

СЪВРЕМЕННО МЕДИКАМЕНТОЗНО ЛЕЧЕНИЕ НА КИСТНАТА ЕХИНОКОКОЗА

В. Велев

СБАЛИПБ „Проф. Ив. Киров“, Медицински университет – София

CONTEMPORARY MEDICATION TREATMENT OF CYSTIC ECHINOCOCCOSIS

V. Velev

University Hospital “Prof. Iv. Kirov”, Medical University – Sofia

Резюме. Кистната ехинококоза (СЕ) е космополитно разпространено тежко паразитно заболяване, причинено от ларвите на *Echinococcus granulosus*. Най-често се засягат черният дроб, белите дробове и главният мозък. Не са редки и случаите на множествена ехинококоза с тежко протичане и сериозна прогноза. Според съвременните стандарти при определени обстоятелства медикаментозното лечение на СЕ с бензимидазолови препарати е най-доброто решение и напълно замества нуждата от хирургична намеса. Този обзор разглежда съвременните диагностични методи и показанията за консервативно лечение на кистната ехинококоза.

Ключови думи: ехинококоза, Albendazole, ехография

Abstract. Cystic Echinococcosis (CE) is a cosmopolitan-widespread severe parasitic disease caused by the *Echinococcus granulosus* larvae. The most commonly affected are liver, lung and brain. The incidence of multiple echinococcosis with severe progression and serious prognosis is not uncommon. According to modern standards, under certain circumstances, the medication treatment of CE with benzimidazole preparations is the best solution and completely replaces the need for surgical intervention. This review examines modern diagnostic methods and indications for conservative treatment of cystic echinococcosis.

Key words: Echinococcosis, Albendazole, sonography

ВЪВЕДЕНИЕ

Кистната ехинококоза (СЕ) е космополитно разпространена тежка паразитозооза, причинена от ларвите на *Echinococcus granulosus*. Биологичният цикъл на паразита изисква наличието основно на кучета като краен гостоприемник и преживни животни, главно овце, като междинен гостоприемник. Поради близостта си с тези животни човекът често може да бъде въввлечен като междинен гостоприемник, като заболяването кистна ехинококоза се предизвиква от хидатидни кисти, развиващи се в различни негови органи и тъкани [2, 13, 15, 18]. Най-често поразени са черният дроб, при над 70% от случаите, следван от белите дробове и главния мозък. Не са редки и случаите на множествена или мултивисцерална ехинококо-

за – при засягане на един орган с множество кисти или наличие на кисти в множество органи [2, 15].

Съвременните стандарти на СЗО описват четири типа лечение на СЕ: медикаментозно, хирургично, пункционно или PAIR (пункция, аспирация, инжекция, реаспирация), и наблюдение и изчакване („watch and wait“). За всеки от тези четири подхода съществуват специфични показания и противопоказания в зависимост от контекста, т.е. понятие „най-добро“ лечение при СЕ не съществува [2, 15, 16, 18].

ДИАГНОСТИКА И СТАДИРАНЕ ПРИ СЕ

Диагнозата се основава, освен на клинични и епидемиологични показания, на образна диагностика и серологични изследвания. В определе-

ни случаи диагностичен метод е и микроскопирането на пункционен или хирургичен материал, в който се търсят инвазионни елементи на паразита, или се изготвят хистологични препарати [1, 18].

Най-достъпният и информативен образен метод е коремната ехография поради своята неинвазивност и факта, че в огромния брой случаи кистите се локализируют в черния дроб и в коремната кухина въобще. На ехографския образ на чернодробните кисти се базира съвременното стадиране на чернодробната ехинококоза. През 1995 г. СЗО (WHO-IWGE) създава ползваната и днес класификация, при която кистите са стадираны в три групи. Активни кисти (CE1 и CE2), преходни (CE3) и неактивни кисти (CE4 и CE5). В класификацията присъства и недиференциран тип CL, наречен кистна лезия (фиг. 1) [12, 16, 18].

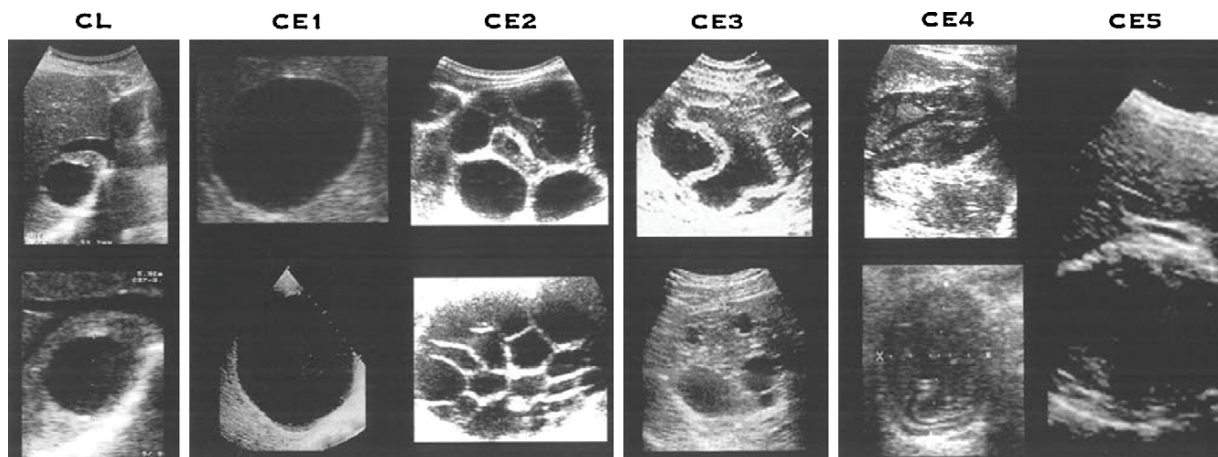
Макар и все още най-широко използвана, тази класификация се е променила с оглед дългосрочните резултати, получени от медикаментозното и перкутанното лечение и използването на ядрено-магнитен резонанс (ЯМР) за образна диагностика в някои случаи. Според тези промени CE3, които се считат за преходни, допълнително се разделят на две подгрупи: CE3a (разделена от ендокисти) и CE3b (съдържаща „кухи“ везикули) [16, 18].

Освен като основен диагностичен метод ехографията се използва и за мониториране на лезията. При пациентите, които са лекувани, се провеждат последващи прегледи след лечението на всеки 3-6 месеца, докато се стабилизира кистата, а след това се препоръчват ежегодни прегледи. Повечето автори, включително и ние, приемат периода от 5 години за достатъчен [2, 13, 18]. По литературни данни чувствителността на ехографията е сравнително висока, около

90-95%. Проблем при нея обаче е субективната интерпретация на лезиите [8, 10, 16]. Именно затова се комбинират няколко метода, като винаги серологичното изследване е един от тях. Имунологичният отговор към заболяването може да варира в различните ситуации. Здравите кисти са склонни да показват минимален имуен отговор, докато изтичащите или разкъсаните кисти най-често предизвикват силен имуен отговор. Около 20% от болните с една киста са серонегативни, но тези с множество кисти са обикновено серопозитивни. Честотата на серонегативност е относително по-висока при пациентите с типове CE1, CE4 и CE5 в сравнение с тези с CE2 и CE3 тип. Освен това серопозитивните пациенти могат да останат такива за повече от 10 години въпреки лечението [1, 9, 13]. Именно затова в случаи на диагностични затруднения класическата ELISA може да се верифицира с блотинг-техника, а образните изследвания да се разширят с компютърна томография и ЯМР [1, 13].

МЕДИКАМЕНТОЗНО ЛЕЧЕНИЕ

Съвременното медикаментозно лечение на CE се извършва с бензимидазолови препарати – Albendazole и Mebendazole. Спорадичното използване на тези медикаменти започва още през 70-те години на XX век, а през 1982 г. стартира проект на СЗО чрез безплатно предоставяне на тези медикаменти на четири световни центъра за лечение на ехинококозата. Тези центрове са клиники в Париж, Рим, София и Бейрут с възложен двугодишен проект за проследяване ефекта от лечение на CE с бензимидазоли. СЗО препоръчва дозировки от 40-50 mg/kg дневно за Mebendazole и 10-15 mg/kg дневно за Albendazole. In vitro



Фиг. 1. Стандартна класификация на чернодробната кистна ехинококоза по СЗО

е установено, че Albendazole има в пъти по-добра чревна абсорбция, което е предпоставка за по-ниска дневна дозировка [4, 5, 18]. Центровете трябва да дадат отговор по отношение на продължителността на лечението, ефекта от него в зависимост от стадия, в който започва лечението, рисковете от рецидиви и да проследят евентуалните странични ефекти на химиотерапевтиците.

В България за периода 1979-2009 г. са лекувани медикаментозно 242-ма болни с множествена или мултиорганна ехинококоза. Огромната част от болните са лекувани с Albendazole и след 1990 г. използването на Mebendazole е почти прекратено. Химиотерапията е прилагана при две групи пациенти: оперирани за ехинококоза с данни за рецидив и неоперирани болни, при които алтернативата е само медикаментозно лечение. Обикновено това са болните с множествена и мултиорганна ехинококоза, иноперабилни поради други обстоятелства пациенти или такива, които не са дали съгласие за хирургична интервенция [2, 4, 5, 17]. Други показания за консервативно лечение са размери на кистата до 5 cm и/или болни с рецидивираща ехинококоза. Ефективността от лечението е отчитана в три степени: излекуване – изчезване или намаляване на размерите и деформиране на всички кисти, подобрене – повлияване на част от кистите, и неуспех – неповлияване на кистите. Мониторирането на терапевтичния отговор се извършва основно с абдоминална ехография. От клиникалабораторните показатели се проследяват серологичните титри и еозинофилията. Първите наблюдения са осъществени от Т. Тодоров и са описани в докторската му дисертация и в редица публикации съвместно с К. Вутова и екип от хирурзи и гастроентеролози [2, 4, 5]. В началото екипите са отчитали като успех само пълното изчезване на кистите, но впоследствие са започнали ранен редовен контрол, при който са наблюдавали ехографската динамика всеки месец. По този начин още до четвъртия месец става ясно дали има позитивно повлияване на кистата от терапията – през първия месец кистата се уголемява и става с неясен контур, през втория и третия месец настъпва отлепване на ендокистата и до четвъртия тя руптурира. Типичният ехографски образ на руптуриралата ендокиста е на плуваща в ехинококовата течност нагъната мембрана – тип „водна лилия“ (фиг. 2). След около 6 месеца съдържанието на благоприятно повлияните кисти става нехомогенно, а до 2 години калцират [2, 16].

От общо 242 лица с множествена и мултиорганна ехинококоза излекуване е наблюдавано

при 200 (82.6%), частичен успех при 37 (15.3%) и неуспех при 5 (2.1%) [2, 5].



Фиг. 2. Руптурирала ендокиста тип „водна лилия“ (сн. К. Вутова)

Сравнително голяма база данни е анализирана и от международен колектив, който прави проучване сред шест световни центъра, лекуващи кистна ехинококоза – два в Италия, по един в България, Румъния, Гърция и Турция [15]. Мултицентровото проучване обхваща 1159 кисти при 612 пациенти. Основният извод е, че 1-2 години след започване на лечение с бензимидазоли между 50 и 70% от кистите CE1 са преминали в неактивни или са изчезнали в сравнение с 30-55% от кистите, при които лечението е започнало, когато са в стадии CE2 и CE3. Категорично е установено, че кисти под 6 cm отговарят най-добре на медикаментозно лечение в сравнение с по-големи [15, 17].

Данни от Гърция и България (част от българските са описани и по-горе) показват степен на инактивация между 75 и 90% за 2 години, в контраст с данни от Палермо според които за същия период се инактивират около 20% от кистите. Обобщено около 25% от инактивиралите се за 2 години кисти се реактивират или рецидивират [15, 16, 17].

В случая авторите установяват силна зависимост между активността на кистите и отговора към лечението. С най-добър терапевтичен отговор са високоактивните и малки кисти в стадий CE1. Около 25% от всички лекувани кисти се реактивират до 1,5-2 години независимо от стадия, в който е започнато лечението. Авторите смятат, че от биологична гледна точка това се обяснява с по-добрата пропускливост за медикамента на по-малките и активни кисти [15].

Основните съвременни препоръки за лечение на CE с бензимидазоли се основават именно на това мултицентрово проучване.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Поради големите различия в органната локализация, стадирането и други субективни и обективни променливи, в литературата е невъзможно да се намерят рандомизирани данни за сравняване на четирите типа терапия. Въз основа на цитираните проучвания днес СЗО препоръчва лечение с Albendazole при кисти в стадии СЕ1 и СЕ3а с диаметър до 5 см, при по-големите кисти се препоръчва PAIR в комбинация с химиотерапия преди и след интервенцията. Обикновено кистите СЕ3b се лекуват хирургично отново в комбинация с бензимидазол, а при т.нар. неактивни СЕ4 и СЕ5 мониторингът („watch and wait“) е достатъчен [2, 6, 7-9, 15, 18].

Понастоящем Albendazole е най-често използваното лекарство при консервативното лечение на кистна ехинококоза, като препоръчителната доза е 10-15 mg/kg на ден и лечението обикновено трае 3-6 месеца. Препаратът не се прилага при деца под 2 години и при бременни. При наши и чужди проучвания не са наблюдавани съществени странични ефекти. Често е възможно възникването на токсичен хепатит, който изисква хепатопротективна терапия и временно спиране на антипаразитното лечение.

През последните четири години България отново беше част от голям международен проект, проучващ ехинококозата в Североизточна Европа и в Турция. В ендемичните райони на България 8602 души са подложени на ехографски скрининг. След приключване на скрининга, във всички участващи в проекта държави се очаква обобщаване на данните, създаване на биобанка от щамове на *E. granulosus* и опити за синтезиране на нови химиотерапевтични молекули [14].

Библиография

1. Боева-Бангъзова В. Имунодиагностика на ехинококозата. *Съвр мед*, 1997, 3, 5-13.
2. Вутова К. Медикаментозното лечение като алтернатива при болни с множествена ехинококоза. *Наука инфектология и паразитология*, 2010, 1; 44-48.

3. Курдова Р, Йорданова Д. Здравно значение на ехинококозата в България. *Медицина и фармация*, София, 2002, 5-6, 20-21.

4. Тодоров Т. Проучване върху хуморалния имунен отговор при ехинококозата. Докт. дис., 1980; 467.

5. Тодоров Т. Химиотерапия на ехинококозата. *Съвр мед*, 1979; 7, 360-363.

6. Davis A, Pawlowski S, Dixon H et al. Multicenter clinical trials of benzimidazolecarbamates in human cystic echinococcosis (phase 2). *Bull. WHO* 64, 1986; 383-388.

7. El-On J. Benzimidazole treatment of cystic echinococcosis. *Acta Trop*. 2003, 85:243-52.

8. Golemanov B, Grigorov N, Mitova R et al. Efficacy and safety of PAIR for cystic echinococcosis: experience on a large series of patients from Bulgaria. *Am J Trop Med Hyg*. 2011; 84(1):48-51.

9. Keong B, Wilkie B, Sutherland T et al. Hepatic cystic echinococcosis in Australia: an update on diagnosis and management. *ANZ J Surg*. 2017, 10; 1111-1117.

10. Kadry Z, Renner E, Bachmann L et al. Evaluation of treatment and long-term follow-up in patients with hepatic alveolar echinococcosis. *Br J Surg*. 2005;92(9):1110-6.

11. Keshmiri M, Baharvahdat H, Fattahi S, et al. Albendazole versus placebo in treatment of echinococcosis. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 2001, 95: 190-194.

12. Mihmanli M, Idiz UO, Kaya C et al. Current status of diagnosis and treatment of hepatic echinococcosis. *World J Hepatol*. 2016;8(28):1169-1181.

13. Pawlowski S, Ecert D, Vuitton D et al. Echinococcosis in humans: clinical aspects, diagnosis and treatment. In: *WHO/OIE Manual on Echinococcosis in humans and animals*. 2001; 20-47.

14. Rossi P, Tamarozzi F, Galati F et al. The first meeting of the European Register of Cystic Echinococcosis (ERCE). *Parasit Vectors*. 2016; 28, 9:243.

15. Stojkovic M, Zwahlen M, Teggi A, et al. Treatment response of cystic echinococcosis to benzimidazoles: a systematic review. *PLoS Negl Trop Dis*. 2009;3(9):e524.

16. Todorov T, Vutova K, Donev S et al. The types and timing of the degenerative changes seen in the cysts during and after benzimidazole treatment of cystic echinococcosis. *Ann Trop Med Parasitol*. 2005; 99(7):649-59.

17. Vutova K, Mechkov G, Vachkov P, et al. Effect of mebendazole on human cystic echinococcosis: the role of dosage and treatment duration. *Ann Trop Med Parasitol*, 1999, 93: 357-365.

18. World Health Organization, Guidelines for the treatment of the cystic and alveolar echinococcosis in humans. *WHO Informal Working Group on Echinococcosis*. *Bull. WHO* 1996; 74, 231-242.

✉ Автор за кореспонденция:

Д-р Валери Велев, дм
e-mail: velev_md@abv.bg