

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.