

ОПИСТОРХОЗ

Описторхоз – пероральный биогельминтоз, вызываемый трематодой семейства *Opisthorhidae* (*Opisthorchis felineus* и *Opisthorchis viverrini*). Заражение человека, кошек, собак, лисиц, песцов и некоторых других плотоядных животных (окончательных хозяев данного паразита) происходит при употреблении в пищу инвазированной личинками описторхисов рыбы семейства карповых (сазан, карась, язь, елец, чебак, вобла, линь, лещ, и др.). При попадании в желудочно-кишечный тракт личинки (называемые матацеркариями) эксцистируются в двенадцатиперстной кишке и мигрируют через желчный пузырь во внутрипеченочные желчные протоки. У инвазированных лиц в 20–40% случаев описторхисы также обнаруживаются в протоках поджелудочной железы и желчном пузыре. В течение 3–4 недель с момента попадания в организм хозяина гельминты достигают половой зрелости и начинают откладывать яйца. Точное время жизни данного паразита в организме инвазированного человека не установлено, по предположению одних исследователей он живет 10–20 лет, другие считают, что он сохраняется в организме в течение всей жизни инвазированного человека. Каждый гельминт за это время может секретировать много миллионов яиц, размер яйца около 0,025 мм в диаметре. Взрослый описторхис имеет размеры 5–10×1–2 мм, основой для его питания служит гликоген, а источником кислорода – кровь хозяина. Этот паразит не может завершить свой жизненный цикл в одном организме, ему необходим выход во вне-

шнюю среду и дальнейшее развитие в другом хозяине. Поэтому описторхоз не контагиозен при непосредственном контакте с инвазированными людьми и животными.

Важным звеном цикла развития *O.felineus* является попадание выделенных с фекалиями больных животных и человека яиц гельминта в пресные водоемы, в которых имеются заглатывающие их переднежаберные моллюски рода *Bithynia*. В организме этих промежуточных хозяев из яиц появляются личинки гельминта мирацидии (первая личиночная стадия), которые за 2 месяца проходят несколько стадий развития, включающих размножение, и превращаются в церкарии. Церкарии, имеющие в качестве органа передвижения хвост, выходят в воду и активно внедряются в тело пресноводных карповых рыб. В мышцах этого дополнительного хозяина церкарии превращаются в следующие личинки метацеркарии, покрытые защитной оболочкой.

Описторхоз является эндемичным, но довольно распространенным заболеванием. В странах Восточно-Азиатского региона (КНР, Таиланд, Южная Корея, Лаос, Вьетнам и др.) более 10 млн. человек инвазировано *O.viverrini*. В России описторхоз (возбудитель – *O.felineus*) распространен преимущественно на территориях бассейнов рек Оби, Иртыша, Волги, Камы, Днепра. Имеются данные о наличии очагов низкой интенсивности на притоках рек Енисея, в бассейне рек Урала, Северной Двины. Если в Европейской части России описторхисами инвазировано около 0,02–0,1% взрослого населения, то пораженность им населения территорий Обь-Иртышского речного бассейна достигает 95%. Следует отметить, что данные официальной статистики о заболеваемости населения описторхозом отражают лишь некоторую часть заболевших. Многие из инвазированных лиц не выявляются, кроме того, часть больных описторхозом в течение длительного времени имеют другие диагнозы, т.е. также остаются неучтенными. Сопоставление экспертных оценок с числом зарегистрированных больных указывает на расхождение в среднем в 15,6 раза, и по расчетам число

инвазированных *O. felineus* лиц на территории России превышает 2 млн. человек.

В последнее время наблюдается значительное расширение ареала распространения этого гельминтоза, он обнаружен в неэндемичных регионах, включающих Северную Америку и Западную Европу. Обусловлено это возросшей миграцией населения, ростом удельного веса рыбы в рационе населения, недостаточным контролем за переработкой рыбы, ее употреблением в пищу на значительном удалении от очага заражения. Следует отметить, что зараженность личинками *O. felineus* рыбы в некоторых водоемах и реках Обь-Иртышского бассейна по данным исследований составляет для язя – до 100%, чебака и леща – 70%, линя 45%.

Инвазия человека описторхисами приводит к различным нарушениям здоровья человека – развитию ангихолита, холецистита, панкреатита, цирроза печени, анемии. Она также способствует проникновению вирусной и бактериальной инфекций в билиарную систему, возникновению восходящего гепатита, камней в желчевыводящих протоках и протоках поджелудочной железы. У инвазированных лиц в 3 раза чаще наблюдается тяжелое течение бронхиальной астмы, в 4 раза – сахарного диабета, выявлена также связь описторхоза с возникновением опухолей гепатобилиарной системы. Международным агентством по исследованию рака возбудитель описторхоза отнесен к канцерогенам человека первой группы. Российскими исследователями установлено, что распространенность холангиокарциномы в 10–15 раз выше в тех районах Западной Сибири, где наибольший процент населения страдает от этого гельминтоза.

Клинические проявления описторхоза имеют полиморфную картину с отсутствием патогномичных симптомов, позволяющих адекватно и своевременно поставить диагноз. Они варьируют от бессимптомной инвазии до тяжелого заболевания, обусловленного развитием гнойного холангита, абсцессом печени, холецистита, панкреатита, камней желчного пузыря, холангиокарциномы.

Основную роль в патогенезе описторхоза играют:

- аллергические реакции, возникающие в результате выделения гельминтами продуктов их обмена веществ,
- механическое воздействие гельминтов, которое состоит в повреждении стенок желчных и панкреатических протоков и желчного пузыря присосками и шипиками, покрывающими поверхность тела гельминта. Скопление паразитов обуславливает замедление тока желчи и секрета поджелудочной железы,
- нервно-рефлекторные влияния посредством раздражения гельминтами нервных элементов протоков, в результате чего возникают патологические нервные импульсы, передающиеся прежде всего на желудок и двенадцатиперстную кишку,
- возникновение условий, благоприятных для присоединения вторичной инфекции желчных путей (дискенизия желчновыводящих путей, скопление в них паразитов, яиц, клеток слущенного эпителия, временное и полное прекращение тока желчи),
- железистая пролиферация эпителия желчных и панкреатических протоков, которую следует рассматривать как предраковое состояние.

В клиническом течении описторхоза выделяют острую и хроническую стадии. Острая стадия развивается обычно у лиц, приехавших в очаг из эндемичных по описторхозу районов. Она протекает тяжело и сопровождается высокой эозинофилией. Из опубликованных данных следует, что описторхоз у аборигенов и части местных жителей гиперэндемичных очагов протекает без острых проявлений инвазии, с существенным снижением уровня патологии. Для острой стадии преобладающим является токсико-аллергический синдром, обусловленный воздействием метаболитов, выделяемых личинками гельминтов при их миграции и созревании. Ранняя стадия характеризуется отечностью, пролиферацией и десквамацией эпителия желчных протоков, его метаплазией с образованием бокаловидных клеток и мелких железоподобных образований, выделяющих в

желчь большое количество слизи. Инкубационный период в среднем 2–3 недели. Клинические варианты течения ранней стадии разнообразны – от стертых форм до генерализованных аллергических реакций с множественными органными поражениями. Стертая форма ограничивается субфебрилитетом, незначительной эозинофилией при нормальном содержании лейкоцитов. Клинически выраженная острая стадия протекает в виде тифоподобного, холецистоподобного или гепато-холангетического варианта. Болезнь начинается внезапно. Лихорадка имеет постоянный, послабляющий или неправильный тип, держится в течение 2–3 недель с температурой до 39°C и выше. Эозинофилия – 20–40%, иногда до 90% на фоне лейкоцитоза до 20–60 тыс. и умеренного ускорения СОЭ. Максимальных значений эозинофилия у больных обычно достигает ко 2–3 неделе, затем постепенно снижается, но еще и к концу 3–4 месяца число эозинофилов может превышать их исходное количество. Наиболее высокий лейкоцитоз наблюдается обычно к концу 2-ой недели, затем он постепенно снижается, и число лейкоцитов падает до нормы раньше, чем уменьшается эозинофилия.

Хроническая стадия заболевания связана с жизнедеятельностью паразитов в желчных протоках печени и поджелудочной железы. Основным патологическим процессом являются хронический пролиферативный холангит и каналикулит поджелудочной железы. Течение хронического описторхоза характеризуется периодами ремиссии и обострениями, связанными с алиментарными нарушениями, присоединением кишечных инфекций, нервно-психическим перенапряжением.

На ранней стадии описторхозной инвазии восприимчивость организма к паразитам контролируется механизмами клеточного иммунитета, повышается метаболическая, рецепторная и синтетическая активность моноцитов, наблюдается индукция Т-клеточного звена в основном за счет повышения супрессорной активности без соответствующей активации Т-хелперов. Широкое распространение повторных и хронических форм описторхоза обусловлены, очевидно, тем, что иммун-

ная система человека не способна сформировать полноценный и эффективный защитный ответ на первичную инвазию. В-клеточный иммунный ответ вызывают несколько иммунодоминантных антигенов паразита, причем часть из них способна ингибировать прохождение отдельных фаз иммунного ответа, связанных с системой комплемента. Ограниченность гуморального ответа при инвазии описторхисами и их способность блокировать развитие полноценного иммунного ответа, по-видимому, являются патогенетическими механизмами, обеспечивающими гельминтам возможность длительной инвазии в организме хозяина, а также возможность реинвазии.

Диагностика описторхоза по клинической картине заболевания трудна из-за отсутствия симптомов и синдромов, характерных только для данной болезни. Для точной диагностики заболевания необходим комплексный подход с использованием различных методов. Клинические проявления описторхоза многообразны и зависят как от длительности и интенсивности инвазии, так и от индивидуальных особенностей организма. Поэтому диагностика этого гельминтоза должна строиться с учетом эпидемиологического анамнеза и установлении факта употребления обследуемым в пищу потенциально зараженной рыбы. Для дифференциальной диагностики описторхоза от заболеваний печени и желчевыводящих путей другой этиологии используют рентгенологическое и ультразвуковое исследования. При сочетании клинико-эпидемиологических данных окончательный диагноз может быть установлен только методами паразитарных исследований, путем нахождения яиц описторхисов в образцах дуоденального содержимого или фекалиях больного. С этой целью в настоящее время чаще всего применяют эфир-формалиновый метод Като и его модификации. Однако однократно полученный отрицательный результат – отсутствие яиц *O. felineus* при исследовании под микроскопом образцов кала или дуоденального содержимого больного – отнюдь не свидетельствует об отсутствии описторхозной инвазии. Эффективность данных паразитологических методов прямо зависит от яйце-

продукции гельминтов в момент исследования. Отсутствие яиц в пробах описторхозных больных может быть обусловлено:

- невозможностью обнаружения яиц у людей на ранней стадии заболевания, когда еще отсутствуют половозрелые мариты описторхисов, способные к яйцепродукции;
- цикличностью яйцепродукции гельминтов;
- неравномерным распределением яиц по содержимому толстой кишки;
- невысокой вероятностью обнаружения яиц паразитов при низкой интенсивности инвазии.

Поэтому для достоверного исключения описторхоза при обследовании больных может оказаться недостаточно даже многократной копроовоскопии или исследования образцов желчи на наличие яиц описторхисов.

Существенным дополнением к паразитологическим методам диагностики описторхоза являются иммунологические методы, масштаб применения которых особенно возрос в последние годы. Суть их – выявление в сыворотках крови обследуемых антител, специфичных к антигенам описторхисов.

Первоначально применяемые в серологической диагностике описторхоза реакция иммунодиффузии в геле и реакция непрямой гемагглютинации зарекомендовали себя недостаточно чувствительными, особенно при хронических стадиях заболевания. Кроме того, в данных методах используется визуальная (субъективная) оценка результата анализа, они не поддаются автоматизации и не пригодны для проведения одновременно большого числа анализов. Этим недостатком лишен метод иммуноферментного анализа (ИФА), который в последнее время завоевывает все более прочные позиции в лабораторной диагностике. Чувствительность ИФА, как показали исследования, достаточна для детекции антител к антигенам описторхисов как в доимагинальный, так и в имагинальный период инвазии., а специфичность зависит от степени очистки антигена и качества конъюгата антител с ферментом, используемых для производства диагностического набора.

Гуморальный иммунный ответ при описторхозной инвазии человека имеет свои особенности. Известно, что при первичном контакте с антигенами описторхисов иммунная система инвазированного человека начинает вырабатывать к антигенам паразита иммуноглобулины класса М. Их синтез достигает максимального значения через 1,5–2 недели, а через 3–4 недели начинает быстро снижаться, поскольку иммунная система человека переключается на синтез иммуноглобулинов класса G. Продукция специфических IgG достигает максимума к 2–3 месяцам от начала заражения и держится на таком уровне довольно долго. Однако при длительных сроках заболевания у больных нередко наблюдается значительное снижение уровня концентрации специфических антител, ниже порогового, который может быть определен современными методами. Одной из причин этого является расход антител на образование циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) с экскреторно-секреторными антигенами гельминтов. Главная функция ЦИК – удаление из организма хозяина чужеродных антигенов. Вместе с тем, при гельминтозах ЦИК часто играют заметную роль в патогенезе заболевания, а их длительная циркуляция в организме коррелирует с продолжительностью и тяжестью течения патологического процесса. Кроме того, ЦИК стимулируют у инвазированного хозяина продукцию специфических супрессоров, угнетающих Т- звено иммунитета, и, в целом, оказывают тормозящее влияние на функциональное состояние иммунной системы.

В ЗАО «Вектор-Бест» проведена разработка, освоено производство и в настоящее время осуществляется серийный выпуск трех тест-систем, предназначенных для проведения иммуноферментной диагностики описторхоза по трем специфическим маркерам заболевания: IgM, IgG и ЦИК на разных стадиях заболевания.

- **«Описторх-IgM-стрип»** – предназначена для выявления специфических к антигену описторхиса иммуноглобулинов класса М, т.е. острой ранней фазы заболевания;

- **«Тиатоп-стрип»** – для выявления иммуноглобулинов класса G, т.е. острой поздней и хронической стадий.

• **Описторх-ЦИК-стрип** – для выявления циркулирующих в крови специфических иммунных комплексов, состоящих из антигенов описторхисов, связанных с антителами.

Для производства тест-систем используется очищенная фракция иммунодоминантных белков *O. felineus*, моноклональные антитела (МАТ) к этим белкам, МАТ к IgM и IgG человека, а также соответствующие конъюгаты МАТ с пероксидазой хрена.

Эффективность комплексного применения трех тест-систем для диагностики описторхозной инвазии можно проиллюстрировать некоторыми данными, полученными в лаборатории паразитарной диагностики ЗАО «Вектор-Бест». Так, нами было проведено тестирование 208 образцов сывороток крови коренного населения гиперэндемического по описторхозу района Ямало-Ненецкого автономного округа (ханты, проживающие в поселках: Питляр, Лопхари, Горки, Азовы, Казым-Мыс). Эти образцы были любезно предоставлены Л.П. Осиповой, зав. сектором Института цитологии и генетики СО РАН. Из представленных в таблице 1 результатов анализа видно, что

Таблица 1

**Результаты тестирования
208 сывороток крови жителей
гиперэндемического по описторхозу района**

Реакция в ИФА			Количество сывороток (%)	Предполагаемый диагноз
IgM	IgG	ЦИК		
-	-	-	56 (26,9%)	Здоровые
+	-	-	5 (2,4%)	Острая ранняя
+	+	-	13 (6,3%)	Острая поздняя, более 2 месяцев
-	+	-	56 (26,9%)	Хроническая, менее одного года
-	+	+	67 (32,2%)	Хроническая, более одного года
+	+	+	11 (5,3%)	Хроническая с обострением

одновременное использование трех тест-систем позволяет предположительно дифференцировать стадии заболевания у обследуемых лиц. Следует отметить, что полученные нами экспериментальные данные по уровню пораженности описторхозом обследуемой группы (73,1% положительных результатов) согласуются с опубликованными ранее результатами обследования коренного населения этого района.

Интересные результаты были получены при серологическом анализе с помощью трех тест-систем 141 сыворотки больных, проживающих в Новосибирске, Барнауле и Омске (диагноз «описторхоз» был у всех подтвержден копроовоскопическим методом). Из представленных в таблице 2 данных видно, что у 48,2 % больных описторхозом этой группы в крови обнаруживается только один специфический серологический маркер заболевания: IgM – у 8,5%, IgG – у 24,1% и ЦИК – у 15,6% пациентов. При проведении теста на три маркера положительный результат получен по IgM –

Таблица 2

**Результаты тестирования
141 сыворотки крови больных
с подтвержденным диагнозом «описторхоз»**

Количество сывороток (%)	Результаты определения маркеров		
	IgM	IgG	ЦИК
12 (8,5%)	+	–	–
34 (24,1%)	–	+	–
22 (15,6%)	–	–	+
24 (17,0%)	+	+	–
27 (19,1%)	–	+	+
6 (4,3%)	+	–	+
13 (9,2%)	+	+	+
3 (2,1%)	–	–	–

у 39,0%, IgG – у 69,4%, ЦИК – у 48,2% обследованных. Комплексное же применение для анализа сывороток трех тест-систем позволяет повысить эффективность серодиагностики до 97,9%.

Оценка диагностических возможностей данных тест-систем была также проведена Н.В. Карбышевой на кафедре инфекционных болезней Государственного медицинского университета, г. Барнаул. Группа обследуемых состояла из 95 больных описторхозом (93 с хронической и 2 с острой фазой), диагноз у которых был подтвержден обнаружением яиц *O. felineus* в кале или дуоденальном содержимом. Результаты серологических тестов в трех тест-системах сопоставлялись с длительностью и особенностями клинического течения инвазии. Специфические иммуноглобулины класса G были обнаружены в сыворотках крови 92% больных с длительностью течения описторхоза до 1 года. Обострение процесса, особенно с выраженным аллергическим компонентом (крапивница, отек Квинке), совпадало с периодом появления IgM к антигенам описторхисов. У всех хронических больных с многолетним сроком инвазии в крови были выявлены специфические ЦИК, причем в 8% случаев в дополнении к ним в крови были обнаружены иммуноглобулины класса G. Исчезновение в течение 3 месяцев после дегельминтизации IgG к антигенам *O. felineus*, по мнению исследователей, является весьма надежным критерием эффективности проведенной антигельминтной терапии

Таким образом, сочетание традиционных паразитологических тестов с современными высокочувствительными серологическими методами может, очевидно, значительно повысить качество диагностики описторхоза и достоверность определения стадии заболевания, а также проводить оценку эффективности проводимого лечения данного гельминтоза.

**НАБОРЫ РЕАГЕНТОВ ПРОИЗВОДСТВА ЗАО «ВЕКТОР-БЕСТ»
ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ ОПИСТОРХОЗА**

№ по каталогу	Наименование	Количество анализов
D-2952	Описторх-IgG – ИФА – БЕСТ	12×8
D-2954	Описторх-IgM – ИФА – БЕСТ	12×8
D-2956	Описторх-ЦИК – ИФА – БЕСТ	12×8
D-3354	Гельминты-IgG – ИФА – БЕСТ	3×64

**Предлагаем наборы реагентов
для иммуноферментной
и real-time ПЦР-диагностики**

ВИЧ-инфекции, вирусных гепатитов А, В, С, D, E, G; TORCH-инфекций; инфекций, передаваемых половым путем; паразитарных и желудочно-кишечных заболеваний; клещевых инфекций, аутоиммунных и системных заболеваний; беременности и ее мониторинга; выявления опухолевых маркеров, гормонов и цитокинов,

**а также наборы реагентов
для клинической биохимии.**

*Максимальный выбор
диагностической продукции!*

ЗАО «Вектор-Бест»

630117, г. Новосибирск-117, а/я 492
тел.: (383) 332-37-58, 332-36-34
тел./факс: 332-67-49, 332-67-52
e-mail: vbmarket@vector-best.ru
Internet: <http://www.vector-best.ru>

Представительства:

Москва: (495) 710-76-96;
С.-Петербург: (812) 495-55-99;
Ростов-на-Дону: (863) 295-15-61;
Уфа: (347) 246-23-34;
Екатеринбург: (343) 372-90-50;
Хабаровск: (4212) 335-946;
Нижний Новгород: (831) 270-48-53;
Киев: (044) 220-04-04

Формат 80×100/32. Гарнитура Century SchoolBook.
Тираж 3 000 экз. Подписано в печать 07.10.2013.

Отдел оперативной печати ЗАО «Вектор-Бест».
630559, Новосибирская обл., пгт. Кольцово, а/я 121
