

Оценка эффективности комплексного подхода к лечению круглогодичного аллергического ринита на фоне гельминтоза

Т.Н. Бондаренко

Национальная медицинская академия последиplomного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев

В статье отражена актуальность проблемы гельминтозов и варианты скрытого течения данной патологии под маской других заболеваний. В работе исследованы показатели клеточного и гуморального звеньев иммунитета у пациентов с круглогодичным аллергическим ринитом с сопутствующим гельминтозом после проведенного комплексного лечения, включающего противоглистную, иммуномодулирующую, аллерген-специфическую терапии.

Ключевые слова: круглогодичный аллергический ринит, гельминтоз, аллергия.

Актуальной проблемой для медицины являются гельминтозы человека. По данным ВОЗ, на сегодняшний день гельминтозами страдает более 99% населения Земного шара [1, 3, 4]. По данным Всемирного банка, кишечные гельминтозы занимают четвертое место по наносимому ущербу среди всех видов заболеваний после дифтерии, туберкулеза, ишемической болезни сердца. Ухудшение эпидситуации по паразитарным и инфекционным заболеваниям связано с низким материальным уровнем жизни населения, ростом миграции населения, экологией окружающей среды [7, 10]. Гельминтозы широко распространены в мире, однако в связи с тем, что большая часть зараженных людей не обследуется, точное количество инвазированных пациентов не известно. По данным статистики, в Украине ежегодно выявляют 300–400 тыс. заболевших гельминтозам, 80% из них составляют дети [3, 4]. К наиболее распространенным гельминтам человека относятся нематоды: энтеробиоз, аскаридоз, токсокароз [1, 10, 16].

Говоря о проблеме ринитов, следует отметить увеличение распространенности этого заболевания во всем мире. За последние 10–15 лет частота круглогодичного ринита возросла в европейских странах на 20%. Качество жизни больных с круглогодичным аллергическим ринитом (АРК) может быть хуже, чем у больных с легкой и даже средней бронхиальной астмой [9, 12, 13, 18]. По данным Б.М. Пухлика, проводившего эпидемиологические исследования в Винницкой области, количество больных аллергическим ринитом выросло вдвое за последнее время. Для круглогодичного ринита характерны симптомы заболевания (заложенность носа, выделения, зуд, потеря сенсорной чувствительности) в течение всего года с некоторой возможной временной корреляцией обострения после контакта с аллергеном (домашняя пыль, споры плесени, шерсть животных и пр.) [5, 8, 19].

Особенностью гельминтозов является чрезвычайное разнообразие клинических проявлений. Гельминты вызывают поражение не только органов, в которых они непосредственно паразитируют, но и всего организма [5, 7, 8, 11]. Наряду с кишечными проявлениями при паразитарных инвазиях наблюдаются симптомы аллергических заболеваний (макулопапулезные и уртикарные высыпания, аллергический ринит, бронхообструктивный синдром), а также признаки иммунной дисфункции (частое возникновение и более тяжелое течение у инвазированных лиц бактериальных и вирусных инфекций), симптомы общей инток-

сикации. Необходимо отметить, что гельминты негативно влияют на течение КАР, поскольку паразиты в процессе своей жизнедеятельности выделяют продукты метаболизма, секреты и экскреции, которые в первую очередь обладают свойствами аллергенов. Избыток общего IgE блокирует рецепторы тучных клеток, что в дальнейшем приводит к усилению аллергических реакций в результате нестабильности мастоцитоз [7, 11]. Гельминты повышают частоту токсико-аллергических реакций. Псевдоаллергены (pseudoallergic agents) не способны формировать сенсибилизацию, но могут вызывать эффект прямой дегрануляции тучных клеток и появление симптомов, подобных аллергическим (псевдоаллергия). Следовательно, КАР может быть проявлением псевдоаллергической патологии при гельминтозах. Эти признаки, как правило, не ассоциируются у врачей общей практики с присутствием паразитов, что приводит к поздней диагностике.

Цель исследования: оценка эффективности комплексного подхода, включающего противогельминтную, иммуномодулирующую, аллерген-специфическую терапии в лечении КАР с сопутствующим гельминтозом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находились 112 пациентов (66 мужчин и 46 женщин в возрасте от 18 до 50 лет) с КАР. Диагноз КАР был установлен согласно Приказу № 432 МЗ Украины от 03.07.2006 г. Всем пациентам проводили исследование крови на наличие антител классов IgM и IgG к гельминтам (аскаридам и токсокарам), в результате чего пациенты были распределены на две группы: 1-я – 47 лиц с КАР без гельминтоза, 2-я – 65 пациента с КАР и гельминтозом. Пациентам было проведено кожное тестирование (прик-тест) с бытовыми аллергенами, определение в крови количества эозинофилов, лейкоцитов методом микроскопии с использованием светового микроскопа Olympus. Уровень ЭКБ определяли молекулярным методом при помощи прибора ImmunoCAP® Phadia. Всем пациентам проводили количественную оценку Т-лимфоцитов (CD4, CD8) методом проточной цитофлуориметрии на приборе FACS Calibur фирмы BD (USA). Количественную оценку иммуноглобулинов (IgM, IgG, IgA, IgE), цитокиновый профиль (ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-10, ИЛ-13) выполняли иммуноферментным методом. Иммунологические исследования проводили на иммуноферментном анализаторе (ИФА) Microplate Reader RT 2100C производства Rayto Electronics Inc (China). Исследование функциональной активности лимфоцитов проводилось методом реакции бласттрансформации (РБТЛ). Данный метод характеризует способность лимфоцитов к трансформации и размножению под воздействием антигенов, аллергенов и митогенов. Пролиферативный ответ лимфоцитов на антигены дает представление о выраженности специфической сенсибилизации организма. Функциональные тесты проводили методом микроскопии с использованием светового микроскопа Olympus. Исследование функциональной активности фагоцитов выполняли методом исследования фагоцитарного числа (ФЧ), фагоцитарного индекса (ФИ).

Таблица 1

Изменение показателей лейкоцитов, эозинофилов, ЭКБ у пациентов с КАР с гельминтозом до и после лечения, $M \pm m$

Показатель	КАР с гельминтами, $n=65$	
	до лечения	после лечения
Эозинофилы	$8,7 \pm 3,1$	$3,5 \pm 0,1^*$
Лейкоциты	$3,8 \pm 0,3$	$6,1 \pm 0,2^*$
ЭКБ	$20,3 \pm 5,1$	$8,7 \pm 3,1^*$

Примечание: * – Достоверные результаты показателя у больных КАР с гельминтозом до лечения по сравнению с КАР с гельминтозом после лечения, $P < 0,05$.

Таблица 2

Показатели фагоцитарного числа (ФЧ), фагоцитарного индекса (ФИ), НСТ (спонтанного и стимулированного) клеток неспецифической защиты у пациентов с КАР с сопутствующим гельминтозом до и после лечения

Показатель	КАР с гельминтозом, $n=65$	
	до лечения	после лечения
ФЧ	$38,3 \pm 5,5$	$65,3 \pm 0,8^*$
ФИ	$1,2 \pm 0,2$	$2,4 \pm 0,8^*$
НСТ сп	$2,7 \pm 1,4$	$4,9 \pm 2,4^*$
НСТ стим	$7,1 \pm 2,1$	$13,3 \pm 2,0^*$

Примечание: * – Достоверные результаты показателя у больных КАР с гельминтозом до лечения по сравнению с КАР с гельминтозом после лечения, $P < 0,05$.

Таблица 3

Показатели гуморального звена иммунитета специфической защиты у пациентов с КАР с сопутствующим гельминтозом до и после лечения, $M \pm m$

Показатель	КАР с гельминтозом, $n=65$	
	до лечения	после лечения
CD22, %	$31,8 \pm 2,4$	$25,3 \pm 1,4^*$
CD22, $10^9/\text{л}$	$1,2 \pm 0,5$	$0,5 \pm 0,2^*$
IgM, г/л	$2,1 \pm 1,0$	$1,9 \pm 1,1^*$
IgG, г/л	$20,3 \pm 4,0$	$19,2 \pm 4,1^*$
IgG4, г/л	$1,5 \pm 0,4$	$1,9 \pm 0,2^*$
IgE, г/л	$208,8 \pm 3,9$	$26,0 \pm 1,2^*$
IgA, г/л	$1,9 \pm 1,5$	$2,5 \pm 0,1^*$

Примечание: * – Достоверные результаты показателя у больных КАР с гельминтозом до лечения по сравнению с КАР с гельминтозом после лечения, $P < 0,05$.

Степень активности кислородозависимых механизмов фагоцитов определяли с помощью теста с нитросиним тетразолием (НСТ спонтанный и НСТ стимулированный). Функциональные тесты проводили методом микроскопии с использованием светового микроскопа Olympus.

Пациентам 2-й группы проводили комбинированную терапию, состоящую из противогельминтного препарата с действующим веществом альбендазол по схеме: пациенты с КАР на фоне аскаридоза получали препарат по 1 таблетке 1 раз в день курсом 5 дней, а пациенты с КАР на фоне токсокароза получали по 1 таблетке 2 раза в день курсом 20 дней. Одновременно был назначен иницирующий курс СИТ с причинным аллергеном. Также пациентам проводили иммуномодулирующую терапию препаратом иммодин (4 мл подкожно 1 раз в неделю курсом 3 нед, четвертая инъекция через 1 мес после третьей). Для статистической обработки результатов использовали T-test for Dependent Samples. Достоверными считали результаты при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенный анализ показателей клеточного и гуморального звеньев иммунитета у пациентов с КАР с сопутствующим гельминтозом до и после проведенного лечения выявил существенные достоверные изменения.

В отличие от пациентов с КАР с гельминтами до лечения, у пациентов с КАР с сопутствующим гельминтозом в результате

проведенного лечения отмечали достоверное снижение показателя эозинофилов на 59,7%, а уровень ЭКБ – на 57,1%, что отражает снижение аллергических проявлений и является положительным эффектом проведенного лечения (табл. 1). Уровень лейкоцитов достоверно повышался на 37,7% и оставался в пределах нормы, что свидетельствует о повышении естественной неспецифической защиты иммунной системы в виде своевременного распознавания и эффективного фагоцитоза.

Данные табл. 2 свидетельствуют, что у пациентов с КАР с сопутствующим гельминтозом после проведенного лечения показатели ФЧ, ФИ повысились на 41,3%, 50% соответственно. А показатель спонтанного и стимулированного НСТ увеличился на 44,8% и 1,9% соответственно. Это свидетельствует об улучшении функционального состояния неспецифического звена иммунитета, что играет важную роль в антиинфекционном иммунитете резистентности организма.

В результате проведенного исследования гуморального звена иммунитета у пациентов с КАР с гельминтозом было выявлено достоверное снижение на 20,4% относительного и на 58,3% абсолютного показателей клеток CD22. Также отмечалось незначительное достоверное снижение уровня IgM на 9,5%. Однако в то время как уровень IgG снижался на 5,4%, уровень IgG4 повышался на 21%. Уровень IgE достоверно снижался на 87,5%, а уровень Ig A достоверно повышался на 24%. Повышение количества блокирующих антител и снижение уровня IgE свидетельствует о положительной динамике в результате проведенного лечения (табл. 3).

Таблица 4

Показатели клеточного звена иммунитета, а также функциональной активности специфической защиты у пациентов с КАР с сопутствующим гельминтозом до и после лечения, М±m

Показатель	КАР с гельминтозом, n=65	
	до лечения	после лечения
CD3 %	52,4±1,1	62,4±1,1*
CD3, 10 ⁹ /л	0,8±0,1	1,1±0,1*
CD4, %	35,1±1,6	35,2±4,6*
CD4, 10 ⁹ /л	0,5±0,2	0,8±0,2*
CD8, %	17,1±0,5	32,1±3,5*
CD8, 10 ⁹ /л	0,3±0,1	0,5±0,1*
РБТЛ сп, %	6,3±0,8	6,1±0,8*
РБТЛ стим, %	52,9±1,1	55,3±0,1*

Примечание: * – Достоверные результаты показателя у больных КАР с гельминтозом до лечения по сравнению с КАР с гельминтозом после лечения, P<0,05.

Таблица 5

Уровень цитокинов у пациентов с КАР с сопутствующим гельминтозом до и после лечения, М±m

Показатель	КАР с гельминтозом, n=65	
	до лечения	после лечения
ИЛ-2, пг/мл	8,1±4,0	15,1±5,5*
ИЛ-4, пг/мл	25,8±2,8	10,2±3,5*
ИЛ-5, пг/мл	20,5±2,5	15,3±3,6*
ИЛ-10, пг/мл	18,07±2,4	4,3±3,0*
ИЛ-13, пг/мл	45,1±2,0	35,1±0,3*

Примечание: * – Достоверные результаты показателя у больных КАР с гельминтозом до лечения по сравнению с КАР с гельминтозом после лечения, P<0,05.

Из приведенных в табл. 4 данных видно, что в результате исследования клеточного специфического звена иммунитета у пациентов с КАР с гельминтозом после лечения было выявлено незначительное повышение относительного и абсолютного показателей клеток CD3 на 16% и 27,2% соответственно, CD4 на 0,2% и 37,5%, CD8 на 46,7% и 40,0% соответственно. Отмечали снижение на 3,1% РБТЛ спонтанной и увеличение на 4,3% РБТЛ стимулированной. Приведенные данные свидетельствуют об эффективности проведенного лечения, которое способствовало эффективному формированию и регуляции эффекторного иммунитета.

Как видно из данных табл. 5, в результате исследования цитокинового звена иммунитета у пациентов с КАР с гельминтозом после проведенного лечения отмечается: достоверное снижение показателей ИЛ-4 на 60,4%, ИЛ-5 на 25,3%, ИЛ-10 на 76,1%, ИЛ-13 на 22,1%. Это свидетельствует о снижении продукции проаллергических цитокинов и является косвенным признаком снижения активации Т-хелперов 2-го типа, В-лимфоцитов, которые воздействуют на синтез иммуноглобулина Е, экспрессии к нему рецепторов, способствуют снижению хемотаксиса эозинофилов. В то же время уровень ИЛ-2 достоверно повышался на 46,3%, что свидетельствует об активации Т-хел-

перов 1-го типа, способствует повышению противовирусной, противобактериальной, противоопухолевой защиты организма, которая выражено снижена на фоне гельминтозов.

ВЫВОДЫ

1. Сопутствующий круглогодичному аллергическому риниту (КАР) гельминтоз отягощает течение основного заболевания и способствует формированию более выраженной гиперчувствительности к бытовым аллергенам. Тактика ведения пациентов с КАР на фоне гельминтоза должна включать проведение антигельминтной, иммуномодулирующей и специфической аллерген-специфической терапии с учетом данных о сенсибилизации к бытовым аллергенам.

2. Врачи общей практики–семейные врачи должны учитывать, что в виду токсического воздействия и выраженной аллергизации паразитирование гельминтов в организме может протекать под маской различных диагнозов и нозологических форм. Присутствие гельминтов оказывает общее воздействие на организм. При тяжелом течении и резистентности к стандартному лечению пациенты с КАР должны быть обследованы на предмет гельминтоза или пролечены ex juvantibus противоглистными препаратами широкого спектра действия.

Оцінювання ефективності комплексного підходу до лікування цілорічного алергійного риніту на тлі гельмінтозу Т.М. Бондаренко

У статті висвітлено актуальність проблеми гельмінтозів і варіанти прихованого перебігу даної патології під маскою інших захворювань. У роботі досліджені показники клітинного і гуморального ланок імунітету у пацієнтів з цілорічним алергійним ринітом із супутнім гельмінтозом після проведенного комплексного лікування, що включає протигельмінтну, імуномодулювальну, алерген-специфічну терапію.

Ключові слова: цілорічний алергійний риніт, гельмінтоз, алергія.

Evaluation of an integrated approach to treatment of perennial allergic rhinitis with the background helminthiasis T. Bondarenko

The article reflects the urgency of the problem of helminthiasis, which is hidden under the guise of other diseases. We have studied cellular and humoral immunity in patients with perennial allergic rhinitis with concomitant helminthiasis following a comprehensive treatment, including antiparasitic, immunomodulatory, allergospecific therapy.

Key words: perennial allergic rhinitis, helminthiasis, allergy.

Сведения об авторе

Бондаренко Татьяна Николаевна – Национальная медицинская академия последилового образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожичская, 9, тел.: (067) 636-03-09. E-mail: tanyshch@mail.ru

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бабак О.Я. Кишечные гельминтозы: ситуация и тенденция к ее изменению [Текст]/ О.Я. Бабак //Здоров'я України. – 2006. – № 9/1.
2. Біловол О.М. Клінічна імунологія та алергологія [Текст]/ О.М. Біловол, Кравчук П.Г., Кузнецова Л.В. – Харків: Гриф, – 2011 – 550 с.
3. Бодня Е.И. Клинико-иммунологические аспекты паразитарных заболеваний [Текст]/ Е.И. Бодня //Клиническая иммунология. Алергологія. Інфектологія. – 2007. – № 3.
4. Венгеров Ю.Я. Инфекционные и паразитарные болезни [Текст]/ Ю.Я. Венгеров. – М.: МЕДпресс-информ, 2010. – 448 с.
5. Зайков С.В. Взаимоотношения между гельминтозами и алергическими заболеваниями [Текст] /С.В. Зайков // Алергологія, пульмонологія, імунологія. – 2009. – (тематический номер). – С. 1–18.
6. Ишкова Н.М. Взаимосвязь морфо-функциональных характеристик и структурной организации цитомембраны эозинофилов при токсокариносительстве [Текст]/ Н.М. Ишкова. – Саратов: Б.и., 2010. – 22 с.
7. Казмирчук В.Е. Клінічна імунологія та алергологія [Текст]/ В.Е. Казмирчук, Л.В. Ковальчук. – Вінниця: Нова книга, 2006. – 528 с.
8. Крамарев С.А. Гельминты и алергія [Текст]/ С.А. Крамарев //Здоровье ребенка. – 2008. – 4 (12).
9. Лопатин А.С. Клинические рекомендации по диагностике и лечению алергического ринита [Текст]/ А.С. Лопатин // Consilium medicum. – 2001; Прил.: 3344.
10. Успенский А.В. Токсокароз в современных условиях [Текст]/ А.В. Успенский // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. – 2011. – № 2. – С. 3–6.
11. Хаитов Р.М. Иммунопатология и алергологія. Алгоритмы диагностики и лечения [Текст]/ Р.М. Хаитов. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2003. – 112 с.
12. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA). WHO initiative, 2001.
13. Chien C.H. et al. Hum Reprod. 2009 Aug; 24(8):1968-1975.
14. Canonica GW, Ansotegui IJ, Pawankar R, Schmid-Grendelmeier P, van Hage M, Baena-Cognani CE, et al. A WAO –ARIA-GA(2)LEN consensus document on molecular-based allergy diagnostics. World Allergy Organ J. 2013;6(1):17.
15. Dabrowski M.P et al., Mediators Inflamm//2001 Jun; 10(3):101–107.
16. Herrstrom P., Henricson K.A., Raberg A., Karlsson A., Hogstedt B. Allergic disease and infestation of Enterobius vermicularis in Swedish children 4–10 years of age // J. Investig. Allergol. Clin. i mmunol. – 2001. – Vol. 11 (3). – 157–60.
17. Horton J. Albendazole: a review of anthelmintic efficacy and safety in humans // Parasitology. – 2000. – Vol. 121. – P. 8113–32.
18. International consensus report on diagnosis and management of rhinitis. International rhinitis management group // Allergy, 1994; 49 (S.19): 134.
19. Melioli G, et al. The added value of allergen microarray technique to the management of poly-sensitized allergic patients. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2012 Aug ;2(4):434–9.
20. Sastre J. Molecular diagnosis and immunotherapy. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2013 Dec;13(6):646–50.
21. Van Cauwenberge P., Bachert C., Bousquet J. et al. Consensus statement on the treatment of allergic rhinitis EAACI Position paper // Allergy, 2000; 55: 116134.
22. Walcer SM, et al. Immunotherapy for allergic rhinitis. Clin exp allergy. 2011 Sep;41(9):1177–200.

Статья поступила в редакцию 05.07.2016