Коррекция местного иммунитета при заболеваниях желудочно-кишечного тракта у детей и подростков

Т. М. Ошева
ГОУ ВПО Уральская государственная медицинская академия Росздрава, г. Екатеринбург

Резюме

У 164 детей и подростков в возрасте от 6 до 17 лет, страдающих гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (20 человек),язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки и желудка (15 детей), эрозивным гастродуоденитом (75 детей), неэрозивным гастродуоденитом (54 человека) изучали показатели местного иммунитета в ротоглоточном секрете и желудочном соке. Получены данные, указывающие на высокую распространенность дефицита факторов местного иммунитета у детей с эрозивно-язвенным поражением гастродуоденальной зоны. Включение в общепринятые схемы терапии иммуномодуляторов, способствует нормализации показателей местного иммунитета, а также сопровождается улучшением состояния пациентов.

Ключевые слова: *гастродуоденит, язвенная болезнь, эрозии, местный иммунитет, иммуноглобулины.*

Список сокращений: *IgA — иммуноглобулин А; IgG — иммуноглобулин G; IgM — иммуноглобулин М; sIgA — секреторный иммуноглобулин А; ЖС — желудочный сок; ЖКТ — желудочно-кишечный тракт; ЛФ — лактоферрин; ИЛ-1 — интерлейкин-1; Ил-4 — интерлейкин-4; НГД — неэрозивный гастродуоденит; РГС — ротоглоточный секрет; ЭГД — эрозивный гастродуоденит; ЭГДС — эзофагогастродуоденоскопия; ЯБ — язвенная болезнь; ГЭРБ — гастроэзофагеальнорефлюксная болезнь.*

В настоящее время в структуре заболеваний органов пищеварения у детей доминируют воспалительные поражения верхних отделов желудочно-кишечного тракта: хронический эзофагит, гастрит, гастродуоденит [*Чередниченко А. М. и соавт., 2003, 2004; Римарчук Г. В. и соавт., 2003; Щеплягина Л. А. и соавт., 2004; Семенюк Л. А., 2005*]. Известно, что в большинстве случаев впервые возникшая у детей и подростков патология верхних отделов ЖКТ приобретает непрерывно рецидивирующее и хроническое течение.

Целостность слизистой оболочки ЖКТ поддерживается сложным комплексом факторов: лизоцим, лактоферрин, секреторный иммуноглобулин. Однако вопросы иммунопатогенеза данной патологии остаются мало изученными. Недостаточно четко определены клинико-иммунологические взаимосвязи при различных вариантах поражения верхних отделов ЖКТ, что затрудняет достижение эффективного лечения и стойкой клинико-лабораторной ремиссии.

Т. М. Ошева — аспирант кафедры пропедевтики детских болезней.

Целью исследования явилось: дать оценку характера изменений местного иммунитета у детей и подростков с хроническими заболеваниями верхних отделов пищеварительного тракта и усовершенствовать методы лечения.

Материалы и методы исследования

Работа выполнена в ГОУ ВПО Уральской государственной медицинской академии Росздрава. Набор клинического материала осуществлялся на базе Детской клинической больнице ст. Свердловск-пассажирский и городской детской больнице №5 г. Екатеринбурга в специализированных гастроэнтерологических отделениях.

Клинические наблюдения и лабораторно-инструментальные исследования проведены у 186 детей в возрасте от 6 до 17 лет с хроническими заболеваниями верхних отделов пищеварительного тракта.

Всем детям проводилась эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) аппаратом японской фирмы «Olimpus GIF-P-30» с прицельной биопсей с участков слизистой оболочки, имеющих по визуальным данным наиболее выраженные патологические изменения. Контрольная ЭГДС

проводилась через 4 недели после окончания курса лечения в стационаре и через 6-12 месяцев в периоде реабилитации. При сохранении эрозий после 4-х недельного курса терапии эндоскопический контроль проводился 1 раз в месяц.

Морфологическое исследование биоптатов антрального отдела желудка и луковицы двенадцатиперстной кишки проведено у 32 детей в ЦНИЛ ГОУ ВПО УГМА Росздрава.

Оценка кислотообразующей функции желудка проводилась методом внутрижелудочной pH-метрии на аппарате «Гастроскан-5» (НПП «Исток-Система», г. Фрязино).

Комплекс обследования включал ультразвуковое исследование органов брюшной полости аппаратом «Toshiba SSD 240», по показаниям ректосигмоидоскопия, дуоденальное зондирование, электрокардиограмма, кардиоинтервалография, консультации специалистов (невропатолога, ЛОР-врача, нефролога, дерматолога, эндокринолога).

Всем детям проведены иммунологические исследования на базе ЦНИЛ УГМА (зав. ЦНИЛ д.м.н., профессор Базарный В. В.). Определялись уровни сывороточных (IgG, IgM, IgA) и секреторных (s-IgA, IgA, IgG) иммуноглобулинов в крови и ротоглоточном секрете (РГС), желудочном соке по Манчини; лактоферрин в сыворотке крови и РГС с помощью тест-систем «Лактоферрин-стрип» фирмы «Вектор-Бест» (Новосибирск), ИЛ-1и ИЛ-4 в РГС и желудочном соке (в тощаковой порции) методом твердофазного гетерогенного ИФА (тест-системы фирмы «Вектор-Бест», Новосибирск).

Выраженность воспалительного процесса оценивалась с помощью лизосомально-катионного теста (лизосомально-катионный белок). При цитохимическом исследовании катионных протеинов использовали методы, основанные на применении диахромных анионных красителей (метод с бромфеноловым синим по М. Г. Шубичу) при поступлении и в динамике через 4-6 недель от начала лечения.

По результатам эндоскопического исследования обследуемые дети разделены на 4 группы. Первую группу составили 20 детей с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, вторую группу — 15 детей с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, в третью группу вошли 75 детей с эрозивным гастродуоденитом, четвертую группу составили 54 ребенка с неэрозивным гастродуоденитом. Контрольную группу составили 24 практически здоровых ребенка того же возраста.

Для сравнительного проспективного исследования эффективности лечения у детей с нарушениями местного иммунитета были сформированы две группы пациентов. В схему общепринятой терапии 94 детям с ЯБ и ЭГД, имеющим низкие уровни секреторных иммуноглобулинов в ротоглоточном секрете и желудочном соке, были назначены:

- иммуномодулирующий препарат циклоферон (ООО «Научно-технологическая фармацевтическая фирма «Полисан», г. Санкт-Петербург, Россия, рег. № 001049/02-2002), таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой 150 мг, одна таблетка которого содержит акридонуксусную кислоту 0,15 г, N-метилглюкамина 0,146 г, метилцеллюлоза, стеариновокислый кальций. Препарат назначали по схеме: детям в возрасте 4-6 лет по 150 мг, 7-11лет по 300 мг, 12-14лет по 450 мг, 15-17лет по 600 мг на 1-й, 2, 4, 6, 8, 11, 14, 17, 20, 23 дни, за 30 минут до еды;
- ревит по 1 драже 2-3 раза вдень за 20 минут до еды.

Группу сравнения составили 44 ребенка с традиционной схемой лечения.

Дети сравниваемых групп сопоставимы по возрасту, полу, длительности и характеру заболевания. Критериями включения пациентов в группы исследования являлись:

- возраст детей старше 6 лет;
- наличие дефицита факторов местного иммунитета;
- эндоскопически подтвержденное заболевание ВОПТ.

Критерием исключения явилось применение других иммуномодулирующих препаратов.

Результаты проведенных исследований обработаны методами вариационной статистики. Вычислялись: среднее арифметическое значение (M), среднеквадратичное отклонение (σ), средняя квадратичная ошибка среднего значения (m). При оценке достоверности различий (p) между признаками с нормальным распределением применялся коэффициент Стьюдента (t). Для установления корреляционных взаимосвязей ряда показателей использовался линейный коэффициент корреляции Пирсона (r). Различия результатов считали статистически достоверными при уровне значимости $p<0,05$. Математическая обработка проведена с использованием программ Microsoft Excel 2000 XP, STATISTICA 6.0. Для уточнения этиологической роли и оценки эффективности лечебно-профилактического воздействия использовались методы эпидемической статистики с расчетом атрибутивного риска (AR) (*В. В. Власов, 2001; И.А. Кельмансон, 2002*).

Результаты исследования и их обсуждение

В клинической картине обследуемых детей преобладали основные синдромы поражения органов пищеварения: абдоминальный бо-

Таблица 1. Концентрация иммуногл. в сыворотке крови в период обострения, г/л

Заболевание	Ig A	Ig M	Ig G
ГЭРБ	0,84*	2,6*	10,6
ЯБ	0,56*	2,24	12,2
ЭГД	0,68*	2,57*	12,7*
НГД	1,02	2,36	10,9
НОРМА	1,44	1,3	11,3
p*	<0,01	<0,01	<0,01

Таблица 2. Концентрация иммуноглобулинов в ротоглоточном секрете, $x10^{-2}$, г/л

Заболевание	sIg A	Ig A	Ig G
ГЭРБ	6,5*	5,2*	17,8
ЯБ	9,5*	5,0*	18,2
ЭГД	6,2*	5,3*	18
НГД	30,2	22,5	6
НОРМА	32	26	6
p*	<0,001	<0,05	<0,001

левой, диспепсический, симптом интоксикации, астеноневротический.

У 43% обследованных детей хронические заболевания верхних отделов пищеварительного тракта были выявлены впервые. В структуре заболеваний преобладали ЭГД. Длительность заболевания составила от 2 мес. до 7 лет. Длительность ремиссии колебалась от 4 до 20 мес.

При изучении показателей гуморального и местного иммунитета получены однонаправленные изменения в сыворотке и ротоглоточном секрете у детей с заболеваниями ЖКТ. Наблюдается значительное снижение сывороточного иммуноглобулина А и его секреторного компонента у детей с ГЭРБ, ЯБ, ЭГД; и повышение — IgM сыворотки в тех же группах (табл. 1, 2).

Уровень S-IgA в ЖС достоверно снижен во всех исследуемых группах в 2-2,5 раза ($p<0,05$).

По результатам исследования уровни цитокинов имеют разнонаправленные изменения в РГС и ЖС. Уровень ИЛ-1 в РГС у детей снижен во всех исследуемых группах, и достоверно повышен в ЖС в группах детей с ГЭРБ, ЯБ, ЭГД. При оценке ИЛ-4 в секретах более значимое снижение отмечается в РГС у детей с ЯБ, ЭГД и незначительное снижение в ЖС при ГЭРБ, ЯБ, ЭГД.

Для уточнения степени активности патологического процесса исследовался уровень лактоферрина. По результатам наших исследований лактоферрин в РГС оказался значительно снижен во всех исследуемых группах, и менее снижен в сыворотке.

Учитывая инвазивность существующих лабораторных иммунологических тестов, необходимость венозного доступа, мы в качестве ориентировочного показателя, оценки врожденного иммунитета использовали уровень лизосомально-катионного белка в нейтрофилах [*Мазинг А.У. и др., 2002*].

Уровень лизосомально-катионного белка значительно снижен при язвенном процессе у детей, что, по-видимому, и обусловливает длительное воспаление и тяжесть заболевания. Чем значительнее снижен уровень ЛФ и средний цитохимический показатель катионного протеина, тем более выражен эрозивный и язвенный процесс (табл. 3).

Проводя корреляционный анализ, нами выявлена положительная корреляционная связь умеренной силы у детей с ГЭРБ между интерлейкином-4 в ЖС и секреторным иммуноглобулином А в ЖС ($r=0,56$, $p<0,05$); определена обратная корреляционная связь умеренной силы между интерлейкином-1 в РГС и sIg A в ЖС ($r=-0,53$, $p<0,05$).

При эрозивном и язвенном процессе выявлена положительная корреляционная связь умеренной силы между sIg A в ЖС и интерлейкином-1 в ЖС ($r=0,63$) так же sIg A в ЖС и sIg A в РГС ($r=0,62$, $p<0,05$). Выявлена сильная положительная корреляционная связь между sIg A в РГС и интерлейкином-1 в РГС ($r=0,75$) и обратная корреляционная связь умеренной силы между sIg A в РГС и Ig A сыворотки ($r=-0,51$) (рис. 1).

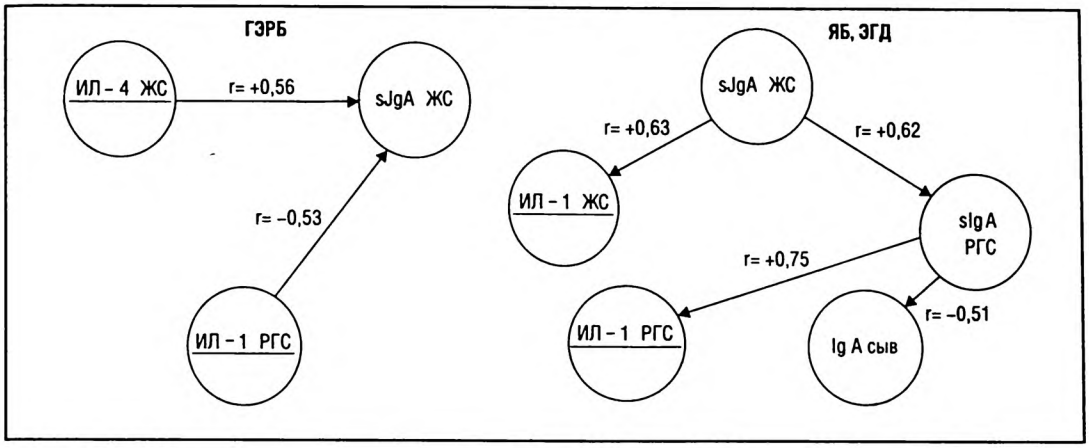
Высокая корреляция с секреторным иммуноглобулином А в ЖС и РГС указывает на однотипные изменения, поэтому определение

Таблица 3. Уровень катионного протеина (усл.ед) и лактоферрина (нг/мл) до коррекции

Показатели	ГЭРБ	ЯБ	ЭГД	НГД	Контр. группа	Норма
Катионный протеин	2,5	0,98*	1,6	1,28	1,5	1,23
ЛФ сыворотки	498	377*	430*	382	1000	700
ЛФ РГС	121*	116*	148*	228*	2531	1800

Примечание. P<0,005.*

Рисунок 1. Корреляционные связи между иммуноглобулинами и интерлейкинами в секретах и сыворотке у детей



секреторного иммуноглобулина А в РГС отражает его уровень в других отделах ЖКТ.

С целью коррекции выявленных нарушений, наряду с традиционной терапией, нами апробировано применение иммуномодулирующего препарата циклоферон.

После проведенного лечения выявлена нормализация сывороточного Ig M, во всех исследуемых группах, кроме детей с ГЭРБ, и достоверное повышение уровня Ig A ($p<0,01$) у детей при ГЭРБ, ЯБ, ЭГД.

По результатам контрольного исследования установлено достоверное повышение ($p<0,001$) SIgA в РГС у детей во всех исследуемых группах, получавших циклоферон и ревит. В группе сравнения не отмечено достоверного повышения SIgA, но средний уровень SIgA достигает нормальных значений только в группе детей с НГД (рис. 2).

На фоне проведенной терапии IgA и его секреторный компонент в ЖС достоверно повысились ($p<0,01$) (рис. 3), наблюдается нормализация цитокина ИЛ-1 в РГС во всех исследуемых группах, кроме детей с ГЭРБ, где уровень ИЛ-1, не достигает нормы.

При исследовании ИЛ-1 ЖС выявлено достоверное повышение в группах детей с ГЭРБ в 2,0 раза ($p<0,01$), с ЯБ — в 2,7 раза ($p<0,005$), с ЭГД — в 3,1 ($p<0,005$) по сравнению с контрольными исследованиями (рис. 4). На фоне проводимой терапии ИЛ-1 ЖС нормализуется. Количество цитокинов в секрете дает объективную информацию о состоянии провоспалительного потенциала в изучаемой биологической жидкости.

При оценке эффективности применения циклоферрона у детей с заболеваниями ВОПТ дефицит SIg A в РГС уменьшается на 81%

Рисунок 2. Динамика показателя sIg A в ротоглоточном секрете на фоне применения циклоферона, $x10^{-2}$, г/л

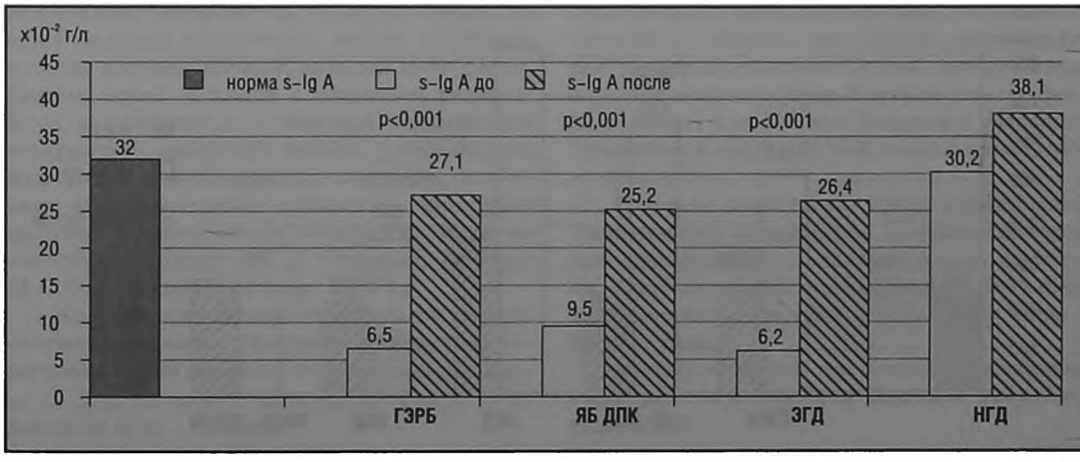
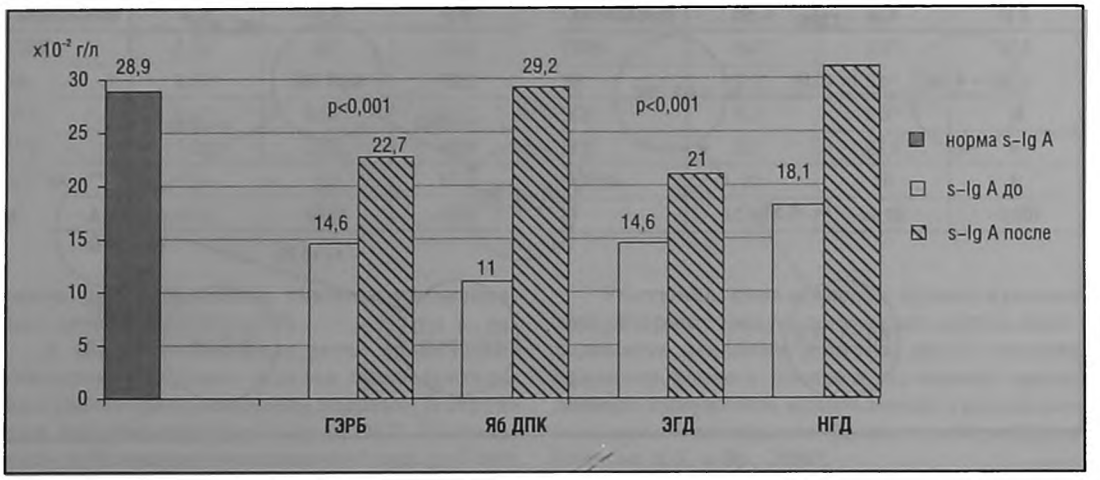


Рисунок 3. Динамика показателя sIg A в желудочном соке на фоне применения циклоферона, x10^{-2} г/л



(CAR, 95% ДИ =81%; p<0,0001), а в ЖС на 64% (CAR, 95% ДИ =64%; p<0,001).

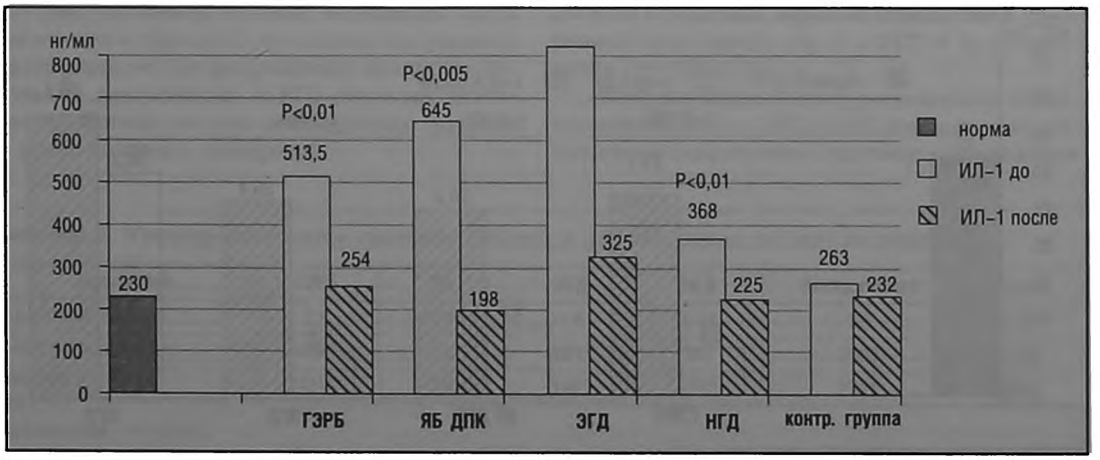
Дополнен существующий диагностический алгоритм у детей с заболеваниями ЖКТ неинвазивными методами диагностики с определением уровня секреторного иммуноглобулина А и лактофферина в ротоглоточном секрете. Обосновано применение иммуномодулирующего препарата циклоферон (ООО «Научно-технологическая фармацевтическая фирма «Полисан», г. Санкт-Петербург, Россия) на этапе ранней реабилитации детей и подростков с хроническими заболеваниями верхних отделов пищеварительного тракта.

Заболевания ЖКТ у детей и подростков характеризуются развитием дефицита факторов местного иммунитета в РГС и ЖС, в большей степени выраженным при эрозивном и язвенном процессе. Снижение противо- и провоспалительных цитокинов в секретах, уровня лактоферрина сыворотки и РГС, лизосомально-катионного белка доказывает тяжесть и активность воспалительного процесса.

Применение циклоферона у детей с заболеваниями ЖКТ уменьшает дисбаланс секреторного иммуноглобулина А в ротоглоточном секрете (p<0,0001) и в желудочном соке (p<0,001).

Таким образом, все изложенное доказывает необходимость применения иммуномодулирующего препарата после применения курса эрадикационной терапии, снижая риск формирования эрозивного и язвенного процесса слизистой ЖКТ у детей и подростков.

Рисунок 4. Динамика показателя ИЛ-1 в желудочном соке на фоне применения циклоферона, нг/мл



Литература

1. Баранов А. А. Научные и организационные приоритеты в детской гастроэнтерологии. Педиатрия 2005; 3: 12-8.
2. Бережная Н. М. Иммунологические исследования в клинике: состояние вопроса. Иммунология 2006; 1: 18-23.
3. Буторина Н. В. Оценка эффективности реабилитационных мероприятий у детей с хроническим гастродуоденитом. Актуальные проблемы педиатрии: материалы IX Конгресса педиатров России, Москва, 2004.
4. Дубцова Е. А. Содержание цитокинов при часто рецидивирующих формах язвенной болезни ДПК. Медицинская иммунология 2002; 2 (Т.4): 148.
5. Зигулева Л. М. Итоги работы службы охраны здоровья матери и ребенка Свердловской области. Областная детская клиническая больница №1 2006.
6. Малямова Л. Н. Дискуссионные вопросы прогрессирования морфологических изменений слизистой оболочки желудка у детей с хроническими заболеваниями гастродуоденальной области. Вопросы детской диетологии 2004; 2 (Т. 2): 98-9.
7. Мудров В. П. Особенности провоспалительной цитокиновой регуляции иммунного ответа на Helicobacter pylori — инфекцию. Иммунология 2004; 6: 364-7.
8. Потрохова Е. А. Helicobacter pylori — ассоциированный гастрит у детей: отдаленные результаты эрадикационной терапии. Российский педиатрический журнал 2005; 4: 4-7.
9. Терехов О. П. Иммунная система — эндогенная система питания многоклеточных организмов. Иммунология 2005; 1: 59-61.
10. Фомин В. В. Иммунные реакции и влияние на них лечебных факторов при инфекционных и соматических заболеваниях 1991.
11. Фомин В. В. Клинико-иммунологические подходы в оценке адаптационно-компенсаторных реакций при патологических состояниях 2001; 67-72.

Применение Нормазе при хронических запорах у лиц пожилого и старческого возраста

О. В. Коркушко, Е. А. Дзизинская, С. В. Козлов, Н. К. Коваленко
НИИ геронтологии АМН СССР, г. Москва

Одним из наиболее часто вречаемых функциональных расстройств со стороны органов пищеварения в пожилом и старческом возрасте являются хронические запоры, к которым располагают целый ряд возрастных изменений — это снижение секреторной и двигательной функции кишечника, прогрессирование атрофических процессов в мускулатуре кишечника, брюшной стенки, увеличение с возрастом общей длины кишечника, менее подвижный образ жизни старого человека, особенности питания в этом возрасте (*Д. Ф. Чеботарев, 1977, 1978 гг.; О. В. Коркушко, 1979 г.; Л. Н. Валенкевич, 1984 г.*).

Все это приводит к тому, что нарушается полнота опорожнения кишечника, ритмичность дефекации, ослабляется чувство позыва на освобождение кишечника, может возникать чувство вздутия живота, явления метеоризма. Помимо этого, у людей с возрастом развиваются значительные изменения микрофлоры желудочно-кишечного тракта, уменьшается количество молочно-кислых микробов, ослабевает ферментативная активность кишечной палочки, увеличивается количество бактерий гнилостной группы (*Э. Я. Рохлина, 1960 г.»; М. С. Турсунходжаева и др., 1970 г.*).

Хронические запоры еще больше способствуют изменению нормального биоценоза кишечника и, как правило, сопровождаются дисбактериозом. Это способствует увеличению продукции эндотоксинов в кишечнике. В то же время показано, что в результате возрастных морфо-функциональных изменений в печени снижается ее антитоксическая функция (*Е. А. Голубева, 1965 г.; М. У. Заика, 1971 г.*), что приводит к усугублению действия кишечных токсинов на организм человека при старении.

Все это определяет важность поиска средств борьбы с запорами. Традиционные способы регуляции деятельности кишечника — нормализация пищевого, двигательного режимов, применение слабительных средств — не всегда приводят к желаемым результатам. По этой причине поиск новых средств и методов, направленных на нормализацию деятельности кишечника является актуальной задачей в гериатрической практике. Особый интерес представляет использование **Нормазе** (см. цв. фото на обложке) для лечения больных с указанной патологией в связи с особой уникальностью этого препарата.

Нормазе (лактулоза) представляет собой синтетическое производное лактозы, содержащее одну молекулу галактозы и одну фруктозы. Лактулоза была синтезирована в 1929 году, но в клинике ее начали использовать лишь в 50-60-е годы.

Можно выделить три основных механизма благоприятного действия **Нормазе** на работу кишечника:

Коркушко О. В. – профессор.