

© Удилов В.С., Сабитов А.У., 2018

УДК 616.995.122

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ДЛИТЕЛЬНЫХ КУРСОВ ТЕРАПИИ ПРИ ЭХИНОКОККОЗАХ ЧЕЛОВЕКА

В.С. Удилов, А.У. Сабитов

ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, ул. Репина, 3, г. Екатеринбург, 620028, Россия

Представлен клинико-эпидемиологический анализ случаев цистного и альвеолярного эхинококкозов человека. Установлена оценка эффективности и безопасности длительных курсов антипаразитарной химиотерапии (АПХ) с использованием албендазола. Предложен новый подход к назначению албендазола пациентам с различными формами эхинококкоза.

Ключевые слова: эхинококкоз, альвеококкоз, албендазол, мебендазол.

V.S. Udilov, A.U. Sabitov □ EFFICIENCY AND SAFETY OF LONG-TERM COURSES OF ANTIPARASITIC THERAPY WITH HUMAN ECHINOCOCCOSIS □ Urals State Medical University of the Russian Ministry of Health, 3 Repina Str., Ekaterinburg, 620028, Russia.

This paper introduces the clinical and epidemiological analysis of human cystic and alveolar echinococcosis cases. We have established the efficiency and safety assessment of long-term courses of antiparasitic chemotherapy (APC) using albendazole. A new approach to the appointment of albendazole to patients with various forms of echinococcosis has been proposed.

Key words: echinococcosis, alveococcosis, albendazole, mebendazole.

Эхинококкозы представляют собой ларвальные гельминтозы человека, характеризующиеся широким распространением, обширным кругом хозяев, хроническим течением, частым развитием рецидивов и тяжелых осложнений, серьезным прогнозом для жизни, ведущие к инвалидизации и возможностью летального исхода, а также высокими затратами на ведение пациентов [2, 5, 11, 12].

В структуре биогельминтозов в 2017 году на долю эхинококкоза приходилось 1,90 %, альвеококкоза – 0,17 %. Заболеваемость населения эхинококкозом в 2017 году по сравнению с 2016 и 2013 годами (год введения регистрации на федеральном уровне) существенно не изменилась. Всего было зарегистрировано 455 случаев эхинококкоза (0,31 на 100 тыс. населения) против 413 случаев (0,28) в 2016 году и 477 случаев (0,33) в 2013 году. Среди детей до 17 лет выявлено 67 случаев (0,23 на 100 тыс. детей данного возраста), в 2016 году – 48 случаев (0,17), в 2013 году – 58 случаев (0,22). Наиболее высокая заболеваемость эхинококкозом и альвеококкозом регистрируется в тех субъектах Российской Федерации, в которых население занимается охотничьим промыслом и отгонным животноводством [5]. На территории Свердловской области в 2017 году выявлено 5 случаев эхинококкоза, показатель заболеваемости составил 0,12 на 100 тыс. населения и превысил показатель 2016 года (0,02 на 100 тыс. населения) в 6 раз.

В 2017 году заболеваемость населения альвеококкозом уменьшилась на 25,0 % по сравнению с 2016 годом. Всего в прошедшем году выявлен 41 случай альвеококкоза (0,03 на 100 тыс. населения) против 57 случаев (0,04 на 100 тыс. населения) в 2016 году, в 2013 году 47 случаев (0,03) [5].

Основными причинами неблагополучия по эхинококкозам являются нарушение правил

убоя сельскохозяйственных животных, неэффективные мероприятия по дезинвазии объектов окружающей среды и отсутствие действенных мер по регулированию численности и дегельминтизации бродячих собак, что приводит к выявлению в крупных городах детей, больных эхинококкозами [5].

Ежегодно регистрируются летальные случаи от эхинококкоза и альвеококкоза. В 2017 году зарегистрированы 5 летальных случаев от эхинококкоза и 2 случая – от альвеококкоза (в 2016 г. зарегистрированы 2 летальных случая от альвеококкоза, в 2013 г. – 5 случаев от эхинококкоза и 4 случая от альвеококкоза) [5].

Существуют два вида эхинококкоза: гидатидозный (цистный, однокамерный) – возбудитель *Echinococcus granulosus* и альвеолярный (многокамерный) – возбудитель *Echinococcus multilocularis* [6, 9, 11, 12].

Человек является для эхинококков случайным промежуточным хозяином (биологическим тупиком) [7, 11].

Заражение *Echinococcus granulosus* происходит обычно в синантропных очагах болезни, где источником служат в основном собаки. Зараженность собак особенно высока в районах пастбищного животноводства (страны Средней Азии, Северный Кавказ, Урал, Иркутская область, Дальний Восток) [7].

Источником инвазии *Echinococcus multilocularis* для человека служат дикие и домашние плотоядные животные – дефинитивные хозяева альвеококка. В дикой природе циркуляция возбудителя осуществляется по пищевым связям между дикими плотоядными животными и многочисленными видами грызунов, которые служат их кормовой базой. Чаще всего люди заражаются при снятии и обработке шкур песцов, лисиц, ондатры и других диких животных. От собак, кошек заражение происходит значительно реже [1, 7].

Экспертами ВОЗ эхинококкоз включен в список болезней, требующих безусловного искоренения [6, 11].

Объемные поражения печени паразитарного генеза представляют собой не только медицинскую, но и социальную проблему. Это связано с ростом потоков неконтролируемой миграции населения, особенно из эндемичных по данному заболеванию регионов [6, 7].

Лечение эхинококкозов остается нерешенной проблемой. Это связано с отсутствием высокоэффективных антигельминтиков и необходимостью проведения сложных хирургических вмешательств [3, 6].

В настоящее время единственными антипаразитарными препаратами, оказывающими гельмистатический эффект при эхинококкозах, являются производные бензимидазола: мебендазол и албендазол. Механизм действия этих препаратов сводится к ингибированию фермента фумаратредуктазы и блокированию синтеза белка тубулина паразита, что приводит к гельмистатическому или гельмицидному эффекту. Оригинальным производным албендазола в отличие от мебендазола является его метаболит – албендазол сульфоксид, обладающий высокой антигельминтной активностью. Албендазол сульфоксид практически полностью распространяется по организму; обнаруживается в моче, желчи, печени, в стенке кисты и кистозной жидкости, ликворе. Выводится с желчью через кишечник, и лишь небольшое его количество выводится с мочой [13–16].

В отличие от албендазола метаболиты мебендазола не имеют специфической активности. Около 95 % мебендазола выводится с калом в неизмененном виде. Примерно от 2 до 5 % мебендазола выводится с мочой в неизмененном виде или как первичный метаболит [13–16].

Классическая схема антипаразитарной химиотерапии (АПХ) цистного эхинококкоза албендазолом сводится в его назначении *per os* из расчета 10–15 мг/кг в сутки, при максимальной суточной дозе не более 800 мг. Проводят 3–4 цикла по 28 дней с 14-дневными интервалами между ними. Альтернативный препарат мебендазол назначается по более сложной схеме: в первые три дня по 500 мг три раза в сутки, далее в максимальной дозировке (25–30 мг/кг сутки) в 3–4 приема на протяжении 30 дней. Проводят 6–12 циклов лечения с 30-дневным интервалом между ними. При альвеолярном эхинококкозе рекомендовано использование албендазола 15–20 мг/кг сутки непрерывным курсом, продолжительностью от 2 до 4 лет [1, 7, 14–16].

Проблемой длительного назначения производных бензимидазола является возможность развития токсических эффектов, что проявляется в нежелательных явлениях и требует планомерного наблюдения за пациентом, мониторинга клинико-лабораторных показателей организма.

Цель исследования – оптимизация тактики ведения пациентов с эхинококкозами человека с использованием антипаразитарной терапии албендазолом.

Материалы и методы. Работа выполнена на клинической базе МАУ «ГКБ № 40», кафед-

ры инфекционных болезней и клинической иммунологии ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, г. Екатеринбург.

Под наблюдением находилось 27 пациентов (12 мужчин и 15 женщин). Из них с диагнозом цистный эхинококкоз печени – 11 чел., цистный эхинококкоз легких – 4 чел., альвеолярный эхинококкоз печени – 10 чел., альвеолярный эхинококкоз печени и легких – 2 чел. Средний возраст пациентов с паразитарными кистами составил $36,0 \pm 2,8$ лет.

Критерии включения: мужчины и женщины в возрасте старше 18 лет, киста печени и/или легких, положительный серологический тест на антитела к эхинококку, гистологическое подтверждение диагноза цистный или альвеолярный эхинококкоз, информированное согласие пациента на клиническое, инструментальное, лабораторное обследование, антипаразитарное лечение, период наблюдения не менее одного года.

Критерии исключения: другая паразитарная патология, хроническое поражение печени непаразитарной этиологии, беременные или кормящие женщины.

Исследование носило ретроспективно-проспективный характер. Наблюдались как пациенты, проживающие в городе Екатеринбурге, у которых диагноз впервые установлен в нашей клинике, так и больные, имеющие период наблюдения не менее одного года, оперированные и наблюдавшиеся в других клиниках России, но в настоящее время постоянно проживающие в Екатеринбурге.

Методы исследования базировались на клинической картине, эпидемиологическом анамнезе, гемограмме, биохимии крови, иммуноферментном анализе, биопсии печени и легких с гистологическим исследованием. Исследование основывалось на регламентирующих документах по лабораторной диагностике и профилактике паразитарных заболеваний [4, 9].

Применение методов лучевой визуализации способствует повышению эффективности диагностики и лечения больных эхинококкозами [2, 9]. Лучевая диагностика производилась методом компьютерной томографии (КТ) на аппарате «GE Hi Speed» с применением в/в контрастного усиления.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием пакета прикладных программ «Microsoft Office» и STATISTICA 6,0 фирмы StatSoft Inc [10].

Результаты исследования. Клиническая картина эхинококкозов печени характеризовалась появлением симптома боли различной интенсивности в правом подреберье у большинства пациентов (77,8 %). Самыми частыми симптомами эхинококкоза легких оказались появление боли в грудной клетке (87,5 %) и сухой кашель (75,0 %). Наблюдались аллергические реакции, проявляющиеся в форме крапивницы (59,3 %) и отека Квинке (51,9 %).

К группам риска заражения возбудителями эхинококков относят охотников, чабанов, оленеводов, пастухов, работников звероферм, животноводческих хозяйств, зоопарков, заготовителей пушнины, работников меховых мастер-

ских, ветеринарных работников, лиц, связанных с отловом собак, владельцев собак, работников заповедников, сборщиков и закупщиков грибов, ягод [8].

Среди наблюдаемых пациентов выявлен ряд эпидемиологических факторов, таких как уход за собаками (44,4 %), проживание в эндемичном регионе (70,4 %), профессиональные факторы (работники боен – 11,1 %), специалисты по выделке шкур (37,03 %), увлечение охотой (11,1 %), употребление в пищу немывтых овощей и ягод (92,6 %).

У больных альвеококкозом выраженность гепатомегалии и спленомегалии исходя из размеров печени ($12,8 \pm 0,4$ см, $11,3 \pm 0,3$ см, $9,8 \pm 0,5$ см) и селезенки ($7,9 \pm 0,5$ см, $9,8 \pm 0,4$ см) оказалась существенно больше, чем у пациентов цистным эхинококкозом ($11,2 \pm 0,6$ см, $9,7 \pm 0,7$ см, $8,7 \pm 0,7$ см) и ($6,2 \pm 0,3$ см, $8,1 \pm 0,4$ см) соответственно ($p < 0,05$). Значимая спленомегалия регистрировалась только при альвеококкозе ($p < 0,05$).

Анализ гемограммы показал наличие абсолютной гиперэозинофилии – $1,8 \pm 0,5 \times 10^9$ /л. Выявлялась анемия легкой степени ($Hb = 109,2 \pm 4,4$ г/л), увеличение СОЭ ($41,0 \pm 5,3$ мм/ч).

Наблюдалась незначительная гипербилирубинемия ($26,9 \pm 6,3/7,9 \pm 2,3/18,9 \pm 4,6$ мкмоль/л) и гиперферментемия за счет АСТ и АЛТ ($58,5 \pm 11,4$ ед., $72,5 \pm 12,6$ ед.).

Диагноз у всех больных подтверждался проведением интраоперационной или пункционной биопсии с последующим гистологическим исследованием и серологическим анализом крови. Титр антител к антигенам *Echinococcus granulosus* составил $8,3 \pm 1,4$ ед. опт. пл.

Клинико-лабораторные и эпидемиологические данные, полученные нами, согласуются с данными в работах других авторов [1, 7].

Основным методом лечения был хирургический. АПХ назначалась в порядке предоперационной подготовки и обязательного послеоперационного противорецидивного лечения.

При установлении диагноза эхинококкоз или обоснованном подозрении на инвазию любым видом эхинококка до его окончательной идентификации в предоперационном периоде и после проведения операции проводилась АПХ препаратом албендазол ($n = 16$), который назначался из расчета 10 мг/кг два раза в день, при максимальной суточной дозе 800 мг. Лечение албендазолом проводилось непрерывно (не менее одного года) под клинико-динамическим наблюдением, включающим очные визиты пациентов, анализ гемограммы и биохимии крови не менее 1 раза в месяц. При повышении уровня АЛТ до двух норм доза албендазола снижалась в два раза минимум на две недели с последующим контролем. При подъеме АЛТ до трех норм и выше албендазол отменялся минимум на две недели с последующим контролем. Всем наблюдаемым пациентам выполнялось УЗИ брюшной полости не менее 1 раза в 3 месяца, КТ брюшной полости и/или легких не менее 1 раза в 6 месяцев, ИФА крови не менее 1 раза в 6 месяцев.

Шести пациентам проводилась только АПХ в связи с длительным ожиданием операции и не-

возможностью ее проведения в настоящее время (планирование трансплантации печени), наличием противопоказаний к оперативному вмешательству, техническими сложностями операции, высоким риском послеоперационных осложнений. Пять пациентов в послеоперационном периоде не получали АПХ по разным причинам (попытка АПХ сопровождалась развитием выраженных нежелательных явлений, переезд пациента в другой регион и несвоевременная постановка на диспансерный учет, нежелание пациента принимать медикаменты).

Тактика лечения и исходы у наблюдаемых пациентов отражены в табл. 1 и 2.

Таблица 1. Тактика лечения и исходы у пациентов с цистным эхинококкозом ($n = 15$)

Table 1. Treatment tactics and outcomes in patients with cystic echinococcosis ($n = 15$)

Локализация	Операция «+» АПХ «+», $n = 9$		Операция «+» АПХ «-», $n = 2$		Операция «-» АПХ «+», $n = 4$	
	Рецидив	Ремиссия	Рецидив	Ремиссия	Рецидив	Ремиссия
Печень, $n = 11$	0	9	1	1	–	–
Легкие, $n = 4$	–	–	–	–	3	1

Таблица 2. Тактика лечения и исходы у пациентов с альвеолярным эхинококкозом ($n = 12$)

Table 2. Treatment tactics and outcomes in patients with alveolar echinococcosis ($n = 12$)

Локализация	Операция «+» АПХ «+», $n = 7$		Операция «+» АПХ «-», $n = 3$		Операция «-» АПХ «+», $n = 2$	
	Рецидив	Ремиссия	Рецидив	Ремиссия	Рецидив	Ремиссия
Печень, $n = 10$	2	5	3	–	–	–
Печень и легкие, $n = 2$	–	–	–	–	1	1

Из представленных данных следует, что у больных цистным эхинококкозом наилучшие результаты получены в группе пациентов, которым проведено как хирургическое лечение, так и АПХ. В группе прооперированных больных, не получавших АПХ, наблюдался один случай рецидивирования заболевания. В группе пациентов, находящихся только на АПХ, ремиссия наблюдалась только у одного человека, тогда как в трех случаях заболевания рецидивировало.

У пациентов с альвеолярным эхинококкозом при выполнении хирургического лечения и АПХ наблюдалось пять ремиссий. Однако, у двух больных заболевание вновь рецидивировало. При выполнении только хирургического вмешательства без проведения АПХ стойких ремиссий не наблюдалось, зарегистрировано три рецидива. Проведение только консервативного лечения (АПХ) позволило добиться ремиссии только у одного пациента.

Средние сроки проведения АПХ составили $321,5 \pm 26,3$ дня. На фоне АПХ наблюдалась периодически возникающая абдоминальная боль (22,2 %), кратковременная тошнота (33,3 %), повышение активности печеночных трансаминаз (40,7 %), у двух больных развился токсиче-

ский (лекарственный) гепатит (7,4 %), головная боль (25,9 %), головокружение (18,5 %), кожный зуд (11,1 %), алопеция (22,2 %). Кратковременное снижение дозы албендазола до 400 мг/сутки потребовалось у 40,7 %, временная отмена препарата – у 22,2 % пациентов.

Выводы:

1. Клинико-эпидемиологическая картина эхинококкозов печени и/или легких характеризовалась выявлением факторов эпидемиологического риска заражения, появлением болевого абдоминального и/или торакального синдромов, аллергических реакций, эозинофилии, гепато-спленомегалии, гиперферментемии, анемии, нарастанием СОЭ.

2. Наиболее обосновано применение комбинированного лечения, которое включает выполнение операции и проведение курса АПХ как в предоперационном, так и в послеоперационном периоде, продолжительностью не менее одного года.

3. Длительные курсы АПХ с использованием албендазола требуют динамического клинико-лабораторного наблюдения и в большинстве случаев характеризуются низким процентом нежелательных явлений и отсутствием необходимости преждевременной отмены терапии.

ЛИТЕРАТУРА

(п. 11–15 см. References)

1. Бронштейн А.М. Тропические болезни и медицина болезней путешественников. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. С. 165–167.
2. Кармазановский Г.Г., Черемисин О.В., Журавлев В.А. Лучевая диагностика эхинококкоза. М.: ВИДАР, 2006. 152 с.
3. Котельникова Л.П., Белякова Я.В., Будянская И.М. Дифференциальная диагностика кист печени // Пермский медицинский журнал. 2011. Т. 28, № 6. С. 11–14.
4. Лабораторная диагностика гельминтозов и протозоозов: МУК 4.2.3145–13. М.: Федеральный центр гигиены эпидемиологии Роспотребнадзора, 2014. 118 с.
5. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия в Российской Федерации в 2017 году: Государственный доклад [Электронный ресурс]. Режим доступа: http://rospotrebnadzor.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=10145 (дата обращения: 31.10.2017).
6. Объемные (очаговые) поражения печени: учеб. пособие для студ. вузов / Под ред. С.А. Пышкина. Челябинск: Медицина, 2017. 92 с.
7. Паразитарные болезни человека (протозоозы и гельминтозы) / Под ред. В.П. Сергиева, Ю.В. Лобзина, С.С. Козлова. СПб: Фолиант, 2016. С. 336–348.
8. Профилактика паразитарных болезней на территории Российской Федерации: СанПин 3.2.3215–14. М.: Федеральный центр гигиены эпидемиологии Роспотребнадзора, 2015. 46 с.
9. Сергиев В.П. Атлас клинической паразитологии и тропической медицины. М., 2010. С. 137–146.
10. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М.: Медиа Сфера, 2002. 294 с.

REFERENCES

1. Bronshtein A.M. Tropicheskie bolezni i meditsina bolezni puteshestvennikov [Tropical diseases and travelers diseases medicine]. Moscow: GEOTAR-Media Publ., 2016, pp. 165–167. (In Russ.)

2. Karmazanovskii G.G., Cheremisinov O.V., Zhuravlev V.A. Luchevaya diagnostika ekhinokokkoza [Radiological diagnosis of echinococcosis]. Moscow: VIDAR Publ., 2006. 152 p. (In Russ.)
3. Kotel'nikova L.P., Belyakova Ya.V., Budyanskaya I.M. Differentsial'naya diagnostika kist pecheni [Differential diagnosis of liver cysts]. Permskii meditsinskii zhurnal, 2011, vol. 28, no. 6, pp. 11–14. (In Russ.)
4. Laboratornaya diagnostika gel'mintozov i protozoozov: MUK 4.2.3145–13 [Laboratory diagnosis of helminthiasis and protozoa: MUK 4.2.3145–13]. Moscow: Federal'nyi tsentr gigeny epidemiologii Rospotrebnadzora Publ., 2014. 118 p. (In Russ.)
5. O sostoyanii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya v Rossiiskoi Federatsii v 2017 godu: Gosudarstvennyi doklad [State report on the state of sanitary and epidemiological well-being in the Russian Federation in 2017]. Available at: http://rospotrebnadzor.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=10145 (accessed: 31.10.2017).
6. Ob'emnye (ochagovye) porazheniya pecheni [Volumetric (focal) liver damage]. Uchebnoe posobie dlya studentov vuzov. In: Pyshkina S.A. ed. Chelyabinsk: Meditsina Publ., 2017. 92 p. (In Russ.)
7. Parazitarnye bolezni cheloveka (protozoozy i gel'mintozy) [Human parasitic diseases (protozoa and helminthiasis)]. In: Sergieva V.P., Lobzina Yu.V., Kozlova S.S. ed. Saint-Petersburg: Foliant Publ., 2016, pp. 336–348. (In Russ.)
8. Profilaktika parazitarnykh boleznei na territorii Rossiiskoi federatsii: SanPiN 3.2.3215–14 [Parasitic diseases prevention on the territory of the Russian Federation: SanPiN 3.2.3215–14]. Moscow: Federal'nyi tsentr gigeny epidemiologii Rospotrebnadzora Publ., 2015. 46 p. (In Russ.)
9. Sergiev V.P. Atlas klinicheskoi parazitologii i tropicheskoi meditsiny [Atlas of clinical parasitology and tropical medicine]. Moscow, 2010, pp. 137–146. (In Russ.)
10. Rebrova O.Yu. Statisticheskii analiz meditsinskikh danykh. Primenenie paketa prikladnykh program STATISTICA [Statistical analysis of medical data. Application software package STATISTICA]. Moscow: Media Sfera Publ., 2002, 294 p. (In Russ.)
11. Aletras H., Symbas P.N. Hydatid disease of the lung. General thoracic surgery, Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 2000. pp. 1113–1122.
12. Brunetti E. et al. Writing Panel for the WHOIWE. Expert consensus for the diagnosis and treatment of cystic and alveolar echinococcosis in humans. Acta Tropica, 2010, no. 114, pp. 1–16.
13. Capece B.P.S. et al. Albendazole sulphoxide enantiomers in pregnant rats embryo concentrations and developmental toxicity. Vet J 2003, no. 165, pp. 266–275.
14. Navarrete-Vazquez G. et al. Synthesis and antiparasitic activity of albendazole and mebendazole analogues. Bioorg Med Chem. 2003; no. 11 (21), pp. 4615–22.
15. Vuitton D.A. Benzimidazoles for the treatment of cystic and alveolar echinococcosis: what is the consensus? Expert Rev Anti Infect Ther. 2009; no. 7(2), pp. 145–9.

Контактная информация:

Удилов Виталий Станиславович, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры инфекционных болезней и клинической иммунологии, ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России
e-mail: 75vit@mail.ru

Contact information:

Udilov Vitalii, Candidate of Medical Sciences, Assistant at the Department of Infectious Diseases and Clinical Immunology of Ural State Medical University of the Russian Ministry of Health
e-mail: 75vit@mail.ru

