

УДК 616.33-002.44-053

Размахнина О.А.

ВЛИЯНИЕ РЕКОМБИНАНТНОГО ИНТЕРФЕРОНА ЧЕЛОВЕКА АЛЬФА-2 НА СОСТОЯНИЕ ИММУНИТЕТА ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ГАСТРОДУОДЕНИТАХ У ДЕТЕЙ

ГБОУ ВПО Читинская государственная медицинская академия, . Чита

Резюме. Обследовано 80 детей с хроническим гастродуоденитом. Исследованы показатели клеточного иммунитета и фагоцитарной активности нейтрофилов. При исследовании иммунитета до начала терапии установлено увеличение CD4+ на 83%, CD14+ на 89%, CD19+ в 2,9 раза. В то же время CD8+ были снижены на 42%. Повышение CD4+ и уменьшение CD8+ привело к росту соотношения между данными клетками в 2,6 раза. Спонтанная фагоцитарная активность нейтрофилов не отличалась от нормы, зато стимулированная была снижена в 2,4 раза. Установлено, что препарат человеческого рекомбинантного ИФН альфа-2 (виферон, Ферон, Россия) в дозе 500 000 МЕ 2 раза в сутки ректально в течение 10 дней восстанавливает адекватный иммунный ответ. Рекомендуется включать виферон-2 в комплексную терапию детей с хроническим гастродуоденитом.

Ключевые слова: хронический гастродуоденит, дети, иммунитет, фагоцитарная активность нейтрофилов, виферон-2.

Razmakhnina O.A.

INFLUENCE OF RECOMBINANT HUMAN INTERFERON ALPHA-2 ON THE STATE OF IMMUNITY IN CHRONIC PEDIATRIC GASTRODUODENITIS

Summary. 80 children with chronic gastroduodenitis were studied. Parameters of cellular immunity and phagocytic activity of neutrophils were tested. In the study of immunity before the therapy identified CD4 + increase by 83%, CD14+ 89%. CD19+ 2.9 times. At the same time, CD8 + were reduced by 42%. Increasing CD4 + and CD8 + reduction resulted in an increase ratio between these cells in 2.6-fold. Spontaneous phagocytic activity of neutrophils was not different from the norm, but it stimulated was reduced by 2.4 times. It was established that a rectal preparation of human recombinant interferon alfa-2 in a dose of 500,000 IU 2 times a day (viferon-2) restores an adequate immune response to *H. pylori*. It is recommended to include Viferon-2 in the combined therapy of children with chronic gastroduodenitis.

Keywords: chronic gastroduodenitis, children, immunity, phagocytic activity of neutrophils, viferon-2.

Введение. В последнее время все чаще исследование гастродуоденальной патологии осуществляется с позиций клинической иммунологии [2, 12].

Гастродуоденит – хроническое воспалительное заболевание антрального отдела желудка и двенадцатиперстной кишки, сопровождающееся нарушением регенерации эпителия слизистой оболочки этих отделов пищеварительного тракта, расстройством секреторной функции и моторики. В педиатрии наибольшее распространение нашли иммуномодуляторы микробного и растительного происхождения, интерфероны и их индукторы, а также иммуноглобулины для внутривенного введения.

Интерфероны (ИФН) представляют собой семейство цитокиновых медиаторов, играющих важную роль в формировании иммунитета и обладающих выраженным противовирусным, противомикробным, радиопротективным и иммуномодулирующим действием. Поэтому в практической медицине препараты ИФН нашли широкое применение.

Целью работы стало изучение влияния рекомбинантного интерферона человека альфа-2 на показатели иммунитета у детей с хроническим гастродуоденитом.

Материалы и методы исследования.

Нами было проведено сравнительное исследование показателей иммунного статуса при хронических гастродуоденитах (ХГД) у детей для патогенетического обоснования применения иммуномодулирующей терапии при данном заболевании.

В исследование было включено 80 детей 7-16 лет с ХГД в стадии обострения. Все дети были разделены на две группы: 1-я (n=45) получала стандартную антихеликобактерную терапию, включавшую омепразол, амоксициллин и кларитромицин в течение 10 дней. 2-я

группа (n=35) дополнительно получала ректально препарат человеческого рекомбинантного интерферона альфа-2 (виферон-2, Ферон, Россия) в дозе 500 000 МЕ 2 раза в сутки в течение 10 дней. В качестве контроля обследованы 20 здоровых детей соответствующего возраста.

Субпопуляции лимфоцитов определяли методом непрямой поверхностной иммунофлуоресценции. Определение базальной (без продигозана) и стимулированной (продигозаном) фагоцитарной активности нейтрофилов исследовали по их способности поглощать частицы латекса.

Всем детям для подтверждения диагноза проведена фиброгастродуоденоскопия с биопсией и определены антитела IgG к *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) наборами фирмы Diagnostic System Laboratories (США). Выбор класса антител связан с тем, что согласно консенсуса Маастрихт-IV, «учитывая хронический характер инфекции, следует определять только IgG» [19].

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета статистических программ Statistica 8,0 (StatSoft). Перед проведением расчетов все вариационные ряды тестировались на нормальность при помощи расчета статистики Колмогорова-Смирнова, а также методом оценки коэффициентов асимметрии и эксцесса. Распределение практически всех вариационных рядов не подчинялось критериям нормальности, поэтому в дальнейшем в анализе применялись методы непараметрической статистики. Определялись медиана (Me) и межквартильный интервал (от 25 до 75 перцентиля). Группы попарно сравнивались при помощи критерия Манна-Уитни. Корреляционный анализ выполнен с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Статистически значимыми считали различия при значениях $p < 0,05$.

Результаты исследования.

Наиболее часто клиническими симптомами гастродуоденита у исследованных больных были: 68,6% детей жаловались на ранние боли, сразу после еды, голодные боли у 80%, изжога у 25,7%, отрыжка 13,3%. У 88,6% больных определялась болезненная пальпация эпигастрия, плохой аппетит у 40%.

При эзофагогастродуоденоскопии у 63% детей был выявлен поверхностный гастродуоденит, у 36% детей – гипертрофический гастродуоденит и у одного ребенка (1,1 %) – эрозивный гастродуоденит.

При исследовании иммунитета до начала терапии установлено увеличение CD4+ на 83%, CD14+ на 89%, CD19+ в 2,9 раза (таблица 1). В то же время CD8+ были снижены на 42%. Повышение CD4+ и уменьшение CD8+ привело к росту соотношения между данными клетками в 2,6 раза. Спонтанная фагоцитарная активность нейтрофилов не отличалась от нормы, зато стимулированная была снижена в 2,4 раза. До начала терапии показатели в основной и группе сравнения статистически не отличались.

Таблица 1

Показатели иммунитета на фоне лечения Вифероном-2

Показатели	Норма	До терапии	После терапии
CD3+ (Т-лимфоциты)	1250 [1178; 1412]	1259 [1123; 1482]	1325 [1271; 1413]
CD4+ (Т-хелперы)	820 [746; 879]	1502** [1356; 1779]	1094*# [1046; 1179]
CD8+ (цитотоксические лимфоциты)	398 [360; 428]	231* [185; 284]	432### [385; 484]
CD14+ (моноциты)	508 [463; 585]	962*** [903; 1005]	808*** # [763; 881]
CD19+ (В-лимфоциты)	251 [231; 278]	732*** [689; 802]	593***# [455; 623]
CD4+/CD8+	2,1 [1,9; 2,3]	5,5*** [4,8; 6,1]	2,4 ### [1,9; 2,7]

Спонтанная фагоцитарная активность (%)	7,1 [6,9; 7,3]	6,4 [5,7; 6,8]	9,0*# [8,5; 9,8]
Стимулированная фагоцитарная активность (%)	42,3 [39,9; 47,3]	17,4** [16,9; 19,3]	38,2#### [36,9; 40,3]

* – статистически значимые различия по сравнению с контролем; # – статистически значимые различия до и после лечения.

После лечения с использованием виферона отмечалась нормализация CD8+, CD4+/CD8+ и стимулированной фагоцитарной активности нейтрофилов, а также выраженная тенденция к нормализации CD4+, CD14+ и CD19+.

Таблица 2

Показатели иммунитета на фоне традиционного лечения

Показатели	Норма	До терапии	После терапии
CD3+ (Т-лимфоциты)	1250 [1178; 1412]	1142 [1103; 1222]	1925* # [1878; 2010]
CD4+ (Т-хелперы)	820 [746; 879]	1490** [1406; 1675]	1694** # [1646; 1779]
CD8+ (цитотоксические лимфоциты)	398 [360; 428]	296* [172; 260]	732*** #### [685; 824]
CD14+ (моноциты)	508 [463; 585]	893*** [852; 951]	848*** # [803; 899]
CD19+ (В-лимфоциты)	251 [231; 278]	740*** [696; 783]	681*** [655; 723]
CD4+/CD8+	2,1 [1,9; 2,3]	5,1*** [4,5; 5,6]	2,3 #### [1,9; 2,6]
Спонтанная фагоцитарная активность (%)	7,1 [6,9; 7,3]	7,5 [6,7; 8,8]	9,2*# [8,9; 9,8]
Стимулированная фагоцитарная активность (%)	42,3 [39,9; 47,3]	17,0** [15,6; 18,9]	18,9#### [14,0; 21,5]

* – статистически значимые различия по сравнению с контролем;

- статистически значимые различия до и после лечения.

После традиционного лечения (таблица 2) большинство показателей остались на прежнем уровне. Нормализовался только коэффициент CD4+/CD8+, однако это произошло на повышенном уровне, как Т-хелперов, так и цитотоксических лимфоцитов, что свидетельствует о сохраняющихся глубоких иммунологических сдвигах.

Обсуждение полученных результатов. Иммуномодуляторы являются лечебным средством при иммунодефицитных состояниях. Принято различать первичные и вторичные иммунодефициты.

Первичные иммунодефициты – это врожденные нарушения системы иммунитета, связанные с генетическими дефектами одного или нескольких ее компонентов: клеточного, гуморального, фагоцитоза, комплемента и т.д. Вторичные иммунодефициты - нарушения системы иммунитета, которые развиваются в позднем постнатальном периоде и не являются результатом какого-либо генетического дефекта. Принято выделять 3 формы вторичных иммунодефицитов [3]:

- приобретенную,
- индуцированную,
- спонтанную.

Примером приобретенной формы является синдром приобретенного иммунодефицита. Индуцированные иммунодефициты – это состояния, вызванные конкретной причиной: рентгеновским облучением, действием кортикостероидов, цитостатиков, травмами, хирургическими вмешательствами, а также нарушения иммунитета, которые развиваются вторично по отношению к основному заболеванию.

Спонтанная форма проявляется в виде хронических рецидивирующих инфекционно-воспалительных процессов, в том числе и желудочно-кишечного тракта. Оценка системы иммунитета при таких процессах нередко бывает затруднительной. Это связано, во-первых, с трудностью выяснения, что является причиной, а что - следствием: то ли нарушения системы иммунитета обусловили возникновение заболевания или возникшее заболевание привело к обнаруженным изменениям иммунологических показателей.

Обязательное назначение иммуномодулирующей терапии следует проводить при длительно протекающих и часто рецидивирующих инфекционных процессах с выявленными иммунными нарушениями. Среди препаратов ИФН особого внимания заслуживает отечественный препарат Виферон. Поскольку Виферон содержит интерферон человеческий рекомбинантный альфа-2b в сочетании с витаминами С и Е, его противовирусная активность за счет комбинации с антиоксидантными препаратами существенно возрастает, иммуномодулирующее действие на Т- и В-лимфоциты оказывается более выраженным. В клинических исследованиях при применении Виферона была отмечена хорошая переносимость препарата [7].

Исследование иммунитета, проведенное ранее у детей с ХГ, свидетельствовало о наличии дисбаланса клеточного и гуморального звеньев [11, 14, 15]. Основным этиологическим фактором развития гастродуоденита у детей является *H. pylori* [6, 17, 18], хотя некоторые исследователи указывают на роль вирусов Эпштейна-Барра в развитии данной патологии [5, 16]. Поэтому необходим поиск препаратов, воздействующих на этиологический фактор.

CD4+ лимфоциты и макрофаги, инфильтрирующие слизистую оболочку желудка, а также клетки эпителия вырабатывают интерлейкины 1 и 2, интерферон- γ и др. [8, 10, 20]. Развивающийся при этом иммунный ответ с участием, в первую очередь, CD3+, и цитотоксических лимфоцитов приводит к дальнейшей деструкции эпителия и собственной пластинки слизистой оболочки и не обеспечивает элиминацию *H. pylori*. Проблема усугубляется развивающимися метаболическими нарушениями [9, 13]. В.М. Дудник и соавт. [1] зарегистрировано увеличение провоспалительного IL-8 на 55% у детей, инфицированных *CagA(+)* штаммами *H. pylori*, по сравнению с *CagA(-)*. Аналогичные результаты получены Е.С. Агеевой и соавторами [4] у взрослых пациентов. Все это патогенетически обосновывает применение препаратов интерферонов у детей с данными нарушениями иммунитета.

Таким образом, проведенные нами исследования показывают высокую эффективность Виферона-2 в терапии хронических гастродуоденитов у детей. Вот почему данный препарат рекомендуется для более широкого использования в клинической практике.

Литература:

1. Дудник В.М. Оценка содержания интерлейкина-8 в сыворотке крови детей с хронической гастродуоденальной патологией в зависимости от наличия цитотоксических штаммов *Helicobacter pylori*. / В.М. Дудник, Г.Н Руденко // Перинатология и педиатрия (Киев). – 2011. – Т. 47, №3. - С: 98.
2. Иммуногенез у детей с эрозивно-язвенными поражениями гастродуоденальной зоны / Т.А. Аксенова [и др.] // International Journal on Immunorehabilitation. – 2002. – Vol. 4, №2. – P.339-340.
3. Новиков Д. К. Клиническая иммунология / Д. К. Новиков, П. Д. Новиков. – Витебск : ВГМУ, 2006. – 392 с.
4. Особенности содержания цитокинов в сыворотке крови у хакасов и европеоидов с *Helicobacter pylori*-ассоциированными заболеваниями // Е.С. Агеева [и др.] // Забайкальский медицинский вестник. – 2013. – №2. – С. 45-50. Режим доступа: <http://medacadem.chita.ru/zmv> (12 ноября 2013).

5. Павленко О.А. Роль вируса Эпштейна-Барра в патологии верхних отделов пищеварительного тракта у детей /О.А.Павленко, В.А.Щербак // Дальневосточный медицинский журнал. – 2009. – №3. – С. 53-55.
6. Региональные особенности течения инфекции *Helicobacter pylori* у детей европеоидного населения Сибири / Т.В. Поливанова [и др.] //Вопросы детской диетологии. – 2012. – Т.10, №4.– С. 9-13.
7. Степанова Н.Н. Особенности иммунитета у преждевременно рожденных детей, инфицированных цитомегаловирусом / Н.Н. Степанова, Н.Г. Попова, В.А. Щербак // Врач-аспирант. – 2011. – №1.4. – С. 595-599.
8. Щербак В.А. Динамика интерлейкинов при лечении детей, больных хроническим гастродуоденитом / В.А. Щербак, Л.Р. Колесниченко // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2003. - №1. – С.120-121.
9. Щербак В.А. Значение селена в патогенезе и лечении детей с хроническим гастродуоденитом / В.А. Щербак // Вопросы детской диетологии. – 2008. – Т.6, №1. – С. 5-8.
10. Щербак В.А. Значение цитокинов в патогенезе хронического гастродуоденита, ассоциированного с *H. Pylori*, у детей / В.А. Щербак, Ю.А.Витковский // Педиатрия. Журнал имени Г.Н.Сперанского. – 2005. – №5. – С. 11-13.
11. Щербак В.А. Иммунные нарушения и обоснование их коррекции при хроническом гастродуодените у детей/ В.А. Щербак, Ю.А. Витковский, Б.И. Кузник // Медицинская иммунология. – 2008. – Т. 10, №1. – С. 59-66.
12. Щербак В.А. Современные проблемы детской гастроэнтерологии [Электронный ресурс] / В.А. Щербак //Забайкальский медицинский вестник. – 2012. – №2. – С. 128-137. – Режим доступа: <http://medacadem.chita.ru/zmv/> 12 ноября 2012.
13. Щербак В.А. Содержание метаболитов оксида азота в крови и желудочном соке детей с хроническим гастродуоденитом / В.А. Щербак // Вопросы современной педиатрии. – 2007. – №6. – С. 54-57.
14. Щербак В.А. Терапия *Helicobacter pylori*-ассоциированного эрозивного гастродуоденита у детей с использованием цитаминнов / В.А. Щербак // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2004. – №1. – С.180-187.
15. Щербак В.А. Цитокины при иммуномодулирующей терапии детей с хроническим гастродуоденитом/ В.А. Щербак, Ю.А. Витковский, Б.И. Кузник // Иммунология. – 2005. – Т. 26, №6. – С. 342-344.
16. Этиологическая характеристика основных типов хронического гастрита у детей / Г.В. Волынец [и др.] // РМЖ. – 2005. – Т. 13, №18. – С. 1208-1212.
17. Correlation of clinical, endoscopic, and histological findings with virulence factors in children with *Helicobacter pylori* gastritis / M.A. Selimoglu, H. Karabiber, B. Otlu, O Y.Ildirim // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. – 2014. – Vol. 26, №6. – P. 602-606.
18. Iwańczak F., H. pylori infections in children: clinical, diagnostic and treatment implications / F. Iwańczak, B. Iwańczak //Pol. Merkur. Lekarski. – 2013. – Vol. 35, №2. – P. 187-190.
19. Management of *Helicobacter pylori* infection-the Maastricht IV/ Florence Consensus Report / P. Malfertheimer [et al.] // Gut. – 2012. – Vol. 61, №5. – P. 646-664.
20. Shcherbak V.A. Role of cytokines in pathogenesis of pediatric gastritis associated with *Helicobacter pylori* / V.A. Shcherbak // Acta Paediatrica. – 2008. – Vol. 97, Suppl. 459. – P. 124-125.