

1 / 2009

СУЧАСНІ ІНФЕКЦІЇ

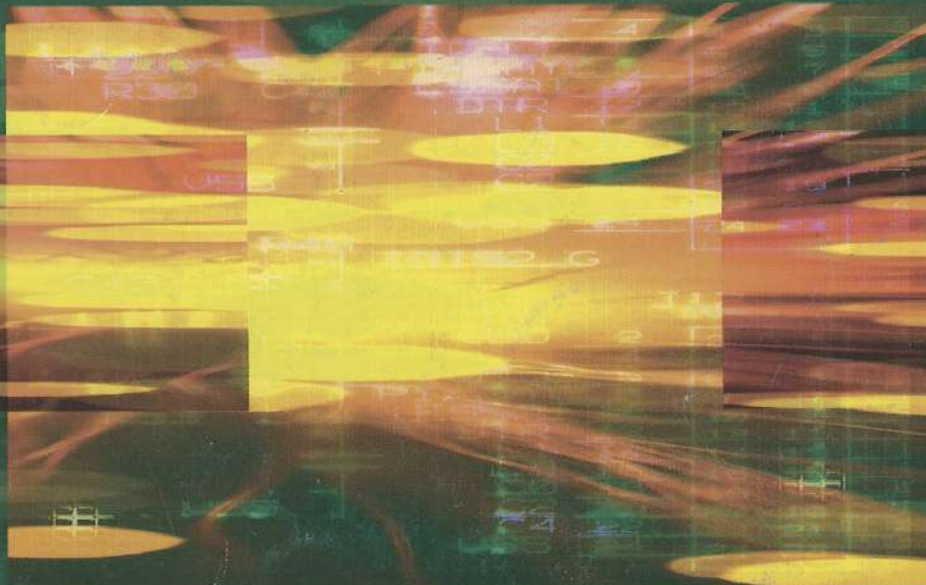
На допомогу практичному лікарю

МОЗ повідомляє

Оригінальні дослідження

Випадки з практики

Огляди, лекції



УДК: 616.995.132-092:612.017.1

КИШКОВІ НЕМАТОДОЗИ – ОСОБЛИВОСТІ ІМУНОПАТОГЕНЕЗУ

О.В. ВІННИЦЬКА

*Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ**ключові слова:***інтерлейкіни, еозинофіли, базофіли, імуноглобулін Е**

На сьогодні нараховується близько 150 тисяч видів організмів, що ведуть паразитичний спосіб життя в організмі людини. Понад 342 видів гельмінтів та 18 найпростіших викликають захворювання у людей різних частин світу, в результаті чого кількість інвазованого населення становить близько 4,5 млрд. і ця цифра збільшується з кожним роком [7]. Особливо це стосується дитячого населення, тому що серед загальної кількості захворілих частка дітей складає більше ніж 80 % [11].

Україна за клімато-географічними умовами та з урахуванням соціально-економічних особливостей сучасного етапу розвитку належить до територій з високими показниками ураження населення паразитарними хворобами. Про це свідчить те, що, за даними спеціальних епідеміологічних досліджень, в Україні щорічно реєструється 2 млн. захворювань на гельмінтози, найпоширенішими з яких є нематодози [14, 21]. Втім, за офіційними даними Міністерства охорони здоров'я щорічно в Україні реєструється 400-600 тис. випадків гельмінтозів. На думку спеціалістів, ці цифри занижені, що свідчить про недосконалу систему обліку [13]. До найбільш масових паразитарних захворювань відносяться: ентеробіоз – 725,83 випадків на 100 тис., аскаридоз – 158,03 випадків на 100 тис., трихоцефалоз – 35,44 на 100 тис. населення [15], що складає від загальної кількості випадків гельмінтозів – 75-79%, 15-18% та 4-6%

відповідно [8]. Наведені дані не віддзеркалюють дійсного стану захворюваності, оскільки в сучасних умовах аскаридоз та ентеробіоз зі слабким рівнем інвазії клінічно маніфестують менше ніж у 50% випадків [4].

Нематодози реєструються на всій території України, хоча й нерівномірно. Здебільшого це стосується геогельмінтозів. Наприклад, у середньому захворюваність на аскаридоз становить 150-155 на 100 тис. населення. В Івано-Франківській області ці показники у 4-5 разів вище, а максимум досягають у зоні Карпат – 1680,2 випадків на 100 тис. населення [12]. Змінюються й епідеміологічні характеристики геогельмінтозів. Так, за дослідженнями, проведеними у Рівненській області, співвідношення кількості випадків аскаридозу до трихоцефалозу у 2002 році становило 5,5:1, для порівняння – це ж співвідношення у 1991 році – 2,7:1 [20]. Також в останні роки спостерігається зменшення інвазованості серед сільського населення та підвищення інвазованості серед міського населення (частина інвазованих до 14 років складає 56,6%) [12], що, ймовірно, пов'язано з загальною тенденцією урбанізації. Певні епідеміологічні зміни в перебігу аскаридозу відмічені також при дослідженні на півдні Росії – сезонність зараження зсунулась у бік осінньо-зимового періоду, відмічена відсутність клінічних ознак інвазії у 80,2% хворих, у решти –

домінують неспецифічні скарги; лише у 20,5% інвазованих відмічається підвищення рівня еозинофілів до 5-25% [18].

Бодня К.І. [5] наводить наступні загальні та місцеві механізми патогенного впливу кишкових паразитів на організм людини:

- механічне пошкодження слизової оболонки;
- подразнення нервових рецепторів слизової оболонки;
- запалення слизової оболонки;
- порушення процесів травлення, всмоктування;
- розвиток дисбіозу кишечника;
- формування гіповітамінозу та гіпоферментозу (лактази, інвертази тощо);
- сенсibiliзація організму хазяїна антигенними субстанціями;
- розвиток алергічних та аутоалергічних реакцій в органах та тканинах (у тому числі в слизовій оболонці кишечника);
- розвиток місцевої та загальної імуносупресії (метаболіти паразитів мають імуносупресивну дію);
- формування ендогенної інтоксикації;
- потенціювання алергічних реакцій на продукти харчування (нехарчова алергія).

Вищеозначене свідчить про те, що більша частина векторів патогенності взаємодіє з імунною системою хазяїна. В даному переліку наводяться вказівки як на алергізацію, так і на імуносупресію організму. Алергізуючий вплив характерний для гострої міграційної фази личинкових стадій збудника, в хронічній (коли гельмінти знаходяться у статевозрілій стадії) — переважають явища імуносупресії [6, 14, 35]. Так відбувається внаслідок того, що гельмінти є конгломератами антигенів, на кожен з яких виробляються антитіла; більше того, онтогенез паразитів характеризується складними метаморфозами антигенної структури, що віддзеркалюється широким поліморфізмом імунної відповіді організму: від підвищеної сенсibiliзації до імуносупресії [1, 16, 19].

Розглянемо більш детально імунопатогенез кишкових гельмінтозів.

Під час гострої фази хвороби, потрапивши до організму, гельмінти активують систему комплементу за альтернативним шляхом, що дозволяє еозинофілам прикріплюватись до поверхні паразитів та звільняти фактори

захисту, які знаходяться в матриксі еозинофілів, тим самим ушкоджуючи гельмінт [3, 10, 38]. Отже, еозинофіли потенційно можуть бути ефекторними клітинами для знищення гельмінтів, але всі ці явища описані при дослідженні функцій еозинофілів *in vitro* [22, 28, 31]. Хоча чітко функції еозинофілів *in vivo* досі висвітлені дуже мало, є кілька досліджень, які демонструють, що еозинофіли бувають учасниками захисту проти гельмінтів у людини та ссавців, більше того, еозинофіли відповідальні за значну кількість запальних проявів, що супроводжує гельмінтози [22, 28]. Доведена важлива роль еозинофілів у знищенні личинкових стадій, але не дорослих паразитів [31]. Всупереч наведеному вище існує думка, що еозинофілія при гельмінтозах у людей має лише предиктивну цінність. Це вказує на наявність гельмінтів [30].

Досі мало вивченою залишається роль базофілів при паразитарних інвазіях. На сьогодні є дані, що базофіли відіграють значну роль в ініціації Th-2 шляху імунної відповіді організму хазяїна [23, 24, 33, 34], що пояснюється наступним механізмом — базофіли є єдиними мононуклеарними клітинами у периферійній крові, які мають причетність до швидкої секреції інтерлейкіну-4 (IL-4) у відповідь на відповідний подразник, виділяючи велику кількість преформ IL-4 протягом періоду перехресного зшивання імуноглобуліну E (IgE) [33]. Отже, вони є головним клітинним ресурсом для ранньої продукції IL-4. Також базофіли експресують ліганд CD40, який у комбінації з IL-4 та інтерлейкіном-13 (IL-13) сприяє переключенню В-лімфоцитів на синтез IgE [23]. Нині доведено, що активація базофілів не обмежена антигенспецифічним IgE перехресним зшиванням, а може бути спричинена у несенсибілізованих індивідуумів підвищеною кількістю паразитичних антигенів, лектинів, вірусних суперантигенів, пов'язаних з неспецифічними антитілами IgE. Це разом із новим IgE-залежним механізмом активації надає нові важливі погляди на потенційну роль базофілів в адаптивному та природженому імунітеті [23]. Базофіли можуть ініціювати Th2-тип відповіді як після первинної інвазії, так і потенційно відновлювати таку ж відповідь після реінвазії [33]. Проте існують

дослідження, де показано, що базофілія при паразитозах зустрічається вкрай рідко, отже не має клінічної цінності [32].

Вигнання гельмінтів з кишечника потребує об'єднаних зусиль гуморального та клітинного імунітету. Показано, що хоча антитіла спричиняють деяку шкоду гельмінтам, але для повного подолання інвазії потрібні Т-клітини, які швидше за все виділяють лімфокіни, що активують бокаловидні клітини кишечника, які в свою чергу виділяють муцин [17].

В імунопатогенезі нематодозів переважає Th-2 шлях імунної відповіді [24, 27, 29, 33], який характеризується еозинофілією, підвищенням рівнів специфічного та поліклонального IgE, продукцією Th2 цитокінів — IL-4, IL-13, інтерлейкіну-5 (IL-5) [33]. Для наочності традиційно наводиться наступний приклад. В інвазованих нематодами мишей, резистентних до інвазії нематодами, активно мобілізується популяція Th-2 і продукує IL-4, IL-5, інтерлейкін-6, інтерлейкін-10, IgE, внаслідок чого розвивається еозинофілія та настає самовилікування від інвазії. У мишей нерезистентних ліній, навпаки, мобілізується Th1- популяція лімфоцитів, які продукують інтерлейкін-2, гамма-інтерферон (γ -IFN), імуноглобулін G (IgG) антитіла із розвитком хронічної інвазії. Отже, у мишей, нерезистентних до інвазії ліній, немає імунodefіциту, а генетично детермінована спрямованість до формування хронічного процесу [26]. Спрямованість імунної відповіді можна змінити, якщо вводити нерезистентним мишам цитокіни, які виділяють Th2-клітини, або самі Th2-лімфоцити. У резистентних мишей можна спричинити хронічний перебіг інвазії шляхом введення цитокінів Th1-лімфоцитів. Цитокіни Th1-клітин (інтерлейкін-1 (IL-1), С-реактивний протеїн, туморнекротизуючий фактор (TNF)) несприятливо впливають на розвиток адекватної імунної відповіді при нематодозах [2]. Налаштованістю імунної відповіді на активацію Th1-клітин можна пояснити скупчення основної маси інвазійного матеріалу в обмеженій групі населення вогнищ нематодозів [35], що здається логічним.

Головним у розвитку Th2-відповіді є IL-4 [33, 36]. Його основна функція полягає у переключенні синтезу IgG1 на синтез IgG2 та IgE в плазматичних клітинах.

IL-4 є антагоністом γ -IFN, пригнічує продукцію TNF, інгібує цитотоксичну активність Т-лімфоцитів, макрофагів [9, 10]. Проте на прикладі аскаридозу відмічена зворотня залежність рівня IL-4 від інтенсивності інвазії у дорослих у гіперендемичних регіонах [37].

Під впливом IgE активуються лаброцити (які спроможні локально продукувати у тканинах цитокіни-імунорегулятори — IL-4 та інтерлейкін-12, медіатори запалення — IL-1 та γ -IFN, індукувати незалежно від Т-клітин продукцію IgE) та еозинофіли (що спроможні продукувати і виділяти IL-4, IL-5, TNF- α , що призводить до утворення еозинофільних інфільтратів у тканинах та органах). Таким чином, IgE при гельмінтозах, з одного боку, формує протективний імунітет, а з іншого — розвиток алергічних реакцій [16].

Чим вище адаптований гельмінт, тим менш виразні алергічні зміни він викликає [6]. Оскільки статевозрілі аскариди та гострики є високоадаптованими гельмінтами, то, очікувано, домінувати будуть явища імуносупресії.

Нами було проведено власне дослідження динаміки імунологічного статусу пацієнтів з гострим гепатитом В, що протікав на тлі супутнього нематодозу (ентеробіозу або аскаридозу). Групу порівняння становили пацієнти з гострим гепатитом В без супутньої інвазії. Еозинофілія та базофілія спостерігались виключно в групах пацієнтів з інвазією, причому еозинофілія мала тенденцію до зростання в групі, інвазованих аскаридами, та тенденцію до зниження в групі інвазованих гостриками. Імунорегуляторний індекс був знижений на початку захворювання у всіх групах, але надалі зростав до нормального рівня в групі неінвазованих, у групі інвазованих гостриками продовжував знижуватись, а в групі, інвазованих аскаридами, наприкінці строку перебування в стаціонарі співвідношення CD4+ /CD8+ -лімфоцитів перевищувало норму втричі. При дослідженні фагоцитозу було виявлено значне пригнічення фагоцитарної активності нейтрофілів у групах інвазованих пацієнтів. Вказані зміни свідчать про більш глибоке порушення клітинної ланки імунітету за умов супутньої інвазії, що може позначитись на перебігу та наслідках гострого гепатиту В.

Узагальнюючи все вище означене, можна зробити наступні висновки. Нематодози є надзвичайно актуальною проблемою як у світі, так і в Україні зокрема. Гельмінтози можуть викликати значні порушення імунного статусу хазяїна. Механізми взаємодії між організмом хазяїна та паразитом до кінця ще не висвітлені. Провідна роль у знищенні гельмінтів належить еозинофілам,

базофілам, IL-4 та IgE. Привернуло до себе увагу те, що при дослідженні світової літератури за останнє десятиріччя дослідження проводилися для розкриття проблем здебільшого ларвопаразитозів. Вивчення імунологічного статусу при гельмінтозах у літературі носить здебільшого експериментальний характер. Імунологічні дані про кишкові нематодози взагалі поодинокі.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Бажора Ю. И. Иммунологические проблемы паразитологии / Ю. И. Бажора, К. Л. Сервецкий. — Одесса, 2001. — 88 с.
2. Бажора Ю. І. Імунологічні аспекти діагностики, лікування і профілактики паразитарних хвороб / Ю. І. Бажора, В. П. Пішак В.П., Т. М. Бойчук // Одеський медичний журнал. — 2002. — №6. — С. 99-104.
3. Бережная Н. М. Биологическая роль иммуноглобулина Е / Н. М. Бережная, С. И. Ялкуп. — К.: Наук.думка, 1983. — 136 с.
4. Благова Н. Н. Некоторые факторы иммунитета у больных аскаридозом и энтеробиозом на фоне лечения альбендазолом: Автореф. дис. канд. мед. наук: 14.00.10 / Надежда Николаевна Благова. — Санкт-Петербург, 1997. — 25 с.
5. Бодня Е. И. Роль паразитарных инвазий в развитии патологии органов пищеварения / Е. И. Бодня // Сучасна гастроентерологія. — 2006. — №3. — С. 56-60.
6. Бодня Е. И. Клинико-иммунологические аспекты паразитарных болезней / Е. И. Бодня, И. П. Бодня // Клінічна імунологія, алергологія, інфектологія. — 2007. — №3. — С. 18-23.
7. Бронштейн А. М. Паразитарные болезни человека: протозоозы и гельминтозы: Учеб. пособие / А. М. Бронштейн, К. М. Токмалаев. — М.: Изд-во РУДН, 2002. — 207 с.
8. Виноград Н. О. Энтеробиоз — найпоширеніший контактний гельмінтоз в Україні / Н. О. Виноград, Г. В. Карпова // Практична медицина. — 2004. — №2. — С. 100-102.
9. Гавришева Н. А. Инфекционный процесс: Клинические и патофизиологические аспекты: Учебное пособие. / Н. А. Гавришева, Т. В. Антонова — СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2006. — 282 с.
10. Дранник Г. Н. Клиническая иммунология и аллергология / Г.Н. Дранник — М.: ООО "Медицинское информационное агентство", 2003. — 604 с.
11. Ершова И. Б. Паразитарные инвазии в практике врача-педиатра / И. Б. Ершова, А. А. Мочалова, С. Н. Черкасова, Е. В. Чернова // Здоровье ребенка. — 2007. — №2 — С.137-140.
12. Кирияк А. П. Гельминтозы в Ивано-Франковской области / А. П. Кирияк, А. А. Герасимчук, Л. И. Мурзова и др. // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. — 2004. — №3. — С. 48-50.
13. Коваль О. Захворювання на гельмінтоз в Україні. Актуальність проблеми. Система профілактичних заходів, спрямованих на попередження й зниження захворюваності населення / О. Коваль // Инфекционный контроль. — 2005. — №4. — С. 19-21.
14. Крамарев С. А. Гельминтозы у детей и подростков / С. А. Крамарев, И. Б. Ершова, Г. Г. Бондаренко. — К.; Луганск, 2006. — 125 с.
15. Пішак В. П. Гельмінтози у дітей / В. П. Пішак, Ю. М. Нечитайло. — Чернівці: БДМА, 2000. — 233 с.
16. Пішак В. П. Сучасні аспекти імунопаразитології / В. П. Пішак, Ю. І. Бажора, Т. М. Бойчук // Буковинський медичний вісник. — 2002. — №1. — С. 8.
17. Ройт А. Основы иммунологии. / А. Ройт: Пер. с англ. — М.: Мир, 1991. — 328 с.
18. Хроменкова Е. П. Анализ клинико-эпидемиологических особенностей течения аскаридоза в Ростовской области / Е. П. Хроменкова, Л. А. Ермакова, С. А. Нагорный и др. // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. — 2006. — №3. — С. 43.
19. Чуйков Л. И. Иммунологические аспекты паразитарных болезней. Методические указания для иностранных учащихся VI курса и врачей-стажеров из зарубежных стран / Л. И. Чуйков, М. И. Шутак. — Харьков: ХМИ, 1992. — 32 с.
20. Шевченко Г. Н. Особенности распространения геогельминтозов в Ровенской области / Г. Н. Шевченко, Л. В. Шелевицкая, Т. Н. Гладовская // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. — 2004. — №3. — С. 51-52.
21. Шумко Н. М. Глисті інвазії: сучасний стан та перспективи поширення / Н. М. Шумко, Ю. М. Венрюк, М. І. Грицюк, В. Г. Висоцька // Клінічна та експериментальна патологія. — 2007. — №4. — С.113-116.
22. Behm C. A. The role of eosinophils in parasitic helminth infections: insights from genetically modified mice / C. A. Behm, K. S. Ovington // Parasitol Today. — 2000. — №16(5). — P. 202-209.

23. Falcone F. H. The 21st century renaissance of the basophil? Current insights into its role in allergic responses and innate immunity / F. H. Falcone, D. Zillikens, B. F. Gibbs // *Exp Dermatol.* — 2006. — №15. — P. 855-864.

24. Falcone F. H. Do basophils play a role in immunity against parasites? / F. H. Falcone, D. I. Pritchard, B. F. Gibbs // *Trends Parasitol.* — 2001. — №17(3). — P. 126-129.

25. Grecnis R. K. T cell and cytokine basis of host variability in response to intestinal nematode infections / R. K. Grecnis // *Parasitology.* — 1996. — №112. — P. 31-37.

26. Ito Y. The absence of resistance in congenitally athymic nude mice toward infection with the intestinal nematode, *Trichuris muris*: resistance restored by lymphoid cell transfer / Y. Ito // *Int J Parasitol.* — 1991. — №21(1). — P.65-69.

27. Kamal S. M. Immune modulation by helminthic infections: worms and viral infections / S. M. Kamal, K. El Sayed Khalifa // *Parasite Immunology.* — 2006. — №28. — P.483-496.

28. Klion A. D. The role of eosinophils in host defense against helminth parasites / A. D. Klion, T. B. Nutman // *J Allergy Clin Immunol.* — 2004. — №113. — P. 30-37.

29. Koval' H. Helminthoses: interrelation with immune systems' regulation and hygiene hypothesis, diagnostic and ecological aspects / H. Koval', P. Juris, M. Malchytskyu, N. Boyko // *Клінічна та експериментальна патологія.* — 2007. — №4. — С. 97-101.

30. Machnicka-Rowinska B. Eosynophils in parasitic infections--clinical and functional signifi-

cance / B. Machnicka-Rowinska, E. Dziemian // *Wiad Parazytol.* — 2003. — №49(3). — P. 245-254.

31. Meeusen E. N. Do eosinophils have a role in the killing of helminth parasites? / E. N. Meeusen, A. Balic // *Parasitol Today.* — 2000. — 16(3). — P. 95-101.

32. Mitre E. Lack of basophilia in human parasitic infections / E. Mitre, T. B. Nutman // *Am J Trop Med Hyg.* — 2003. — №69(1). — P.87-91.

33. Mitre E. Basophils, basophilia and helminth infections / E. Mitre, T. B. Nutman // *Chem Immunol Allergy.* — 2006. — №90. — P. 141-156.

34. Ohnmacht C. Basophil effector function and homeostasis during helminth infection / C. Ohnmacht, D. Voehringer // *Blood.* — 2009. — Vol. 113. — №12. — P. 2816-2825.

35. Rick M. Maizels Immune regulation by helminth parasites: cellular and molecular mechanisms / R. M. Maizels, M. Yazdanbakhsh // *Nature reviews Immunology.* — 2003. — Vol. 3. — P. 733-744.

36. Turner Joseph D. Th2 Cytokines Are Associated with Reduced Worm Burdens in a Human Intestinal Helminth Infection / Joseph D. Turner, Helen Faulkner, Joseph Kamgno et al. // *The Journal of Infectious Diseases.* — 2003. — № 188. — P. 1768-1775.

37. Waldvogel A. S. Expression of interleukin 4, interleukin 4 splice variants and interferon gamma mRNA in calves experimentally infected with *Fasciola hepatica* / A. S. Waldvogel, M. F. Lepage, A. Zaker, M. P. et al. // *Vet Immunol Immunopathol.* — 2004. — №97. — P. 53-63.

38. Yoshimura K. Mechanism of parasite killing by eosinophils in parasitic infections / K. Yoshimura // *Nippon Rinsho.* — 1993. — 51(3). — P. 657-663.

УДК: 616.995.132-092:612.017.1

Е.В. Винницкая

**КИШЕЧНЫЕ НЕМАТОДОЗЫ –
ОСОБЕННОСТИ ИММУНОПАТОГЕНЕЗА**

В статье рассмотрены современные представления об особенностях иммунопатогенеза кишечных нематодозов.

UDC: 616.995.132-092:612.017.1

O.V. Vinnytska

**INTESTINAL NEMATODOSISS –
IMMUNOPATHOGENESIS PECULIARITIES**

Contemporary concepts about intestinal nematodosiss immunopathogenesis peculiarities are presented.