

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИММУНОМОДУЛИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ВЕРХНИХ ОТДЕЛОВ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА, АССОЦИИРОВАННЫМИ С МОНО- И ПОЛИИНФИЦИРОВАНИЕМ ПАТОГЕНАМИ

Е.В. Агафонова^{1,2}, Т.Г. Маланичева¹

¹ ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Казань, Россия

² ФБУН «Казанский НИИ эпидемиологии и микробиологии» Роспотребнадзора, Казань, Россия

Цель работы: изучение эффективности иммуномодулирующей терапии у детей с хроническими заболеваниями верхних отделов желудочно-кишечного тракта, ассоциированных с *Helicobacter pylori* и грибами рода *Candida*.

Материалы и методы. Исследовали показатели иммунологической реактивности у детей с хроническими заболеваниями верхних отделов желудочно-кишечного тракта с моно- и полиинфицированием (*Helicobacter pylori*, грибы рода *Candida*), рецидивирующим течением и резистентностью к стандартной терапии. Сформированы группы детей: 1-я – с моноинфицированием *Helicobacter pylori*, 2-я – с полиинфицированием. Исследования проводились на фоне стандартной и комплексной терапии с включением иммуномодулятора азоксимера бромида.

Результаты. Выявлены дифференцированные особенности дестабилизации иммунного гомеостаза при моноинфицировании и полиинфицировании патогенами. Ассоциативное влияние патогенов, формирующих симбиоз, оказывает поликомпонентный эффект, углубляя иммунный дисбаланс. Включение в состав базисной терапии иммуномодулятора азоксимера бромида приводило к нормализации количественного содержания иммунокомпетентных клеток, экспрессии активационных маркеров, рецепторной и функционально-метаболической активности нейтрофилов на фоне клинической эффективности.

Заключение. Применение иммуномодулирующего препарата азоксимера бромида является обоснованным и эффективным в комплексной терапии хронических заболеваний верхних отделов желудочно-кишечного тракта у детей при моно- и полиинфицировании патогенами.

Ключевые слова: хронические заболевания верхних отделов желудочно-кишечного тракта, дети, грибы рода *Candida*, иммуномодулирующая терапия.

The effectiveness of immunomodulatory therapy in the complex treatment of children with chronic diseases of the upper gastrointestinal tract associated with mono and polyinfection with pathogens

E.V. Agafonova^{1,2}, T.G. Malanicheva¹

¹ «Kazan State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Kazan, Russia

² «Kazan Research Institute of Epidemiology and Microbiology» Rosпотребнадзор, Kazan, Russia

Objective: to study the effectiveness of immunomodulatory therapy in children with chronic diseases of the upper gastrointestinal tract associated with *Helicobacter pylori* and fungi of the genus *Candida*.

Materials and methods. The indices of immunological reactivity in children with chronic diseases of the upper gastrointestinal tract with mono and polyinfection (*Helicobacter pylori*, *Candida* fungi) with recurrent course and resistance to standard therapy were studied. Groups of children were formed: 1 st - with mono-infection of *Helicobacter pylori*, 2 nd - with polyinfection. The studies were performed against a background of standard and complex therapy with the inclusion of the immunomodulator azoximer bromide.

Results. Differential features of destabilization of immune homeostasis in mono-infection and polyinfection with pathogens were revealed. Associative influence of pathogens forming symbiosis, has a multicomponent effect, deepening the immune imbalance. Inclusion of azoximer bromide in the basic therapy of the immunomodulator resulted in normalization of the quantitative content of immunocompetent cells, expression of activation markers, receptor and functional-metabolic activity of neutrophils on the background of clinical efficacy.

The conclusion. *The use of the immunomodulating preparation of azoxime bromide is reasonable and effective in the complex treatment of chronic diseases of the upper gastrointestinal tract in children with mono and poly-infection with pathogens.*

Keywords: *chronic diseases of the upper gastrointestinal tract, children, children fungi of the genus Candida, immune-modulating therapy.*

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время хронические заболевания верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ХЗВОЖКТ), ассоциированные с инфекцией *Helicobacter pylori* (НР) являются одной из ведущих проблем педиатрии. Концепция взаимоотношений организма и инфекции НР, развитие различных форм гастродуоденальной патологии предполагают ведущую роль нарушений иммунорезистентности [1–3]. Большинство исследователей полагает, что иммунные механизмы являются ключевыми в формировании того или иного варианта гастродуоденальной патологии, ассоциированной с НР [1–3], при этом патогенные штаммы НР способны реализовать свой цитотоксический потенциал только на фоне вторично развившихся иммунных дисфункций. Активация иммунных механизмов на фоне инфицирования НР не всегда адекватна при длительном инфицировании, а кроме ограничения роста патогена она может вызывать изменения по типу апоптоза и индукции иммуносупрессорных механизмов [4]. Иммунные дисфункции, повторные курсы эрадикационной терапии у части больных с ХЗЖКТ на фоне длительного инфицирования НР приводят к формированию инвазивного кандидата [5]. Важнейшим механизмом влияния грибковой флоры является иммуносупрессия, связанная с антигенами и метаболитами клеточной стенки [6, 7]. Ассоциативные влияния патогенов, формирующих симбиозы, оказывают поликомпонентный эффект на механизмы врожденного и приобретенного иммунитета, формируя и расширяя иммунные дисфункции. Изучение характера иммунологических сдвигов у детей с ХЗЖКТ при моно- и полиинфицировании позволит определить возможности дифференцированного подхода как к коррекции воспалительного процесса, так и к комплексной терапии с использованием иммуномодуляторов. Одним из препаратов, который широко используется в клинической практи-

ке в настоящее время, является азоксимера бромид – полимерное физиологически активное соединение, обладающее выраженной иммунотропностью и оказывающее сложные и многогранные эффекты воздействия: иммуномодулирующие, детоксицирующие, антиоксидантные и мембраностабилизирующие [8]. Исходя из этого, целью работы явилось изучение эффективности иммуномодулирующей терапии с применением препарата азоксимера бромид у детей с хроническими заболеваниями верхних отделов желудочно-кишечного тракта, ассоциированных с НР и грибами рода *Candida*.

ОБЪЕКТ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследованы 165 детей с ХЗВОЖКТ в возрасте от 7 до 17 лет, имеющие рецидивирующее течение и резистентность к стандартной терапии. Из них 106 пациентов с хроническими гастродуоденитами, 59 – с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки. Все дети получали неоднократные курсы стандартной эрадикационной терапии. Для настоящего исследования были сформированы группы больных – 1-я (n=103) – с моноинфицированием НР, 2-я (n=62) – с полиинфицированием НР и грибами рода *Candida*. Стандартная терапия, в зависимости от моно- или полиинфицирования, включала антибактериальные препараты, ингибиторы протонной помпы, препараты висмута, антимикотики (флуконазол 5 мг/кг 7 дней). Для оценки эффективности иммуномодулирующей терапии слепым методом были сформированы группы: 1а (n=42) и 2а (n=33) получали стандартную терапию, 1в (n=32) и 2в (n=24) получали комплексную терапию – стандартная терапия с включением азоксимера бромида в дозе 0,1 мг/кг массы тела, через день, 7 инъекций.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В комплексном обследовании при проведении иброгастродуоденоскопии (ФГДС) осуществля-

лась прицельная биопсия слизистой оболочки из антрального отдела и тела желудка, а также из луковицы и постбульбарного отдела двенадцатиперстной кишки с забором не менее 3 биоптатов для исследования на НР и грибы рода *Candida*. Диагностику НР проводили с помощью уреазных скринирующих тестов ("Veda-lab", Франция), культуральных микробиологических исследований (посев на селективные питательные среды). Формирование кандидоза подтверждалось культуральным микологическим исследованием и наличием повышенного уровня маннано-протеинового антигена *Candida albicans* в сыворотке крови [9]. Иммунологическое обследование включало определение популяционного и субпопуляционного профиля лимфоцитов периферической крови -CD3+C19-, CD3+CD4+, CD3+CD8+, CD3-CD16/56+, CD19+CD3-, CD3+HLA-DR+, CD3+CD4-CD8-, CD3+CD16/56+ с оценкой минорных субпопуляций CD3+CD16/56+, CD3+CD4-CD8- и оценку экспрессии рецепторов на нейтрофилах – адгезии (CD11b), цитолиза (CD16), проапоптотического (CD95). Использовали моноклональные антитела (МКАТ) фирмы «Becton Dickinson» и метод прямой иммунофлюоресценции с двойным и тройным окрашиванием. Анализ образцов проводился на проточном цитометре FACSCalibur по программе «Simul Set». Для оценки функционально-метаболической активности нейтрофилов исследовали: биоцидность (НСТ-тест), число фагоцитирующих нейтрофилов в 1 л крови – абсолютный фагоцитарный индекс (АФИ) с использованием 2 млрд. взвеси *Staf. aureus*, среднее число фагоцитированных микробов на 1 л (АФЧ), киллинговую активность нейтрофилов по индексу переваривания (ИП, %) – отношению числа убитых бактерий к общему числу фагоцитированных бактерий [10]. Исследование проводилось до начала и через 7 дней после окончания терапии. Для оценки иммунных дисфункций в группах 1 и 2 обследована группа условно здоровых детей (N=30, груп-

пы здоровья 1А и 2А). У всех детей отсутствовали клинические признаки острых и хронических заболеваний, углубленное иммунологическое обследование проводилось по желанию родителей ребенка во время проведения профилактических осмотров в поликлинике.

Клиническую эффективность азоксимера бромида в комплексном лечении ХЗВОЖКТ, ассоциированных с НР и грибами рода *Candida*, оценивали на основе индивидуального терапевтического эффекта (ИТЭ), общего терапевтического эффекта (ОТЭ), а также средней продолжительности периода обострения и длительности стадии ремиссии. Оценку ИТЭ лечения проводили по проценту снижения степени тяжести ХЗВОЖКТ, выраженной в баллах (по шкале тяжести патологических проявлений суммарный максимальный балл составил 4, минимальный – 1) через 1 и 6 месяцев после проведения терапии. При оценке в 4 балла: осложненное течение заболевания; рецидивы более 5–6 раз в год; ремиссия 1–2 месяца; выраженные болевой и диспептический синдромы. При оценке в 3 балла: – течение заболевания неосложненное; рецидивы 4–5 раз в год; ремиссия 2–3 месяца; выраженные болевой и диспептический синдромы. При оценке в 2 балла: течение заболевания неосложненное; рецидивы 3–4 раза в год; ремиссия 4–6 месяцев, умеренно выраженные болевой и диспептический синдромы. При оценке в 1 балл: течение заболевания неосложненное; рецидивы 1–2 раза в год; ремиссия более 6 месяцев; слабо выраженные болевой и диспептический синдромы.

Для оценки клинической эффективности азоксимера бромида использовали формулу

$$\text{ИТЭ} = \left(\frac{A_1 - A_2}{A_1} \right) \cdot 100$$

где A_1 – исходная степень тяжести заболевания (от 1 до 4 баллов), A_2 – степень тяжести после лечения (от 1 до 4 баллов). Снижение степени тяжести хронических заболеваний гастро-

Сведения об авторах:

Агафонова Елена Валентиновна – к.м.н., ассистент кафедры прпедевтики детских болезней и факультетской педиатрии КГМУ, заведующая клинико-диагностической лабораторией Казанского НИИ эпидемиологии и микробиологии Роспотребнадзора, 20015, г. Казань, ул. Большая Красная, д. 67, email: agafono@mail.ru.

Маланичева Татьяна Геннадьевна – д.м.н., профессор кафедры прпедевтики детских болезней и факультетской педиатрии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49, email: tgmali@mail.ru.

дуоденальной зоны от исходного уровня на 50% и выше расценивали как высокий ИТЭ, на 25–49% – как средний, а ниже 25% – как низкий эффект. ОТЭ оценивали по проценту больных, продемонстрировавших высокий и средний ИТЭ. Статистическую обработку результатов выполняли с помощью программы «Statistica v6.0». Использовали методы вариационной статистики с расчетом среднего арифметического (M), ошибки среднего арифметического (m); результаты считались достоверными при достигнутом уровне значимости $p < 0,05$. Все количественные результаты исследования обрабатывали с применением t-критерия Стьюдента. Проведение исследования было одобрено Комитетом по биоэтике при ГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» МЗ РФ (протокол № 31 от 02.12.2016) Конфликт интересов и финансовая поддержка исследований отсутствуют.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Выделен ряд клинических особенностей ХЗВОЖКТ у детей с полиинфицированием НР и грибами рода *Candida*: постепенное начало обострений (83,5%; 36,9% – соответственно в группах 2 и 1 и так же далее; $p < 0,05$), частая манифестация после длительных курсов комбинированной антибактериальной терапии (61,2%; 9,7%; $p < 0,05$, ухудшение во влажное время года (61,2%; 9,7%; $p < 0,05$), реакции на сладкие и кисломолочные продукты (29,0%; 5,8%; $p < 0,05$). В группе с моноинфицированием НР превалировало острое начало обострений (63,1%; 16,1%, соответственно в группах 1 и 2, $p < 0,05$) и острое течение заболевания (63,1%; 16,1% соответственно в группах 1 и 2, $p < 0,05$). Абдоминальные боли у детей с полиинфицированием НР и грибами рода *Candida* по характеру чаще малоинтенсивные, тупые (85,4%; 25,2%; $p < 0,05$ соответственно в группах 2 и 1 и так же далее; $p < 0,05$) и продолжительные по времени (82,3%; 32,1%; $p < 0,05$). Из проявлений диспепсического синдрома чаще отмечались тошнота (40,3%; 16,5%; $p < 0,05$), отрыжка воздухом (24,2%; 4,8%; $p < 0,05$), метеоризм (64,5%; 7,7%; $p < 0,05$). В группе с моноинфицированием НР из проявлений диспепсического синдрома превалировали признаки гиперацидизма – изжога (56,3%; 6,4%, соответственно в группах 1 и 2, $p < 0,05$) и отрыж-

ка кислым (46,6%; 6,4% соответственно в группах 1 и 2, $p < 0,05$).

Изучение иммунологических показателей проводилось при сопоставлении параметров в группах 1 и 2 с группой сравнения, а также между изучаемыми группами (таблица 1). Популяционный профиль лимфоцитов значительно различался в зависимости от инфекционной нагрузки. Снижение содержания Т-лимфоцитов (CD3+CD19) и субпопуляции Т-хелперов (CD3+4+) регистрируемое в обеих обследованных группах, было более выраженным в группе 2. Снижение субпопуляции цитотоксических Т-лимфоцитов также отмечено только в группе детей с полиинфицированием. При изучении маркера “поздней” активации лимфоцитов [11] в обеих группах детей выявлено повышение CD3+HLADR+, при этом в группе 2 нарастание количества Т-лимфоцитов, экспрессирующих маркер “поздней активации”, было более выраженным.

Повышение экспрессии HLADR на Т-лимфоцитах отражает активную антигенную стимуляцию в условиях полиинфицирования, которая при срыве адаптационных механизмов может привести к развитию иммунной недостаточности и является базой для возникновения периодических обострений патологического процесса [11, 12]. При изучении минорных субпопуляций Т-лимфоцитов в обеих группах отмечено достоверное увеличение субпопуляции CD3+CD4-CD8-: в группе 1 – в 1,8 раза, в группе 2 – в 2,6 раза. Большинство авторов относит субпопуляцию CD3+CD4-CD8- к супрессорам, индуцированным на периферии в ходе иммунного ответа [12, 13]. Определенная роль субпопуляции CD3+CD4-CD8- отводится в обеспечении центральной толерантности и анергии иммунного ответа [13]. В группе 2 выявлено увеличение минорной субпопуляции НКТ-лимфоцитов. Показано, что НКТ участвуют в иммунной реакции против разнообразных микроорганизмов, включая бактерии, грибы, простейшие, паразиты и вирусы. Вместе с тем при ряде заболеваний (рассеянный склероз, астма, аутоиммунный энцефалит, кандидозная инфекция) НКТ (iNKТ) экспрессируют ключевой фактор управления регуляторной функцией-FOXP3 (экспрессия FOXP3 сопровождается приобретением клеткой супрессорных функций [14, 15]). Таким образом, изменения субпопуляционного профиля Т-лимфоцитов

Таблица 1. Показатели иммунитета при ХЗВОЖКТ у детей в сравниваемых группах

Показатель	Контрольная группа; n=30; M±m	Группа 1; n=103; M±m	Группа 2; n=62; M±m
Лимфоциты			
CD3+CD19- x10 ⁹ /л	1,73±0,15	1,45±0,12*	0,87±0,05*/**
CD3-CD19+ x10 ⁹ /л	0,33±0,03	0,27 ± 0,02	0,23±0,01
CD3+CD4+ x10 ⁹ /л	1,05±0,12	0,67±0,05*	0,42±0,02*/**
CD3+CD8+ x10 ⁹ /л	0,67± 0,06	0,54±0,04	0,44±0,03*/**
CD3-56+/16+ x10 ⁹ /л	0,31±0,03	0,37±0,02	0,40±0,03*
CD3+HLADR+ x10 ⁹ /л	0,12± 0,01	0,22± 0,02*	0,32±0,02*/**
CD16/56 +CD3+ x10 ⁹ /л	0,09±0,001	0,09±0,01	0,18±0,01*/**
CD3+CD 4-CD 8-% x10 ⁹ /л	0,02±0,001	0,02±0,001	0,04±0,003*/**
Нейтрофилы			
CD11b x10 ⁹ /л	0,78±0,08	0,47±0,04*	0,38±0,03*/**
CD16 x10 ⁹ /л	0,35±0,03	0,22±0,03*	0,15±0,02*/**
CD95 x10 ⁹ /л	0,66±0,06	1,14±0,10*	1,89±0,14*/**
НСТсп, %	13,36±1,21	24,82±2,05*	29,76±3,70*/**
АФП x10 ⁹ /л	1,97±0,19	1,26±0,90*	0,97±0,09*/**
АФЧ x10 ⁹ /л	14,67±1,45	10,6±0,90*	6,90±0,62*/**
ИП, %	55,8±4,78	40,7±3,15*	30,5±2,72*/**

Примечания: * достоверно по сравнению с группой контроля ($p<0,05$, $p<0,001$);

** достоверно по сравнению с группой 1 ($p<0,05$, $p<0,001$)

у детей с ХЗЖКТ различались в зависимости от ассоциации с патогенами. При вариантах, ассоциированных с моноинфицированием НР, отмечалось снижение субпопуляции Т-хелперов, повышение экспрессии активационных маркеров на Т-лимфоцитах и нарастание субпопуляции лимфоцитов с иммуносупрессорными функциями, индуцированными в ходе иммунного ответа. При поликомпонентном воздействии патогенов Т-лимфопения сочеталась со снижением основных субпопуляций Т-лимфоцитов-CD3+4+, CD3+CD8+, нарастанием и расширением в циркуляции спектра субпопуляций с супрессорными функциями (NKT, CD3+CD4-CD8-) как адаптивных, так и индуцированных на периферии в ходе иммунного ответа [12]. В группах 1 и 2 отмечено снижение нейтрофилов, экспрессирующих рецепторы адгезии (CD11b), цитолиза (CD16) и усиление экс-

прессии проапоптотического рецептора (CD95) с более выраженным повышением в группе 2, что определяется более высоким уровнем провоспалительных цитокинов с проапоптотической активностью при полиинфицировании [16]. Экспрессия рецепторов на нейтрофилах коррелирует с функциональной активностью клетки, данный тип нарушений отражает формирование фагоцитарных дисфункций, связанных с нарушением эффекторных механизмов иммунологической реактивности [17]. В работах последних лет показано, что *Candida albicans* затрудняет адгезию грибов к фагоцитам, которая обеспечивается через рецепторы к Fc-фрагменту антител и комплемента, что во многом определяется нарушением рецепторных функций клетки [18]. В обеих группах детей отмечено повышение активности оксидантных микробицидных систем, при этом в группе

Таблица 2. Оценка клинической эффективности азоксимера бромида у больных с ХЗВОЖКТ, ассоциированными с НР и грибами рода *Candida* на фоне стандартной и комплексной терапии

Группа	ОТЭ M±m	Высокий ИТЭ M±m	Средний ИТЭ M±m	Низкий ИТЭ M±m	Средняя длительность обострения (дни) M±m	Средняя длительность ремиссии (мес.) M±m
1а, 2а; N=75	48,0±5,6	1,3±0,1	55,3±6,1	52,0±4,8	13,0±1,8	4,0±1,0
1в, 2в; N=56	89,2±7,9*	33,9±4,1*	46,7±3,9	10,8±1,9*	20,0±2,2*	10,0±2,5*

Примечание: * разница достоверна в группах до и после терапии ($p < 0,05$, $p < 0,001$).

Таблица 3. Динамика показателей иммунитета у детей с ХЗВОЖКТ, ассоциированными с НР на фоне проводимой терапии

Показатель	Группа 1а; n=42; M±m		Группа 1в; n=32; M±m		Контрольная группа; n=30; M±m
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	
Лимфоциты					
CD3+CD19- $\times 10^9$ /л	1,35±0,12	1,40±0,41	1,39±0,14	1,68±0,21*	1,73±0,15
CD3-CD19+ $\times 10^9$ /л	0,31±0,03	0,32±0,11	0,35±0,03	0,30±0,09	0,33±0,03
CD3 +CD4+ $\times 10^9$ /л	0,71±0,05	0,87±0,18	0,59±0,06	0,98±0,11*	1,05±0,12
CD3+CD8+ $\times 10^9$ /л	0,58±0,40	0,60±0,08	0,60±0,02	0,62±0,02	0,67±0,06
CD3-56+/16+ $\times 10^9$ /л	0,37±0,03	0,41±0,03	0,32±0,02	0,52±0,02*	0,31±0,03
CD3-56+HLADR+/ $\times 10^9$ /л	0,24±0,01	0,12±0,03*	0,25±0,02	0,13±0,02*	0,12±0,01
CD 16/56 +CD3+ $\times 10^9$ /л	0,11±0,03	0,09±0,01	0,13±0,01	0,09±0,01	0,09±0,001
CD3+CD4-CD8- $\times 10^9$ /л	0,02±0,001	0,02±0,00	0,02±0,001	0,02±0,001	0,02±0,001
Нейтрофилы					
CD11b $\times 10^9$ /л	0,49±0,04	0,47±0,05	0,45±0,50	0,67±0,05*	0,78±0,08
CD16 $\times 10^9$ /л	0,19±0,03	0,22±0,05	0,20±0,02	0,33±0,055*	0,35±0,03
CD 95 $\times 10^9$ /л	1,11±0,09	0,93±0,05	1,14±0,05	0,60±0,05*	0,66±0,06
НСТ, %	20,56±1,90	16,82±0,12*	25,82±0,21	14,82±0,05*	13,36±1,21
АФИ $\times 10^9$ /л	1,34±0,05	1,26±0,05	1,22±0,12	1,78±0,20*	1,97±0,19
АФЧ $\times 10^9$ /л	10,6±0,92	11,6±0,87	9,9±0,08	13,6±0,94*	14,67±1,45
ИП, %	40,7±2,15	43,7±0,15	40,7±0,42	50,7±5,15*	55,8±4,78

Примечание: * разница достоверна в группах до и после терапии ($p < 0,05$; $p < 0,001$).

2 значения НСТ превышают значения в группе 1 в 1,2 раза. В обеих группах регистрировалось снижение показателей, характеризующих захват и киллинг патогенов, что проявлялось снижением АФИ, АФЧ и ИП. По изучаемым параметрам функционально-метаболической активности нейтрофилов группа 2 характеризовалась более выраженной депрессией поглотительной и киллинговой функций – для АФИ в 1,3 ($p<0,05$), для АФЧ в 1,5 ($p<0,05$), для % ИП в 1,3 раза ($p<0,05$) по сравнению с группой 1.

На фоне применения комплексной терапии, наряду с коррекцией иммунных дисфункций, отмечалась выраженная клиническая эффективность. Так, у детей с ХЗВОЖКТ в группах 1в и 2в исчезновение болевого синдрома в среднем

отмечалось к 5,2 дню от начала терапии, а в группах 1а и 2а – к 8,5 дню ($p<0,05$), диспепсических явлений (отрыжка, изжога) в группах 1в и 2в – к 6,3 дню, а в группах 1а и 2а – к 11,3 дню ($p<0,05$), купирование астеновегетативных расстройств у детей с ХЗВОЖКТ в группах 1в и 2в – к 10,4, а в группах 1а и 2а – к 14,3 дню ($p<0,05$). В группах 1в и 2в отмечалось сокращение периода обострения в 1,5 раза – с 20 до 13 дней ($p<0,05$).

Анализ клинической эффективности по суммарным показателям ОТЭ и ИТЭ показал (таблица 2), что у больных с ХЗВОЖКТ суммарно в группах 1в и 2в ОТЭ составил 89,2%, тогда как в группах 1а и 2а – 48,0% ($p<0,001$). При этом высокий ИТЭ в группах 1в и 2в составил 33,9%, а в группах 1а и 2а – 1,3% ($p<0,001$). Средний ИТЭ

Таблица 4. Динамика показателей иммунитета у детей с ХЗВОЖКТ, ассоциированными с НР и грибами рода *Candida* на фоне проводимой терапии

Показатель	Группа 2а; n=33; M±m		Группа 2в; n=24; M±m		Контрольная группа; n=30; M±m
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	
Лимфоциты					
CD3+CD19- $\times 10^9$ /л	0,90±0,09	1,23±0,34	0,89±0,09	1,33±0,21*	1,73±0,15
CD3-CD19+ $\times 10^9$ /л	0,29±0,02	0,38±0,12	0,30±0,02	0,37±0,12	0,33±0,03
CD3 +CD 4+ $\times 10^9$ /л	0,49±0,03	0,71±0,19	0,55±0,03	0,97±0,09*	1,05±0,12
CD3+CD8+ $\times 10^9$ /л	0,45±0,03	0,25±0,11	0,44±0,03	0,64±0,01*	0,67±0,06
CD3-56+/16+ $\times 10^9$ /л	0,39±0,03	0,41±0,03	0,40±0,03	0,34±0,02*	0,31±0,03
CD3-56+HLADR+ $\times 10^9$ /л	0,30±0,02	0,23±0,01*	0,29±0,02	0,14±0,01*	0,12±0,01
CD16/56 +CD3+ $\times 10^9$ /л	0,11±0,01	0,08±0,001	0,18±0,01	0,09±0,001*	0,09±0,001
CD3+CD 4-CD 8- $\times 10^9$ /л	0,04±0,003	0,02±0,001	0,04±0,003	0,02±0,001*	0,02±0,001
Нейтрофилы					
CD11b $\times 10^9$ /л	0,40±0,05	0,42±0,04	0,36±0,02	3,43±6,73	0,78±0,08
CD16 $\times 10^9$ /л	0,19±0,02	0,20±0,03	0,15±0,02	0,65±0,05*	0,35±0,03
CD 95 $\times 10^9$ /л	1,90±0,03	1,3±0,14	1,78±0,15	12,14±2,13*	0,66±0,06
НСТ, %	31,17±2,56	25,56±3,12*	29,76±1,89	15,12±2,16*	13,36±1,21
АФИ $\times 10^9$ /л	0,92±0,08	1,15±0,17	1,05±0,09	1,83±2,13*	1,97±0,19
АФЧ $\times 10^9$ /л	7,00±0,52	7,90±0,72	7,04±0,60	10,23±0,56*	14,67±1,45
ИП, %	32,5±0,23	37,5±0,45	30,5±0,15	48,45±3,67*	55,81±4,78

ГруппыПримечание: * разница достоверна в группах до и после терапии ($p<0,05$; $p<0,001$).

составил 55,3 и 46,7% в группах 1а, 2а и 1в, 2в соответственно ($p > 0,05$). Низкий ИТЭ достоверно чаще отмечался в группах 1а, 2а (52,0%), чем в группах 1в, 2в (10,8%, $p < 0,05$).

При обследовании в процессе стандартной и комплексной терапии выявлены различия в динамике показателей после лечения в каждой из обследуемых групп (таблицы 3, 4). В группе 1а выявлено снижение НСТ и CD3+HLADR+, что, по-видимому, определялось купированием антигенемии на фоне стандартной терапии. В группе 1в регистрировалась нормализация содержания зрелых Т-лимфоцитов и субпопуляции Т-хелперов. На фоне комплексной терапии (КТ) с включением азоксимера бромида существенно улучшалась рецепторная функция нейтрофилов, что проявлялось повышением количества CD11b в 1,8, CD16 в 1,7 и снижением CD95 в 1,4 раза. В группе 1в значения НСТ нормализовались до уровня контроля. По показателям функционально-метаболической активности нейтрофилов на фоне КТ выявлено значительное улучшение поглотительной и киллинговой функций нейтрофилов, проявляющееся повышением количества АФИ в 1,5, АФЧ в 1,4, ИП в 1,2 раза.

На фоне стандартной терапии существенных изменений параметров иммунного статуса в группе 2а не регистрировалось. Несмотря на тенденцию к снижению НСТ и количества CD3+HLADR+ лимфоцитов, они достоверно отличались от показателей в группе контроля ($p < 0,05$; $p < 0,05$). На фоне комплексной терапии регистрировалось повышение содержания зрелых Т-лимфоцитов (CD3+CD19-), субпопуляции Т-хелперов и Т-цитотоксических лимфоцитов, имеющих важнейшее значение как эффекторов противогрибкового иммунитета [5]. Весьма обнадеживающим является достоверное повышение субпопуляции цитотоксических нейтрофилов (CD16+). Субпопуляции нейтрофилов и лимфоцитов с цитотоксической активностью способны уничтожать макрофаги с незавершенным процессом фагоцитоза и расположенными в цитоплазме клетки гриба, стимулировать Th1-профиль иммунного ответа и НК-клетки, повышать эффективность фагоцитоза и угнетать Th2-ответ [19]. Кроме этого, они способны оказывать непосредственный фунгицидный эффект, взаимодействуя с грибами. Купирование иммунных

дисфункций проявлялось и снижением в циркуляции лимфоцитов с супрессорными свойствами – количество CD3+CD4-CD8- и NKT лимфоцитов уменьшалось ($p > 0,05$; $p > 0,05$ соответственно по сравнению с группой контроля). Параметры, характеризующие антигенемии (НСТ, CD3+HLADR+) в группе 2в при обследовании на фоне КТ не отличались от группы контроля ($p > 0,05$; $p > 0,05$). Улучшение рецепторной функции нейтрофилов проявлялось повышением количества CD11b в 1,6, CD16 в 1,9 и снижением CD95+клеток в 1,5 раза. Также отмечено улучшение поглотительной и киллинговой функции нейтрофилов, проявляющееся повышением количества АФИ в 1,8, АФЧ в 2,1, ИП в 1,9 раза.

Таким образом, включение в состав комплексной терапии иммуномодулятора полиоксидония привело к более быстрому исчезновению болевого синдрома (в 1,6 раза), диспепсических явлений (в 1,8 раза) и астеновегетативных расстройств (в 1,4 раза), а также сокращению периода обострения в 1,5 раза. Изучение отдаленных результатов в группе 1в и 2в по данным клинического наблюдения за детьми в течение 2,5 лет показало, что средняя длительность ремиссии составила 10 месяцев, тогда как в группах 1а и 2а – 4 месяца ($p < 0,001$), т.е. увеличилась в 2,5 раза.

ВЫВОДЫ

1. Выявлены дифференцированные особенности дестабилизации иммунного гомеостаза при ХЗВОЖКТ, как при моноинфицировании НР, так и полиинфицировании НР и грибами рода *Candida*.
2. При ХЗВОЖКТ ассоциативное влияние патогенов, формирующих симбиоз, оказывает поликомпонентный эффект на механизмы врожденного и приобретенного иммунитета, углубляя иммунный дисбаланс.
3. Клиническая эффективность комплексной терапии ХЗВОЖКТ с включением азоксимера бромида проявляется в более быстром купировании клинических синдромов (болевой, диспептический, астеновегетативный), снижении длительности острого (в 1,5 раза) периода и пролонгировании ремиссии ХЗВОЖКТ (в 2,5 раза).
4. Коррекция иммунных дисфункций на фоне комплексной терапии с включением азоксиме-

ра бромиды проявлялась нормализацией количественного содержания Т-лимфоцитов, субпопуляций Т-хелперных и Т-цитотоксических лимфоцитов профиля, снижением в циркуляции клеток с супрессорными функциями (CD3+CD4-CD8-, NKT). На фоне нормализации функционально-метаболической активности нейтрофилов отмечено улучшение поглотительной и киллинговой функций нейтрофилов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Степанченко А.А. Иммунные нарушения у больных язвенной болезнью, ассоциированной с различными штаммами *Helicobacter pylori* // Вестник новых медицинских технологий. 2010. № 4. С. 118–121
2. Арминов В.Г. Иммунные нарушения в патогенезе хеликобактерного гастрита у детей // Современные тенденции развития науки и технологий. 2016. № 6–4. С. 58–60
3. Иммунологические нарушения у детей с хронической гастродуоденальной патологией, осложненной кандидозной инфекцией / Т.Г. Маланичева, Р.А. Файзуллина, Н.В. Зиятдинова и др. // Практическая медицина. 2011. № 5 (53). С. 70–73
4. Maui I., Stumoyama T., Fukuda S. Association of gastric epithelial apoptosis with ability of *Helicobacter pylori* to induce a neutrophil oxidative burst // *J. Med. Microbiol.* 2009. Vol. 49, № 6. С. 521–524.
5. *Fungi that Infect Humans* / B. Hube, R. Puccia, A. Casadevall et al. // *Microbiol Spectr.* 2017. Vol. 5, № 3. doi: 10.1128/microbiolspec.FUNK-0014-2016.
6. *Mannosylation in Candida albicans: role in cell wall function and immune recognition* / A. Rebecca, A. Hall, R. Gow et al. // *Gow Mol. Microbiol.* 2013. Dec. Vol. 90, № 6. С. 1147–1161.
7. *Candida mannan: chemistry, suppression of cell-mediated immunity, and possible mechanisms of action* / R.D. Nelson, N. Shibata, R.P. Podzorski et al. // *Clin. Microbiol. Rev.* 2009. Vol. 4, № 1. P. 1–19.
8. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Современные представления о механизме действия полиоксидония // *Иммунология.* 2005. № 5. С. 197–205.
9. Иммунобиосенсорный метод экспресс-диагностики микозов / Е.В. Халдеева, Н.И. Глушко, Т.Г. Маланичева и др. // *Успехи медицинской микологии.* 2000. Т. 1, № 2. С. 7–8.
10. Нестерова И.В. Алгоритмы обследования пациентов со вторичными иммунодефицитными состояниями, сопровождающимися ведущим синдромом вирусно-бактериальной инфекции // *Inter. J. Immunorehabilitation.* 2000. № 1. С. 72–86.
11. Порядин Г.В., Салмаси Ж.В., Казимирский А.Н. Активационные маркеры лимфоцитов как показатели дисрегуляции иммунной системы при воспалении // *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2006. № 1. С. 2–7
12. Bettini M., Vignali D.A. Regulatory T cells and inhibitory cytokines in autoimmunity // *Curr. Opin. Immunol.* 2009. № 6. P. 612–618.
13. Phenotypic and functional evaluation of CD3+CD4-CD8- T cells in human CD8 immunodeficiency / I. Bernardo, E. Mancebo, I. Aguily et al. *Haematologica.* 2011. Vol. 96, № 8. P. 1195–1203.
14. Kinjo Y., Kitano N., Kronenberg M.J. The role of invariant natural killer T cells in microbial immunity // *Infect. Chemother.* 2013. Vol. 19, № 4. P. 560–570.
15. Characterization of human invariant natural killer T cells expressing FoxP3 / P. Engelmann, K. Farkas, J. Kis et al. // *Int. Immunol.* 2015. Vol. 23, № 8. P. 473–484.
16. A role for IL in human neutrophil apoptosis / J. Hirata, J. Kotani, M. Aoyama et al. // *Shock.* 2008. Vol. 30, № 6. P. 628–633.
17. Tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) induces integrin CD11b/CD18 (Mac-1) up-regulation and migration to the CC chemokine CCL3 (MIP-1alpha) on human neutrophils through defined signalling pathways / F. Montecucco, S. Steffens, F. Burger et al. // *Cell Signal.* 2008. Vol. 20, № 3. P. 557–568.
18. Direct modulation of human neutrophil behaviour by *Candida albicans* / V. Vuddhakul, W.K. Seow, J.G. McCormack et al. // *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.* 2010. Vol. 90, № 3. P. 291–299.
19. An integrated model of the recognition of *Candida albicans* by the innate immune system / M.G. Netea, G.D. Brown, B.J. Kullberg et al. // *Nat. Rev. Microbiol.* 2008. № 6. P. 67–78. ■