

СПОСОБ КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ ТРИХИНЕЛЛЕЗА

БЕКИШ О.-Я.Л.*, СЕМЕНОВ В.М.***, БЕКИШ В.Л.А.*

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

Резюме. Цель работы – обоснование способа комбинированного лечения трихинеллеза (*Trichinella spiralis*) мебендазолом, индометацином и витаминами С, Е, β-каротином с селеном. Диагноз устанавливали на основании эпидемиологических и клинических данных.

Больных с легким течением трихинеллеза лечили только мебендазолом в течение 5-7 дней, со средним – мебендазолом, индометацином и витаминами С, Е, β-каротином с селеном в течение 7-9 дней, детей с трихинеллезом средней тяжести – мебендазолом и витаминами С, Е, β-каротином с селеном в течение 9-10 дней, больных с тяжелым течением трихинеллеза – мебендазолом, индометацином и витаминами-антиоксидантами с селеном в течение 19-21 дня и больных тяжелым трихинеллезом с осложнениями – мебендазолом, преднизолоном и витаминами С, Е, β-каротином.

Лечение трихинеллеза по предлагаемой схеме позволяет добиться полного выздоровления больных и сократить время пребывания в стационаре на 5-7 дней.

Ключевые слова: трихинеллез, мебендазол, индометацин, витамины-антиоксиданты, селен, аберрантные клетки.

Abstract. The aim of this study was to prove the way of combined treatment for trichinellosis (*Trichinella spiralis*) with mebendasole, indometacine, C, E, β vitamins and selenium use. Trichinellosis diagnosis was made after epidemiological and clinical investigations. Patients with mild trichinellosis were treated only with mebendasole during 5-7 days and with average trichinellosis – with mebendasole, indometacine, with C, E, β vitamins and selenium use during 7-9 days. Children with average trichinellosis were treated with mebendasole and with C, E, β vitamins and selenium use during 9-10 days, patients with heavy trichinellosis were treated with mebendasole, indometacine, with vitamins-antioxidants and selenium use during 19-21 days. Patients with heavy trichinellosis with complications were treated with mebendasole, prednizolone, with C, E, β vitamins. The treatment of trichinellosis with mebendasole, indometacine and vitamin antioxidant complex with selenium use enables complete recovery of the patients and reduction of the duration of patients hospital stay by 5-7 days.

Трихинеллез человека – особо опасное зоонозное заболевание, вызываемое нематодой *Trichinella spiralis* (Owen, 1837), в жизненном цикле которой выделяют кишечную, миграционную и мышечную фазы инвазии. Частота встречаемости заболевания в Беларуси в течение 1993-2003 гг. колебалась от 0,38 до 1,14 случаев на

100 тыс. населения. В зависимости от интенсивности инвазии различают легкую, среднюю и тяжелую формы трихинеллеза. Летальность при заболевании сохраняется в среднем в мире на уровне 4-5% несмотря на разработку различных схем лечения.

В 1964 г. впервые для специфического лечения трихинеллеза человека V.M. Ayulo-Robles [16], O.J. Stoyan et al. [20] предложили оригинальный препарат тиабендазол. В дальнейшем для терапии заболевания препарат был применен

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

Н.Р. Rugiero et al. [19], Z. Kozar et al. [18] и другими исследователями. Однако О.-Я.Л. Бекишем и Б.Н. Каськовым в 1972 г. [5] было показано, что при терапии экспериментального трихинеллеза крыс тиабендазолом отмечается усиление сдвигов в обмене гистамина.

В 1978 году был предложен новый антигельминтик из группы карбаматбензимидазолов – мебендазол [10]. В настоящее время рекомендуется проводить специфическое лечение трихинеллеза человека этим препаратом. Мебендазол оказывает губительное действие на кишечных паразитов, развивающихся и инкапсулированных личинок трихинелл. Препарат рекомендуют назначать по 100 мг 3 раза в день в течение 5-10 дней. У больных при лечении мебендазолом отмечается усиление аллергических проявлений заболевания вследствие гибели личинок трихинелл в мышцах, в связи с чем пациентам предлагали одновременно применять антигистаминные препараты [12]. При крайне тяжелом течении заболевания при развитии угрожающих для жизни синдромов (острая сердечно-сосудистая недостаточность, инфекционно-аллергический миокардит, менингоэнцефалит, системные васкулиты) рекомендуется назначать кортикостероиды [12].

О.-Я.Л. Бекишем и Н.Н. Озерецковской [6], Э.В. Переверзевой и соавт. [9] было установлено, что противовоспалительные нестероидные средства (индометацин, напросин, ибупрофен) оказывают угнетающее влияние на приживаемость и выживаемость кишечных трихинелл, репродуктивную способность самок-паразитов, интенсивность инвазии и внешнее проявление заболевания. Трихинеллезная инвазия сопровождается резким нарушением обмена основных витаминов антиоксидантного характера [4], вызывает изменения в наследственном аппарате как соматических клеток у больных трихинеллезом [7], так и генеративных клеток у инвазированных животных [1, 8]. Ещё в 1988 г. Н.А. Куликовой [11] было установлено, что при экспериментальном трихинеллезе в крови у белых крыс повышается накопление диеновых конъюгатов и малонового диальдегида. Позднее было показано, что трихинеллезная инвазия у мышшей сопровождается синхронной активацией свободнорадикальных процессов в мышцах и семенниках, повышением уровней продуктов

перекисного окисления липидов и снижением активности ферментов-антиоксидантов [2]. При разработке принципов лечения трихинеллеза, направленных на защиту генома хозяина, было показано, что целесообразно назначать мебендазол с индометацином и витаминным антиоксидантным комплексом с селеном [3].

Вышеприведенные данные послужили основанием для разработки комплексного лечения трихинеллеза, включающего специфическую (мебендазол), патогенетическую (индометацин) и антиоксидантную (витамины С, Е, β -каротин с Se) терапии. Выбор витаминного антиоксидантного комплекса определялся наличием в нем, кроме витаминов-антиоксидантов, селена, который в форме Se-цистеина является структурным компонентом ряда Se-протеинов, входящих в ферментативное звено антиоксидантной защиты [17].

Методы

Клинические испытания проводились на базе Витебской областной инфекционной больницы с 1993 по 2003 год. Под наблюдением находились 46 больных (22 мужчины и 24 женщины) в возрасте от 5 до 69 лет. Основную группу составляли 40 больных в возрасте 19-38 лет (86,98%), 2 человека – в возрасте 58 и 69 лет (4,34%) и 4 – дети в возрасте 5-13 лет (8,68%).

Для оценки эффективности лечения учитывали: мышечные боли, отеки, аллергическую сыпь на кожных покровах, температурную реакцию, эозинофилию, а также состояние кариотипов лимфоцитов периферической крови больных [13] – наличие хромосомных aberrаций. В качестве негативного контроля при проведении цитогенетических анализов были использованы данные кариотипов лимфоцитов 20 доноров.

Для лечения трихинеллеза у больных использованы мебендазол (вермокс) в таблетках по 100 мг фирмы Гедеон-Рихтер, индометацин в таблетках по 25 мг фирмы Balkanpharma и антиоксидантный комплекс «АОК-Se» фирмы Малкут. Одна таблетка «АОК-Se» содержит 200 мг витамина С, 50 мг витамина Е, 16 мг β -каротина и 20 мкг селена.

Результаты и обсуждение

По степени тяжести 6 больных (13,04%) были с легкой, 32 взрослых (69,56%) и 4 ребенка (8,7%) – со средней и 4 взрослых с тяжелой (8,7%) формами трихинеллеза.

Больных с легким течением трихинеллеза лечили по стандартной схеме мебендазолом по 100 мг 3 раза в день в течение 5-7 дней. Основные клинические симптомы трихинеллеза (мышечные боли, отеки, сыпь, температура) исчезали в течение 3-4 дней от начала лечения. Эозинофилия нормализовалась к 6 дню пребывания в клинике. Цитогенетические изменения в кариотипах лимфоцитов периферической крови больных отсутствовали до и после лечения.

Больные со средней тяжестью заболевания были разбиты на четыре подгруппы. Первая подгруппа (7 человек) получала терапию мебендазолом (100 мг 3 раза в день), вторая (8 человек) – мебендазол с индометацином (25 мг 3 раза в день), третья (8 человек) – мебендазол с преднизолоном (40 мг 3-5 дней), четвертая (9 человек) – мебендазол с индометацином и витаминным антиоксидантным комплексом «АОК-Se» (1 таблетка в день).

Терапия больных первой подгруппы проводилась только мебендазолом в течение 15-18 дней. У пациентов мышечные боли сохранялись в течение 12-13 дней, отеки – в течение 7-8 дней, аллергическая сыпь – в течение 6-7 суток, высокая температура – в течение 8-9 дней и эозинофилия исчезала к 14-16 суткам. Уровень лимфоцитов с хромосомными aberrациями был в 1,2 раза выше на 7 день лечения, чем до начала терапии, и нормализовался только к 15-17 дням.

Терапия больных второй подгруппы осуществлялась мебендазолом с индометацином 8-11 дней. Боли в мышцах исчезали на 6-7, отеки – на 4-5, сыпь – на 3-4 и температурная реакция на 7-8 сутки от начала лечения. Уровень лимфоцитов с хромосомными aberrациями у больных через 7 дней лечения не отличался от негативного контроля.

Терапия больных третьей подгруппы включала назначение мебендазола с преднизолоном в течение 13-15 дней и характеризовалась сокращением клинических и лабораторных проявлений заболевания на 1-2 дня раньше по сравнению с лечением только мебендазолом.

Уровень хромосомных aberrаций оставался выше в 1,5 раза по сравнению с негативным контролем на 7 день лечения и нормализовался к 13-14 дням.

Комбинированное лечение больных четвертой подгруппы мебендазолом, индометацином с витаминным антиоксидантным комплексом «АОК-Se» продолжалось 7-9 дней и приводило к сокращению клинических, лабораторных проявлений заболевания на 2-3 дня быстрее по сравнению с лечением мебендазолом с индометацином. Уровень лимфоцитов с хромосомными aberrациями через 7 дней у больных не отличался от негативного контроля.

Лечение трихинеллеза средней тяжести у детей проводилось мебендазолом с витаминным антиоксидантным комплексом «АОК-Se», поскольку индометацин не разрешено назначать детям до 14 лет [15]. Дозы препаратов рассчитывались с учетом массы тела ребенка. Курс терапии продолжался 9-10 дней. Нормализация клинических и лабораторных проявлений заболевания происходила к 8-9 дням пребывания в стационаре. Уровень лимфоцитов с хромосомными aberrациями через 9 дней лечения не отличался от негативного контроля.

Лечение тяжелого трихинеллеза проводилось мебендазолом, индометацином и витаминным комплексом «АОК-Se», а в случае появления осложнений (абдоминальный синдром, миокардит, пневмония) – мебендазолом, преднизолоном с витаминным антиоксидантным комплексом «АОК-Se». Продолжительность лечения достигала 3 недель. Выздоровление больных затягивалось, а отдельные симптомы (мышечные боли) сохранялись в течение 2-3 месяцев.

На основании клинических результатов лечения больных трихинеллезом Минздравом Беларуси утверждена следующая схема лечения с учетом тяжести заболевания и возраста пациентов [14].

Предлагаемый способ лечения трихинеллеза отличается от стандартного, при котором терапия проводится только одним мебендазолом. Он позволяет проводить, кроме специфической, заместительную терапию витаминами, позволяющую усилить антиоксидантные механизмы защиты организма больного, патогенетическую, направленную на снижение аллерги-

Степень тяжести	Препарат	Дозировка препарата	Время приема	Длительность курса
Легкая	Мебендазол в табл. по 100 мг	100 мг 3 раза в день	Внутрь после еды	5-7 дней
Средняя	Мебендазол в табл. по 100 мг	100 мг 3 раза в день	Внутрь после еды	7-9 дней
	Индометацин в табл. по 25 мг	25 мг 3 раза в день	Внутрь после еды	7-9 дней
	Витаминный антиоксидантный комплекс	1 таблетка в день или Vit. C – 200 мг, Vit. E – 50 мг, β -каротин – 6 мг, Se – 20 мкг	Внутрь после еды	7-9 дней
Средняя у детей (3-14 лет)	Мебендазол в табл. по 100 мг	5 мг/кг массы тела в сутки в 3 приема	Внутрь после еды	9-10 дней
	Витаминный антиоксидантный комплекс	1/4 таблетки в день или Vit. C – 50 мг, Vit. E – 12,5 мг, β -каротин – 1,5 мг, Se – 5 мкг	Внутрь после еды	9-10 дней
Тяжелая (без осложнений)	Мебендазол в табл. по 100 мг	100 мг 3 раза в день	Внутрь после еды	19-21 день
	Индометацин в табл. по 25 мг	25 мг 3 раза в день	Внутрь после еды	19-21 день
	Витаминный антиоксидантный комплекс	1 таблетка в день или Vit. C – 200 мг, Vit. E – 50 мг, β -каротин – 6 мг, Se – 20 мкг	Внутрь после еды	19-21 день
Тяжелая (с осложнениями)	Мебендазол в табл. по 100 мг	100 мг 3 раза в день	Внутрь после еды	19-21 день
	Преднизолон в таблетках	40-60 мг в сутки 3-5 дней с последующим снижением дозы до 5-10 мг в сутки при достижении клинического эффекта	Утром внутрь после еды	11-12 день
	Витаминный антиоксидантный комплекс	1 таблетка в день или Vit. C – 200 мг, Vit. E – 50 мг, β -каротин – 6 мг, Se – 20 мкг	Внутрь после еды	19-21 день

ческих проявлений заболевания. Комбинированная терапия даёт положительный результат при лечении у 100% больных. В зависимости от тяжести заболевания сокращается срок лечения больного на 5-7 дней. Снижение эффективности предлагаемого способа может быть обусловлено заменой мебендазола (вермокса) его аналогами, не прошедшими клинического испытания в республике, а также изменением разовой и суточной доз антигельминтика, индометацина, витаминов-антиоксидантов с селеном и длительности приёма препаратов. Назначение преднизалона целесообразно применять только при развитии тяжёлых осложнений. Ошибки могут возникнуть при неправильном установлении степени тяжести заболевания (лёгкой вместо средней, средней вместо тяжёлой), несоблюдения протокола лечения трихинеллёза.

При проведении комплексного лечения необходимо учитывать индивидуальную чувствительность пациентов к антигельминтику, индометацину. Противопоказанием для терапии может служить беременность в связи с возможным тератогенным действием мебендазола.

Выводы

1. Предложен способ комбинированного лечения трихинеллёза, включающий назначение мебендазола с индометацином и витаминами-антиоксидантами С, Е, β -каротин с селеном и позволяющий проводить терапию с учётом тяжести заболевания.

2. Способ комбинированной терапии позволяет сократить время пребывания больного в стационаре на 5-7 дней и защитить геном боль-

ного по сравнению с лечением только одним мебендазолом.

Литература

1. Бекиш Вл.Я. Нарушения в геноме хозяина при экспериментальном трихинеллезе // Эпидемиол., диагностика, лечение и профилактика паразит. заболеваний человека (Тр. III Междунар. науч.-практич. конф.). – Витебск, 2002. – С. 68–75.
2. Бекиш Вл.Я. Воздействие трихинеллезной инвазии на процессы свободнорадикального окисления и антиоксидантную активность в мышцах и семенниках у мышей линии СВА // Теория и практика борьбы с паразитар. забол. (Матер. науч. конф.). – М.: 2002. – С. 18–20.
3. Бекиш Вл.Я. Защита наследственного аппарата клеток хозяина при трихинеллезе // Вестник ВГМУ. – 2003. – Т. 2, №2. – С. 77–84.
4. Бекиш О.-Я.Л. Влияние трихинеллезной инвазии на обмен аскорбиновой кислоты // Здоровоохранение Белоруссии. – 1972. – № 3. – С. 81–82.
5. Бекиш О.-Я.Л., Касьяков Б.Н. Влияние экспериментального трихинеллеза и его терапии тиabendазолом на обмен гистамина у крыс // Тр. VII. науч. конф. паразитологов УССР. – Киев, 1972. – Ч.1. – С.79–80.
6. 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.
7. Бекиш О.-Я.Л., Калинин Л.В. Влияние терапии трихинеллезной инвазии на цитогенетические изменения в наследственном аппарате соматических клеток хозяина // Фармация и фармакотерапия (Экспериментально-клинические исследования). Сборн. науч. тр. ВМИ. – Витебск, 1994. – С. 72–76.
8. Бекиш О.-Я.Л., Бекиш Вл.Я., Поляржин В.В., Колмогоров В.И. Нарушения в генетическом аппарате соматических и генеративных клеток хозяина, вызванных метаболитами гельминтов // Весці нац. акадэміі навук Беларусі. – 2001. – №2. – С. 77–81.
9. Переверзева Э.В., Веретенникова Н.Л., Озерецковская Н.Н., Фалеева О.А. Влияние мебендазола в сочетании с вольтареном и индометацином на течение кишечной фазы и интенсивность инвазии скелетных мышц, зараженных *T. spiralis* // Матер. V Всес. конф. по проблеме трихинеллеза человека и животных. – М.: 1988. – С. 165–168.
10. Кротов А.И., Баяндина Д.Г., Черняева А.И. Мебендазол – новый антигельминтик широкого спектра действия // Мед. паразитол. и паразитарн. бол. – 1978. – №2. – С. 48–54.
11. Куликова Н.А. Состояние перекисного окисления липидов в крови белых крыс, инвазированных *T. spiralis* и *T. pseudospiralis* // Матер. V Всес. конф. по проблеме трихинеллеза человека и животных. – М.: 1988. – С. 92–93.
12. Лысенко А.Я., Владимова М.Г., Кондрашина А.В., Майори Дж. Клиническая паразитология. – Женева, 2002. – 735 с.
13. Мак Грегор Г., Варли Дж. Методы работы с хромосомами животных. – М.: Мир, 1986. – 286 с.
14. Способ комбинированного лечения трихинеллеза, включающий специфическую, патогенетическую и антиоксидантную терапию (инструкция по применению): Утверждена МЗ Беларуси 7.07.2004, рег. №31-034. – Минск, 2004. – 8 с.
15. Справочник Видаль “Лекарственные препараты в России”. М.: АстраФармСервис, 2001.
16. Ayulo-Robles V.M. Accion terapeutica del Thiabendazole en la trichinellosis // Proceedings I-st International Congress Parasitology, Rome. – 1964. – P. 691–692.
17. El-Bayoumy K. The protective role of selenium on genetic damage and on cancer // Mutat. Res. Fundament. and Molecular Mechanisms of Mutagenesis. – 2001. – Vol. 475. – P. 123–139.
18. Kozar Z., Jackowska-Klimowicz J. and Sladki E. Thiabendazole therapy in human trichinellosis // Wiad. Parazyt. – 1966. – 12. – P. 605–617.
19. Rugiero H.R., Ramo H.R., Tchoulamjan A., Guinzburg J. and Gofera N. Triquinosis. Ensayo y tratamiento con una nueva droga // Asoc. Med. Argentina. – 1966. – Vol. 80. – P. 301–306.
20. Stone O.J., Stone C.T.Jr and Mullins J.F. Thiabendazole – probable cure for trichinosis // Report of first case, J.A.M.A. – 1964. – Vol. 187. – P. 536–538.

Поступила 07.09.2004 г.

Принята в печать 09.12.2004 г.