

ОСОБЕННОСТИ КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ ВИСЦЕРАЛЬНОГО ТОКСОКАРОЗА

БЕКИШ Л.Э., СЕМЁНОВ В.М., БЕКИШ ВЛ.Я.

*УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»,
кафедра инфекционных болезней,
кафедра медицинской биологии и общей генетики*

Резюме. Целью работы было обоснование способа комбинированного лечения висцерального токсокароза мебендазолом, ибупрофеном и витаминами С, Е, β-каротином с селеном. Диагноз устанавливали после иммунологического обследования. Одна группа детей (12 больных) получала только мебендазол, другая (20 больных) – мебендазол, ибупрофен и витамины-антиоксиданты с селеном. У больных, получавших комбинированное лечение, по сравнению с первой группой, в 80% случаев происходила нормализация клинических симптомов, снижение уровня эозинофилии, титров специфических антител и исчезновение лимфоцитов с поврежденными хромосомами. У пациентов отмечалось полное излечение в течение 1-2 лет. Таким образом, лечение висцерального токсокароза мебендазолом, ибупрофеном и витаминным антиоксидантным комплексом с селеном позволяет добиться полного выздоровления больных.

Ключевые слова: *висцеральный токсокароз, витамины-антиоксиданты, ибупрофен, селен, aberrantные клетки.*

Abstract. The aim of this study was to prove the way of combined treatment of visceral toxocarosis with mebendasole, ibuprofen, c, e, β vitamins and selenium use. Toxocarosis diagnosis was made after immunological investigation. The first group of patients was treated only with mebendasole and the second group of patients was treated using mebendasole with ibuprofen, antioxidant vitamins and selenium. The patients receiving combined treatment in 80% of cases demonstrated normalization of clinical symptoms, decrease of eosinophile level, titers of specific antibodies and disappearance of lymphocytes with chromosome damages in comparison with the first group. Complete recovery was observed in patients within 1-2 years. Thus, treatment with mebendasole, ibuprofen and vitamin antioxidant complex with selenium allows to achieve complete recovery of visceral toxocarosis patients.

Висцеральный токсокароз относится к редко диагностируемым инвазиям. В 2002 г. в республике официально зарегистрировано 83 случая заболевания, в том числе в Брестской – 68, Витебской – 1, в Гродненской – 6 и Гомельской области – 3 случая [7]. Инвазия не регистрируется по причинам малой эффективности применяемых на практике методов диагностики и недостаточного количества закупаемых специфических иммунодиагностикомов, несовершенства системы учёта в медицинских учреждениях нозоформ, не вошедших в официальный перечень действующего приказа МЗ СССР № 654-89.

Адрес для корреспонденции: 210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, Витебский государственный медицинский университет, кафедра инфекционных болезней - Бекиш Л.Э.

Для лечения токсокароза предлагаются диэтилкарбамазин [15, 27], тиабендазол [21, 28], мебендазол [22, 28], альбендазол [12, 15, 26], фенбендазол [20], ивермектин [12, 18], левамизол [12]. Эффективность терапии токсокароза диэтилкарбамазином достигает 70% при частоте побочных явлений в 28% случаев, тиабендазолом - 27-40%, мебендазолом – до 70% при побочных эффектах у 17% больных и альбендазолом эффективность колеблется от 32 до 47% при частоте побочных осложнений у 60% больных [9], в результате чего требуются повторные курсы терапии. Побочные явления могут быть обусловлены не только токсическим действием антигельминтиков, но и реакцией организма на гибель личинок токсокар.

Критериями эффективности лечения вис-

церального токсокароза считаются прогрессивное снижение эозинофилии, регресс клинических проявлений болезни, снижение титров специфических антител до уровня 1:800 и ниже. Исследованиями Е. Malafiej, Е. Spiewak [23] установлено, что лечение больных токсокарозом альбендазолом сопровождается медленными темпами снижения специфических антител в течение 4-х лет и отмечается не у всех пациентов. Сходные результаты были получены у больных, лечившихся тиабендазолом, у которых снижение уровня антител отмечалось на протяжении 17 месяцев [25]. Исследованиями J.A.Irigoyen и С.J.S. Sanches [21] показано, что при лечении больных тиабендазолом или диэтилкарбамазином при улучшении состояния дыхательного тракта сохраняется длительно высокий уровень антител. D. Sturchler et al. [28] наблюдали группу из 34 пациентов больных токсокарозом, которых лечили тиабендазолом или альбендазолом. Спустя 6-8 месяцев после окончания лечения у них не наблюдалось снижение уровня антител. M. Marczyńska [24] описала группу из 74 детей в возрасте от 1,8 до 15 лет. Наблюдения включали от 0,5 до 5 лет после окончания лечения диэтилкарбамазином. Уровень антител снижался в течение первых 6 месяцев в 23% случаев, в 16% он сначала увеличивался, а затем снижался, а у остальных (61%) не зависел от лечения. На основании этих данных можно заключить, что клинически положительные эффекты лечения токсокароза антигельминтиками не всегда сопровождаются снижением уровня специфических антител или снижение идет медленными темпами и занимает много времени. Определение уровня антител не обеспечивает удовлетворительного критерия эффективности лечения токсокароза.

О.-Я.Л. Бекишем и соавт. [6] установлено, что при экспериментальном токсокарозе повреждается геном как соматических, так и генеративных клеток хозяина. Учитывая негативные последствия применения кортикостероидов при лечении тканевых гельминтозов, О.-Я.Л. Бекишем и соавт. [3, 5] было предложено применять неспецифические противовоспалительные препараты – индометацин, ибупрофен, вольтарен и др. Известно, что при гельминтозах нарушается обеспеченность организма хозяина витаминами С, В₁, А, Е и др. [2, 4].

Витамины С [19], Е [13], каротиноиды [14] обеспечивают стабильность генома, а селен выполняет роль фактора защиты при повреждении генома человека [17]. Эти витамины обладают антимуtagenным действием [8].

В процессе эволюции у гельминтов сформировались сложные системы, ответственные за синтез свободных радикалов и ферментов защиты от оксидативного стресса. В большинстве случаев структура ферментов-антиоксидантов и выполняемые ими функции у паразитов сходны с таковыми у млекопитающих, что помогает паразитам проникать в организм хозяина и выживать в нём. К.I.A. Davies [16] выделил первичную и вторичную системы антиоксидантной защиты человека. Первая включает антиоксидантные витамины А, С и Е, глутатион, мочевую кислоту, ферменты антиоксидантной защиты. Вторая представлена липолитическими ферментами, протеазами, пептидазами, ДНК-репарирующими ферментами, эндо- и экзонуклеазами, лигазами. Она включается для ликвидации последствий свободнорадикальной атаки при недостаточной эффективности первичной защиты.

Нами [1] в экспериментах на мышах линии СВА было показано, что инвазия личинками токсокар сопровождается нарушением хода свободнорадикальных процессов в семенниках хозяина, что характеризуется увеличением концентраций продуктов перекисного окисления липидов (диеновые конъюгаты, малоновый диальдегид) и снижением активности ключевых ферментов антиоксидантной системы (каталазы, супероксиддисмутазы). Нарушение хода свободнорадикальных процессов в гонадах животных при токсокарозе, по-видимому, является одним из ведущих механизмов повреждения наследственного аппарата клеток хозяина. Мебендазол обладает более сильным ларвоцидным действием при лечении токсокароза, чем альбендазол. Однако применение как мебендазола, так и альбендазола не устраняет цитогенетические повреждения генома и нарушения свободнорадикальных процессов в организме хозяина при токсокарозе. Применение одного мебендазола или альбендазола, а также их сочетания с индометацином или с бемитилом при токсокарозе не позволяет полностью защитить геном хозяина и стабилизировать свободноради-

кальные процессы в гонадах заражённых животных. Лечение экспериментального токсокароза мебендазолом в сочетании с бемитилом и комплексом витаминов-антиоксидантов (Е, С и β-каротина) в терапевтических дозах является эффективным способом защиты генома соматических и генеративных клеток хозяина, которое характеризуется снижением числа клеток с микроядрами в костном мозге и семенниках хозяина и нормализацией свободнорадикальных процессов в мужских гонадах до уровня интактного контроля. Максимальным ларвоцидным действием обладает комбинированная терапия экспериментального токсокароза мебендазолом с сочетанием с индометацином и комплексом витаминов-антиоксидантов (Е, С и β-каротин) в терапевтических дозах.

Первостепенной задачей следует считать разработку дополнительных лабораторных анализов, которые должны обеспечить более быструю и надёжную оценку эффективности лечения токсокароза.

Методы

Клинические испытания проводились на базе Витебской областной инфекционной больницы в 2001-2003 гг. Под наблюдением находилось 32 больных висцеральным токсокарозом (15 мальчиков и 17 девочек) в возрасте от 3 до 14 лет. Основную группу составляли 20 больных в возрасте 8-14 лет (62,5%) и 12 детей в возрасте 3-7 лет (37,5%).

Для оценки эффективности лечения учитывались проявления заболевания: эозинофилия периферической крови, лейкоцитоз, повышенное СОЭ, увеличение размеров печени, рецидивирующая лихорадка, боли в животе, легочной синдром, аллергическая сыпь на кожных покровах. Учитывались структурные изменения хромосом в кариотипах лимфоцитов периферической крови больных [10]. В качестве негативного контроля при проведении цитогенетических анализов использовались данные кариотипов лимфоцитов доноров.

Для лечения висцерального токсокароза использованы мебендазол, витаминный антиоксидантный комплекс «АОК-Se» и ибупрофен, поскольку индометацин противопоказан для детей в возрасте до 14 лет. Выбор витаминного антиоксидантного комплекса «АОК-Se» опре-

делялся наличием в нем, кроме основных витаминов – антиоксидантов, селена, который в форме Se – цистеина является структурным компонентом ряда Se – протеинов, входящих в ферментативное звено антиоксидантной защиты [17]. Одна таблетка «АОК-Se» содержит 200 мг витамина С, 50 мг витамина Е, 16 мг β-каротина и 20 мкг селена.

Больные были разделены на две группы – 12 и 20 человек в каждой. Первая группа получала только мебендазол в течение 2-4 недель по 100 мг 2 раза в день, вторая – сочетанную терапию мебендазолом (100 мг 2 раза в день для возрастных групп 3-7, 8-14 лет и 100 мг 3 раза в день для возрастной группы старше 15 лет) с ибупрофеном (20 мг/кг массы тела в три приёма для возрастной группы 3-7 лет, 1/2 таблетки 4 раза в день для возрастной группы 8-14 лет и 1 таблетка 3 раза в день для возрастной группы старше 15 лет) и витаминным антиоксидантным комплексом «АОК-Se» (1/4 таблетки для возрастных групп 3-7, 8-14 лет и 1/2 таблетки для возрастной группы старше 15 лет), который назначали за 2 дня до начала лечения антигельминтиком и затем совместно с ним в течение 2-4 недель. Продолжительность курса лечения определялась исчезновением основных симптомов заболевания и нормализацией сдвигов в кариотипах больных.

Результаты

Были изучены хромосомные наборы лимфоцитов периферической крови у 32 больных висцерального токсокарозом (15 мальчиков и 17 девочек). У всех обследованных пациентов установлен рост числа aberrантных клеток в 7,5 раз по сравнению с контрольной группой (доноры). В спектре хромосомных повреждений наблюдались одиночные (64,5%) и парные (35,5%) фрагменты.

Результаты клинических испытаний показали, что при лечении больных висцеральным токсокарозом только мебендазолом нормализация клинических симптомов, а также снижение уровня эозинофилии и титров специфических антител до 1:800 происходили очень медленно. Уровень лимфоцитов с повреждёнными хромосомами через 4 недели после первого курса лечения мебендазолом превышал показатели негативного контроля. У 10 больных лече-

ние оказалось неэффективным и потребовало повторного курса специфической терапии через 3-4 месяца.

При комбинированной терапии мебендазолом с ибупрофеном и витаминным антиоксидантным комплексом «АОК-Se» нормализация клинических симптомов, а также снижение уровня эозинофилии и титров специфических антител наблюдались через 3-4 недели у 16 больных (80%). Уровень лимфоцитов с повреждёнными хромосомами через 4 недели у этих больных не отличался от показателей контрольной группы. У пациентов отмечалось полное излечение в течение 1-2 лет. У 4 больных лечение оказалось неэффективным и потребовало повторного курса комбинированной терапии через 3-4 месяца.

На основании клинических результатов лечения больных висцеральным токсокарозом Минздравом Беларуси утверждена следующая схема лечения токсокароза с учётом возраста пациентов [11].

Обсуждение

Предлагаемый способ лечения висцерального токсокароза существенно отличается от традиционного, при котором терапия проводится только одним антигельминтиком. Он позво-

ляет осуществить заместительную терапию витаминами, которые усиливают антиоксидантные механизмы защиты организма больного. Ибупрофен снижает аллергические проявления инвазии. Комбинированная терапия позволяет добиться положительного результата при лечении у 80% больных. Снижение эффективности предлагаемого способа лечения может быть обусловлена заменой мебендазола его аналогами, не прошедшими клинического испытания в республике, изменением длительности приёма антигельминтика, его дозировки, а также ибупрофена и «АОК-Se».

Поскольку определение уровня антител не может служить критерием эффективности проводимой терапии, нами предлагается в качестве такого критерия использовать нормализацию кариотипа больного (исчезновение aberrантных наборов хромосом).

При проведении комплексной терапии необходимо учитывать индивидуальную чувствительность больных к мебендазолу и ибупрофену. Противопоказаниями являются язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения, нарушение со стороны системы кроветворения (тромбоцитопения, агранулоцитоз), непереносимость нестероидных противовоспалительных препаратов, беремен-

Возрастная группа	Препарат	Дозировка препарата	Время приема	Длительность курса
3-7 лет	Мебендазол в табл. по 100 мг	1 таблетка 2 раза в день	Внутрирь после еды	14-28 дней
	Ибупрофен в 2% суспензии или в табл. по 200 мг	20 мг/кг массы тела в 3 приема в день	Внутрирь после еды	14-28 дней
	Витаминный антиоксидантный комплекс в табл.	Vit. C – 50 мг, Vit. E – 12,5 мг, β -каротин – 1,5 мг, Se – 5 мкг	Внутрирь после еды	14-28 дней
8-14 лет	Мебендазол в табл. по 100 мг	1 таблетка 2 раза в день	Внутрирь после еды	14-28 дней
	Ибупрофен в табл. по 200 мг	1/2 таблетки 4 раза в день	Внутрирь после еды	14-28 дней
	Витаминный антиоксидантный комплекс в табл.	Vit. C – 50 мг, Vit. E – 12,5 мг, β -каротин – 1,5 мг, Se – 5 мкг	Внутрирь после еды	14-28 дней
Старше 15 лет	Мебендазол в табл. по 100 мг	1 таблетка 3 раза в день	Внутрирь после еды	14-28 дней
	Ибупрофен в табл. по 200 мг	1 таблетка 3 раза в день	Внутрирь после еды	14-28 дней
	Витаминный антиоксидантный комплекс в табл.	Vit. C – 100 мг, Vit. E – 25 мг, β -каротин – 1,5 мг, Se – 10 мкг	Внутрирь после еды	14-28 дней

ность в связи с возможным тератогенным действием мебендазола.

Выводы

1. Предложен способ лечения висцерального токсокароза, который включает назначение мебендазола с ибупрофеном и витаминным антиоксидантным комплексом «АОК-Se».

2. Эффективность терапии предлагается оценивать, помимо общепринятых критериев по показателям нормализации кариотипа больного.

Литература

1. Бекиш Вл.Я., Колмогоров В.И., Бекиш Л.Э. Влияние комбинированной терапии экспериментального токсокароза на состояние генома хозяина и свободнорадикальные процессы в семенниках // Вестник фармации. – 2003. – № 3. – С. 45–51.
2. Бекиш О.-Я.Л. Влияние трихинеллезной инвазии на обмен аскорбиновой кислоты // Здоровоохранение Белоруссии. – 1972. – № 3. – С. 81–82.
3. Бекиш О.-Я.Л. Действие трихинеллезной инвазии и метаболитов трихинелл на хромосомный аппарат соматических клеток человека // Гельминтозоозы – меры борьбы и профилактика. – М.: 1994. – С. 14–16.
4. Бекиш О.-Я.Л., Бухавцова А.Д. Витамины и гельминтозы // Здоровоохранение Белоруссии. – 1964. – № 12. – С. 38–40.
5. Бекиш О.-Я.Л., Озерецковская Н.Н. Влияние противовоспалительных нестероидных средств на течение экспериментального трихинеллеза у белых крыс // Матер. докл. IV Всес. конф. по проблеме трихинеллеза человека и животных. – Ереван, 1985. – С. 66–68.
6. Бекиш О.-Я.Л., Бекиш Вл.Я., Побяржин В.В., Колмогоров В.И. Нарушения в генетическом аппарате соматических и генеративных клеток хозяина, вызванные метаболитами гельминтов // Весці НАН Беларусі. Сер. мед.-біял. навук. News of biomedical science. – 2001. – № 2. – С. 70–74.
7. Гельминтозы, протозоозы, трансмиссивные зооозы, заразные кожные заболевания и инфекции, передаваемые преимущественно половым путем в Республике Беларусь. Информационно - аналитический бюллетень за 2002 г. – Мн.: 2003. – 41 с.
8. Дурнев А.Д., Середин С.Б. Мутагены: скрининг и фармакологическая профилактика воздействий. – М.: Медицина. – 1998. – 328 с.
9. Лысенко А.Я., Владимова М.Г., Кондрашин А.В., Майори Дж. Клиническая паразитология / Под общей ред. А.Я. Лысенко. Руководство. Женева, ВОЗ: 2002. – 752 с.
10. Мак-Грегор Г., Варли Дж. Методы работы с хромосомами животных. – М.: Мир. – 1986. – 268 с.
11. Способ комбинированного лечения токсокароза, включающего специфическую, патогенетическую и антиоксидантную терапию (инструкция по применению). Утв. МЗ Беларуси 7.07.04, рег. № 30-0304. Мн.: 2004.
12. Abdo-Shehada M.N., Herbert I.V. Anthelmintic effect of levamisole, ivermectin, albendazole and fenbendazole on larval *Toxocara canis* infection in mice // Res. Vet. Sci. – 1984. – Vol. 36. – P. 87–91.
13. Clycombe K.J., Meydani S.N. Vitamin E and genome stability // Mutat. Res. Fundam. and Molec. Mech. of Mutagenesis. – 2001. – Vol. 475. – P. 37–45.
14. Collins A.R. Carotenoids and genomic stability // Mutat. Res. Fundam. and Molec. Mech. of Mutagenesis. – 2001. – Vol. 475. – P. 21–28.
15. Cretu C.M., Radulescu S., Popa L., Ristea L.F., Mihailescu P., Ifrim S. Usefulness of specific chemotherapy in human toxocarosis // Acta parasitologica. – 2000. – Vol. 45, № 3. – P. 139.
16. Davies K.J.A. Proteolytic system as secondary antioxidant defenses. In: Cellular antioxidant defense mechanism / Ed. Crow C.K. Boca Raton, FL.: CRC. – 1988. – P. 25–67.
17. El-Bayoumy K. The protective role of selenium on damage and on cancer // Mutat. Res. Fundam. and Molec. Mechanisms of Mutagenesis. – 2001. – Vol. 475. – P. 123–139.
18. El Nassery S., El Naga I.A., El Temsahy M., Helal S. Evaluation of chemotherapeutic effect of ivermectin on *Toxocara canis*. In vivo and in vitro studies // Acta parasitologica. – 2000. – Vol. 45, № 3. – P. 141.
19. Halliwell B. Vitamin C and genomic stability // Mutat. Res. Fundam. and Molec. Mech. of Mutagenesis. – 2001. – Vol. 475. – P. 29–35.
20. Hrckova G., Velebny S., Tomasovicova O., Obwaller A. Treatment of larval toxocarosis with fenbendazole incorporated into “stealth” liposomes and glucan // Acta parasitologica. – 2000. – Vol. 45, № 3. – P. 139.
21. Irigoyen J.A., Sanchez C.J.S. Toxocarosis: a cause of hyper IgE and eosinophilia. Invest // Allergol. Clin. Immunol. – 1995. – Vol. 5. – P. 232–234.
22. Jeleva R., Todorov T., Boeva V. Toxocarosis in children: clinical characteristics and therapeutic approach // Acta parasitologica. – 2000. – Vol. 45, № 3. – P. 139–140.
23. Malafiej E., Spiewak E. The significance of the level of antibodies in the evaluation of the effects of treatment of toxocarosis // Wiad. Parazytol. – 2001. – Vol. 47, № 4. – P. 805–810.
24. Marczynska M. Przebieg kliniczny i leczenie toksokarozy u dzieci // Pol. Merk. Lek. – 1996. – Vol. 6. – P. 377–378.
25. Morris P.D., Katerndahl D.A. Human toxocarosis // Postgraduate Medicine. – 1987. – Vol. 81. – P. 263–267.
26. Pawlowski Z.S. Toxocarosis in humans: treatment dilemma // Acta parasitologica. – 2000. – Vol. 45, № 3. – P. 139.
27. Rasmussen M., Dirdal M., Birkebaek N.H. Covert toxocarosis in child treated with low-dose diethylcarbamazine // Acta Pediatrica. – 1993. – Vol. 82. – P. 116–118.
28. Sturchler D., Schubarth P., Gualzata M., Gottstein B., Oetli A. Thiabendazole vs. albendazole in treatment of toxocarosis: a clinical trial // Ann. Trop. Med. Parasitol. – 1989. – Vol. 83. – P. 473–478.

Поступила 10.12.2004 г.

Принята в печать 30.12.2004 г.