

<https://doi.org/10.29296/25877305-2019-12-07>

Современные принципы ведения больных с описторхозом

В. Цуканов¹, доктор медицинских наук, профессор,

Е. Горчилова²,

А. Васютин¹, кандидат медицинских наук,

Ю. Тонких¹, кандидат медицинских наук,

О. Ржавичева², кандидат медицинских наук

¹Федеральный исследовательский центр

«Красноярский научный центр Сибирского отделения

Российской академии наук», обособленное подразделение

«Научно-исследовательский институт

медицинских проблем Севера», Красноярск

²Частное учреждение здравоохранения

«Клиническая больница «РЖД-Медицина» города Красноярск»

E-mail:

Описторхоз – широко распространенное заболевание, повышающее вероятность развития фиброза и рака печени. Это обуславливает его высокую социально-экономическую значимость и необходимость усилий по решению проблемы. Анализируются базовые принципы диагностики описторхоза и его лечения, приводятся новые данные на эту тему.

Ключевые слова: паразитология, описторхоз, овоскопия, дуоденальная желчь, празиквантел, фиброз печени.

Для цитирования: Цуканов В., Горчилова Е., Васютин А. и др. Современные принципы ведения больных с описторхозом // Врач. – 2019; 30 (12): 25–28. <https://doi.org/10.29296/25877305-2019-12-07>

Описторхоз – значимая для здравоохранения проблема. В мире около 17 млн человек инфицированы трематодами *Opisthorchiidae*, из них 1,6 млн страдают описторхозом, вызванным *O. felinus* [1]. Поскольку описторхии могут жить в организме человека до 25 лет, заболевание характеризуется длительным хроническим течением с развитием воспаления печени и желчевыводящих путей, дисплазией холангиоцитов, формированием перидуктального фиброза и интраэпителиальной неоплазии, которые в конечном счете могут обусловить рак желчных протоков – холангиокарциному (ХГК). Только в Таиланде от ХГК, ассоциированной с описторхозом, ежегодно погибают около 20 тыс. человек [2]. В последнее время появляются работы, сообщающие о вспышках описторхоза не только в Азии, но и в Европе [3]. В России к описторхозу не проявляется должного внимания.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА ОПИСТОРХОЗА

Работа выполнена в рамках проекта «Иммунобиохимическая модель прогнозирования выраженности предраковых изменений в печени у больных хроническим описторхозом» при поддержке Красноярского государственного автономного учреждения (КГАУ) «Красноярский краевой фонд поддержки научной и научно-технической деятельности» (Код заявки: 2019051404996).

Особенность клинической картины описторхоза — системный характер заболевания, проявляющийся поражением нескольких органов и систем, что провоцирует разнообразные и часто тяжелые осложнения, а также существенно затрудняет диагностику и терапию [4].

Инкубационный период от момента заражения составляет около 2–4 нед. Классическое течение заболевания имеет острую (начальную) и хроническую (позднюю) стадии. Однако у постоянно проживающего в эндемичных регионах населения и коренных жителей Севера заболевание часто имеет первично-хроническое, субклиническое течение с умеренными проявлениями астеновегетативного или диспепсического синдрома; случаи острой фазы регистрируются редко. Это объясняется специфической толерантностью к антигенам паразита, развивающейся на фоне ранней иммунизации, передаваемой трансплацентарно от инфицированной матери к ребенку в неонатальном периоде. Продолжающееся употребление рыбы и пребывание в эндемичном очаге ведет к так называемой суперинвазии (повторное заражение), что обуславливает прогрессирующее течение болезни. У мигрантов, напротив, заболевание чаще манифестирует остро и с яркими клиническими проявлениями, наиболее частая форма которых — холангиогепатит [5].

В настоящее время наиболее часто применяется классификация описторхоза Г.Ф. Белова и Ф.А. Фейгиновой (1969, 1971), согласно которой его подразделяют на острый и хронический. Острый описторхоз нередко протекает по типу аллергоза с разнообразными проявлениями от стертых форм до генерализованных реакций с полиорганный симптоматикой, степень выраженности которой зависит от количества инвазивного материала и иммунной реактивности пациента. Ведущие симптомы острого описторхоза — лихорадка, выраженная интоксикация, боли в правом подреберье. При осмотре может выявляться иктеричность кожных покровов, обложенность языка, тахикардия и артериальная гипотония, увеличение печени и селезенки. В крови у большинства больных определяется лейкоцитоз эозинофильного типа, что является важным дифференциально-диагностическим признаком. В зависимости от степени выраженности повышения температуры тела (до 37, 37–38, 38–38,5, $\geq 38,5^\circ\text{C}$), эозинофилии (5–15; 15–30; 30–60 и 60–90%) и лейкоцитоза (количество лейкоцитов в норме, легкий, средний и тяжелый лейкоцитоз $>10\text{--}12 \cdot 10^9/\text{л}$), изменений печеночных и воспалительных проб в биохимическом анализе крови, обе формы описторхоза по степени тяжести подразделяют на легкую, среднюю и тяжелую. Острый период продолжается 2–3 нед, затем температура нормализуется, а еще через 1–2 нед все симптомы могут полностью исчезнуть, и наступает вторичный, латентный период, длящийся от нескольких месяцев до нескольких лет.

Клиническая картина хронического описторхоза разнообразна. Возможны варианты, при которых на фоне отсутствия жалоб у пациента выявляются гепатомегалия и функциональные изменения печени. Для этой формы наиболее характерны симптомы холестаза (повышение уровня билирубина, гамма-глутаминтранспептидазы и щелочной фосфатазы). Преобладают симптомы нарушения деятельности гепатобилиарной системы, желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и поджелудочной железы с клиникой хронического холецистита, гепатита, панкреатита, энтероколита [4]. Эозинофилия определяется примерно у 75% больных хроническим описторхозом. Проявление поражения ЖКТ — от функциональных расстройств

до выраженных воспалительных изменений; при этом часто наблюдаются эрозивно-язвенные повреждения слизистой желудка и кишечника. Возможны приступообразные боли по типу желчной (бескаменной) колики. Достаточно часто отмечаются выраженная астенизация, железодефицитная анемия, суставной синдром. Хронический описторхоз протекает с чередованием периодов ремиссий и обострений. Обострения провоцируются погрешностями в диете, инфекционными заболеваниями, тяжелыми физическими нагрузками, простудой, беременностью, приемом лекарств.

ДИАГНОСТИКА

К основным методам диагностики описторхоза относят копроовоскопию и микроскопию дуоденального содержимого, к дополнительным — иммуноферментный анализ (ИФА) крови на наличие антител к описторхам. Инструментальные и общеклинические методы неспецифичны, но позволяют определить морфофункциональное состояние органов ЖКТ и степень нарушений их деятельности. Основное доказательство наличия инвазии — выявление яиц паразита в кале или дуоденальном содержимом. Но и эта «специфическая» паразитологическая диагностика имеет ряд сложностей и недостатков. Она может быть результативной лишь при достаточной интенсивности инвазии и только через 1–3 мес от ее начала.

Период размножения и продукции описторхами яиц имеет определенную фазовость, и соответственно они появляются в продуктах жизнедеятельности человека нерегулярно. При нарушениях желчеотделения и билиарной обструкции яйца паразитов могут и вовсе не попадать в кишечник, а следовательно, в дуоденальный секрет или кал. При этом размеры яиц *O. felinus* относительно мелкие (22–32 на 10–19 мкм) и не всегда хорошо определяются при микроскопии, хотя и имеют хорошо узнаваемую «внешность» с «крышечкой» [6]. Дуоденальное зондирование с целью определения паразитарных инвазий используется только в России и на территории бывшего СНГ. На Западе эта методика считается инвазивной и практически не применяется. Имеются единичные работы о микроскопии желчи и желчных камней, полученных в ходе холецистэктомии при ретроградной холангиопанкреатографии в очаге клонорхоза и подтверждающие высокую вероятность обнаружения паразитов именно в дуоденальном секрете [7]. Из 3 фракций желчи — порции А (дуоденальной), порции В (пузырной), порции С (печеночной) — 2 последние наиболее часто содержат описторхов и их яйца. Эффективность диагностики повышается при предварительном центрифугировании желчи перед микроскопией [8]. Метод дуоденального зондирования, кроме ценности с точки зрения непосредственного определения паразитов или их яиц, позволяет выявить нарушение сократительной и концентрационной функций желчного пузыря и сфинктера Одди, изменения литогенности желчи, признаки механического повреждения эпителия протоков, проявления воспаления в виде нарушения прозрачности желчи, появления клеток слущенного эпителия и лейкоцитоза.

Микроскопический метод обнаружения яиц описторхов в кале удобнее всего использовать в качестве диагностического теста из-за его доступности и дешевизны. Однако пациенты часто пренебрегают этим методом исследования либо ограничиваются однократным его применением. Вместе с тем интенсивность инвазии сильно влияет на точность исследования: чем она меньше, тем ниже чувствительность данного па-

разитологического теста [9]. Кроме того, возможны ошибки при микроскопической дифференцировке с яйцами других гельминтов [10].

Из серологических тестов в диагностике описторхоза наиболее активно применяется ИФА. Его диагностическая ценность выше в острую фазу болезни — более чем у 95% больных результат положительный и титр антител достаточно высок (1:400 — 1:800), при этом есть корреляция между уровнем IgG в крови и интенсивностью паразитарной инвазии.

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение описторхоза должно носить поэтапный характер [4]: на 1-м этапе проводится патогенетическая подготовительная терапия амбулаторно в течение как минимум 2 нед; на 2-м этапе пациентов госпитализируют для специфического лечения и на 3-м осуществляются реабилитационные мероприятия в поликлинических условиях с возможным последующим продолжением наблюдения, симптоматической и патогенетической терапии в профилактории или санатории. Лечебные мероприятия 1-го и 3-го этапов, как правило, однотипны и включают в себя по крайней мере 3 группы препаратов: гепатопротекторы, спазмолитики и желчегонные средства. Это обусловлено аналогичными задачами (дезинтоксикация и обеспечение адекватного оттока из желчевыводящих путей и панкреатических протоков). Из спазмолитиков применяются дротаверин — 40–80 мг 3 раза в день, мебеверин — 200 мг 2 раза в день, гимекромон — 200–400 мг 3 раза в день, гиосцина бутилбромид — 10 мг 3 раза в день, пинаверия бромид — 50–100 мг 3 раза в день. В качестве желчегонных средств могут назначаться как холеретики, так и холекинетики в зависимости от типа нарушения выделительной функции желчевыводящих путей. Широко применяются препараты урсодезоксихолевой кислоты в дозе 10–15 мг/кг/сут 3 раза в день; в реабилитационном периоде можно принимать до полугода. В качестве цитопротекторов используются адеметионин — 400 мг по 1 таблетке 2 раза в сутки (гептрал, гептор), силибинин (карсил) по 1 таблетке 3 раза в день. Празиквантел и в последнее время — трибендимидин признаны эффективными антигельминтиками для лечения описторхоза [11, 12].

В качестве препарата выбора для этиологического лечения трематодозов, включая описторхоз и клонорхоз, в мировой литературе называют празиквантел. Стандартная доза празиквантела, согласно международным рекомендациям, составляет 75 мг/кг на 3 приема в течение 1 дня, что приводит к уменьшению количества яиц как *O. viverrini*, так и *Clonorchis sinensis* на 98–99% [13]. Препарат является производным изохинолина, индуцирующим спастический паралич взрослых гельминтов и влияющим на все их формы. Изучение генома *O. felinus* в сравнении с *O. viverrini* и *C. sinensis* показало, что способность *O. felinus* к быстрому адаптивному ответу на лечение выше, чем у *O. viverrini* и *C. sinensis* [14]. Согласно российским рекомендациям, празиквантел обычно назначают в меньшей дозе — 60 мг/кг 3 раза в день после еды, а в случаях осложненного течения болезни лечение проводят по шадящей методике, при которой всю рекомендованную дозу делят на 6 приемов за 2 сут. Эффективность в обоих случаях одинакова и колеблется от 80 до 95,5%.

Важная составляющая 2-го этапа — его завершение проведением тюбажа или дуоденального зондирования для более успешной эвакуации обездвиженных паразитов через 3–4 ч после приема последней дозы препарата.

При лечении празиквантелом возможны нежелательные эффекты, возникающие с частотой от 35 до 65%, — астеновегетативный, абдоминальный болевой, цитолитический, гепатотоксический, фиброгенный, атопический и аллергический синдромы; могут также провоцироваться нарушения сердечного ритма, кожный зуд и др.

К специфическому лечению описторхоза имеются противопоказания и ограничения: у беременных в I триместре и кормящих матерей, лиц с нарушениями сердечного ритма, тяжелой сопутствующей патологией (декомпенсированные пороки сердца, тяжелые поражения почек и печени и др.); с осторожностью специфическое лечение назначают пациентам пожилого и старческого возраста.

Реабилитационный (восстановительный) этап начинается со 2-го дня и продолжается до 6 мес. Одна из основных задач после лечения празиквантелом — поддержание активного желчевыведения; 1-е место среди рекомендуемых мер отводится регулярному проведению тюбажа с ксилитом, сорбитом и т.д. Мы рекомендуем обычно следующую схему беззондового дуоденального зондирования: в течение 1-й недели — через день, затем — по 2 раза в неделю до конца 1-го месяца, далее — 1 раз в неделю до 2 мес, потом — 2 раза в месяц до 3 мес и 1 раз в месяц — до полугода. Больному рекомендуется в течение всего этого времени следить за регулярностью стула (при наличии запоров дополнительно назначают слабительные — лактитол, лактулоза, макрогол и др.). В первые дни после лечения возможно усиление аллергических реакций, нарастание интоксикации, что связано с дополнительным антигенным воздействием при гибели гельминтов. Поэтому, кроме триады, — желчегонные, спазмолитики и гепатопротекторы — может потребоваться усиление десенсибилизирующей (антигистаминные препараты, при необходимости — глюкокортикостероиды) и дезинтоксикационной (инфузии растворов, сорбенты) терапии. В комплексе реабилитационных мероприятий применяют также другие патогенетические средства по показаниям (прокинетики, панкреатические ферменты, кислотосупрессивные препараты и т.п.), а также физиотерапевтические процедуры.

Эффективность терапии оценивают через 4–6 мес после лечения больных хроническим описторхозом путем трехкратной копроовоскопии (с интервалом 7 дней) и (или) дуоденального зондирования. Успешное устранение инфекции, к сожалению, не приводит к защите от повторного заражения; при этом существует проблема возможной ассоциации повышения риска развития гепатоцеллюлярной карциномы с проведением повторных курсов терапии празиквантелом [15]. В случае отсутствия эффекта или реинвазии описторхоза специфическую дегельминтизацию рекомендуется проводить не ранее чем через полгода от момента 1-го курса терапии.

ПРОФИЛАКТИКА

Основа индивидуальной профилактики заражения описторхозом — исключение из рациона необеззараженной рыбы семейства карповых. Используют 3 способа обеззараживания рыбы от личинок: термическая обработка (варить не менее 20 мин после закипания воды, жарить с обеих сторон тонкими пластинами не менее 20 мин); замораживание (при температуре -40°C не менее 7 ч; при -28°C — 32 ч) или крепкий засол: при 2°C в зависимости от массы рыбы (мелкую — в течение 14 дней, крупную — свыше 25 см — в течение 40 сут с добавлением 2 кг соли на 10 кг рыбы) в соответствии с санитарными правилами и нормами. Име-

ются данные о высокой эффективности воздействия СВЧ-излучения на метацеркарии при обработке в микроволновой печи: обработка рыбы без чешуи массой 400 г в течение около 4 мин при температуре 800°C ведет к их полной гибели еще до момента готовности рыбы к употреблению в пищу. В эксперименте подопытных животных не удалось заразить выделенными после этой процедуры личинками. Такая обработка особенно рекомендуется в домашних условиях [16].

Описторхоз в России и во всем мире широко распространен и остается сложной для диагностики и лечения клинической проблемой в связи с формированием фиброза и рака печени; он часто приводит к тяжелым осложнениям, инвалидизации и летальным исходам. Необходим поиск новых подходов к диагностике, лечению и профилактике этого паразитоза. Анализ научной медицинской литературы показывает заинтересованность здравоохранения многих стран в решении этих вопросов.

* * *

Проект «Иммуно-биохимическая модель прогнозирования выраженности предраковых изменений в печени у больных хроническим описторхозом» выполнен при поддержке Красноярского краевого фонда науки (Код заявки: 2019051404996).

Авторы не имеют финансовых и иных конфликтных интересов.

Литература/Reference

1. Pakharukova M., Mordvinov V. The liver fluke *Opisthorchis felineus*: biology epidemiology and carcinogenic potential // *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* – 2016; 110 (1): 28–36. DOI: 10.1093/trstmh/trv085.
2. Saijuntha W., Sithithaworn P., Kiatsopit N. et al. Liver Flukes: Clonorchis and *Opisthorchis* // *Adv. Exp. Med. Biol.* – 2019; 1154: 139–80. DOI: 10.1007/978-3-030-18616-6_6.
3. Pozio E., Armignacco O., Ferri F. et al. *Opisthorchis felineus*, an emerging infection in Italy and its implication for the European Union // *Acta Trop.* – 2013; 126 (1): 54–62. DOI: 10.1016/j.actatropica.2013.01.005.
4. Edwards S., Spofford E., Price C. et al. *Opisthorchiasis*-Induced Cholangiocarcinoma: How Innate Immunity May Cause Cancer // *Adv. Parasitol.* – 2018; 101: 149–76. DOI: 10.1016/bs.apar.2018.05.006.
5. Sripa B., Tangkawattana S., Brindley P. Update on Pathogenesis of *Opisthorchiasis* and Cholangiocarcinoma // *Adv. Parasitol.* – 2018; 102: 97–113. DOI: 10.1016/bs.apar.2018.10.001.
6. Gómez-Morales M., Ludovisi A., Amati M. et al. Validation of an excretory/secretory antigen based-ELISA for the diagnosis of *Opisthorchis felineus* infection in humans from low trematode endemic areas // *PLoS One.* – 2013; 8 (5): e62267. DOI: 10.1371/journal.pone.0062267.
7. Qiao T., Ma R., Luo X. et al. Microscopic examination of gallbladder stones improves rate of detection of *Clonorchis sinensis* infection // *J. Clin. Microbiol.* – 2013; 51 (8): 2551–5. DOI: 10.1128/JCM.00946-13.
8. Лабораторная диагностика гельминтозов и протозоозов. Методические указания. МУК 4.2.3145-13. (утв. Роспотребнадзором 26.11.2013) [дата обращения 14.10.2019] [Laboratory diagnosis of helminthiasis and protozoa. Guidelines (in Russ.)]. Доступно на / Available at: <http://docs.cntd.ru/document/1200110752>
9. Sithithaworn P., Tesana S., Pipitgool V. et al. Relationship between faecal egg count and worm burden of *Opisthorchis viverrini* in human autopsy cases // *Parasitology.* – 1991; 102 Pt. 2: 277–81. DOI: 10.1017/s0031182000062594.
10. Lee J., Jung B., Lim H. et al. Comparative morphology of minute intestinal fluke eggs that can occur in human stools in the republic of Korea // *Korean J. Parasitol.* – 2012; 50 (3): 207–13. DOI: 10.3347/kjp.2012.50.3.207.
11. Duthaler U., Sayasone S., Vanobbergen F. et al. Single-Ascending-Dose Pharmacokinetic Study of Tribendimidine in *Opisthorchis viverrini*-Infected Patients // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2016; 60 (10): 5705–15. DOI: 10.1128/AAC.00992-16.
12. Pakharukova M., Samsonov V., Serbina E. et al. A study of tribendimidine effects in vitro and in vivo on the liver fluke *Opisthorchis felineus* // *Parasit. Vectors.* – 2019; 12 (1): 23. DOI: 10.1186/s13071-019-3288-z.
13. Keiser J., Utzinger J. The drugs we have and the drugs we need against major helminth infections // *Adv. Parasitol.* – 2010; 73: 197–230. DOI: 10.1016/S0065-308X(10)73008-6.
14. Ershov N., Mordvinov V., Prokhortchouk E. et al. New insights from *Opisthorchis felineus* genome: update on genomics of the epidemiologically important liver flukes // *BMC Genomics.* – 2019; 20 (1): 399. DOI: 10.1186/s12864-019-5752-8.
15. Sripa B., Brindley P., Mulvenna J. et al. The tumorigenic liver fluke *Opisthorchis viverrini* – multiple pathways to cancer // *Trends Parasitol.* – 2012; 28 (10): 395–407. DOI: 10.1016/j.pt.2012.07.006.
16. Пельгунов А.Н., Одоевская И.М., Хрусталева А.В. Влияние СВЧ-излучения на личиночные стадии гельминтов // Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями. – 2017; 18: 341–3 [дата обращения 14.10.2019] [Pel'gunov A.N., Odoyevskaya I.M., Khrustaleva A.V. Effect of microwave radiation on helminth larvae // Teoriya i praktika bor'by s parazitarnymi boleznyami. – 2017; 18: 341-3. (in Russ.)]. Доступно на / Available at: https://elibrary.ru/download/elibrary_30283703_57482583.pdf

CURRENT PRINCIPLES OF MANAGEMENT IN PATIENTS WITH OPISTHORCHIASIS

Professor V. Tsukanov¹, MD; E. Gorchilova²; A. Vasyutin¹, Candidate of Medical Sciences; Yu. Tonkikh¹, Candidate of Medical Sciences; O. Rzhavicheva², Candidate of Medical Sciences

¹Research Institute for Medical Problems of the North (Separate Subdivision), Federal Research Center «Krasnoyarsk Research Center, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences»

²Private Healthcare Facility «Clinical Hospital», RZhD-Meditsina, City of Krasnoyarsk

Opisthorchiasis is a widespread disease that increases the likelihood of developing fibrosis and liver cancer. This determines its high socioeconomic significance and the need for efforts to solve the problem. The basic principles of the diagnosis of opisthorchiasis and its treatment are analyzed; new evidence on this topic are presented

Key words: parasitology, opisthorchiasis, ovoscopy, duodenal bile, praziquantel, liver fibrosis.

For citation: Tsukanov V., Gorchilova E., Vasyutin A. et al. Current principles of management in patients with opisthorchiasis // *Vrach.* – 2019; 30 (12): 25–28. <https://doi.org/10.29296/25877305-2019-12-07>