

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

## Суперинвазия *opisthorchis felineus* ассоциированная с лямблиозом

ГБОУ ВПО УГМУ, Минздрава России г. Екатеринбург

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

### Superinvasion *opisthorchis felineus* was associated with giardiasis

#### Резюме

Описана клиническая картина и лабораторные отклонения у 71 пациента с инвазией *opisthorchis felineus*. Из них у 13 человек выявлен сопутствующий лямблиоз. Проведен анализ различных форм описторхоза. Изучено влияние *lamblia intestinalis* на характер и выраженность клинических и лабораторных симптомов описторхоза. Доказано, что включение албендазола в комбинированную терапию описторхоза сочетающегося с инвазией *lamblia intestinalis* приводит к стойкой клинической и паразитологической ремиссии как лямблиоза так и описторхоза.

**Ключевые слова:** описторхоз, лямблиоз, албендазол

#### Summary

We describe the clinical picture and laboratory findings in 71 patients with invasion *opisthorchis felineus*. Of these, 13 people diagnosed concomitant giardiasis. The analysis of various forms of opisthorchosis. The influence *lamblia intestinalis* on the nature and severity of clinical symptoms and laboratory opisthorchosis. It is proved that the inclusion of albendazole in combination therapy opisthorchosis combine with invasion *lamblia intestinalis* leading to persistent clinical and parasitological remission as giardiasis and opistorhoza.

**Key words:** opisthorchosis, giardiasis, albendazol

#### Введение

В большинстве случаев лямблиоз — спонтанно элиминирующая инвазия. Существенную роль в обеспечении адекватной санации организма от *lamblia intestinalis* отводят секреторному IgA, который отражает состояние местного иммунитета [1]. Длительная персистенция лямблий чаще встречается у лиц с нарушением резистентности слизистой кишечника специфической или неспецифической природы [2]. Известно, что выраженность клинических проявлений при лямблиозе обусловлена воспалительными и функциональными изменениями верхних отделов желудочно-кишечного тракта, а роль лямблий в формировании патологических синдромов не является ведущей [3]. Таким образом, находка цист, вегетативных форм лямблий и/или специфических антител к лямблиозному антигену — индикатор неблагополучия в гастродуоденальной зоне и повод для дальнейшего диагностического поиска.

Одним из этиологических факторов, ведущих к дисфункции в гастродуоденальной зоне, может быть описторхозная инвазия. В сложном патогенезе описторхоза выделяется несколько основных звеньев: хроническое воспаление, холестаза, присоединение вторичной инфекции, развитие аутоиммунных процессов, гиперчувствительность замедленного типа, фор-

мирование паразитарных гранулем [4, 5, 6]. Повторные заражения *opisthorchis felineus* рассматриваются как дополнительное воздействие, усиливающее иммуносупрессию [7, 8].

Иммунный ответ при описторхозе имеет ряд особенностей. Известно, что паразит включает в свой организм ряд белковых компонентов хозяина, что позволяет гельминту уходить от иммунной защиты человека. При хронизации описторхозной инвазии наблюдается значительное снижение уровня специфических антител, ниже порогового, который может быть определен современными методами [9, 10].

В последнее время отмечается тенденция к назначению исследования сыворотки крови в реакции ИФА на специфические антитела к лямблиозному антигену без проведения паразитологического обследования и обнаружения возбудителя. Однако такой подход с одной стороны приводит к гипердиагностике лямблиоза, так как наличие специфических антител не всегда является прямым доказательством инвазии, поскольку IgG могут определяться в течение нескольких месяцев (до 1,5 лет) после элиминации паразитов [11]. С другой стороны, такой подход дает возможность лишь формально обосновать диагноз, хотя истинная причина заболевания остается нераспознанной.

Основной антигельминтный препарат, использующийся в России для лечения описторхозной инвазии – празиквантел [12]. В литературе упоминаются противоречивые данные об антирематодозной активности других лекарственных препаратов, к числу которых относится: албендазол [13, 14]. Основной механизм действия препарата связан с его способностью нарушать активность микротубулярной системы клеток кишечного канала гельминта, вызывая при этом повреждение тубулинового белка. Албендазол хорошо зарекомендовал себя как антилямблиозный препарат.

**Цель исследования** – оценить эффективность комбинированной противопаразитарной терапии препаратами празиквантел и албендазол (гельмодол ВМ) при смешанной паразитарной инвазии: суперинвазионный описторхоз и лямблиоз на основе клинического обследования больных, биохимических тестов и овоскопической диагностики.

## Материалы и методы

Всего обследован 71 пациент: 39 мужчин и 32 женщины. Средний возраст больных составил  $43,4 \pm 3,5$  года.

Критерии включения:

1. Мужчины и женщины в возрасте старше 18 лет.
2. Впервые установленный клинически манифестный диагноз описторхоза или повторно выявленная инвазия, вызванная *opisthorchis felineus* специфически не леченная или после одного или двух курсов лечения в сроки не менее шести месяцев до начала исследования.
3. Добровольное согласие пациента на дегельминтизацию и лабораторное тестирование.
4. Выявление яиц *opisthorchis felineus* в кале и/или желчи.
5. Выявление цист, вегетативных форм *lamblia intestinalis* в кале и/или желчи и/или обнаружение антител к антигену *lamblia intestinalis* в крови.

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 клинических, эпидемиологических, копроовоскопических, билиовоскопических и серологических данных.

Больные предъявляли жалобы на боль в правом подреберье и/или в эпигастрии (29,6%), тяжесть в правом подреберье и/или в эпигастрии (36,6%), тошноту (25,4%), горечь во рту (36,6%), снижение аппетита (33,8%), неустойчивый стул (66,2%), диарею (33,8%), запоры (32,4%), повышение температуры до субфебрильных цифр (59,2%), кожный зуд (63,4%), потливость (53,5%), сер-

цебнение (42,3%). Объективно определялось увеличение печени (100%), дерматоз (36,6%).

Учитывались данные эпидемиологического анамнеза: факторы риска заражения за несколько лет. Существенными считались факты диагноза острого или хронического описторхоза и проведение антипаразитарной терапии в прошлом. Пациенты с впервые выявленным описторхозом включены в группу 1 (n=37). Больные с описторхозным анамнезом более трех лет, специфически леченные в прошлом, при наличии факторов риска повторного заражения *opisthorchis felineus* у которых вновь были обнаружены яйца сибирской двуустки (суперинвазионный описторхоз), включены в группу 2 (n=34).

Лабораторными находками были гиперэозинофилия (у 66,2%), гипербилирубинемия (45,1%), повышение активности АЛТ (36,6%), щелочной фосфатазы (62,0%), ГГТП (59,2%), повышение уровня холестерина (45,1%), увеличение гамма-глобулиновой фракции белка (33,8%), повышение уровня IgM (36,6%), IgE (66,2%), появление циркулирующих иммунных комплексов (63,4%), С реактивного протеина (33,8%).

В 100% случаев описторхоз был подтвержден копроовоскопически и/или билиовоскопически.

Антитела класса IgG к антигенам *opisthorchis felineus* в крови выявлялись в 66,2% случаев. Высокий титр антител ( $> 1/400$ ) зафиксирован в 19,7%. Низкий титр антител ( $\leq 1/400$ ) регистрировался в 46,5%. У 33,8% пациентов титр антител был ниже порога определения.

Копропротозооскопически в 18,3% обнаружены цисты или вегетативные формы *lamblia intestinalis*. Одновременное присутствие цист и вегетативных форм отмечено в 5,6%, только цист в 12,7%.

Иммуноглобулины класса IgG к антигенам *lamblia intestinalis* в крови выявлялись в 28,2% случаев. При этом высокий титр ( $> 1/400$ ) присутствовал в 15,5%, низкий титр ( $\leq 1/400$ ) – в 12,7%. Одновременное обнаружение цист и/или вегетативных форм в кале и антител в крови отмечено в 12,7%. У 5,6% пациентов, несмотря на выделение цист и/или вегетативных форм, титр антител находился ниже порога определения. Интересно, что у 15,5% больных при тестировании крови определялся титр антител к *lamblia intestinalis*, в то время как цисты и/или вегетативные формы не обнаруживались. Чаще такие титры были низкими (12,7%), реже – высокими (2,8%).

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 пациентам, у которых были выявлены цисты и/или вегетативные формы *lamblia intestinalis* (группа А (n=13): А1 – пациенты группы 1 (n=5) и А2 – пациенты группы 2 (n=8)), был назначен препарат ал-

Таблица 1. Частота выявления антител IgG к *opisthorchis felineus*, *lamblia intestinalis*, цист и вегетативных форм *lamblia intestinalis* и форма инвазии

Признак	Группы					
	1 n=37	2 n=34	A1 n=5	A2 n=8	B1 n=32	B2 n=26
IgG к <i>op. fel.</i> positive, %	83,8	47,1*	80,0	62,5 <sup>1</sup>	84,4	42,3 <sup>***2</sup>
Высокий титр, %	32,4	5,9 <sup>1</sup>	60,0	12,5 <sup>1</sup>	28,1 <sup>**</sup>	3,8 <sup>***2</sup>
Низкий титр, %	51,4	41,2 <sup>1</sup>	20,0	50,0 <sup>1</sup>	56,3 <sup>**</sup>	38,5 <sup>***</sup>
IgG к <i>op. fel.</i> negative, %	16,2	52,9 <sup>1</sup>	20,0	37,5 <sup>1</sup>	15,6	57,7 <sup>***2</sup>
Цисты или вегет. формы <i>l. int.</i> positive, %	13,5	23,5 <sup>1</sup>	100,0	100,0	-	-
Цисты и вегет. формы <i>l. int.</i> positive, %	2,7	8,8	20,0	37,5 <sup>1</sup>	-	-
Только цисты <i>l. int.</i> , %	10,8	14,7	80,0	62,5 <sup>1</sup>	-	-
IgG к <i>l. int.</i> positive, %	21,6	35,3 <sup>1</sup>	100,0	50,0 <sup>1</sup>	-	-
Высокий титр, %	18,9	11,8 <sup>1</sup>	100,0	50,0 <sup>1</sup>	-	-
Низкий титр, %	2,7	23,5 <sup>1</sup>	0	0	-	-
IgG к <i>l. int.</i> positive и цисты и/или вегет. формы positive, %	13,5	11,8	100,0	50,0 <sup>1</sup>	-	-
IgG к <i>l. int.</i> negative цисты и/или вегет. формы positive, %	0	11,8 <sup>1</sup>	0	50,0 <sup>1</sup>	-	-
IgG к <i>l. int.</i> positive цисты и/или вегет. формы negative, %	8,1	23,5 <sup>1</sup>	-	-	9,4	30,8 <sup>2</sup>
Высокий титр, %	5,4	0	-	-	6,3	0 <sup>2</sup>
Низкий титр, %	2,7	23,5 <sup>1</sup>	-	-	3,1	30,8 <sup>2</sup>

Примечание: \* - сравнение 1 и 2,  $p < 0,05$ , \*\* - A1 и B1,  $p < 0,05$ , \*\*\* - A2 и B2,  $p < 0,05$ , 1 - A1 и A2,  $p < 0,05$ , 2 - B1 и B2,  $p < 0,05$

бендазол (гельмодол ВМ) 800 мг в сутки в два приема по 400 мг *per os* во время приема пищи в течение 7 дней. При отсутствии лямблиоза пациенты уходили в группу В ( $n=58$ ): В1 - пациенты группы 1 ( $n=32$ ) и В2 - пациенты группы 2 ( $n=26$ ). Второй этап лечения был идентичный для всех больных: назначался препарат празиквантел в дозе 75 мг *kg* веса *per os* в течение одного дня в три приема. Реабилитационный этап продолжался в течение четырех месяцев.

Контрольная копропротозооскопия и/или билипротозооскопия на наличие цист и/или вегетативных форм *lamblia intestinalis* выполнялась через 7 дней, 1 и 6 месяцев после антипротозойного лечения албендазолом (гельмодолом ВМ). Контрольная копроовоскопия и/или билиовоскопия на наличие яиц *opisthorchis felineus* проводилась через 6 месяцев после антигельминтного лечения празиквантелом.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием пакета прикладных программ «STATISTICA 6.0» фирмы StatSoft Inc. (США) [15]. Сравнение групп реализовалось с помощью построения таблицы сопряженности и дальнейшим анализом на предмет проверки гипотезы о случайности распределения частот с использованием методов  $\chi^2$  по Пирсону,  $\chi^2$  с поправкой Йетса и точному критерию Фишера. Критический уровень статистической значимости ( $p$ ) принимался равным 0,05.

## Результаты и обсуждение

На этапе скрининга при сравнении частот встречаемости признаков в группах 1 и 2 выявлены достоверно большие значения частоты в группе 2 по следующим симптомам: боль в правом подреберье и/или в эпигастрии, тяжесть в правом подреберье и/или в эпигастрии, диарея, повышение температуры до субфебрильных

цифр, кожный зуд, дерматоз, гиперэозинофилия, гипербилирубинемия, повышение активности АЛТ, щелочной фосфатазы, повышение уровня холестерина, увеличение гамма-глобулиновой фракции белка, IgE, появление циркулирующих иммунных комплексов ( $p < 0,05$ ). Сравнение групп 1 и 2 по частоте выявления антител к *opisthorchis felineus*, *lamblia intestinalis*, цист и вегетативных форм *lamblia intestinalis* представлено в табл. 1.

У пациентов с суперинвазионным описторхозом реже выявляются антитела к *opisthorchis felineus*, чаще в низком титре, чаще определяются цисты или вегетативные формы *lamblia intestinalis* и антитела IgG к *lamblia intestinalis* в низком титре. Характерным для суперинвазии *opisthorchis felineus* оказалось также преобладание частоты выявления цист и/или вегетативных форм *lamblia intestinalis* у серонегативных по IgG к *lamblia intestinalis* пациентов.

Пациенты групп А1 и В1 существенно не отличались по частоте встречаемости основных клинических проявлений. Отмечена разница только по диарее: в группе А1 данный симптом встречался чаще ( $p < 0,05$ ). У пациентов, инвазированных *lamblia intestinalis* чаще определялся высокий титр к *opisthorchis felineus* (табл. 1).

Сравнение больных групп А2 и В2 также показало некоторое преобладание частоты встречаемости в группе А2 по диарее, а также по кожному зуду и дерматозу ( $p < 0,05$ ). Кровь больных, зараженных *lamblia intestinalis* при суперинвазионном описторхозе, чаще давала позитивный результат IgG к *opisthorchis felineus* в высоком титре (табл. 1).

Сравнивая клинические проявления у пациентов, инвазированных *lamblia intestinalis*, с разными формами описторхоза (группы А1 и А2), получены результаты практически сходные при сравнении групп 1 и 2. Преобладало значение частоты в группе А2 по симптомам:

боль в правом подреберье и/или в эпигастрии, повышение температуры до субфебрильных цифр, кожный зуд, дерматоз, гиперэозинофилия, гипербилирубинемия, повышение активности АЛТ, щелочной фосфатазы, увеличение гамма-глобулиновой фракции белка, IgE, появление циркулирующих иммунных комплексов ( $p < 0,05$ ), IgG к *opisthorchis felineus*, чаще определялись в группе А1 и более высоким титре. Цисты и вегетативные формы *lamblia intestinalis* чаще выявлялись у больных с суперинвазионным описторхозом, в то время как только цисты – у пациентов с впервые выявленной описторхозной инвазией. У больных группы А2 реже выявляются антитела к *lamblia intestinalis*, реже одновременно тестируются и антитела и копропротозооскопические находки лямблий, но чаще определяются серонегативные варианты лямблиоза (табл. 1).

Анализируя группы клинику у пациентов без лямблиоза с различными формами описторхоза (группы В1 и В2) также не выявлено отличий от сравнения в целом групп 1 и 2. IgG к *opisthorchis felineus* в более высоком титре определялись в группе В1. В группе пациентов с суперинвазионным описторхозом чаще тестировались IgG к *lamblia intestinalis* при отсутствии цист и вегетативных форм лямблий, но в низком титре (табл. 1).

Спустя шесть месяцев после окончания антигельминтной терапии у большинства пациентов группы А фиксирована стойкая клинко-лабораторная ремиссия (92,3%). У всех пациентов (100%) *lamblia intestinalis* при проведении контрольной копропротозооскопии и/или биопротозооскопии не выявлялась. У одного пациента группы А2 (7,7%) отмечалось клиническое улучшение с сохранением некоторых симптомов: тяжесть в правом подреберье, кожный зуд, дерматоз. При этом у пациента копроовоскопически вновь обнаруживались яйца сибирской двуустки.

Анализ группы В показал стойкую клиническую ремиссию у 86,2% больных. Паразитологический ответ на лечение выявлен в 84,5 % случаев. При этом 13,8%

рецидивов приходилось на группу пациентов с суперинвазионным описторхозом (В2) и 1,7% на группу больных с впервые выявленной описторхозной инвазией.

## Выводы

1. Суперинвазионный описторхоз в сравнение с впервые выявленной инвазией *opisthorchis felineus* характеризуется развитием более выраженных клинических, лабораторных проявлений и чаще ассоциирован с выделением цист и вегетативных форм *lamblia intestinalis*.

2. Присутствие лямблиозной инвазии у больных с любыми формами описторхоза не существенно влияет на характер и выраженность основных клинических и лабораторных симптомов, скорее являясь индикатором прогрессирования хронической глистной инвазии, вызванной *opisthorchis felineus*.

3. Наличие низких или неопределяемых титров антител к антигенам *opisthorchis felineus* и *lamblia intestinalis* у больных суперинвазионным описторхозом говорит о развитии иммунодефицита.

4. Суперинвазионный описторхоз, независимо от сопутствующего лямблиоза, ассоциирован с большей частотой клинко-лабораторных рецидивов.

5. Включение албендазола наряду с празиквантелом в комбинированную терапию любых форм описторхозной инвазии сочетающейся с инвазией *lamblia intestinalis* приводит к стойкой клинической и паразитологической ремиссии как лямблиоза так и описторхоза. ■

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

## Литература:

1. Стебенева С.А., Лизько Н.Н., Виха Г.В. Секреторный иммуноглобулин А показатель нарушений микрофлоры желудочно-кишечного тракта. Биотехнология. 1998; 2: 85-7.
2. Авдохина Т.И., Константинова Т.Н., Кучеря Т.В. и др. Лямблиоз. Учебное пособие. М. РМАПО. 2003; 32.
3. Куимова И.В. Клинико-патогенетические аспекты патологии органов пищеварения и аллергодерматозов у детей с лямблиозной инвазией. Автореф.дисс. ... д.м.н. 2003; 5-21.
4. Пономарев Д.Н. Клинические аспекты описторхоза / Д.Н. Пономарев // Проблема описторхоза на Среднем Урале. – Екатеринбург. – 2002. – С. 36-44.
5. Каложина М.И. Состояние органов пищеварения у больных в резидуальный период описторхоза. – Томск. – 2000. С. 15 – 18.
6. Шонин А.Л. Клинико-иммунологическая характеристика резидуальной фазы описторхоза / А.Л. Шонин // Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Тюмень. – 1998. – 26 с.
7. 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.
8. Крылов Г.Г. Суперинвазионный описторхоз: патогенез осложненных форм и микст-патологии / Г.Г. Крылов // Дис. ... д-ра мед. наук. – Москва. – 2005. – 84 с.
9. Бронштейн, А.М. Паразитарные болезни человека: протозоозы и гельминтозы / А.М. Бронштейн, К.М. Токмалаев. – М.: Издательство Российского университета дружбы народов, 2002. – 208 с.
10. Паразитарные болезни человека (протозоозы и гельминтозы): Руководство для врачей / под ред. В.П. Сергиева, Ю.В. Лобзина, С.С. Козлова. – СПб: ООО «Издательство Фолиант», 2008. – 592 с.
11. Rosales-Borjas D.M., Diaz-Rivadeneira J., Donal-Leyva S.A., et al. Secretory immune response to membrane antigens during Giardia lamblia infection in humans. Infect. Immun. 1998; 66: 756-9.

12. Начева Л.И., Старченкова Т.Е., Бибик О.И., Додонов М.В. Описисторхоз в Кемеровской области // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. - №1. Москва 2007. - С. 25 - 27.
13. 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.
14. Mairiang, E., Mairiang, P. Clinical manifestation of opisthorchiasis and treatment. Acta Tropica 88 (2003) 221-227.
15. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М.: Медиа Сфера, 2002. - 294 с.