УДК 616.035.9

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ ИММУНОМОДУЛИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ У ДЕТЕЙ С ЭНТЕРОБИОЗОМ

Тимченко Н.А., Газалиева М.А., Ахметова Н.Ш., Ахмалтдинова Л.Л.

Карагандинский государственный медицинский университет Министерства образования и науки Республики Казахстан, Караганда, e-mail: info@kgmu.kz kargmu@mail.ru

Изучен иммунный статус у детей с энтеробиозом, и обоснованы показания к применению иммуномодулирующей терапии при данной патологии. Оценка состояния иммунной системы с позиций системного подхода дополнила клинически выявленную недостаточность функционирования иммунной системы. Было подтверждено наличие общего синдрома, заключающегося в повышении связанности компонентов иммунной системы у больных детей и переходе у них иммунной системы на другой уровень функционирования. Признание ведущей роли иммунных нарушений в патогенезе энтеробиоза делает актуальной разработку методов лечения, направленных на коррекцию иммунного статуса больных, тем более, что отдаленные результаты лечения антигельминтными препаратами оказались достаточно посредственными.

Ключевые слова: иммунологические показатели, средняя напряженность взаимосвязей, энтеробиоз, дискретнодинамический анализ, аллергические заболевания, левамизол, масло крапивное

INDICATIONS FOR USING IMMUNOMODULATORY THERAPY AT CHILDREN WITH ENTEROBIASIS

Timchenko N.A., Gazaliyeva M.A., Akhmetova N.S., Akhmaltdinova L.L.

Karaganda State Medical University Ministry of Education and Science of the Republic of Kazakhstan, Karaganda, e-mail: info@kgmu.kz kargmu@mail.ru

There is studied the immune status at children with enterobiasis and justified the indications to using immunomodulatory therapy at this pathology. The assessment of the immune system condition from the system approach positions complemented the clinically revealed insufficiency of the immune system functioning. There was confirmed the existence of the general syndrome consisting in increasing the coherence of the immune system components at sick children and the transition of their immune system to another level of functioning. The recognition of the immune violations leading role in the pathogenesis of enterobiasis does topical the development of treatment methods aimed at the correction of the immune status of patients especially owing to that the remote results of treatment with anthelminthic preparations were but moderate.

Keywords: immunological parameters, average intensity of interrelations, enterobiasis, discrete and dynamic analysis, allergic diseases, levamisole, nettle oil

Проведенное комплексное лечение энтеробиоза приводит к удлинению периода между повторными заражениями. Динамика улучшений клинических проявлений аллергических заболеваний наступает быстрее без применения антигистаминных препаратов, по сравнению с традиционным методом лечения при данной инвазии.

По данным Всемирной организации здравоохранения, инфекционные и паразитарные (глистные) заболевания более чем в 30% случаев являются причиной смерти больных [1, 2]. Цифры заболеваемости гельминтозами сопоставимы с показателями заболеваемости ОРВИ и гриппом вместе взятыми. Гельминты (паразитические черви), вызывающие гельминтозы, являются одной из самых древних и многочисленных форм жизни на нашей планете. У человека зарегистрировано паразитирование свыше 350 видов гельминтов, которые относятся преимущественно к двум типам червей: круглые черви (класс Nematoda) и плоские черви (класс ленточных червей Cestoidea и сосальщиков Trematoda). Наиболее распространенной является популяция нематод

(500 тысяч видов) и по своей численности занимает второе место среди всех представителей животного мира. В последние годы имеет место тенденция к увеличению поражения гельминтозами, прежде всего нематодозами (энтеробиозом и аскаридозом), растет число больных токсокарозом, трихинеллезом, распространенность биогельминтозов - описторхоза, дифиллоботриоза, тениидозов, эхинококкозов. Наблюдающаяся тенденция к росту гастроэнтерологических и аллергических заболеваний у детей в определенной степени обусловлена гельминтной инвазией. До сих пор актуальным является высказывание К.И. Скрябина в 1923 году: «Паразитические черви являются далеко не невиновными сотрапезниками, а злостными паразитами, влияющими весьма патогенно на своих хозяев».

Согласно многочисленным исследованиям, паразитозы способствуют более частому возникновению соматических заболеваний, обострению хронических заболеваний, оказывая многоплановое воздействие на организм хозяина, в том числе на его иммунную систему [3,4]. Особенно-

стью большинства гельминтозов является хроническое течение заболевания, связанное с длительным присутствием возбудителя в организме и многократными повторными заражениями. Гельминтозы у детей, как правило, сопровождаются разнообразными неспецифическими клиническими проявлениями: слабостью, утомляемостью, раздражительностью, нарушениями сна, диспептическими явлениями, замедлением роста и прибавки в весе, снижением иммунного статуса. Важнейшим компонентом патологии при гельминтозах является сенсибилизирующее действие продуктов обмена и выделения гельминтов [5].

Проведенное комплексное лечение энтеробиоза приводит к удлинению периода между повторными заражениями. Динамика улучшений клинических проявлений аллергических заболеваний наступает быстрее без применения антигистаминных препаратов, по сравнению с традиционным методом лечения при данной инвазии. Лечение энтеробиоза представляется достаточно сложной задачей, т.к. достигнуть длительной ремиссии путем традиционного однократного воздействия на паразита практически невозможно, и дети, склонные к данной инвазии, заражаются регулярно [6]. Отсутствие желаемого эффекта при лечении специфическими антигельминтными препаратами, учитывая склонность данного паразитарного заболевания к хроническому рецидивирующему течению [7,8], обуславливает необходимость углубленного изучения влияния Enterobius vermicularis на детский организм и изыскания путей более эффективного лечения [9,10].

Исходя из изложенного, целью настоящей работы явилось изучение иммунного статуса у детей с энтеробиозом, и обоснование показаний к применению иммуномодулирующей терапии при данной патологии.

Материалы и методы исследования

В эксперименте приняли участие 135 детей в возрасте 3-7 лет, проживающих в детском доме «Искорка» г. Караганды. Состояние здоровья детей оценивалось по данным клинического осмотра, дополнительного обследования стоматологом, невропатологом, отоларингологом, хирургом и, по необходимости, врачами других специальностей. В зависимости от уровня здоровья все обследованные дети были разделены на 3 группы

В 1 группу вошли 37 детей, страдающих аллергическими заболеваниями и зараженных острицей *Enterobius vermicularis*. Наиболее часто встречался аллергический дерматит (69,4%), лекарственная аллергия (8,3%), экссудативно-катаральный диатез (7,8%), астматический бронхит (5,5%), бронхиальная астма

легкой и средней степени тяжести (3,2%). У 5,8% детей выявлена сезонная аллергия. Периоды обострения аллергических заболеваний, как правило, совпадали со временем заражения *Enterobius vermicularis*.

Во 2 группу вошли 62 ребенка, зараженных энтеробиозом без наличия признаков аллергических заболеваний.

3 группа – контрольная – на момент обследования состояла из практически здоровых детей (36 человек), у которых не выявлена зараженность энтеробиозом.

В лабораторной диагностике для выявления Enterobius vermicularis использовали метод ИФА. Уровень общего сывороточного IgE и CD клеток иммунной системы определяли методом ИФА. Обработку полученных результатов проводили методом вариационной статистики с оценкой достоверных результатов по критерию Стъюдента, методами дискретно-динамического и корреляционного анализов.

Результаты исследования и их обсуждение

Сравнение средних значений иммунологических показателей между детьми контрольной и 1 группы выявило у последних достоверное снижение сывороточного IgA (p<0,001), повышение IgE (p<0,001), что в данном случае подтверждает наличие аллергического процесса. Выявленная нейтропения (p<0,001), сочетанная с эозинофилией (p<0,001), свидетельствовала о тяжести течения инфекционного процесса, токсическом действии возбудителя. Кроме того, при всех острых и хронических инфекциях, в процессе которых присоединяется аллергический компонент, как правило, эозинофилия сочетается с гиперпродукцией IgE [7,8]. Достоверное снижение Т-лимфоцитов (p<0,01) и Т-теофилинчувствительных лимфоцитов в этой группе объясняет восприимчивость организма к гельминтной инвазии. Однако, усиление фагоцитарной активности нейтрофилов (р<0,001) позволяет нам сделать вывод о том, что иммунная система в данном случае, отвечает на паразитарноаллергический компонент.

Таким образом, и лабораторные данные, и клинические проявления указывают на включение в этой группе основных регуляторных клеток в процесс иммунного ответа.

Сравнение значений иммунологических показателей между детьми контрольной и 2 группы выявило у последних достоверное снижение Т-лимфоцитов (p<0,05), Т-чувствительных лимфоцитов (p<0,05), 0-лимфоцитов (p<0,001), IgM (p<0,05), IgG (p<0,01) и увеличение эозинофилов (p<0,001) и IgE (p<0,001). Снижение количества Т- и Т- чувствительных лимфоцитов происходит за счет развития воспалительного процесса, когда основное количество

клеток в данный период находится в очаге воспаления, а в периферическом кровотоке остаются дефектные, временно неактивные Т лимфоциты. Мы предположили, что снижение уровней IgM и IgG, видимо, указывает на недостаточное антителообразование, несмотря на повышенное количество В- лимфоцитов в сравнении в контрольной группой, а гиперпродукция IgE — на развитие реакции немедленного типа у детей, зараженных энтеробиозом.

Сравнение средних значений иммунологических показателей между 1 и 2 группой больных до лечения выявило достоверное снижение абсолютного числа T- лимфоцитов (p<0,05) и увеличение B- лимфоцитов (p<0,05) в 1 группе.

В связи с недостаточной информативностью обычного среднестатистического подхода при оценке изменения параметров иммунной системы принципиальное значение приобрел поиск более информативных методов, оценивающих состояние иммунного статуса с позиций системного подхода. Использованный нами дискретно-динамический анализ [6], основой которого явилась оценка взаимосвязей между показателями, проводимая методом группировок, позволил судить об общей связанности изучаемых параметров иммунной системы. Мы установили, что дети 1 группы имели более высокий уровень напряженности (58,47 у.е.) в сравнении с детьми 2 группы (50,63 у.е.). Однако, в этой группе наблюдалось меньшее количество достоверных взаимосвязей (63 и 86), на наш взгляд, это можно объяснить различием в функционировании иммунной системы у детей в зависимости от присоединения аллергического процесса.

Корреляционный анализ выявил у детей 1 группы не только увеличение количества связей с высокой ($p \ge 0.9$) степенью значимости (11,7%), но и дисбаланс внутрисистемных связей с усилением работы внутри лимфоцитарного звена. У детей 2 группы дисбаланса взаимосвязей не наблюдалось, однако преобладали связи средней ($p \ge 0.7$) и низкой ($p \ge 0.5$) степени значимости.

Таким образом, оценка состояния иммунной системы с позиций системного подхода дополнил клинически выявленную недостаточность функционирования иммунной системы. Было подтверждено наличие общего синдрома, заключающегося в повышении связанности компонентов иммунной системы у больных детей и переходе у них иммунной системы на другой уровень функционирования.

Обеим группам больных, после подтверждения диагноза энтеробиоз, была проведена антигельминтная терапия левамизолом [9,10]. на фоне антигельминтной терапии у 35,1% детей 1 группы через 6-7 суток отмечалось клиническое улучшение, отсутствовал факт присоединения вторичной бактериальной инфекции. Копроскопически отсутствие паразита подтверждено на 3 сутки в обеих группах. В период клинико-лабораторной ремиссии обе группы были обследованы повторно.

Анализ средних значений иммунологических показателей у детей 1 и 2 групп после антигельминтной терапии иллюстрировали период клинического улучшения, а в отдельных случаях — выздоровления, подтвержденные клинико-лабораторным исследованием. Вместе с тем у больных обеих групп сохранялись морфофункциональные изменения клеток крови, что, по мнению Лебедева К.А., свидетельствует о хронизации патологического процесса.

Признание ведущей роли иммунных нарушений в патогенезе энтеробиоза делает актуальной разработку методов лечения, направленных на коррекцию иммунного статуса больных, тем более, что отдаленные результаты лечения антигельминтными препаратами оказались достаточно посредственными. Клинико-лабораторное обследование обеих групп больных через 30 дней после лечения показало повторную зараженность энтеробиозом у 62% обследованных детей.

Актуальность проблемы восстановления иммунологических нарушений с помощью иммуномодулирующих препаратов в настоящее время не требует обоснования. Она несомненна, поскольку любой гельминтоз, включая энтеробиоз, сопровождается развитием вторичной иммунной недостаточности. Иммунотерапия, как и другие способы лечения не однотипна по механизму действия, вызываемому эффекту и показаниям. Поэтому в данном случае мы остановились на отечественном препарате растительного происхождения - «Масло крапивное», автором которого является доктор медицинских наук, профессор Р.С.Кузденбаева. Иммуномодулирующее действие экстракта крапивы доказано научными работами и проявляется в стимуляции активности нейтрофилов периферической крови. Крапива двудомная влияет также на формирование гуморального иммунного ответа.

Эффективность лечения детей, у которых антигельминтная терапия была допол-

нена маслом крапивным в дозе 2,5 мл 2 раза в день в течение 3 недель, оценивалась по динамике улучшений клинических проявлений заболевания, по данным иммунологических показателей и копроскопических данных. для оценки эффективности лечения мы руководствовались следующими критериями: длительность отсутствия зараженности Enterobius vermicularis; уменьшение или исчезновение клинических признаков аллергических заболеваний; приближение иммунологических показателям в контрольной группе.

После проведенного комплексного лечения, положительный клинический эффект наблюдался на протяжении 6 месяцев. Данные копроскопии подтвердили отсутствие гельминтов, при этом средние значения иммунологических показателей и в 1и во 2 группах изменились следующим образом: увеличилось количество Вл(СD20) (р<0,05); усилилась фагоцитарная активность нейтрофилов (р<0,001); уменьшилось содержание дифференцированных лимфоцитов (р<0,05) и общее количество нейтрофилов (р<0,001). Вместе с тем возросло количество эозинофилов (р<0,001) и снизилось количество лимфоцитов (р<0,05).

Таким образом, в обеих группах больных произошла активация гуморального звена иммунитета, усилилась дифференцировка лимфоцитов, в данном случае как компенсаторная реакция, необходимая для восстановления нормального функционирования иммунной системы.

Идентичность динамики изменения средних иммунологических показателей в обеих группах, и недостаточное количество больных для данного метода, позволили объединить пациентов в одну группу для качественной оценки иммунного статуса с позиций системного подхода после применения комплексной терапии. Эффект иммунотерапии через 1 месяц выражался в равномерном распределении связей, как внутри звеньев, так и между различными звеньями иммунной системы. Через 3 месяца после лечения количество корреляционных связей увеличилось на 5% за счет положительно направленных связей средней степени значимости (р≥0,7), при этом распределение их между иммунологическими показателями стало более равномерным. Через 6 месяцев наблюдалось уменьшение общего количества взаимосвязей и увеличение количества обратных связей. При хроническом течении паразитарного процесса, данная картина позволяет предполагать

возможность полноценного ответа в случае антигенной стимуляции.

Применение антигельминтной терапии несколько снизило напряженность взаимосвязей между параметрами (от 50,63 до 34,43). Уменьшилось количество достоверных связей (от 86 до 67), однако желаемый эффект был достигнут применением комплексной терапии, когда в процессе лечения количество достоверных связей и напряженности приблизились к аналогичным данным контрольной группы и свидетельствовали о нормальном взаимодействии клеток иммунной системы в период клинической ремиссии.

Таким образом, проведенное комплексное лечение энтеробиоза приводит к удлинению периода между повторными заражениями. Динамика улучшений клинических проявлений аллергических заболеваний наступает быстрее без применения антигистаминных препаратов, по сравнению с традиционным методом лечения при данной инвазии.

Несомненно, что изучение состояния иммунной системы на уровне системных взаимоотношений ее компонентов в условиях здоровья и болезни, изменений в динамике лечения позволяет сделать очередной шаг как к пониманию общих механизмов иммунной недостаточности, так и к выбору средств ее коррекции.

Список литературы

- 1. Беклемишев Н.Д. Аллергия, иммунитет, иммунокоррекция. – Алматы: Гылым, 2005 – 217 с.
- 2. Белозёров Е.С., Шаймарданов Н.К., Змушко Е.И. Иммунодефициты и донозологические формы иммуносупрессии. Семипалатинск: РПР Полиграфия, 2008. 272 с.
- 3. Базелюк Л.Т., Кулкыбаев Г.А., Бекеева С.А. Влияние экологических факторов на здоровье детского населения // Здравоохранение Казахстана. 1998. № 5-6. С. 70–73.
- 4. Искаков Г.К. К вопросу о первичной профилактике аллергических болезней // Актуальные вопросы диспансеризации населения. Алматы. 2006. № 3. С. 109–112.
- 5. Краснова Л.В. Основные гельминтозы человека: Учеб. пособие. – Саратов: Сарат. Университет, 2001. – 44 с.
- 6. Лебедев К.А., Понякина И.Д., Тотолян А.А. Адаптация комплекса методов первичного иммунологического обследования для анализа капиллярной крови из пальца // Лаб. дело. 1987. №7. С.532.
- 7. Паразитарные болезни человека, их профилактика, лечение / В.П. Сергиев, М.Н. Лебедева, А.А. Фролова, Н.А. Романенко // Эпидемиология и инфекционные болезни. 1997. № 2. С. 8.
- 8. Крамарев С.А. Лямблиоз у детей // Medicus Amicus. 2004. № 5. Р. 77—80.
- 9. Khan Z.A., Alkhalife I.S., Fathalla S.E. Prevalence of hepatitis C virus among bilharziasis patients // Saudi Med. J. 2004. 25 (2). P. 204–206.
- 10. Онищенко Г.Г. Заболеваемость паразитарными болезнями в Российской Федерации и основные направления деятельности по ее стабилизации // Медицинская паразитология. 2002.- N2 4. С. 3–10.