

ПРИМЕНЕНИЕ ЖИДКОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ АЛЬБЕНДАЗОЛА ПРИ СОЧЕТАННОМ ЛЕЧЕНИИ ЭХИНОКОККОЗА ПЕЧЕНИ

¹УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь

²УЗ «Больница скорой медицинской помощи», Гомель, Беларусь

Проведен анализ сочетанного (хирургического и химиотерапевтического) лечения эхинококкоза печени у 18 больных, оперированных за период с 2002 по 2012 гг. Во всех случаях хирургическое пособие дополнялось антигельминтной химиотерапией альбендазолом.

Ключевые слова: эхинококкоз, хирургическое лечение, химиотерапия, альбендазол

Введение

По данным ВОЗ, из 50 миллионов человек, ежегодно умирающих в мире, более чем у 16 миллионов причиной смерти являются инфекционные и паразитарные заболевания. Этот класс болезней остается ведущим в структуре причин смертности человека в XXI веке и занимает в разных странах второе-третье, а иногда и первое место [1].

Учитывая важность вопроса, 54-я Сессия ВОЗ в 2001 году поставила проблему глистных инвазий на третье место по значимости после СПИДа и онкологических заболеваний и утвердила стратегию борьбы с геогельминтозами [1].

Ларвальные (от лат. *larva* – личинка) эхинококкозы (альвеолярный и гидатидозный) являются одними из наиболее опасных и тяжело протекающих зооантропогельминтозов [1, 2]. Вследствие широкого распространения паразитарного заболевания с 1951 года проводятся всемирные конгрессы по вопросам эхинококкоза под эгидой Международной Ассоциации по Гидатидозу. Даже в развитых странах, благополучных в санитарно-эпидемиологическом отношении, эхинококкоз, тем не менее, может представлять серьезную проблему. Например, в США, где ежегодно регистрируется около 100 новых случаев заболевания эхинококкозом, до 60% от всех наблюдений выявляют у иммигрантов. Аналогичная ситуация имеет место в Германии, Швейцарии, Японии и других странах [1, 2].

Стенка эхинококковой кисты состоит из двух оболочек: наружной кутикулярной (хитиновой) и внутренней герминативной (зародышевой). Кутикулярная оболочка является продуктом экскреции клеток герминативной оболочки, непроницаема для микрофлоры, белков хозяина, резистентна к нагноению и несет функцию полупроницаемой мембраны, обеспечивая доступ к паразиту низкомолекулярных питательных веществ и предохраняя клетки герминативной оболочки от воздействия неблагоприятных факторов хозяина. Герминативная оболочка, осуществляющая все жизненные функции паразита, разделена на три зоны: пристеночную – камбиальную, среднюю – зону известковых телец и внутреннюю – зону выводковых капсул с формирующимися протосколексами и ацефалоцистами. Снаружи эхинококковая киста окружена плотной соединительнотканной фиброзной капсулой, несущей защитную функцию, предохраняя паразита от механических повреждений, и непрекращающейся на всем протяжении инвазии «иммунной атаки» хозяина [1].

Основной метод лечения эхинококкоза – хирургический. Хирургическая тактика при эхинококкозе печени очень сложна и пока не до конца решенными остаются вопросы выбора рационального оперативного доступа, метода и объема оперативных вмешательств [3, 4, 5].

Если при альвеолярном эхинококкозе методом выбора хирургического лечения

давно признана резекция печени, то целесообразность выполнения радикальных вмешательств при гидатидозном эхинококкозе в последнее время является предметом обсуждения [5].

Наиболее часто применяются закрытая и открытая эхинококкэктомия. Однако техника их выполнения во многом остается несовершенной, в частности, недостаточно эффективны применяемые способы антипаразитарной обработки фиброзных (остаточных) полостей печени. Многочисленные случаи послеоперационных рецидивов заболевания свидетельствуют о недостаточной надежности используемых в хирургической практике средств для уничтожения зародышевых элементов эхинококка. Высокая токсичность, необходимость длительной экспозиции или недостаточная антипаразитарная активность применяемых противоэхинококковых гермицидов контактного действия требует изыскания новых эффективных и безопасных средств для интраоперационного обеззараживания зародышевых элементов эхинококка [5].

На сегодняшний день актуальной проблемой эхинококкоза являются разработка сочетанного (хирургического и химиотерапевтического) методов лечения, а также получение новых антипаразитарных средств [5, 6].

Для профилактики и лечения эхинококкоза печени применяют различные химиотерапевтические средства антигельминтного воздействия. Наиболее эффективным препаратом последнего поколения считается альбендазол (андазол, эсказол, немозол, зентель) [6, 7, 8, 9].

Альбендазол – препарат группы карбаматбензимидазолов, нарушает функцию микротубулярного аппарата клетки, вызывая повреждение тубулинового белка, вследствие чего угнетается транспорт глюкозы и фумаратредуктазы, что лежит в основе подавления клеточного деления на стадии метафазы и приводит к угнетению яйцекладки и гибели личинок гельминтов. Альбендазол характеризуется низкой абсолютной абсорбцией. При всасывании

он трансформируется в альбендазола сульфоксид, который присутствует в плазме и тканях в высоких концентрациях и обеспечивает высокую эффективность препарата. Альбендазол всасывается в течение 9,4 часа, удерживается в организме – 17,3 часа, что обеспечивает его высокую концентрацию в органах и тканях. Лечебные дозы препарата много ниже токсических доз, что позволило рекомендовать его для практического применения. Многочисленные клинические испытания подтвердили высокую эффективность и хорошую переносимость альбендазола [8, 9].

Цель работы: оценить эффективность применения жидкой лекарственной формы альбендазола при сочетанном (хирургическом и химиотерапевтическом) лечении эхинококкоза печени.

Материал и методы исследования

Нами в течение 2002-2012 гг. изучена эффективность сочетанного применения хирургического и химиотерапевтического методов лечения эхинококкоза печени. В обследование включено 18 пациентов с эхинококкозом печени в возрасте от 18 до 45 лет, медиана возраста составила 40,0 (37,0; 43,0) лет. Соотношение мужчин к женщинам составило 1:0,8, что не противоречит данным литературы. Эхинококковые кисты в правой доле печени выявлены у 8 пациентов, в левой – у 6 пациентов, в обеих долях – у 4 пациентов. Размеры эхинококковых кист печени были различными и колебались в пределах от 5 до 20 см в диаметре, медиана составила 10,5 (7,0; 12,0) см.

В таблице 1 представлено распределение пациентов по полу и возрасту.

Для выявления и дифференциальной диагностики эхинококкоза печени всем больным проводилось комплексное обследование, включающее общеклинические,

Таблица 1 – Распределение пациентов по полу и возрасту

Количество пациентов	Пол		Возраст
	М	Ж	
18	10	8	18-45

лабораторные (общий анализ крови, общий анализ мочи, определение группы крови и резус-фактора, коагулограмма, показатели функционального состояния печени и почек) и инструментальные методы диагностики (УЗИ, КТ).

Для постановки диагноза и выявления рецидивов заболевания мы проводили серологические исследования методом реакции непрямой гемагглютинации (РНГА) и реакции иммуноферментного анализа (РИФА). Распространенную до последнего времени реакцию Casoni не применяли в связи с малой информативностью и побочными, порой достаточно тяжелыми, анафилактическими реакциями. У всех пациентов диагноз верифицирован морфологическим исследованием операционного материала.

При хирургическом лечении эхинококкоза печени выполняли следующие оперативные вмешательства:

- одномоментную эхинококкэктомия с ликвидацией полости методом капитонажа – закрытая эхинококкэктомия (у 6 пациентов);
- одномоментную эхинококкэктомия с капитонажем или тампонадой полости кисты сальником и оставлением дренажа в ней – полузакрытая эхинококкэктомия (у 4 пациентов);
- одномоментную эхинококкэктомия с частичным иссечением фиброзной капсулы и марсупиализацией кисты – открытая эхинококкэктомия (у 4 пациентов);
- одномоментную эхинококкэктомия с частичным или тотальным иссечением фиброзной капсулы – перицистэктомия (у 3 пациентов, преимущественно с небольшими размерами (до 8 см) паразитарных кист);
- анатомическую резекцию левой доли печени с гигантской паразитарной кистой, занимающей всю долю (у 1 пациента).

При анализе влияния размеров кист на выбор метода операции значимых взаимосвязей выявлено не было.

При лечении эхинококкоза разработанную нами жидкую лекарственную форму альбендазола применяли во время операции для обработки внутренней поверхности паразитарных кист и остаточных полостей и в послеоперационном периоде для обработки внутренней поверхности дренируемых фиброзных (остаточных) полостей печени при открытых и полузакрытых эхинококкэктомиях.

Эффективность обезвреживания зародышевых элементов жидкости оценивали путем микроскопии смывов из фиброзной полости до и после антипаразитарной обработки.

Следует помнить, что применение эффективных гермицидов, соблюдение правил апаразитарности во время операции, использование совершенного инструментария полностью не исключают возможности рецидива заболевания. Большое влияние на результаты лечения оказывает послеоперационная противогельминтная терапия. Она необходима и для воздействия на отсевы эхинококка малых размеров, еще не доступные современным методам диагностики [9, 10, 11].

Поэтому в послеоперационном периоде всем пациентам независимо от типа выполненной операции проводили курс общей химиотерапии альбендазолом в дозировке 15 мг/кг.

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью пакета статистических программ Statistica 7.0 с использованием методов непараметрической статистики. Количественные данные представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха с описанием значений (Q_{25} и Q_{75}) процентилей.

Результаты исследования

Разработанная нами методика интраоперационной антипаразитарной обработки фиброзной полости использована для обеззараживания 18 эхинококковых кист у 18 оперированных больных. Эффективность обезвреживания зародышевых элементов оценивали путем микроскопии смывов из

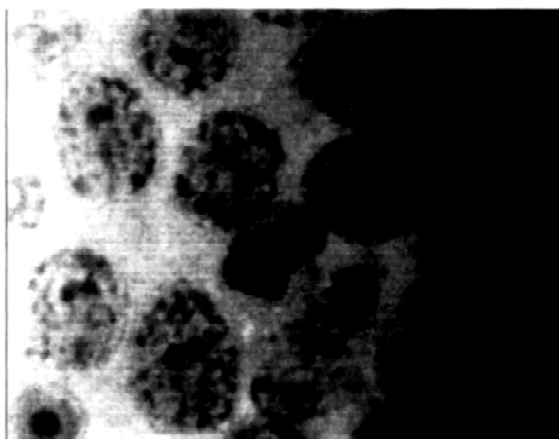
фиброзной полости до и после антипаразитарной обработки, причем в содержимом кисты до введения антипаразитарного средства выявлялось множество протосколексов и ацефалоцист, имевших нормальную структуру и проявлявших двигательную активность. После обработки кисты жидкой смесью альбендазола и экспозиции препарата 10 минут в смыве из полости фиброзной капсулы обнаруживались лишь погибшие и разрушенные зародышевые элементы эхинококка. До начала воздействия препарата протосколексы эхинококка проявляли двигательную активность, имели округлую

форму, четкие контуры и выраженные известковые тельца (рисунок 1).

В начале экспозиции (через 1 минуту) наступала сглаженность структуры, уменьшение в размере протосколексов (рисунок 2). После экспозиции 3 минуты выявлялась сглаженность структуры, уменьшение в размере протосколексов, появлялись признаки деструкции ткани (рисунок 3).

После экспозиции 5 минут протосколексы не проявляли двигательной активности, были нежизнеспособны (рисунок 4).

Ацефалоцисты эхинококка оказались более устойчивы к воздействию жидкой ле-



Округлая форма, выраженные известковые тельца протосколексов. Увеличение: $\times 60$

Рисунок 1 – Нативный микропрепарат. Протосколексы эхинококка до начала воздействия антипаразитарного агента



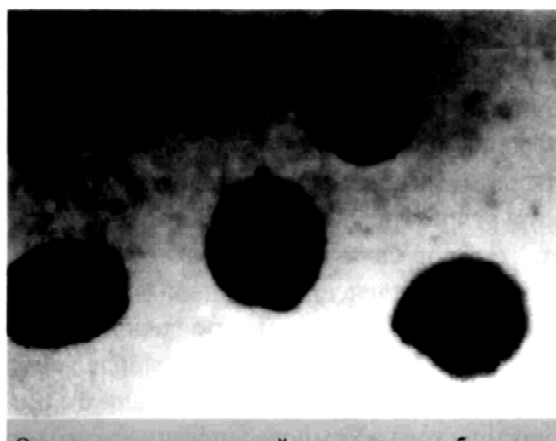
Уменьшение в размере протосколексов, фрагментация и деструкция тканей. Увеличение: $\times 60$

Рисунок 3 – Нативный микропрепарат. Протосколексы эхинококка после экспозиции (3 минуты)



Сглаженность структуры протосколексов. Увеличение: $\times 60$

Рисунок 2 – Нативный микропрепарат. Протосколексы эхинококка в начале экспозиции (через 1 минуту)



Отсутствие двигательной активности, гибель протосколексов. Увеличение: $\times 60$. Окраска: метиленовым синим

Рисунок 4 – Микропрепарат. Протосколексы эхинококка после экспозиции (5 минут)

карственной формы альбендазола. Полная фрагментация ацефалоцист и гибель находившихся в ней протосклексов наступала после экспозиции 7 минут (рисунок 5).

Полученные нами данные показали: ацефалоцисты эхинококка более устойчивы к воздействию жидкой лекарственной формы альбендазола, и их гибель наступает при экспозиции в течение 7 минут; протосклексы эхинококка теряют жизнеспособность при экспозиции в течение 5 минут. Установлено, что обработка внутренней поверхности паразитарных кист и остаточных полостей жидкой формой альбендазола в экспозиции 10 минут обеспечивает надежность антипаразитарной обработки и не оказывает какого-либо побочного действия на организм больного.

Длительность пребывания пациентов в стационаре варьировала от 10 до 21 суток, ее медиана составила 15,0 (12,0; 17,0) суток. Пациенты, получавшие сочетанное (хирургическое и химиотерапевтическое) лечение, имели хорошие или удовлетворительные ближайшие и отдаленные результаты; в сроки от 6 месяцев до 3 лет рецидивов заболевания не было. В наших наблюдениях не отмечены случаи послеоперационных осложнений и летальности.

Заключение

Дополнение хирургического вмешательства интраоперационным применением жидкой лекарственной формы альбендазола в сочетании с курсом общей химиотерапии при лечении эхинококкоза печени является высокоэффективной комбинацией хирургического и химиотерапевтического методов лечения, которая обеспечивает полное излечение больных и позволяет предупредить развитие послеоперационных осложнений и рецидивов заболевания.

Наш опыт применения сочетанного (хирургического и химиотерапевтического) метода лечения эхинококкоза печени позволяет полагать, что он может быть альтернативой традиционному лечению. Метод сопряжен с меньшей опасностью послеоперационных осложнений, значительно со-



Фрагментация ацефалоцист и гибель протосклексов

Рисунок 5 – Нативный микропрепарат.

Ацефалоцисты эхинококка
после экспозиции (7 минут)

кращает сроки госпитального и амбулаторного этапов лечения, позволяет обеспечить отсутствие послеоперационных рецидивов заболевания. Доступность и безопасность альбендазола обеспечивает широкие перспективы предложенного способа в хирургии эхинококкоза. Вместе с тем необходима дальнейшая отработка деталей применения этого метода и внедрение в практику эффективной химиотерапии эхинококкоза.

Библиографический список

1. Eckert, J. Biological, Epidemiological, and Clinical Aspects of Echinococcosis, a Zoonosis of Increasing Concern / J. Eckert, P. Deplazes // *Clinical Microbiology Reviews*. 2004. – Vol.17, №1. – P. 107-135.
2. Dziri C. Treatment of hydatid cyst of the liver: where is the evidence? / C. Dziri, K. Haouet, A. Fingerhut // *World J. Surg.* 2004. – № 8. – P. 731-736.
3. Guidelines for treatment for cystic and alveolar echinococcus in humans // *WHO bulletin*. 1996. – V. 74. – P. 231-242.
4. Saimot, A.G. Medical treatment of liver hydatidosis. *World / A.G. Saimot // J. Surg.* 2001. – N25(1). – P. 15-20.
5. Surgical therapy of cystic echinococcosis of the liver / H. Bektas [et al.] // *Zentralbl. Chir.* 2001. – N.126: 5: P. 369-373.
6. De Rose, F. Treatment of echinococcus granulosus hydatid disease with albenda-

zole / F. De Rose, L. Teggi // Ann. Trop. Med. Parasitol. – 1990. – N84. – P.831-836.

7. Horton, J. Albendazole for the treatment of echinococcosis / J. Horton // Fundam. Clin. Pharmacol. – 2003. – Vol. 17, № 2. – P. 205-207.

8. Observations on clinical efficacy of albendazole emulsion in 264 cases of hepatic cystic echinococcosis / J. Chai Menghebat [et al.] // Parasitol. Int. – 2004. – N53. – P. 3-10.

9. Aktan, A.O. Preoperative albendazole treatment for liverhydatid disease decreases

the viability of the cyst / A.O. Aktan, R. Yalin // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. – 1996. – Vol. 8, N9. – P. 877-879.

10. Manterola, C. Preoperative albendazole and scolices viability in patients with hepatic echinococcosis / C. Manterola, J.A. Mansilla, F. Fonseca // World J. Surg. – 2005. – Vol. 29, N6. – P/ 750-753.

11. Liver hydatid disease morphological changes of protoscoleces after albendazole therapy / N. Stankovic [et al.] // Vojnosanit. Pregl. 2005. – Vol. 62, N3. – P. 175-179.

V.V Anichkin, V.V. Martinuck

**APPLICATION OF THE LIQUID MEDICAL FORM OF ALBENDAZOLE
IN THE COMBINED TREATMENT OF HEPATIC ECHINOCOCCOSIS**

Combined (surgical and chemotherapeutic) treatment of the liver echinococcosis among 18 patients who were operated from 2002 till 2012 has been analyzed. In all cases surgical treatment was supplemented with antiparasitic chemotherapy with Albendazole.

Key words: *echinococcosis, surgical treatment, chemotherapy, Albendazole*

Поступила 02.05.13