

## ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ИММУНОМОДУЛИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКИМ ГАСТРОДУОДЕНИТОМ

С. Ю. Ермак<sup>1</sup>, С. А. Ляликов<sup>1</sup>, М. Г. Зубрицкий<sup>1</sup>, М. Г. Романцов<sup>2</sup>

В статье дана оценка эффективности применения циклоферона у пациентов в возрасте от 10 до 16 лет с хроническим гастродуоденитом. Показано, что применение иммуномодулирующего препарата циклоферон у детей, страдающих хроническими вирус-ассоциированными гастродуоденитами приводит к увеличению численности Т- и В-популяций лимфоцитов в слизистых оболочках желудка и двенадцатиперстной кишки, и способствует элиминации вирусов. В результате этого происходит снижение выраженности и активности воспалительного процесса в слизистых и уменьшение клинических проявлений заболевания.

**Ключевые слова:** хронический гастродуоденит; вирусная инфекция; местный иммунитет; дети

### ВВЕДЕНИЕ

Герпетическая инфекция является многогранной медико-социальной проблемой, продолжая оставаться одной, из наиболее распространенных и плохо контролируемых вирусных инфекций человека [11]. На сегодняшний день открыто более 100 представителей семейства вирусов герпеса. Патогенными для человека являются: вирус простого герпеса (ВПГ) 1-го и 2-го типа, вирус ветряной оспы, вирус Эпштейна-Барр (ВЭБ), цитомегаловирус (ЦМВ), герпесвирусы человека 6-го, 7-го и 8-го типов [9]. Согласно данным многочисленных сероэпидемиологических исследований, инфицирование вирусами зависит от региона и социально-экономических условий жизни населения [8]. Антитела к ВПГ-1 в странах Европы выявляются у 52 – 84% обследованных, тогда как в странах Азии этот показатель достигает 90 – 100%. Частота обнаружения ВПГ-2 у взрослого населения варьирует от 10 до 40%, ВЭБ инфицировано около 95% обследованных, цитомегаловирусом – 60%. Считается, что заражение герпесвирусами происходит в детском и юношеском возрасте. При этом частота выявления сероположительных лиц с возрастом только увеличивается [6, 13]. В последние годы широко обсуждается вопрос о роли вирусов в этиологии хронических воспалительных заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). В слизистых оболочках желудка и двенадцатиперстной кишки пациентов с хроническим гастродуоденитом были обнаружены антигены ВПГ-1, ВПГ-2, вирусы папилломы человека (ВПЧ 16, 18 тип), ЦМВ [2 - 4, 10]. Особое внимание уделяют инфицированности слизистых оболочек ВЭБ и его участию в процессе

канцерогенеза. Согласно литературным данным, в биоптатах примерно 10% злокачественных опухолей желудка выявлены элементы генома ВЭБ [12]. Имеются публикации, указывающие на этиологическую роль хронической ВЭБ-инфекции в патогенезе аутоиммунного гастрита у детей [5]. Данные о влиянии вирусного инфицирования слизистых оболочек на развитие хронических воспалительных заболеваний ЖКТ у лиц разного возраста, диктуют необходимость оптимизации диагностики и комплексного подхода к терапии с учетом этого этиологического фактора.

По уровню безопасности, переносимости и диапазону выявленных эффектов, среди препаратов, обладающих противовирусной активностью, лидирующее положение на сегодняшний день принадлежит индукторам интерферонов.

Циклоферон является низкомолекулярным индуктором эндогенного интерферона I типа, обладающего противовирусной, противовоспалительной и противоопухолевой активностью [7]. В основе защитных свойств интерферонов I типа лежит их способность усиливать экспрессию молекул адгезии, фагоцитарную и бактерицидную активность макрофагов, стимулировать активность дендритных клеток, естественных киллеров и цитотоксических Т-лимфоцитов. Важную роль играет также иммунорегуляторная активность интерферонов, проявляющаяся преимущественно в усилении Th1-зависимого клеточного иммунного ответа. Именно активация развития лимфоцитов по Th1-пути создает защиту от внутриклеточных патогенов, к которым относятся вирусы и некоторые одноклеточные паразиты, грибы и бактерии [1]. Цель исследования - изучить эффективность иммуномодулирующего препарата циклоферон при лечении детей с вирус-ассоциированным хроническим гастродуоденитом.

<sup>1</sup> УО “Гродненский государственный медицинский университет”, 230009, Гродно, ул. Горького, 80.

<sup>2</sup> ГБОУ ВПО “Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова”, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41.

## МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

На базе Гродненской областной детской клинической больницы обследовано 20 детей (11 девочек и 9 мальчиков) с верифицированным хроническим гастроудоденитом, в возрасте от 10 до 16 лет, медиана (Me) – 14,5 лет, нижняя квартиль (Q25) – 12 лет, верхняя квартиль (Q75) – 15 лет. Всем пациентам проводили двухкратное (на момент поступления и через месяц по окончании курса терапии) комплексное обследование, включающее клинический осмотр, лабораторные и инструментальные методы диагностики.

Фиброгастроудоденоскопию выполняли на аппарате Olympus (Япония) типа Gif P 30. В процессе эндоскопического исследования проводили прицельную биопсию слизистой оболочки антрального отдела, тела желудка и двенадцатиперстной кишки. Для морфологического исследования парафиновые срезы, окрашивали гематоксилином и эозином. Согласно критериям модифицированной Сиднейской системы, основные морфологические параметры оценивали полуколичественным способом по стандартной визуальной – аналоговой шкале как слабые, умеренные, выраженные. Стрептавидин – биотиновым методом в парафиновых срезах биоптатов с помощью поликлональных антител кролика выявляли антигены ВПГ-1, ВПГ-2, с использованием моноклональных антител мыши (“Dako”, Дания) – антигены ВЭБ, ЦМВ и ВПЧ. Продукты иммуногистохимической реакции выявляли по наличию светло- и тёмно-коричневых гранул в ядрах и цитоплазме клеток. Степень экспрессии антигенов вирусов оценивали полуколичественно – слабая, умеренная и выраженная.

Диагностику *H. pylori* проводили гистологически с использованием окраски полученного материала по Романовскому-Гимзе.

Методом иммуногистохимического типирования при помощи моноклональных антител (“Dako”, Дания) в слизистых оболочках желудка и двенадцатиперстной кишки выявляли CD45, CD3, CD4, CD8, CD20 для последующего сравнительного анализа их количества. Интерпретацию результатов проводили с использованием количественной системы оценки реакции – высчитывали процент клеток лимфоидного инфильтрата по отношению к площади стромы.

На основании результатов иммуногистохимического исследования биоптатов слизистых оболочек исследуемых отделов были сформированы две группы.

Первая (I) группа включала 14 детей (9 девочек и 5 мальчиков) в возрасте от 11 до 16 лет, медиана (Me) – 14,5 лет, нижняя квартиль (Q25) – 12 лет, верхняя квартиль (Q75) – 15 лет, в слизистых оболочках которых были обнаружены антигены изучаемых вирусов.

Во вторую (II) группу вошли 6 детей (2 девочки и 4 мальчика) в возрасте от 10 до 16 лет, Me – 12,5 лет, Q25 – 12 лет, Q75 – 15 лет, в слизистых оболочках у которых не было выявлено вирусных антигенов.

Представители обеих групп принимали циклоферон в таблетках двумя курсами по стандартной схеме (один раз в день в 1, 2, 4, 6, 8, 11, 14, 17, 20 и 23-и сутки) с 2-недельным перерывом между курсами. Перед назначением препарата у родителей было получено информированное добровольное согласие на проведение лечения их детей. Терапию проводили только в случае клинически стабильного состояния пациентов и при отсутствии соматических заболеваний в состоянии декомпенсации. Кроме того, всем пациентам с диагностированной *H. pylori*-инфекцией была проведена стандартная трёхкомпонентная эрадикационная терапия.

Эффективность терапии оценивали по динамике проявлений, которую рассчитывали путем вычитания исходных клинических, морфологических, иммунологических изменений и показателей инфицированности слизистых вирусами и *H. pylori* (в баллах) из бальной оценки соответствующих показателей, полученной после окончания лечения циклофероном (Динамика = Показатель после лечения – Показатель до лечения).

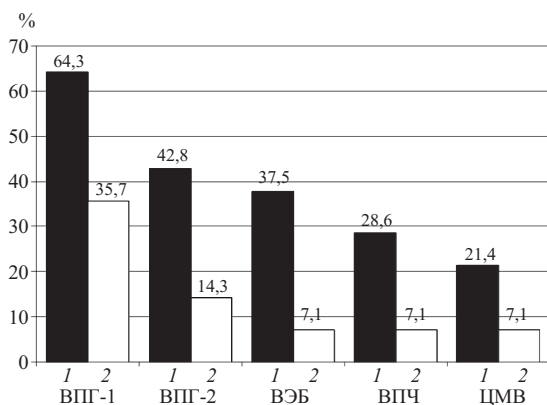
Полученные результаты были обработаны статистически при помощи программы Statistika 6.0. Соответствие распределения каждой анализируемой переменной Гауссовскому (нормальному) распределению оценивали с помощью теста Шапиро-Уилка. При сравнении 2 зависимых групп пациентов по признакам, имеющим распределение, отличное от нормального, использовали критерий Вилкоксона (Z). При сравнении долей (процентов) использовали метод Фишера. Связи между измеряемыми переменными оценивали методом ранговой корреляции Спирмена (R). Нулевая гипотеза (о нормальности распределения, отсутствии различий между переменными, отсутствии связи между переменными) отвергалась на уровне значимости  $\alpha = 0,05$  ( $p \leq 0,05$ ) для каждого из использованных тестов. Результаты статистического анализа представлены в формате Me (Q25–Q75).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Обнаруженные вирусные антигены в слизистых оболочках пациентов первой группы распределились следующим образом: ВПГ-1 был диагностирован у 9 (64,3%), ВПГ-2 – у 6 (42,8%), ВЭБ – у 5 (37,5%), ВПЧ – у 4 (28,6%), ЦМВ – у 3 (21,4%) пациентов. Установлена высокая частота сочетания вирусных инфекций в исследуемых отделах ЖКТ. У 6 (42,9%) детей в слизистых оболочках обнаружены антигены только одного из определяемых вирусов, сочетание двух вирусов встречалось у 5 (35,7%) детей, четырёх – у 3 (21,4%) обследованных.

Обсеменение слизистых оболочек *H. pylori* было выявлено у 13 (65%) детей. Из них в первой группе хеликобактерная инфекция обнаружена у 8 (57,1%) детей, во второй у – 5 (83,3%) пациентов ( $p0,05$ ).

До начала лечения пациенты обеих групп чаще всего предъявляли жалобы на боль в животе – 15 (75%) из



Частота выявления вирусов в слизистых оболочках пациентов первой группы до и после лечения циклофероном: 1 – до лечения; 2 – после лечения.

20 детей. Болезненность в эпигастральной и пилородуоденальной области при глубокой пальпации отмечали у 18 детей. Жалобы диспептического характера в виде отрыжки, тошноты, снижения аппетита беспокоили 13 (65%) обследованных.

После завершения двух курсов терапии циклофероном у пациентов обеих групп выявили положительные изменения (достоверные только у детей первой группы) в виде улучшения общего самочувствия, значительного уменьшения или ликвидации болевого и диспептического синдромов заболевания (табл. 1).

Установлено, что в группе детей, слизистые оболочки которых были инфицированы вирусами, на фоне лечения произошло статистически значимое снижение выраженности и активности воспалительного процесса (табл. 2). В слизистых оболочках пациентов второй группы после курса проведенной терапии не произош-

ло достоверных изменений степени выраженности плазмоцитарной и нейтрофильной инфильтрации.

Контрольное исследование биоптатов слизистых оболочек на предмет вирусного инфицирования выявило снижение частоты обнаружения изучаемых вирусов. После проведенной терапии вирусные антигены были обнаружены только у 6 из 14 детей (42,9%) первой группы (по сравнению с исходным показателем  $p = 0,001$ ). ВПГ-1 по-прежнему определяли в слизистых оболочках у 5 (35,7%) детей, ВПГ-2 (у 2 (14,3%) пациентов, кроме того было выявлено по 1 (7,1%) случаю инфицирования слизистых ВЭБ, ЦМВ и ВПЧ (рисунок). Достоверных различий в частоте выявления каждой из анализируемой вирусной инфекции в отдельности не установлено ( $p > 0,05$  по сравнению с исходной частотой для каждой пары сравнений).

После проведенной терапии в слизистых детей отмечали существенное снижение степени суммарной экспрессии вирусных антигенов: до лечения – 4,0 (0 – 8,5), после лечения – 0 (0 – 1,0) ( $p = 0,0009$ ), и достоверное снижение экспрессии антигенов ВПГ-1, ВПГ-2, ВЭБ и ВПЧ по отдельности ( $p < 0,05$  для каждого из перечисленных вирусов).

Эрадикации *H. pylori* удалось добиться только у 1 пациента (представителя первой группы). Вероятными причинами таких низких результатов лечения инфекции *H. pylori* могут быть первичная либо вторичная резистентность данного возбудителя к антибактериальным препаратам, а так же внутрисемейное реинфицирование.

Контрольное исследование, проведенное через месяц после окончания терапии, выявило положительную динамику иммунологических показателей в слизистых оболочках изучаемых отделов. Установлено, что в слизистых оболочках детей первой группы про-

Таблица 1. Частота клинических проявлений у детей с хроническим гастродуоденитом до и после лечения циклофероном

Показатель	Группа I n = 14			Группа II n = 6		
	До лечения	После лечения	p	До лечения	После лечения	p
Боль в животе	11 (78,6%)	4 (28,6%)	0,04	4 (66,6%)	2 (33,3%)	0,5
Пальпаторная болезненность	13 (92,9%)	2 (14,3%)	0,0001	5 (83,3%)	1 (16,7%)	0,08
Диспептический синдром	13 (92,9%)	4 (28,6%)	0,001	3 (50,0%)	1 (16,7%)	0,5

Таблица 2. Динамика морфологических показателей слизистых оболочек желудка и двенадцатиперстной кишки у детей с хроническим гастродуоденитом на фоне терапии циклофероном

Показатель	Группа I n = 14			Группа II n = 6		
	До лечения	После лечения	p	До лечения	После лечения	p
Me (Q25–Q75)	Me (Q25–Q75)	Me (Q25–Q75)		Me (Q25–Q75)	Me (Q25–Q75)	
Активность воспаления	3,50 (2,00 – 6,00)	0,00 (0,00 – 1,00)	0,0009	3,00 (0,00 – 5,00)	3,00 (1,00 – 4,00)	1,0
Выраженность воспаления	5,00 (4,00 – 6,00)	4,00 (3,00 – 4,00)	0,01	4,50 (4,00 – 6,00)	5,5 (5,00 – 6,00)	0,4

изошло достоверное увеличение количества всех субпопуляций лимфоцитов (табл. 3). Наиболее выраженные изменения произошли в Т-клеточном звене и сопровождались увеличением содержания в слизистых клетках с фенотипом CD4+ (Т-хелперов) и CD8+ (цитотоксических Т-лимфоцитов).

Следует отметить, что у детей второй группы, после проведенной иммунокоррекции, в слизистых оболочках не произошло статистически значимых иммунологических сдвигов, что, вероятно, объясняется отсутствием в них вирусов.

С помощью корреляционного анализа установлено наличие достоверной зависимости между показателями, характеризующими степень элиминации вирусов после проведенного лечения и динамикой основных морфологических проявлений в слизистых оболочках. Так динамика выраженности воспалительного процесса тесно и положительно коррелировала с динамикой частоты обнаружения ВПГ-1 ( $R = 0,58$ ;  $p = 0,0001$ ),

ВЭБ ( $R = 0,63$ ;  $p = 0,002$ ) и ВПГ-2 ( $R = 0,48$ ;  $p = 0,03$ ). Динамика активности воспаления была статистически значимо связана с динамикой частоты инфицирования ВПГ-1 ( $R = 0,50$ ;  $p = 0,02$ ) и ВПГ-2 ( $R = 0,43$ ;  $p = 0,05$ ). Не было обнаружено существенной зависимости между степенью элиминации ВПЧ и ЦМВ и динамикой плазмочитарной и нейтрофильной инфильтрации слизистых исследуемых отделов (во всех случаях  $p > 0,05$ ). Полученные данные могут свидетельствовать о патогенетической роли ВПГ-1, ВПГ-2 и ВЭБ в развитии хронического воспаления слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки.

В свою очередь динамика вирусного инфицирования достоверно отрицательно коррелировала с динамикой лимфоцитарной инфильтрации слизистых: ВПГ-1 с CD3+ ( $R = -0,58$ ;  $p = 0,006$ ) и CD4+ ( $R = -0,49$ ;  $p = 0,02$ ), ВЭБ с CD3+ ( $R = -0,54$ ;  $p = 0,01$ ), ВПЧ с CD45+ ( $R = -0,63$ ;  $p = 0,002$ ). Вероятно, увеличение популяций лимфоцитов в слизистых оболочках на фоне

Таблица 3. Изменения иммунологических показателей в слизистых оболочках желудка и двенадцатиперстной кишки у пациентов после лечения циклофероном

Показатель	Группа I (n = 14)			Группа II (n = 6)			
	До лечения	После лечения	p	До лечения	После лечения	p	
	Me (Q25– Q75)	Me (Q25– Q75)		Me (Q25– Q75)	Me (Q25– Q75)		
CD 45	тело	30,00 (20,00 – 40,00)	40,00 (30,00 – 50,00)	0,006	40,00 (20,00 – 40,00)	45,00 (30,00 – 50,00)	–
	анtrum	40,00 (30,00 – 40,00)	50,00 (40,00 – 50,00)	0,01	35,00 (30,00 – 60,00)	40,00 (30,00 – 60,00)	–
	12 пк	40,00 (40,00 – 40,00)	45,00 (40,00 – 50,00)	0,02	40,00 (20,00 – 50,00)	45,00 (30,00 – 50,00)	–
CD 3	тело	30,00 (30,00 – 40,00)	45,00 (40,00 – 50,00)	0,01	35,00 (20,00 – 40,00)	35,00 (30,00 – 50,00)	–
	анtrum	40,00 (30,00 – 40,00)	50,00 (40,00 – 60,00)	0,002	50,00 (30,00 – 50,00)	50,00 (30,00 – 60,00)	–
	12 пк	35,00 (30,00 – 40,00)	50,00 (40,00 – 60,00)	0,007	55,00 (30,00 – 70,00)	45,00 (30,00 – 70,00)	–
CD 4	тело	30,00 (30,00 – 40,00)	50,00 (50,00 – 60,00)	0,0009	35,00 (30,00 – 40,00)	45,00 (30,00 – 60,00)	–
	анtrum	30,00 (30,00 – 40,00)	50,00 (40,00 – 60,00)	0,0009	35,00 (30,00 – 70,00)	45,00 (30,00 – 70,00)	–
	12 пк	30,00 (30,00 – 40,00)	55,00 (40,00 – 70,00)	0,001	35,00 (30,00 – 70,00)	45,00 (30,00 – 70,00)	–
CD 8	тело	20,00 (20,00 – 30,00)	30,00 (30,00 – 40,00)	0,002	25,00 (10,00 – 30,00)	25,00 (20,00 – 40,00)	–
	анtrum	20,00 (20,00 – 30,00)	30,00 (30,00 – 40,00)	0,003	25,00 (20,00 – 40,00)	30,00 (20,00 – 40,00)	–
	12 пк	20,00 (20,00 – 30,00)	35,00 (30,00 – 40,00)	0,002	25,00 (20,00 – 30,00)	25,00 (20,00 – 40,00)	–
CD 20	тело	30,00 (30,00 – 40,00)	40,00 (30,00 – 40,00)	0,007	30,00 (20,00 – 40,00)	40,00 (30,00 – 40,00)	–
	анtrum	35,00 (30,00 – 50,00)	45,00 (30,00 – 50,00)	–	45,00 (30,00 – 50,00)	50,00 (30,00 – 60,00)	–
	12 пк	30,00 (30,00 – 40,00)	35,00 (30,00 – 50,00)	0,02	35,00 (30,00 – 50,00)	40,00 (30,00 – 50,00)	–

Примечание. “–” - отсутствие достоверных различий ( $p > 0,05$ ).

12 пк – двенадцатиперстная кишка.



проводимого лечения привело к снижению частоты обнаружения вирусных антигенов.

## ВЫВОДЫ

1. Выявленная зависимость между показателями, характеризующими динамику вирусного инфицирования, выраженность морфологических проявлений и состояние местного иммунитета, подтверждает патогенетическую роль вирусов в развитии и поддержании хронического воспаления в слизистых оболочках желудка и двенадцатиперстной кишки у детей.

2. Применение иммуномодулирующего препарата циклоферон у детей, страдающих хроническими вирус-ассоциированными гастродуоденитами, приводит к увеличению количества Т- и В-лимфоцитов в слизистых оболочках желудка и двенадцатиперстной кишки, и способствует элиминации вирусов. В результате этого происходит снижение активности воспалительного процесса в слизистых и редукция клинических проявлений заболевания.

## ЛИТЕРАТУРА

1. А. А. Ярилин, *Иммунология*, ГЭОТАР-Медиа, Москва (2010).
2. В. А. Крулевский, А. Н. Петровский, Н. М. Аничков, В. Н. Новикова, *Арх. пат.*, **72**(1), 33 – 35 (2010).

3. В. Н. Нелюбин, В. П. Мудров, Р. И. Сепиашвили, *Аллергол. и иммунол.*, **11**(2), 98 – 102 (2010).
4. В. П. Новикова, О. А. Аксенов, Р. А. Насыров и др., *Вестн. СПбГМА им. И. И. Мечникова*, № 2, 117 – 120 (2006).
5. Г. В. Вольнец, *Вопр. совр. педиатрии*, **5**(3), 15 – 22 (2006).
6. *Герпесвирусная инфекция* В. П. Малый (ред.), Эксмо, Москва (2009).
7. М. Г. Романцов, Л. Г. Горячева, А. Л. Коваленко, *Противовирусные и иммуотропные препараты в детской практике: руководство для врачей*, Санкт-Петербург (2008).
8. М. П. Кандрушина, *Герпесвирусная инфекция*, ЗАО “Вектор-Бест”, Кольцово (2012).
9. Н. Д. Юшук, Е. Л. Деконенко, Г. И. Федосеенко, Е. А. Климова, *Герпетические нейроинфекции*, ГОУ ВУНМИЦ МЗ РФ, Москва (2003).
10. Н. Ю. Канькова, Е. А. Жукова, Е. И. Шабунина и др., *Вопр. диагн. в педиатрии*, **4**(1), 36 – 40 (2012).
11. С. Г. Марданлы, Г. И. Кирпичникова, В. А. Неверов, *Герпетическая инфекция (простой герпес). Этиология, эпидемиология, патогенез, клиника, лабораторная диагностика, лечение*, ЗАО “ЭКОлаб”, Электрогорск (2011).
12. J. L. Ryan, Y. J. Shen, D. R. Morgan, et al., *Dig. Dis. Sci.*, **57**(7), 1887 – 1898 (2012).
13. R. Pebody, N. Andrews, D. Brown, et al., *Sex. Transm. Infect.*, **80**(3), 185 – 191 (2004).
14. H. Iizasa, A. Nanbo, J. Nishikawa, et al., *Viruses*, **4**(12), 3420 – 3439 (2012).

Поступила 01.10.13

## EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS OF IMMUNOMODULATING THERAPY IN CHILDREN WITH CHRONIC GASTRODUODENITIS

S. Yu. Ermak<sup>1</sup>, S. A. Lyalikov<sup>1</sup>, M. G. Zubritsky<sup>1</sup>, and M. G. Romantsov<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Grodno State Medical University, Ministry of Public Health of the Republic of Belarus, ul Gorkogo 80, Grodno, 230009 Belarus.

<sup>2</sup> Mechnikov North-Western State Medical University, ul. Kirochnaya 41, St. Petersburg, 191015, Russia

The article assesses the effectiveness of administering immunomodulating drug cycloferon in patients aged 10 to 16 years with chronic gastroduodenitis. It is established that the use of cycloferon in children with virus-associated chronic gastroduodenitis leads to a significant increase in T- and B-lymphocyte populations in mucous membranes of the stomach and duodenum, and contributes to the elimination of viruses. This results in reduced severity and activity of inflammation in the mucous membranes and decreases clinical manifestations of the disease.

**Keywords:** chronic gastroduodenitis; viral infection; local immunity; children