

На правах рукописи

ЕВДОКИМОВА

Татьяна Анатольевна

КЛИНИЧЕСКАЯ И ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА
БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ, ПРОТЕКАЮЩЕЙ НА ФОНЕ
ОПИСТОРХОЗНОЙ ИНВАЗИИ

14.00.09 – педиатрия

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени кандидата
медицинских наук

Томск – 2002

Работа выполнена в Сибирском государственном медицинском университете и
Центральной научно – исследовательской лаборатории

Научный руководитель: доктор медицинских наук,
профессор Огородова Л.М.

Официальные оппоненты: доктор медицинских наук,
профессор, Матвеева Л.А.

кандидат медицинских наук
Степаненко Н.П.

Ведущая организация: Иркутский государственный медицинский университет
(г. Иркутск)

Защита состоится « » 2002 г. в «___» часов на заседании диссертационного
совета Д 208.096.02 при Сибирском государственном медицинском
университете по адресу : 634050, г.Томск, Московский тракт,2.

С диссертацией можно ознакомиться в научно-медицинской библиотеке
Сибирского государственного медицинского университета (634050, г.Томск,
пр. Ленина 107).

Автореферат разослан “ 18 “ мая 2002 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук, профессор

Тюкалова Л.И.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. В последние десятилетия отмечается значительное увеличение распространенности бронхиальной астмы (БА) среди детей в большинстве стран мира, в том числе и в России (Лусс Л.В., 2001; Геппе Н.А., 2001; Кандюрина Е.Г., 2001). В связи с этим первичная и вторичная профилактика данного заболевания, а также совершенствование методов диагностики и лечения являются важнейшими задачами современной медицины (Чучалин А.Г., 1999; Огородова Л.М., 1999; Смоленов И.В., 2001; Peat J.K., 1993).

Основой современных представлений о патогенезе бронхиальной астмы является признание ключевой роли воспаления, развивающегося в бронхиальном дереве (Barnes P.J., 1999; Holgate S.T., 1999). Согласно этим взглядам, бронхиальная астма определяется как хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей, в котором принимают участие многие клетки: тучные, эозинофилы и Т-лимфоциты. Воспалительная реакция является итогом взаимодействия медиаторов и цитокинов, секретированных резидентными и инфильтрирующими клетками. В большинстве случаев астма у детей является первично аллергическим заболеванием, что обуславливает ее развитие и манифестацию преимущественно через IgE-зависимый механизм (Балаболкин И.И., 1998; Ревякина В.А., 1999; Laitinen T., 1997; Bierman C.W., 1998).

Бронхиальная астма относится к мультифакториальным заболеваниям. Ее развитие контролируется многочисленными генетическими и внешнесредовыми факторами (Пузырев В.П., 1998; Postma D.S., 1995; Cookson W., 1997). Совокупное действие данных факторов реализуется на уровне основных механизмов болезни – хронического воспаления и бронхиальной гиперреактивности и обуславливает многообразие клинических форм астмы (Duffy D.L., 1998; Barnes P.J., 1999).

Регион Западной Сибири - самый обширный мировой очаг описторхоза (Лепехин А.В., 1997; Ильинских Н.Н.,1998). Описторхоз – паразитарное заболевание, вызываемое трематодой *Opisthorchis felinus*, паразитирующей в желчевыделительной системе человека. В процессе жизнедеятельности описторхисы оказывают на организм механическое, аллергическое и нейрогенное воздействие (Ахрем – Ахремович Р.М., 1954; Яблоков Д.Д., 1980; Павлов Б.А., 1990; Бронштейн А.М.,1999), модифицируя течение хронических заболеваний. Именно аллергической перестройке организма, возникающей в результате сенсибилизации его продуктами распада и обмена веществ паразитов, отводится ведущая роль в патогенезе описторхоза (Плотников Г.Ф., 1982; Гиновкер А.Г., 1985; Озерецковская Н.Н.,2000).

Стимуляция активности Th2 -лимфоцитов при гельминтозах осуществляется растворимыми метаболитами и компонентами кутикулы инвазионных личинок паразитов. Преобладание активности популяции Th2 в ответ на аллергены характерно и для атопической бронхиальной астмы. Исследования сочетанного действия этих двух индукторов экспансии популяции Th2 дают неоднозначные результаты (Lynch N.R., 1998; Goldblatt J, 1999).

Эволюционной основой иммунного ответа при гельминтозах является продукция IgE антител и активация ими клеток - эффекторов: тучных клеток и эозинофилов (Стрелис А.К. и др., 1988; Jarret E., 1999; Holt P.G.,2000). Эозинофилия - маркер аллергических заболеваний, при этом для острой фазы гельминтозов также характерна выраженная эозинофильная реакция крови. В процессе развития воспаления эозинофилы проникают из кровеносного русла в ткани под влиянием факторов хемотаксиса эозинофилов, высвобождаемых тучными клетками, а также уже мигрировавшими эозинофилами (Берестецкий А.Б., 1997; Kita H., 1996). Проникнув в легкие, эозинофилы вырабатывают медиаторы и ферменты, усиливающие обструкцию бронхов, и таким образом участвуют в формировании бронхиальной гиперреактивности (Barnes P.J.,

1999). Не исключено, что наблюдаемая при гельминтозах эозинофилия через участие в IgE- опосредованных реакциях также может привести к формированию гиперреактивности бронхов и развитию бронхиальной астмы (Lynch N.R., 1998).

В связи с вышесказанным очевидной становится проблема патогенетического влияния сопутствующей описторхозной инвазии на течение atopического воспаления при бронхиальной астме в эндемичном по описторхозу очаге.

Цель работы: установить особенности клинического течения бронхиальной астмы у детей, протекающей на фоне описторхоза, путем изучения сочетанных механизмов atopического воспаления при этих заболеваниях.

Задачи:

1. Провести сравнительную оценку клинических симптомов бронхиальной астмы у детей с описторхозной инвазией и без нее с позиции современной концепции болезни.
2. Изучить особенности маркеров atopического воспаления у больных бронхиальной астмой и описторхозом (Ig E, ИЛ – 4, ИЛ – 5, ЭНС, ЭИМ, ФНО - α , ИФ - γ , БГР).
3. Оценить динамику клинико – функциональных показателей, уровней медиаторов аллергического и эозинофильного воспаления после проведения дегельминтизации у пациентов с сочетанной патологией.
4. Представить концепцию по вкладу описторхоза в клиническое течение и воспалительный ответ при atopической бронхиальной астме.

Научная новизна

Уточнены особенности клинического течения atopической бронхиальной астмы на фоне хронической описторхозной инвазии у детей с позиции новой концепции болезни. Доказано, что сопутствующая описторхозная инвазия приводит к неконтролируемому течению астмы у детей.

Впервые изучена изменчивость маркеров аллергического воспаления: Ig E, ИЛ – 4, ИЛ – 5, ЭНС, ЭИМ, ФНО - α , ИФ - γ и БГР при бронхиальной астме, сочетанной с хроническим описторхозом, у детей до и после дегельминтизации. Установлен однонаправленный характер иммунопатологического ответа у пациентов с бронхиальной астмой, бронхиальной астмой, протекающей на фоне описторхоза, и хроническим описторхозом. Показано, что описторхоз вносит существенный вклад в механизмы воспаления у больных атопической бронхиальной астмой, снижая его активность и уровень бронхиальной гиперреактивности.

Установлено, что дегельминтизация отменяет протективный эффект хронической описторхозной инвазии на воспаление при атопической бронхиальной астме у детей.

Практическая значимость

Проведенное исследование свидетельствует о необходимости раннего от момента диагностики описторхоза назначения антигельминтной терапии больным с бронхиальной астмой, сочетанной с хроническим описторхозом, для достижения контроля над астмой. Ввиду повышения активности воспалительных маркеров (прогрессирования воспаления) на фоне дегельминтизации обязательным является одновременное применение адекватной базисной терапии бронхиальной астмы у этих пациентов.

Установлены клинические особенности течения астмы в Томской области, связанные с низким уровнем бронхиальной гиперреактивности у больных бронхиальной астмой, протекающей на фоне описторхозной инвазии.

Положения, выносимые на защиту:

1. Бронхиальная астма, протекающая на фоне хронической описторхозной инвазии, характеризуется нестабильным клиническим течением. Непрерывно – рецидивирующее течение астмы у этих пациентов

обусловлено сопутствующей патологией желудочно – кишечного тракта и гепатобилиарной системы.

2. Наличие сопутствующей описторхозной инвазии ассоциировано с низкой активностью цитокинового воспаления у больных атопической бронхиальной астмой. Проведение антигельминтной терапии приводит к достоверному повышению уровня иммунологических (ИЛ – 4, ИЛ – 5, ФНО - α , ИФ - γ) и клинических (БГР и ЭИМ) маркеров воспаления.
3. Дегельминтизация у больных атопической бронхиальной астмой, сочетающейся с хроническим описторхозом, является необходимой для достижения контроля над астмой и должна осуществляться в ранние сроки от момента диагностики данного паразитоза. Антигельминтная терапия проводится по стандартной схеме в периоде ремиссии бронхиальной астмы и не вызывает нежелательных лекарственных явлений.

Апробация

Материалы диссертации были представлены в виде докладов и обсуждены на конференции “Современные проблемы фундаментальной и клинической медицины” (Томск,1999), конкурсе молодых ученых и специалистов (Томск,2000), Международном конгрессе молодых ученых и специалистов (Томск,2000), конференции “Фундаментальные науки и прогресс клинической медицины” (Москва,2001), конференции “Актуальные проблемы инфектологии и паразитологии” (Томск,2001), Международном конгрессе молодых ученых и специалистов (Томск,2001), Международном конгрессе молодых ученых и специалистов (Томск,2002), на теоретическом семинаре ЦНИЛ (Томск, 2002).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 15 печатных работ, из них 1 статья в центральной печати.

Структура и объем работы. Диссертация изложена на 149 страницах, иллюстрирована 21 таблицей и 20 рисунками, состоит из введения, обзора

литературы, материалов и методов, результатов собственных исследований, обсуждения результатов, выводов, практических рекомендаций, приложения и указателя литературы который включает 64 отечественных и 127 зарубежных источников.

ОБЪЕМ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследовано 150 детей в возрасте от 6 до 16 лет (83 мальчика, 67 девочек). Пациенты наблюдались в течение 1998 – 2001 гг. на базе областного детского центра клинической иммунологии и аллергологии (Областная детская больница, г. Томск). Оценка клинического течения астмы проводилась у больных, страдающих атопической формой бронхиальной астмы (n = 80 чел.), которые были разделены на две группы в зависимости от наличия (БАО, n = 40 чел.) или отсутствия (БА, n = 40 чел.) описторхозной инвазии. Клиническое картина описторхоза изучалась в группе детей, имеющих хроническое течение данного паразитоза при одновременном отсутствии аллергических заболеваний (ХО, n = 40 чел.). Также в этих группах проводилось определение маркеров аллергического воспаления и их динамики через 6 месяцев после антигельминтной терапии. Контрольную группу составили 30 практически здоровых детей того же возраста, не имеющих аллергических заболеваний и гельминтозов.

Методы исследования

Клиническое обследование

У пациентов с бронхиальной астмой проведено комплексное изучение анамнеза жизни и заболевания на основе анкетирования. Оценка клинических симптомов проведена с использованием бальной системы. Диагноз бронхиальной астмы устанавливался в соответствии с классификацией, утвержденной МЗ РФ 19.11.97 г. Указанием № 6779 "О введении

национальной программы “Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика” и с проектом GINA.

Диагноз хронической описторхозной инвазии устанавливался в соответствии с классификацией Дроздова В.Н.,1982. Обнаружение описторхисов проводилось путем 3-х кратного копрологического исследования по методу Като и/или исследования дуоденального содержимого. Определение интенсивности инвазии не проводилось, поскольку существуют работы доказывающие отсутствие коррелятивной связи между числом описторхисов в печени и количеством яиц в дуоденальном содержимом и фекалиях инвазированного человека (Бычков В.Г., 1993; Бронштейн А.М., 1997).

Аллергологическое обследование

Для проведения кожных аллергопроб использовались стандартные наборы ПО «Биомед» (Москва) и «ImmunoТек» (Испания). Скарификационные кожные пробы проведены с бытовыми и эпидермальными аллергенами, prick-тесты - с пыльцевыми. Результаты проб оценивались полуколичественным методом.

Функциональное обследование

Всем больным проводилось определение функции внешнего дыхания. Процедуру выполняли по стандартной методике (анализ кривой поток-объем и показателей спирометрии) на аппарате Master Lab Pro («Эрих Йегер», Германия). Степень реактивности дыхательных путей оценивали при помощи провокационного теста с метахолином при исходных значениях ОФВ₁, превышающих 75% от должных величин. Диапазон концентраций раствора составил 0,25-32,0 мг/мл. Тест проводили дозовым методом с помощью APS системы с небулайзером DeVILBISS. Результаты выражались как концентрация метахолина, вызывающая 20% падение ОФВ₁ (PC20). PC20 вычисляли методом линейной интерполяции по общепринятой формуле (Juniper E.F.,1991; Sterk P.J. et al., 1993). Диагностически значимой в отношении бронхиальной астмы

считалась PC20 < 8 мг/мл. Измерение пиковой скорости выдоха (ПСВ) проводилось при помощи пикфлоуметра «Минирайт» стандартной модификации 2 раза в день.

Специальные методы обследования

Иммунологические – измерение уровня общего сывороточного Ig E (“Veda-Lab”, Франция); ИЛ-4 и ИЛ-5 (“Cytelisa”, США); ФНО - α (“Протеиновый контур”, Санкт - Петербург) и ИФ- γ (“Cytelisa”, США) было проведено с помощью твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием стандартных наборов в соответствии с рекомендациями производителя.

Определение количества эозинофилов в мазках – отпечатках со слизистой носа (Матвеева Л.А.,1993) и в индуцированной мокроте (Авдеев С.Н.,1998).

Лечение

Все пациенты, страдающие атопической бронхиальной астмой, получали базисную противовоспалительную терапию в соответствии с Национальной программой “Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика”.

Антигельминтная терапия проводилась по стандартной схеме препаратом Бильтрицид (Bayer AG, Германия) из расчета 60 мг/кг в три приема в течение суток в условиях стационара областной детской больницы г. Томска.

Статистическую обработку полученных результатов проводили при помощи пакета программ “Statistica for Windows 5.0”. Данные представлены в виде $X \pm SE$, где X – среднее арифметическое, SE – ошибка среднего. Для оценки различия средних в попарно несвязанных выборках применяли U-критерий Манна-Уитни, в связанных – критерий Вилкоксона. Для сравнения показателей в трех несвязанных группах проводили дисперсионный анализ ANOVA Крускала-Уэллеса.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

1. Клиническое значение хронического описторхоза для детей, больных атопической бронхиальной астмой

При изучении анамнестических данных у больных бронхиальной астмой ($n = 80$) была выявлена отягощенность аллергологического анамнеза (атопический дерматит, аллергический ринит, крапивница) у 42 чел. (52,5 %). У большей части больных имела место отягощенность по линии матери – 52 чел. (65 %). Более ранний дебют астмы был зафиксирован у пациентов с отягощенностью по аллергическим заболеваниям со стороны отца 28 чел. (35 %). У этих пациентов манифестация астмы зарегистрирована в возрасте 3,4 года, тогда как у больных с отягощенным аллергоанамнезом по материнской линии возраст начала заболевания составил 4,7 лет. Обследуемые группы были сопоставимы по продолжительности заболевания астмой (для изолированной бронхиальной астмы - $5,8 \pm 1,7$ лет; для бронхиальной астмы сочетанной с описторхозом - $6,2 \pm 1,3$ года). Среди обследованных детей с астмой преобладали мальчики – 29 чел. (72,5 %) в группе с изолированным течением астмы и 22 чел. (55 %) в группе бронхиальной астмой на фоне описторхоза (табл.1). Такое соотношение характерно для структуры атопической патологии в детском возрасте (Геппе Н.А., 2001). В группе с хроническим описторхозом преобладали девочки 26 чел. (65 %) (табл.1). Наибольшее количество больных описторхозом детей отмечено в возрасте от 6 до 13 лет, что соответствует данным литературы (Балашева И.И., Миронова З.Г., 1990). Длительность описторхозной инвазии у пациентов с бронхиальной астмой на фоне описторхоза составила $2,4 \pm 1,1$ лет; в группе с хроническим описторхозом – $3,7 \pm 0,8$ лет. У 12 пациентов (30 %) с хроническим описторхозом отмечена отягощенность раннего аллергологического анамнеза (пищевая аллергия до 1 года); наследственный анамнез по гастродуоденальной патологии был отягощен у 4 больных (10 %). На момент обследования на

диспансерном учете у гастроэнтеролога состояло 12 пациентов (30 %) с хроническим описторхозом. Ни один из вошедших в исследование пациентов с бронхиальной астмой, сочетанной с описторхозом, не состоял на учете по поводу описторхозной инвазии.

Таблица 1

Сравнительная характеристика обследованных пациентов, чел.

Диагноз	Распределение по полу	
	муж	жен
Бронхиальная астма (n = 40)	29	11
Бронхиальная астма + описторхоз (n = 40)	22	18
Хронический описторхоз (n = 40)	14	26
Контроль (n = 30)	18	12
Всего	83	67

Сравнительная клиническая характеристика пациентов, больных изолированной бронхиальной астмой и бронхиальной астмой, сочетанной с описторхозом, показала, что в случае сопутствующей описторхозной инвазии течение бронхиальной астмы является неконтролируемым (табл.2). Так, для пациентов с бронхиальной астмой и описторхозом выявлена большая частота дневных и ночных симптомов (соответственно $8,0 \pm 0,2$ в месяц; $3,3 \pm 0,5$ в неделю) в сравнении с больными бронхиальной астмой ($6,2 \pm 0,3$ в месяц; $1,6 \pm 0,7$ в неделю). Использование бронхолитиков составило в группе больных с бронхиальной астмой, сочетанной с описторхозом - $1,1 \pm 0,07$ доз в сутки (при

бронхиальной астме – $0,7 \pm 0,02$ дозы в сутки), что характеризует кратность симптомов бронхиальной астмы, требующих применения неотложной терапии. Для пациентов с сочетанной патологией были характерны более частые обострения астмы ($3,3 \pm 0,05$ раз в год) по сравнению с группой больных изолированной бронхиальной астмой ($2,4 \pm 0,03$ раза в год).

Таблица 2

Характеристика клинико – функциональных показателей у больных бронхиальной астмой и бронхиальной астмой, сочетанной с описторхозом

Критерии	Бронхиальная астма, n = 40	Бронхиальная астма + описторхоз, n = 40
Дневные симптомы (число/месяц)	$6,2 \pm 0,3$	$8,0 \pm 0,2$
Ночные симптомы (число/неделю)	$1,6 \pm 0,7$ *	$3,3 \pm 0,5$
Потребность в бронхолитиках (доз/сутки)	$0,7 \pm 0,02$	$1,1 \pm 0,07$
Частота обострений (число/год)	$2,4 \pm 0,03$	$3,3 \pm 0,05$
Частота госпитализации (число/год)	$1,2 \pm 0,7$	$2,0 \pm 1,2$

Примечание: * - $p < 0,05$ для бронхиальной астмы по сравнению с бронхиальной астмой на фоне описторхоза

Было установлено, что появление симптомов астмы в группе пациентов инвазированных описторхисами ассоциировано с симптомами сопутствующей патологии желудочно – кишечного тракта и гепатобилиарной системы. Для выявления причин неконтролируемого течения бронхиальной астмы у больных с сочетанной патологией были проанализированы патологические изменения желудочно – кишечного тракта и гепатобилиарной системы в обследуемых группах пациентов (табл.3).

Характеристика сопутствующей патологии желудочно – кишечного тракта и гепатобилиарной системы у обследованных пациентов

Заболевания	Бронхиальная астма (n = 40)	Бронхиальная астма + описторхоз (n = 40)	Хронический описторхоз (n = 40)
Хронический гастродуоденит	10 (25 %)	28 (70 %)	24 (60 %)
Хронический холецистит	7 (17,5 %)	14 (35 %)	22 (55 %)
Дискинезия желчевыводящих путей	21 (52,5 %)	37 (92,5 %)	40 (100 %)
Наличие гастроэзофагального рефлюкса	2 (5 %)	18 (45 %)	10 (25 %)

Проведенное обследование выявило наличие хронического гастродуоденита у 70 % больных бронхиальной астмой на фоне описторхоза (при изолированном течении астмы – 25 %), дискинезии желчевыводящих путей - у 92,5 % (при астме – 52,5 %), хронического холецистита – у 35 % (при бронхиальной астме - 17,5 %). Гастроэзофагальный рефлюкс был обнаружен у 45 % пациентов с сочетанным течением астмы и описторхоза (при бронхиальной астме – 5 %), лечение которого в рамках данной работы приводило к клиническому улучшению течения бронхиальной астмы. По данным ряда авторов гастроэзофагальный рефлюкс может быть одним из механизмов формирования и прогрессирования бронхиальной астмы у детей (Hughes R., 2000). Как было показано в ряде работ, бронхорасширяющая терапия, применяемая при астме, снижает тонус нижнего пищеводного сфинктера и может вызвать ятрогенный гастроэзофагальный рефлюкс (Allen C.,1998; Bengtsson U.,1999; Stein M. et al.,1999).

Что касается пациентов с описторхозом, то при клиническом обследовании этой группы в 100 % случаев выявлена дискинезия желчевыводящих путей; хронический холецистит - у 55 % больных; хронический гастродуоденит - у 60 %. Гастроэзофагальный рефлюкс установлен у 25 % обследованных пациентов данной группы. Его частота была почти в два раза ниже, чем у больных бронхиальной астмой, сочетанной с описторхозом.

Таким образом, в результате клинического обследования продемонстрировано неконтролируемое течение бронхиальной астмы в группе пациентов инвазированных описторхисами. Установлена более высокая частота гастроэзофагального рефлюкса у больных бронхиальной астмой, протекающей на фоне описторхоза в сравнении с больными бронхиальной астмой и хроническим описторхозом. Наличие гастроэзофагального рефлюкса является одним из факторов, приводящих к непрерывно – рецидивирующим симптомам астмы у пациентов с сочетанной патологией.

2. Влияние хронического описторхоза на механизмы воспаления при атопической бронхиальной астме у детей

Для оценки вклада хронического описторхоза в воспаление при бронхиальной астме было проведено сравнение изучаемых показателей (Ig E, ИЛ – 4, ИЛ – 5, ЭНС, ЭИМ, ФНО - α , ИФ - γ) между группами больных бронхиальной астмой, астмой на фоне описторхоза и хроническим описторхозом. В группе больных хроническим описторхозом выявлено достоверное повышение всех изучаемых показателей в сравнении с контролем. Это свидетельствует о том, что иммунопатологический ответ у данной группы больных характеризуется Th2 – цитокиновым профилем. Аналогичный характер иммунопатологического ответа был получен в группах пациентов с бронхиальной астмой и астмой в сочетании с описторхозом (рис.1,2).

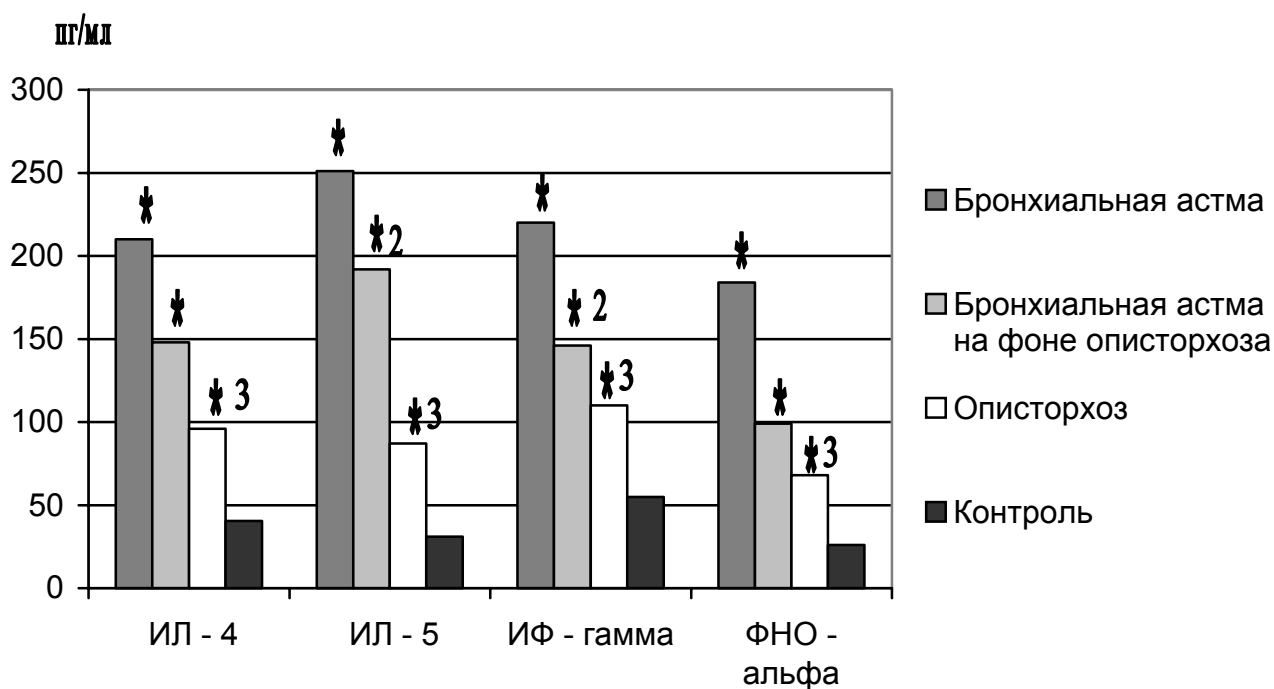
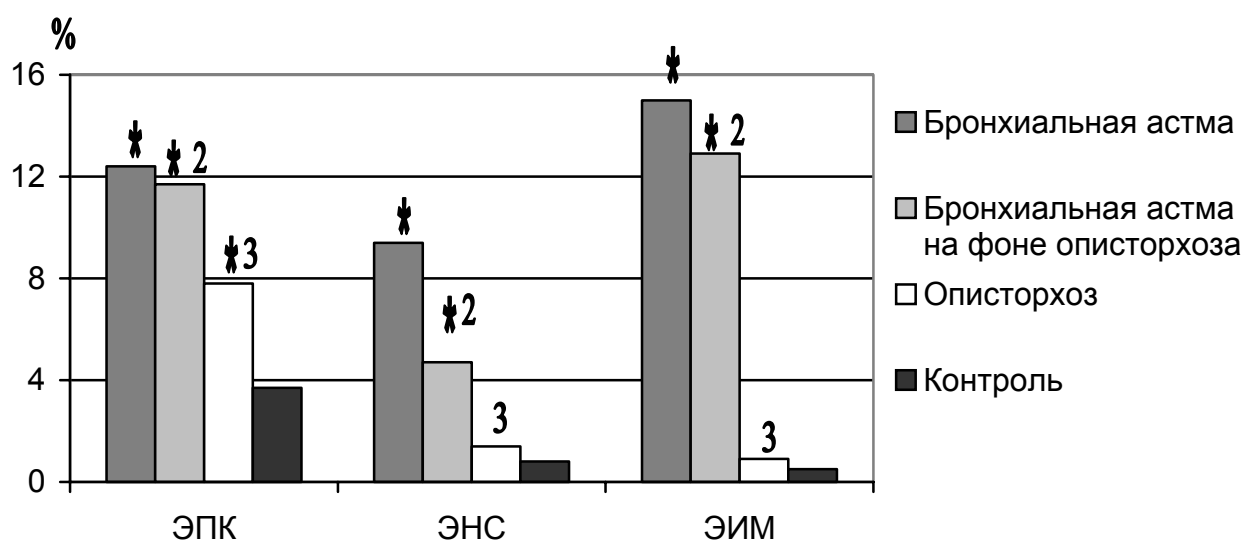


Рис.1. Исходный уровень маркеров воспаления у обследованных пациентов

Примечание : *- $p < 0,05$ для всех групп по сравнению с контролем;

- 1 - $p < 0,05$ для бронхиальной астмы по сравнению с бронхиальной астмой на фоне описторхоза;
- 2 - $p < 0,05$ для бронхиальной астмы, сочетанной с описторхозом, по сравнению с хроническим описторхозом;
- 3 - $p < 0,05$ для хронического описторхоза по сравнению с бронхиальной астмой.

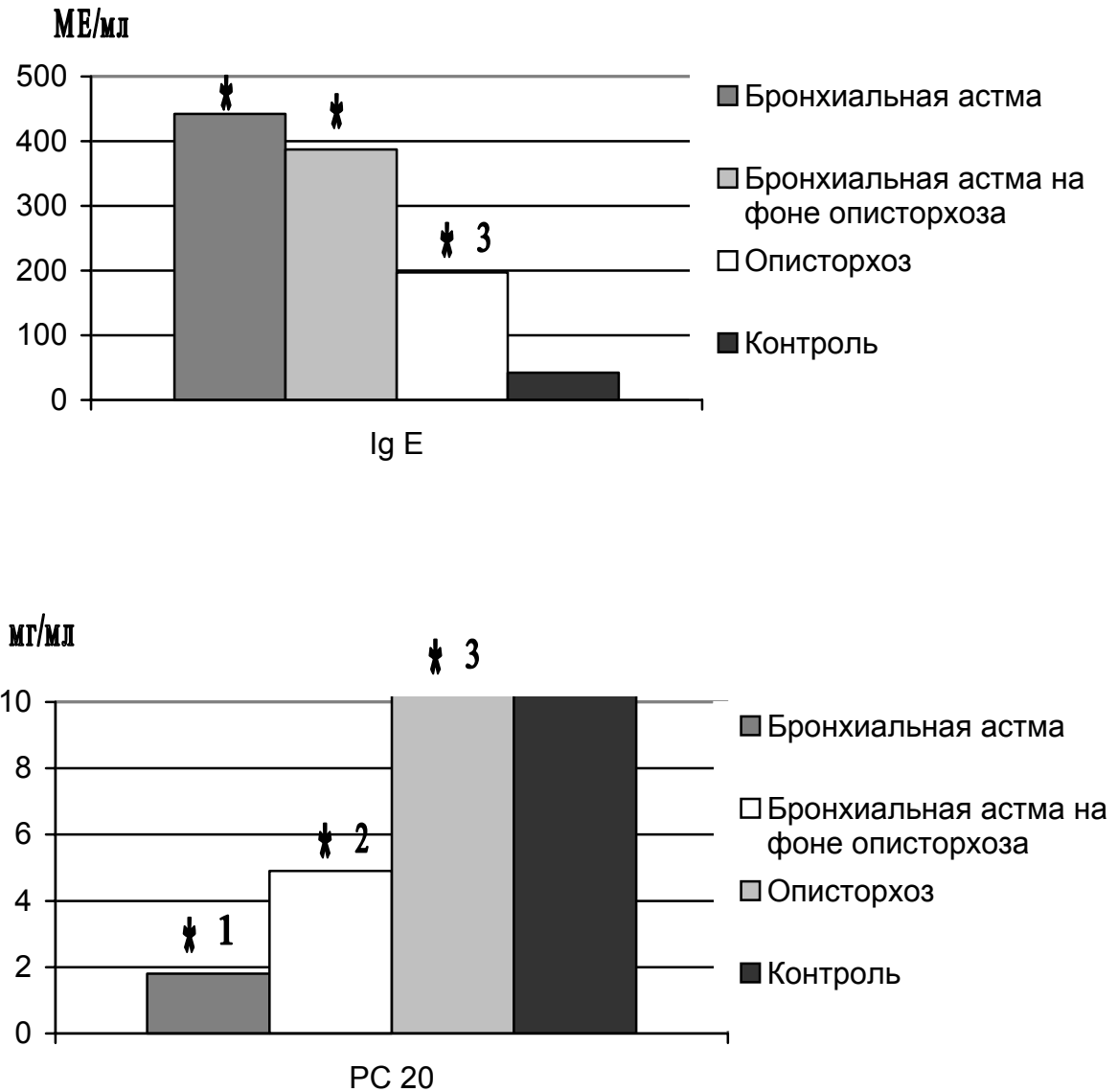


Рис.2. Исходный уровень Ig E и бронхиальной гиперреактивности (PC 20) у обследованных пациентов

- Примечание : *- $p < 0,05$ для всех групп по сравнению с контролем;
- 1 - $p < 0,05$ для бронхиальной астмы по сравнению с бронхиальной астмой на фоне описторхоза;
 - 2 - $p < 0,05$ для бронхиальной астмы, сочетанной с описторхозом, по сравнению с хроническим описторхозом;
 - 3 - $p < 0,05$ для хронического описторхоза по сравнению с бронхиальной астмой.

Самый высокий уровень маркеров воспаления установлен при изолированном течении бронхиальной астмы. Самый низкий – у пациентов с хроническим описторхозом. Изучаемые показатели у больных бронхиальной астмой, сочетанной с описторхозом, были выше, чем при изолированном течении хронического описторхоза, но имели более низкие значения, чем у пациентов с изолированной бронхиальной астмой ($p > 0,05$). При этом уровень РС 20 у больных бронхиальной астмой, сочетанной с описторхозом, был достоверно выше по отношению к показателям пациентов с астмой, что подтверждает меньшую активность воспаления в группе больных бронхиальной астмой, инвазированных описторхисами.

Для формирования патогенетически однородных выборок дальнейший статистический анализ маркеров воспаления проводился у пациентов каждой группы, имеющих уровень ИЛ – 4 больше 40 пг/мл. Таких пациентов было 24 чел. при бронхиальной астме, 28 чел. – при астме на фоне описторхоза и 25 чел. при хроническом описторхозе. В результате получено достоверное различие для больных изолированной бронхиальной астмой и бронхиальной астмой, сочетанной с описторхозом, по следующим показателям: ЭИМ, ИЛ – 5, ФНО - α , ИФ - γ (рис.3). Причем тенденции, выявленные при анализе общей выборки, сохранялись. А именно: наиболее высокая активность воспаления отмечалась у пациентов с бронхиальной астмой, наименьшая – при хроническом описторхозе. Уровень маркеров при астме с описторхозом был достоверно ниже, чем при изолированной бронхиальной астме. Значения Ig E были сопоставимы между данными группами больных (рис.4).

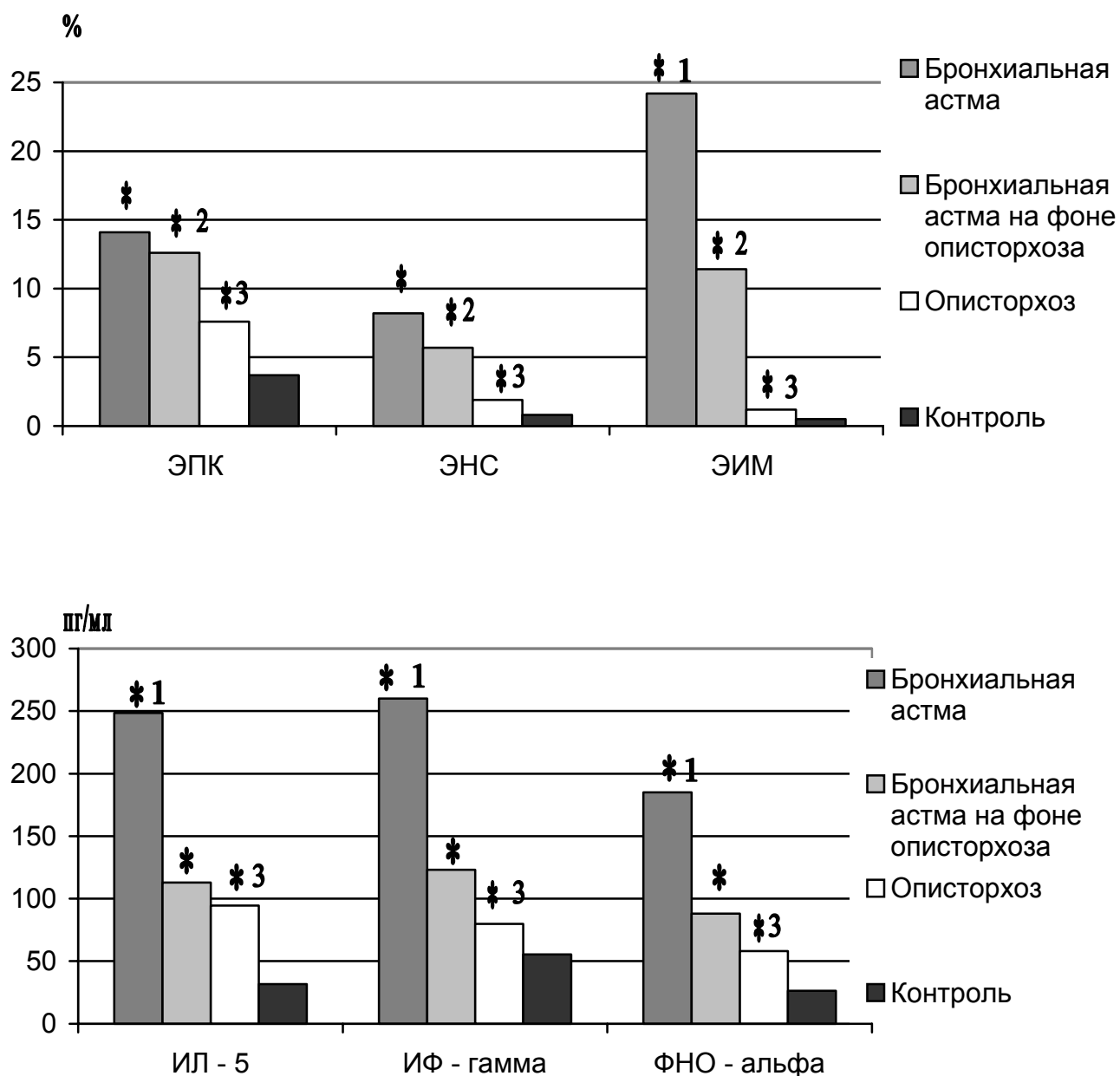


Рис.3. Уровень маркеров воспаления у обследуемых пациентов при значениях ИЛ – 4 более 40пг/мл

Примечание : *- $p < 0,05$ для всех групп по сравнению с контролем;

- 1 - $p < 0,05$ для бронхиальной астмы по сравнению с бронхиальной астмой на фоне описторхоза;
- 2 - $p < 0,05$ для бронхиальной астмы, сочетанной с описторхозом, по сравнению с хроническим описторхозом;
- 3 - $p < 0,05$ для хронического описторхоза по сравнению с бронхиальной астмой.

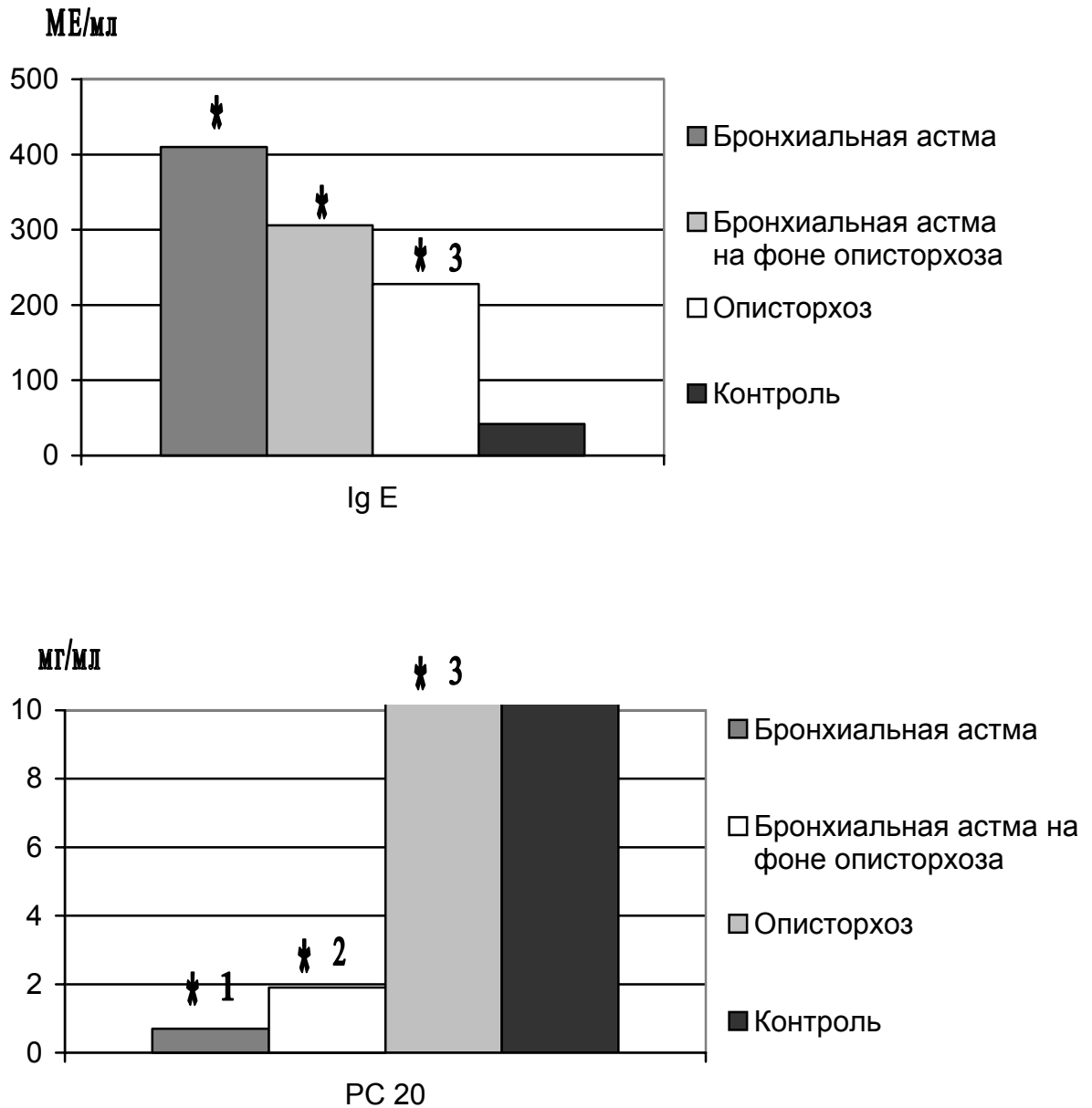


Рис. 4. Уровень Ig E и бронхиальной гиперреактивности (PC 20) у обследованных пациентов при значениях ИЛ – 4 более 40пг/мл

- Примечание : *- $p < 0,05$ для всех групп по сравнению с контролем;
- 1 - $p < 0,05$ для бронхиальной астмы по сравнению с бронхиальной астмой на фоне описторхоза;
 - 2 - $p < 0,05$ для бронхиальной астмы, сочетанной с описторхозом, по сравнению с хроническим описторхозом;
 - 3 - $p < 0,05$ для хронического описторхоза по сравнению с бронхиальной астмой.

Также установлено различие по уровню РС 20 с достоверно большими значениями у пациентов с бронхиальной астмой в сочетании с описторхозом ($1,9 \pm 1,1$) по сравнению с больными изолированной бронхиальной астмой ($0,7 \pm 0,05$) (рис.4), что свидетельствует о взаимосвязи выявленных особенностей воспаления и клинической характеристики течения бронхиальной астмы у пациентов, страдающих хроническим описторхозом.

Таким образом, в результате выполненного исследования была показана протективная роль описторхозной инвазии в воспалении при бронхиальной астме, что подтверждается также клиническими показателями - снижением бронхиальной гиперреактивности и уровня ЭИМ у больных бронхиальной астмой, сочетанной с описторхозом. Это соответствует положениям «гигиенической гипотезы» (Holt P.G.,1999; Martinez F.D.1999), которая декларирует предотвращение развития atopических заболеваний у лиц, инфицированных гельминтами, путем возможной индукции противовоспалительных цитокинов, например ИЛ – 10 (Biggelaar A.H.J., 2000).

3. Динамика клинических симптомов и параметров воспаления при бронхиальной астме, сочетанной с описторхозом, на фоне противоописторхозной терапии

Оценка течения бронхиальной астмы после проведения дегельминтизации проводилась в группе больных с бронхиальной астмой, сочетанной с описторхозом ($n = 31$ чел.), у которых при контрольном обследовании через 6 месяцев не были выявлены яйца описторхисов. При количественной оценке симптомов астмы и показателей пикфлоуметрии до и после противоописторхозной терапии обнаружена достоверная разница по следующим критериям: количество дневных, ночных симптомов и частоты использования β_2 -агонистов короткого действия (рис.5). Также было отмечено снижение частоты обращений за неотложной помощью по поводу обострений астмы после лечения в три раза по сравнению с исходными значениями.

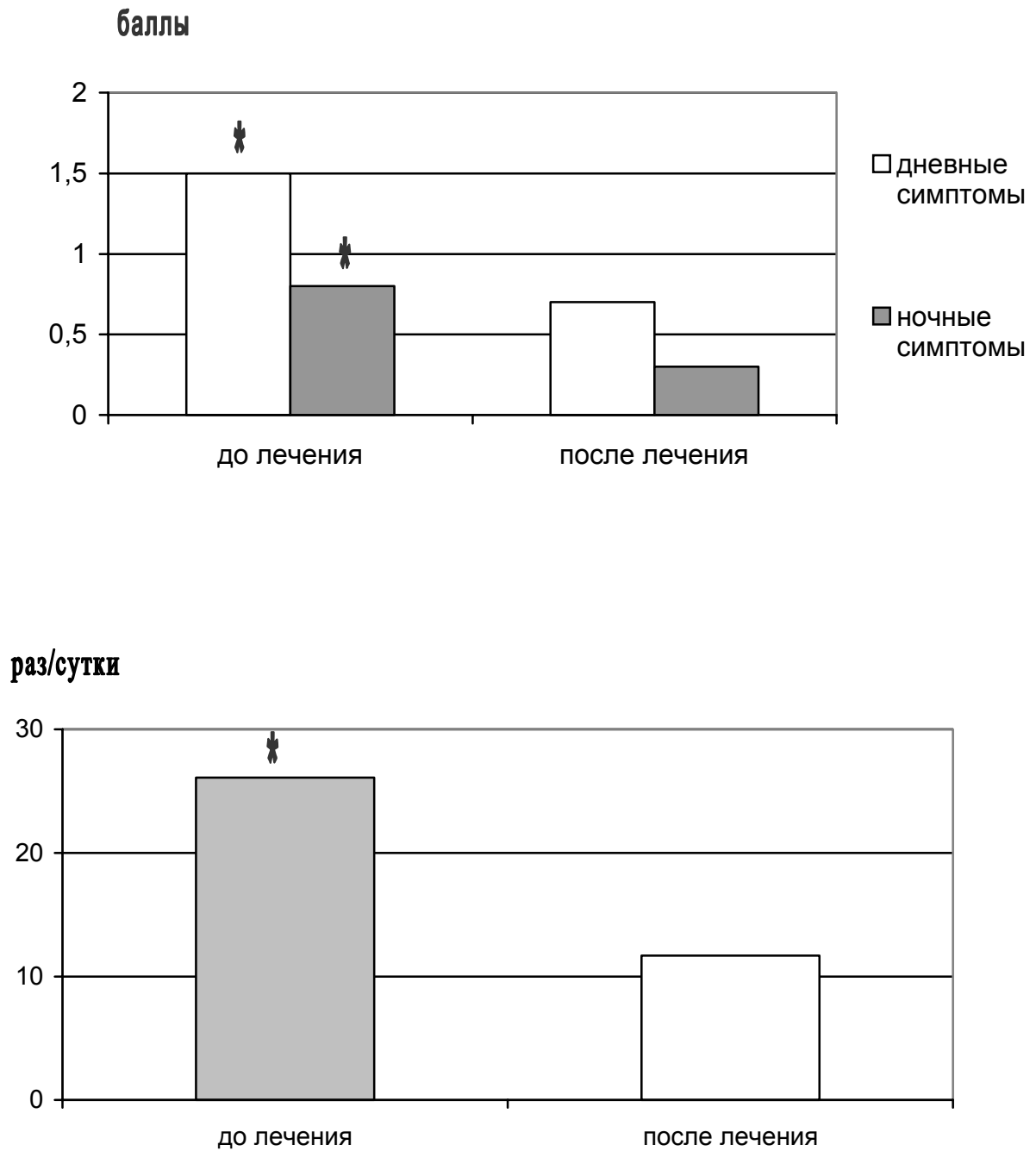


Рис.5. Динамика дневных, ночных симптомов и частоты использования β_2 - агонистов на фоне антигельминтной терапии у больных бронхиальной астмой, сочетанной с описторхозом

Примечание: * - $p < 0,05$ до лечения по сравнению с после лечения

Динамическое наблюдение за пациентами показало, что повторное появление симптомов со стороны желудочно – кишечного тракта и гепатобилиарной системы при бронхиальной астме, сочетанной с описторхозом, наблюдалось в среднем через $3,4 \pm 0,8$ месяца после лечения описторхоза, тогда как у больных с описторхозом - уже через $2,2 \pm 0,3$ месяца. Известно, что после лечения хронического описторхоза развивается резидуальная фаза, характеризующаяся появлением симптомов обострения заболеваний желудочно – кишечного тракта и гепатобилиарной системы, а иногда и их прогрессированием (Яблоков Д.Д.,1980; Бронштейн А.М.,1998). Как показывают результаты исследования, появление симптомов резидуальной фазы находилось в прямой зависимости от длительности предшествовавшей описторхозной инвазии, и наиболее раннее появление симптомов со стороны желудочно – кишечного тракта и гепатобилиарной системы ($1,3 \pm 0,2$ месяцев) отмечалось у пациентов с длительностью установленной паразитарной инвазии более трех лет.

Что касается катамнеза бронхиальной астмы, то было установлено, что течение данного заболевания после дегельминтизации значительно зависело от наличия адекватной базисной терапии астмы. Так, у 19 пациентов с бронхиальной астмой, сочетанной с описторхозом, получавших противовоспалительную базисную терапию соответствующую стандартным программам, через 6 месяцев после лечения паразитоза были достигнуты критерии «хорошо контролируемой» астмы, в отличие от больных, нерегулярно получавших лечение (табл.4).

Таблица 4

Динамика клинико – функциональных показателей у больных бронхиальной астмой сочетающейся с описторхозом

Критерии контроля	Эталон E. Bateman	До лечения n = 40	После лечения	
			Адекватная терапия, n = 19	Неадекватная терапия, n = 12
Дневные симптомы *	< 1	1,5	0,4	0,7
Ночные симптомы *	< 0,05	0,8	0,03	0,3
Потребность в бронхолитиках (доз/сутки)	< 2	1	0,2	0,5
Обращения за неотложной помощью	нет	0,9	нет	0,3
Среднесуточные значения ПСВ, %	> 80	67,6	96,4	85,8
Побочные эффекты препаратов	нет	нет	нет	нет

Примечание: * - средняя оценка по шкале симптомов/сутки

Следовательно, для достижения контроля над астмой в случае сочетанной патологии, необходима адекватная базисная терапия бронхиальной астмы, а также наиболее раннее от момента постановки диагноза проведение дегельминтизации.

При сравнении динамики изучаемых маркеров воспаления (Ig E, ИЛ – 4, ИЛ – 5, ЭНС, ЭИМ, ФНО - α , ИФ - γ) после проведенной антигельминтной терапии (рис. 6,7,8) установлено, что в группе больных с изолированным описторхозом происходило достоверное снижение уровня показателей цитокинового воспаления, которые через 6 месяцев после лечения не отличались от показателей группы контроля.

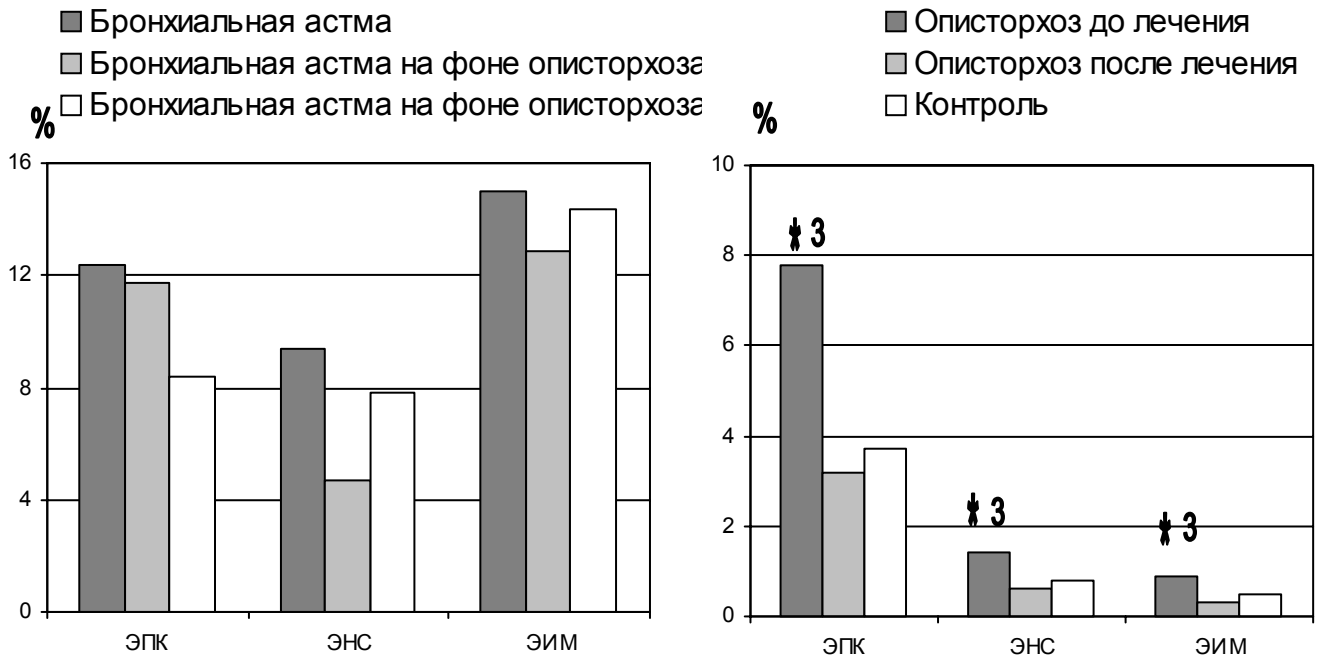


Рис.6. Динамика показателей эозинофильного воспаления у обследованных пациентов на фоне антигельминтной терапии

Примечание: * - $p < 0,05$ для групп с хроническим описторхозом и контролем;
 1 – $p < 0,05$ для бронхиальной астмы на фоне описторхоза до лечения и после лечения;
 2 - $p < 0,05$ для бронхиальной астмы на фоне описторхоза после лечения и бронхиальной астмы;
 3 - $p < 0,05$ для хронического описторхоза до лечения и после лечения.

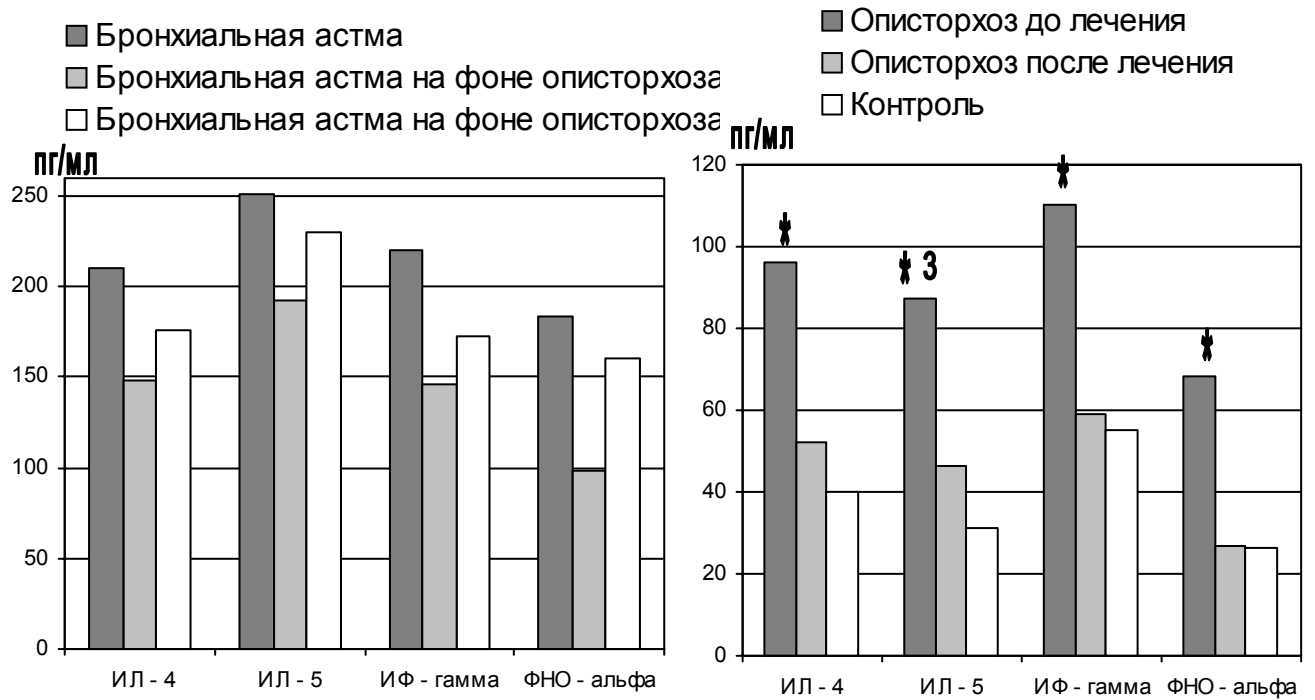


Рис.7. Динамика изучаемых маркеров воспаления у обследованных пациентов на фоне антигельминтной терапии

Примечание: * - $p < 0,05$ для групп с хроническим описторхозом и контролем;
 1 – $p < 0,05$ для бронхиальной астмы на фоне описторхоза до лечения и после лечения;
 2 - $p < 0,05$ для бронхиальной астмы на фоне описторхоза после лечения и бронхиальной астмы;
 3 - $p < 0,05$ для хронического описторхоза до лечения и после лечения.

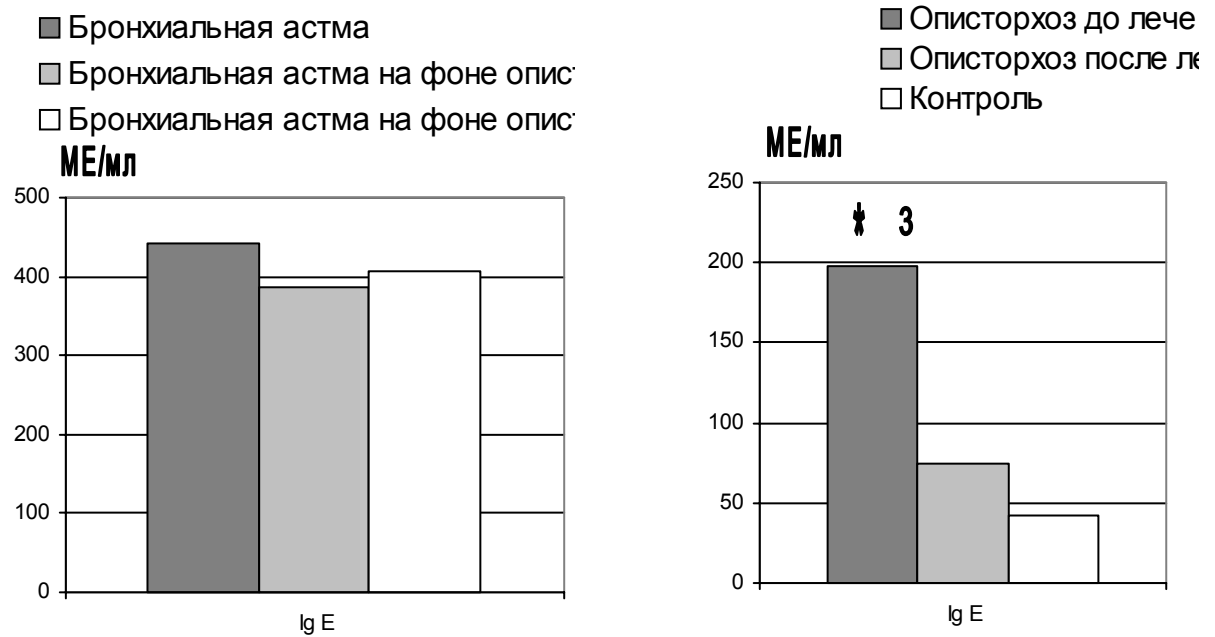


Рис.8. Динамика Ig E у обследованных пациентов на фоне антигельминтной терапии

Примечание: * - $p < 0,05$ для групп с хроническим описторхозом и контролем;
 1 – $p < 0,05$ для бронхиальной астмы на фоне описторхоза до лечения и после лечения;
 2 - $p < 0,05$ для бронхиальной астмы на фоне описторхоза после лечения и бронхиальной астмы;
 3 - $p < 0,05$ для хронического описторхоза до лечения и после лечения.

Это представляется логичным, поскольку происходит освобождение от постоянного антигенного воздействия на организм. При повторном обследовании через 6 месяцев у пациентов с астмой и описторхозом отмечена нормализация содержания ЭПК. При сравнении маркеров в обследуемых группах с уровнем ИЛ – 4 более 40 пг/мл выявлено достоверное увеличение по следующим параметрам – ИЛ – 5, ФНО - α и ИФ - γ по сравнению с аналогичными показателями до лечения (рис.10,11). Данная тенденция имеет важное патогенетическое значение, поскольку одновременно с этим у обследованных пациентов с бронхиальной астмой на фоне описторхоза, происходит повышение уровня бронхиальной гиперреактивности и увеличение числа ЭИМ ($p < 0,05$) (рис 9).

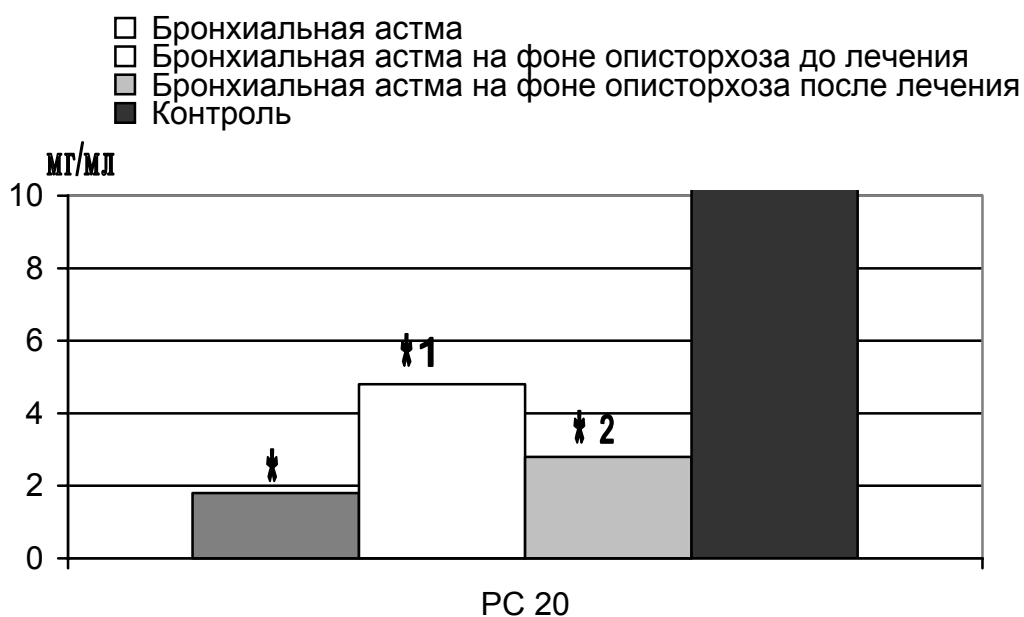


Рис.9. Динамика бронхиальной гиперреактивности (РС 20) у обследованных пациентов на фоне антигельминтной терапии

Примечание: * - $p < 0,05$ для всех групп и контроля;

1 – $p < 0,05$ для бронхиальной астмы на фоне описторхоза до лечения и после лечения;

2 - $p < 0,05$ для бронхиальной астмы на фоне описторхоза после лечения и бронхиальной астмы;



Рис.10. Динамика показателей эозинофильного воспаления у обследованных пациентов на фоне антигельминтной терапии (при значениях ИЛ – 4 более 40 пг/мл)

Примечание: * - $p < 0,05$ для групп с хроническим описторхозом и контролем;
 1 – $p < 0,05$ для бронхиальной астмы на фоне описторхоза до лечения и после лечения;
 2 - $p < 0,05$ для бронхиальной астмы на фоне описторхоза после лечения и бронхиальной астмы;
 3 - $p < 0,05$ для хронического описторхоза до лечения и после лечения.

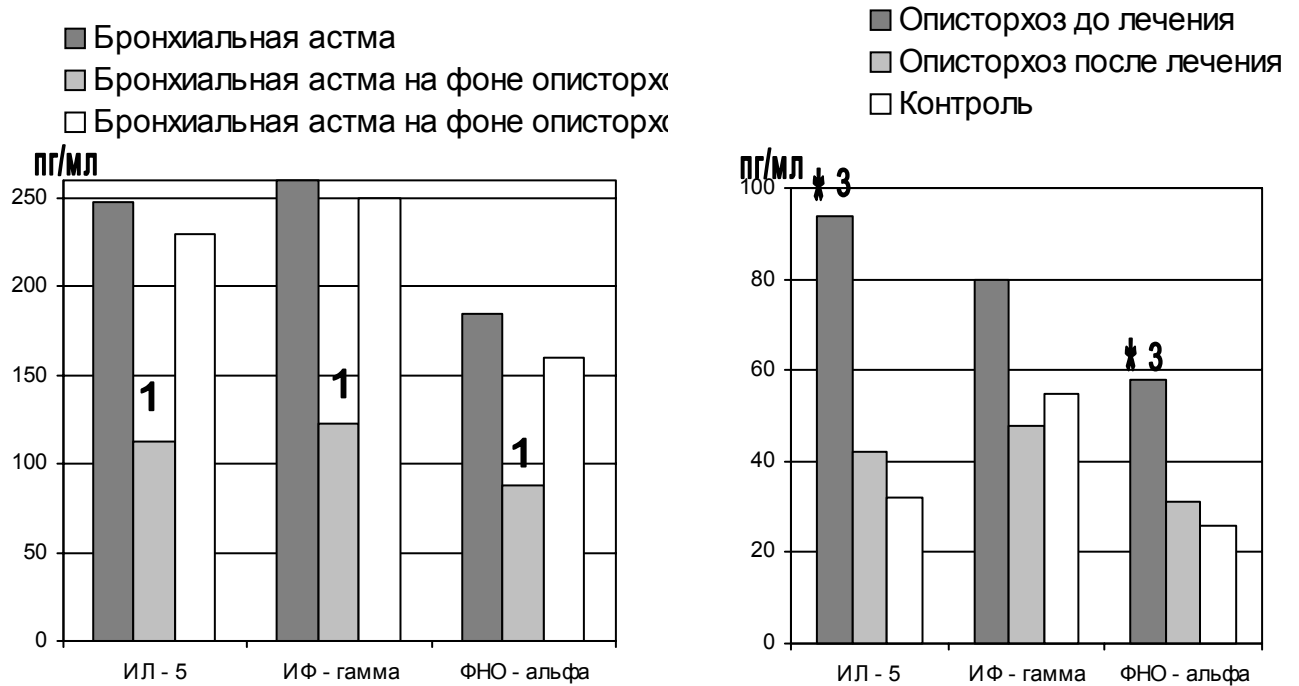


Рис.11. Динамика ИЛ – 5, ИФ – γ и ФНО - α у обследованных пациентов на фоне антигельминтной терапии (при значениях ИЛ – 4 более 40 пг/мл)

Примечание: * - $p < 0,05$ для групп с хроническим описторхозом и контролем;
 1 – $p < 0,05$ для бронхиальной астмы на фоне описторхоза до лечения и после лечения;
 2 - $p < 0,05$ для бронхиальной астмы на фоне описторхоза после лечения и бронхиальной астмы;
 3 - $p < 0,05$ для хронического описторхоза до лечения и после лечения.

Таким образом, в результате проведенного исследования показано, что описторхоз оказывает протективное действие на аллергическое воспаление, и может значимо влиять на клинические характеристики течения бронхиальной астмы у детей нашего региона. Учитывая выявленные механизмы, инфицирование описторхозом может рассматриваться как фактор, предотвращающий прогрессирование воспаления при atopической бронхиальной астме у детей, возможно, предупреждающий развитие астмы в рамках «гигиенической гипотезы».

ВЫВОДЫ

1. Бронхиальная астма у детей, протекающая на фоне хронического описторхоза, характеризуется нестабильным клиническим течением. Одним из факторов, приводящих к обострению бронхиальной астмы у пациентов с сочетанной патологией, является наличие гастроэзофагального рефлюкса, который выявлен у 45 % больных астмой в сочетании с описторхозом, у 5 % пациентов с изолированным течением бронхиальной астмы и у 25 % больных хроническим описторхозом.
2. Проведение антигельминтной терапии у больных бронхиальной астмой на фоне описторхоза в течение 6 месяцев наблюдения позволяет достичь критериев «хорошо контролируемой» астмы при назначении им адекватной базисной терапии.
3. У больных бронхиальной астмой, сочетанной с описторхозом, выявлено достоверное снижение уровня ИЛ – 5, ФНО - α , ИФ - γ и ЭИМ по сравнению с изолированным течением бронхиальной астмы.
4. Хронический описторхоз, также как бронхиальная астма и астма, сочетанная с описторхозной инвазией, протекает с развитием Th2 – иммунопатологического ответа.
5. Дегельминтизация приводит к повышению клинических (БГР, ЭИМ) и иммунологических (ИЛ – 5, ИЛ –4, ФНО - α , ИФ - γ , Ig E) показателей

активности воспаления. Эффективность лечения хронического описторхоза у детей ассоциирована со сроками инфицирования описторхозом.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Проведение скрининг – диагностики описторхоза у больных с неконтролируемой бронхиальной астмой, проживающих в эндемичных районах, является целесообразным ввиду значимого влияния паразитоза на клиническое течение астмы.
2. Дегельминтизация у больных бронхиальной астмой, протекающей на фоне описторхоза, должна проводиться в ранние сроки от момента диагностики данного паразитоза. Для достижения контроля над астмой обязательным является проведение курса реабилитационных мероприятий выявленной патологии желудочно – кишечного тракта и гепатобилиарной системы в сочетании с базисной терапией астмы.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Атопический дерматит и описторхоз – взаимоотношающиеся заболевания // Региональные проблемы экологии и природопользования / Сборник статей молодых ученых и специалистов. – Томск,1999. – С.99 – 100.
2. Особенности генеалогического анамнеза в семьях детей, больных бронхиальной астмой // Сборник «Генетика человека и патология», выпуск 5. – Томск,2000. – С.341 – 346. – соавт.: Огородова Л.М., Камалтынова Е.М., Петровская Ю.А., Кулманакова И.М.
3. Влияние пассивного курения на показатели аллергического воспаления у детей, больных бронхиальной астмой // Науки о человеке / Сборник статей молодых ученых и специалистов. – Томск,2000.- С.130. – соавт.: Пугачева О.В., Камалтынова Е.М.

4. Клинико – иммунологические особенности бронхиальной астмы у детей, зараженных описторхозом // Материалы 10 Национального конгресса по болезням органов дыхания. – 2000. – С.126. – соавт.: Огородова Л.М., Камалтынова Е.М.
5. Атопическое воспаление при бронхиальной астме, сочетающейся с описторхозом у детей // Актуальные проблемы инфектологии и паразитологии / Материалы первой Международной юбилейной конференции, посвященной 110 – летию со дня открытия проф. К.Н. Виноградовым сибирской двуустки у человека. – Томск,2001. – С.82. – соавт.: Огородова Л.М.
6. Данные клинико – функционального этапа программы ISAAC у детей города Томска // Науки о человеке / Сборник статей молодых ученых и специалистов. – Томск,2001. – С.184 – 185. – соавт.: Деев И.А., Кочеткова Е.В., Ковченкова Е.В., Логинова Н.А.
7. Характеристика воспаления при бронхиальной астме сочетающейся с описторхозом у детей // Науки о человеке / Сборник статей молодых ученых и специалистов. – Томск,2001. – С.186 – 187.
8. Оценка цитокинового воспаления при атопической бронхиальной астме у детей на фоне описторхозной инвазии // Фундаментальные науки и прогресс клинической медицины / Материалы II Российской конференции молодых ученых России с международным участием. – 2001. – С.201 – 202.
9. Динамика маркеров эозинофильного воспаления у больных бронхиальной астмой на фоне базисной противовоспалительной терапии // Материалы 8 Национального конгресса «Человек и лекарство». – 2001. – С.145. – соавт.: Огородова Л.М., Кобякова О.С., Петровский Ф.И., Петровская Ю.А., Геренг Е.А., Сальников А.В.
10. Изменение показателей атопического воспаления при бронхиальной астме сочетанной с описторхозом у детей // Материалы 11 Национального конгресса по болезням органов дыхания. – 2001. – С.128.

11. Влияние описторхозной инвазии на течение атопической бронхиальной астмы у детей // Вестник Смоленской медицинской академии – 2001.- № 4. – С.58 – 62.
12. Особенности клинического течения бронхиальной астмы сочетанной с описторхозом у детей // Науки о человеке / Сборник статей молодых ученых и специалистов. – Томск,2002. (в печати).
13. Влияние хронической описторхозной инвазии на воспаление при бронхиальной астме у детей // Цитокины. Воспаление. Иммунитет. / Материалы международной научно – практической конференции. – С. – Пб.,2002. (в печати).
14. Динамика цитокинового воспаления при хронической описторхозной инвазии у детей на фоне лечения бильтрицидом // Проблемы инфекционной патологии в регионах Сибири, Дальнего Востока и Крайнего севера / Сборник статей. – Новосибирск,2002. (в печати).
15. Динамика маркеров аллергического воспаления при бронхиальной астме, сочетающейся с описторхозом, на фоне антигельминтной терапии // Материалы 12 Национального конгресса по болезням органов дыхания. – 2002. (в печати).

Список сокращений

БГР – бронхиальная гиперреактивность

ИЛ – интерлейкин (ы)

ЭНС – эозинофилы назального секрета

ЭИМ – эозинофилы индуцированной мокроты

ЭПК – эозинофилы периферической крови

Ig E – иммуноглобулин E