

УДК 616.3-053.2

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИММУНОМОДУЛЯТОРОВ ПРИ ЭКОМОДИФИЦИРОВАННОМ ХРОНИЧЕСКОМ ГАСТРОДУОДЕНИТЕ У ДЕТЕЙ

С. В. Фарносова^а, И. В. Май^а, А. И. Аминова^б, О. Ю. Устинова^б, А. А. Акатова^а

^а Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения, 614045, Пермь, ул. Орджоникидзе, 82; root@fcrisk.ru; (342)2372534

^б Пермский государственный университет, 614990, Пермь, ул. Букирева, 15; biodean@psu.ru; (342)2396489

Проведена оценка эффективности применения иммуномодулятора – циклоферона при экомодифицированном гастродуодените у детей. Стратегия выбора определена методом оценки клинико-лабораторных особенностей течения хронического гастродуоденита у детей, проживающих на территориях экологического неблагополучия. Доказана высокая клиническая эффективность циклоферона по сравнению с опытом применения только стандартной симптоматической терапии. Авторами отмечается более позитивная динамика клинико-лабораторных показателей при использовании инъекционного способа введения, по сравнению с применением таблетированной лекарственной формы.

Ключевые слова: клиническая эффективность; экомодифицированный хронический гастродуоденит; иммуномодулятор.

В последние годы отмечается неуклонная тенденция к ухудшению состояния здоровья детей, увеличивается распространенность хронических соматических заболеваний, среди которых хроническая гастродуоденальная патология занимает одно из лидирующих позиций. В структуре болезней органов пищеварения заболевания желудка и двенадцатиперстной кишки составляют 50–60% (Баранов, Климанская, Римарчук, 2002; Бельмер, Гасилина, Хавкин, 2005; Дугина, Хрулева 2009).

В Российской Федерации за последние 20 лет на фоне значительного роста гастроэнтерологической патологии у детей отмечается неконтролируемое увеличение частоты заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки. Манифестирует заболевание чаще в дошкольном и школьном возрасте, рецидивирующее течение болезни приводит к выраженным анатомическим изменениям органа и в дальнейшем к потере трудоспособности и инвалидизации взрослого населения.

Наблюдения свидетельствуют, что в последние 10 лет у детей регистрируется увеличение частоты тяжелых форм гастритов и гастродуоденитов, приводящих к развитию язвенной болезни (Вардосанидзе, Данченко, Гаврилова, 2000), множественных эрозий (Комаров и др., 1999; Гуреев и др., 2006) и субатрофии, атрофии гастродуоденальной слизистой оболочки (Вардосанидзе, Данченко, Гаврилова, 2000). Особенность современного периода состоит в усилении повреждающего действия на ор-

ганизм агентов внешней среды (стрессовых, химических, физических, техногенных факторов и др.), в нарушении реакции защитных систем и снижении устойчивости организма ребенка к факторам риска для здоровья. Многие ученые рассматривают заболевание, развивающееся на фоне экологического неблагополучия (Национальный доклад..., 2002), как срыв компенсаторно-приспособительных механизмов организма при антигенной перегрузке и с позиции нарушения биологического ритма различных физиологических процессов в организме. Хронический гастродуоденит (ХГД) относится к многофакторным и гетерогенным заболеваниям, обусловленным нарушением основных регулирующих систем организма (нервной, эндокринной и иммунной). Доказано, что в основе экомодифицированного ХГД лежат выраженные иммунопатологические реакции, при этом выявляются изменения иммунитета, которые определяют течение, а в ряде случаев и исход заболевания. В современных условиях при лечении ХГД все шире применяются иммуномодулирующие препараты, особенно при проведении эрадикационной терапии (ликопид, лейкоферон, циклоферон), что в условиях дисфункции различных звеньев иммунитета (дефицит гуморальных факторов защиты и фагоцитарного звена) позволяет усилить функциональную активность фагоцита и антиинфекционный, противовоспалительный, репаративный эффект.

В связи с имеющимися нарушениями иммунного гомеостаза при экомодифицированном ХГД актуальным становится применение новых подходов в использовании иммуномодуляторов при хронической гастродуоденальной патологии, особенно не ассоциированной с *Helicobacter pylori* инфекцией. Все это послужило основанием для разработки методических подходов в проведении иммунологической коррекции.

Целью исследования явилась оценка эффективности использования иммуномодулирующей терапии при экомодифицированном хроническом гастродуодените у детей, в том числе при различных методах введения лекарственного средства.

Материалы и методы

С целью изучения эффективности применения циклоферона в лечении экологически детерминированных форм хронического гастродуоденита у детей, проживающих на территориях экологического риска, проведены общеклинические, иммунологические, биохимические и статистические методы исследования. Объектом настоящего исследования являлись дети с хроническими воспалительными заболеваниями гастродуоденальной сферы, проживающие в условиях хронического низкодозового техногенного воздействия (на примере Пермского края). В стационарном отделении Федерального научного центра углубленное обследование прошли 197 детей в возрасте от 5 до 17 лет, проживающих на территории Пермского края. Основной диагноз ХГД, не ассоциированного с *Helicobacter pylori*, верифицирован морфогистологическим методом и фиброэзофагогастродуоденоскопией.

Все больные в зависимости от методов лечения были разделены на две группы: основная – 115 детей, получавших на фоне симптоматического лечения антисекреторными (омез), антацидными (вентер) и прокинетическими препаратами (мотилиум) оптимизированную схему терапии, в состав которой входил циклоферон в дозе 6–10 мг/кг (в/м и табл.), и группа сравнения – 82 ребенка, получавших только стандартное симптоматическое лечение антисекреторными (омез), антацидными (вентер) и прокинетическими препаратами (мотилиум) и витамины В1 и В6 (по 1,0 мл в/м через день № 10). Общий курс курации в стационаре составил 21 день. Дети были сопоставимы по возрасту и полу. Накопление, первичную обработку, анализ и визуализацию информации проводили с использованием стандартных (SAS V 6.04, STATGRAF и др.) и специально разработанных программных продуктов.

Результаты исследования

Анализ ранее проведенных исследований показал, что хронический гастродуоденит у детей, проживающих на территориях экологического риска, характеризуется глубокими нарушениями

иммунного, метаболического, гемостатического гомеостаза, развитием иммунопатологических реакций в организме, в том числе и в слизистой оболочке желудка и двенадцатиперстной кишки.

Характер иммунопатологических реакций заключался в высоком уровне сенсибилизации, развитии иммунопатологической воспалительной реакции с появлением плазматических клеток, в увеличении ЦИК, метаболических нарушениях (повышении уровня МДА плазмы и обнаружении кетоновых тел в моче). Кроме того, отмечались глубокие иммунные нарушения – появление антител к вирусу Эбштейн-Барра (ВЭБ, увеличение количества нулевых низкодифференцированных лимфоцитов, карцинэмбрионального антигена). Воспалительный процесс в слизистой оболочке желудка сопровождался снижением концентрации секреторного иммуноглобулина А в интрагастральном секрете, увеличением МДА, выраженными нарушениями всасывания в верхних отделах желудочно-кишечного тракта. Белковый обмен у больных с экомодифицированным гастродуоденитом носил катаболическую направленность. В большинстве случаев отмечалась дисфункция клеточного и гуморального звеньев гемостаза. Все вышесказанное требует дифференцированного подхода к методам лечения экомодифицированного течения заболевания, заключающегося в расширении существующих общепринятых стандартов терапии за счет применения иммуномодуляторов (циклоферона).

Циклоферон (ЦФ) – водорастворимый синтетический аналог природного алкалоида из культуры *Citrus grandis* – является низкомолекулярным индуктором а-интерферона в организме. Оказывает иммуностимулирующее, противовирусное и противовоспалительное действие. Циклоферон активизирует стволовые клетки костного мозга, стимулирует образование гранулоцитов, активизирует Т-лимфоциты и естественные киллерные клетки, нормализует баланс между субпопуляциями Т-хелперных и Т-супрессорных клеток, препятствует образованию опухолей за счет активации иммунной системы организма. Циклоферон проявляет высокую эффективность при системных заболеваниях соединительной ткани, подавляя аутоиммунные реакции и оказывая противовоспалительное и анальгезирующее действие, обладает регенерирующим действием на поврежденные ткани и слизистые оболочки, нормализует обменные процессы в клетках. Его высокая биологическая активность сочетается с низкой токсичностью.

Эффективность оптимизированной схемы лечения оценивалась по динамике клинико-лабораторных показателей до и после курации детей в основной группе и группе сравнения.

У больных ХГД основной группы, в отличие от группы сравнения, на фоне лечения циклофероном наблюдалась статистически достоверная динамика таких показателей, как МСНС, PDWc, RDWc, доля

сегментоядерных нейтрофилов, лимфоцитов, абсолютное число эозинофилов, СОЭ (табл.).

Показатели гемограммы у больных ХГД до и после лечения циклофероном

Показатели	Основная группа		Группа сравнения		Р межгрупповое после лечения
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	
МСНС, пг	355,47 ± 5,78	359,30 ± 19,83	332,00 ± 7,02	346,07 ± 8,19	0,000
PDWc, мкм	36,36 ± 1,58*	35,88 ± 2,50*	44,27 ± 2,16*	43,55 ± 2,03*	0,012
RDWc, мкм	13,15 ± 0,26	12,28 ± 0,61	13,25 ± 0,23	12,96 ± 0,29	0,001
Абс. число эозин., %	201,83 ± 74,81	214,95 ± 126,86	189,80 ± 64,31	194,60 ± 62,18	0,000
Гемоглобин, г/л	135,32 ± 3,23	135,69 ± 3,91	135,89 ± 3,62	133,52 ± 4,29	0,742
Лимфоциты, %	46,60 ± 2,69*	40,77 ± 3,91	43,69 ± 3,95	41,17 ± 3,41	0,032
Сегментоядерные нейтрофилы, %	44,85 ± 2,74*	49,67 ± 3,78	47,30 ± 3,57	49,81 ± 3,43	0,052
СОЭ, мм/ч	7,59 ± 1,03	6,46 ± 1,17	8,89 ± 2,33	6,29 ± 0,87	0,163

* достоверно значимые различия по сравнению с физиологической нормой ($p < 0,05$).

Отмечалось повышение концентрации гемоглобина (МСНС $355,47 \pm 5,78$ пг и $359,30 \pm 19,83$ пг, $p < 0,00$) в эритроцитах, снижение объема тромбоцитов (PDWc $36,36 \pm 1,58$ мкм и $35,88 \pm 2,50$ мкм, $p < 0,012$; до и после лечения соответственно). Использование ЦФ в комплексной схеме терапии ХГД способствовало уменьшению анизоцитоза тромбоцитов ($p = 0,012$). На фоне лечения отмечались статистически достоверные изменения в составе лейкоформулы. У больных ХГД основной группы, в отличие от группы сравнения, после терапии циклофероном уменьшились количество лимфоцитов ($44,81\%$ и $42,66\%$ соответственно, $p < 0,047$) и сегментоядерных нейтрофилов ($47,75\%$ и $45,69\%$ соответственно, $p < 0,047$), что свидетельствует о снижении напряженности иммуновоспалительных реакций. Кроме того, наблюдалось повышение процента фагоцитоза ($53,80 \pm 4,27\%$ против $58,26 \pm 6,49\%$; $p < 0,001$), а также фагоцитарного индекса в $94,7\%$ случаев. При этом доля детей с низкими показателями фагоцитоза снизилась ($p < 0,05$). В группе сравнения на фоне стандартного лечения динамики показателей лейкоформулы не зарегистрировано.

В ходе иммуноферментного анализа были выявлены определенные гомеостатические сдвиги как в основной группе, так и в группе сравнения. Использование иммуномодулятора в терапии экомодифицированного ХГД привело к достоверному снижению сенсibilизации в основной группе – иммуноглобулин Е общий ($220,93 \pm 0,80\%$ и $190,61 \pm 0,90\%$ соответственно; $p < 0,00$). В то время как в группе сравнения абсолютное число эозинофилов после проведенного курса лечения увеличилось в 1,1 раза, наблюдаемые глубокие иммунные нарушения в основной группе верифицировались в виде увеличения карциноэмбрионального антигена (в $63,2\%$ случаев). Во время использования в комплексной терапии циклоферона при экзависимом ХГД отмечалось достоверное снижение данного показателя в 1,3 раза ($p < 0,05$). В группе сравнения на фоне проводимой терапии

содержание карциноэмбрионального антигена увеличилось в 2 раза.

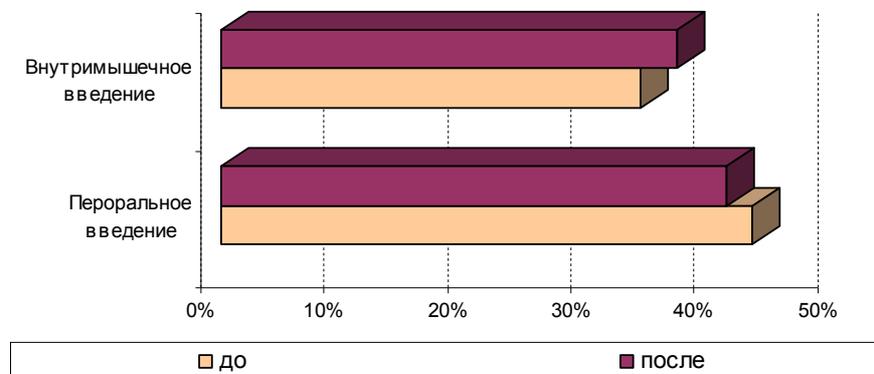
В ходе исследования был проведен анализ изменения гомеостаза при различных путях введения циклоферона (таблетированная и внутримышечная форма – в/м). При в/м введении средняя концентрация гемоглобина внутри эритроцита (МСНС) увеличилась в 1,1 раза ($p < 0,001$), в то время как при пероральном введении препарата не изменилась. Анизоцитоз тромбоцитов достоверно уменьшился при в/м введении и остался неизменным при поступлении циклоферона через желудочно-кишечный тракт. После проведенного курса лечения иммуномодулятором (в/м) достоверно увеличился нейтрофилез ($44,85 \pm 2,74\%$ и $49,67 \pm 3,78\%$; $p < 0,05$), в отличие от лечения таблетками ($50,58 \pm 3,49\%$ и $49,97 \pm 3,39\%$; $p = 0,47$).

Рассмотрение динамики показателей биохимического анализа крови при различных путях введения циклоферона позволило установить, что показатель АСАТ до начала лечения (в/м) был повышен у $23,1\%$ детей. После проведенного курса иммуномодулятором лишь у $4,2\%$ детей отмечалось повышение трансаминазы. В свою очередь, при пероральном введении количество больных с высоким уровнем АСАТ, наоборот, увеличилось в 2 раза. Динамика показателя антиоксидантной активности плазмы позволила установить, что при в/м введении изначально низкий показатель антиоксидантной активности (АОА), характеризующий истощение антиоксидантной (АО) защиты, после лечения циклофероном в/м нормализовался и увеличился в 1,1 раза. В группе детей, получающих таблетированную форму циклоферона, состояние АОА плазмы характеризовалось как напряженность АО системы и после лечения отмечалась незначительная тенденция к снижению АОА (рис.).

Таким образом, отмечается дифференцированное влияние ЦФ на показатели внутреннего гомеостаза организма. На фоне применения ЦФ у больных с экомодифицированным ХГД происходят изменения в гемограмме, которые выражаются в повышении концентрации гемоглобина, уменьше-

нии анизоцитоза тромбоцитов и лимфоцитоза, снижении СОЭ. На фоне оптимизированной схемы лечения, по-видимому, за счет иммуномодулирующего действия циклоферона, отмечается увеличение активно фагоцитирующих клеток, а также

усиление фагоцитарной функции нейтрофилов. ЦФ повышает образование активных форм кислорода фагоцитами, способствуя завершению фагоцитозу.



Динамика антиоксидантной активности плазмы при внутримышечном и пероральном введении циклоферона

Исследование различных путей введения циклоферона показало преимущество внутримышечного введения препарата в связи с нормализацией иммунологического гомеостаза и более низкую эффективность перорального пути введения иммуномодулятора, так как на фоне воспалительного процесса в желудочно-кишечном тракте лекарство подвергается воздействию многочисленных ферментов, вырабатываемых пищеварительной системой, происходит его биотрансформация и некоторые изменения свойств.

Оптимизированная схема терапии, в состав которой включены препараты, обладающие иммуномодулирующим действием (циклоферон), продемонстрировала более высокую клиническую эффективность в восстановлении гемостаза, купировании воспалительных, иммунных, метаболических нарушений.

Библиографический список

Баранов А.А., Климанская Е.В., Римарчук Г.В. Детская гастроэнтерология / под ред. А.А. Баранова. М., 2002. 600 с.
Бельмер С.В., Гасилина С.В., Хавкин А.И. Функциональные нарушения органов пищеварения у

детей. Рекомендации и комментарии. М., 2005. 348 с.

Вардосанидзе С.Л., Данченко А.П., Гаврилова Л.Б. Повышение эффективности диагностики и лечения больных с заболеваниями органов пищеварения с применением медицинских стандартов // Юж.-Рос. мед. журн. 2000. № 3. С. 4–9.

Гуреев А.Н. и др. Роль иммунных механизмов в развитии ЯБДПК у детей // Педиатрия. 2006. № 6. С. 15–18.

Дугина В.В., Хрулева Н.С. Изучение новых путей оптимизации эрадикации *Helicobacter pylori* у больных с хронической дуоденальной язвой // Саратов. науч.-мед. журн. 2009. Т. 5, № 2. С. 200–203.

Комаров Ф.И. и др. Роль свободнорадикальных процессов в патологии желудочно-кишечного тракта // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии. 1999. № 5. Прил. 8. С. 170.

Национальный доклад Российской Федерации // Бюл. евраз. отд-ния междунар. сети «Здоровье детей, окружающая среда, безопасность». 2002. № 10. 18 с.

Поступила в редакцию 18.02.2010

Clinical effectiveness of immunomodulators for the treatment of environmentally modified chronic gastroduodenitis in children

S. V. Farnosova, candidate of medicine, pediatrician; farnosova@fcrisk.ru

I. V. May, doctor of biology, professor, corresponding member of the Russian Academy of Natural Sciences, deputy director for science; may@fcrisk.ru

FSSI «Federal Scientific Center for Medical and Prophylactic Health Risk Management Technologies» of Federal State Service for Surveillance in the Sphere of Consumers Protection and Human Well-Being, 82, Ordzhonikidze str., Perm, Russia, 614045

A. I. Aminova, doctor of medicine, professor; aminova@fcrisk.ru

O. Yu. Ustinova, doctor of medicine, professor; ustinova@fcrisk.ru

Perm State University, 15, Bukirev str., Perm, Russia, 614990

A. A. Akatova, doctor of medicine, Head of Children's Hospital; akatova@fcrisk.ru

FSSI «Federal Scientific Center for Medical and Prophylactic Health Risk Management Technologies» of Federal State Service for Surveillance in the Sphere of Consumers Protection and Human Well-Being, 82, Ordzhonikidze str., Perm, Russia, 614045

The paper presents an evaluation of effectiveness of cicloferon immunomodulator for environmentally modified gastroduodenitis treatment in children. The strategy of choice is determined by a method of evaluation of clinical and laboratory features of chronic gastroduodenitis course in children living in areas with adverse environmental impact. The study has proved high clinical effectiveness of cicloferon in comparison with implementation of only standard symptomatic therapy. The authors indicate a more positive dynamics of clinical and laboratory indices in case of injection therapy than of tableted dosage form usage.

Key words: clinical effectiveness; environmentally modified chronic gastroduodenitis; immunomodulator.

Фарносова Светлана Викторовна, кандидат медицинских наук, врач-педиатр стационара

Май Ирина Владиславовна, доктор биологических наук, профессор

ФГУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека

Аминова Альфия Иршадовна, доктор медицинских наук, профессор

Устинова Ольга Юрьевна, доктор медицинских наук, профессор

ГОУВПО «Пермский государственный университет»

Акатова Алевтина Анатольевна, доктор медицинских наук, заведующая стационаром

ФГУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека