

ИММУННЫЕ НАРУШЕНИЯ И ОБОСНОВАНИЕ ИХ КОРРЕКЦИИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ГАСТРОДУОДЕНИТЕ У ДЕТЕЙ

Щербак В.А., Витковский Ю.А., Кузник Б.И.

Кафедры педиатрии ФПК ППС и нормальной физиологии ГОУ ВПО Читинская государственная медицинская академия, г. Чита

Резюме. Проведено обследование 72 больных и 30 здоровых детей в возрасте 7-17 лет с целью обоснования применения цитомедина тималина, цитогена вилона и цитамина вентрамина в лечении хронического гастродуоденита у детей. Выявлен дисбаланс клеточного и гуморального иммунитета и установлено снижение интенсивности лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии. Зарегистрировано увеличение концентрации IL-1 β , IL-2, TNF α и IFN α при отсутствии изменений IL-4. Применение тималина, вентрамина и вилона существенно улучшает клиническую картину заболевания, приводит к нормализации иммунограммы, уменьшению уровня провоспалительных цитокинов, восстановлению лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии.

Ключевые слова: дети, гастродуоденит, иммунитет, биорегулирующая терапия.

Shcherbak V.A., Vitkovsky Yu.A., Kuznik B.I.

IMMUNE DISTURBANCES AND SUBSTANTIATION OF THEIR CORRECTION IN THE CHILDREN WITH CHRONIC GASTRODUODENITIS

Abstract. 72 patients and 30 healthy children of the age of 7-17 years were examined, aiming for substantiation of thymaline, vilon and ventramine application in treatment of chronic gastroduodenitis in children. Disbalance of cellular and humoral immunity and reduction of intensity of lymphocyte-platelet adhesions were established. An increase of IL-1 β , IL-2, TNF α and IFN α concentration was registered in absence of IL-4 changes. Application of thymaline, vilon and ventramine essentially improves clinical course of disease, results in normalization of immune profile, reduced levels of proinflammatory cytokines, restoration of lymphocyte-platelet adhesions. (*Med. Immunol.*, 2008, vol. 10, N 1, pp 59-66)

Введение

Проблема хронических гастродуоденитов (ХГ) является весьма актуальной в связи с широким распространением этой патологии среди детей и подростков. Частота ХГ составляет 8-12% у детей школьного возраста [1, 11, 13] и продолжает увеличиваться. Несмотря на большое количество публикаций по этой проблеме, некоторые сто-

роны патогенеза и лечения ХГ остаются малоизученными.

Современная медицина располагает богатым арсеналом фармакологических средств, оказывающих действие на различные звенья патогенеза ХГ. Однако при их использовании не всегда удается достичь стойкой ремиссии и предупредить развитие рецидива. Поэтому важной задачей гастроэнтерологии является поиск новых средств, способствующих усилению защитных механизмов слизистой оболочки желудка (СОЖ) и двенадцатиперстной кишки (ДПК), и выбор адекватных схем лечения.

Различные повреждающие агенты при ХГ вызывают развитие иммунодефицита, сопровождающегося расстройством всей системы каскадной регуляции иммунитета. В связи с этим применение препаратов, содержащих экстракты ткани

Адрес для переписки:

672090, г. Чита, ул. Горького, 39а,
Читинская государственная медицинская академия,
кафедра педиатрии ФПК и ППС,
Щербак Владимир Александрович.
Тел.: (3022) 22-68-68.
Факс: (3022) 32-30-58.
E-mail: Shcherbak2001@mail.ru

тимуса или тимометиков, целесообразно в качестве заместительной терапии.

Особый интерес исследователей, с этой точки зрения, вызывают регуляторные пептиды, и среди них класс полипептидных биорегуляторов — цитомединов, цитогиенов и цитаминов. Эти соединения играют ведущую роль в большинстве биологических процессов, начиная от отдельных биохимических реакций и заканчивая дифференцировкой и функционированием различных систем организма [6, 7].

Цитомедины связываются со специфическими рецепторами на мембранах клеток-мишеней и включают их функциональную активность. Экспрессия этих рецепторов, в свою очередь, находится под контролем других биологических реакций. Эта сложная система молекулярных событий служит основой биорегуляции, осуществляющейся в связи с законом биологической рациональности. Поэтому регуляторные пептиды являются оптимальным средством для физиологической коррекции нарушений в организме [10]. Цитомедин тималин экстрагирован из вилочковой железы крупного рогатого скота. Вилон (Lys-Glu) синтезирован на основании аминокислотного анализа тималина и относится в группе цитогиенов. Вентрамин относится к классу цитаминов и выделен из слизистой оболочки желудка крупного рогатого скота и свиней.

Целью нашего исследования явилось обоснование применения тималина, вилона и вентрамина в лечении хронического гастродуоденита у детей.

Материалы и методы

Исследования проведены на 72 больных гастродуоденитом в возрасте 7-17 лет. По эндоскопической картине преобладал эрозивный ХГ — 44 пациента, с поверхностной формой были 28 детей.

Патоморфологический диагноз хронического гастрита ставился на основании Модифицированной Сиднейской системы. *H. pylori* выявлялся гистологическим, цитологическим методами и определением антител (IgM и IgG). При гистологическом исследовании частота *H. pylori* (+) пациентов составила 69%, при цитологическом — 64%. Антитела (IgG и IgM) к *H. pylori* определены методом ИФА наборами фирмы Diagnostic System Laboratories (США). Средняя концентрация IgG *H. pylori* составила $106,7 \pm 8,6$ АЕ/мл; IgM *H. pylori* — $71,2 \pm 5,3$ АЕ/мл. Анализ кислотообразующей и секреторной функций, изученных методом фракционного исследования желудочного сока, показал, что доминирует повышенный тип кислотообразования.

Субпопуляции лимфоцитов изучали методом непрямой поверхностной иммунофлуоресценции (моноклональные антитела НПЦ «Мед-БиоСпектр», Москва).

Лимфоцитарно-тромбоцитарную адгезию (ЛТА) определяли по методу, предложенному Ю.А. Витковским и др. [2]. Свежую гепаринизированную кровь в количестве 1,0 мл наслаивали на фиколл-урографин (градиент плотности 1077) и центрифугировали при 1500 об/мин в течение 40 минут. После центрифугирования интерфазное кольцо, содержащее лимфоциты и тромбоциты, забирали пастеровской пипеткой. Полученную клеточную взвесь трижды отмывали средой 199 и микроскопировали в камере Горяева. Подсчитывали число лимфоцитарно-тромбоцитарных коагрегатов на 100 клеток.

Имуноглобулины классов А, М, G исследовали по Дж. Манчини.

Для определения концентрации цитокинов (IL-1 β , IL-2, IL-4, TNF α , IFN α) использовали наборы реагентов ТОО «Цитокин» (Санкт-Петербург).

В качестве контроля обследованы 30 здоровых детей 7-17 лет.

Пациенты были разделены на 4 группы по 15 больных в каждой. Группа сравнения получала традиционное лечение, опытная — наряду с обычной терапией дополнительно один из указанных препаратов. Традиционное лечение включало в себя: диету (1 стол), при выявлении *H. pylori* назначалась эрадикационная терапия по тройной схеме (де-нол+метронидазол+амоксациллин или де-нол+амоксациллин+омепразол в возрастных дозировках [5]) в течение 7 дней, при нехеликобактерной этиологии гастродуоденита эта терапия не применялась; далее по показаниям использовались седативные фитопрепараты, антациды, H₂-блокаторы, ингибиторы протонной помпы, по показаниям — физиотерапевтическое лечение.

Вентрамин назначали в дозе 20 мг 3 раз в сутки внутрь, тималин вводили в дозе 5 мг 1 раз в день внутримышечно в течение 10 дней, вилон — по 10 мкг в сутки внутримышечно. Все препараты применялись в течение 10 дней. Забор крови проводили до начала терапии и через 10 дней после отмены лекарственных средств.

Статистическую обработку результатов осуществляли на компьютере IBM Pentium-4 пакетом программ Microsoft Excel Professional. Значимость различий оценивали по t-критерию Стьюдента.

Результаты

Ведущей жалобой при поступлении в стационар были боли в животе, на них указывали 93% пациентов. Боли, в основном, локализовались в эпигастрии (78%), хотя нередко распространялись на левое и правое подреберье и подвздошную область (21%).

ТАБЛИЦА 1. СОСТОЯНИЕ ИММУНИТЕТА У ДЕТЕЙ С ХГ (M±m)

Показатель	Контроль n = 15	Эрозивный гастроудоденит n = 26	Поверхностный гастроудоденит n = 28
Лейкоциты в 1 мкл	6120±400	6323±330	5337±406 [#]
Лимфоциты, %	34,1±2,4	40,8±2,0*	41,1±2,2*
Лимфоциты в 1 мкл	2080±260	2519±136	2158±188
CD3 ⁺ , %	60,2±2,7	47,7±0,8***	51,0±0,7* [#]
CD3 ⁺ , в 1 мкл	1250±35	1205±76	1103±104
CD4 ⁺ , %	39,4±2,5	26,6±0,8**	30,8±0,9* [#]
CD4 ⁺ , в 1 мкл	820±19	665±44**	672±67*
CD8 ⁺ , %	18,9±1,3	26,9±0,7***	24,3±1,0* [#]
CD8 ⁺ , в 1 мкл	400±10	678±44***	522±51* [#]
CD16 ⁺ , %	12,2±0,9	12,4±0,8	11,0±0,4
CD16 ⁺ , в 1 мкл	250±15	311±29*	245±30 [#]
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	2,1±0,14	1,00±0,03***	1,30±0,06*** ^{###}
CD22 ⁺ , 1 мкл	530±13	557±52	436±35*
IgA, г/л	1,57±0,15	2,01±0,22	1,67±0,10 [#]
IgG, г/л	13,20±0,91	20,11±2,92*	20,01±1,07*
IgM, г/л	1,15±0,15	1,61±0,17*	1,45±0,07

Примечания: достоверность различий по сравнению с контролем (* – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$); достоверность различий по сравнению с эрозивным гастроудоденитом ([#] – $p < 0,05$; ^{##} – $p < 0,01$; ^{###} – $p < 0,001$).

Среди жалоб желудочно-кишечной диспепсии доминировали тошнота (38%), изжога (25%) и отрыжка (19%). Склонность к запорам была у 18,2%, а на разжижение стула указывали 21% пациентов.

Симптомы вегетативной дисфункции (плаксивость, неустойчивость эмоционального статуса, раздражительность, головные боли, повышенная потливость или сухость кожи) выявлены у 43% больных.

Наследственную предрасположенность к гастроудоденальной патологии имели 40 детей, причем по линии матери (мать и бабушка по материнской линии) она прослеживалась у 71% случаев. Раннее искусственное вскармливание, как один из факторов, провоцирующих ХГ, отмечали 38% обследуемых.

Комплексные исследования системы иммунитета у детей с ХГ в период обострения свидетельствовали о наличии дисбаланса клеточного и гуморального звеньев (табл. 1).

Нами выявлены относительный лимфоцитоз, снижение процентного содержания CD3⁺ и CD4⁺, повышение абсолютного числа натуральных кил-

леров (CD16⁺) и цитотоксических лимфоцитов (CD8⁺). Уменьшение CD4⁺ при одновременном росте CD8⁺ приводило к значительному снижению иммунорегуляторного индекса. Абсолютное количество лимфоцитов, несущих на своей поверхности кластер CD3⁺, не отличалось от такового у здоровых детей. У пациентов с эрозивным гастроудоденитом все исследуемые параметры были изменены в большей степени, чем с поверхностной формой заболевания. Анализ гуморального ответа на *H. pylori* выявил снижение CD22⁺, повышение концентрации IgM и IgG при стабильном уровне IgA.

Число лимфоцитарно-тромбоцитарных коагратов при эрозивном гастроудодените, по сравнению с контролем, уменьшалось почти вдвое, а при поверхностной форме – на 60% (табл. 2). Феномен лимфоцитарно-тромбоцитарной агрегации заключается в спонтанном или стимулированном цитокинами присоединении кровяных пластинок к лимфоцитам. Лигандом ЛТА выступают молекулы межклеточной адгезии-1 (ICAM-1). Адгезивную способность лимфоцитов с тромбоцитами стимулируют IL-1 и IL-2, а ин-

ТАБЛИЦА 2. СОСТОЯНИЕ ЛТА У ДЕТЕЙ С ХГ (M±m)

Показатель	Контроль n = 13	Эрозивный гастроудоденит n = 44	Поверхностный гастроудоденит n = 22
ЛТА, %	14,23±0,93	7,68±0,29**	8,87±0,33** [#]

Примечания: те же, что и для табл. 1.

ТАБЛИЦА 3. СОДЕРЖАНИЕ ЦИТОКИНОВ (пкг/мл) В СЫВОРОТКЕ У ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКИМ ГАСТРОДУОДЕНИТОМ (M±m)

Показатель	Здоровые n = 16	Эрозивный ХГ n = 40	Поверхностный ХГ n = 13
IL-1β	32,08±1,7	142,07±7,23***	130,97±22,10***
IL-2	20,25±3,01	127,20±10,22***	200,73±19,99*** #
TNFα	20,04±1,74	118,67±6,37***	—
IFNα	25,37±2,07	132,80±7,59***	104,01±13,40*** #
IL-4	24,14±1,57	28,07±2,54	19,96±3,14 #
IL-1β/IL-4	0,87±0,09	7,34±1,00***	7,46±0,93***
IL-2/IL-4	1,38±0,14	12,69±2,08***	5,96±0,65*** ###
TNFα/IL-4	0,87±0,12	6,87±0,93***	—
IFNα/IL-4	1,13±0,12	7,21±1,11	6,73±1,24

Примечания: те же, что и для табл. 1

гибируют IL-4, IL-10 и IFNα [2]. Так как из всего пула лимфоцитов розетки с кровяными пластинками способны формировать только CD4⁺ и CD16⁺, то снижение их процентного содержания при обострении заболевания объясняет уменьшение ЛТА.

Установлена обратная корреляционная связь между уровнем АТ к *H. pylori* (IgG) и ЛТА ($r = -0,62$; $p < 0,01$). Эти данные свидетельствуют о том, что с возрастанием антителообразования лимфоцитарно-пластиночная адгезия снижается. Учитывая полученные данные, феномен ЛТА можно использовать в диагностических целях и для оценки эффективности проводимой терапии, ибо лимфоцитарно-тромбоцитарная адгезия позволяет судить о функциональном состоянии как иммунитета, так и гемостаза.

Диагностический титр антител к *H. pylori* (40 АЕ/мл для IgG и 15 АЕ/мл для IgM) выявлен

в сыворотке у 96% больных гастродуоденитом. Повышение титра антител к возбудителю является следствием активации гуморального иммунитета в результате инфекционно-воспалительного процесса в СОЖ и ДПК.

Установлено, что у больных ХГ до лечения содержание провоспалительных цитокинов значительно увеличено (табл. 3). Уровень IL-1β был повышен в 4,3 раза, TNFα — в 5,9 раза и IFNα — в 5,2 раза по сравнению со здоровыми детьми. Иммуный IL-2 был увеличен в 6,6 раза. В то же время концентрация противовоспалительного IL-4 оставалась в пределах нормы.

Далее мы проанализировали соотношение различных видов цитокинов у детей с ХГ. Для этого мы выразили отношение провоспалительных интерлейкинов и IL-2 к противовоспалительному IL-4. До лечения высчитанные коэффициенты свидетельствовали о значительном преоблада-

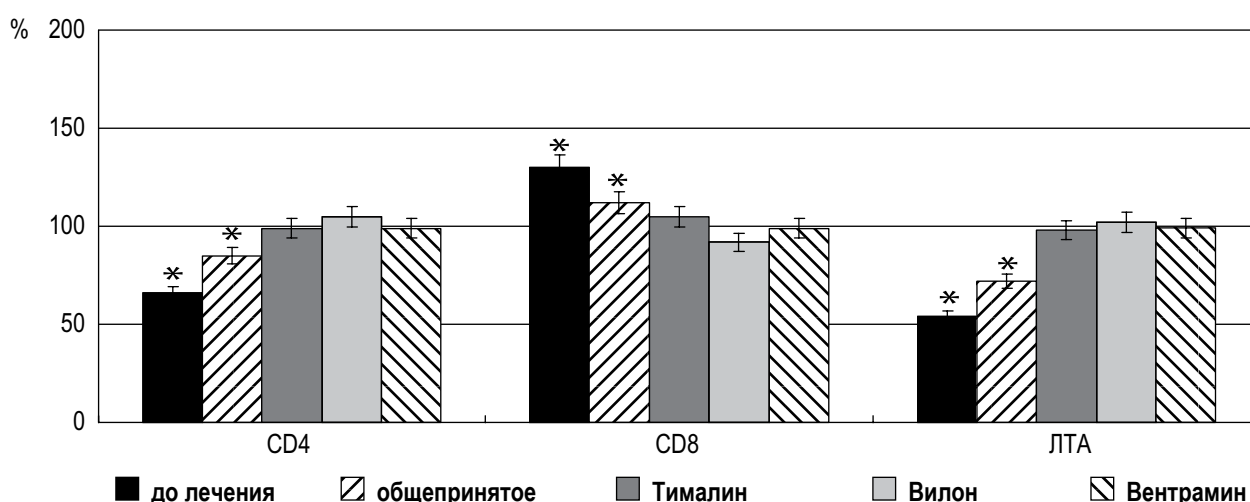


Рисунок 1. Динамика показателей клеточного иммунитета (100% – контроль)

Примечание: * – различия достоверны по сравнению с контролем.

ТАБЛИЦА 4. ВЛИЯНИЕ ИММУНОМОДУЛЯТОРОВ НА УРОВЕНЬ ЦИТОКИНОВ (пкг/мл) У ДЕТЕЙ С ХГ ($M \pm m$)

Показатель	Здоровые n = 16	Больные				
		До лечения n = 60	После традиционного лечения n = 15	Вентрамин n = 15	Тималин n = 15	Вилон n = 15
IL-1 β	32,1 \pm 1,7	136,3 \pm 7,4***	122,3 \pm 13,8***	42,5 \pm 4,7###	55,8 \pm 6,6** ###	41,1 \pm 5,5* ###
IL-2	20,2 \pm 3,0	134,1 \pm 13,4***	112,9 \pm 17,9***	56,9 \pm 5,4** ###	53,3 \pm 4,5*** ###	50,2 \pm 5,6* ###
TNF α	20,0 \pm 1,7	119,4 \pm 6,1***	113,1 \pm 21,1*	41,4 \pm 6,5* ###	38,6 \pm 6,6* ###	37,9 \pm 4,3* ###
IFN α	25,4 \pm 2,1	131,0 \pm 9,5***	95,0 \pm 9,7*** #	64,0 \pm 10,3*** ###	62,9 \pm 5,4*** #	51,2 \pm 5,1** ###
IL-4	24,1 \pm 1,5	23,6 \pm 3,1	20,1 \pm 3,4	26,9 \pm 4,7	30,3 \pm 3,6	21,2 \pm 2,1
IL-1 β /IL-4	0,87 \pm 0,09	8,62 \pm 1,59***	8,77 \pm 1,89***	2,19 \pm 0,51** ###	2,05 \pm 0,31** ###	1,85 \pm 0,17** ###
IL-2/IL-4	1,38 \pm 0,14	8,04 \pm 1,20***	7,58 \pm 1,69***	2,93 \pm 0,59* ###	1,95 \pm 0,25* ###	2,62 \pm 0,37* ###
IFN α /IL-4	1,13 \pm 0,12	8,51 \pm 1,81***	10,28 \pm 3,52***	3,09 \pm 0,83** ###	2,54 \pm 0,37** ###	2,03 \pm 0,31** ###
TNF α /IL-4	0,87 \pm 0,12	7,56 \pm 1,51***	7,23 \pm 2,05***	1,90 \pm 0,36** ###	1,26 \pm 0,28###	2,69 \pm 0,30** ###

Примечания: те же, что и для табл. 1.

нии провоспалительных цитокинов и IL-2 над противовоспалительным. Так, показатель IL-1 β /IL-4 был увеличен в 10,1 раза ($p < 0,001$), IL-2/IL-4 – в 3,9 раза ($p < 0,001$), TNF α /IL-4 – в 7,9 ($p < 0,001$) и IFN α /IL-4 – в 8,1 раза ($p < 0,001$) по сравнению с контролем. Мы считаем, что применяемые коэффициенты можно использовать для оценки тяжести состояния больных ХГ, и рекомендуются нами для внедрения в клиническую практику.

Под влиянием лечения у детей обеих групп стихали острые явления, улучшалось общее состояние, исчезали болевой и диспепсический синдромы, отмечалась положительная динамика при ФГДС. На традиционной терапии продолжительность болевой и диспепсического синдромов была в 2-3 раза больше, чем при применении биорегуляторов.

После обычного лечения больных ХГ показатели иммунитета лишь имели тенденцию к нормализации. Включение в комплексную терапию биорегуляторов привело к значительному улучшению всех изучаемых параметров (рис. 1).

После традиционного лечения детей, больных ХГ, уровень провоспалительных цитокинов лишь имел тенденцию к нормализации (табл. 4). Включение в комплексную терапию тималина и вилонна привело к значительному уменьшению всех изучаемых цитокинов за исключением IFN α . После обычной терапии эти коэффициенты практически не изменились, а при включении в схему лечения биорегуляторов – имели выраженную тенденцию к нормализации. Следует отметить, что наиболее благоприятное действие на концентрацию цитокинов оказывал вилон.

Восстановление уровня цитокинов является отражением стабильности иммунных процессов,

способствующих эпителизации слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки. Сохранение повышенного уровня цитокинов после проведения лечения свидетельствует не только о недостаточной его эффективности, но и указывает на наиболее вероятный механизм хронизации патологического процесса у больных ХГ.

Обсуждение

Выявленная нами Т-лимфопения в периоде обострения ХГ может быть обусловлена преимущественно двумя причинами: функциональными изменениями в макрофагально-лимфоцитарной системе и перераспределением Т-лимфоцитов, устремляющихся в очаг воспаления, локализованный в слизистой оболочке гастродуоденальной зоны.

Снижение Т-лимфоцитов следует рассматривать как неблагоприятный признак, свидетельствующий о более тяжелом воспалительном процессе при ХГ и формировании недостаточного иммунного ответа. Дети с эрозивным гастродуоденитом (ЭГ), имеющие более выраженный иммунный дисбаланс, требуют к себе, в этом плане, особо пристального внимания.

Наши результаты до лечения во многом совпадают с данными других авторов, также регистрировавших при обострении ХГ в периферической крови снижение числа Т-лимфоцитов [3, 14].

Значительный интерес исследователей вызывает проблема межклеточного взаимодействия, осуществляемая цитокинами. Известно, что CD4⁺ лимфоциты и макрофаги, инфильтрирующие СОЖ, а также клетки эпителия вырабатывают IL-1, IFN γ и др. [15]. Так формируется пул провоспалительных цитокинов, поддерживающий

воспалительную реакцию в инфицированной *H. pylori* СОЖ и ДПК. Развивающийся при этом иммунный ответ с участием, в первую очередь, Th1 и CD8⁺ приводит к дальнейшей деструкции эпителия и собственной пластинки СОЖ и не обеспечивает элиминацию *H. pylori* [4].

В наших исследованиях уровень всех изучаемых провоспалительных цитокинов (IL-1 β , TNF α , IFN α) и IL-2 в период обострения был повышен в 4,5-6,1 раза. Содержание IL-4 оставалось в пределах нормы, что приводило к резкому росту соотношения между про- и противовоспалительными цитокинами.

Особый интерес вызывает отношение IL-2 к IL-4. IL-2 продуцируется только клоном Th1, а IL-4 – Th2. Поэтому коэффициент IL-2/IL-4 отражает соотношение Th1/Th2. Активация Т-хелперов 1 клона в начале болезни была вполне оправдана. После применения биорегуляторов коэффициент IL-2/IL-4 снизился за счет уменьшения концентрации IL-2, это свидетельствует о понижении активности Th1 в результате терапии.

Установлена прямая корреляционная связь между уровнем антител (АТ) к *H. pylori* (IgG) и концентрацией TNF α ($r = +0,41$; $p < 0,05$) и обратная – между содержанием АТ к *H. pylori* и IL-4 ($r = -0,35$; $p < 0,05$). Полученные данные свидетельствуют о том, что *H. pylori* стимулирует синтез провоспалительных цитокинов.

Не вызывает сомнения, что *H. pylori* инициирует местную воспалительную реакцию. Первым звеном активации иммунного ответа при ХГ является усиленная продукция цитокинов, преимущественно провоспалительных, поэтому определение их уровня может служить критерием тяжести патологического процесса у детей с хроническим гастродуоденитом. Поскольку развивающийся дисбаланс иммунной системы находится в прямой зависимости от степени тяжести деструктивных проявлений в СОЖ, это патогенетически обосновывает необходимость включения иммуномодуляторов в традиционные схемы терапии.

Поступление во внутреннюю среду пищевых и микробных антигенов способствует эндотоксикации и еще большему повреждению иммунной системы. Антигены *H. pylori*, проникая через базальную мембрану, активируют макрофаги собственной пластинки. В ответ на это нейтрофильные лейкоциты, макрофаги и моноциты продуцируют в большом объеме провоспалительные цитокины, увеличивающие дифференцировку Т- и В-лимфоцитов.

Вот почему темпы деструктивных поражений при ХГ и исходы заболевания определяются, прежде всего, состоянием иммунной системы. Четкая связь между этой системой и патогенезом различных клинических вариантов болезни

свидетельствует о необходимости комплексного подхода к оценке гомеостаза, его нарушений и решению проблем лечения.

В связи с тем, что особенности иммунных реакций определяют тяжесть патологического процесса при ХГ, оценка состояния иммунной системы является одним из критериев для выбора иммуномодуляторов.

В условиях не вполне адекватной иммунной защиты эрадикация *H. pylori* при использовании даже наиболее современных схем терапии может не привести к полной регенерации слизистой. Кроме того, рекомендуемые в настоящее время схемы лечения не лишены недостатков, а именно:

- после проведения эрадикационной антибиотикотерапии почти у всех пациентов отмечается дисбактериоз;
- рекомендуемые антибиотики являются резервными и соответственно обладают более выраженным иммуносупрессивным действием, чем более старые генерации антибактериальных препаратов;
- во многих схемах эрадикационной терапии используется метронизадол, но число штаммов *H. pylori*, чувствительных к этому препарату, в последние годы невелико.

Указанные факты послужили основанием для дополнения тройной эрадикационной терапии (базисный курс) биорегулирующими препаратами с целью повышения эффективности лечения путем воздействия на общую резистентность организма больного и местную защиту слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки. Такими препаратами являются цитамин вентрамин, цитомедин тималин и цитоген вилон.

Под влиянием лечения у детей всех исследуемых групп стихали острые явления, улучшалось общее состояние, исчезали болевой и диспепсический синдромы, уменьшались проявления эндогенной интоксикации, отмечалась положительная динамика при фиброгастродуоденоскопии.

В случае ограничения терапии только стандартными рекомендациями, направленными преимущественно на эрадикацию возбудителя (использование «базисного» лечения), после проведенного курса терапии достигали нормы не все изучаемые параметры, усугублялись дисбиотические нарушения и снижались функциональные возможности слизистых оболочек пищеварительного тракта.

В нашей работе мы применили биорегуляторы трех различных механизмов действия.

При лечении больных эрозивным гастродуоденитом традиционная терапия была дополнена цитамином вентрамином. Известно, что цитамин повышает устойчивость клеток к болез-

нетворным агентам, нормализуют защитные механизмы, ибо в их состав входит оптимальный набор аминокислот, необходимый для обеспечения функции определенного органа-мишени [7].

После проведения курса терапии вентрамином все больные отмечали улучшение общего состояния и снижение выраженности астено-вегетативного синдрома. Это подтверждалось и лабораторными данными, свидетельствовавшими об улучшении показателей гуморального и клеточного иммунитета и концентрации цитокинов.

В связи с тем, что при эрозивных поражениях пищеварительного тракта снижены регенераторные способности его тканей, для более быстрого восстановления СОЖ и ДПК используются медикаментозные средства, стимулирующие репарацию. Эти соединения получили название «репаранты», поскольку они интенсифицируют регенерацию и способствуют ликвидации дефекта слизистой [8]. Выявленные нами биологические эффекты вентрамина позволяют отнести его к числу «репарантов», и использовать для стимуляции заживления раневой поверхности слизистой.

Вторым препаратом, примененным для лечения больных ХГ, стал тималин, относящийся к группе цитомединов. В комплексы последних входят регуляторные пептиды, первичной точкой приложения которых является ткань и клетка — источник цитомединов [6]. По-видимому, первичный механизм действия цитомединов состоит в их расщеплении на отдельные пептиды, выполняющие регуляторные функции [7]. Опыт клинического применения тималина обобщен в многочисленных работах [6, 9, 10].

Выбор тималина определялся его способностью влиять на клеточный и гуморальный иммунитет, ибо у больных ХГ в периоде обострения развивался дисбаланс в иммунной системе.

Иммункоррекция тималином способствовала сокращению продолжительности болевого и диспепсического синдромов, снижению эндогенной интоксикации, нормализации соотношения про- и противовоспалительных цитокинов.

В настоящее время синтезирован тимомиметик, получивший наименование вилонон, относящийся к группе цитогинов. Последние представлены пептидами с известной структурой и порядком расположения аминокислот. Цитогины являются регуляторами генома, усиливающими или ослабляющими экспрессию генов, и, таким образом, нормализующими функциональное состояние отдельных органов, систем органов и целого организма [9].

Включение вилонона в комплексную терапию больных ЭГ улучшало все клинико-лабораторные показатели: сокращение длительности клинических синдромов, восстановление нарушенного

соотношения между провоспалительными цитокинами и иммунным IL-2 к IL-4.

Как известно, основные этиологические факторы гастродуоденитов способствуют развитию вторичного иммунодефицита [3, 12], что подтверждают и полученные нами данные. Кроме того, использование в четырехкомпонентной схеме эрадикации антибактериальных средств может еще больше усугублять иммунный дисбаланс и вызывать развитие антибиотикоустойчивых штаммов *H. pylori*.

Оказалось, что все примененные нами пептидные биорегуляторы способствовали улучшению клинической картины заболевания и нормализации иммунитета. Следовательно, соединения, воздействующие на иммунитет, являются существенным дополнением, а иногда и альтернативой антибиотикам. Вот почему мы считаем, что для оптимизации лечения необходимо создавать схемы терапии ХГ с включением в них пептидных биорегуляторов.

По нашему мнению, порядок использования этих препаратов должен быть следующим:

1) Сначала проводятся исследования, позволяющие установить диагноз гастродуоденита и наличие или отсутствие *H. pylori*.

2) Затем необходимо изучить состояние иммунитета у больного и, при выявлении симптомов вторичного иммунодефицита пациенту с хеликобактерным гастродуоденитом назначить тройную схему эрадикации *H. pylori*, дополнив ее тималином (5 мг внутримышечно в течение 10 дней) или вилоном (10 мкг внутримышечно на протяжении 10 дней).

3) После курса иммуномодулирующей терапии нужно провести контрольное исследование иммунограммы и оценить ее эффективность по клиническим и лабораторным показателям.

4) Критериями эффективности лечения являются: исчезновение болевого и диспепсического синдромов в течение 3-5 дней, увеличение CD4⁺, уменьшение CD8⁺, нормализация содержания сывороточных иммуноглобулинов классов А, М, G, снижение уровня провоспалительных цитокинов и IL-2, возрастание лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии.

5) Для ускорения репаративных процессов детям с эрозивным гастродуоденитом независимо от этиологии (хеликобактерная или нехеликобактерная) показано применение вентрамина в дозе 20 мг 3 раза в день в течение 10-14 дней.

Проведенные исследования свидетельствуют о том, что биорегулирующая терапия у детей с ХГ является обоснованным методом лечения, и с целью скорейшего и более полного выздоровления больных хроническим гастродуоденитом современные схемы эрадикации *H. pylori* необходимо дополнять биорегулирующими препаратами.

Список литературы

1. Белоусов Ю.В. Гастроэнтерология детского возраста. — Харьков: Консум, 2000. — 528 с.
2. Витковский Ю.А., Кузник Б.И., Солпов А.В. Феномен лимфоцитарно-тромбоцитарного розеткообразования // Иммунология. — 1999. — № 4. — С. 35-37.
3. Дублина Е.С. Иммунологические критерии гастродуоденита у детей // Краевая патология Забайкалья. — Чита, 2001. — С. 47-48.
4. Исаков В.А., Домарадский И.В. Хеликобактериоз. — М.: ИД Медпрактика, 2003. — 412 с.
5. Корниенко Е.А., Антонов П.В., Нажиганов О.Н. О причинах вариабельности *Helicobacter pylori*-ассоциированных гастродуоденальных заболеваний у детей // Рус. мед. журн. — 2003. — Т. 11, № 13. — С. 782-786.
6. Кузник Б.И., Морозов В.Г., Хавинсон В.Х. Цитомедины: 25-летний опыт экспериментальных и клинических исследований. — СПб: Наука, 1998. — 310 с.
7. Кузник Б.И., Витковский Ю.А., Сизоненко В.А. Биорегулирующая терапия заболеваний, сопровождающихся вторичными иммунодефицитами и ДВС-синдромом (теоретические и клинические аспекты) // Ученые записки СПбМУ. — 2004. — Т. 11, № 3. — С. 74-78.
8. Майоров В.М., Касьяненко В.И., Орлова Е.А. Язвенная болезнь и «репаранты» // Клинич. медицина. — 1996. — Т. 74, № 4. — С. 71-72.
9. Морозов В.Г., Хавинсон В.Х. Пептидные тимомиметики. — СПб.: Наука. — 2000. — 158 с.
10. Кузник Б.И., Хавинсон В.Х., Морозов В.Г. и др. Пептидные биорегуляторы: Применение в травматологии, хирургии, стоматологии и онкологии — М.: Вузовская книга, 2004. — 400 с.
11. Римарчук Г.В., Щеплягина Л.А., Урсова Н.И. Хронический гастрит и гастродуоденит // Детская гастроэнтерология / Под ред. А.А. Баранова. — М., 2002. — С. 209-231.
12. Циммерман Я.С., Михалева Е.Н. Состояние иммунной системы у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки и влияние на нее современной терапии и иммуномодулирующих средств // Клинич. медицина. — 2003. — № 1. — С. 40-44.
13. Щербак В.А. Хронический гастродуоденит у детей. — Чита: ИИЦ ЧГМА, 2005. — 216 с.
14. Юсупбеков А.А. Состояние иммунной системы у больных с дуоденальными кровотечениями // Internat. J. of Immunorehabil. — 1999. — № 12. — С. 88.
15. Meyer J.M., Silliman N.P., Wang W. Risk factors for *Helicobacter pylori* resistance in the United States: the surveillance of *H. pylori* antimicrobial resistance partnership (SHARP) study, 1993-1999 // Ann. Intern. Med. — 2002. — Vol. 136, N 1. — P. 13-24.

поступила в редакцию 10.02.2006
отправлена на доработку 10.03.2006
принята к печати 29.12.2007