

В последние годы отмечается заметный интерес исследователей по отношению к лямблиозной инвазии [6,8, 9, И, 12, 14]. Актуальность этой проблемы определяется повсеместным распространением данного протозооза, отсутствием у различных специалистов единой трактовки патогенетических механизмов, имеющих место при лямблиозе, а также разногласием в выборе тактики и методов лечения. До официальной резолюции экспертов ВОЗ от 1983 года [4], в которой была подтверждена возможность развития патологических состояний в организме человека при заражении лямблиями, данные простейшие рассматривались чаще как микроорганизмы, не способные наносить существенный вред хозяину [3]. Напротив, сегодня присутствием лямблий пытаются объяснить различные аллергические состояния, вплоть до развития гиперергических реакций немедленного типа [8, 14], синдромы поражения органов желудочно-кишечного тракта [1, 2, 9, 13], интоксикационные состояния [2, 8] и т.д. В то же время патогенетических обоснований, доказывающих основополагающую роль лямблий в развитии данной патологии, явно недостаточно. Современные представления о взаимоотношениях паразита и хозяина включают в себя целый ряд взаимосвязанных факторов. Клинические проявления при паразитозах во многом обусловлены механическим воздействием паразитов на ткани «локусных» органов, их токсическим и сенсибилизирующим действием на организм хозяина и ответными иммунологическими реакциями со стороны последнего [10]. В этой связи нам представляется безусловно важным изучение характера и степени выраженности воспалительных реакций при лямблиозе, что дополнило бы представление о патогенезе этой инфекции и могло способствовать разработке оптимальных методов лечения.

Материалы и методы исследования Под наблюдением находилось 385 детей в возрасте от 3 до 14 лет с подтвержденной лямблиозной инвазией. Наличие простейших было идентифицировано при микроскопии нативного мазка кала или желчи. При обследовании использовались общеклинические методы, в том числе биохимические, минутированное дуоденальное зондирование, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, фиброгастродуоденоскопия и топографическая рН-метрия желудка. Для изучения роли фагоцитов при лямблиозной инвазии как главных движущих клеток воспалительных реакций определяли кислородзависимую биоцидность нейтрофилов методом спонтанного и индуцированного зимозаном НСТ-теста в модификации А.Н. Маянского [7] и кислороднезависимую биоцидность нейтрофилов по активности маркерных лизосомальных ферментов: кислой фосфатазы, кислой ДНК-зе и катепсину D. Для количественного определения цитокинов IL-2, IL-4, IL-10 и INF- γ в сыворотке крови использовали электрохемилюминесцентный (ECL) метод на приборе Origen Analyzer фирмы IGEN (USA).

Результаты исследования и их обсуждение Проведенный клинико-лабораторный анализ позволил классифицировать варианты течения лямблиозной инвазии у детей в следующие группы:

1. Бессимптомное носительство;
2. Острый лямблиоз;
3. Первично хронический лямблиоз;
4. Хронически рецидивирующий лямблиоз. Учитывая высокий процент заражения лямблиями

больных с атоническим дерматитом и несомненное влияние простейших на клинические проявления последнего, мы считаем целесообразным отдельно рассматривать:

5. Лямблиоз, протекающий на фоне атопического дерматита.

Бессимптомное лямблиозное носительство было установлено нами у 28 обследованных детей (7,2%). Обнаружение цист лямблий в кале являлось в этой группе случайной находкой при плановых осмотрах в школах, оформлении документов в детский сад и плавательный бассейн. У всех детей в этой группе отсутствовали какие-либо жалобы, не были выявлены воспалительные изменения со стороны периферической крови и желчи. Биохимические показатели (билирубин и его фракции, АлАТ, АсАТ, белки) соответствовали вариантам нормы. Нормальные показатели спонтанного НСТ-теста и индуцированного зимозаном ($10,2 \pm 0,09\%$ и $20,6 \pm 0,04\%$ соответственно) также свидетельствовали об отсутствии воспалительных реакций. Не были выявлены также отклонения от нормы при ультразвуковом исследовании внутренних органов и при посеве кала на микрофлору. Возрастной диапазон этой группы составил от 3 до 11 лет.

У 30 детей (7,7%) была диагностирована острая форма лямблиоза. Учитывая тот факт, что в патогенезе лямблиоза значительная роль отводится снижению ферментативной деятельности тонкой кишки и нарушениям процессов всасывания [5], логично предположить, что этот протозооз в дебюте может протекать как острая кишечная инфекция с осмотическим механизмом диареи. Кроме того, уместно вспомнить, что первооткрыватель этих простейших - Д.Ф. Лямбль обнаружил их именно при дарейном стуле у детей.

Диагноз острый лямблиоз выставлялся на основании трехкратного обнаружения лямблий или их цист в фекалиях, при отсутствии высева патогенной кишечной флоры и наличии характерного эпидемиологического анамнеза (нарушения в соблюдении санитарно-гигиенических навыков). Клиника лямблиозного энтерита отличалась явлениями полифекалии, стеатореи, наличием непереваренных пищевых веществ в кале, при умеренно выраженном болевом синдроме и непродолжительных (не более 2 суток) слабовыраженных явлениях интоксикации с субфебрильной лихорадочной реакцией ($37,2 \pm 0,4$ °C). По результатам спонтанного и индуцированного НСТ-теста ($10,8 \pm 0,16\%$ и $21,3 \pm 0,08\%$ соответственно), а также по активности лизосомальных ферментов, показатели которой соответствовали

таким у здоровых лиц, можно судить об отсутствии выраженного деструктивного воспаления при остром лямблиозе, которое отмечается при большинстве кишечных инфекций, вызванных бактериальной флорой.

Учитывая, что характер, глубина и продолжительность воспаления, как и иммунного ответа в целом, регулируются посредством цитокиновых взаимоотношений, представляется интересным изучение уровня определенных цитокинов при лямблиозе. Наиболее часто лямблий рассматривают с позиции антигена, стимулирующего развитие реакции гиперчувствительности замедленного типа, но, учитывая, что ряд исследователей допускает вероятность развития опосредованного хелперными ТН-2 клетками гуморального иммунного ответа и возникновение реакции гиперчувствительности немедленного типа, нами был обусловлен вышеуказанный спектр определяемых цитокинов. В группе больных с острым диарейным синдромом, обусловленным лямблиозной инвазией, мы выявили низкие показатели уровня IL-2 и INF- γ ($12,3 \pm 1,8$ pg/ml и $14,9$ pg/ml), то есть цитокинов провоспалительной направленности. Показатели доминирующих в гуморальном иммунном ответе цитокинов IL-4 и IL-10 также не были высоки ($10,8 + 2,3$ и $12,4 \pm 1,9$ pg/ml соответственно). Острый лямблиоз был выявлен нами преимущественно в младшей школьной возрастной группе от 7 до 11 лет (61,1%).

Отсутствие острых признаков заболевания, давность соответствующих жалоб и клинических симптомов при первичном обнаружении лямблий в кале либо в дуоденальном содержимом позволили выделить группу больных с первично хроническим лямблиозом. В эту группу вошли 227 больных. Длительность инвазии устанавливалась достаточно условно, с учетом появления характерных жалоб, времени возможного заражения и сроков обнаружения простейших. В наших наблюдениях длительность соответствовала $6,3 \pm 2,1$ месяца. Возрастной диапазон этой группы составил 5-14 лет. Клинические проявления при первично хроническом лямблиозе можно выделить в две группы: с поражением органов желудочно-кишечного тракта и с кожными аллергическими проявлениями. Причем если, по данным литературы, лямблии у детей с первоначально имеющимися аллергическими заболеваниями встречаются в 37,5-75% случаев, то в наших наблюдениях кожные аллергические проявления, обусловленные инвазией, имеют место у 13,4% детей. Для первично хронического лямблиоза более характерно поражение органов желудочно-кишечного тракта (86,6%). При этом значительного синдромального разнообразия не отмечается. Характер жалоб был достаточно однотипен и постоянен у большинства больных. Детей беспокоили боли в животе, преимущественно в эпигастральной области, реже в правом подреберье, а также плохой аппетит, чувство быстрого насыщения после приема пищи, метеоризм, неустойчивый стул, иногда наоборот, склонность к запорам. При проведении ультразвукового исследования внутренних органов этих больных в 131 случае (57,7%) установлены анатомические дефекты в виде перетяжек и перегибов желчного пузыря. Частота встречаемости этих дефектов позволяет отнести их, на наш взгляд, к факторам, предрасполагающим к лямблиозной инвазии. У большей части детей в этой группе (64,2%) отмечались явления дискинезии желчевыводящих путей с преобладанием гипомоторного типа. Признаки холангиохолестита выявлены у 122 больных (53,1%), умеренной гепатомегалии - у 52 (22,9%) детей. В 15 случаях была проведена фиброгастроскопия, в результате которой в 4 случаях был выявлен эрозивный гастродуоденит, в 5 - катаральный и у 6 детей изменений слизистой желудка не отмечено. Результаты НСТ-теста в этой группе подтверждают наличие воспалительных изменений. Так, показатели спонтанного НСТ-теста соответствовали $15,4 \pm 1,02\%$, а индуцированного зимозаном - $28,6 \pm 0,04\%$, что расценивалось как умеренно высокая активность лейкоцитов при вероятном преобладании мононуклеарного воспаления. При обострении хронического холангиохолестита и у больных с эрозивной формой гастродуоденита имело место повышение активности лизосомальных ферментов (кислой фосфатазы в 1,5 раза, кислой ДНК-зы в 1,1 и катепсина D - в 0,9 раза. Более выраженные изменения в показателях НСТ-теста и активности лизосомальных ферментов имели место при наличии аллергодерматозов. У 40 больных лямблиозом с признаками поражения органов желудочно-кишечного тракта и при отсутствии на момент обследования и по данным анамнеза кожных и бронхо-респираторных проявлений аллергии проводилось количественное определение цитокинов IL-2, IL-4, IL-10 и INF- γ .

Как отмечалось выше, на сегодняшний день нет убедительных доказательств в пользу определенного характера аллергических реакций при лямблиозе. Определение уровня различных цитокинов при лямблиозной инвазии может помочь приблизиться к решению этой задачи. В наших исследованиях IL-2 был выявлен у 17 пациентов (42,5%) и средний объем составил 7633,95 pg/ml, IL-4 присутствовал у 37 детей (92,5%) в среднем объеме 866,4 pg/ml, IL-10 - у 31 (77,5%) в среднем объеме 4078,43 pg/ml и INF- γ - у 32 детей (40%), средний объем составил 50392,4 pg/ml. Таким образом, у абсолютного большинства (92,2%) пациентов имело место присутствие IL-4, который, как известно, усиливает эозинофилию, накопление тучных клеток, секрецию IgG4, а также индуцирует дифференцировку ТН-0 в ТН-2 лимфоциты, что обеспечивает опосредованный хелперными ТН-2 клетками гуморальный иммунный ответ, под действием этого цитокина осуществляется также синтез IgE активированными В-лимфоцитами. Достаточно часто (в 77,5%) выявлялся и другой цитокин - IL-10, являющийся продуктом ТН-2 и ингибирующий клеточный иммунный ответ. Полученные данные позволяют предположить, что при хронической лямблиозной инвазии формируется сенсibilизация к антигенам паразита с выработкой антител, не обладающих комплементсвязывающей способностью IgE и IgG4, которые фиксируются на тучных клетках. По мере продолжительности инвазии происходит смена антигенов, что сопровождается повышением иммуногенности. Возникает возможность сочетания реактивного типа

аллергического воспаления с цитотоксическим или иммунокомплексным, что обуславливает наличие в клинике системности и многообразие проявлений.

У 49 детей, находившихся под наблюдением, в анамнезе имелись указания на проводимые ранее курсы противоямблиозной терапии. В 32 случаях ранее было проведено по одному курсу, в 15 - по два и у 2 больных кратность этиотропной терапии равнялась 3. Эта группа отличалась наличием постоянных и разнообразных клинических проявлений. У детей часто отмечался плохой аппетит, чувство быстрого насыщения, снижение массы тела, тошнота, боли в животе.

У 28 детей (57,1%) имели место кожные аллергические проявления. Именно у этих больных наиболее часто регистрировалась умеренная эозинофилия периферической крови (5-8%). Проведенные клинико-лабораторные и инструментальные исследования позволили выделить ведущие синдромы в этой группе: гастродуоденит (24,4%), дуоденит (32,6%), холангиохолецистит (28,5%), холецистит (26,5%), холангиогепатит (6,1%), дисбактериоз (20,4%), острая крапивница (4,08%), рецидивирующая крапивница (6,1%). Показатели биоцидности нейтрофилов свидетельствовали о нарушениях их кислородзависимой и кислород-независимой функций. Так, кислородзависимая биоцидность была подавленной, что выражалось в снижении спонтанного НСТ-теста ($3,42 \pm 1,6\%$). Наряду с низкой реактивностью нейтрофилов, активность лизосомальных ферментов не превышала нормальных значений (кислая фосфатаза - $18,43 \pm 3,4$ мкмоль/л-час, кислая ДНК-за - $21,53 \pm 3,6$ мкмоль/л-час, что, возможно, и является объяснением рецидивов у данных больных и персистенции протозойной инвазии. Методом pH-метрии желудка у 22 больных (44,8%) было выявлено наличие дуоденогастрального рефлюкса. В 83,6% случаев отмечена гипогаммаглобулинемия ($13,7 \pm 1,8\%$). Характер выявленных изменений позволяет в равной степени рассматривать их и как следствие рецидивирующего паразитоза, и как факторы, предрасполагающие к заражению лямблиями. Совершенно очевидно, что при любом варианте основной акцент при проведении лечения таких больных необходимо делать на синдромальную терапию.

При заражении лямблиозом детей с atopическим дерматитом отмечается торпидное, непрерывно рецидивирующее течение заболевания кожи (в 45,2% случаев), имеют место грубые дистрофические изменения не только кожи, но и ее придатков (59,2%). Почти в половине случаев на фоне лямблиозной инвазии больных atopическим дерматитом кожный процесс осложняется вторичным инфицированием. По нашим данным, у 62,2% детей обострение дерматита коррелирует с реинвазией лямблиями или обострением патологии желудочно-кишечного тракта, спровоцированным паразитарной инвазией. В момент обострения atopического дерматита у 68,2% детей отмечается гиперреактивность полиморфноядерных лейкоцитов по НСТ-тесту ($38,5 \pm 2,9\%$) и повышение активности кислой фосфатазы в 4,3 раза ($57,6 \pm 3,6$ мкмоль/л-час).

Заключение

Полученные результаты показали, что в результате инфицирования макроорганизма лямблиями степень выраженности острой или хронической воспалительной реакции может быть различной. Следовательно, правомерно разделение понятий: лямблиозная инвазия, что является, по сути, бессимптомным носительством, и собственно лямблиоз, когда присутствие паразитов в организме приводит к возникновению различных патологических состояний.