

хроническими НР-ассоциированными заболеваниями ВОПТ. Полученные результаты свидетельствуют об эффективности обеих схем лечения. Они позволяют добиться улучшения клинико-эндоскопических пока-

зателей, высокой частоты эрадикации НР. Данные схемы являются оптимальными с точки зрения фармакоэкономических показателей, т.е. имеют хорошее соотношение «затраты—эффективность».

#### ЛИТЕРАТУРА

См. online-версию журнала <http://www.pediatrjournal.ru> № 3/2006, приложение № 10.

© Коллектив авторов, 2005

*О.В. Первишко, Н.В. Колесникова, Л.А. Никулин*

### **ВЛИЯНИЕ ЛИКОПИДА НА МИКРОБИЦИДНУЮ АКТИВНОСТЬ НЕЙТРОФИЛЬНЫХ ГРАНУЛОЦИТОВ НОВОРОЖДЕННЫХ С ЗАДЕРЖКОЙ ВНУТРИУТРОБНОГО РАЗВИТИЯ И ЛОКАЛИЗОВАННОЙ ГНОЙНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ**

Кубанская государственная медицинская академия, г. Краснодар, РФ

При воздействии на плод неблагоприятных факторов возможно формирование синдрома задержки внутриутробного развития (ЗВУР), частота встречаемости которого среди новорожденных значительно увеличилась в последние годы и составляет около 30% [1]. Проявлением ЗВУР являются снижение массы тела, как интегрального показателя размеров плода, и (или) отставание морфологического индекса его зрелости на 2 недели и более от истинного срока гестации. Перинатальная смертность и заболеваемость при различных типах ЗВУР в 3—5 раз выше, чем у новорожденных с нормальным физическим развитием [2, 3]. Период адаптации у таких детей часто протекает на фоне инфекционно-воспалительного процесса, в связи с чем оценка функциональной активности нейтрофильных гранулоцитов (НГ), являющихся первым звеном иммунной защиты от инфекционных агентов, представляется весьма актуальной и позволяет не только определить характер повреждений НГ, но и обосновать выбор адекватного иммуномодулирующего средства [4]. Препарат Ликопид, как синтетический аналог глюкозаминилмуралидипептида — природного модулятора иммунной системы, в наибольшей степени приближен к процессу естественной иммунорегуляции [5] и зарекомендовал себя при лечении и профилактике инфекционных заболеваний бактериальной и бактериально-грибковой этиологии у новорожденных различного гестационного возраста [2]. Это явилось критерием выбора Ликопида для применения его в комплексной терапии новорожденных с различными вариантами ЗВУР и локализованной гнойной инфекцией.

Целью исследования явилась оценка оксидантной биоцидности НГ у новорожденных с различными ти-

пами ЗВУР на фоне инфекционного процесса и обоснование целесообразности включения иммуномодулятора Ликопид в традиционную терапию.

Таблица

**Влияние препарата Ликопид на оксидазную микробицидную активность НГ у новорожденных с различными вариантами ЗВУР**

Группы детей		% ФПК спонт.	СЦИ спонт.	% ФПК стим.	СЦИ стим.	КМ
1-я (n=12)	до лечения	1,9±0,17*	0,23±0,02*	1,96±0,18*	0,26±0,02*	0,91±0,04*
	после лечения с Ликопидом	16,0±1,50	0,57±0,05	19,1±1,80	0,74±0,07	1,20±0,05
	после традиционной терапии	10,7±0,94*	0,38±0,04*	14,6±1,3*	0,52±0,03*	1,09±0,04*
2-я (n=10)	до лечения	1,70±0,16*	0,14±0,003*	1,5±0,14*	0,19±0,01*	0,88±0,03*
	после лечения с Ликопидом	16,4±1,50	0,59±0,05	20,9±1,9	0,80±0,06	1,27±0,05
	после традиционной терапии	10,3±0,90*	0,36±0,04*	13,9±1,10*	0,56±0,02*	1,01±0,02*
Сравнения (n=11)		16,2±1,90	0,60±0,09	21,2±2,10	0,84±0,09	1,31±0,09

\* достоверность различия показателей у больных и детей группы сравнения.

Проведено обследование 22 доношенных новорожденных с ЗВУР, 12 из которых имели при рождении гипотрофическую форму ЗВУР (1-я группа), а 10 новорожденных — гипопластическую (2-я группа). Новорожденные родились от матерей с отягощенным соматическим и акушерско-гинекологическим анамнезом (заболевания почек, анемия, плацентарная недостаточность и др.). Отмечалось неблагоприятное течение родов: длительный безводный промежуток, нарушение сердцебиения плода во время схваток, многоводие, тазовое предлежание и др. Большинство детей родились в асфиксии: оценка по шкале Апгар у 16 (72,7%) детей составила 5—7 баллов, у 6 (27,2%) — 3—5 баллов. При рождении у детей с гипотрофическим вариантом ЗВУР массо-ростовые показатели были следующие: масса тела  $2550 \pm 170$  г, рост  $51 \pm 2$  см; при гипопластическом варианте ЗВУР — масса тела  $2215 \pm 130$  г и рост  $47 \pm 2$  см. Ранний неонатальный период у всех детей был отягощен инфекционным процессом: у 8 детей (36,4%) диагностирована пневмония, у 4 (18,2%) — гипоксически-ишемический энтероколит, у 10 детей (45,4%) — врожденный конъюнктивит и везикулопустулез. Перинатальное поражение ЦНС отмечалось у всех детей в виде синдрома нарушенного нервно-рефлекторного возбуждения различной степени тяжести.

Новорожденные выхаживались и получали лечение в палате интенсивной терапии, с созданием оптимального охранительного режима. В схему лечения входили инфузионная терапия под контролем массы тела и диуреза, расчет парентерального питания, симптоматическая терапия, а также антибиотикотерапия цефалоспоридами 3—4-го поколения (цефотаксим, цефтазидим, цефтриаксон) и аминокликозидами (амикацин, метилмицин).

С помощью двойного слепого рандомизированного метода в 1-й и 2-й группах были выделены 2 подгруппы — основная и контрольная. В основную подгруппу вошли 6 новорожденных с гипотрофическим и 5 новорожденных с гипопластическим вариантами ЗВУР, получавших кроме традиционной терапии Ликопид перорально в дозе по 0,5 мг 2 раза в день в течение 10 дней за 15—20 мин до кормления. Контрольная подгруппа детей получала стандартное традиционное лечение без иммунокоррекции (6 с гипотрофическим вариантом и 5 с гипопластическим вариантом ЗВУР). Группу сравнения составили 11 условно здоровых доношенных детей, не имеющих клинических и лабораторных изменений в периоде адаптации и рожденных от матерей с физиологической протекающей беременностью.

Микробицидную кислородзависимую активность НГ исследовали в спонтанном и стимулированном NBT-тесте по проценту формазан-позитивных клеток (% ФПК спонт., % ФПК стим.), среднему цитохимическому индексу (СЦИ спонт., СЦИ стим.) и коэффициенту мобилизации (КМ), как показателю адекватности реагирования микробицидной системы на дополнительную антигенную нагрузку *in vitro* [6]. Оценку оксидазной биоцидности НГ проводили в динамике: в острый период — до проведения традиционной терапии и иммунокоррекции Ликопидом, а также при выписке новорожденных из стационара.

Полученные результаты подвергали адекватной статистической обработке с использованием t-критерия Стьюдента.

Оценка микробицидной оксидазной системы НГ периферической крови детей 1-й и 2-й групп показала (см. таблицу), что показатели спонтанного NBT-теста были значительно снижены, причем в максимальной степени при гипопластическом варианте ЗВУР

(2-я группа): снижение %ФПК в 9,5 раз и СЦИ — более чем в 4 раза ( $p < 0,001$ ). Дополнительная антигенная нагрузка *in vitro* позволила обнаружить более глубокие дефекты, заключающиеся в отсутствии адекватного возрастания количества клеток, содержащих формазан, и увеличения СЦИ у детей 1-й группы, а при гипопластическом варианте ЗВУР (2-я группа) — в снижении %ФПК. Это привело к снижению КМ при гипопластическом варианте на 37% от уровня такового у здоровых новорожденных, а при гипотрофическом типе ЗВУР — на 26%. Обнаруженная депрессия оксидазной биоцидности НГ может служить одной из причин нарушений завершенности фагоцитарного акта у новорожденных при данной патологии.

Проведение традиционного лечения не позволило устранить имеющиеся нарушения %ФПК, СЦИ в спонтанном и стимулированном НВТ-тесте, имела место лишь тенденция к их возрастанию у детей 1-й и 2-й групп, что послужило основанием для включения в комплексную терапию новорожденных с ЗВУР препарата Ликопид по вышеуказанной схеме.

Результаты оценки сочетанной терапии продемонстрировали позитивные эффекты Ликопида, заключающиеся в нормализации микробицидной оксидазной системы НГ к моменту выписки детей. Причем наиболее оптимальный иммуностропный эффект Ликопида был выявлен у детей с гипопластическим вариантом ЗВУР, о чем свидетельствовал бóльший прирост %ФПК и СЦИ при дополнительной антигенной нагрузке *in vitro*.

Наряду с этим на фоне применения Ликопида у

детей 1-й и 2-й групп отмечалась выраженная положительная клиническая динамика в виде сокращения сроков пребывания в палате интенсивной терапии (в среднем на 25%) и антибактериальной терапии (в среднем на 25—30%). Кроме того, у новорожденных с ЗВУР, получавших Ликопид, отмечалось более быстрое восстановление массо-ростовых показателей (8,4—8,9 против 10,2—11,4 дней у детей контрольной подгруппы) и отсутствие генерализации инфекционного процесса (в контрольной подгруппе у 2 детей развился сепсис).

Таким образом, у новорожденных с ЗВУР и локализованной гнойной инфекцией имеют место существенные депрессивные изменения оксидазной биоцидности НГ, наиболее выраженные при гипопластическом варианте ЗВУР. Показатели оксидазной биоцидности НГ при гипотрофическом варианте ЗВУР также имеют тенденцию к снижению. Возможно, развитие гнойной инфекции на фоне ЗВУР может быть следствием снижения оксидазной биоцидности НГ. Это позволяет отнести новорожденных с ЗВУР в группу риска по генерализации гнойной инфекции. К моменту выписки детей, получавших традиционную терапию, дефекты оксидазной микробицидной системы НГ полностью не устранялись, а при использовании в базовом лечении иммуномодулятора Ликопида наблюдалась полная их нормализация, сочетающаяся с позитивной клинической динамикой. Это позволяет рекомендовать Ликопид для его включения в комплексную терапию новорожденных с ЗВУР и локализованной гнойной инфекцией.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Чернышев В.Н., Козырев Г.И., Савицько А.А. // Южно-рос. мед. журнал. — 1998. — № 4. — С. 4—9.
2. Таболин В.А., Володин Н.Н., Дегтярева М.В. и др. // Int. J. of Immunorehabilitation. — 1997. — № 5. — Р. 112—122.
3. Шабалов Н.П. Неонатология. — 3-е изд. — М., 2004. — Т. 1—2.
4. Колесникова Н.В. Регуляция функционирования системы нейтрофильных гранулоцитов в эксперименте: Автореф. дисс.... докт. биол. наук. — Новосибирск, 1999. — 30 с.
5. Несмеянов В.А. // Int. J. of Immunorehabilitation. — 1998. — № 10. — Р. 19—29.
6. Нестерова И.В., Колесникова Н.В., Чудилова Г.А. Тестирование состояния микробицидной системы нейтрофильных гранулоцитов в диагностике синдрома иммунного дефицита. Методические рекомендации. — Краснодар, 1992. — С. 4—12.