

БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ДОБАВКИ ИММУНОМОДУЛИРУЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ В ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКИХ ГАСТРИТОВ У ДЕТЕЙ

Щербак Н.М.

Читинская государственная медицинская академия, Чита, e-mail: pediatr75@mail.ru

Хронический гастрит является распространенной патологией среди детей и подростков. В настоящее время основным этиологическим фактором считается инфекция *Helicobacter pylori*, а основным методом лечения – эрадикация возбудителя тройной схемой. Однако применение трех препаратов одновременно, два из которых являются антибиотиками, приводит к развитию дисбиотических нарушений и еще большему снижению иммунитета. Вот почему автор анализирует возможности использования биорегулирующей терапии препаратами иммуностропного действия, зарегистрированными как биологически активные добавки. Традиционная терапия больных гастритом дает хороший, но временный эффект. Необходим поиск новых лекарственных препаратов, восстанавливающих иммунный статус, и, тем самым, противодействующих *H. pylori* и нормализующих соотношение факторов агрессии и защиты слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки. Этими препаратами могут быть цитамин и пептидные тимомиметики.

Ключевые слова: цитамин, пептидные тимомиметики, вилон, вентрамин, хронический гастрит, дети.

DIETARY SUPPLEMENTS OF IMMUNOMODULATORY EFFECT IN THE TREATMENT OF CHRONIC GASTRITIS IN CHILDREN

Shcherbak N.M.

Chita State Medical Academy, Chita, e-mail: pediatr75@mail.ru

Chronic gastritis is a common pathology among children and adolescents. Currently, the main etiological factor is considered to infection *Helicobacter pylori*, and the main treatment – triple eradication scheme. However, the use of three drugs simultaneously, two of which are antibiotics leads to the development dysbiotic disorders and further reduce immunity. That's why the author analyzes the possibility of using therapy with immunotropic bioregulatory action registered as dietary supplements. Traditional therapy of patients with gastritis gives a good, but a temporary effect. The search for new drugs, reducing the immune status and thus counteract *H. pylori* and normalizing the ratio of factors of aggression and protect the mucous membrane of the stomach and duodenum. These drugs can be tsitamin and peptide timomimetik.

Keywords: tsitamin, peptide timomimetik, vilon, ventramin, chronic gastritis, children.

Хронический гастрит является распространенным заболеванием среди детей и подростков [3, 19, 24]. Основным этиологическим фактором его является бактерия *Helicobacter pylori* [9, 29, 34], хотя некоторые авторы указывают на роль вирусов Эпштейна-Барра в развитии данной патологии [8]. При инфицировании цитотоксическими штаммами *Helicobacter pylori* отмечается более тяжелое течение и выраженные симптомы интоксикации [6, 26]. Основными методами диагностики являются гистологический и серологический [30]. В лечении используется тройная схема эрадикации инфекции [31].

Назначение с лечебной или профилактической целью при заболеваниях, связанных с нарушением иммунитета, препаратов химической или биологической природы, обладающих иммуностропной активностью, называется иммунотерапией [5, 8]. Эти препараты можно разделить на 3 большие группы:

1. иммуномодуляторы;

2. иммуностимуляторы;

3. иммунодепрессанты.

Иммуномодуляторы – это лекарственные средства, обладающие иммуностропной активностью, которые в терапевтических дозах восстанавливают функции иммунной системы (эффективную иммунную защиту).

Имуностимуляторы – это средства, усиливающие иммунный ответ. К ним относятся лекарственные препараты, пищевые добавки и другие агенты биологической или химической природы, стимулирующие иммунные процессы.

Имунодепрессанты – это средства, подавляющие иммунный ответ. К ним относятся лекарственные препараты, обладающие иммуностропностью или оказывающие неспецифическое действие, а также другие агенты биологической или химической природы, угнетающие иммунные процессы [12].

Чтобы тот или иной препарат мог быть отнесен к группе иммуномодуляторов, должна быть доказана его способность изменять иммунологическую реактивность в

зависимости от ее исходного значения, т.е. повышать сниженные или понижать повышенные (патологически измененные) показатели иммунитета [12].

У детей с хроническим гастритом (ХГ), исходя из изменений иммунитета, патогенетически обосновано применение именно иммуномодуляторов, а не других препаратов из этих групп.

По мнению Ю.Е. Вельтищева и А.М. Запруднова (2004), методы иммунокоррекции и иммунотерапии первичной и вторичной иммунной недостаточности у детей разделяются на следующие виды воздействий: реконституция иммунной системы – использование новейших реконструктивных технологий для лечения тяжелых, угрожающих жизни иммунодефицитов (генная терапия, или пересадка генов, трансплантация вилочковой железы, печени, костного мозга, гемопоэтических стволовых клеток); активная восстановительная иммунотерапия – лечебное применение вакцин, вакциноподобных препаратов, отдельных микробных антигенов; фармакологическая иммуностимуляция (химиопрепараты, фитопрепараты); адаптивная иммунотерапия (adoptive-англ. – воспринимаемая, приемная) – стимуляция иммунных реакций с помощью биопрепаратов, полученных из иммунокомпетентных клеток, и их синтетических аналогов; пассивная (заместительная) иммунотерапия – введение иммуноглобулинов, а также препаратов крови, применение цитокинов при их недостаточности; алиментарная и метаболическая иммунотропная терапия – сбалансированное питание, применение антиоксидантов, витаминов, гормонов, ферментов и микроэлементов; иммунореабилитация – завершающий этап лечения иммунной недостаточности – полное восстановление цитологии и функции иммунной системы [2]. С этой точки зрения, применение микроэлементов относится к алиментарной [25] и метаболической [17], а пептидные биорегуляторы – к адаптивной иммунотерапии.

В последние годы теоретически обосновано новое направление экспериментальной и клинической медицины, связанное с изучением молекулярных и клеточных механизмов, управляющих гомеостазом, разработкой средств и способов восстановления физиологических функций организма с целью предупреждения и лечения заболеваний – биорегулирующая терапия. Ее осно-

вой является патогенетическое применение при различных заболеваниях пептидных биорегуляторов – препаратов, выделенных из органов и тканей животных.

Впервые пептидные биорегуляторы многоклеточных систем, получившие впоследствии название цитомедины, в начале 70-х годов 20 века выделили В.Г. Морозов и В.Х. Хавинсон из гипоталамуса, эпифиза, тимуса и сосудистой стенки. Сам термин (от греч. Cytos – клетка и латинского mediator – посредник) был сформулирован ими позднее – в 1981 году [11]. Оказалось, что все они обладают иммуномодулирующим, противосвертывающим и противоопухолевым действием [5]. Затем подобные по природе и физико-химическим свойствам, но различающиеся по функциональной активности пептиды выделены практически из всех органов и тканей. В связи с этим было выдвинуто предположение о существовании в организме неизвестных ранее молекул – комплексов полипептидов, каждый из которых обладает определенным регулирующим действием на уровне специализированных клеточных популяций.

Первым детально изученным иммуномодулятором стал тималин. Его выделили В.Г. Морозов и В.Х. Хавинсон из вилочковой железы телят. Препарат относится к группе цитомединов [7]. Он состоит, в зависимости от способа выделения, из 10-12 пептидных компонентов. Среди аминокислот в тималине преобладают Lys, Glu, Asp, Gly. Тималин в опытах *invitro* стимулирует экспрессию рецепторов на T- и в меньшей степени на В-лимфоцитах. Особенно интенсивно эффект препарата был выражен в тех случаях, когда в опытах использовались лимфоциты больных людей с вторичными иммунодефицитами [5]. В дальнейшем тималин был испытан на различных экспериментальных животных (морские свинки, мыши, крысы) при моделировании многих патологических состояний и везде показал свою высокую эффективность [15].

В последние годы при лечении различных заболеваний стал применяться новый класс регуляторов – цитогины. Это олигопептиды с известной структурой и порядком расположения аминокислот. Цитогины являются регуляторами генома, усиливающими или ослабляющими экспрессию генов. Они нормализуют функциональное состояние отдельных органов, систем органов и целого организма [13].

Пептидный тимомиметиквилон (Lys-Glu) получен путем направленного химического синтеза на основании аминокислотного анализа комплексного препарата тимуса – тималина [4]. Препарат рекомендован Фармакологическим государственным комитетом МЗ РФ для клинического изучения. Lys-Glu является фрагментом таких пептидов, как ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-3, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, интерферон α , спленин, тимозин α_1 , тимозины $\beta_{4,14}$, тимопэтин 1, тимопэтин 2, мотилин, паратиреоидный гормон, соматолиберин [21].

Вилон в опытах *in vivo* стимулирует клеточный ответ и неспецифическую резистентность организма [7]. Он значительно усиливает экспрессию рецепторов на Т- и В-лимфоцитах у больных со вторичными иммунодефицитами и стимулирует продукцию провоспалительных цитокинов ИЛ-1 α , ИЛ-1 β , ИЛ-8 и TNF [22]. У больных при сравнительном анализе трех тимомиметиков: тималина, тимогена и вилонна именно вилон наиболее благоприятно влиял на систему иммунитета и гемостаза [1, 27]. Показано положительное влияние вилонна на иммунитет у детей с хроническим гастритом [16, 18].

Можно предположить, что механизм действия вилонна связан с его активирующим влиянием на Т-клетки, что способствует более быстрому их взаимодействию с гаптенем и детерминантой главного комплекса гистосовместимости, расположенной на поверхности клеток, представляющих гаптен (макрофагов). В свою очередь, активированные макрофаги, продуцируя ИЛ-1, ИЛ-6 и TNF, влияют на различные стадии активации Т-лимфоцитов. Ведущая роль, вероятно, принадлежит ИЛ-1, способствующему индукции синтеза ИЛ-2 и ИЛ-4 и усилению экспрессии их рецепторов на мембранах активированных клеток, что оказывает регулирующее влияние на развитие местных воспалительных реакций [7].

В Санкт-Петербургском НИИ биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН создан новый класс биологически активных веществ, получивших общее название цитаминны. Эти препараты получили название парафармацевтиков – фармакологически активных веществ, оказывающих регулирующее действие на различные функциональные системы организма [13]. Не являясь собственно лекарственными веществами – пептидными биорегуляторами, цитаминны

обладают мощным оздоровительным потенциалом последних. «Мягкое» физиологическое регулирующее действие цитаминнов на разные функциональные системы организма позволяет использовать их в качестве природных адаптогенов.

Основной механизм биологического действия цитаминнов состоит в том, что они осуществляют коррекцию клеточного обмена в поврежденных клетках той ткани, из которой они выделены. С одной стороны, они подготавливают незрелые клетки исходной ткани к нормальному развитию в зрелые формы, а с другой – осуществляют коррекцию клеточного обмена в развитых клетках. В результате этого в тканях-мишенях происходит выработка морфологически нормальных клеток с оптимальным уровнем метаболизма.

Цитаминвентрамин получен из слизистой оболочки крупного рогатого скота и свиней и представляет собой нуклеопротеиновые комплексы, обладающие избирательным действием на клетки СОЖ, способствуя ускоренному восстановлению ее функций. Вентрамин, как и другие цитаминны, обладает антиоксидантным действием [20, 23]. Выявлен иммуномодулирующий эффект вентрамина у детей с эрозивно-язвенными поражениями ЖКТ [32].

В ходе использования вентрамина при лечении гастроэнтерологических больных общими позитивными моментами являлись не только снижение жалоб, улучшение общего самочувствия, устранение диспепсических расстройств, но и достоверное улучшение биохимических и иммунологических показателей, снижение койко-дня [33].

В лечении больных с гастродуоденальной патологией применялись и другие иммуномодулирующие препараты. Интересные данные о влиянии таких иммуномодуляторов как тактивин и гексапептидиммунофан (одновременно в комплексе с олиговитом) на течение язвенной болезни ДПК у взрослых в сравнении с тремя традиционными схемами лечения представили Я.С. Циммерман и Е.Н. Михалева (2003). Наиболее высокая эффективность лечения (90% рубцевания язв за 3 недели) отмечена у больных, получавших монотерапию блокатором протонной помпы омепразолом, и квадротерапию (омепразол + де-нол + амоксициллин + тинидазол) с добавлением двух иммуномодуляторов. Включение иммуномодуляторов в квадротерапию приводит к

увеличению эффекта эрадикации с 33-55% (в разных группах) до 84% и уменьшению числа ранних (за первые 6-12 месяцев) рецидивов с 42,1-33,6 до 12,5%. Авторы делают вывод, что ни одно из применяемых лечебных средств, а также их сочетаний не обеспечивает стойкую эрадикацию *H. pylori* в течение 1 года и не способно предотвратить рецидив язвенной болезни. Применение указанных иммуномодуляторов улучшает клиническую картину заболевания [14]. На наш взгляд, применение 7 препаратов одновременно, в том числе *pegos*, у гастроэнтерологических больных нецелесообразно. Тем не менее, полученные Я.С. Циммерманом и Е.Н. Михалевой данные показывают, что применение традиционной терапии в остром периоде способствует рубцеванию язвы, однако плохо предупреждает обострение процесса. Включение же иммуномодуляторов значительно улучшает отдаленные результаты лечения.

В терапии хронических гастритов и язвенной болезни у детей и взрослых в качестве иммуномодулятора используется нуклеинат натрия. Его иммуномодулирующее действие заключалось в стимуляции первичного и вторичного иммунного ответа, в активации макрофагов и снижении Т-эффекторов в отношении желудочных антигенов [28]. Успешно применяется в лечении детей интерферон альфа-2в, способствующий восстановлению иммунитета при различных заболеваниях [10].

Таким образом, традиционная терапия больных гастродуоденитом дает хороший, но временный эффект. Необходим поиск новых лекарственных препаратов, восстанавливающих иммунный статус, и, тем самым, противодействующих *H. pylori* и нормализующих соотношение факторов агрессии и защиты слизистой оболочки желудка. Этими препаратами могут быть цитамини и пептидныетимомиметики.

Список литературы

1. Аксенова Т.А., Малежик Л.П., Щербак В.А. Влияние пептидов желудка на гемостаз и неспецифическую резистентность // Забайкальский медицинский вестник. – 1999. – № 1-4. – С. 37.
2. Вельтишев Ю.Е., Запруднов А.М. Лечение иммунной недостаточности у детей // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2004. – Т. 49, № 6. – С. 29-36.
3. Детские болезни: учебник для врачей-педиатров первичного звена здравоохранения / под ред. В.А. Щербака. – Чита: Экспресс-издательство, 2008. – 947 с.
4. Кузник Б.И. Влияние тималина и вилона на уровень провоспалительных и противовоспалительных цитокинов при отмираниях // Иммунология. – 2001. – № 6. – С. 32-34.
5. Кузник Б.И. Регуляторные пептиды и их экспериментальное и клиническое изучение // Забайкальский медицинский вестник. – 2003. – № 3. – С. 14-18.
6. Латышев Д.Ю., Лобанов Ю.Ф., Печкина К.Г., Беседина Е.Б. Особенности клинического течения гастрита, ассоциированного с цитотоксическими штаммами *Helicobacter pylori* у детей школьного возраста // Забайкальский медицинский вестник. – 2014. – № 3. – С. 99-105.
7. Морозов В.Г., Хавинсон В.Х., Малинин В.В. Пептидные тимоиметики. – СПб.: Наука, 2000. – 158 с.
8. Павленко О.А., Щербак В.А. Роль вируса Эпштейна-Барра в патологии верхних отделов пищеварительного тракта у детей // Дальневосточный медицинский журнал. – 2009. – № 3. – С. 53-55.
9. Поливанова Т.В. Распространенность и клиноморфологическая характеристика гастродуоденальной патологии у школьников различных регионов Восточной Сибири: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Красноярск, 2007. – 48 с.
10. Степанова Н.Н., Попова Н.Г., Щербак В.А. Особенности иммунитета у преждевременно рожденных детей, инфицированных цитомегаловирусом // Врач-аспирант. – 2011. – № 1.4. – С. 595-599.
11. Хавинсон В.Х. Пептидергическая регуляция гомеостаза // Успехи современной биологии. – 2002. – Т. 122, № 2. – С. 190-203.
12. Хайтов Р.М., Пинигин Б.В. Современные иммуномодуляторы: основные принципы их применения // Иммунология. – 2000. – № 5. – С. 4-7.
13. Цыган В.Н., Шангин А.Б., Кузьмин С.Г. Цитамини – современные средства с органотропным действием. – СПб., 2006. – 85 с.
14. Циммерман Я.С. Состояние иммунной системы у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки и влияние на нее современной терапии и иммуномодулирующих средств / Я.С. Циммерман, Е.Н. Михалева // Клиническая медицина. – 2003. – № 1. – С. 40-44.
15. Щербак В.А. Роль иммуномодуляторов в комплексной терапии детей с хроническим гастродуоденитом, ассоциированным с *Helicobacter pylori* // Вопросы практической педиатрии. – 2008. – Т. 3, № 1. – С. 30-35.
16. Щербак В.А. Динамика интерлейкинов при лечении детей, больных хроническим гастродуоденитом // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2003. – № 1. – С. 120-121.
17. Щербак В.А. Значение селена в патогенезе и лечении детей с хроническим гастродуоденитом // Вопросы детской диетологии. – 2008. – Т. 6, № 1. – С. 5-8.
18. Щербак В.А. Перекисное окисление липидов желудочного сока при хроническом гастродуодените у детей // Клиническая лабораторная диагностика. – 2006. – № 4. – С. 14-17.
19. Щербак В.А. Современные проблемы детской гастроэнтерологии // Забайкальский медицинский вестник. – 2012. – № 2. – С. 128-137.
20. Щербак В.А. Содержание метаболитов оксида азота в крови и желудочном соке детей с хроническим гастродуоденитом // Вопросы современной педиатрии. – 2007. – № 6. – С. 54-57.
21. Щербак В.А., Витковский Ю.А., Кузник Б.И. Иммунные нарушения и обоснование их коррекции при хроническом гастродуодените у детей // Медицинская иммунология. – 2008. – Т. 10, № 1. – С. 59-66.
22. Щербак В.А., Витковский Ю.А., Кузник Б.И. Цитокины при иммуномодулирующей терапии детей с хроническим гастродуоденитом // Иммунология. – 2005. – Т. 26, № 6. – С. 324-344.
23. Щербак В.А., Хышиктубев Б.С., Аксенова Т.А., Малежик Л.П. Влияние вентрамина на перекисное окисление липидов у детей, больных эрозивным гастродуоденитом //

Клиническая лабораторная диагностика. – 2005. – № 1. – С. 12-14.

24. Щербак В.А., Щербак Н.М. Новые данные об этиологии и патогенезе хронических гастродуоденитов у детей // Забайкальский медицинский вестник. – 2014. – № 3. – С. 148-155.

25. Щербак В.А., Щербак Н.М. Диагностика и лечение лактазной недостаточности у детей // Забайкальский медицинский вестник. – 2009. – № 4. – С. 52-55.

26. Щербак В.А., Цапп А.В. Эндогенная интоксикация и экстракорпоральные методы ее коррекции у детей с хроническим гастродуоденитом // Вопросы детской диетологии. – 2014. – Т. 12, № 4. – С. 15-20.

27. Щербак В.А., Витковский Ю.А. Значение цитокинов в патогенезе хронического гастродуоденита, ассоциированного с *Helicobacter pylori*, у детей // Педиатрия: журнал имени Г.Н. Сперанского. – 2005. – № 5. – С. 11-13.

28. Ющук Н.Д. Иммуитет при хеликобактерной инфекции / Н.Д. Ющук, И.В. Маев, К.Г. Гуревич // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2002. – № 3. – С. 37-45.

29. Alarcón T. *Helicobacter pylori* in pediatrics // *Helicobacter*. – 2013. – Vol. 18. – Suppl. 1. – P. 52-57.

30. Elitsur Y. *Helicobacter pylori* serology and the diagnosis of *H. pylori* infection in children // *W. V. Med. J.* – 2010. – Vol. 96, № 5. – P. 564-566.

31. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A. Management of *Helicobacter pylori* infection-the Maastricht IV / Florence Consensus Report // *Gut*. – 2012. – Vol. 61, № 5. – P. 646-664.

32. Shcherbak V.A. Influence of peptide bioregulators on cytokine production in children with chronic gastroduodenitis // Abstracts of 12-th International Congress of immunology. – Montreal, 2004 // *Clinical and Investigative Medicine*. – 2004. – Vol. 27, № 4. – P. 597.

33. Shcherbak V.A. Lymphocyte-thrombocyte rosette adhesion in children with chronic gastritis // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – 2005. – Vol. 3, Suppl. 1. – P. 1559.

34. Warren J.R., Marshall B.J. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis // *Lancet*. – 1983. – Vol. 1. – P. 1273-1275.