

УДК 616.342-002.44-053.2-085.37

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ И ИММУНОМОДУЛИРУЮЩИЙ ЭФФЕКТЫ ИМУНОФАНА ПРИ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ У ДЕТЕЙ

© 2007 г. Я. Ю. Иллек, Е. В. Суслова, Г. А. Зайцева,
И. Н. Суслов

Кировская государственная медицинская академия, г. Киров

Язвенная болезнь перестала считаться редким заболеванием в детском возрасте, она встречается у 3,4 % детей, проживающих в городах, и у 1,9 % жителей сельской местности [2]. В структуре язвенной болезни у детей значительно превалирует (81 %) язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, гораздо реже диагностируется язвенная болезнь желудка (13 %) и сочетание язвы двенадцатиперстной кишки и желудка (6 %).

Язвенная болезнь относится к полиэтиологическим заболеваниям. Среди многих причинно-значимых факторов язвенной болезни у детей первое место принадлежит генетически обусловленному повышению агрессивности желудочного сока и инфекции *Helicobacter pylori* [1, 6, 8, 11]. Вместе с тем в формировании язвенной болезни и возникновении ее последующих обострений важная роль отводится дисфункции иммунной системы [3, 5, 9, 10], что обосновывает целесообразность включения в комплексное лечение больных иммунокорригирующей терапии [4]. В связи с этим мы поставили перед собой цель оценить эффективность современной общепринятой терапии и комплексного лечения в сочетании с иммуномодулятором нового поколения — имунофаном, обладающим противовоспалительным, иммунокорригирующим, антиоксидантным и мембраностабилизирующим действиями [7], у детей с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки.

Материал и методы исследования

Под нашим наблюдением находились 62 ребенка (32 мальчика и 30 девочек) в возрасте 12–15 лет с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки (ЯБДК). У пациентов регистрировались 1–2 рецидива в год, что является признаком среднетяжелого течения заболевания.

У больных ЯБДК проводились общеклинические, лабораторные и эндоскопические исследования, изучались в первые 1–2 дня пребывания в стационаре (период обострения) и за 1–2 дня перед выпиской (период клинической ремиссии) показатели периферической крови (общепринятый метод), содержание CD3-, CD4-, CD8- и CD20-лимфоцитов в крови (метод непрямой иммунофлюоресценции с помощью моноклональных антител), уровни иммуноглобулинов (Ig) G, A, M (метод радиальной иммунодиффузии с моноспецифическими антисыворотками) и концентрация циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в сыворотке крови (унифицированный метод преципитации с раствором полиэтиленгликоля), показатели фагоцитарной активности нейтрофилов (ФАН), фагоцитарного индекса (ФИ) и НСТ-теста (с использованием частиц латекса). Результаты исследования показателей периферической крови и иммунологической реактивности у больных ЯБДК сравнивали с данными, полученными соответственно у 128 и

У детей со среднетяжелым течением язвенной болезни двенадцатиперстной кишки проведена сравнительная оценка эффективности общепринятой терапии (30 пациентов) и комплексного лечения в сочетании с имунофаном (32 пациента). Установлено, что включение имунофана в комплексное лечение больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки обеспечивало более быструю положительную динамику клинических показателей и более быстрое наступление клинической ремиссии, приводило к нормализации большинства показателей иммунологической реактивности.

Ключевые слова: язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, имунофан, терапевтическая эффективность, иммунологическая реактивность.

118 практически здоровых детей того же возраста, проживающих в г. Кирове. Материал исследований обрабатывали на персональном компьютере методом вариационной статистики.

Результаты и их обсуждение

У всех наблюдаемых больных при поступлении в стационар отмечались типичные клинические проявления обострения язвенной болезни двенадцатиперстной кишки, констатировалось повышение кислотообразующей функции желудка, повышение содержания пепсиногена в сыворотке крови, слюне, поте и кале при снижении содержания фермента в моче, положительный «дыхательный тест» на геликобактерную инфекцию и присутствие в сыворотке крови специфических IgG-антител к *Helicobacter pylori* (средний титр антител $(115,9 \pm 7,7)$ Е/мл). При эндоскопическом исследовании у всех наблюдаемых больных обнаруживались признаки дуоденита, у 85 % больных — единичные язвенные дефекты слизистой оболочки диаметром 6–8 мм на задней или передней поверхности луковицы двенадцатиперстной кишки,

у 15 % — множественные язвенные дефекты (в количестве от 2 до 5) слизистой оболочки луковицы двенадцатиперстной кишки.

Таким образом, при поступлении в стационар у детей с ЯБДК выявлялись признаки I клинико-эндоскопической стадии, или период обострения болезни.

Результаты, полученные при исследовании показателей периферической крови и иммунологической реактивности у наблюдаемых детей с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, представлены в табл. 1 и 2.

Как следует из данных табл. 1, у детей с ЯБДК в периоде обострения заболевания констатировалось увеличение общего количества лейкоцитов ($p < 0,001$), увеличение абсолютного количества палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов ($p < 0,001$, $p < 0,001$), лимфоцитов ($p < 0,001$), моноцитов ($p < 0,01$) и эозинофилов ($p < 0,01$) в крови, повышение СОЭ ($p < 0,001$). Изменения показателей иммунологической реактивности у больных ЯБДК в периоде обострения заболевания (см. табл. 2)

Таблица 1

Показатели периферической крови у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки ($M \pm m$)

Показатель	Здоровые дети n=128	Больные ЯБДК, период обострения n=62	Больные ЯБДК, период ремиссии, n = 62	
			получавшие общепринятую терапию n=30	получавшие лечение в сочет. с иммунофаном n=32
Эритроциты, $10^{12}/л$	$4,33 \pm 0,03$	$4,36 \pm 0,10$	$4,39 \pm 0,12$	$4,45 \pm 0,09$
Гемоглобин, г/л	$133,4 \pm 1,1$	$133,6 \pm 2,7$	$132,8 \pm 3,0$	$136,6 \pm 2,1$
Цветовой показатель	$0,92 \pm 0,01$	$0,90 \pm 0,01$	$0,91 \pm 0,02$	$0,92 \pm 0,02$
Лейкоциты, $10^9/л$	$6,72 \pm 0,17$	$9,58 \pm 0,23^*$	$9,41 \pm 0,31^*$	$7,34 \pm 0,36$
Лейкоцитарная формула, $10^9/л$:				
п/я нейтрофилы	$0,21 \pm 0,01$	$0,40 \pm 0,02^*$	$0,36 \pm 0,03^*$	$0,25 \pm 0,02$
с/я нейтрофилы	$3,70 \pm 0,09$	$4,72 \pm 0,10^*$	$4,53 \pm 0,12^*$	$3,77 \pm 0,11$
лимфоциты	$2,33 \pm 0,05$	$3,74 \pm 0,12^*$	$3,82 \pm 0,17^*$	$2,74 \pm 0,14^*$
моноциты	$0,32 \pm 0,01$	$0,47 \pm 0,05^*$	$0,42 \pm 0,08$	$0,38 \pm 0,04$
эозинофилы	$0,15 \pm 0,01$	$0,25 \pm 0,03^*$	$0,22 \pm 0,02^*$	$0,20 \pm 0,03$
СОЭ, мм/ч	$5,5 \pm 0,4$	$18,4 \pm 1,1^*$	$12,8 \pm 1,4^*$	$7,6 \pm 1,2$

Примечание. * — $p < 0,01$ – $0,001$ по сравнению с показателями у здоровых детей.

Таблица 2

Показатели иммунологической реактивности у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки ($M \pm m$)

Показатель	Здоровые дети n=118	Больные ЯБДК, период обострения n=62	Больные ЯБДК, период ремиссии, n=62	
			получавшие общепринятую терапию n=30	получавшие лечение в сочет. с иммунофаном n=32
CD3-лимфоциты, %	$64,10 \pm 1,25$	$73,98 \pm 1,31^*$	$74,13 \pm 1,25^*$	$68,84 \pm 1,11^*$
CD3-лимфоциты, $10^9/л$	$1,49 \pm 0,07$	$2,77 \pm 0,09^*$	$2,83 \pm 0,11^*$	$1,89 \pm 0,07^*$
CD4-лимфоциты, %	$49,50 \pm 1,84$	$46,43 \pm 1,03$	$48,47 \pm 1,36$	$49,70 \pm 1,56$
CD4-лимфоциты, $10^9/л$	$0,73 \pm 0,03$	$1,23 \pm 0,05^*$	$1,37 \pm 0,04^*$	$0,94 \pm 0,05^*$
CD8-лимфоциты, %	$25,70 \pm 1,47$	$26,05 \pm 0,76$	$25,37 \pm 0,78$	$27,23 \pm 1,41$
CD8-лимфоциты, $10^9/л$	$0,38 \pm 0,02$	$0,72 \pm 0,03^*$	$0,72 \pm 0,03^*$	$0,52 \pm 0,02^*$
Индекс CD4/CD8	$1,93 \pm 0,12$	$1,95 \pm 0,09$	$1,91 \pm 0,15$	$1,82 \pm 0,12$
CD22-лимфоциты, %	$9,90 \pm 0,77$	$10,52 \pm 0,86$	$10,31 \pm 0,60$	$8,60 \pm 0,76$
CD22-лимфоциты, $10^9/л$	$0,23 \pm 0,02$	$0,39 \pm 0,02^*$	$0,39 \pm 0,03^*$	$0,24 \pm 0,02$
IgG, г/л	$9,78 \pm 0,15$	$11,89 \pm 0,65^*$	$14,53 \pm 0,73^*$	$9,48 \pm 0,56$
IgA, г/л	$1,24 \pm 0,07$	$1,28 \pm 0,09$	$1,71 \pm 0,15^*$	$1,04 \pm 0,08$
IgM, г/л	$1,25 \pm 0,07$	$1,91 \pm 0,12^*$	$1,77 \pm 0,19^*$	$1,11 \pm 0,15$
ЦИК, ед. опт. пл.	$0,070 \pm 0,003$	$0,068 \pm 0,003$	$0,077 \pm 0,004$	$0,075 \pm 0,004$
ФАН, %	$72,90 \pm 1,51$	$51,73 \pm 1,91^*$	$56,57 \pm 1,78^*$	$68,22 \pm 2,90$
ФИ	$10,50 \pm 0,21$	$8,38 \pm 0,17^*$	$7,38 \pm 0,26^*$	$10,62 \pm 0,34$
НСТ-тест, %	$22,00 \pm 0,90$	$12,13 \pm 1,62^*$	$12,97 \pm 0,71^*$	$18,44 \pm 1,32^*$

Примечание. * — $p < 0,05$ – $0,001$ по сравнению с показателями у здоровых детей.

нашли отражение в повышении относительного и абсолютного количества CD3-лимфоцитов ($p < 0,001$, $p < 0,001$), абсолютного количества CD4-лимфоцитов ($p < 0,001$), CD8-лимфоцитов ($p < 0,001$) и CD20-лимфоцитов ($p < 0,001$) в крови, повышении уровней IgG ($p < 0,01$) и IgM ($p < 0,001$) в сыворотке крови, выраженном снижении показателей ФАН ($p < 0,001$), ФИ ($p < 0,001$) и НСТ-теста ($p < 0,001$).

Наблюдаемые больные язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки были подразделены на две группы в зависимости от проводимого лечения. Первая группа больных ЯБДК (30 пациентов) во время пребывания в стационаре получала диетотерапию (лечебный стол № 1а в течение 7–10 дней с последующим назначением стола № 1б и стола № 1), антацидные препараты (альмагель А, алмагель, фосфалюгель), H_2 -блокатор (ранитидин), М-холиноблокатор (гастроцепин), противорвотные средства (церукал, метоклопамид), стимуляторы регенераторных процессов (актовегин, солкосерил, экстракт алоэ), витамины B_1 и B_6 , седативные препараты (микстура Павлова, настойка пустырника, сибазон), антигеликобактерную терапию: Де-Нол (в течение двух недель) в сочетании с метронидазолом (в течение двух недель) и амоксициллином (в течение двух недель). Второй группе больных ЯБДК (32 пациента), наряду с указанным выше комплексным лечением, проводились инъекции имунофана (0,005 % раствор в количестве 1,0 мл, подкожно, через два дня на третий, всего 5 инъекций); никаких осложнений и побочных реакций у пациентов, получавших инъекции имунофана, не регистрировалось.

На фоне проводимой терапии у обеих групп больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки констатировалось улучшение самочувствия, через 5–7 дней от начала лечения у них отмечалось повышение аппетита, исчезновение тошноты, изжоги и метеоризма, напряжения мышц и самостоятельных болей в животе, становилась возможной глубокая пальпация живота. Спустя 12–17 дней от начала лечения у наблюдаемых пациентов регистрировалось уменьшение эмоциональной неустойчивости, исчезновение болезненности в эпигастриальной и пилорoduodenальной областях при пальпации. При этом у второй группы больных, получавших комплексное лечение в сочетании с имунофаном, констатировалась более быстрая (на 2–6 дней раньше) положительная динамика клинических показателей, чем у первой группы больных, получавших общепринятую терапию.

При повторном эндоскопическом исследовании, проведенном за 1–2 дня перед выпиской из стационара, у наблюдаемых больных ЯБДК выявлялись признаки дуоденита, но выраженные в меньшей степени, чем при первом исследовании. У 43 % пациентов на месте бывших язвенных дефектов слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки обнаруживался розоватый вытянутый рубец («красный рубец»), а у 57 % пациентов — беловатый нежный слегка вытянутый рубец («белый рубец»); деформация просвета

луковицы двенадцатиперстной кишки не выявлялась.

Таким образом, у наблюдаемых детей с ЯБДК перед выпиской из стационара констатировалась III клиничко-эндоскопическая стадия болезни, или клиническая ремиссия.

Исследования показали (табл. 1 и 2), что у первой группы больных ЯБДК, получавших общепринятую терапию, в периоде клинической ремиссии отмечались сдвиги параметров периферической крови и иммунологической реактивности, близкие по своему характеру тем, которые выявлялись в периоде обострения заболевания. У этих пациентов обнаруживалось (см. табл. 1) увеличение общего количества лейкоцитов ($p < 0,001$), увеличение абсолютного количества палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов ($p < 0,001$, $p < 0,001$), лимфоцитов ($p < 0,001$) и эозинофилов ($p < 0,01$), повышение СОЭ ($p < 0,001$), регистрировалось (см. табл. 2) увеличение относительного и абсолютного количества CD3-лимфоцитов ($p < 0,001$, $p < 0,001$), абсолютного количества CD4-лимфоцитов ($p < 0,001$), CD8-лимфоцитов ($p < 0,001$) и CD20-лимфоцитов ($p < 0,001$) в крови, повышение уровней IgG ($p < 0,001$), IgA ($p < 0,01$) и IgM ($p < 0,01$) в сыворотке крови, снижение показателей ФАН ($p < 0,001$), ФИ ($p < 0,001$) и НСТ-теста ($p < 0,001$).

У второй группы больных ЯБДК, получавших во время пребывания в стационаре комплексное лечение в сочетании с имунофаном, в периоде клинической ремиссии отмечалось (см. табл. 1) увеличение абсолютного количества лимфоцитов ($p < 0,01$) в крови, выявлялось (см. табл. 2) увеличение относительного и абсолютного количества CD3-лимфоцитов ($p < 0,01$, $p < 0,001$), абсолютного количества CD4-лимфоцитов ($p < 0,001$) и CD8-лимфоцитов ($p < 0,001$) в крови, понижение значений НСТ-теста ($p < 0,05$) при отсутствии изменений других показателей периферической крови и иммунологической реактивности. При этом абсолютное количество лимфоцитов, относительное и абсолютное количество CD3-лимфоцитов, абсолютное количество CD4- и CD8-лимфоцитов в крови у пациентов второй группы было меньше ($p < 0,01$, $p < 0,01$, $p < 0,001$, $p < 0,001$, $p < 0,001$ соответственно), а значения НСТ-теста — выше ($p < 0,001$), нежели у пациентов первой группы.

Время пребывания в стационаре детей с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки составляло в среднем $(24,3 \pm 0,5)$ суток. Пациенты первой группы находились в стационаре $(26,9 \pm 0,6)$ суток, а пациенты второй — $(21,8 \pm 0,5)$ суток. Таким образом, дети с ЯБДК, получавшие комплексное лечение в сочетании с имунофаном, выписывались из стационара в среднем на пять суток раньше ($p < 0,001$) детей, получавших общепринятую терапию.

Выводы

1. Включение иммуномодулятора нового поколения — имунофана в комплексное лечение детей с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки приводило к

более быстрой положительной динамике клинических показателей и более быстрому наступлению клинической ремиссии.

2. У детей с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, получавших общепринятую терапию, при наступлении клинической ремиссии сохранялись выраженные сдвиги показателей периферической крови и иммунологической реактивности, тогда как у больных, получавших комплексное лечение в сочетании с имунофаном, отмечалась нормализация большинства параметров гемограммы и иммунитета.

3. Высокая эффективность комплексного лечения в сочетании с имунофаном, отсутствие осложнения и побочных реакций позволяют рекомендовать широкое использование этого метода при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки у детей.

Список литературы

1. Аруин Л. И. *Helicobacter pylori* и предраковые изменения желудка / Л. И. Аруин // Диагностика и лечение заболеваний, ассоциированных с *H. pylori*. — М., 1999. — С. 33–36.
2. Баранов А. А. Болезни желудка и двенадцатиперстной кишки / А. А. Баранов, П. Л. Щербаков, В. В. Чесоданов // Избранные лекции по педиатрии / под ред. Баранова А. А., Шиляева Р. Р., Каганова Б. С. — М., 2005. — С. 283–312.
3. Баранов А. А. Гастроинтестинальная пищевая аллергия у детей / А. А. Баранов, И. И. Балаболкин, О. А. Субботина // Детская аллергология : руководство для врачей / под ред. Баранова А. А., Балаболкина И. И. — М., 2006. — С. 249–297.
4. Белозёров В. П. Иммунокоррекция в комплексном лечении *Helicobacter pylori* у детей / В. П. Белозёров, Л. К. Добродеева // Материалы III сессии Российской группы по изучению *Helicobacter pylori*. — Архангельск, 1996. — С. 92–94.
5. Кузнецова О. А. Болезни органов пищеварения и аллергический статус у детей ранней возрастной группы / О. А. Кузнецова, С. С. Карпов, Е. А. Волков и др. // Детская гастроэнтерология и проблемы педиатрии : сборник научных трудов / под ред. Волкова Е. А., Ипатова Ю. П. — Н. Новгород, 1999. — С. 67–68.
6. Лапина Т. Л. Эпидемиология инфекции *H. pylori*: фокусируя внимание на Российских исследованиях / Т. Л. Лапина // Диагностика и лечение заболеваний, ассоциированных с *H. pylori*. — М., 1999. — С. 4–7.

7. Лебедев В. В. Имунофан — регуляторный пептид в терапии инфекционных и неинфекционных болезней / В. В. Лебедев, Т. М. Шелепов, О. Г. Степанов, А. В. Тутьяня, В. В. Доминина. — М., 1998. — 198 с.

8. Сапожников В. Г. Эхография при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки у детей / В. Г. Сапожников // Российский журнал гастроэнтерологии. — 1996. — № 2. — С. 68–70.

9. Смирнова Г. И. Состояние органов пищеварения при аллергических болезнях у детей / Г. И. Смирнова // Детская аллергология: руководство для врачей / под ред. Баранова А. А., Балаболкина И. И. — М., 2006. — С. 599–630.

10. Успенский В. М. Функциональная морфология слизистой оболочки желудка / В. М. Успенский. — Л., 1986. — 299 с.

11. Фролькис А. В. Заболевания желудочно-кишечного тракта и наследственность / А. В. Фролькис. — СПб., 1995. — 288 с.

THERAPEUTIC AND IMMUNOMODULATING EFFECTS OF IMMUNOFAN IN DUODENUM PEPTIC ULCER IN CHILDREN

Ya. Yu. Illek, E. V. Suslova, G. A. Zaitseva, I. N. Suslov

Kirov State Medical Academy, Kirov

In children with medium-severe duodenum peptic ulcer, a comparative assessment of effectiveness of generally accepted therapy (30 patients) and complex treatment in combination with immunofan (32 patients) has been done. It has been established that inclusion of immunofan in complex treatment of patients with duodenum peptic ulcer guaranteed quicker positive dynamics of clinical indices and quicker clinical remission, resulted in normalization of most of the indices of immunologic reactivity.

Key words: duodenum peptic ulcer, immunofan, therapeutic effectiveness, immunologic reactivity.

Контактная информация:

Иллек Ян Юрьевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой детских болезней Кировской государственной медицинской академии

Тел. (8-322) 25-46-64; моб. 89123359318

E-mail: YYIllek@yandex.ru

Статья поступила 13.12.2006 г.