

Удильов В.С., Борзунов В.М., Солдатов Д.А.

Эффективность антигельминтной терапии при суперинвазии *opisthorchis felineus*

Кафедра инфекционных болезней ГБОУ ВПО УГМА, г. Екатеринбург

Udilov V.S., Borzunov V.M., Soldatov D.A.

Effectiveness of therapy in anthelmintic superinvasion *opisthorchis felineus*

Резюме

Изучена клиническая картина и лабораторные отклонения у 39 пациентов с суперинвазией *opisthorchis felineus*. Проведен сравнительный анализ эффективности традиционной антигельминтной терапии описторхоза, препаратом празиквантел и комбинированной антипаразитарной терапии препаратами албендазол и празиквантел. Доказано, что комбинированная терапия оказывает более выраженные клинико-лабораторный и противопаразитарный эффекты в сравнение с монотерапией.

Ключевые слова: описторхоз, празиквантел, албендазол

Summary

Studied clinical and laboratory findings in 39 patients with superinvasion *opisthorchis felineus*. A comparative analysis of conventional anthelmintic treatment opisthorchosis, drug praziquantel and combination of antiparasitic therapy with albendazole and praziquantel. It is proved that the combination therapy had a more pronounced clinical, laboratory, and antiparasitic effects in comparison with monotherapy.

Key words: opisthorchosis, praziquantel, albendazole

Введение

Описторхоз – одно из самых распространенных паразитарных заболеваний на территории России. Высокий уровень заболеваемости описторхозом, продолжительность жизненного цикла паразита в организме хозяина до 50 лет, клинический полиморфизм, серьезность осложнений и исходов определяет актуальность данной проблемы [1, 2, 3].

Основными звеньями патогенеза описторхозной инвазии принято считать: хроническое воспаление в гепатобилиарной системе, холестаза, присоединение вторичной инфекции, развитие аутоиммунных процессов, гиперчувствительность замедленного типа, формирование паразитарных гранулем. Сложный патогенез инвазии приводит к многообразию клинических проявлений [3, 4, 5].

Главный принцип лечения описторхоза – этапность: подготовительная терапия, назначение антигельминтного препарата, продолжение комплексного лечения, диспансерный учет. Основной антигельминтный препарат, использующийся в России для лечения описторхозной инвазии празиквантел (билтрицид), механизм действия которого заключается в повышении проницаемости клеточной мембраны паразита для ионов кальция, что приводит к сокращению мускулатуры и развитию

спастического паралича [6]. Эффективность препарата празиквантел зависит от курсовой дозы (60 мг/кг) [7]. Снижение дозы приводит к уменьшению антипаразитарной эффективности: 40 мг/кг – 80%; 25 мг/кг – 60% [8].

Учитывая дозозависимый эффект билтрицида, широкий спектр противопоказаний, возможность формирования резистентности к препарату, актуальным следует считать поиск альтернативных эффективных способов терапии описторхозной инвазии.

В литературе упоминаются противоречивые данные об антитрематодозной активности других лекарственных препаратов, к числу которых относится: албендазол [9, 10]. Албендазол относится к группе карбаматбензимидазолов. Основной механизм действия препарата связан с его способностью нарушать активность микротубулярной системы клеток кишечного канала гельминта, вызывая при этом повреждение тубулинового белка.

Цель исследования – оценить эффективность комбинированной противопаразитарной терапии препаратами празиквантел (билтрицид) и албендазол (гельмодол ВМ) при суперинвазионном описторхозе на основе клинического обследования больных, ультразвуковой картины, биохимических тестов и овоскопической диагностики.

Материалы и методы

Всего обследовано 39 пациентов: 17 мужчин и 22 женщины. Средний возраст больных составил $41,3 \pm 3,7$ лет.

Критерии включения:

1. Мужчины и женщины в возрасте старше 18 лет.
2. Впервые установленный клинически манифестный диагноз описторхоза или повторно выявленная инвазия, вызванная *opisthorchis felinus* после одного или двух курсов лечения в сроки не менее шести месяцев до начала исследования при наличии эпидемиологических факторов повторного заражения сибирской двуусткой.
3. Добровольное согласие пациента на дегельминтизацию и лабораторное тестирование.
4. Выявление яиц *opisthorchis felinus* в кале или желчи.

Критерии исключения:

1. Сопутствующая другая паразитарная патология.
2. Хроническое поражение печени, не обусловленное описторхозом.
3. Прием гепатотоксичных препаратов за шесть месяцев до начала исследования.
4. Алкогольная болезнь.
5. Беременные или кормящие женщины.
6. Острое инфекционное заболевание за три месяца до начала исследования.

Диагноз суперинвазионного описторхоза устанавливался на основании анамнестических, клинических, эпидемиологических, инструментальных, копроовоскопических, билювоскопических и серологических данных.

Больные предъявляли жалобы на боль в правом подреберье и/или в эпигастрии (33,3%), тяжесть в правом подреберье и/или в эпигастрии (43,6%), тошноту (38,5%), горечь во рту (51,3%), снижение аппетита (41,0%), неустойчивый стул (79,5%), диарею (35,9%), запоры (43,6%), повышение температуры до субфебрильных цифр (69,2%), кожный зуд (69,2%), потливость (82,1%), сердцебиение (74,4%). Объективно определялось увеличение печени (100%), дерматоз (35,9%).

Учитывались данные эпидемиологического анамнеза: факторы риска заражения за несколько лет. Существенными считались факты диагноза острого или хронического описторхоза и проведение антипаразитарной терапии в анамнезе. Продолжительность эпидемиологического анамнеза до трех лет выявлена в 38,5%, больше трех лет в 61,5% случаев.

Лабораторными находками были гиперэозинофилия (84,6%), гипербилирубинемия (59,0%), повышение активности АСТ (43,6%), АЛТ (48,7%), щелочной фосфатазы (76,9%), ГГТП (79,5%), повышение уровня холестерина (53,8%), увеличение гамма-глобулиновой фракции белка (51,3%), повышение уровня IgM (51,3%), IgE (76,9%), появление циркулирующих иммунных комплексов (71,8%), С реактивного протеина (61,5%).

При проведении УЗИ органов брюшной полости зафиксированы гепатомегалия (100%), спленомегалия

(43,6%), изменения структуры желчного пузыря: увеличение толщины стенки (38,5%), повышение эхоплотности (38,5%), застойное содержимое (46,2%).

Клиническими вариантами течения изучаемой инвазии явились: холецистохолангит (28,2%), холангиогепатит (17,9%), гастродуоденит (20,5%), панкреатит (15,4%), комбинированный (17,9%).

В 100% случаев суперинвазионный описторхоз был подтвержден копроовоскопически и/или билювоскопически. Антитела в крови к антигенам кошачьей двуустки выявлялись в 43,6% случаев.

Терапия включала три последовательных этапа: подготовительный, антигельминтное лечение и реабилитационный. На подготовительном этапе улучшали функцию желчевыводящих путей, уменьшали явления интоксикации, купировали острые аллергические реакции. Назначали желчегонные, ферменты, антибактериальные препараты, спазмолитики, глюкокортикостероиды, антигистаминные, адсорбенты, проводили процедуры дуоденального зондирования. Подготовительный этап продолжался в течение одного месяца. В конце подготовительного этапа все пациенты методом рандомизации были разделены на две группы (группа 1: контрольная, $n=18$ и группа 2: опытная, $n=21$). Больным группы 1 противопаразитарное лечение осуществлялось препаратом празиквантел (билтрицид) в дозе 75 мг/кг веса *per os* в течение одного дня в три приема. Пациентам группы 2 проводилась антигельминтная терапия по схеме албендазол (гелмодол ВМ) 800 мг в сутки в два приема по 400 мг *per os* во время приема пищи в течение 7 дней. На 8 сутки пациенты группы 2 получали празиквантел (билтрицид) в дозе 75 мг/кг веса в течение одного дня в три приема. Реабилитационный этап был направлен на восстановление функций желчевыводящих путей, борьбу с интоксикацией, возникающей в связи с массовой гибелью паразитов и медикаментозной терапией. Реабилитационный этап продолжался в течение четырех месяцев. Контрольная копроовоскопия и билювоскопия проводились через 6 месяцев после антигельминтного лечения.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием пакета прикладных программ «Microsoft Office» и STATISTICA 6.0 фирмы StatSoft Inc. (США) [11].

Результаты и обсуждение

На этапе скрининга межгрупповых отличий в частоте выявления клинических симптомов, лабораторных показателей и ультразвуковых признаков не выявлялось (рис. 1 – 3).

Спустя шесть месяцев после окончания антигельминтной терапии у пациентов обеих групп снизилась частота выявления клинических симптомов. Однако, несмотря на проведение стандартной противопаразитарной терапии препаратом празиквантел (билтрицид) у ряда пациентов сохранялась гепатомегалия (55,6%), дерматоз (16,7%), кожный зуд (33,3%), горечь во рту (22,2%), дискомфорт в правом подреберье и/или эпигастриальной области (27,8%), боль в правом подреберье и/или эпи-

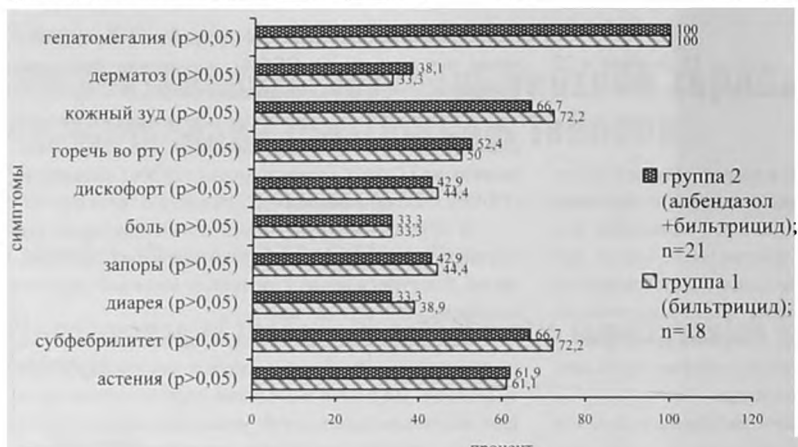


Рис.1. Клинические симптомы до лечения (Fisher exact p, one-tailed)

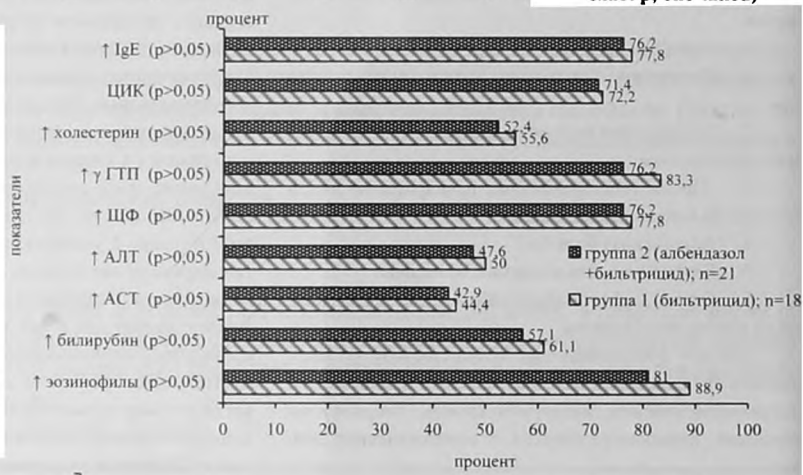


Рис.2. Лабораторные показатели до лечения (Fisher exact p, one-tailed)

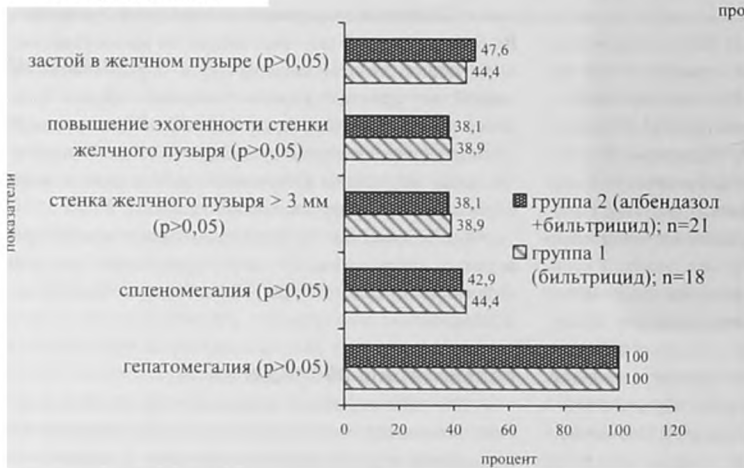


Рис.3. Ультразвуковые показатели до лечения (Fisher exact p, one-tailed)

гастральной области (22,2%), запоры (11,1%), диарея (16,7%), низкий субфебрилитет (27,8%), астения (27,8%). Зафиксированы существенные межгрупповые отличия по частоте выявления ведущих клинических симптомов. Следует обратить внимание на полную регрессию дерматоза у пациентов, получавших комбинированную антипаразитарную терапию (рис.4).

При проведении контрольной оценки периферической крови гиперэозинофилия отсутствовала у подавляющего

числа пациентов. В крови 16,7% больных, леченных только препаратом празиквантел (бильтрицид), число эозинофилов все же преобладало над нормой. В то же время в опытной группе гиперэозинофилия зафиксирована только у одного пациента (рис. 5).

Несмотря на проведение антипаразитарной терапии у некоторых больных, спустя шесть месяцев, сохранялась патологическая активность печеночных ферментов, небольшая гипербилирубинемия и гиперхолестеринемия.

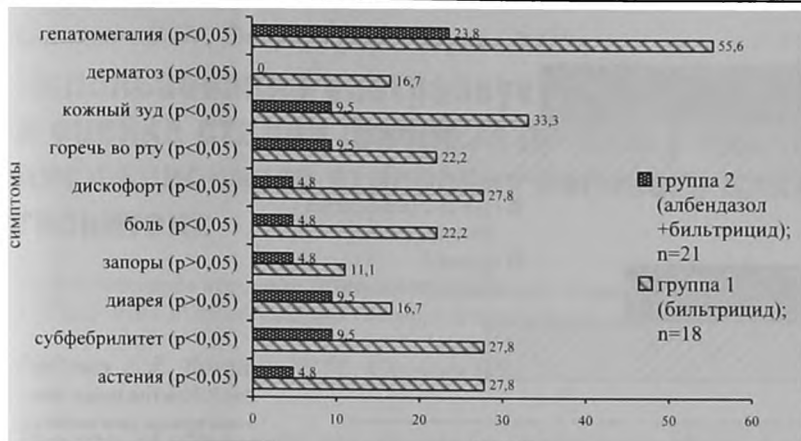


Рис.4. Клинические симптомы после лечения (Fisher exact p, one-tailed)

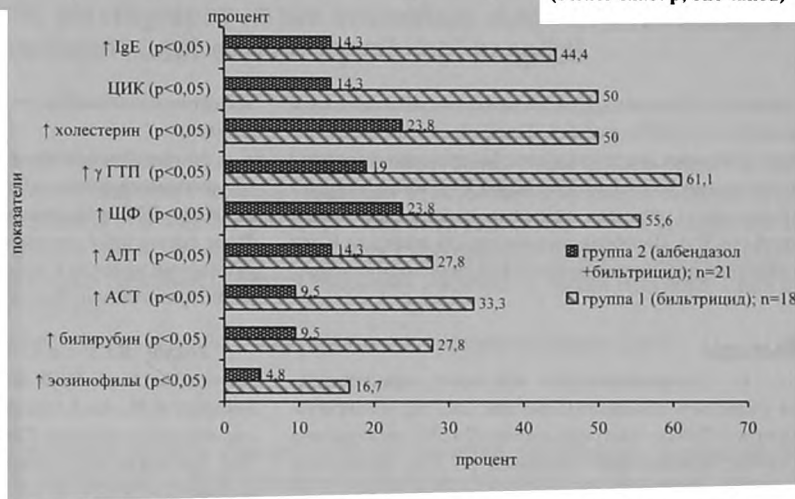


Рис.5. Лабораторные показатели после лечения (Fisher exact p, one-tailed)

При проведении сравнительного анализа зарегистрирована меньшая частота выявления отклонений ведущих биохимических показателей в группе пациентов, получавших комбинированную антигельминтную терапию (рис. 5). Особенно выраженная межгрупповая разница отмечена при контрольном сравнении показателей циркулирующих иммунных комплексов и иммуноглобулинов класса E (рис. 5).

У большинства пациентов после проведения этапной терапии регрессировала ультразвуковая картина холецистита. Результаты контрольного сравнительного анализа ультразвуковых показателей представлены на рис. 6. Не выявлено достоверных межгрупповых отличий по частоте выявления спленомегалии.

При проведении контрольной трехкратной копрооскопии у пациентов, леченных только препаратом пра-



Рис.6. Ультразвуковые показатели после лечения (Fisher exact p, one-tailed)

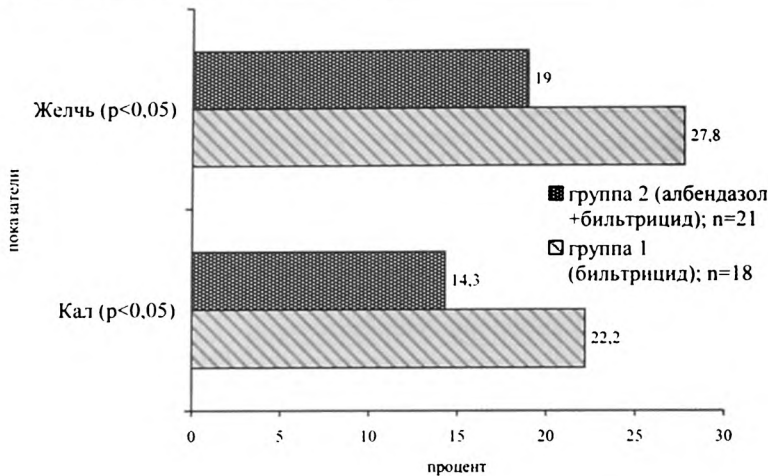


Рис.7. Контрольная овооскопическая диагностика (Fisher exact p, one-tailed)

зиквантел (бильтрицид), вновь выявлены яйца сибирской двуустки в 22,2% случаев. Контрольное исследование кала у больных, получавших комбинированную терапию препаратами албендазол (гелмодол ВМ) и празиквантел (бильтрицид) показало меньшую частоту позитивных проб (14,3%). Подобная закономерность выявлена и при сравнении результатов контрольной биовоскопии (рис. 7).

Выводы

1. Суперинвазионный описторхоз характеризуется развитием холецистохолангита (28,2%), холангиогепатита (17,9%), гастродуоденита (20,5%), панкреатита (15,4%), комбинацией синдромов (17,9%), появлением дерматоза (35,9%).

2. Традиционная антигельминтная терапия инвазии, вызванной *opisthorchis felineus*, препаратом празиквантел (бильтрицид) оказывается недостаточно

эффективным способом лечения суперинвазионного описторхоза.

3. Комбинированная антипаразитарная терапия суперинвазионного описторхоза препаратами албендазол (гелмодол ВМ) и празиквантел (бильтрицид) оказывает более выраженные клинико-лабораторный и противопаразитарный эффекты в сравнение с монотерапией препаратом празиквантел (бильтрицид).■

Удильов В.С., к.м.н., ассистент кафедры инфекционных болезней ГБОУ ВПО УГМА, г. Екатеринбург; Борзунов В.М., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней ГБОУ ВПО УГМА, г. Екатеринбург; Солдатов Д.А., аспирант кафедры инфекционных болезней ГБОУ ВПО УГМА, г. Екатеринбург; Автор, ответственный за ведение переписки – Удильов Виталий Станиславович, 620102, г. Екатеринбург, ул. Волгоградская, 189, e-mail: 75vit@mail.ru

Литература:

1. Борзунов В.М. Особенности клинического течения острого и хронического описторхоза / В.М. Борзунов, Т.Б. Третьякова, М.В. Северин // Описторхоз. – Екатеринбург. – 1999. – С. 50-81.
2. Бронштейн А.М. Паразитарные болезни человека: протозоозы и гельминтозы / А.М. Бронштейн, К.М. Токмалаев. – М.: Изд-во Российского университета дружбы народов, 2002. – 208 с.
3. Пономарев Д.Н. Клинические аспекты описторхоза / Д.Н. Пономарев // Проблема описторхоза на Среднем Урале. – Екатеринбург. – 2002. – С. 36-44.
4. Калюжина М.И. Состояние органов пищеварения у больных в резидуальный период описторхоза. – Томск. – 2000. С. 15 – 18.
5. Шонин А.Л. Клинико-иммунологическая характеристика резидуальной фазы описторхоза / А.Л. Шонин // Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Тюмень. – 1998. – 26 с.
6. Начева Л.И., Старченкова Т.Е., Бибик О.И., Додонов М.В. Описторхоз в Кемеровской области // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. – ч.1. Москва 2007. – С. 25 – 27.
7. Пустовалова В.Я. Описторхоз / В.Я. Пустовалова, Т.Ф. Степанова, А.Л. Шонин. – Тюмень: Изд-во ТГМА, 1999. – 10 с.
8. Беэр С.А. Биология возбудителя описторхоза / С.А. Беэр. – М.: Товарищество научных изданий КМК, 2005. – 336 с.
9. Pungpak, S., Bunnag, D., Harinasuta, T. Albendazole in the treatment of opisthorchiasis and concomitant intestinal helminthic infections. Southeast Asian J. Trop. Med. Public Health 15 (1984), 44–50.
10. Mairiang, E., Mairiang, P. Clinical manifestation of opisthorchiasis and treatment. Acta Tropica 88 (2003) 221–227.
11. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М.: Медиа Сфера, 2002. – 294 с.