

НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ ГИМЕНОЛЕПИДОЗА*

БЕКИШ О.-Я.Л., СЕМЕНОВ В.М., БЕКИШ В.Я.,
БЕКИШ Л.Э., БОНЧАК О.Е.

УО “Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет”

Резюме. Лечение гименолепидоза на личиночной или имагинальной стадиях развития паразитов празиквантелом в сочетании с индометацином и комплексом витаминов антиоксидантного характера (А, С, Е и β-каротин) является эффективным способом защиты генома соматических и генеративных клеток хозяина, а также обеспечивает полную дегельминтизацию животных. Наиболее эффективным способом лечения гименолепидоза у детей (6-11 лет) является сочетанная терапия празиквантелом однократно из расчета 25 мг/кг массы тела с ибупрофеном 20 мг/кг массы тела и комплексом витаминов антиоксидантного характера (С, Е и β-каротин) с Se. Комплекс витаминов антиоксидантного характера (С, Е и β-каротин) с Se назначается совместно с ибупрофеном еще в течение 2 дней. Взрослым празиквантел вводится в той же дозировке с индометацином и комплексом витаминов антиоксидантного характера (С, Е и β-каротин) с Se по той же схеме.

Ключевые слова: карликовые цепни, повреждения генома, терапия гименолепидоза.

Abstract. The treatment of experimental hymenolepidosis on larval and imaginal stages of parasite development by praziquantel in combination with indometacin or ibuprofen and complex of antioxidant vitamin C, E, β vitamins with selenium use is an effective way of protection of germ and somatic cells genome and full dehelminthization of a host. By the most effective way of hymenolepidosis treatment of children (6-11 years) are combined therapy praziquantel unitary at the rate of 25 mg/kg on body weight with ibuprofen at the rate of 20 mg/kg on body weight and complex of antioxidant vitamin C, E, β vitamins with selenium within 2 days use. By the adult the combined treatment is a praziquantel in the same dose with indometacin and complex of antioxidant vitamin C, E, β vitamins with selenium under the same circuit use.

Адрес для корреспонденции: 210023, г.Витебск, пр.Фрунзе, 27, Витебский государственный медицинский университет, кафедра медицинской биологии и общей генетики - Бекиш В.Я.

* Работа выполнена по теме задания ГКНТ 03.05 «Изучить эпидемиологическую ситуацию по цестодозам в отдельных регионах Беларуси, предложить способы их профилактики и лечения».

При изучении патогенеза гименолепидоза с применением методов ДНК-комет, учета микроядер, активности сперматогенеза установлено, что инвазия карликовыми цепнями сопровождается генотоксическими и цитотоксическими эффектами в соматических и генеративных клетках хозяина [1]. Повреждения генома хозяина обуславливают необходимость разработки новых подходов к лечению гименолепидоза опирающихся на применении не только специфической, но и патогенетической с антиоксидантной терапией.

В “Протоколах (стандартах) обследования и лечения больных инфекционными и паразитарными заболеваниями в амбулаторно-поликлинических и стационарных условиях (взрослое население)”, изданных Министерством Здравоохранения Республики Беларусь, не указаны препараты, рекомендуемые для лечения, их дозировки, схемы лечения больных гименолепидозом. В графе “Лечение необходимое, средняя длительность” указано только “Лечение в специализированном стационаре”.

Цель исследования – обосновать новый способ лечения гименолепидоза, направленный на защиту генома и достижение полного выздоровления больного от инвазии.

Методы

Материалом для экспериментальных исследования были мыши-самцы линии СВА 4-5 месячного возраста массой 18-20 г в количестве 175 особей. Клиническое обоснование комбинированной терапии гименолепидоза проводилось на базе Витебской областной инфекционной больницы.

Проведены 2 серии исследований, 1-я – на подопытных животных и 2-я – с привлечением больных гименолепидозом и доноров крови.

В первой серии исследований выясняли влияние терапии гименолепидоза празиквантелом, фенасалом, альбендазолом, индометацином, ибупрофеном и комплексом витаминов (С, Е, β-каротин) с селеном и их сочетаниями на изменения показателей щелочного геле-электрофореза отдельных клеток по N.P. Singh et al. [4] в модификации В. Hellman et al. [3] и нашими изменениями [2], а также интенсивность инвазии на имагинальной стадии развития карликовых цепней. В качестве основного международно-принятого показателя генотоксического воздействия факторов среды при проведении метода ДНК-комет использовали “момент хвоста”, вычисленный из “длины хвоста”, умноженной на процент ДНК в “хвосте”. Для оценки цитотоксического воздействия в 100 случайно выбранных клетках определяли процент апоптотических, изображения которых характеризуют минимальные размеры ядра и большой хвост, разбросанный во все стороны.

При проведении терапии экспериментального гименолепидоза нами были использованы празиквантел в таблетках по 600 мг, фенасал (96% субстанция), альбендазол в таблетках по 400 мг, индометацин в таблетках по 25 мг; ибупрофен в 2% суспензии, витаминный антиоксидантный комплекс “АОК-Se” фирмы “Малкут” (Беларусь), в каждой таблетке которого содержалось 200 мг витамина С, 50 мг витамина Е, 16 мг β-каротина и 20 мкг селена, витаминный антиоксидантный комплекс “Антиоксикапс с селеном” УП “Минскинтеркапс” (Бела-

русью), в каждой таблетке которого содержалось 100 мг витамина С, 30 мг витамина Е, 6 мг β-каротина и 30 мкг селена.

При проведении сочетанной терапии использовались следующие дозировки препаратов: празиквантел – однократно в дозе 25 мг/кг, фенасал – однократно в дозе 29 мг/кг; альбендазол – однократно в дозе 15 мг/кг; индометацин – трёхкратно в дозе 2,14 мг/кг; ибупрофен – трёхкратно в дозе 30 мг/кг; витамины трёхкратно в дозировках β-каротина – 6 мг/кг, токоферола ацетата – 80 мг/кг, аскорбиновой кислоты – 200 мг/кг, Se – 20 мкг/кг. Все препараты разводились до требуемых концентраций 2 % раствором крахмального геля и вводились животным внутривентриально.

Опыты проведены на 175 мышах, которые были разделены на две группы. Первая группа включала 75 мышей и была контролем на введение препаратов. Она состояла из пятнадцати подгрупп по 5 животных в каждой, которые были выделены в зависимости от вводимых препаратов и их комбинаций. Первая подгруппа служила интактным контролем и получала однократно внутривентриально 2% крахмальный гель в объёме 0,2 мл. Мышам второй, третьей и четвертой подгрупп однократно вводили празиквантел, фенасал или альбендазол. Пятая, шестая и седьмая группы получали трёхкратно индометацин, ибупрофен или комплекс витаминов. Восьмой и девятой группам животных вводили трёхкратно индометацин или ибупрофен с комплексом витаминов. Десятая и одиннадцатая группы получали однократно празиквантел и трёхкратно индометацин или ибупрофен с комплексом витаминов. Животным двенадцатой и тринадцатой групп вводили однократно фенасал, трёхкратно индометацин или ибупрофен с комплексом витаминов. Четырнадцатая и пятнадцатая группы получали однократно альбендазол и трёхкратно индометацин или ибупрофен с комплексом витаминов. Животных умерщвляли на 4-й день от начала введения препаратов.

Вторая группа включала 100 мышей, заражённых инвазионными яйцами карликовых цепней в дозе 20 яиц/г и пролеченных на имагинальной стадии инвазии с 11-го по 13-й дни от заражения. Инвазированные животные были разбиты на десять подгрупп по 5 мышей в каждой: интактный контроль, чистая инвазия, лечение инвазии празиквантелом, фенасалом, альбендазолом, празиквантелом с индометацином, празиквантелом с ибупрофеном, празиквантелом с комплексом витаминов, фенасалом с индометацином, фенасалом с ибупрофеном, фенасалом с комплексом витаминов, альбендазолом с индометацином, альбендазолом с ибупрофеном, альбендазолом с комплексом витаминов, празиквантелом с индометацином и комплексом витаминов, празиквантелом с ибупрофеном и комплексом витаминов, фенасалом с индометацином и комплексом витаминов, фенасалом с ибупрофеном и комплексом витаминов, альбендазолом с индометацином и комплексом витаминов, альбендазолом с ибупрофеном и комплексом витаминов.

Вторая серия исследований была посвящена разработке способа терапии гименолепидоза человека празиквантелом с индометацином или ибупрофеном

и витаминным антиоксидантным комплексом, содержащем витамины С, Е, β-каротин с селеном.

Для лечения гименолепидоза были использованы празиквантел в таблетках по 600 мг, индометацин в таблетках по 25 мг для взрослых, ибупрофен в 2 % суспензии или ибупрофен в таблетках по 200 мг, поскольку индометацин противопоказан для детей в возрасте до 14 лет, витаминный антиоксидантный комплекс «АОК - Se» фирмы «Малкут» (Беларусь), в каждой таблетке которого содержалось 200 мг витамина С, 50 мг витамина Е, 16 мг β-каротина и 20 мкг селена, витаминный антиоксидантный комплекс «Антиоксикапс с селеном» УП «Минскинтеркапс» (Беларусь), в каждой таблетке которого содержалось 100 мг витамина С, 30 мг витамина Е, 6 мг β-каротина и 30 мкг селена.

Клинические испытания проводились на 16 больных гименолепидозом, из которых 10 (первая группа) в возрасте от 6 до 11 лет (6 мальчиков и 4 девочек) и 6 (вторая группа) в возрасте от 25 до 36 лет (4 мужчины и 2 женщины). Для оценки эффективности лечения учитывался регресс основных проявлений заболевания (боли в животе, диспепсические расстройства) и исчезновение яиц карликовых цепней в фекалиях. Определяли уровни однопочечных разрывов, щелочно-лабильных сайтов и апоптотических клеток лимфоцитов периферической крови больных до лечения и через 3 дня после лечения. В качестве негативного контроля при проведении цитогенетических анализов использовались данные лимфоцитов 10 доноров крови.

Первая группа была разделена на две подгруппы по 5 человек. Первая подгруппа получала только празиквантел из расчета 25 мг/кг массы тела в три приема с интервалом в 6 часов (курс лечения – 1 день), вторая – сочетанную терапию празиквантелом (однократно из расчета 25 мг/кг массы тела в три приема с интервалом в 6 часов) с ибупрофеном 20 мг/кг массы тела (в три приема для возрастной группы 3-7 лет) или 1/2 таблетки 4 раза в день для возрастной группы 8-11 лет в течение 3 дней и витаминным антиоксидантным комплексом «АОК-Se» (1/4 таблетки для возрастных групп 3-7, 8-12). «АОК-Se» назначали совместно с ибупрофеном в течение 3 дней.

Вторая группа в возрасте от 25 до 36 лет была разделена на две подгруппы по 3 человека. Первая подгруппа получала только празиквантел из расчета 25 мг/кг массы тела в три приема с интервалом в 6 часов (курс лечения – 1 день), вторая – сочетанную терапию празиквантелом (однократно из расчета 25 мг/кг массы тела в три приема с интервалом в 6 часов, курс лечения – 1 день) с индометацином (25 мг 3 раза в день) и витаминным антиоксидантным комплексом «Антиоксикапс с селеном» (1 капсула в день). «Антиоксикапс с селеном» назначали совместно с индометацином в течение 3 дней.

Результаты и их обсуждение

Изучено влияние сочетанной специфической (празиквантел, фенасал, альбендазол), патогенетической (индометацин, ибупрофен), антиоксидантной (витамины С, Е и β-каротин с селеном) терапии на состояние генома хозяина и интенсивность инвазии при гименолепидозе у мышей, зараженных в дозе 20 яиц/г массы тела на имагинальной стадии развития (с 11-х по 13-е сутки) кар-

ликовых цепней. Введение животным контрольных подгрупп всех препаратов и их комбинаций не приводило к достоверному росту “момента хвоста” клеток костного мозга и апоптотических клеток по сравнению с данными интактного контроля, за исключением введения отдельно фенасала. Фенасал обладал генотоксическим воздействием и повышал “момент хвоста” в 3,66 раза по сравнению с данными интактного контроля.

Применение комбинированной терапии экспериментального гименолепидоза средней тяжести показало, что однократное применение празиквантела, фенасала или альбендазола на имагинальной стадии развития паразитов не может полностью защитить геном клеток хозяина от генотоксического и цитотоксического воздействия секреторно-экскреторно-соматических продуктов карликовых цепней. Это подтверждалось сохранением высоких уровней “момента хвоста” клеток костного мозга, а также сохранением половозрелых паразитов в тонком кишечнике зараженных животных. Наименее эффективным оказалось применение альбендазола, который достоверно не снижал число паразитов в кишечниках инвазированных животных по сравнению с данными чистой инвазии и при его применении не снижалось число апоптотических клеток до уровня интактного контроля.

Комбинированная терапия празиквантелом, фенасалом или альбендазолом с индометацином, ибупрофеном или комплексом витаминов с Se более значительно снижала генотоксические и цитотоксические воздействия инвазии карликовыми цепнями, чем назначение только одного антигельминтика. Однако абсолютные величины “момента хвоста” клеток костного мозга и процент апоптотических клеток превышали показатели интактного контроля. При комбинированной терапии фенасалом или альбендазолом с индометацином или ибупрофеном и комплексом витаминов с Se процент апоптотических клеток достигал уровня негативного контроля, но “момент хвоста” клеток костного мозга был выше показателя интактных животных. В кишечнике этих животных сохранялось незначительное количество паразитов. Назначение празиквантела с индометацином или ибупрофеном в комбинации с комплексом витаминов с Se на имагинальной стадии развития паразитов оказалось более эффективным способом защиты генома хозяина, чем применение других комбинаций препаратов. Назначение празиквантела с индометацином в комбинации с комплексом витаминов с Se приводила к более интенсивному снижению “момента хвоста”, процента апоптотических клеток до показателей интактного контроля. Кроме того, у зараженных животных, получавших эту комбинацию препаратов, было отмечено максимальное снижение числа паразитов в кишечнике по сравнению с инвазированными нелечеными животными. Этот эффект был обусловлен более сильным антигельминтным действием празиквантела по сравнению с фенасалом и альбендазолом.

Лечение гименолепидоза человека празиквантелом (Бильтрицид) с индометацином или ибупрофеном и витаминным антиоксидантным комплексом, содержащим витамины С, Е, β -каротин с селеном проводилось по схеме в зависи-

мости от возраста пациента и переносимости антипаразитарных препаратов (табл. 1).

Таблица 1

Схема лечения больных гименолепидозом

Возрастная группа	Препарат	Дозировка препарата	Время приема	Длительность курса
3-7 лет	Празиквантел (Бильтрицид) в табл. по 600 мг	25 мг/кг в три приема через 6 часов в течение суток	Внутрь после еды	Одни сутки
	Ибупрофен в 2% суспензии или в табл. по 200 мг	20 мг/кг массы тела в 3 приема в день	Внутрь после еды	3 дня
	Витаминный комплекс	Vit. С - 50 мг, Vit. Е - 12,5 мг, β-каротин - 1,5 мг, Se - 5 мкг	Внутрь после еды	3 дня
	Фестал в табл.	По 1 табл. 2 раза в сутки	Внутрь после еды	3 дня
	Аллохол в табл.	По 1 табл. 3 раза в сутки	Внутрь после еды	3 дня
8-14 лет	Празиквантел (Бильтрицид) в табл. по 600 мг	25 мг/кг в три приема через 6 часов в течение суток	Внутрь после еды	Одни сутки
	Ибупрофен в табл. по 200 мг	1/2 таблетки 4 раза в день	Внутрь после еды	3 дня
	Витаминный комплекс	Vit. С - 50 мг, Vit. Е - 12,5 мг, β-каротин - 1,5 мг, Se - 5 мкг	Внутрь после еды	3 дня
	Фестал	По 1 табл. 3 раза в сутки	Внутрь после еды	3 дня
	Аллохол в табл.	По 2 табл. 3 раза в сутки	Внутрь после еды	3 дня
Старше 15 лет	Празиквантел (Бильтрицид) в табл. по 600 мг	25 мг/кг в три приема через 6 часов в течение суток	Внутрь после еды	Одни сутки
	Индометацин в табл. по 25 мг	25 мг 3 раза в день	Внутрь после еды	3 дня

Возрастная группа	Препарат	Дозировка препарата	Время приема	Длительность курса
	Витаминный комплекс	Vit. С - 100 мг, Vit. Е - 25 мг, β-каротин - 3 мг, Se - 10 мкг	Внутри после еды	3 дня
	Фестал	По 2 табл. 3 раза в сутки	Внутри после еды	3 дня
	Аллохол в табл.	По 2 табл. 3 раза в сутки	Внутри после еды	3 дня

После лечения детей только празиквантелом у двух из пяти на 10-12 сутки сохранялись жалобы на боли в животе, а также обнаруживались яйца гименолеписов в фекалиях. “Момент хвоста” лимфоцитов периферической крови был ниже в 1,94 раза, чем до лечения, однако в 7,75 раза превышал контрольный показатель. Уровень апоптотических клеток не превышал этот показатель до лечения, а также контрольной группы.

У детей, пролеченных празиквантелом в сочетании с ибупрофеном и комплексом витаминов-антиоксидантов, на 10-12 сутки яйца гельминтов в фекалиях не обнаруживались. Самочувствие детей было хорошее, жалоб не предъявляли. Комбинированная терапия гименолелидоза у детей характеризовалась снижением “момента хвоста” лимфоцитов периферической крови в 4,89 раза по сравнению с данными до лечения и этот показатель не превышал контрольный уровень. Уровень апоптотических клеток не отличался от контрольного показателя и данных, полученных до лечения.

При лечении гименолелидоза у взрослых пациентов, которые получали только празиквантел, положительный результат отмечался в двух из трех случаев. У них “момент хвоста” лимфоцитов периферической крови был ниже в 1,65 раза, чем до лечения, однако в 3,58 раза превышал контрольный показатель. Уровень апоптотических клеток не изменялся.

У пациентов, получавших празиквантел, индометацин и комплекс витаминов-антиоксидантов, происходила полная дегельминтизация и нормализация цитогенетических повреждений. Отмечалось снижение “момента хвоста” лимфоцитов периферической крови в 5,07 раза по сравнению с данными до лечения и этот показатель не превышал контрольный уровень. Уровень апоптотических клеток не изменялся.

Таким образом, лечение гименолелидоза у детей празиквантелом, ибупрофеном с витаминным антиоксидантным комплексом и у взрослых пациентов – празиквантелом с индометацином и витаминами С, Е, β-каротином является оптимальным. На основании проведенных экспериментальных и клинических исследований разработана инструкция “Способ лечения гименолелидоза, включающего специфическую, патогенетическую и антиоксидантную терапию” и протокол обследования и лечения больных гименолелидозом.

Заключение

1. Терапия экспериментального гименолепидоза на имагинальной стадии развития паразитов празиквантелом в сочетании с индометацином или ибупрофеном и комплексом витаминов антиоксидантного характера (С, Е и β -каротин) с Se является эффективным способом защиты генома соматических клеток хозяина. Этот способ снижает генотоксические и цитотоксические эффекты гименолепидозной инвазии в клетках костного мозга у зараженных карликовыми цепнями мышей до показателей интактного контроля, а также обеспечивает полную дегельминтизацию животных.

2. Эффективным способом лечения гименолепидоза у детей (6-11 лет) является сочетанная терапия празиквантелом однократно из расчета 25 мг/кг массы тела с ибупрофеном 20 мг/кг массы тела и комплексом витаминов антиоксидантного характера (С, Е и β -каротин) с Se. Комплекс витаминов антиоксидантного характера (С, Е и β -каротин) с Se назначается совместно с ибупрофеном еще в течение 2 дней. Взрослым празиквантел вводится в той же дозировке с индометацином и комплексом витаминов антиоксидантного характера (С, Е и β -каротин) с Se по той же схеме.

Литература

1. Бекиш, В. Я. Состояние генома хозяина при гельминтозах / В. Я. Бекиш, О.-Я. Л. Бекиш. – Витебск: Изд-во ВГМУ. – 2004. – 218 с.

2. Применение метода щелочного гель-электрофореза изолированных клеток для оценки генотоксических свойств природных и синтетических соединений методические рекомендации / А. Д. Дурнев [и др.]; РАМН и РАСН. – М., 2006. – 27 с.

3. Alkaline single cell gel electrophoresis of DNA fragments in biomonitoring for genotoxicity: an introductory study on healthy human volunteers / В. Hellman [et al.] // *Int. Arch. Occup. Environ. Health.* – 1997. – Vol. 69. – P. 185-192.

4. A Simple Technique for quantification of low levels of DNA damage in individual cells / N. Singh [et al.] // *Exp. Cell Research.* – 1988. – Vol. 175. – P.184–191.