

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА В ПЕДИАТРИИ

© 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 иммуноотропных 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 распределены 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-ЛВБ-эстеразы (ХАЭ), щелочной фосфатазы (ЩФ), кислой фосфатазы (КФ), содержание неферментных катионных белков (КБ). Кроме того, определяли состояние кислород-зависимого метаболизма НГ по показателям спонтанного и стимулированного NBT-теста (средний цитохимический индекс — СЦИ, процент формазан-положительных клеток — %ФПК, коэффициент мобилизации — КМ, — вычисляемому по отношению %ФПК в стимулированном NBT-тесте к таковому 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, гипомагниемия и нередко

неонатальные судороги. Исследование оксидантной 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 оксидантной биоцидности клеток на нагрузку антигеном *in vitro*,

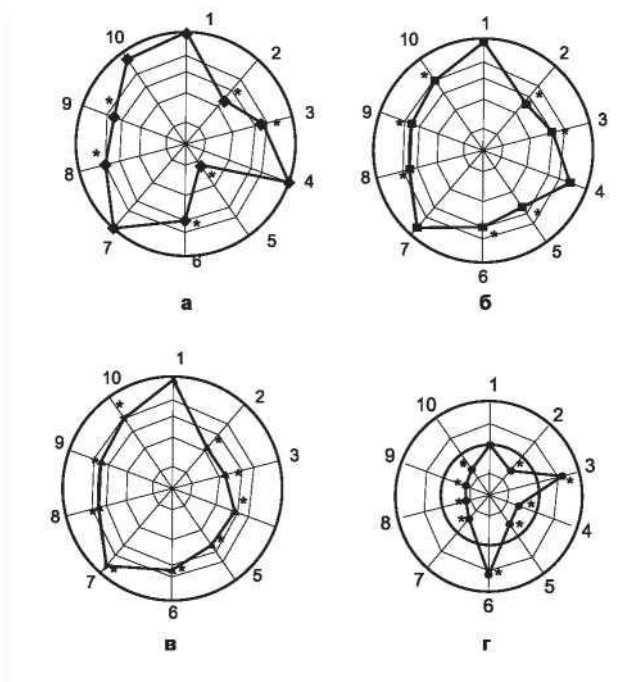


Рис. 1. Активность МП (а), ХАЭ (б), КФ (в) и содержание КБ (г) у новорожденных с ДФ, получавших и не получавших Ликопид.

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

Таблица

Влияние Ликопида на показатели NBT-теста новорожденных с диабетической фетопатией

Группы детей	% ФПК спонт.	СЦИ спонт.	% ФПК стим.	СЦИ стим.	КМ
1а до лечения	1,1±0,1	0,05±0,001	0,20±0,02	0,14±0,02	0,18±0,02
1а после КТТ	3,50±0,28 ¹⁾	0,18±0,02 ¹⁾	4,30±0,46 ¹⁾	0,36±0,03 ¹⁾	1,23±0,2 ¹⁾
1а после КТТ+Ликопид	4,14±0,29 ^{1),2)}	0,39±0,05 ^{1),2)}	13,6±0,15 ^{1),2)}	0,57±0,04 ^{1),2)}	3,2±0,4 ^{1),2)}
1б до лечения	1,83±0,25	0,28±0,06	4,8±0,7	0,31±0,04	2,62±0,23
1б после КТТ	5,3±0,53 ¹⁾	0,37±0,05 ¹⁾	14,0±1,18 ¹⁾	0,57±0,08 ¹⁾	2,64±0,31
1б после КТТ+Ликопид	6,40±0,64 ¹⁾	0,49±0,07 ^{1),2)}	11,7±2,8 ¹⁾	0,83±0,08 ^{1),2)}	1,83±0,1 ²⁾
2-я до лечения	2,62±0,28	0,35±0,04	1,0±0,04	0,79±0,09	0,38±0,05
2-я после КТТ	3,0±0,3 ¹⁾	0,36±0,07	3,16±0,27 ¹⁾	0,47±0,05 ¹⁾	1,05±0,07 ¹⁾
2-я после КТТ+Ликопид	5,5±0,28 ^{1),2)}	0,21±0,01 ²⁾	9,2±0,07 ^{1),2)}	0,39±0,05 ¹⁾	1,68±0,15 ^{1),2)}
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: ¹⁾ при сравнении показателей у больных до и после лечения; ²⁾ при сравнении показателей у детей, получавших КТТ в сочетании с Ликопидом и без иммуномодулятора.

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 беременности, 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 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 НВТ-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.

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 НВТ-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

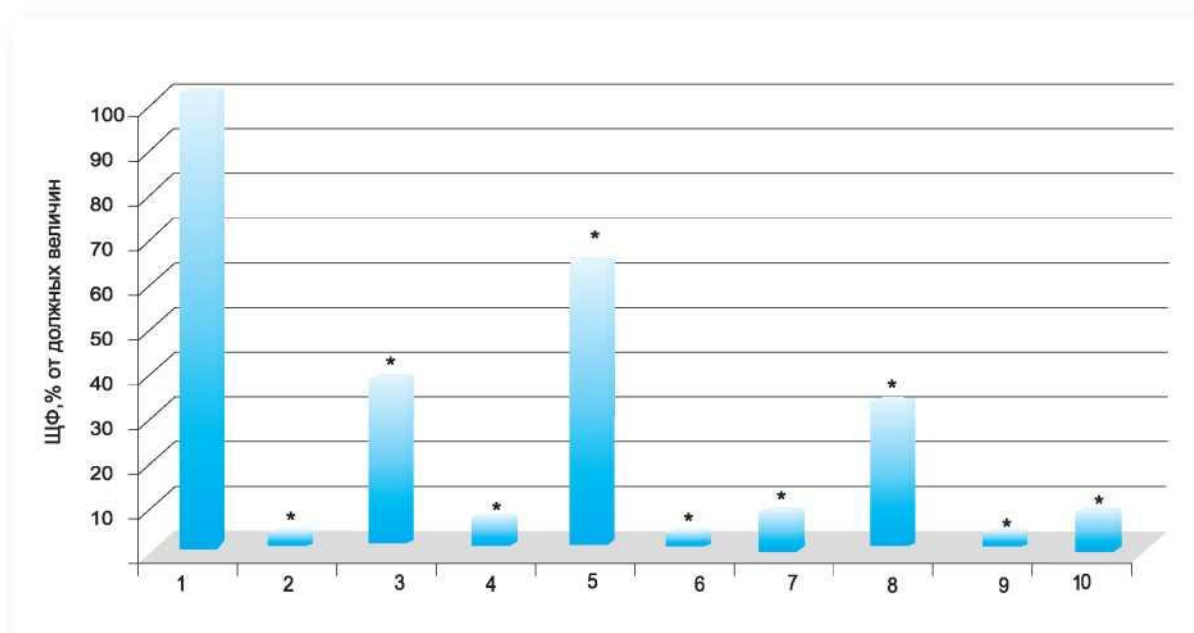


Рис. 2. Активность ЩФ нейтрофилов у новорожденных с ДФ, получавших и не получавших Ликопид.

Оценка активности МП, КФ, ЩФ, ХАЭ и содержания неферментных КБ также продемонстрировала наличие положительных иммуностропных 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 клинико-рентгенологические 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., Бахтикян 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 АН, 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.