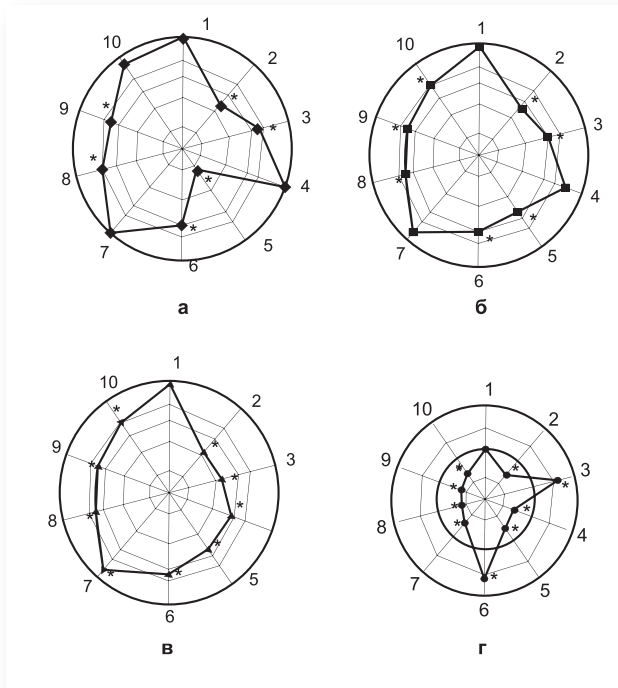


Рис. 1. Активность МП (а), ХАЭ (б), КФ (в) и содержание КБ (г) у новорожденных с ДФ, получавших и не получавших Ликопид.

Здесь и на рис. 2: 1 — контроль; 2 — дети 1а подгруппы; 3 — дети 1а подгруппы, получавшие КТТ; 4 — дети 1а подгруппы, получавшие КТТ и Ликопид; 5 — дети 1б подгруппы; 6 — дети 1б подгруппы, получавшие КТТ; 7 — дети 1б подгруппы, получавшие КТТ и Ликопид; 8 — дети 2-й группы; 9 — дети 2-й группы, получавшие КТТ; 10 — дети 2-й группы, получавшие КТТ и Ликопид; \* достоверность отличия показателей от контроля.

а КМ был достоверно выше такового у здоровых новорожденных. Это указывает на то, что дыхательные и неврологические расстройства, связанные с влиянием гипоксии и метаболических нарушений, у детей 1а подгруппы являются значительным повреждающим фактором мобилизации резервных возможностей кислород-зависимого метаболизма НГ.

Общий депрессивный характер изменений выявлен нами также при оценке активности МП, ХАЭ, ЩФ, КФ и содержания неферментных КБ у новорожденных от матерей с ИЗСД (рис. 1 и 2). В ряде случаев выявлялась зависимость между выраженностью дефекта и наличием у детей РДС и неврологической симптоматики. В частности, если уровень содержания КБ и активность ХАЭ были снижены в 1а и 1б подгруппах в равной мере (в среднем в 1,8 раза относительно контроля), то активность МП, ЩФ и КФ была более низкой у новорожденных, находящихся на ИВЛ. Показано достоверное снижение активности ЩФ, наиболее значительное (в 30 раз) у детей 1а подгруппы, что позволяет считать данный показатель диагностически значимым маркером степени тяжести ДФ новорожденных от матерей с ИЗСД.

При ГСД, возникшем, как непереносимость глюкозы, впервые диагностированной во время бе-

ременности, были также выявлены прогностически неблагоприятные изменения микробицидной системы НГ новорожденных в виде достоверного уменьшения %ФПК (в 3,2 раза), СЦИ (в 1,3 раза), что соответствует характеру изменений показателей детей 1б подгруппы (см. таблицу). Однако при дополнительной антигенной нагрузке обнаруживаются более значительные дефекты оксидазной биоцидности, заключающиеся в снижении величины КМ в 4,5 раза относительно контроля. Наряду с этим выявлено достоверное снижение активности МП и КФ (в 1,5 раза), ХАЭ и ЩФ (почти в 3 раза), а также снижение содержания неферментных КБ (в 2,3 раза) по сравнению со здоровыми новорожденными. При этом выраженность депрессии активности ХАЭ и снижения содержания КБ была большей, чем у новорожденных от матерей с ИЗСД.

Выявленные особенности функционирования системы НГ у новорожденных с ДФ создают благоприятные условия для возникновения и прогрессирования инфекционно-воспалительных заболеваний, особенно у новорожденных с РДС [6], что обуславливает необходимость повышения иммунологической реактивности для достижения оптимального терапевтического эффекта при лечении этой категории детей.

В процессе наблюдения за состоянием функциональной активности НГ новорожденных с ДФ (от момента рождения до выписки) было установлено, что проведение КТТ в ряде случаев не только не приводило к нормализации биоцидности НГ, но и вызывало усугубление ее дефектов. В частности, при оценке влияния КТТ на показатели NBT-теста НГ новорожденных с ДФ была выявлена лишь тенденция к их нормализации (см. таблицу). Это свидетельствует о сохранении дефектов микробицидной кислород-зависимой системы клеток, что является прогностически неблагоприятным явлением, значительно снижающим противоинфекционную резистентность детей [4, 8]. КТТ сопровождалась лишь тенденцией к нормализации активности МП, ХАЭ, ЩФ, КФ и содержания КБ (рис. 1 и 2). Однако обращает на себя внимание факт более глубокой, чем до КТТ, депрессии активности ЩФ (в 15 раз) у новорожденных 1б подгруппы и 2-й группы, а также почти двукратное увеличение содержания КБ относительно контроля у новорожденных 1б подгруппы. Последнее может быть свидетельством нарушения процессов дегрануляции КБ, возникшего на фоне КТТ.

Использование в терапии иммуномодулятора Ликопида продемонстрировало его позитивные иммуностропные эффекты. В частности, отмечено восстановление до уровня возрастного контроля величины СЦИ в спонтанном NBT-тесте и %ФПК — в стимулированном. При этом у детей от матерей с ГСД ответ оксидазной микробицидной системы на антигенную нагрузку *in vitro* не только восстанавливался, но и достоверно превышал таковой в контроле.

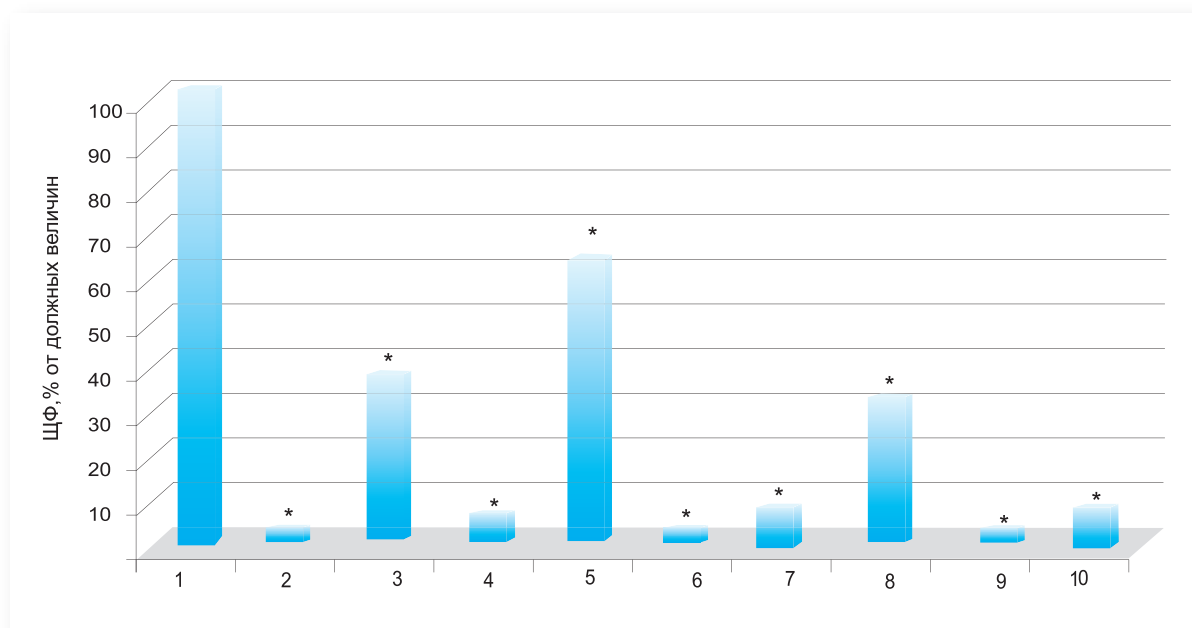


Рис. 2. Активность ЩФ нейтрофилов у новорожденных с ДФ, получавших и не получавших Ликопид.

Оценка активности МП, КФ, ЩФ, ХАЭ и содержания неферментных КБ также продемонстрировала наличие положительных иммуотропных эффектов Ликопида, о чем свидетельствуют полная нормализация активности МП у всех наблюдаемых больных и восстановление активности ХАЭ у новорожденных от матерей с ИЗСД. При этом у детей 2-й группы тенденция к нормализации ХАЭ по выраженности превосходила таковую после КТТ. Наряду с этим была отмечена выраженная тенденция к восстановлению содержания КБ и активности КФ у всех наблюдаемых детей. Следует отметить также выявленную тенденцию к увеличению активности ЩФ лишь у новорожденных 1а подгруппы, тогда как у детей 1б подгруппы и 2-й группы наблюдалось снижение активности данного фермента. Несмотря на то что полного восстановления активности ЩФ после сочетанной терапии достигнуто не было, после использования Ликопида у детей 1б подгруппы и 2-й группы ее активность была достоверно выше (в 2,6 раза и в 2 раза соответственно,  $p < 0,02$ ), чем у детей, получавших КТТ.

В целом следует заключить, что ДФ новорожденных от матерей с ИЗСД и ГСД сопровождается возникновением значительных дефектов микробицидной

функции НГ. Применение Ликопида у новорожденных с ДФ позволяет минимизировать выявленные нарушения функционирования НГ у всех наблюдаемых детей.

Половина детей 1-й группы и 20% новорожденных 2-й группы, получавших КТТ, имели клиникорентгенологические проявления пневмонии. У детей, получавших Ликопид в сочетании с КТТ, частота ВАП была в 2 раза меньше и сроки ее разрешения были короче, чем у новорожденных, не получавших иммуномодулятор ( $16,0 \pm 2,3$  дня против  $21,0 \pm 4,1$  дня).

Также у детей, получавших Ликопид на фоне КТТ, длительность проведения ИВЛ составила  $5,0 \pm 1,0$  дня против  $8,0 \pm 2,0$  дня у больных, получавших только КТТ. Сроки пребывания в стационаре больных, получавших Ликопид, были  $28,0 \pm 7,0$  сут, а получавших КТТ —  $35,0 \pm 7,0$  сут. Заметное улучшение состояния больных происходило к концу курса лечения Ликопидом.

Таким образом, включение Ликопида в традиционную терапию новорожденных с ДФ, имеющих РДС и находящихся на ИВЛ, уменьшает риск развития ВАП, сроки проведения ИВЛ и пребывания в стационаре, повышает эффективность лечения, а также улучшает микробицидную функцию НГ.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Дегтярева М.В., Володин Н.Н., Бахтияр К.К., Кривоножко А.В. // Мед.картотека. — 2000. — № 3. — С.24—26.

2. Евсюкова И.И., Кошева Н.Г. Сахарный диабет: беременные и новорожденные. — СПб., 1996. — 156 с.

3. Кулагина М.Г. Иммунопрофилактика и иммунокоррекция ликопидом инфекционно-воспалительных осложнений у новорожденных с респираторным дистресс-синдромом: Автореф. дисс.... канд. мед. наук. — Краснодар, 2004. — 25 с.

4. Маянский А.Н., Маянский Д.Н. Очерки о нейтрофиле и макрофаге. — Новосибирск, 1989. — 256 с.

5. Нестерова И.В. Иммунореабилитация детей с вторичными иммунодефицитными состояниями: Дисс.... докт. мед. наук. — М., 1992. — 455 с.

6. Нестерова И.В., Колесникова Н.В., Чудилова Г.А. Комплексное трехуровневое исследование системы нейтрофильных гранулоцитов с возможной диагностикой ИДС при различной патологии. Методические рекомендации № 96 //11. — Краснодар, 1996. — 17 с.

7. Нестерова И.В., Никулин Л.А., Кокова Л.Н. //Педиатрия. — 1994. — № 6. — С. 17—21.

8. Федорова М.В., Краснопольский В.И., Петрухин В.А. Сахарный диабет, беременность и диабетическая фетопатия. — М., 2001.

© Коллектив авторов, 2004

А.А. Звягин <sup>1)</sup>, П.Л. Щербаков <sup>2)</sup>, А.В. Почивалов <sup>1)</sup>

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ ОДНОНЕДЕЛЬНОЙ МОНОТЕРАПИИ АНТИСЕКРЕТОРНЫМИ ПРЕПАРАТАМИ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ДИСПЕПСИИ У ДЕТЕЙ

<sup>1)</sup> Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н. Бурденко, г. Воронеж,

<sup>2)</sup> Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Применение препаратов, снижающих агрессивное воздействие соляной кислоты на слизистую оболочку верхнего отдела желудочно-кишечного тракта, является важнейшим элементом комплексной терапии так называемых кислотозависимых заболеваний — патологии, в развитии которой ведущее патогенетическое значение имеет гиперсекреция соляной кислоты. К таким заболеваниям относятся язвенная болезнь, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, хронический гастрит и гастродуоденит. В последние годы в связи с пересмотром критериев диагностики хронического гастрита и доказательством отсутствия связи между появлением симптомов и наличием морфологических изменений, характерных для хронического гастрита, в практической гастроэнтерологии, в т.ч. педиатрической [1, 2], стал использоваться термин «функциональная диспепсия». Под функциональной диспепсией (ФД) согласно Римским критериям II понимают комплекс расстройств, включающий боли или ощущения дискомфорта в эпигастральной области, связанные или не связанные с приемом пищи, чувство переполнения в подложечной области после еды, раннее насыщение, тошноту, рвоту, отрыжку, непереносимость жирной пищи и др., не связанных с нарушением функции кишечника, сохраняющихся в течение 12 недель на протяжении 12 месяцев, при котором в процессе тщательного обследования не удается выявить какое-либо серьезное органическое заболевание [3—6]. Обращение пациентов к врачу в связи с проявлениями ФД является наиболее частым поводом из всех заболеваний органов пищеварения у детей [1, 2]. На 11-м конгрессе детских гастроэнтерологов России (Москва, 2004) после годичного обсуждения был принят протокол диагностики и лечения ФД у детей.

Арсенал антисекреторных препаратов для лечения кислотозависимых заболеваний, в т.ч. ФД, по-

стоянно увеличивается и включает как препараты, нейтрализующие уже выделившуюся соляную кислоту, так и блокирующие ее секрецию [7, 8]. Опыт применения антацидных препаратов у детей насчитывает несколько десятилетий. Быстрое наступление эффекта, практически полное отсутствие побочного действия, приятные вкусовые качества, удобная форма применения, доступность по цене делают их одними из наиболее предпочтительных для использования в педиатрической практике. Большинство исследователей рекомендуют широко использовать антациды для лечения ФД [7—10].

В последние 10—15 лет на фармацевтическом рынке появились препараты, эффективно блокирующие выработку соляной кислоты — блокаторы H<sub>2</sub>-рецепторов, ингибиторы протонной помпы, изучение которых активно проводится в настоящее время у детей [11—14]. И если при язвенной болезни, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни их эффективность доказана и они стали основой терапии этих заболеваний [9], то при ФД сведения об их эффективности противоречивы. У практического врача закономерно возникает вопрос: когда следует назначить больному ребенку антацидное или антисекреторное средство? Какое место они могут занимать в лечении ФД?

Целью нашей работы стало изучение сравнительной эффективности монотерапии ФД у детей антацидным препаратом, блокатором H<sup>+</sup>K<sup>+</sup> АТФ-азы и H<sub>2</sub>-рецепторов.

Критериями включения в исследование были следующие: наличие симптомов ФД согласно определению; эндоскопически подтвержденное отсутствие эрозий и язв слизистой оболочки желудка, двенадцатиперстной кишки (ДПК), пищевода; отсутствие воспалительных изменений со стороны пищевода, билиарных путей, поджелудочной железы.

В исследование было включено 107 детей 7—16 лет (мальчиков 48, девочек 59).