

ОБМЕН ОПЫТОМ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2018

УДК 616.995.122:616.36-07-084

Карбышева Н.В.¹, Бобровский Е.А.¹, Салдан И.П.¹, Волчкова Е.В.², Никонорова М.А.¹, Немилостива Е.А.²

МАНИФЕСТАЦИЯ ПАТОЛОГИИ ПЕЧЕНИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ОПИСТОРХОЗЕ, ВОПРОСЫ ДИАГНОСТИКИ И ПРОФИЛАКТИКИ

¹ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, 656038, г. Барнаул, Россия;

²ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), 119991, г. Москва, Россия

В работе представлен характер поражения печени 273 жителей эндемичной территории с хронической фазой описторхоза при отсутствии маркёров вирусных, аутоиммунных гепатитов и отягощающих факторов (лекарственной и алкогольной природы) и длительностью инвазии не менее пяти лет. Выявлены выраженные патоморфологические изменения от цитолитического синдрома (40,3%) до фиброза печени (2,6%) и признаков канцерогенеза (1,1%). По данным обследования гепатодуоденальной зоны пациентов с описторхозом с помощью УЗИ, компьютерной томографии, биопсии печени было сделано предварительное заключение о наличии у них стеатоза и стеатогепатита (у 42,9% и 8,8 % наблюдаемых соответственно) на фоне гепатомегалии (57,5 %) и нарушения пигментного обмена у 19,4% пациентов. У 15,7% гипербилирубинемия была проявлением синдрома Жильбера. Представленные данные необходимо учитывать при проведении дифференциального диагноза, этиологической расшифровки патологии печени в группе неуточненных гепатитов и циррозов для своевременной диагностики описторхоза, полноценной дегельминтизации и предупреждения развития неблагоприятных исходов у таких больных.

Ключевые слова: хронический описторхоз; патология печени.

Для цитирования: Карбышева Н.В., Бобровский Е.А., Салдан И.П., Волчкова Е.В., Никонорова М.А., Немилостива Е.А. Манифестация патологии печени при хроническом описторхозе, вопросы диагностики и профилактики. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2018; 23(1): 40-43. DOI: 10.17816/EID42641.

Karbysheva N.V.¹, Bobrovskiy E.A.¹, Saldan I.P.¹, Volchkova E.V.², Nikonorova M.A.¹, Nemilostiva E.A.²

LIVER PATHOLOGY MANIFESTATIONS BY OPISTHORCHIASIS, DIAGNOSIS AND PREVENTION

¹State Federal-Funded Educational Institution of Higher Professional Training "Altai State Medical University," of the Ministry of Health of the Russia, 656038, Barnaul, Russia;

²State Federal-Funded Educational Institution of Higher Professional Training I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russia, 119991, Moscow, Russia

Research objective: identification of the nature of liver damage in residents of endemic territory with a chronic phase of opisthorchiasis. In 273 patients with chronic phase of opisthorchiasis, by the absence of markers of viral, autoimmune hepatitis and aggravating factors (drug and alcoholic nature) and duration of invasion for at least five years, there were revealed pronounced pathomorphological changes of cytolytic syndrome (40,3%) to liver fibrosis (2,6%) and carcinogenesis (1,1%). The nature of the pathology (according to ultrasound, computed tomography, liver biopsy) indicated the development of steatosis and steatohepatitis (in 42,9% and 8,8% of cases observed, respectively) with hepatomegaly (57,5%) and disorders of pigment metabolism in 19,4% of patients. In 15,7%, hyperbilirubinemia with predominance of the indirect fraction was a manifestation of Gilbert's syndrome. The presented data should be taken into account when conducting differential diagnosis, etiological interpretation of liver pathology in the group of unspecified hepatitis and cirrhosis for timely diagnosis of opisthorchiasis, complete dehelminthization and prevention of development of adverse outcomes in such patients.

Key words: chronic opisthorchiasis, liver pathology.

For citation: Karbysheva N.V.¹, Bobrovskiy E.A.¹, Saldan I.P.¹, Volchkova E.V.², Nikonorova M.A.¹, Nemilostiva E.A.² Liver pathology manifestations by opisthorchiasis, diagnosis and prevention. *Epidemiology and Infectious Diseases*. (Epidemiology and Infectious Diseases, Russian journal). 2018; 23(1):40-43. (In Russian). DOI: 10.17816/EID42641.

For correspondence: Nina V. Karbysheva, MD, professor, Head of the Department of infectious diseases and phthisiology, «Altai State Medical University» Russian Ministry of Health, E-mail: nvk80@rambler.ru

Information about authors:

Karbysheva N.V., <https://orcid.org/0000-0001-8320-3468>

Bobrovsky E.A., <https://orcid.org/0000-0002-9679-169X>

Saldan I.P., <https://orcid.org/0000-0003-3142-0991>

Volchkova E.V., <http://orcid.org/0000-0003-4581-4510>

Для корреспонденции: Карбышева Нина Валентиновна, доктор мед. наук, проф., зав. каф. инфекционных болезней и фтизиатрии ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, E-mail: nvk80@rambler.ru

Nikonorova M.A., <http://orcid.org/0000-0001-6621-9310>

Nemilostiva E.A., <http://orcid.org/0000-0002-9164-5837>

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The study had no sponsorship.

Received 04.04.2018

Accepted 10.04.18

Введение

Гельминтозы, источником заражения которыми является рыба и рыбные продукты, представляют серьезную угрозу здоровью населения эндемичных регионов. В первую очередь это описторхоз, являющийся важной социально-экономической проблемой для Российской Федерации, учитывая обширную территорию его распространения [1–3]. Своеобразие природных условий Алтайского края и особенности гидрологического режима обеспечивают стойкое функционирование очагов описторхоза, что на протяжении десятилетий поддерживает стабильно высокий уровень заболеваемости местного населения, более чем в 2 раза превышающий показатель по России [2, 4]. При этом биогельминтозы с преимущественным поражением гепатобилиарной системы, как основного места обитания паразита, долгий период времени не рассматривались среди причин, вызывающих поражения печени, в ряде случаев необратимые, и до сегодняшнего дня не имеют описания развернутой клинической характеристики [5, 6].

Целью исследования явилось выявление характера поражения печени у жителей эндемичной территории с хронической фазой описторхоза.

Материалы и методы

Под наблюдением находилось 273 больных с хронической фазой описторхоза, среди них 149 женщин (54,6%) и 124 мужчины (45,4%) в возрасте от 37 до 65 лет с преобладанием лиц молодого и среднего возраста. Диагноз описторхоз поставлен на основании клинических, эпидемиологических данных и подтвержден результатами копроовоскопии у 194 больных (71,1%) и микроскопии дуоденального содержимого у 79 обследованных (28,9%). Всем больным проводили исследование крови методом ИФА с использованием тест систем ЗАО «Вектор-Бест», позволяющей выявить специфические антитела класса IgM и IgG к антигену *Op. felineus*, а также антитела, присутствующие в крови больных описторхозом в виде циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК). ИФА использовали как скрининговый тест, результат которого учитывался при обнаружении паразитов и/или их яиц. У 145 (53,1%) пациентов диагноз описторхоза подтвержден методом ИФА и методом копроовоскопии, у 49 наблюдавшихся (17,9%) методом ИФА и микроскопией желчи. Хроническая фаза описторхоза установлена на основе общепринятых подходов к разграничению острой и хронической

фазы инвазии [5]. Длительность инвазии у всех больных была не менее пяти лет. Критерии исключения из исследования: алкогольная или наркотическая зависимость, воздействие токсических факторов на производстве, длительный прием гепатотоксичных фармакологических препаратов, наличие маркеров вирусных гепатитов, аутоиммунного поражения печени, наличие сопутствующей соматической патологии в стадии декомпенсации (острая и хроническая сердечная недостаточность, сахарный диабет, почечно-клеточная недостаточность, дыхательная недостаточность, печеночная недостаточность выше I ст.).

Все пациенты подписывали форму добровольного информированного согласия на использование дополнительных методов обследования. Для решения поставленных в работе задач использовались следующие виды исследования: клинический (оценка соматического статуса); параклинический (лабораторно-инструментальный, биохимический); статистический; клинико-катамнестический.

Диагностика характера поражения печени, исключение у наблюдаемых больных вирусных гепатитов (ХВГ), гепатита аутоиммунного, токсического, цирроза печени (ЦП) проводилась в соответствии с Международной статистической классификацией болезней (МКБ-10) и основывалась на совокупной оценке жалоб больных, данных анамнеза, объективного осмотра, лабораторных данных обследования на маркеры гепатитов (ИФА, иммуноблот, ПЦР), аутоантитела к гладкой мускулатуре и антинуклеарные антитела и результатов инструментальных методов (УЗИ печени, эластометрия ультразвуковым диагностическим сканером: Philips iU22, пункционная биопсия печени).

Результаты и обсуждение

В клинической картине у наблюдавшихся больных ведущими были жалобы, отражающие вовлечение в патологический процесс системы органов пищеварения: боли в области правого подреберья и в эпигастрии (соответственно у 41,7% и 8,8% больных), которые носили тянуще-давящий и режущий характер и были различной интенсивности. Патология со стороны гепатобилиарной системы проявлялась также чувством горечи (17,6%) тошнотой (20,8%), больные отмечали плохую переносимость жирной пищи с развитием дискомфорта в правом подреберье (60,1%). При объективном обследовании

гепатомегалия отмечалась у 157 (57,5%) больных. Клинические проявления желтушного синдрома (наличие темной мочи и/или субиктеричности склер) были зарегистрированы у 53 пациентов (19,4%).

При лабораторном обследовании больных повышение активности aminотрансфераз (АЛТ, АСТ) выявлено у 40,3%. Эту группу составили пациенты с гепатомегалией и нарушением пигментного обмена. У 15,7% гипербилирубинемия с преобладанием непрямой фракции была расценена как проявление синдрома Жильбера, и рассматривалась как ранняя манифестация инвазии [4].

Результаты инструментальных методов существенно дополнили спектр проявлений патологии печени при хроническом описторхозе. В 85,7 % случаев по данным УЗИ обнаружено диагностически значимое повышение эхогенности стенок внутрипеченочных желчных протоков, повышение эхогенности печени и утолщение перипортальных зон и явилось основанием для рекомендации последующего поиска паразитов при копроовоскопии и/или исследовании желчи [7, 8]. Характер изменений печени при УЗИ с последующей компьютерной томографией свидетельствовал о развитии стеатоза у 42,9% наблюдаемых без увеличения индекса массы тела и других проявлений метаболического синдрома. При выявлении стеатоза и цитолиза у 8,8% больных диагностирован стеатогепатит. Развитие неалкогольного жирового гепатоза печени может быть отражением нарушений липидного обмена при описторхозной инвазии, регистрируемых рядом исследователей [9, 10]. Активация липогенеза при перенасыщении желчи холестерином происходит в процессе воздействия описторхисов на мембраностабилизирующий эффект клеток печени и эндотелия желчевыводящих путей с развитием вторичной дислипидотеинемии [9].

Наиболее выраженный характер поражения печени выявлен у пациентов с длительной инвазией. Так, при продолжительности описторхоза более десяти лет комплекс клинико-лабораторных, инструментальных методов обследования, прицельная биопсия печени позволил объективно диагностировать случаи стеатогепатита, у 7 (2,6 %) больных развитие фиброза F 2-3 (8,7 – 10,2 кПа) по шкале МЕТАВИР при отсутствии маркеров вирусных, аутоиммунных гепатитов и отягчающих факторов (лекарственной и алкогольной природы). У 2 пациентов диагностирован первичный рак печени, у одного наблюдаемого - холангиокарцинома. При анализе амбулаторных карт больных циррозом и онкологическим процессом яйца *Op. felinus* выявлялись на протяжении 12-15 лет. От дегельминтизации пациенты отказывались, в их рационе постоянно присутствовала рыба семейства карповых, что при особенностях иммунитета при гельминтозах, не предотвраща-

ющих возможности суперинвазии и повторного заражения, выраженные пролиферативные процессы в органах локализации паразитов приводят к мутациям и в сочетании с иммуносупрессорным действием описторхисов повышают риск канцерогенеза [5].

Практически важно, что наблюдение в течение 5 лет при полноценной дегельминтизации с санаторно-курортным этапом реабилитации пациентов [11, 12], проведении разъяснительных бесед по профилактике повторных заражений не выявило прогрессирование степени фиброза печени, клинико-лабораторных проявлений признаков синдрома Жильбера, развития неблагоприятных исходов хронической инвазии.

Заключение

Таким образом, хроническая описторхозная инвазия, при первичной локализации возбудителя в гепатобилиарной системе, вызывает выраженные патоморфологические изменения от цитолитического синдрома до фиброза печени и канцерогенеза [13], что следует учитывать при проведении дифференциального диагноза патологии печени в группе неуточненных гепатитов и циррозов [7, 14]. Развитие стеатоза и стеатогепатита у больных хроническим описторхозом по данным наших наблюдений в 51,7% случаев, несомненно, может явиться одной из причин, снижающих процент устойчивого ответа при противовирусной терапии в случае микст-инфекции (ВГ + описторхоз) [7, 8]. Продолжительность инвазии при особенностях противоописторхозного иммунитета повышает востребованность своевременной диагностики данного гельминтоза, лечебных и профилактических мероприятий для проведения полноценной дегельминтизации и предупреждения развития неблагоприятных исходов. С учетом расширения ареала распространения возбудителя описторхоза, представленные результаты исследования необходимо учитывать в практике врачей инфекционистов, врачей общей практики, участковых терапевтов при этиологической расшифровке патологии гепатобилиарной системы, не только у жителей эндемичных территорий по описторхозу, но и далеко за её пределами. Особую актуальность приобретает разработка направленного алгоритма ведения больных с подозрением на описторхоз.

Вклад авторов:

Карбышева Нина Валентиновна: консультация по вопросам диагностики, обзор литературы, подготовка рукописи.

Бобровский Евгений Александрович: анализ заболеваемости, обзор литературы.

Салдан Игорь Петрович: анализ заболеваемости, вопросы профилактики, обзор литературы.

Волчкова Елена Васильевна: консультация по вопросам диагностики, подготовка рукописи.

Никонорова Марина Анатольевна: консультация по диагностике заболевания, обзор литературы, подготовка рукописи.

Немилюстива Елена Алексеевна: обзор литературы, подготовка рукописи.

Рукопись подготовлена и одобрена всеми авторами.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аринжанов А.Е., Лядова А.Ю. Описторхоз: эпидемиология, профилактика, лечение. *Территория науки*. 2016; (6): 7–13.
2. Белобородова Э.И., Святенко И.А., Белобородова Е.В. Течение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни на фоне хронического описторхоза. *Клинические перспективы в гастроэнтерологии, гепатологии*. 2011; (4): 26–30.
3. Бражникова Н.А., Цхай В.Ф., Петров Л.Ю. Описторхозный склерозирующий холангит. *Анналы хирургической гепатологии*. 2011; (2): 101–7.
4. Воробьев Р.И. и др. Вторичные дислиппротеинемии при хроническом описторхозе. *Медицинский алфавит*. 2017; 30 (327): 37–42.
5. Григорьева И.Н., Покровский В.И. Клинико-эпидемиологическая характеристика описторхоза. *Научно-практический журнал*. 2012; (4): 39–43.
6. Карбышева Н.В. и др. Инновационные преобразования в оздоровлении и лечении на курортном этапе. *Материалы Международной научно-практической конференции «Современная медицина и фармацевтика: актуальные проблемы и перспективы развития»*. Лондон, 2012; 20–3.
7. Карбышева Н.В., Никулина М.А., Киушкина И.Н. Влияние описторхозной инвазии на развитие патологии. *Материалы V Международной научно-практической конференции «Современные тенденции развития медицины, ветеринарии и фармакологии»*. Одесса, 2011; 88–90.
8. Карбышева Н.В., Никулина М.А., Киушкина И.Н. Описторхозная инвазия – предиктор органной патологии. *Журнал инфекционной патологии*. 2011; 18(3-4): 47–50.
9. Новикова Т.С. и др. Биохимический состав желчи у пациентов с желчнокаменной болезнью на фоне описторхоза. *Медицинская наука и образование Урала*. 2011; (2): 194–5.
10. О санитарно-эпидемиологической обстановке в Российской Федерации в 2010 году: государственный доклад. М.; Фед. центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2011.
11. Позднякова Л.Л. и др. Описторхоз у взрослых: клинические рекомендации. Новосибирск, 2014.
12. Карбышева Н.В., Бобровский Е.А., Салдан И.П. Механизмы постописторхозных явлений в резидуальном периоде хронического описторхоза. *Журнал инфектологии*. 2017; 9(3): 129–33.
13. Учайкин В.Ф. Инфекционная гепатология / В.Ф. Учайкин, Т.В. Чередниченко, А.В. Смирнов. М.; ГЭОТАР-Медиа; 2012.
14. Yongvanit P., Pinlaor S., Bartsch H. Oxidative and nitrate DNA damage: Key event sinopisthorchiasis – induced carcinogenesis. *Parasitol. Int*. 2012; 61(1): 130–5.

REFERENCES

1. Arinzhonov A.E., Lyadova A.Yu. Opisthorchiasis: epidemiology, prevention, treatment. *Territoriya nauki*. 2016; (6): 7–13. (in Russian)

2. Beloborodova E.I., Sviatenko I.A., Beloborodova E.V. The course of gastroesophageal reflux disease in the background of chronic opisthorchiasis. *Klin. perspektivy v gastroenterologii, gepatologii*. 2011; (4): 26–30. (in Russian)
3. Brazhnikova N.A., Tskhai V.F., Petrov L.Yu. Opisthorchiasis sclerosing cholangitis. *Annaly khirurgicheskoy Gepatologii*. 2011; (2): 101–7. (in Russian)
4. Vorobiev R.I. et al. Secondary dyslipoproteinemia in chronic opisthorchiasis. *Meditinskij alfavit*. 2017; 30 (327): 37–42. (in Russian)
5. Grigorieva I.N., Pokrovsky V.I. Clinico-epidemiological characteristics of opisthorchiasis. *Nauchno-prakticheskiy zhurnal*. 2012; (4): 39–43. (in Russian)
6. Karbysheva N.V. Innovative transformations in health improvement and treatment at the resort stage. *Materials of the International Scientific and Practical Conference “Modern Medicine and Pharmaceuticals: Actual Problems and Development Prospects” [Materialy Mezhdunarodnoy nauchno-prakticheskoy konferentsii “Sovremennaya meditsina i farmatsevtika: aktual’nyye problemy i perspektivy razvitiya”]*. London, 2012; 20–3. (in Russian)
7. Karbysheva N.V., Nikulina M.A., Kiushkina I.N. Influence of opisthorchiasis invasion on the development of pathology. *Materials of the V International Scientific and Practical Conference “Modern Trends in the Development of Medicine, Veterinary Medicine and Pharmacology” [Materialy V Mezhdunarodnoy nauchno-prakticheskoy konferentsii “Sovremennyye tendentsii razvitiya meditsiny, veterinarii i farmakologii”]*. Odessa, 2011; 88–90. (in Russian)
8. Karbysheva N.V., Nikulina M.A., Kiushkina I.N. Opisthorchiasis invasion - a predictor of organ pathology. *Zhurnal infektsionnoy patologii*. 2011; 18 (3-4): 47–50. (in Russian)
9. Novikova T.S. Biochemical composition of bile in patients with cholelithiasis on the background of opisthorchiasis. *Meditsinskaya nauka i obrazovaniye Urala*. 2011; (2): 194–5. (in Russian)
10. On the sanitary and epidemiological situation in the Russian Federation in 2010: the state report. *Moscow: Fed. center of hygiene and epidemiology of Rosпотребнадзор [Federalnyy tsentr gigiyeny i epidemiologii Rosпотребnadzora]*. Moscow; 2011. (in Russian)
11. Pozdnyakova L.L. *Opisthorchiasis in adults: clinical recommendations. [Opistorkhoz u vzroslykh: klinicheskie rekomendatsii]*. Novosibirsk, 2014: 53 p. (in Russian)
12. Karbysheva N.V., Bobrovsky E.A., Saldan I.P. Mechanisms of post-pisthisthic phenomena in the residual period of chronic opisthorchiasis. *Zhurnal infektologii*. 2017; 9 (3): 129–33.
13. Uchaikin V.F. *Infectious hepatology [Infektsionnaya gepatologiya]*/ V.F. Uchaikin, T.V. Cherednichenko, A.V. Smirnov. Moscow; GEOTAR-Media, 2012. (in Russian)
14. Yongvanit P., Pinlaor S., Bartsch H. Oxidative and nitrate DNA damage: Key event sinopisthorchiasis – induced carcinogenesis. *Parasitol. Int*. 2012; 61(1): 130–5.

Поступила 04.04.2018

Принята в печать 10.04.2018

Сведения об авторах:

Бобровский Евгений Александрович, канд. мед. наук, доцент каф. инфекционных болезней и фтизиатрии ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России; **Салдан Игорь Петрович**, доктор мед. наук, проф., зав. каф. гигиены, основ экологии и безопасности жизнедеятельности ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России; **Волчкова Елена Васильевна**, доктор мед. наук, проф., зав. каф. инфекционных болезней ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова; **Никонорова Марина Анатольевна**, доктор мед. наук, доцент, проф. каф. инфекционных болезней и фтизиатрии ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России; **Немилюстива Елена Алексеевна**, канд. мед. наук, доцент каф. инфекционных болезней ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова.