

<https://doi.org/10.24060/2076-3093-2020-10-4-287-290>



## Клинический случай эффективной таргетной химиопрофилактики рецидивного эхинококкоза печени у пациента с генотипом *CYP1A2F1*\*A/A

В.С. Пантелеев\*, М.А. Нартайлаков, М.И. Лукманов, Г.И. Лукманова

Башкирский государственный медицинский университет, Россия, Республика Башкортостан, Уфа

\* **Контакты:** Пантелеев Владимир Сергеевич, e-mail: [w.s.panteleev@mail.ru](mailto:w.s.panteleev@mail.ru)

Пантелеев Владимир Сергеевич — д.м.н., профессор, кафедра общей хирургии с курсами трансплантологии и лучевой диагностики ИДПО

Нартайлаков Мажит Ахметович — д.м.н., профессор, кафедра общей хирургии с курсами трансплантологии и лучевой диагностики ИДПО, [orcid.org/0000-0001-8673-0554](https://orcid.org/0000-0001-8673-0554)

Лукманов Мурад Ильгизович — к.м.н., кафедра общей хирургии с курсами трансплантологии и лучевой диагностики ИДПО

Лукманова Гульнур Ишмуурзовна — д.м.н., профессор, кафедра общей хирургии с курсами трансплантологии и лучевой диагностики ИДПО

### Аннотация

**Введение.** Одним из основных показателей качества лечения и профилактики эхинококкоза в отдаленном послеоперационном периоде является его рецидив, диапазон частоты которого широкий и в разных лечебных учреждениях составляет от 3 до 54 %. Одним из перспективных направлений в поиске этиопатогенетических факторов развития рецидивного эхинококкоза печени является исследование генетических особенностей заболевания, знание которых позволит прогнозировать возможное повторное развитие эхинококковых кист, а также подбирать индивидуальное лечение пациентов.

**Материалы и методы.** На базе Башкирского государственного медицинского университета (Россия, г. Уфа) проведен анализ клинического случая по оценке эффективности таргетной химиопрофилактики рецидивного эхинококкоза печени у пациента с генотипом *CYP1A2F1*\*A/A (AA) с фенотипом — УМ «быстрого» метаболизера альбендазола сульфоксида в альбендазола сульфон.

**Результаты и обсуждение.** Наш клинический случай подтверждает целесообразность персонализированного подхода к химиопрофилактике рецидивного эхинококкоза альбендазолом в зависимости от результатов генетического анализа. Генетический анализ позволяет предположить, что обнаружение в крови пациента генотипа «быстрого» метаболизера приведет к ускоренному разрушению альбендазола, принимаемого пациентом, и тем самым к снижению антипаразитарной эффективности лекарства по сравнению с фенотипом нормального метаболизера, что будет способствовать рецидиву заболевания.

**Заключение.** Результаты успешной вторичной профилактики рецидива эхинококкоза подтверждают эффективность персонализированного подхода к химиопрофилактике рецидивного эхинококкоза альбендазолом в зависимости от результатов генетического анализа.

**Ключевые слова:** эхинококкоз печени, паразитарные болезни печени, таргетная терапия, альбендазол, бензимидазолы, рецидив, генетические исследования

**Для цитирования:** Пантелеев В.С., Нартайлаков М.А., Лукманов М.И., Лукманова Г.И. Клинический случай эффективной таргетной химиопрофилактики рецидивного эхинококкоза печени у пациента с генотипом *CYP1A2F1*\*A/A. Креативная хирургия и онкология. 2020;10(4):287–290. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2020-10-4-287-290>

## Effective Targeted Chemoprophylaxis of Recurrent Liver Echinococcosis with Haplotype *CYP1A2F1*\*A/A: a Clinical Case

Vladimir S. Panteleev —  
Dr. Sci. (Med.), Prof.,  
Department of General  
Surgery with Transplantology  
and Radiodiagnosis courses  
for Advanced Professional  
Education

Mazhit A. Nartaylakov —  
Dr. Sci. (Med.), Prof.,  
Department of General  
Surgery with Transplantology  
and Radiodiagnosis courses  
for Advanced Professional  
Education,  
[orcid.org/0000-0001-8673-0554](https://orcid.org/0000-0001-8673-0554)

Murad I. Lukmanov —  
Cand. Sci. (Med.), Department  
of General Surgery with  
Transplantology and  
Radiodiagnosis courses  
for Advanced Professional  
Education

Gulnur I. Lukmanova —  
Dr. Sci. (Med.), Prof.,  
Department of Medical  
Genetics and Fundamental  
Medicine for Advanced  
Professional Education

*Vladimir S. Panteleev\*, Mazhit A. Nartaylakov, Murad I. Lukmanov, Gulnur I. Lukmanova*

Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

\*Correspondence to: Vladimir S. Panteleev, e-mail: [w.s.panteleev@mail.ru](mailto:w.s.panteleev@mail.ru)

### Abstract

**Background.** One of the main long-term quality criteria for treatment and prevention of echinococcosis is postoperative relapse, which rate varies widely within 3–54% between medical facilities. The genetic traits of recurrent liver echinococcosis comprise an important subject of research into its etiopathogenetic factors for an effective prognosis of cyst relapse and treatment personalisation.

**Materials and methods.** Bashkir State Medical University (Ufa, Russia) provided facilities to study targeted chemoprophylaxis efficacy in a case of relapsed liver echinococcosis with haplotype *CYP1A2F1*\*A/A (AA) and the UM phenotype of ultrarapid albendazole sulfoxide-to-albendazole sulfone metaboliser.

**Results and discussion.** The clinical case presented illustrates the rationale behind personalised chemoprevention of recurrent echinococcosis with albendazole based on genotyping data. Genotyping allows detection of an ultrafast metaboliser haplotype in blood implicating a rapid degradation of administered albendazole, reduced antiparasitic impact of drug therapy and more feasible relapse, in contrast with a normal metaboliser phenotype.

**Conclusion.** A successful secondary prevention of relapsed echinococcosis suggests the efficacy of personalising albendazole-based chemoprophylaxis of recurrent echinococcosis with genotyping data.

**Keywords:** liver echinococcosis, parasitic liver diseases, targeted therapy, albendazole, benzimidazole, relapse, genotyping

**For citation:** Panteleev V.S., Nartaylakov M.A., Lukmanov M.I., Lukmanova G.I. Effective Targeted Chemoprophylaxis of Recurrent Liver Echinococcosis with Haplotype *CYP1A2F1*\*A/A: a Clinical Case. *Creative Surgery and Oncology*. 2020;10(4):287–290. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2020-10-4-287-290>

## Введение

Однокамерный эхинококкоз — распространенное паразитарное заболевание печени, которым ежегодно в мире заболевают около 200 человек на 100 000 населения [1–3]. Одним из основных показателей качества лечения и профилактики заболевания в отдаленном послеоперационном периоде является его рецидив, диапазон частоты которого широкий и в разных лечебных учреждениях составляет от 3 до 54 % [4, 5]. До настоящего времени отсутствует единство мнений по вопросам, касающимся причин рецидива заболевания, что не позволяет выбрать оптимальный способ эффективной профилактики заболевания в каждом конкретном случае. Одним из перспективных направлений в поиске этиопатогенетических факторов развития рецидивного эхинококкоза печени является исследование генетических особенностей заболевания, знание которых позволит прогнозировать возможное повторное развитие эхинококковых кист, а также подбирать индивидуальное лечение больных.

## Клинический случай

На базе Башкирского государственного медицинского университета (Россия, г. Уфа) проведен анализ клинического случая по оценке эффективности таргетной химиопрофилактики рецидивного эхинококкоза печени у пациента с генотипом *CYP1A2F1\*A/A* (AA) с фенотипом — UM «быстрого» метаболизера альбендазола сульфоксида в альбендазола сульфоксид.

Пациент К., 46 лет, поступил в отделение гастрохирургии Республиканской клинической больницы им. Г.Г. Куватова, г. Уфа, с диагнозом: рецидивный эхинококкоз печени. Из данных анамнеза выяснено, что 16 месяцев назад перенес оперативное вмешательство по поводу эхинококка правой доли печени — лапаротомию, закрытую эхинококкэктомия. Профилактика рецидива проводилась по стандартной схеме: 10–15 мг/кг веса в сутки (не более 800 мг) три курса в год по 28 дней с перерывами между курсами 14 дней [6]. По данным КТ в правой доле печени (6–7-й сегменты) визуализируется эхинококковая киста с четкими контурами и фиброзной капсулой (рис. 1). В плановом порядке под интубационным наркозом пациент был прооперирован — лапаротомия, эхинококкэктомия с аплатизацией (абдоминализацией) остаточной полости и обработкой ее спиртом и глицерином. Послеоперационный период протекал без особенностей, заживление раны первичное. Биологический материал пациента был подвергнут генетическому анализу, в результате которого выяснено, что имеет место ускоренный метаболизм — факт, который позволил сделать вывод о неэффективной (малой) дозировке быстро разрушаемого принимаемого после первой операции альбендазола. На основе сделанного вывода дозировка препарата после второго оперативного вмешательства была увеличена, что позволило в последующем избежать рецидива заболевания и подтвердить это регулярно выполняемым УЗИ печени (каждые полгода) на протяжении 3,5 года.

## Результаты и обсуждение

Обзор данных литературы демонстрирует, что в условиях *in vitro* альбендазол вызывает дегенеративные изменения в эхинококковой кисте в 40–74 % случаев, а альбендазола сульфоксид в дозе 200 мкг/мл обладает 100 % сколицидной активностью [7–9]. Однако химиотерапия альбендазолом у реальных пациентов полностью эффективна лишь в 10–58 % случаев и неэффективна у 13–37 % пациентов [10–12]. Указанное различие в фармакологической активности в условиях *in vitro* и клинической эффективности логично обусловлено пациент-ассоциированными факторами [13, 14].

Skuhala T. et al. (2014) указывали на огромный диапазон значений концентрации альбендазола сульфоксида в крови пациентов (различия между минимумом и максимумом составляли 25–80 раз). По их данным, у пациентов, которые не получали терапию альбендазолом, частота рецидивов составила 16,7 %, в то время как не наблюдались рецидивы у больных, получавших химиопрофилактику. Приведенные доказательства убедительно свидетельствуют о том, что более высокие концентрации в плазме крови альбендазола сульфоксида коррелируют с более низким риском рецидива заболевания [15].

Наш клинический случай подтверждает целесообразность персонализированного подхода к химиопрофилактике рецидивного эхинококкоза альбендазолом в зависимости от результатов генетического анализа. Генетический анализ позволяет предположить, что обнаружение в крови пациента генотипа «быстрого» метаболизера приведет к ускоренному разрушению альбендазола, принимаемого пациентом, и тем самым к снижению антипаразитарной эффективности препарата по сравнению с фенотипом нормального метаболизера, что будет способствовать рецидиву заболевания.

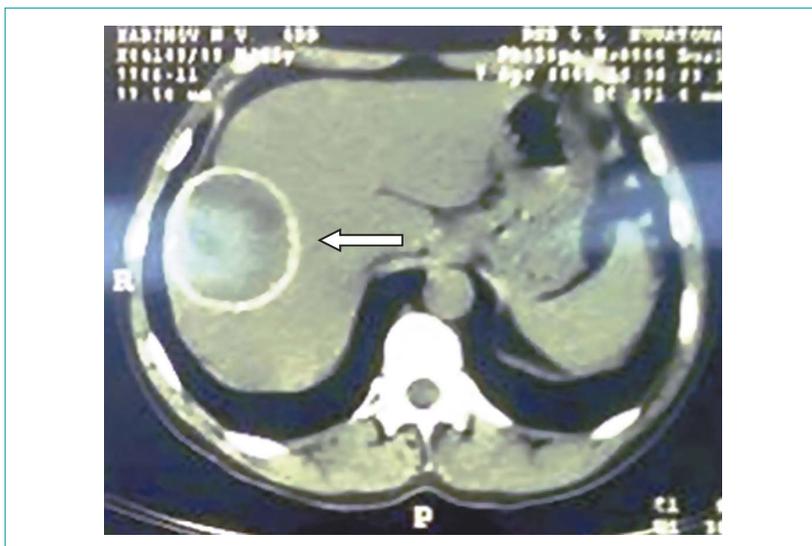


Рисунок 1. КТ-картина рецидивного эхинококкоза правой доли печени (указано стрелкой)  
Figure 1. Computed tomography of relapsed right liver lobe echinococcosis, arrowed

## Заключение

Таким образом установлено, что фармакологическая эффективность альбендазола зависит от многих факторов, в числе которых генетическая индивидуальность пациентов. Результаты успешной вторичной профилактики рецидива эхинококкоза подтверждают эффективность персонализированного подхода к химиопрофилактике рецидивного эхинококкоза альбендазолом в зависимости от результатов генетического анализа.

### Информированное согласие.

Информированное согласие пациента на публикацию своих данных получено.

### Информация о конфликте интересов.

Конфликт интересов отсутствует.

### Информация о спонсорстве.

Данная работа не финансировалась.

## Список литературы

- Canali M., Aragrande M., Angheben A., Capelli G., Drigo M., Gobbi F., et al. Epidemiologic-economic models and the One Health paradigm: echinococcosis and leishmaniasis, case studies in Veneto region, Northeastern Italy. *One Health*. 2019;9:100115. DOI: 10.1016/j.onehlt.2019.100115
- Aydin M.F., Adigüzel E. Evaluation of cystic echinococcosis cases in terms of sociodemographic, clinical and hospitalization features in Karaman Province, Turkey. *Iran J Public Health*. 2019;48(12):2232–9. PMID: 31993392
- Khan A., Ahmed H., Naz K., Gul S., Ishaque M., Zaidi S.S.A., et al. Surgically confirmed cases of cystic echinococcosis from Baluchistan Province, Pakistan for the years 2011–2018. *Acta Trop*. 2020:105354. DOI: 10.1016/j.actatropica.2020.105354
- Conraths F.J., Probst C., Possenti A., Boufana B., Saule R., La Torre G., et al. Potential risk factors associated with human alveolar echinococcosis: Systematic review and meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis*. 2017;11(7):e0005801. DOI: 10.1371/journal.pntd.0005801
- Авиллов О.В. Принципы и модули поэтапной оценки факторов риска неинфекционных заболеваний. *Здравоохранение, образование и безопасность*. 2019;(1):97–105.
- Ryan E.T. Antiparasitic agents. In: Long S., Prober Ch., Fischer M., editors. *Principles and practice of pediatric infectious diseases*. Elsevier; 2018.
- Naseri M., Akbarzadeh A., Spotin A., Akbari N.A., Mahami-Oskouei M., Ahmadpour E. Scolicidal and apoptotic activities of albendazole sulfoxide and albendazole sulfoxide-loaded PLGA-PEG as a novel nanopolymeric particle against *Echinococcus granulosus* protoscolices. *Parasitol Res*. 2016;115(12):4595–603. DOI: 10.1007/s00436-016-5250-8
- Zyuz'kov G.N., Zhdanov V.V., Uduv E.V., Miroshnichenko L.A., Polyakova T.Y., Stavrova L.A., et al. Strategy of pharmacological regulation of intracellular signal transduction in regeneration-competent cells. *Bull Exp Biol Med*. 2019;166(4):448–55. DOI: 10.1007/s10517-019-04370-x
- Mousavi S.R., Samsami M., Fallah M., Zirakzadeh H. A retrospective survey of human hydatidosis based on hospital records during the period of 10 years. *J Parasit Dis*. 2012;36(1):7–9. DOI: 10.1007/s12639-011-0093-9
- Du L., Lei L., Zhao X., He H., Chen E., Dong J., et al. The interaction of smoking with gene polymorphisms on four digestive cancers: a systematic review and meta-analysis. *J Cancer*. 2018;9(8):1506–17. DOI: 10.7150/jca.22797
- Alvela-Suárez L., Velasco-Tirado V., Belhassen-García M., Novo-Veleiro I., Pardo-Lledías J., Romero-Alegria A., et al. Safety of the combined use of praziquantel and albendazole in the treatment of human hydatid disease. *Am J Trop Med Hyg*. 2014;90(5):819–22. DOI: 10.4269/ajtmh.13-0059
- Wen H., Vuitton L., Tuxun T., Li J., Vuitton D.A., Zhang W., et al. Echinococcosis: advances in the 21st Century. *Clin Microbiol Rev*. 2019;32(2):e00075-18. DOI: 10.1128/CMR.00075-18.
- Wan Z., Peng X., Ma L., Tian Q., Wu S., Li J., et al. Targeted sequencing of genomic repeat regions detects circulating cell-free echinococcus DNA. *PLoS Negl Trop Dis*. 2020;14(3):e0008147. DOI: 10.1371/journal.pntd.0008147
- Chen X., Duan X., Shao Y., Jiang J., Zheng S., Wen H. Control of human echinococcosis in Xinjiang, China, with 2,544 surgeries in a multihospital network. *Am J Trop Med Hyg*. 2017;97(3):658–65. DOI: 10.4269/ajtmh.17-0052
- Skuhala T., Trkulja V., Runje M., Balen-Topić M., Vukelić D., Desnica B. Combined albendazole-praziquantel treatment in recurrent brain echinococcosis: case report. *Iran J Parasitol*. 2019;14(3):492–6. PMID: 31673271

## References

- Canali M., Aragrande M., Angheben A., Capelli G., Drigo M., Gobbi F., et al. Epidemiologic-economic models and the One Health paradigm: echinococcosis and leishmaniasis, case studies in Veneto region, Northeastern Italy. *One Health*. 2019;9:100115. DOI: 10.1016/j.onehlt.2019.100115
- Aydin M.F., Adigüzel E. Evaluation of cystic echinococcosis cases in terms of sociodemographic, clinical and hospitalization features in Karaman Province, Turkey. *Iran J Public Health*. 2019;48(12):2232–9. PMID: 31993392
- Khan A., Ahmed H., Naz K., Gul S., Ishaque M., Zaidi S.S.A., et al. Surgically confirmed cases of cystic echinococcosis from Baluchistan Province, Pakistan for the years 2011–2018. *Acta Trop*. 2020:105354. DOI: 10.1016/j.actatropica.2020.105354
- Conraths F.J., Probst C., Possenti A., Boufana B., Saule R., La Torre G., et al. Potential risk factors associated with human alveolar echinococcosis: Systematic review and meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis*. 2017;11(7):e0005801. DOI: 10.1371/journal.pntd.0005801
- Авиллов О.В. Принципы и модули поэтапной оценки факторов риска неинфекционных заболеваний. *Healthcare, education and security*. 2019;(1):97–105 (In Russ.).
- Ryan E.T. Antiparasitic agents. In: Long S., Prober Ch., Fischer M., editors. *Principles and practice of pediatric infectious diseases*. Elsevier; 2018.
- Naseri M., Akbarzadeh A., Spotin A., Akbari N.A., Mahami-Oskouei M., Ahmadpour E. Scolicidal and apoptotic activities of albendazole sulfoxide and albendazole sulfoxide-loaded PLGA-PEG as a novel nanopolymeric particle against *Echinococcus granulosus* protoscolices. *Parasitol Res*. 2016;115(12):4595–603. DOI: 10.1007/s00436-016-5250-8
- Zyuz'kov G.N., Zhdanov V.V., Uduv E.V., Miroshnichenko L.A., Polyakova T.Y., Stavrova L.A., et al. Strategy of pharmacological regulation of intracellular signal transduction in regeneration-competent cells. *Bull Exp Biol Med*. 2019;166(4):448–55. DOI: 10.1007/s10517-019-04370-x
- Mousavi S.R., Samsami M., Fallah M., Zirakzadeh H. A retrospective survey of human hydatidosis based on hospital records during the period of 10 years. *J Parasit Dis*. 2012;36(1):7–9. DOI: 10.1007/s12639-011-0093-9
- Du L., Lei L., Zhao X., He H., Chen E., Dong J., et al. The interaction of smoking with gene polymorphisms on four digestive cancers: a systematic review and meta-analysis. *J Cancer*. 2018;9(8):1506–17. DOI: 10.7150/jca.22797
- Alvela-Suárez L., Velasco-Tirado V., Belhassen-García M., Novo-Veleiro I., Pardo-Lledías J., Romero-Alegria A., et al. Safety of the combined use of praziquantel and albendazole in the treatment of human hydatid disease. *Am J Trop Med Hyg*. 2014;90(5):819–22. DOI: 10.4269/ajtmh.13-0059
- Wen H., Vuitton L., Tuxun T., Li J., Vuitton D.A., Zhang W., et al. Echinococcosis: advances in the 21st Century. *Clin Microbiol Rev*. 2019;32(2):e00075-18. DOI: 10.1128/CMR.00075-18.
- Wan Z., Peng X., Ma L., Tian Q., Wu S., Li J., et al. Targeted sequencing of genomic repeat regions detects circulating cell-free echinococcus DNA. *PLoS Negl Trop Dis*. 2020;14(3):e0008147. DOI: 10.1371/journal.pntd.0008147
- Chen X., Duan X., Shao Y., Jiang J., Zheng S., Wen H. Control of human echinococcosis in Xinjiang, China, with 2,544 surgeries in a multihospital network. *Am J Trop Med Hyg*. 2017;97(3):658–65. DOI: 10.4269/ajtmh.17-0052
- Skuhala T., Trkulja V., Runje M., Balen-Topić M., Vukelić D., Desnica B. Combined albendazole-praziquantel treatment in recurrent brain echinococcosis: case report. *Iran J Parasitol*. 2019;14(3):492–6. PMID: 31673271