



Канд. мед. наук
И.В. Евстигнеев



И.В. Илинчук

И.В. Евстигнеев, канд. мед. наук,
И.В. Илинчук
ГУ «Днепропетровская медицинская академия
МЗ Украины»,
ГУ «Дорожная клиническая больница станции
Днепропетровск ГП «Приднепровская
железная дорога»

Хронический описторхоз в клинической практике врача

Описторхоз (*Opisthorchosis*) – природно-очаговая инвазия, биогельминтоз, зооноз, вызываемый трематодами, с преимущественным поражением гепатобилиарной системы и поджелудочной железы. Хроническая форма заболевания представляет важную медико-социальную проблему, учитывая разнообразие и неспецифичность клинической симптоматики, необходимость проведения неоднократных паразитологических, а также, в ряде случаев, дополнительных специфических методов исследования [1, 8]. Хронические формы описторхоза при сочетании с предшествующими заболеваниями органов гепатобилиарной и панкреатодуоденальной зон представляют сложную задачу в диагностике для семейных врачей, терапевтов, гастроэнтерологов, к которым чаще на первом этапе обращаются пациенты. Часто проводится патогенетическое и симптоматическое лечение соответствующих хронических форм поражения желчевыводящих путей, печени, желчного пузыря, поджелудочной железы, двенадцатиперстной кишки без предварительной оценки возможной коморбидности с описторхозом.

Отсутствие подробно собранного эпидемиологического анамнеза, включающего проживание и временное пребывание в природных очагах описторхоза, миграцию из неблагополучных регионов, туристические поездки в страны с высокой частотой инвазии местного населения, употребление неправильно обработанной рыбы семейства карповых, не представляет возможности предположить сопутствующий диагноз описторхоза. Возбудители описторхоза индуцируют развитие гепатокарциномы [6, 14], на фоне гельминтоза чаще развиваются рак желчевыводящих путей, желчного пузыря, большого дуоденального сосочка, поджелудочной железы, желчнокаменная болезнь.

Обладая антигенной мимикрией, используя антигены хозяина для ослабления иммунного ответа, описторхисы способствуют увеличению числа малосимптомных и латентных форм. С другой стороны, наблюдается увеличение количества пациентов с низкой степенью инвазии, и копроовоскопия (КОС) позволяет обнаружить яйца в кале только при использовании специальных

методик [3]. По мере увеличения длительности инвазии постепенно снижается ниже порогового уровня титр специфических антител IgG к описторхисам, что обусловлено развитием вторичного иммунодефицитного состояния, связыванием специфических антител с антигенами описторхисов и образованием циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК).

Этиология и эпидемиология

Возбудители описторхоза относятся к классу *Trematoda* – сосальщики. **Кошачья двуустка**, или кошачий печеночный сосальщик (лат. и англ. *Opisthorchis felineus*) – вид плоских червей-паразитов. Взрослые особи имеют длину от 4 до 13 мм (рис. 1). Яйца желтоватого цвета, размером 25–30 на 10–15 мкм, овальные, на одном конце имеют крышечку (рис. 2). *O. felineus* распространен, прежде всего, в крупнейшем в мире природном очаге описторхоза – бассейне рек Оби и Иртыша [7]. Меньшие очаги имеются в бассейне реки Чулым в Красноярском крае, рек Ангара, Кама, Волга, Дон, Днепр, Днестр, Неман. Самый крупный в Украине эндемический очаг *O. felineus* расположен в бассейне Днепра с притоками. Наибольшая инвазивность населения наблюдается в Сумской области, в значительно меньшей степени – в Черниговской и Полтавской областях [9, 10]. Эпидемиологическая ситуация в этих районах объясняется благоприятным гидрологическим ландшафтом для размножения моллюска, промежуточного хозяина, а также довольно частым употреблением



Рис. 1. Взрослые половозрелые особи *O. felineus*



Рис. 2. Яйцо описторхиса

рыбы семейства карповых без надлежащей санитарной обработки. Самые западные природные очаги описторхоза находятся в Западной Украине и Молдове (Днестровский), Белоруссии и Литве (Неманский).

Яйца с фекалиями попадают в пресные водоемы, поглощаются моллюсками *Codiella inflata* и *Codiella troschelli*. В моллюсках через стадии мирацидии и редии образуется хвостатая личинка – церкария, которая покидает моллюска при температуре воды не ниже 20 °С. Церкарии имеют чувствительные волоски, благодаря которым и положительному хемотаксису на химический состав слизи рыб только семейства карповых плавающие личинки прикрепляются к своим промежуточным хозяевам. Пробиравливая ткани рыб, церкарии превращаются в метацеркарии, сохраняющие свою жизнедеятельность в теле рыб несколько лет. Человек, как один из окончательных хозяев, заражается при употреблении без должной кулинарной обработки инвазированной рыбы семейства карповых (плотва, язь, линь, чебак, лещ, сазан, пескарь, толстолобик, красноперка и т.д.). В двенадцатиперстной кишке метацеркарии через ампулу дуоденального сосочка попадают в общий желчный проток, затем – во внутривенные желчевыводящие протоки. Незначительное количество метацеркарий мигрируют в протоки поджелудочной железы, через 3–4 нед превращаясь в половозрелых особей, которые начинают продуцировать яйца.

Второй вид патогенной трематоды – **китайская двуустка**, или китайский печеночный сосальщик (лат. или англ. – *Clonorchis sinensis*), род *Clonorchis*, который входит в семейство *Opisthorchiidae*. Клонорхоз распространен в бассейне Амура, Приморье, Китае, Корее, Японии. Симптомы клонорхоза сходны с клиническими проявлениями хронического холангита, холецистита, панкреатита. **Беличья двуустка** (лат. и англ. – *Opisthorchis viverrini*) распространена в странах Юго-Восточной Азии: Таиланде, Вьетнаме, Лаосе, Камбодже [19]. Инвазия *C. sinensis* и *O. viverrini* может произойти при туристических поездках, проживании в этих регионах и странах, также инвазия трематодами может быть у мигрантов. *O. felineus* – возбудитель описторхоза в небольших природных очагах в Украине, Белоруссии, Молдове, Литве, Западной Европе.

Патологическая анатомия

Описторхисы, находясь в большем количестве во внутривенных желчевыводящих путях, в меньшем – в желчном пузыре, холедохе, протоках поджелудочной железы, питаются слизью, кровью, клетками эпителия, пищеварительными секретами. Погибшие описторхисы и яйца определяются не только в протоках желчевыводящей системы и поджелудочной железы, но и в составе конкрементов. В случаях суперинвазии наблюдается гепатомегалия, в дальнейшем масса печени уменьшается при развитии атрофии [17]. Основной патологический процесс – хронический пролиферативный холангит и каналикулит поджелудочной железы. Желчные протоки расширены вследствие развития папиллита и одита и желчной гипертензии, у некоторых пациентов возникает стриктура Фатерова сосочка. Одной из причин внепеченочного холестаза может быть развитие на фоне хронической инвазии склерозирующего панкреатита с утолщением головки поджелудочной железы (индуриативный пролиферативный процесс, псевдотуморозный вариант).

Клиническая картина

На фоне хронического описторхоза наблюдается развитие дискинезии желчевыводящих путей, хронического холангита, холецистита, желчнокаменной болезни, гепатокарциномы, чаще регистрируются случаи рака поджелудочной железы и большого дуоденального сосочка [18, 22]. Морфологические изменения в органах сопровождаются клиническими симптомами, очень похожими на проявления хронических заболеваний без коморбидности с описторхозом. Для хронического описторхоза характерно разнообразие клинической симптоматики — от латентной и субклинической до тяжелой [12]. Латентное течение наблюдается у 10–12%, преимущественно у коренного и местного населения эндемических очагов и у пациентов молодого возраста [7]. Диагностика хронических форм описторхоза трудна из-за отсутствия патогномичных симптомов и синдромов. Клинические проявления зависят от длительности инвазии, предшествующих морфологических изменений, индивидуальных особенностей организма, сопутствующих заболеваний.

В клиническом течении хронического описторхоза различают:

- латентный;
- клинически выраженный:
 - холангит;
 - холангиогепатит;
 - холангиохолецистит;
 - гепатопанкреатит;
 - холангитический цирроз печени;
- суперинвазию в хронической фазе;
- реинвазию.

Переход описторхоза из острой фазы в хроническую у большинства пациентов характеризуется отсутствием лихорадки, улучшением самочувствия, нормализацией гематологических показателей, в частности, эозинофилия у большинства больных отсутствует, реже определяется эозинофилия – до 10–12%.

Коморбидность хронического описторхоза и уже имеющейся патологии пищеварительной системы не только ускоряет прогрессирование морфологических изменений, но и снижает иммунную защиту и способствует канцерогенезу [2, 5].

Симптомы **хронического холангита** наблюдаются у большинства пациентов, температура при обострении субфебрильная или отсутствует, содержание билирубина и щелочной фосфатазы в крови повышено. МРТ-холангиопанкреатография визуализирует морфологические изменения внутрипеченочных желчевыводящих путей, неравномерное расширение просвета, метод позволяет визуализировать мелкие конкременты до 1 мм. Течение хронического холангита на фоне описторхоза осложняется неспецифической бактериальной флорой. Назначение антибактериальной терапии приводит к улучшению клинической симптоматики, однако при подозрении на описторхоз после уменьшения активности воспалительного процесса целесообразно проведение дуоденального зондирования с исследованием желчи порций А, В и С на яйца *O. felinus*, который встречается в наших природных очагах с невысоким уровнем инвазии населения, могут определяться

яйца *C. sinensis* и *O. viverrini* у приезжих из неблагоприятных по описторхозу районов в других странах, включая пациентов после туристических поездок в течение нескольких лет.

Билиарная дисфункция при хроническом описторхозе развивается вследствие влияния на нейрогуморальные механизмы. У пациентов в первые 3 года инвазии преобладает гиперкинетический тип дискинезии желчевыводящих путей с болями спастического характера в правом подреберье, а в более поздний период преобладает гипокинетический тип дискинезии с ноющими и распирающими болями в правом подреберье [4, 7]. Сочетанное поражение желчевыводящих путей и печени — частая форма поражения при хроническом описторхозе, приводящая при длительном течении у части больных к **холангитическому циррозу печени**.

Поражение желчевыводящих путей может сопровождаться **проникновением описторхисов в протоки поджелудочной железы**. Морфологические изменения в виде пролиферативного каналикулита вызывают прогрессирующую обструкцию, склерозирование железы. **Болевой синдром** — типичный для обострения хронического панкреатита, однако проводимое лечение менее эффективно, обострения — длительнее и болевой синдром более выражен вследствие обструкции и склеротических изменений, которые при описторхозе прогрессируют быстрее.

Диспепсический синдром может носить упорный характер: тошнота, иногда рвота, изжога сохраняются дольше, на фоне описторхоза чаще определяются эрозивные и язвенные поражения желудка и двенадцатиперстной кишки, склонные к более частым рецидивам, с меньшей эффективностью проводимой терапии, с менее выраженной сезонностью и связью с приемом пищи.

Синдром кишечной диспепсии при хроническом описторхозе встречается значительно реже гепатобилиарной и гастродуоденальной патологии. В кале у этих пациентов снижено количество бифидобактерий и эшерихий, увеличено количество факультативной условно-патогенной флоры.

Астено-вегетативный синдром и нервно-психические нарушения сопровождаются выраженными клиническими проявлениями, лечение этих состояний часто неэффективно.

Проявления **аллергического синдрома** при хроническом описторхозе менее выражены, чем в острой фазе, однако могут наблюдаться уртикарные элементы, сопровождаемые кожным зудом. Пациенты обращаются с жалобами, характерными для пищевой аллергии. В крови у части больных определяется умеренная эозинофилия — до 10–12%.

Таким образом, клинические проявления хронического описторхоза полиморфны, неспецифичны, со снижением выраженности проявлений острой фазы, постепенным прогрессированием клинических симптомов поражения преимущественно желчевыводящих путей, желчного пузыря, поджелудочной железы, двенадцатиперстной кишки, желудка с выраженными морфологическими изменениями, прежде всего по типу хронического продуктивного холангита и каналикулита поджелудочной железы. Клинические проявления зависят от вида возбудителя, степени инвазии, частоты повторных заражений, индивидуальных особенностей организма, состояния иммунной системы, степени предшествующих морфологических изменений в органах до момента заражения.

Діагностика

Неспецифічна лабораторна діагностика

В общеклінічному аналізі крові при хронічному описторхозі може спостерігатися умерена еозінофілія – до 10–12%, однак не у всіх хворих, частіше при суперінвазії, реінфекції. У більшості пацієнтів при хронічному описторхозі еозінофілія відсутня через антигенну мімікрію, коли при тривалій інвазії знижуються можливості імунної системи до розпізнавання антигенів описторхисів, особливо при низкій ступені інвазії. В біохімічному аналізі крові визначається умерене підвищення рівня білірубину, трансаминаз, щелочної фосфатази при зниженні рівня сировоточного альбуміну. Біохімічні показники можуть бути в межах нормативних значень.

Специфічні методи лабораторної діагностики

Основними методами специфічної діагностики описторхоза є паразитологічні – КОС і мікроскопічне дослідження жовчі (в тому числі і центрифугованої) порцій А, В, С після дуоденального зондування. Метод КОС можна використовувати починаючи з 4-ї тижня після зараження, коли з личинок утворюються статевозрілі особини, здатні до продукції яєць. Цей період може затягуватися до 12 тижнів внаслідок різних несприятливих причин для розвитку трематод.

Кал для дослідження поміщається в консервант, проби повинні бути правильно отримані [24]. Для підвищення ефективності КОС проводять дослідження 2–4 зразків калу в період наступних 2–4 днів або в інтервалі 2–4 днів з мікроскопією від двох і більше мазків з кожного зразка калу. При отриманні негативних результатів аналізів КОС проводять повторне дослідження через кілька тижнів [13, 24].

Продукція яєць може бути дуже незначальною або відсутньою. При інтенсивному розмноженні описторхисів і збільшенні кількості продуктів їх життєдіяльності створюються умови для змін біохімічних процесів середовища проживання, обмежують кількість гельмінтів. Часто ця саморегуляція призводить до низької ступені інвазії, і описторхиси важче виявити при паразитологічному дослідженні. Методиками підвищення виявляемості яєць гельмінтів при КОС є освітлення препаратів (метод Като–Миура) і концентрування (седиментація і флотация). Класическа седиментація – формалін-уксусний або уксусно-ефірний метод. Система Parasep – модифікований формалін-ефірний метод з використанням пробірок (концентраторів) Parasep для збору і підготовки калу.

При проведенні КОС для покращення візуалізації *O. felinus*, як і *S. sinensis* і *O. viverrini* при імпортованих випадках з Азії, використовується метод мікроскопії калу по методу Като–Миура з мікроскопією товстого мазка під целлофаном. Шівер неперезабавлених фекалій розміщується на предметному стеклі і накривається гігроскопічним целлофаном, пропитаним глицерином. Шівер калу втрачає вологу, спресовується, пропитується глицерином. Яєць описторхисів стають добре видимими при малому збільшенні мікроскопа. Метод Като–Кац – кількісна модифікація методу Като з визначенням інтенсивності інвазії [20]. Враховуючи збільшення випадків описторхоза з низькою ступеню інвазії, особливе значення набувають методи збагачення, засновані на роздільно-

удельного ваги яєць гельмінтів і використовуваних розчинів, частинки калу вспливають, а яйця накопуються в осадку.

При використанні методу осадження (седиментації) кал послідовно обробляється 10% розчином уксусної кислоти, а потім ефіром. Також підвищує можливість виявлення яєць гельмінтів в методі седиментації використання одноразових концентраторів з розмірами пор фільтрів 425 мкм; якщо вони більші, то концентрації яєць описторхисів не виникає, так як вони дрібні [18]. Метод седиментації з використанням формаліно-ефірної суміші чутливіший методу Като–Кац, однак збільшення кількості зразків калу і кількості мазків збільшує ефективність використання останнього методу.

В даний час спостерігається тенденція до зниження інтенсивності описторхозної інвазії, що створює труднощі виявлення гельмінтів при КОС. При дослідженні місцевого населення, проживаючого в ендемічному районі північного-сходу України, в басейні річки Дніпр з притоками, більше ніж у 90% хворих з підтвердженою діагнозом описторхоза в хронічній формі визначена мінімальна інвазія за результатами КОС [9]. Для підвищення ефективності дослідження калу на гельмінти за 5–6 днів до дослідження призначається дієта з виключенням продуктів, що містять рослинну клітковину (фрукти, овочі, каші, хлібобулочні і макаронні вироби). Наявність клітковини в калі ускладнює виявлення яєць гельмінтів.

При проведенні КОС необхідно враховувати наступне [1]:

- КОС може підтвердити описторхоз починаючи з 4-ї тижня після зараження, однак у деяких пацієнтів цей інтервал становить від 4 до 12 тижнів;
- продукції яєць гельмінтів властива циклічність;
- яйця в калі розподілені нерівномірно, тому проби калу беруться з кількох ділянок;
- при хронічних формах описторхоза часто спостерігається низька інтенсивність інвазії (кількість яєць в 1 г калу), що призводить до необхідності використання спеціальних методів КОС: Като–Миура, Като–Кац, седиментації, одноразових контейнерів з розмірами пор фільтра 450 мкм, що дозволяють накопичити яйця в концентраторах;
- при наявності билиарної обструкції яйця описторхисів в калі не визначаються;
- КОС відображає стан продукції яєць в даний момент часу, використання поєднання різних методів і дотримання вимог дотримання тимчасових інтервалів, правильного збору, зберігання і обробки зразків підвищує ефективність діагностики.

Концентратори Parasep – одноразові пластикові пробірки для взяття, фільтрації і концентрування проб калу. Фільтр розташований вертикально, дозволяє проводити фільтрацію латерально через пори 425 мкм (це важливо, так як яйця описторхисів дрібні). При цьому частинки калу осідають в змішувальній камері, а рідка частина разом з яйцями гельмінтів фільтрується і центрифугується в конічну пробірку. Концентратори Parasep не тільки значно підвищують ефективність виявлення яєць гельмінтів, але і зменшують небезпечність контамінації, скорочують час проведення дослідження. Підвищення ефективності виявлення яєць гельмінтів з використанням концентраторів особливо важливо при

низкой степени инвазии у пациентов (а таких большинство!), результаты становятся более достоверными.

Пробирка (концентратор) Paraser SF содержит 3,3 мл формалина с одной каплей ПАВ (Tilon X-100), проста и удобна в эксплуатации, исследование проводится быстро:

- образец кала помещается в концентратор с помощью шпателя;
- пробирка закрывается фильтрующей насадкой, содержимое перемешивается с помощью вортекса;
- пробирка переворачивается и центрифугируется 2 мин;
- супернатант удаляется, и исследуется концентрированный образец.

Использование концентраторов во многом помогает решить вопросы диагностики сложных случаев хронического описторхоза с низкой степенью инвазии.

Дуоденальное зондирование с микроскопическим исследованием порций желчи А, В, С на яйца описторхисов – второй основной метод специфической диагностики описторхоза. Являясь паразитологическим, как и КОС, используется обязательно как при верификации диагноза описторхоза, так и при паразитологическом контроле после дегельминтизации. Исследуются нативные мазки желчи и ее осадок после центрифугирования. Наиболее информативны для обнаружения яиц описторхисов порции желчи В и С после центрифугирования. Паразитологическое исследование порций желчи возможно через 4–12 нед после инвазии, такой диапазон начала продукции яиц обусловлен влиянием многих факторов на темпы превращения метациркариев в половозрелых особей и степень их плодовитости. Дуоденальное зондирование с исследованием порций желчи А, В, С на описторхисы в настоящее время используется значительно реже, чем КОС, в связи с трудоемкостью, длительностью, неудобствами для пациентов и необходимостью проводить исследование повторно.

Иммуноферментный анализ (ИФА) – дополнительный специфический метод в лабораторной диагностике описторхоза. Диагностическая ценность ИФА в выявлении специфических антител наиболее высока в острую фазу описторхоза – более 90% с титрами 1:400–1:800. При хроническом описторхозе чувствительность ИФА ниже [7]. Специфичность ИФА зависит от степени очистки антигена и качества конъюгата антител с ферментом. Чувствительность ИФА можно повысить за счет клонирования генов, кодирующих специфические для описторхисов антигены, что повышает эффективность наборов ИФА [16]. Для производства тест-систем используются фракции иммунодоминантных белков описторхисов, моноклональные антитела IgM и IgG (МАТ и конъюгаты МАТ с пероксидазой хрена).

Синтез специфических антител к описторхисам класса IgM начинается через 1,5–2 нед после инвазии, через 3–4 нед – специфического IgG, а титры специфических IgM снижаются. Максимальная концентрация специфических IgG определяется на 2–3-м месяце с начала инвазии и держится на таком уровне до 1 года. На протяжении 10 лет с момента инфицирования титр специфических антител IgG постепенно снижается, а после этого периода титр специфических антител IgG снижается ниже пороговых значений определения для тест-систем ИФА.

Выделяют две основных причины постепенного снижения титра специфических IgG:

- увеличение связывания специфических IgG с секреторно-экскреторными антигенами описторхисов;
- антигенная мимикрия – включение антигенов хозяина в антигенный комплекс гельминта, что приводит к снижению иммунной защиты с нарушением синтеза специфических антител.

Современные наборы тест-систем ИФА позволяют определять не только специфические IgM и IgG, но и ЦИК, состоящие из антигенов описторхисов и антител к ним. По результатам определения специфических IgM, IgG и ЦИК можно предположить стадии заболевания и длительность инвазии:

- IgM+, IgG–, ЦИК– (острая ранняя фаза);
- IgM+, IgG+, ЦИК– (острая поздняя фаза, более 2 мес);
- IgM–, IgG+, ЦИК– (хроническая фаза, менее 1 года);
- IgM–, IgG+, ЦИК+ (хроническая фаза, более 1 года);
- IgM+, IgG–, ЦИК+ (хроническая фаза, обострение, реинфекция).

Комплексное определение в ИФА специфических IgM, IgG, ЦИК позволяет повысить эффективность диагностики. При многолетней инвазии могут определяться только ЦИК и у небольшого количества больных – низкие титры специфического IgG.

ИФА для определения специфических IgM, IgG и ЦИК проводится пациентам с симптомами поражения печени, желчевыводящих путей, желчного пузыря, поджелудочной железы при соответствующем эпидемиологическом анамнезе, указывающем на возможность заражения при употреблении рыбы карповых с метациркариями без правильной кулинарной обработки. **Обследование целесообразно проводить, прежде всего, следующим категориям:** употребляющим мало просоленную, вяленую рыбу, жареную и вареную с ненадлежащей термической обработкой; коренным жителям и временно проживающим в эндемических по описторхозу районах, мигрантам из стран неблагополучных по описторхозу, лицам после туристических поездок в страны с природными очагами описторхоза.

Причинами отрицательных результатов могут быть:

- ранние сроки инвазии;
- длительный период инвазии;
- иммунодефицитные состояния со снижением синтеза антител;
- заболевания печени;
- антибиотикотерапия и химиотерапия;
- низкая степень инвазии с недостаточной экспрессией антигенов гельминтов;
- быстрое связывание антител антигенами трематод с образованием ЦИК;
- внутрипросветное паразитирование гельминтов с недостаточным поступлением антигенов описторхисов в кровь.

ИФА может давать ложноположительные результаты за счет перекрестных реакций с антигенами других гельминтов. Специфичность ИФА повышает использование рекомбинантных антигенов [3]. При наличии в крови низких титров специфического IgG невозможно отличить текущую инфекцию от вылеченной [22]. Реактивность иммунного ответа зависит не только от специфичности антигенов, но и от состояния адаптации к инвазии, включая многократные повторные заражения.

Исчезновение через 3 мес после дегельминтизации специфических антител к описторхисам в крови – один из критериев успешно проведенной терапии, однако подтверждение эффективности проведенного лечения паразитологическим исследованием (КОС) является обязательным.

Таким образом, сочетание основных методов исследования (КОС) и современных высокочувствительных тестов ИФА повышает эффективность диагностики описторхоза, особенно учитывая цикличность продукции яиц, возможность определения стадии и длительности заболевания, эффективности проведенного лечения.

Определение копроантигена (КАГ) *O. felineus* в кале: метод основывается на использовании моноклональных антител, которые взаимодействуют с антигенами *O. felineus*, находящимися в кале. Метод определения КАГ отличается высокой чувствительностью и специфичностью. Особенно целесообразно использование этого метода при отсутствии яиц *O. felineus* в кале (в этих случаях моноклональные антитела взаимодействуют с антигенами половозрелых особей) и низкой степени инвазии. Метод определения КАГ используется для оценки эффективности проведенного лечения, отсутствие КАГ в кале подтверждает успешно проведенную дегельминтизацию [23].

Полимеразная цепная реакция (ПЦР, англ. PCR) и петлевая изотермическая амплификация – Loop mediated isothermal amplification (LAMP) – молекулярно-биологические методы, обладающие наибольшей чувствительностью и специфичностью, в качестве материала исследуется кал [11]. PCR и LAMP не дают перекрестных реакций, чаще используются для видовой идентификации трематодозов [19, 21, 24]. Идентификация генетических маркеров строго специфична для определенных видов трематод и позволяет установить все виды трематод, имеющих в образце, в одном анализе (рис. 3). Установление видовой принадлежности трематод дает возможность уточнить степень патогенности отдельных видов гельминтов.

PCR и LAMP не проводятся в ранние сроки после дегельминтизации, около 3 мес с калом будут выводиться фрагменты погибших половозрелых особей описторхисов и их яйца. В этих случаях PCR и LAMP будут амплифицировать фрагменты ДНК разрушенных трематод и их яиц. Молекулярно-биологические методы используются для диагностики описторхоза при отсутствии продукции яиц или низкой интенсивности инвазии, контроля реинвазии, эпидемиологических исследований [15]. Небольшие природные очаги описторхоза бассейна Днепра с притоками, Днестра, Немана – ареал обитания *O. felineus*, обладающего значительным адаптационным потенциалом к неблагоприятным условиям внешней среды.

В странах Восточной Европы, Казахстане, России встречается другой вид трематоды – *меторх* (*Metorchis bilis*), у которого нет выраженной патогенности, как у *O. felineus*. При проведении КОС яйца этих трематод похожи, при наличии неблагоприятных факторов для репродукции яйца, при микроскопическом исследовании отличить крайне трудно.

В Юго-Восточной Азии находится эндемический очаг патогенной трематоды – *O. viverrini*, там же обитает морфологически похожая трематода – *Haplorchis taichui*,

не вызывающая такого тяжелого заболевания после инвазии. Методы PCR и LAMP важны в проведении дифференциальной диагностики трематодозов, учитывая, что паразитологические методы (КОС и микроскопическое исследование желчи после ее центрифугирования) часто не дают такой возможности. При КОС могут быть обнаружены аномальные или деформированные яйца; «крышечек», характерных для яиц *O. felineus*, может не быть. В ряде случаев это обусловлено нарушением созревания яиц, но это могут быть и яйца других видов трематод (рис. 4). Таким образом, PCR и LAMP позволяют идентифицировать видовую принадлежность как половозрелых особей трематод, так и яиц, в том числе аномальных, деформированных, с нарушением созревания.

Критериями эффективности дегельминтизации являются три отрицательных результата КОС и однократное исследование порций желчи А, В, С с микроскопией нативных препаратов и осадка после центрифугирования желчи. Обследование проводится через 3 мес после проведения дегельминтизации. Диспансерное наблюдение за переболевшими проводится в течение 1 года (через 3, 6 и 12 мес).

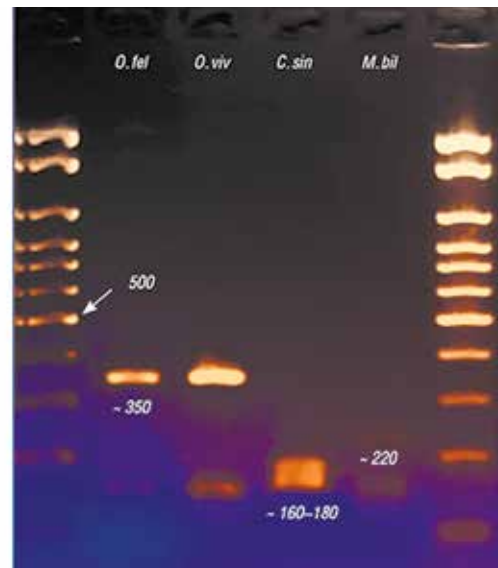


Рис. 3. Результаты разделения в агаровом геле продуктов амплификации *O. felineus*, *O. viverrini*, *C. sinensis* и *M. bilis*. Молекулярная масса фрагментов указана цифрами (Институт цитологии и генетики СО РАН)

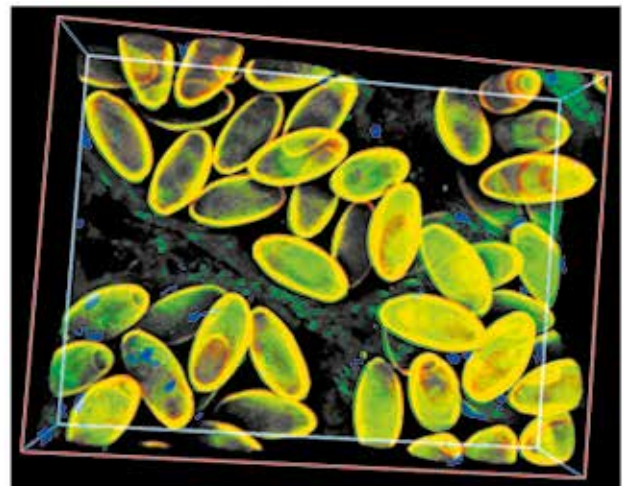


Рис. 4. Трехмерная реконструкция яиц описторха в матке паразитической трематоды. Лазерная сканирующая микроскопия

Профілактика опісторхоза

Основа профілактики – використання в їжу тільки правильно обробленої риби родини карпових. Обеззаражування риби від метациркарієв передбачає тільки правильну обробку:

- риба повинна солитися не менше 2 нед (якщо вона потім буде вимачуватися і в'ялиться) з розрахунку 2 кг солі на 10 кг риби;
- якщо риба не буде вимачуватися після засолювання, засол проводиться в течение 3 днів, а вялення – в течение 3 нед з тим же розрахунком солі;
- варка в течение 15–20 мин з моменту закипання;
- жарка риби проводиться невеликими шмочками з додаванням великої кількості рослинного масла в течение 15–20 мин;
- випікання пирога з рибою проводиться в течение не менше 60 мин.

При опісторхозі подразнює клітинну проліферацію, знижує імунологічний контроль за діючими клітинами. З однієї сторони, хронічна інвазія сприяє розвитку онкологічних захворювань, з іншої – накладає відбиток на клінічний перебіг інших захворювань. Довгий перебіг опісторхоза призводить до виражених морфологічних змін печінки, жовчовивідних шляхів, жовчного міхура, підшлункової залози, шлунка, тонкого кишечника.

Трудності діагностики хронічного опісторхоза можуть бути обумовлені:

- бессимптомним перебігом гельмінтозу;
- угнетенням імунного відповіді, що призводить до схожості клінічних симптомів хронічного опісторхоза з перебігом хронічної висцеральної неінфекційної патології, так звані «хронічні маски»;
- поєднаною патологією опісторхоза і висцеральної патології цих органів, які уражаються при цьому гельмінтозі, що створює ілюзію наявності тільки неінфекційного захворювання, що призводить до помилкової тактики лікування і несприятливому перебігу захворювання. При діагностиці хронічного опісторхоза важливі детальний, ретельно зібраний

епідеміологічний анамнез, особливості життя, харчові звички, характер роботи, клінічні симптоми, призначення необхідних і економічно цілеспрямованих лабораторних методів дослідження.

Список літератури

1. Трематодази печінки – опісторхоз і клонорхоз: актуальність проблеми і принципи діагностики в сучасній клінічній практиці (обзор літератури) / О.А. Байкова, Н.Н. Николаева, Е.Г. Грищенко, Д.В. Николаева. Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. 2016. Т. 1. № 6 (112). С. 182–190.
2. Опісторхоз як промотор гастроцанцерогенезу / В.П. Зуевский, В.Г. Бычков, П.В. Щелищев, Е.Д. Хадиева. Медицинская паразитология и паразитарные болезни. 2015. № 4. С. 7–10.
3. Ильинских Е.Н., Ильинских Н.Н. Характеристика иммунного ответа в зависимости от интенсивности инвазии у больных с опісторхозом. Бюллетень сибирской медицины. 2010. № 1. С. 40–44.
4. Кривошеев А.Б., Хван Л.А. Хронический опісторхоз и билиарная дисфункция. Гастроэнтерология. 2017. № 4. С. 28–30.
5. Мартынова Н.А., Одинова И.Н. Рак печени в регионе Сибири и Дальнего Востока. Сибирский онкологический журнал. 2003. № 2. С. 77–78.
6. Павлюк Т.М., Бодня К.Л., Холтобина Л.В. Опісторхоз в Україні. Сучасні інфекції. 2005. № 2. С. 4–6.
7. Опісторхоз у дорослих / Л.Л. Поднякова, Е.И. Краснова, В.Г. Кузнецова, И.В. Малов, И.И. Шестакова. Методические рекомендации (протокол лечения). 2014. С. 53.
8. Протокол надання медичної допомоги хворим на опісторхоз. Додаток до наказу МОЗ України № 434 від 03.07.2006 р.
9. Проблема опісторхоза в Україні і сучасні підходи до лікування / Н.Д. Чемич, В.В. Ильина, Н.И. Ильина, С.Е. Шолохова. Медицинская паразитология и паразитарные болезни. 2014. № 1. С. 45–48.
10. Шолохова С.Е., Сницяр А.О., Мироненко В.Б. Ситуация з опісторхозом в Сумській області та в Україні. Сучасні інфекції. 2004. № 4. С. 9–11.
11. Specific diagnosis of *Opisthorchis viverrini* using loop-mediated isothermal amplification (LAMP) targeting parasite microsatellites / Y. Arimatsu, S. Kaewkes, T. Laha, B. Sripa. Acta Trop. 2015;141(Pt B):368–371.
12. Cryptic and asymptomatic opisthorchiasis / O. Armignacco, F. Ferri, M.A. Gomez-Morales, L. Caterinini, E. Pozio. Am. J. Trop. Med. Hyg. 2013;88(2):364–366.
13. Subtle to severe hepatobiliary morbidity in *Opisthorchis viverrini* endemic setting in southern Laos / Aye Soukha, P. Thamma Vong, V. Rajpho, K. Phongluka, J. Hattendorf. Acta Trop. 2015;141(Pt B):303–309.
14. Berger V.K., Werbuclun M.D. Opisthorchiasis-induced a malignancy in Germany. Z. Gastroenterol. 2004;39:173–175.
15. Diagnosis of early infection and post chemotherapeutic treatment by copro-DNA detection in experimental opisthorchiasis / K. Duengai, T. Boonmars, J. Sithithaworn, P. Sithithaworn. Parasitol. Res. 2013;112(1):271–278.
16. Validation of an excretory/secretory antigen based – ELISA for the diagnosis of *Opisthorchis felinus* infection in humans from low trematode endemic areas / M.A. Gomez-Morales, A. Ludovisi, M. Amati, F. Pozio. Plos One. 2013;8(5):e62267.
17. A man in his thirties with icterus and itching / G. Huppertz-Hauss, H. Brekke, M. Holmberg, H. Skudal. Tidsskr. Nor. Laegeforen. 2014;134(17):1665–1668.
18. Detection of the carcinogenic liver fluke *Opisthorchis viverrini* using a mini Paracep SF faecal parasite concentrator / S.I. Kaewpitoon, R. Rujirakul, T. Tongtawe, et al. Asian Pac. J. Cancer Prev. 2016;17(1):373–376.
19. Field survey focused on *Opisthorchis viverrini* infection in five provinces of Cambodia / K. Miyamoto, M. Kirinoki, H. Matsuda, N. Hayashi, Y. Chigusa. Parasitol. Int. 2014;63(2):366–372.
20. Accuracy of the Kato-Katz method and formalin-ether concentration technique for the diagnosis of *Parasit. Vectors*. 2013;6(1):314.
21. Microscopic examination of gallbladder stones improves rate of detection of *Clonorchis sinensis* infection / T. Qiao, R.H. Ma, X.B. Huo, et al. J. Clin. Microbiol. 2013;51(8):2551–2555.
22. Retrotransposon OV-RTE-1 from the carcinogenic liver flukes *Opisthorchis viverrini*: potential target for DNA-based diagnosis / L. Thi Phung, A. Loukas, P.J. Brinley, et al. Infect. Genet. Evol. 2014;21:443–451.
23. Improved performance and quantitative detection of copro-antigens by a monoclonal antibody based ELISA to diagnose human opisthorchiasis / N. Watwiengkam, J. Sithithaworn, K. Duengai, et al. Acta Trop. 2013;128(3):659–665.
24. Foodborne trematodiasis and *Opisthorchis felinus* acquired in Italy / H.F. Wunderink, W. Rosemijer, P.C. Wever, et al. Emerg. Infect. Dis. 2014;20(1):154–155.

ХРОНІЧНИЙ ОПІСТОРХОЗ В КЛІНІЧНІЙ ПРАКТИЦІ ЛІКАРЯ

I. V. Євстигнєєв, I. V. Ілїнчук

ДУ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»

ДУ «Дорожня клінічна лікарня станції Дніпропетровськ Державного Підприємства «Придніпровська залізниця»

Резюме

Стаття присвячена важливій проблемі ендемічного печінкового трематодозу (опісторхозу) як інфекції і принципам її діагностики. *Opisthorchis felinus*, *Opisthorchis viverrini*, *Clonorchis sinensis* є промоторами розвитку холангіокарциноми печінки, панкреатиту, гастродуоденіту. Основним специфічним методом діагностики є паразитологічне дослідження калу на яйця глистів. Копроовоскопія з формаліно-ефірною седиментацією, методи Като і Като–Кац покращують чутливість діагностики. ELISA-тест застосовується як додатковий метод специфічної діагностики з хорошими результатами. Молекулярно-генетичні методи (PCR і LAMP) використовуються як високочутливі методи для ранньої діагностики, моніторингу реінфекції і визначення видів трематод.

Ключові слова: хронічний опісторхоз, копроовоскопія, імунологічний аналіз (ІФА), молекулярно-генетичні методи.

CHRONIC OPISTHORCHIASIS IN DOCTOR'S CLINICAL PRACTICE

I. V. Yevstihnieiev, I. V. Ilinchuk

Dnipropetrovsk medical academy of the Ministry of Health of Ukraine

Road clinical hospital of station Dnipropetrovsk of State Enterprise «Pridneprovskaya Railway»

Abstract

The article is devoted to the importance of the problem of endemic liver trematode (opisthorchiasis) infection and the principles of its diagnosis. *Opisthorchis felinus*, *Opisthorchis viverrini*, *Clonorchis sinensis* are promoted the development of cholangiocarcinoma of the liver, pancreatitis, gastroduodenitis. The basic specific method of diagnostics is detection of eggs in fecal samples. Feces microscopy for helminth eggs with the modified formalin-ether sedimentation technique, the modified thick Kato and Kato-Katz methods improve diagnostic sensitivity. The ELISA are showed the best results as addition to parasitological examination. Molecular-genetic methods (PCR and loop mediated isothermal amplification (LAMP) are used as high specific for early diagnosis, the monitoring of reinfection cases and determination of the species of liver trematodes.

Key words: chronic opisthorchiasis, feces microscopy for helminth eggs, immunoassay ELISA, molecular methods.