

Практическое руководство

# МЕДИЦИНСКАЯ ПАРАЗИТОЛОГИЯ

## ГЕЛЬМИНТЫ

Под редакцией профессора О.К. Поздеева

- Современные сведения по эпидемиологии, патогенезу, клинике, диагностике и лечению.
- Современные методы диагностики.
- Актуальные средства изгнания гельминтов.
- Взаимодействия гельминтов с иммунной системой.
- Аллергические реакции.
- Анатомия и физиология гельминтов.
- Жесткая рубрикация и лаконичный стиль изложения.
- Большое количество высококачественных иллюстраций.



ISBN 978-5-9704-7685-7



9 785970 476857 >



[www.geotar.ru](http://www.geotar.ru)  
[www.medknigaservis.ru](http://www.medknigaservis.ru)



# МЕДИЦИНСКАЯ ПАРАЗИТОЛОГИЯ ГЕЛЬМИНТЫ

Практическое руководство



Практическое руководство

# МЕДИЦИНСКАЯ ПАРАЗИТОЛОГИЯ

## ГЕЛЬМИНТЫ

Под редакцией  
профессора О.К. Поздеева



ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА  
«ГЭОТАР-Медиа»

Практическое руководство

# МЕДИЦИНСКАЯ ПАРАЗИТОЛОГИЯ

## ГЕЛЬМИНТЫ

Под редакцией  
профессора О.К. Поздеева



Москва  
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА  
«ГЭОТАР-Медиа»  
2023

**М42 Медицинская паразитология: гельминты. Практическое руководство /** под ред. О. К. Поздеева. — Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2023. — 400 с. : ил. — DOI: 10.33029/9704-7685-7-МРН-2023-1-400.

ISBN 978-5-9704-7685-7

В руководстве изложены современные сведения об эпидемиологии, патогенезе, клинической картине, диагностике и лечении глистных инвазий, включая как регулярно регистрируемые на территории Российской Федерации, так и часто завозимые из зарубежных стран. Отдельно приведены обзоры современных методов диагностики и актуальных средств изгнания гельминтов. Включены также разделы, посвященные характеру взаимодействия различных гельминтов с иммунной системой организма человека и механизмам аллергических реакций, проявляющихся на фоне гельминтозов. Общие вопросы анатомии и физиологии отдельных классов и типов гельминтов, а также частная информация по возбудителям завозных или спорадически выявляемых гельминтозов представлены в электронном виде. С ними можно ознакомиться, воспользовавшись QR-кодами, размещенными на соответствующих страницах руководства.

Книга состоит из девяти глав, объединенных в разделы. Текст характеризуют жесткая рубрикация и лаконичный стиль изложения материала. Приведено большое количество высококачественных иллюстраций.

Издание предназначено врачам-паразитологам, специалистам в области клинической и лабораторной диагностики, инфекционистам, эпидемиологам и студентам медицинских вузов.

УДК 616.995.1-036-07-085(035.3)  
ББК 55.177-3-4-5я81

*Права на данное издание принадлежат ООО Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа». Воспроизведение и распространение в каком бы то ни было виде части или целого издания не могут быть осуществлены без письменного разрешения ООО Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа».*

© Коллектив авторов, 2023  
© ООО Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа»,  
2023  
© ООО Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа»,  
оформление, 2023

**ISBN 978-5-9704-7685-7**

*Памяти моей дорогой Розы,  
чьей любви, сердечной теплоты  
и душевной чуткости  
так не хватает всем тем,  
кто ее помнит.*

*О.К. Поздеев*



## ОГЛАВЛЕНИЕ

Авторский коллектив . . . . .	10
Список сокращений и условных обозначений . . . . .	11
Введение в медицинскую гельминтологию . . . . .	12
<b>Глава 1. Происхождение и эволюция паразитизма у гельминтов</b> ( <i>О.К. Поздеев</i> ) . . . . .	20
<b>Глава 2. Методы диагностики гельминтозов</b> ( <i>Р.Р. Исламов, О.К. Поздеев</i> ) . . . . .	21
2.1. Лабораторные исследования фекалий . . . . .	21
2.1.1. Забор, подготовка и консервирование материала . . . . .	21
2.1.2. Макроскопические и микроскопические методы исследования фекалий . . . . .	22
Макроскопические методы . . . . .	22
Микроскопические методы . . . . .	22
2.2. Микроскопические исследования дуоденального содержимого . . . . .	27
2.3. Микроскопические исследования мокроты . . . . .	28
2.4. Микроскопические исследования мочи . . . . .	28
2.5. Микроскопическое исследование кожного эпидермиса . . . . .	29
2.6. Микроскопические исследования крови . . . . .	29
2.7. Методы исследования биопсийного материала . . . . .	30
2.7.1. Ларвоскопическое исследование мышечной ткани на трихинеллез . . . . .	30
2.7.2. Выявление яиц шистосом в слизистых оболочках . . . . .	31
2.7.3. Исследование содержимого абсцессов и пунктатов . . . . .	32
2.8. Методы иммунодиагностики гельминтозов . . . . .	32
2.8.1. Серологические реакции . . . . .	32
2.9. Молекулярно-генетические методы диагностики гельминтозов . . . . .	34
2.10. Кожно-аллергические пробы . . . . .	35
2.11. Методы санитарно-гельминтологического исследования объектов окружающей среды на наличие яиц и личинок гельминтов . . . . .	36
2.11.1. Исследования воды . . . . .	36
2.11.2. Исследование почвы . . . . .	38

<b>Глава 3. Средства лечения гельминтозов человека</b> (О.К. Поздеев).....	40
<b>Глава 4. Трематоды</b> (О.К. Поздеев, Р.М. Сабиров, В.А. Анохин, Г.Р. Хасанова, С.В. Бойчук) .....	48
4.1. Семейство <i>Schistosomatidae</i> .....	53
4.1.1. Возбудитель мочевого шистосомоза ( <i>Schistosoma haematobium</i> ) .....	64
4.1.2. Возбудитель кишечного шистосомоза Мэнсона ( <i>Schistosoma mansoni</i> ) .....	76
4.1.3. Возбудитель японского шистосомоза ( <i>Schistosoma japonicum</i> ) ....	85
4.1.4. Возбудитель кишечного интеркалярного шистосомоза ( <i>Schistosoma intercalatum</i> ) .....	91
4.1.5. Возбудитель меконгского шистосомоза ( <i>Schistosoma mekongi</i> ) .....	91
4.2. Семейство <i>Fasciolidae</i> .....	92
4.2.1. Печеночная двуустка ( <i>Fasciola hepatica</i> ) .....	92
4.2.2. Гигантская двуустка ( <i>Fasciola gigantica</i> ) .....	106
4.2.3. Кишечная двуустка ( <i>Fasciolopsis buski</i> ) .....	106
4.3. Семейство <i>Dicrocoeliidae</i> .....	106
4.3.1. Ланцетовидная двуустка ( <i>Dicrocoelium dendriticum</i> ) .....	107
4.3.2. Возбудитель зуритрематоза ( <i>Eurytrema pancreaticum</i> ) .....	114
4.4. Семейство <i>Opisthorchiidae</i> .....	114
4.4.1. Кошачья двуустка ( <i>Opisthorchis felineus</i> ) .....	115
4.4.2. Беличья двуустка ( <i>Opisthorchis viverrini</i> ) .....	126
4.4.3. Китайская двуустка ( <i>Clonorchis sinensis</i> ) .....	126
4.4.4. Возбудитель меторхоза ( <i>Metorchis bilis</i> ) .....	127
4.4.5. Возбудитель псевдоамфистомоза ( <i>Pseudamphistomum truncatum</i> ) .....	127
4.5. Семейство <i>Gastrodiscidae</i> .....	125
4.6. Семейство <i>Paragonimidae</i> .....	127
4.6.1. Легочные сосальщики ( <i>Paragonimus</i> ).....	128
4.7. Семейство <i>Heterophyidae</i> .....	141
4.8. Семейство <i>Troglotrematidae</i> .....	141
4.8.1. Возбудитель нанофиетоза ( <i>Nanophyetus salmincola</i> ) .....	141
4.8.2. Возбудители апофаллоза ( <i>Apophallus</i> ) .....	148
4.9. Семейство <i>Echinostomatidae</i> .....	148

<b>Глава 5. Цестоды</b> (О.К. Поздеев, Р.М. Сабиров, В.А. Анохин, И.В. Николаева, С.В. Бойчук) . . . . .	149
5.1. Подкласс <i>Pseudophyllidea</i> , или Лентецы . . . . .	154
5.1.1. Семейство <i>Diphyllobothriidae</i> . . . . .	154
Лентец широкий ( <i>Diphyllobothrium latum</i> или <i>Dibothriocephalus Latum</i> ) . . . . .	156
Лентец малый, или чаечный ( <i>Diphyllobothrium dendriticum</i> ) . . . . .	167
Лентец япономорский ( <i>Diphyllobothrium nihonkaiense</i> ) . . . . .	167
Возбудитель диплогонопороза ( <i>Diplogonoporus grandis</i> ) . . . . .	167
Возбудители спарганоза . . . . .	167
5.2. Подкласс <i>Cyclophyllidea</i> , или Цепни . . . . .	172
5.2.1. Семейство <i>Taeniidae</i> . . . . .	172
Бычий цепень ( <i>Taenia saginata</i> ) . . . . .	173
Свиной цепень ( <i>Taenia solium</i> ) . . . . .	183
Азиатский цепень ( <i>Taenia asiatica</i> ) . . . . .	196
Эхинококк ( <i>Echinococcus granulosus</i> ) . . . . .	196
Альвеококк ( <i>Alveococcus multilocularis</i> syn. <i>Echinococcus multilocularis</i> ) . . . . .	210
Прочие эхинококки, представляющие опасность для человека. . . . .	218
Возбудители ценуроза . . . . .	221
5.2.2. Семейство <i>Hymenolepididae</i> . . . . .	221
Карликовый цепень ( <i>Hymenolepis nana</i> ) . . . . .	222
Крысиный цепень ( <i>Hymenolepis diminuta</i> ) . . . . .	229
5.2.3. Семейство <i>Dilepididae</i> . . . . .	230
<b>Глава 6. Нематоды</b> (О.К. Поздеев, Р.М. Сабиров, В.А. Анохин, С.В. Халиуллина) . . . . .	231
6.1. Семейство <i>Ascarididae</i> . . . . .	234
6.1.1. Человеческая аскарида ( <i>Ascaris lumbricoides</i> ) . . . . .	234
6.1.2. Свиная аскарида ( <i>Ascaris suum</i> ) . . . . .	243
6.1.3. Енотовая аскарида ( <i>Baylisascaris procyonis</i> ) . . . . .	243
6.2. Семейство <i>Oxyuridae</i> . . . . .	243
6.2.1. Острица человеческая ( <i>Enterobius vermicularis</i> ) . . . . .	244
6.3. Семейство <i>Ancylostomatidae</i> . . . . .	249
6.3.1. Кривоголовка кишечная ( <i>Ancylostoma duodenale</i> ) . . . . .	250
6.3.2. Кривоголовка цейлонская ( <i>Ancylostoma ceylanicum</i> ) . . . . .	258
6.3.3. Некатор американский ( <i>Necator americanus</i> ) . . . . .	258

6.4. Семейство <i>Strongyloididae</i> .....	258
6.4.1. Угрица кишечная ( <i>Strongyloides stercoralis</i> ) .....	258
6.5. Семейство <i>Trichuridae</i> .....	267
6.5.1. Власоглав ( <i>Trichuris trichiura</i> ) .....	267
6.6. Семейство <i>Trichostrongylidae</i> .....	272
6.6.1. Подсемейство <i>Trichostrongylinae</i> .....	272
6.7. Семейство <i>Toxocaridae</i> .....	276
6.7.1. Токсокара собачья ( <i>Toxocara canis</i> ) .....	276
6.8. Семейство <i>Dracunculidae</i> .....	282
6.8.1. Ришта ( <i>Dracunculus medinensis</i> ) .....	283
6.9. Семейство <i>Trichinellidae</i> .....	290
6.9.1. Трихинелла ( <i>Trichinella spiralis</i> ) .....	290
6.10. Семейство <i>Capillaridae</i> .....	300
6.11. Семейство <i>Angiostrongylidae</i> .....	300
6.12. Семейство <i>Anisakidae</i> .....	300
6.12.1. Сельдяной червь ( <i>Anisakis simplex</i> ) .....	301
6.12.2. Тресковый червь ( <i>Pesudoterranova decipiens</i> ) .....	308
6.12.3. Балтийский тресковый червь ( <i>Contracaecum osculatum</i> ) .....	308
6.13. Семейство <i>Gnathostomatidae</i> .....	308
6.14. Семейство <i>Dioctophymatidae</i> .....	308
6.15. Семейство <i>Gongylonematidae</i> .....	309
6.16. Филярии .....	309
6.17. Семейство <i>Onchocercidae</i> .....	314
6.17.1. <i>Acanthocheilonema (Dipetalonema) reconditum</i> .....	315
6.17.2. <i>Dirofilaria immitis</i> (собачий сердечный червь) .....	315
6.17.3. <i>Dirofilaria repens</i> .....	320
6.17.4. <i>Wuchereria bancrofti</i> (нитчатка Бэнкрофта) .....	323
6.17.5. <i>Brugia malayi</i> (нитчатка малайская) .....	332
6.17.6. Прочие представители рода <i>Brugia</i> , способные инвазировать человека .....	332
6.17.7. <i>Onchocerca volvulus</i> (возбудитель «речной слепоты») .....	332
6.17.8. <i>Loa loa</i> (африканский глазной червь) .....	341
6.17.9. <i>Mansonella ozzardi</i> .....	348
6.17.10. <i>Mansonella streptocerca</i> .....	348
6.17.11. <i>Mansonella perstans</i> .....	349

<b>Глава 7. Скребни</b> .....	350
7.1. Возбудитель кориносомоза ( <i>Corynosoma strumosum</i> ) .....	351
<b>Глава 8. Особенности иммунных реакций при глистных инвазиях</b> (С.В. Бойчук, О.К. Поздеев) .....	354
<b>Глава 9. Гельминты и аллергия</b> (Р.С. Фассахов, О.К. Поздеев) .....	371
Предметный указатель .....	384

## **АВТОРСКИЙ КОЛЛЕКТИВ**

**Поздеев Оскар Кимович** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой микробиологии Казанской государственной медицинской академии — филиала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России

**Сабиров Рушан Мирзович** — кандидат биологических наук, доцент, заведующий кафедрой зоологии и общей биологии ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет»

**Анохин Владимир Алексеевич** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой детских инфекций ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России

**Николаева Ирина Венедиктовна** — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России

**Бойчук Сергей Васильевич** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей патологии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России

**Хасанова Гульшат Рашатовна** — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой эпидемиологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России

**Исламов Рустем Робертович** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой медицинской биологии и генетики ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России

**Халиуллина Светлана Викторовна** — доктор медицинских наук, доцент кафедры детских инфекций ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России

**Фассахов Рустэм Салахович** — доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренних болезней ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет»

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- ♦ — торговое название лекарственного средства
- ® — лекарственное средство не зарегистрировано в РФ
- © — лекарственное средство в РФ аннулировано
- АТФ — аденозинтрифосфат
- ВИЧ — вирус иммунодефицита человека
- ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения
- ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота
- ИЛ — интерлейкин
- ИФА — иммуноферментный анализ
- ИФН — интерферон
- КТ — компьютерная томография
- МРТ — магнитно-резонансная томография
- ПЦР — полимеразная цепная реакция
- РНК — рибонуклеиновая кислота
- РСК — реакция связывания комплемента
- СОЭ — скорость оседания эритроцитов
- УЗИ — ультразвуковое исследование
- ЦНС — центральная нервная система
- ЭФ — эозинофилы
- CD (от англ. Cluster of Differentiation) — рецепторы лимфоцитов
- ES — комплекс экскреторно-секреторных продуктов гельминтов
- Ig — иммуноглобулин
- SEA (от англ. Soluble Egg Antigens) — растворимые антигены яиц
- TGF  $\beta$  (от англ. Transforming Growth Factor) — трансформирующий фактор роста  $\beta$
- Th — Т-хелперы
- TLR (от англ. Toll-like Receptors) — toll-подобные рецепторы
- TNF  $\alpha$  (от англ. Tumor Necrosis Factor) — фактор некроза опухоли  $\alpha$
- Treg — регуляторные Т-лимфоциты
- VEGF (от англ. Vascular Endothelial Growth Factor) — фактор роста эндотелия сосудов

Будем помнить, как много жизней было спасено,  
как много ужасных страданий было предотвращено  
благодаря знаниям о паразитических червях

Ч. Дарвин, *The Times*, 1881

## ВВЕДЕНИЕ В МЕДИЦИНСКУЮ ГЕЛЬМИНТОЛОГИЮ

За время своей действительно относительно короткой истории человечество приобрело множество нежелательных «нахлебников», в том числе и гельминтов, число которых приближается к четырем сотням видов. К счастью, значительная часть этих червей бывает редкими и случайными «гостями» нашего тела, но приблизительно 90 видов с завидным постоянством продолжает использовать нас как своих прокормителей. По большей части глистные инвазии регистрируют в регионах с теплым климатом, и поэтому исторически эта часть паразитологии тесно переплелась с тропической медициной. Тем не менее сегодняшний ареал многих гельминтозов распространен от арктических широт до экватора и далее на юг. Соответственно, почти каждый житель нашей планеты, хотя бы один раз в жизни, был инвазирован одним или двумя видами этих червей. Конечно же, существенную роль в современном глобальном распространении гельминтозов играет деятельность человека, начиная от освоения новых сельскохозяйственных территорий, акклиматизации новых видов и заканчивая постоянно развивающейся индустрией туризма.

Самостоятельный тип Черви (*Vermes*) в составе царства Животные (*Animalia*) был организован Карлом Линнеем во второй половине XVIII в., но уже к концу этого же столетия данный тип был признан научным сообществом несостоятельным. Согласно современной систематике Многоклеточных животных (*Metazoa*) червеобразные организмы входят в раздел Билатерально-симметричных (*Bilateria* или *Triploblastica*), включающий два подраздела: Спиральные или Первичноротые (*Spiralia* или *Protostomia*) и Экдисозои (*Ecdysozoa*). В первом подразделе гельминты представлены в типах Плоских червей (*Plathelminthes*) и Скребней (*Acanthocephala*), во втором подразделе — в типе Круглых червей (*Nemata*).

Собственно червь — небольшое беспозвоночное животное, при упоминании которого сознание обычного человека рисует некое удлиненное и ползающее создание. Это и не удивительно, так как позаимствованное из латыни *vermis* на протяжении многих веков использовали в качестве общего определения всех червеобразных существ, будь то земляной червяк, личинка бабочки-плодожорки или паразит, обитающий у животных или человека. В X–XII изданиях своей знаменитой *Systema Naturae* (1750–1760) в состав типа Животные под названием *Vermes* (Черви) Карл Линней включил

множество внешне сходных многоклеточных беспозвоночных, в том числе гельминтов. Как уже было указано, к настоящему времени червеобразные существа реклассифицированы в различные таксоны царства Животные с порою трудно определяемыми границами понятий «червь–не червь». Следует отметить, что современники Линнея не согласились с ним (особенно активно протестовали врачи) и продолжали рассматривать гельминтов как однородную, но самостоятельную дискретную группу беспозвоночных с мягким, удлинённым телом, лишенным опорно-двигательного аппарата и головы, обитающих в телах других животных. В начале XIX в. для их систематизации немецкий естествоиспытатель и член-корреспондент Санкт-Петербургской академии наук Карл Рудольфи предложил термин *Entozoa* (от греч. *entos* – «внутри» + *zoion* – «животное»). Этот термин, определяющий паразитических червей, сохранялся до второй половины XIX в., когда были открыты сложные жизненные циклы паразитических червей. Кроме того, он совершенно не годился для описания их яиц и личинок, которые присутствовали или циркулировали во внешней среде. Именно поэтому для паразитических червей был предложен термин «гельминт». По смыслу он мало отличается от «энтозоона», поскольку термином *ἑλμινς* (*helmins*) древнегреческие врачи и натурфилософы обозначали червей, найденных в кишечнике животных и птиц. Вследствие этого данный термин не употребляют в зоологических классификациях, но он нашел широкое распространение в медицинской терминологии. Впервые в общепринятом смысле он был применен лейб-медиком короля Карла II сэром Уильямом Рэмзи, опубликовавшим в 1668 г. сочинение *de Elminthologia, or some Physical Considerations of the Matter, Origination, and Several Species of Worms Macerating and Direfully Cruciating every part of the Bodies of Mankind etc.* («О гельминтологии, или Некоторые фактические рассуждения по существу происхождения некоторых видов червей, размягчающих и жестоко казнящих каждую часть тела человека и т.д.»). Позднее его использовали французский естествоиспытатель Феликс Дюжарден (1845) в своей работе *Histoire naturelle des helminthes ou vers intestinaux* («Естествознание гельминтов, или кишечных червей») и австрийский паразитолог Карл Мориц в *Systema Helminthum* (1849–1851). Но применение термина все равно не было принято в большинстве медицинских текстов до 1852 г., когда Ашиль Пьер Рекэн в *Éléments de pathologie médicale* («Элементы медицинской патологии») настаивал на применении термина «гельминт» утверждая, что термин *la maladi e vermineuse* (буквально «червячная», или «червивая», болезнь) является неудобоваримым и смущающим. Там же он предложил термин «гельминтиаз», полученный из сочетания греч. *ἑλμινς* (*helmins*) – «червь» + *ἄσις* (-asis) – «состояние». В свою очередь, распространенные в русском разговорном языке слова «глист, глиста» имеют праславянский корень *glittus* с расширенными позднее значениями «гладкий, скользкий, липкий», то есть в соответствии со всеми эпитетами, которыми мы можем наградить эти «создания божьи».

В значительной степени информацию по истории сосуществования человека и гельминтов мы узнаем из исследований археологических артефактов, та-

ких как копролиты (фоссилизированный кал) и естественно или искусственно мумифицированные тела. В результате этих исследований появилась новая наука палеопаразитология. Следует отметить, что она также занимается изучением древних письменных источников, дающих порою бесценную информацию о той или иной паразитарной болезни.

Разумеется, размеры многих паразитических червей позволяют предположить, что наши предки уже имели о них некоторые представления. Во всяком случае современные контакты с представителями племен, пребывающих на первобытном уровне, в провинциях Саравак и Северное Борнео (Малайзия), а также на Новой Гвинее, свидетельствуют о том, что большинство аборигенов знает о существовании кишечных нематод и цестод. Первыми письменными свидетельствами, очевидно указывающими на паразитарные инфекции, выступают египетские медицинские папирусы, созданные в интервале 3000–400 лет до н.э. Среди них особо значимы папирусы Георга Эберса (датируется XV в. до н.э.) и Эдвина Смита (датируется XVI в. до н.э.). Сведения, указанные в них, подтверждают находки кальцинированных яиц гельминтов в мумиях, встречаемых приблизительно с 1200 г. до н.э. Некоторые историки медицины указывают на наличие ссылок в Ветхом Завете, в которых говорится о гельминтах и вызываемых ими заболеваниях. Но приводимые ссылки можно интерпретировать и в отношении других паразитов. Позднее множество подробных описаний различных болезней, в том числе паразитарных, были найдены в записях греческих врачей и натурфилософов в период с 800-х до 300-х годов до н.э. К этому времени относят и знаменитый *Corpus Hippocraticum*, составляющий основное наследство Гиппократов, дошедшее до нас. В нем приведены сведения, указывающие на то, что Гиппократ знал о наличии червей у рыб, домашних животных и людей. В частности, древним грекам были известны аскариды, которых они называли *ἑλμινς στρογγύλη* (*helmins strongile*) — «круглый червь», острицы — *ἀσκαρίς* (*askaris*) — «червь», ленточные черви — *ἑλμινς πλατεία* (*helmins plateia*) — «плоский червь». Реже применяли термин *ταϊνία* (*tainia, taenia*) — «ленточный червь». Разумеется, о гельминтах знал и Аристотель, приводящий их появление в качестве примера в своей доктрине самозарождения. Также упоминания о паразитарных болезнях можно встретить в трудах древнеримских врачей (700-е — 400-е годы н.э.). Авл Корнелий Цельс и Клавдий Гален были знакомы с аскаридами, острицами и солитерами рода *Taenia*. Позднее известный греческий хирург и акушер VII в. Павел Эгинский, практиковавший в Александрии Египетской, дал четкие описания наиболее распространенных цестод и нематод, а также клинику вызываемых ими инвазий. Римляне и современные им авторы, писавшие на латыни, перевели греческое *ἑλμινς* как *lumbricus*, то есть «червь». И этим термином обозначали как паразитов, так и дождевых червей, поскольку полагали, что они находятся в близком родстве. Подходы к обозначению паразитических видов у них были аналогичные греческим, и аскарид они называли *lumbricus teres* — круглый, или цилиндрический, червь, ленточных червей — *lumbricus latus* и, соответственно, земляного червя — *lumbricus terrenus*. Помимо античных авторов, описания глистных инвазий можно об-

наружить в медицинских канонах Китая (от 3000-х до 300-х годов до н.э.), Индии (от 2500-х до 200-х годов до н.э.). После падения Западной Римской империи и общего упадка античной цивилизации на авансцену вышла арабо-персидская медицина, бурно развивавшаяся в IX–XI вв. Описания паразитарных болезней стали более точными, чему особенно способствовали труды Разеса (Абу́ Бакр Мухаммад ибн Закарий ар-Рази́) и Авиценны (Абу́ Али́ Хусейн ибн Абдулла́х ибн аль-Ха́сан ибн Али́ ибн Си́на). Последний дополнил существующие тогда знания об уже известных гельминтах сведениями о риште (*Dracunculus medinensis*), инвазии которой были широко распространены в некоторых частях арабского мира, особенно по побережью Красного моря. При этом воззрения врачей-исламского мира также допускали существование необычных червей под названием *cucurbitini*, которым они обозначали, по-видимому, проглоти́ды ленточных червей. Во всяком случае подобные гельминты «ползали» по страницам популярного в Италии XV столетия труда *Pandectae therapeuticae* («Лечебный сборник»), написанного в IX в. Яхьей бен Сераби (он же Иан Дамаскин, или Серапион старший). В истории Европейской цивилизации эти времена совсем незаслуженно называют «Темными веками», то есть временем тотального господства суеверных убеждений и религиозного мракобесия, постепенно закотившимися в преддверии Ренессанса. Это совсем не так, достаточно вспомнить интеллектуальное и культурное оживление в Западной Европе в период правления Каролингов (конец VIII — середина IX в.). В эпоху Возрождения основными источниками служили труды античных и арабских авторов, но «джин познания» был уже выпущен, и множество врачей, сопровождавших купцов, конкистадоров и искателей приключений, оставили солидный корпус собственных наблюдений.

Собственно как наука гельминтология берет свое начало в XVIII в., когда Линней в XII издании своей «Системы природы» (1768) отметил существование шести червей, паразитирующих у человека:

- *Ascaris lumbricoides*;
- *A. vermicularis* (*Enterobius vermicularis*);
- *Gordius medinensis* (*Dracunculus medinensis*);
- *Fasciola hepatica*;
- *Taenia solium*;
- *Taenia lata* (*Diphyllobothrium latum*).

В 1782 г. немецкий пастор Йохан Гезе опубликовал работу *Versuch einer Naturgeschichte der Eingeweidewürmer thierischer Körper* («Исследование о происхождении червей, населяющих тела животных»). Вполне понятно, что в ней правоверный лютеранин полностью поддерживал теорию самопроизвольного зарождения Аристотеля, но тем не менее его труд явился крупным вкладом в гельминтологию, особенно с точки зрения систематики.

Гезе разделил червей на 10 родов:

- Ascaris*;
- Trichocephalos*;
- Gordius*;

*Cucullanus;*  
*Strongylus;*  
*Pseudoechinorhynchus;*  
*Planaria;*  
*Fasciola;*  
*Taenia;*  
*Chaos.*

Кроме того, он указал, что девять из них являются распространенными паразитами человека. В дополнение к шести видам, описанным Линнеем, он дифференцировал *Taenia saginata* и *T. solium*, доказал, что гидатидный кистоз имеет паразитарную природу и его возбудителем является эхинококк (*Echinococcus granulosus*). Кроме того, переименовал род власоглавы *Trichuris* в *Trichocephalos*, после того, как выяснил, что утонченная часть тела, ранее принимаемая за хвост, на самом деле является головой паразита. Все последующие исследования привели в конечном итоге к великим открытиям конца XIX — начала XX в. Они включали основополагающие идеи, отвергающие самопроизвольное зарождение, установление роли членистоногих-переносчиков, значение санитарно-гигиенических мероприятий, возможность профилактики многих глистных инвазий и др.

Особую страницу в истории медицинской гельминтологии занимает изучение филярий, составляющих отдельную своеобразную группу паразитических нематод. Можно полагать, что патогенные для человека филярии происходят от видов, паразитирующих у различных млекопитающих, которые прошли длительный путь адаптации в организмах различных приматов и гоминид. Собственно филяриозы (филяриатозы) современного человека, в первую очередь в виде элевантиаза, известны еще с античных времен. Разумеется, самой распространенной причиной слоновости являлась сердечно-сосудистая патология (например, тромбоз глубоких вен), и древнегреческие авторы различали два типа подобных заболеваний, позднее названные *Elephantiasis Graecorum* и *Elephantiasis Arabum*. Вполне возможно, что в античном мире встречали и редкие случаи, вроде болезней Нонне–Милроя–Мэйджа или Деркума, также не следует забывать об особых клинических формах проказы, но, учитывая местоположение южных границ Римской империи и ее обширные торговые связи, можно полагать, что значительную их часть вызывали филярии. На эту мысль наводят и частые случаи водянки мошонки, сопровождающие элевантиаз, наблюдаемые в ее южных и юго-восточных провинциях. За 100 лет до Рождества Христова Тит Лукреций Кар считал элевантиаз нижних конечностей и мошонки своеобразной «египетской болезнью», распространенной в долине Нила и обусловленной особенностями местного климата. И эта сентенция кажется не такой уж безосновательной, если взглянуть на ноги статуи фараона XI династии Среднего царства Ментухотепа III, правившего в 2004–1992 гг. до н.э. С глубокой древности элевантиаз также был распространен и в Западной Африке, о чем свидетельствуют статуэтки цивилизации Нок (500-е годы до н.э. — 200-е годы н.э.) из музея Джоз в Абудже (Нигерия). В Новом Свете барельефы с характерными признаками элевантиаза неред-

ки в майянских храмах Юкатана, датируемых V в. н.э. Можно полагать, что первое описание слоновости нижних конечностей, достоверно вызванной филяриями, принадлежит Тома Пирешу — аптекарю принца Афонсу, сына короля Жуана II, ставшему позднее первым послом Португалии в Китае. Во время поездки в Португальскую Индию (1512–1515) Пиреш отметил, что элифантиазом нижних конечностей страдало не менее одной пятой населения Малабарского берега (современные штаты Карнатака и Керала в Индии). Согласно библейским апокрифам, в этих местах был пронзен копьем проповедовавший Слово Божье апостол Иуда Фома (более известный как Фома Неверующий), и побывавшие позднее на юге Индии любознательные голландец Ян Гуйген ван Линсхотен и англичанин Ральф Фитч называли эту болезнь «проклятием святого Фомы». Следует отметить, что все они отмечали поражение только нижних конечностей и очень редко гениталий (что больше похоже на инвазии, вызванные *Brugia malayi*). Но в Западной Африке элифантиаз протекал более тяжело и обычно с поражениями мошонки и лимфореями, что отметил Жан Барбо (1732). Заболевание в тех местах было уже распространено в гораздо более ранние времена, о чем свидетельствуют те же статуетки африканской цивилизации Нок (500-е годы до н.э. — 200-е годы н.э.). Современная история изучения филяриий ведет свое начало с июля 1862 г., когда хирург Жан-Николя Демаркей провел операцию восемнадцатилетнему кубинскому эмигранту по поводу левосторонней водянки мошонки. В августе следующего года этот пациент снова обратился к нему, но уже с правосторонней водянкой. После удачно проведенной аспирации 100 мл беловатой жидкости доктор Ж.А. Лемуан провел ее микроскопию и, помимо жировых глобул, лейкоцитов и нитей фибрина, обнаружил множество мелких, тонких, весьма подвижных, извивающихся организмов. Образцы жидкости были посланы Казимиру Давэну, который предположил, что это некие неизвестные нематоды, точнее, их личиночные стадии, так как он не увидел в них каких-либо внутренних органов. В 1866 г. Отто Вухерер в Байе (Бразилия) исследовал мочу пациентов, страдающих гематурией, в поисках вероятных инвазий *Schistosoma haematobium* в Южной Америке. Вместо этого в различных образцах мочи лиц, также страдающих хилурией, он обнаружил множество мелких червей. Их прозрачные тела, заполненные зернистой массой, были заостренными с одного конца и закругленными с другого. В июле 1872 г. Тимоти Льюис в Калькутте в крови больного диареей, взятой для исследования вечером, обнаружил мелких и очень подвижных «нематодоподобных» червей, но, к его сожалению, на следующее утро пациент выписался. Несколькими днями позже он нашел похожих гельминтов в моче женщины, страдающей хилурией. Вечером он произвел забор крови из пальца пациентки и снова обнаружил их в мазке. А еще через пару недель он сделал следующее открытие при исследовании крови кока одного из судов, курсировавших в устье реки Хугли. Льюис забирал кровь из разных участков тела и во всех образцах обнаружил этих червей. В одном из них он насчитал 12 штук и рассчитал, что в теле пациента циркулирует не менее 140 000 паразитов, которых он назвал гематозоями. В 1877 г. великий Патрик Мэнсон, работавший в Амое (совр.

Сямьнь, Китай), сообщил об обнаружении им микрофилярий в теле комара *Culex quinquefasciatus*, что явилось, по сути дела, отправной точкой современной медицинской энтомологии. В том же году австралиец Джозеф Бэнкрофт обнаружил половозрелую самку филярии при вскрытии абсцесса на руке одного из своих пациентов. Двумя годами позже все тот же Мэнсон установил ночную периодичность циркуляции микрофилярий в периферическом кровотоке. Наконец в 1888 г. бригадный хирург главного госпиталя в Мадрасе Чарльз Сибторп в содержимом жидкости мошонки, ампутированной по поводу элифантиаза, обнаружил самцов филярий.

По мере совершенствования знаний о биологии гельминтов было предложено множество их классификаций, постоянно пополняемых и, соответственно, модифицирующихся в результате многочисленных открытий, которые будут упомянуты ниже. Если к началу XX в. было известно, что у человека могут паразитировать не менее 28 видов гельминтов, то в настоящее время зарегистрированы, включая казуистические и очень редкие случаи инвазий, около 400 видов паразитов. Даже если сведения о некоторых из них вызывают определенные сомнения и некоторые гельминты, случайно попавшие в организм человека, не способны к длительному в нем проживанию, по крайней мере 280 видов способны более или менее длительно паразитировать у человека. Все они включены Р. Эшфордом и У. Крю во второе издание аннотируемого контрольного списка паразитов (Ashford R.W., Crewe W. *Parasites of Homo sapiens: An Annotated Checklist of the Protozoa, Helminths and Arthropods for which we are Home*. 2<sup>nd</sup> edition. London: Taylor & Francis. 2003. 142 p.).

Следует отметить и вклад отечественных ученых в современную гельминтологию. Если в XVIII–XIX вв. тон задавали специалисты, приглашенные в основном из Германии, то постепенно появились и отечественные специалисты-паразитологи. Среди прочих следует упомянуть П.С. Палласа, Э.К. Брандта, Э.И. Эйхвальда, Н.А. Холодковского, В.А. Догеля, А.П. Федченко, Д.Ф. Сеницына, Э.А. Эверсмана, Н.А. Ливанова, В.Л. Вагина, И.И. Мечникова, М. Брауна и др. Все они в той или иной мере способствовали развитию сравнительной биологии, зоологии и паразитологии. При этом все прогрессивное, что делалось в мировой науке в данной области, своевременно воспринимали, адаптировали и развивали в России. Достаточно упомянуть тот факт, что параллельно с появлением руководства по гельминтологии на немецком языке (1872) в России вышла книга «Животные паразиты и болезни, производимые ими у домашних млекопитающих и человека» (1873) под редакцией Э.К. Брандта. Отдельную целую эпоху составляет московская деятельность К.И. Скрябина (1876–1972), фактического основателя отечественной гельминтологии, академика АН СССР, ВАСХНИЛ, АМН СССР, выпускника Юрьевского (Дерптского) ветеринарного института, прошедшего трехлетнюю стажировку в Германии. Он открыл свыше 200 новых видов гельминтов, им введены научные понятия био- и геогельминтозов, дополнительных и резервуарных хозяев, симбиопаразитизма и транзитного паразитизма. К.И. Скрябин организовал более 300 экспедиций по изучению гельминтофауны человека и животных. Главный его вклад — общегосударственный охват и координация

всех работ по гельминтологии, включая нацеленность на практическое решение ее проблем в обширных географических зонах СССР. Нельзя не упомянуть также весомый вклад академика АН СССР и АМН СССР Е.Н. Павловского, отечественного гельминтолога, энтомолога и паразитолога, создавшего учение о природной очаговости трансмиссивных болезней человека. К числу авторитетных специалистов в этой области относят академиков В.Н. Беклемишева и Б.Е. Быховского. Следует отметить, что современная медицинская паразитология обрела свою силу в тесном контакте с ветеринарными науками, создав основы для совместных теоретических, методологических и практических действий.

*О.К. Поздеев*

# Глава 1

## Происхождение и эволюция паразитизма у гельминтов

*О.К. Поздеев*



## Глава 2

### Методы диагностики гельминтозов

*Р.Р. Исламов, О.К. Поздеев*

Методы распознавания глистных инвазий разделяют на прямые, направленные на выявление гельминтов (или их фрагментов), личинок и яиц в биологических материалах (испражнения, рвотные массы, моча, дуоденальное содержимое, соскобы из перианальной области и подногтевых лож, мокрота, кровь, биоптаты), и косвенные, с помощью которых выявляют вторичные изменения, возникающие в организме человека в результате жизнедеятельности гельминтов [общий и биохимический анализ крови, серологические и иммунохимические методы, ультразвуковые, рентгенологические методы исследования, компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ) и др.].

#### 2.1. ЛАБОРАТОРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ФЕКАЛИЙ

##### 2.1.1. Забор, подготовка и консервирование материала

Для анализа образцы испражнений отбирают мерной ложкой желательно из трех разных мест в чистую сухую стеклянную или пластмассовую лабораторную посуду с притертой крышкой в количестве не менее 50 г. Для исследования используют свежесобранные фекалии, которые до отправки следует хранить при 4–8 °С. При невозможности обеспечить немедленную доставку в лабораторию их подвергают консервированию для длительного хранения. Консервацию копроматериала до одних суток осуществляют охлаждением до 0–4 °С, с помощью консервирующих растворов образцы до исследования можно хранить в течение нескольких месяцев. Для этого используют различные растворы: смесь 4% раствора формальдегида (Формалина\*) с равным количеством глицерола (Глицерина\*); 3–10% растворы уксусной кислоты; 1–1,5% растворы детергентов из моющих средств типа «Лотос», «Экстра» и др. В посуду с образцом фекалий добавляют один из консервантов в соотношении 1:1.

Следует помнить, что для обнаружения яиц угрицы кишечной образцы следует исследовать не позднее 1 ч после дефекации, а для выявления личинок угрицы, яиц анкилостомид и трихостронгилид — не позднее 4 ч.

## 2.1.2. Макроскопические и микроскопические методы исследования фекалий

Представляют прямые методы обнаружения гельминтов, их фрагментов, яиц и личинок гельминтов. Для выбора оптимальных способов диагностики учитывают эпидемиологический анамнез, контакт с домашними животными, геофагию региона или употребление в пищу продуктов, которые могли служить источником заражения.

### Макроскопические методы

Осмотр кала (после дефекации) невооруженным глазом или с помощью ручной лупы проводят перед микроскопическим исследованием, что позволяет обнаружить активно ползающих остриц, аскарид и власоглавок, фрагменты стробилы лентецов или проглотида цепней. Для лучшей визуализации гельминтов и их производных применяют различные техники.

#### *Метод отстаивания*

Образец фекалий помещают в высокие лабораторные цилиндры, разводят дистиллированной водой в соотношении 1:5–10, размешивают и отстаивают до полного осаждения взвешенных частиц. Надосадочный мутный слой осторожно сливают и доливают чистую воду доверху, процедуру повторяют несколько раз, пока надосадочная жидкость не станет прозрачной. После чего образцы осадка переносят в чашки Петри и исследуют под лупой или под стереоскопическим микроскопом МБС.

#### *Метод отсеивания*

Перемешанные с водой фекалии пропускают через установку, состоящую из нескольких сит с отверстиями убывающего диаметра. Установку соединяют с водопроводным краном и начинают промывать водой. В зависимости от размера паразиты и их производные будут задерживаться в ячейках одного из сит. Осадочный материал переносят в чашки Петри для макроскопического анализа.

Все визуально обнаруженные в испражнениях гельминты и их фрагменты следует обязательно подвергать последующей микроскопии для уточнения морфологических особенностей и идентификации. Макроскопические исследования фекалий эффективны для дифференциальной диагностики взрослых особей лентецов, бычьего и свиного цепней, а также кишечных нематод.

### Микроскопические методы

Проводят с целью обнаружения яиц (овоскопические) или личинок гельминтов (ларвоскопические) методы.

#### *Качественные копроовоскопические методы*

**Метод нативного мазка.** Образец фекалий размером с горошину размешивают на предметном стекле в капле 50% раствора глицерола или воды и накрывают покровным стеклом. Препарат исследуют под световым микроскопом. Эффективность обнаружения яиц можно повысить просмотром четырех препаратов, приготовленных из пробы кала на двух предметных стеклах без

покрытия покровными стеклами, что позволяет исследовать в общей сложности примерно такое же количество кала, как и по при исследовании толстого мазка. Следует отметить, что при незначительном присутствии яиц в испражнениях найти их довольно трудно, что делает исследование нативного мазка неполноценным, его следует дополнять методами обогащения (см. ниже).

Для приготовления большого нативного мазка отбирают 200–300 мг фекалий (с крупную горошину) растирают на стекле в 15–20 каплях 50% водного раствора глицерола. Просматривают под бинокулярным стереоскопическим микроскопом в проходящем свете без покровных стекол. В больших нативных мазках хорошо видны окрашенные крупные яйца гельминтов, несколько хуже — прозрачные яйца карликового цепня. Для обнаружения мелких яиц этот метод непригоден. В то же время большой объем исследуемого материала и большое поле зрения при высокой глубине резкости обеспечивают более высокую эффективность по сравнению с обычным нативным мазком.

**Метод толстого мазка под целлофаном по Като и Миуре.** Из 50–100 мг фекалий делают мазок на предметном стекле и накрывают полоской из гидрофильного целлофана, пропитанной раствором Като (100 мл 6% раствора фенола, 100 мл глицерола, 1,2 мл 3% раствора малахитового зеленого). Для этого предварительно нарезанные полоски из гидрофильного целлофана (гидрофильный целлофан горит в отличие от полиэтиленовой пленки, которая плавится и непригодна для исследования!) размером, соответствующим размеру предметного стекла, помещают в раствор Като не позднее чем за 24 ч до проведения анализа. Накрытый пленкой мазок притирают валиком или резиновой пробкой и выдерживают 1 ч при комнатной температуре в течение или в термостате при 37 °С 20–30 мин для того, чтобы мазок подсох и просветлился, что способствует визуализации яиц гельминтов. Затем проводят микроскопирование с применением объективов  $\times 8$  или  $\times 10$  (для уточнения морфологического строения яиц гельминтов объектив  $\times 40$ ). Метод эффективен для обнаружения яиц кишечных и печеночных гельминтов при высокой и средней интенсивности инвазии, но при инвазиях низкой интенсивности его эффективность существенно снижается.

**Метод толстого мазка по Като и Катцу.** Метод исследования толстого мазка под целлофаном считают эффективным способом диагностики кишечного шистосомоза и кишечных гельминтозов. Во многом напоминает метод Като и Миуры, но включает предварительное размещение пробы фекалий на бумаге (лучше газетной) и надавливание на нее капроновой сеткой. Затем палочкой-аппликатором соскребают материал с верхней (!) поверхности сетки и полученный материал вносят на предметное стекло через специальный шаблон. Последний может быть из нержавеющей стали, пластика либо картона и представляет пластинку с прорезанным квадратным окошком. Шаблон следует тщательно заполнить и подровнять материал палочкой-аппликатором. Затем шаблон осторожно удаляют и пробу накрывают полоской целлофана, пропитанной раствором Като, и прокатывают валиком или пробкой (можно осторожно прижать к вертикальной гладкой поверхности). Далее проводят манипуляции, аналогичные таковым при исследованиях фекалий по Като и Миуре.

**Метод закручивания по С.С. Шульману.** Чаще всего применяют для обнаружения личинок устрицы кишечной. Для этого 2–3 г свежевыделенных фека-

лий переносят в стеклянный стакан, разводят изотоническим раствором натрия хлорида в соотношении 1:3 или 1:5 и перемешивают стеклянной палочкой, не касаясь стенок. Яйца и личинки гельминтов скапливаются в центре. После окончания перемешивания каплю суспензии быстро переносят на предметное стекло, закрывают ее покровным стеклом и исследуют под микроскопом.

#### *Качественные овоскопические методы с обогащением*

В основе методов обогащения лежит разность удельного веса яиц гельминтов и применяемого солевого раствора, что облегчает их обнаружение: если вес яиц больше удельного веса раствора, то яйца концентрируются в осадке, который исследуют (методы седиментации); если удельный вес раствора больше, то яйца всплывают на поверхность жидкости и тогда исследуют пленку (методы флотации). Седиментационные методы чаще применяют для обнаружения яиц трематод, тогда как флотационные методы оптимальны для обнаружения яиц кривоголовков, власоглава и карликового цепня.

#### *Методы флотации*

Основаны на внесении во взвесь фекалий химических веществ с более низким удельным весом, за счет чего происходит всплытие и концентрация яиц гельминтов на поверхности раствора. Флотационные растворы готовят из  $\text{NH}_3\text{NO}_3$ ,  $\text{NaNO}_3$ ,  $\text{NaCl}$  и других веществ.

**Метод Кофоида–Барбера в модификации Фюллеборна.** В качестве флотационного раствора используют насыщенный раствор натрия хлорида (400 г поваренной соли растворяют при кипячении в 1 л воды). Для анализа приблизительно 5 г фекалий вносят в высокой узкий стаканчик, содержащий флотационный раствор, и размешивают деревянной палочкой. Стаканчик накрывают предметным стеклом и добавляют флотационную жидкость до полного контакта раствора и предметного стекла. Через 1 ч предметное стекло снимают со стаканчика, переворачивают и исследуют под микроскопом (без покровного стекла) приставшую к нему пленку с яйцами гельминтов.

**Метод Е.В. Калантарян.** Основан на применении насыщенного раствора  $\text{NaNO}_3$  с относительной плотностью 1,38 (можно заменить на  $\text{NH}_3\text{NO}_3$ ). В результате яйца большинства гельминтов всплывают и их ищут в поверхностной пленке. Не следует долго держать материал (более 1–2 ч) в растворе, так как яйца некоторых гельминтов начинают набухать и оседают на дно. Также необходимо помнить, что яйца трематод и онкосферы тениид не всплывают и остаются в осадке.

#### *Методы седиментации*

Для осаждения и концентрации яиц гельминтов используют химические вещества с более низким удельным весом.

**Метод П.П. Горячева.** Применяют для поиска яиц кошачьей двуустки. Готовят насыщенный раствор  $\text{NaCl}$  и 70–100 мл наливают в цилиндр диаметром 2–3 см. В отдельном стакане в 20–25 мл воды тщательно размешивают 0,5 г испражнений, фильтруют через воронку с двумя слоями марли, осторожно насливая в цилиндр на солевой раствор, так, чтобы образовалось два четко разграниченных слоя. Через 2–3 ч верхний слой отсасывают пипеткой,

а оставшийся солевой раствор оставляют на 12–20 ч либо центрифугируют при 1500 оборотов в минуту. Каплю осадка переносят на предметное стекло, покрывают покровным стеклом и микроскопируют. В препарате, свободном от грубых примесей, на светлом фоне можно обнаружить мелкие яйца описторхиса (и других трематод). Следует отметить, что в диагностике описторхоза и клонорхоза предпочтительно применять методы Като и Калантарян как достаточно эффективные и технически более простые.

**Метод Красильникова.** Используют 1% раствор любого стирального порошка столько (то есть сколько растворится без образования осадка в 1 л водопроводной воды), поскольку под действием поверхностно-активных веществ детергентов яйца гельминтов высвобождаются из фекальных масс и концентрируются в осадке. В стеклянный стакан емкостью 30–50 мл наливают 20–30 мл раствора детергента, вносят небольшую порцию фекалий в соотношении 1:20, хорошо перемешивают и оставляют на сутки. За это время на дне образуется осадок, состоящий из нескольких слоев. Нижний образован грубыми тяжелыми частицами, средний — скоплением яиц гельминтов, верхний — серо-белыми хлопьями. Из среднего слоя пипеткой отбирают 2–3 капли осадка и переносят на предметное стекло. На одном стекле готовят 2 препарата, накрывают покровным стеклом и микроскопируют. Метод позволяет обнаружить яйца всех видов гельминтов, выделяемые с испражнениями.

**Метод Телеманна в модификации Мягавы.** Включает внесение 5 мл этилового эфира и 50% раствора соляной кислоты в посуду с 5 г фекалий. Полученную смесь процеживают в пробирку и центрифугируют. В пробирке над осадком, содержащим нерастворимые части фекалий и яйца гельминтов, образуется верхний слой, содержащий эфир с растворенными жирами, и нижний слой, содержащий соляную кислоту с денатурированными белками. Верхние слои из пробирки сливают, а к осадку добавляют воду и повторно центрифугируют. С помощью пипетки осадок со дна пробирки нанести на предметное стекло для микроскопического исследования.

Также вместо смеси эфира и соляной кислоты можно вносить смеси формальдегида (Формалина\*) и эфира либо уксусной кислоты и эфира.

В первом случае в градуированные центрифужные пробирки вносят 7 мл 10% раствора Формалина\* и образец фекалий (около 1 г, чтобы раствор в пробирке поднялся до 8 мл) и тщательно перемешивают при помощи стерильной палочки до образования однородной смеси. Затем смесь фильтруют через воронку с металлическим ситечком либо с двухслойным бинтом в другую центрифужную пробирку. При уменьшении объема фильтрата можно дополнительно сполоснуть 10% раствором Формалина\* воронку с бинтом, через который процеживали раствор. В пробирке объем смеси доводят до отметки 10 внесением 2 мл этилового эфира, закрывают пробкой и энергично встряхивают 30 с. Затем смесь центрифугируют 1 мин при 3000 оборотах в минуту либо 2 мин при 1500 оборотах в минуту.

После центрифугирования в пробирке образуется 4 слоя:

- эфир;
- «каловая пробка»;
- раствор Формалина\*;
- на дне осадок, содержащий яйца гельминтов.

После удаления верхних слоев осадок переносят на предметное стекло, накрывают покровным стеклом (избегая выступления жидкости за края стекла или затекания на покровное стекло) и микроскопируют. Во втором случае вместо Формалина\* используют 5% водный раствор уксусной кислоты.

#### *Количественные копроовоскопические методы*

Для более точного результата в препаратах, приготовленных различными методами флотации или осаждения, рекомендуют подсчитывать число яиц при условии постоянного использования равной навески фекалий и посуды одного объема. Количественный анализ свидетельствует об интенсивности инвазии и позволяет судить об эффективности лечения гельминтозов.

**Количественный метод Столла** проводят с использованием градуированной колбы, в которую добавляют заданный объем децинормального раствора едкого натра и количество фекалий, и тщательно перемешивают в течение 1 мин. После чего с помощью пипетки на предметное стекло с морфометрической сеткой наносят определенный объем смеси. Препарат накрывают покровным стеклом и под микроскопом подсчитывают яйца гельминтов в данном объеме смеси.

#### *Ларвоскопические методы*

**Метод Бермана на обнаружение личинок нематод в фекалиях.** Обычно применяют для диагностики стронгилоидоза. Метод основан на положительном термотаксисе и гидротаксисе личинок. Для анализа пробу свежевыделенных фекалий (20–50 г) помещают на металлической сетке в стеклянную воронку, на нижний конец которой надевают резиновую трубку с зажимом. Воронку наполняют теплой водой (45–50 °С) таким образом, чтобы нижняя часть сетки с фекалиями была погружена в воду. Личинки активно перемещаются в теплую воду (термотропность) и концентрируются в нижней части воронки, над зажимом. Через 3–4 ч зажим на резиновой трубке открывают, а жидкость спускают в центрифужную пробирку. После центрифугирования надосадочную жидкость декантируют, а осадок исследуют на предметном стекле под микроскопом.

**Метод Харады–Мори на обнаружение личинок нематод в фекалиях культивированием на фильтровальной бумаге.** Чаще всего применяют для диагностики анкилостомидозов. На полоску фильтровальной бумаги (16×3,5 см) наносят мазок свежевыделенных фекалий, оставляя края свободными. Полоску помещают в цилиндр с водой так, чтобы в нее погрузился нижний конец бумаги (без фекалий), закрывают полиэтиленовой пленкой и ставят в термостат при 28 °С на 5–6 дней. Развившиеся из яиц личинки спускаются по бумаге на дно цилиндра. Для безопасности персонала при оценке результатов исследования целесообразно личинки предварительно убить, поместив цилиндр в водяную баню при температуре 50 °С на 15 мин. После чего осадок исследуют под микроскопом.

Также исследование фекалий на наличие живых личинок, в частности угрицы кишечной, можно проводить методом закручивания по Е.С. Шульману (см. выше) или обнаруживать их при микроскопировании больших нативных мазков на стекле.

### *Исследование перианальных соскобов*

Проводят для выявления яиц яйца остриц и онкосферы тениид, находящихся на перианальных складках. Перианальные соскобы предпочтительно отбирать вечером, через 1–1,5 ч после того, как пациент лег спать, или утром до совершения туалета.

**Метод ватных тампонов по Кеворковой.** Пациентам на дом выдают пробирку с ватным тампоном на стеклянной или деревянной палочке. Утром пациент протирает перианальные складки тампоном, смоченным кипяченой водой, и помещает его в пробирку с небольшим количеством воды. В лаборатории тампоны прополаскивают в той же пробирке с новой порцией воды и осадок исследуют после центрифугирования.

**Метод ватных тампонов по Торгушину.** Применяют значительно реже, так как часть яиц остается на ватном тампоне, что неудобно при массовых обследованиях. Используют ватные тампоны, смоченные в растворе глицерола. Тампоном протирают перианальные складки и снова помещают его в пробирку. В лаборатории на предметное стекло помещают каплю глицерола и, слегка ударяя по предметному стеклу, обмывают тампон в капле глицерола. Полученный препарат микроскопируют без покровного стекла.

**Метод перианального соскоба липкой лентой по Грэму.** Полоску полиэтиленовой прозрачной пленки с липким слоем (8–10 см длиной) плотно прижимают липкой поверхностью к анусу и перианальным складкам и затем наклеивают на предметное стекло для последующей микроскопии.

При массовых обследованиях, когда соскобы берут в детских или других учреждениях, спичкой, срезанной наискось и смоченной в капле кипяченой воды, делают соскоб со слизистой оболочки ануса и перианальных складок. Собранную на конце спички слизь помещают в каплю жидкости на предметном стекле и после подсыхания капли покрывают другим предметным стеклом и доставляют в лабораторию для микроскопии.

Для исследования ректальной слизи используют специальный прибор — трубочку Шахматова или Циманна, с помощью которой берут слизь из прямой кишки и исследуют мазки под микроскопом.

## **2.2. МИКРОСКОПИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ДУОДЕНАЛЬНОГО СОДЕРЖИМОГО**

Исследование дуоденального содержимого проводят для выявления яиц описторхисов, фасциол, клонорхисов, дикроцелий и личинок трихостронгилид, стронгилоидов и анкилостомид, паразитирующих в двенадцатиперстной кишке, желчном пузыре, в желчевыводящих путях и протоках поджелудочной железы. Полученный образец разделяют на две части.

- Первую наливают в чашку Петри тонким слоем и изучают под лупой либо готовят нативный мазок на предметном стекле для микроскопирования.
- К другой части дуоденальной жидкости добавляют равный объем серного эфира и центрифугируют не менее 20 мин при 1500–2000 оборотов в минуту. Полученный осадок переносят пипеткой на предметное стекло и исследуют под микроскопом.

### 2.3. МИКРОСКОПИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ МОКРОТЫ

В мокроте могут быть выявлены яйца парагонимуса, томинкса, шистосом, личиночные стадии аскарид, анкилостомид, стронгилоидов, мигрирующие через легкие, а также сколексы эхинококка и альвеококка (при поражении легких и прорыве пузырей в бронхи). Мокроту вместе с отделяемым носоглотки собирают в стерильную стеклянную посуду с крышечкой и исследуют сразу после доставки в лабораторию. Образцы тщательно просматривают невооруженным глазом или под лупой, поскольку таким способом можно обнаружить скопления яиц парагонимуса, имеющих вид желтоватых комочков. Затем с помощью пипетки мокроту переносят на предметное стекло и готовят нативный мазок для микроскопирования. Часть мокроты наливают в центрифужные пробирки, центрифугируют 3–5 мин при 1500 оборотах в минуту и полученный осадок исследуют под микроскопом.

### 2.4. МИКРОСКОПИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ МОЧИ

При исследовании мочи обычно применяют методы концентрации и фильтрации для выявления яиц и личинок возбудителя мочевого шистосомоза (*Schistosoma haematobium*) и свайника-великана (*Dioctophyme renale*). Следует помнить, что в моче могут также присутствовать яйца других гельминтов, попадающих в мочу с промежуточной и наружных половых органов. Известно, что с мочой яйца шистосом выделяются наиболее интенсивно около полудня; однако для их обнаружения обычно исследуют всю суточную порцию мочи. При невозможности забора мочи проводят с 10 до 14 ч.

**Метод концентрации** является стандартным исследованием в комплексе диагностики мочевого шистосомоза. Всю разовую порцию мочи отстаивают в высоких цилиндрах в течение 30–60 мин и сливают, оставляя 10–15 мл на дне. Затем оставшуюся часть мочи переливают в пробирки и центрифугируют 5 мин при 1500 оборотов в минуту. Полученный осадок переносят пипеткой на предметное стекло и микроскопируют в поисках яиц гельминта в слегка затемненном поле зрения. Ввиду неравномерности выделения яиц с мочой необходимы повторные анализы. Метод весьма эффективен и для диагностики диоктофимоза.

Также метод концентрации применяют для выявления мирацидиев *S. haematobium*. Для этого осадок мочи, полученный после центрифугирования, переливают в зачерненную колбу, к верхней части которой припаяна прозрачная стеклянная трубка. В колбу добавляют кипяченую хлорированную воду и помещают на 1–2 ч в термостат при 25–30 °С. Развившиеся из яиц мирацидии видны невооруженным глазом как быстродвигающиеся точки в проходящем свете, но лучше воспользоваться лупой.

**Метод фильтрации.** Также считают стандартным диагностическим приемом в лабораторном распознавании мочевого шистосомоза. Для этого все порции суточной мочи смешивают с равным количеством детергента (типола) и фильтруют под вакуумом через фильтровальную бумагу либо используют

нейлоновые или поликарбонатные фильтры. При микроскопии на фильтровальной бумаге можно обнаружить яйца и личинки гельминтов.

Для выявления личинок кровяной двуустки мочу центрифугируют, так же как и для обнаружения яиц шистосом. К осадку добавляют кипяченую нехлорированную воду и пробу выдерживают 1 ч при 30 °С. При этом из яиц вылупятся личинки — мирацидии, движения которых хорошо видны в лупу при проходящем свете. Иногда прибегают к биопсии патологически измененной слизистой оболочки мочевого пузыря. Биоптат раздавливают в капле глицерола между предметными стеклами и исследуют под микроскопом.

У детей, инвазированных *S. haematobium*, почти всегда присутствует кровь в моче, наличие которой можно определить обнаружением эритроцитов при микроскопии либо с помощью полосок с химическими реактивами.

## 2.5. МИКРОСКОПИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ КОЖНОГО ЭПИДЕРМИСА

На практике наиболее часто применяют два метода, используемые для диагностики онхоцеркоза, кожного дипеталонематоза (стрептоцеркоза):

- исследование нативного препарата;
- метод «обогащенного» препарата.

Исследуют биоптаты кожи либо фрагменты эпидермиса, полученные скарификацией. Образцы отбирают из области бедра, икр, ягодичцы либо на уровне дельтовидной мышцы и помещают в стерильную стеклянную посуду (можно чашки Петри) с изотоническим раствором натрия хлорида.

Для получения биоптата и приготовления **нативного препарата** кончиком иглы приподнимают эпидермис кожи и лезвием бритвы бескровно, соблюдая правила асептики, срезают фрагмент диаметром 2–3 мм. Образец микроскопируют на предметном стекле в капле физиологического раствора. При положительном результате препараты после подсушивания фиксируют в метаноле и окрашивают по Романовскому–Гимзе.

**Метод «обогащенного» препарата** предлагает использование биоптатов, помещенных в пробирку с изотоническим раствором натрия хлорида, содержащим коллагеназу. Образец термостатируют при 24–37 °С. Через 24–36 ч надосадочную жидкость осторожно сливают, а осадок переносят на предметное стекло и микроскопируют.

## 2.6. МИКРОСКОПИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ КРОВИ

В крови можно выявить микрофилярии и мигрирующие личинки нематод. При проведении исследований отбирают каплю крови из пальца и наносят на предметное стекло, в центр квадрата, окруженного валиком из вазелина, и накрывают покровным стеклом. При микроскопии обнаруживают подвижные микрофилярии. Они сохраняют подвижность в течение 6 ч. В высушенном препарате их можно различить под микроскопом в течение 1 мес. Для идентификации видов микрофилярий готовят окрашенные мазки. Для этого мазки кро-

ви высушивают, гемолизируют и окрашивают по Романовскому–Гимзе, Райту, Цилю–Нильсену, Лейшмену, Папаниколау и др.

Метод Нотта в модификации Маркелла и Фоге. В центрифужную пробирку с кровью добавляют 1% уксусной кислоты и центрифугируют в течение 2 мин при 1500 оборотов в минуту. Осадок наносят на предметные стекла и исследуют под микроскопом. Дополнительно препараты можно окрашивать по Романовскому–Гимзе или другими методами.

**Фильтрационный метод Белла.** Используют для количественного подсчета микрофилярий в крови. Для этого через воронку с помощью мембранных фильтров с величиной пор от 0,8 до 5 мкм фильтруют гемолизованную кровь. Фильтр фиксируют в кипящей дистиллированной воде и окрашивают по Романовскому–Гимзе либо горячим гематоксилином Эрлиха. Окрашенный фильтр высушивают в эксикаторе, наносят каплю иммерсионного масла и микроскопируют под покровным стеклом.

## 2.7. МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ БИПСИЙНОГО МАТЕРИАЛА

### 2.7.1. Ларвоскопическое исследование мышечной ткани на трихинеллез

Для диагностики трихинеллеза используют два метода:

- компрессионный трихинеллоскопии;
- переваривания в искусственном желудочном соке.

Материалом для исследования выступают различные образцы поперечно-полосатой мышечной ткани, кроме миокарда.

**Компрессионный метод.** Из каждой пробы мышц (двуглавой или икроножной мышцы) ножницами делают срезы строго вдоль мышечных волокон размером 1–1,5 см. Всего из разных участков пробы делают 24 среза, а при отрицательных результатах в 3–4 раза больше. Биоптаты расщепляют на волокна препаровальными иглами и сдавливают между двумя предметными стеклами в капле глицерола до толщины папиросной бумаги. Микроскопируют с помощью стереоскопического микроскопа МБС. Таким способом можно исследовать несколько образцов, помещая срезы на большое предметное стекло на значительном расстоянии друг от друга, чтобы во время сдавливания они не слипались. Затем накрывают сверху покровным стеклом меньших размеров и сдавливают.

В ветеринарно-санитарной практике материалом для исследования туш свиней служат ножки диафрагмы, язык и жевательные мышцы. Для этого применяют стеклянный компрессорий, для исследования в специальных трихинеллоскопах. При проведении исследования образец помещают на отдельный квадрат нижнего стекла компрессория (всего в нем 24 квадрата) и сдавливают верхним стеклом, завинчивая закрепляющие винты.

Эффективность метода снижается, если были сделаны толстые срезы либо биоптаты подсохли, в срезах присутствуют включения жира, а также если биоптаты были заранее зафиксированы Формалином\* либо личинки находятся в обызвествленных капсулах. В подобных ситуациях биоптаты помещают в 5%

раствор КОН или NaOH и выдерживают 1 ч при комнатной температуре или 10 мин в термостате при температуре 45 °С. Если личинки находятся в обызвествленных капсулах (и, соответственно, не видны), то для растворения известки биоптаты предварительно помещают в 5–10% раствор соляной кислоты на 1–2 ч, затем переносят в глицерол или молочную кислоту для просветления.

**Метод предварительного переваривания по Бахманну.** Биоптаты помещают в искусственный желудочный сок (0,5 г пепсина, 0,7 мл концентрированной соляной кислоты и 100 мл воды) в соотношении 1:10 и на 16–18 ч помещают в термостат при 37 °С, периодически помешивая стеклянной палочкой. Затем всю массу переносят в аппарат Берманна, на сито из мельничного газа № 26, после фильтрации через 1,5–2 ч все личинки оседают на дно пробирки, а надосадочный слой декантируют. Осадок переносят в чашку Петри или на предметные стекла и микроскопируют под стереоскопическим микроскопом МБС. Если личинки находятся в обызвествленных капсулах, их предварительно декальцинируют в 5% растворах соляной, азотной или серной кислот.

Процесс можно ускорить, предварительно изготовив фарш из исследуемого мяса. Фарш помещают в пробирку с желудочным соком в соотношении 1:25 или 1:50 и термостатируют 3,5 ч при 42–47 °С. Затем все процедуры проводят согласно вышеописанному методу.

Также непереваренные мышечные волокна можно окрасить 0,25% раствором бриллиантового зеленого, что хорошо визуализирует недекапсулированные личинки трихинелл.

**Биопроба.** Фрагменты исследуемых мышц скармливают лабораторным животным (мышам или крысам). Через 2–3 дня в дуоденальном содержимом животных можно обнаружить половозрелых трихинелл, а через 2–3 нед в мышцах диафрагмы и языка появляются личинки.

**Гистологический метод.** Образцы скелетных мышц фиксируют в жидкости Буэна, Ценкера или других, готовят гистологические срезы и окрашивают гематоксилином Делафильда.

Для выявления цистицерков биоптаты мышц или других тканей осматривают невооруженным глазом. При обнаружении беловатых полупрозрачных пузырьков размером 1–2 см их осторожно выделяют и раздавливают между двумя предметными стеклами в капле глицерола и исследуют под микроскопом. Обызвествленных цистицерков предварительно декальцинируют в 4% растворе азотной кислоты.

### 2.7.2. Выявление яиц шистосом в слизистых оболочках

При обнаружении участков видимого поражения во время эндоскопического исследования тощей или прямой кишки отбирают биопсийный материал. При мочеполовом шистосоматозе диагноз основывают на результатах гистологического исследования эндовезикальной биопсии, а при гепатолиенальной форме шистосоматоза — пункционной биопсии печени. При поражении шистосомами женских половых путей для диагностики используют биопсийный материал слизистой оболочки шейки матки. Биоптаты раздавливают между двумя предметными стеклами и исследуют под микроскопом. Возможно приго-

товление гистологических препаратов, окрашенных по Романовскому–Гимзе, Райту, Цилю–Нильсену, Лейшмену, Папаниколау и др.

### 2.7.3. Исследование содержимого абсцессов и пунктатов

В содержимом абсцессов и кист можно обнаружить гельминтов, их фрагменты, личинки и яйца (эхинококки, альвеококки, спарганумы, цистицерки, дифиллярии, аскариды, токсокары, парагонимусы и др.). Отобранные образцы разводят изотоническим раствором натрия хлорида в соотношении 1:10 и центрифугируют при 1500 оборотах в минуту, надосадочную жидкость удаляют и исследуют осадок на наличие сколексов и крючьев и/или готовят гистологические препараты, окрашенные карболовым фуксином Циля.

## 2.8. МЕТОДЫ ИММУНОДИАГНОСТИКИ ГЕЛЬМИНТОЗОВ

Подобные исследования применяют при гельминтозах, чьи возбудители либо сами обитают в тканях, либо в ходе своего развития циркулируют в крови или разносятся кровотоком во внутренние органы хозяина. Их метаболиты индуцируют развитие разных форм иммунного ответа хозяина и с помощью специальных наборов химических реагентов и препаратов-маркеров в крови инвазированных лиц пытаются обнаружить антигены определенных паразитов и антитела к ним. Следует отметить, что выявление в крови антител к антигенам некоторых гельминтов, особенно нематод, актуально только в первые 1–2 мес после инвазии, когда гельминты пребывают в личиночной стадии. На более поздних сроках антитела исчезают из системного кровотока, сосредотачиваются в просвете кишечника и вырабатываются уже непосредственно в кишечной стенке. При методы выявления антител в просвете пищеварительного тракта для диагностики кишечных гельминтозов в настоящее время отсутствуют. Иммунологические методы нашли применение в диагностике аскаридоза, трихинеллеза, филяриатозов, шистосоматозов, эхинококкоза и альвеококкоза, цистицеркоза, парагонимоза, симптомокомплекса «блуждающей личинки» (*larva migrans*), что характерно для токсокароза, ангиостронгиленоза и некоторых других.

### 2.8.1. Серологические реакции

В лабораторной практике для определения антител наиболее часто применяют следующие реакции:

- преципитации;
- агглютинации;
- связывания комплемента;
- иммунофлюоресценции.

Обычно антигены для их постановки готовят из личинок и половозрелых гельминтов, при этом фракционированные антигены обладают обычно более высокой специфичностью. В то же время следует помнить, что отсутствие желаемой специфичности большинства серологических реакций связано с хи-

мической сложностью применяемых антигенов, а их состав зависит не только от вида, но и от стадии развития, так как, проходя сложный цикл развития от яйца до взрослой особи, гельминты часто его меняют. Кроме того, в большинстве иммунодиагностических реакций применяют соматические антигены, а в организме хозяина антитела вырабатываются в основном на метаболиты и секреты гельминта. Также следует помнить и о наличии перекрестных реакций, что обусловлено как неспецифической сенсibilизацией организма, так и сходством некоторых антигенов трематод, простейших и человека.

**Реакция микропреципитации на живых личинках.** Применяют для диагностики нематодозов (преимагинальной фазы аскаридоза, анкилостомидозов, трихинеллеза). Личинки гельминтов помещают в лунку стерильного предметного стекла, добавляют 2–3 капли сыворотки крови пациента, накрывают стерильным покровным стеклом и помещают во влажную камеру при 37 °С. При положительном результате через 1–2 дня вокруг ротового и анального отверстий личинок появляется серовато-белый, опалесцирующий преципитат. Реакция становится положительной через 5–10 сут после инвазии и сохраняется в течение 90–100 дней.

**Реакция кольцепреципитации по В.П. Пашуку.** Применяют для диагностики трихинеллеза. Антигеном служит экстракт порошка из высушенных личинок. В лабораторные пробирки наливают по 0,1 мл раствора антигена с возрастающими разведениями, после чего осторожно наслаивают равное количество сыворотки крови пациента так, чтобы жидкости не смешивались. Пробирки выдерживают 30 мин при 37 °С, а затем еще 30 мин при комнатной температуре. При положительной реакции на границе соприкосновения антигена и сыворотки появляется беловатое нежное кольцо. Положительную реакцию выявляют на 2–3-й неделе заболевания.

**Реакция преципитации в геле по Оухтерлоню.** Применяют для диагностики ранней фазы описторхоза. Антигеном выступает экстракт гомогената свежемороженых половозрелых гельминтов. Для постановки реакции расплавленный агарозный гель тонким слоем наслаивают на предметное стекло и после затвердевания вырезают в нем лунки. В лунки геля раздельно помещают антиген и сыворотку больного, которые диффундируют навстречу друг другу. В месте встречи в эквивалентных соотношениях образуется преципитат в виде белой полосы.

**Реакция латекс-агглютинации по В.И. Зорихиной.** Применяют для серологической диагностики эхинококкоза и альвеококкоза предложена. Используют антиген из жидкости эхинококковых пузырей, адсорбированный на латексных частицах. Сыворотку пациента в лабораторных пробирках разводят боратно-солевым буфером в соотношении от 1:4 до 1:128. К каждому разведению сыворотки добавляют равный объем антигена, жидкости тщательно перемешивают. Сначала пробирки 3 ч инкубируют при 37 °С, а затем 18 ч при 4 °С и центрифугируют 3–5 мин при 2000 оборотов в минуту. Реакцию оценивают по цвету надосадочной жидкости и количеству осадка. Положительную реакцию характеризуют прозрачной надосадочной жидкостью и выраженным осадком.

Также для диагностики эхинококкоза и альвеококкоза Л.Н. Степанковской разработана **реакции непрямой гемагглютинации (РНГА)** с сенсibilизированными эхинококковой жидкостью эритроцитов барана, а Л.М. Коноваловой

предложена аналогичная реакция для диагностики цистицеркоза мозга с применением эритроцитов барана, сенсibilизированных экстрактом гомогената свежесзамороженных цистицерков свиного цепня.

Для диагностики трихинеллеза и цистицеркоза разработаны **реакции связывания комплемента**, но все эти методы применяют сравнительно редко. Тем не менее все эти методы особо ценны, если наличие паразита в организме другими доступными путями доказать не удастся. Однако следует помнить, что результаты серологических реакций не выступают абсолютным показателем наличия или отсутствия паразита. Эффективность иммунодиагностики зависит не только от чувствительности и специфичности используемых тестов, но и от иммунного статуса больного, а также степени развития патологического процесса. В ранний период развития инвазии титры антител бывают невысокими, а их синтез наиболее выражен у инвазированных с жизнеспособными ларвоцистами при локализации процесса в печени, множественном поражении брюшной полости и сочетанных локализациях. Низкие титры могут быть при легочной локализации, обызвествлении оболочек ларвоцист и гибели паразита, а также в поздней терминальной стадии, что обусловлено как иммунным статусом пациента, так и специфичностью самих реакций.

**Иммуноферментный анализ.** В настоящее время существенным дополнением к вышеуказанным методам считают определение в крови методом иммуноферментного анализа (ИФА) специфических антител к антигенам паразитов. В ряде случаев ИФА полностью заменяет классические паразитологические методы, основанные на обнаружении взрослых паразитов, их яиц в экскретах больных или личинок в биоптатах органов и тканей. Как было указано выше, эффективность классических методов зависит от интенсивности инвазии, время развития гельминта может быть достаточно продолжительным, и в подобных ситуациях распознавание инвазии возможно только выявлением гельминтов или проведением иммунных реакций к их антигенам. Высокая чувствительность ИФА позволяет решить эти задачи, так как при контакте с личинками паразита количество антигена, необходимое для выработки антител, чрезвычайно мало. Кроме того, ИФА удобен для массового обследования населения в очагах гельминтозов, поскольку позволяет быстро установить группы инвазированных лиц для их дальнейшего детального обследования и постановки окончательного диагноза. Метод ИФА широко используют в диагностике гельминтозов, вызванных представителями родов *Opistorchis*, *Ascaris* (и близким к ним), *Toxocara*, *Trichinella*, *Echinococcus* и др.

## 2.9. МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ ГЕЛЬМИНТОЗОВ

В настоящее время среди молекулярно-генетических методов диагностики гельминтозов наиболее широкое применение получила **полимеразная цепная реакция (ПЦР)**, которая может быть использована не только в диагностике гельминтозов, но и для экологического мониторинга внешней среды, например, определения географических границ ареала того или иного гельминтоза либо природного источника инфекции. После внедрения в практи-

ку лабораторной диагностики в течение 80–90 гг. XX в. ПЦР претерпела ряд модификаций, что привело к появлению более эффективных мультиплексной ПЦР и ПЦР в реальном времени, что резко увеличило возможности диагностики глистных инвазий. В частности, ПЦР в реальном времени способна обнаруживать присутствие яиц свиного цепня в очень низкой численности (5 яиц в 1 г стула). В свою очередь, мультиплексная ПЦР с использованием различных флюорофоров позволяет дифференцировать генотипы *Echinococcus granulosus*, что исключительно важно как с клинической, так и с эпидемиологической точек зрения. Возможность с помощью мультиплексной ПЦР дифференцировать больше, чем одну последовательность ДНК путем использования множественных пар праймеров и продукции ампликонов (продукт ПЦР) различных размеров, позволяет выявлять, количественно определять численность яиц и дифференцировать *Schistosoma mansonii*, *S. haematobium*, а также различные тенииды цепней (*Taenia asiatica*, *T. saginata* и *T. solium*) и идентифицировать *Echinococcus multilocularis*.

Относительно новым считают **метод петлевой изотермической амплификации** (LAMP-метод, от англ. Loop-mediated Isothermal Amplification), использующий изотермальные условия для амплификации ДНК. Метод обладает высокой чувствительностью и специфичностью вследствие необходимости использования четырех специфических праймеров, что дает значительное преимущество метода петлевой изотермической амплификации по сравнению с ПЦР в отношении не только чувствительности и специфичности, но и простоте применения и скорости получения результата. К примеру, при сравнении его эффективности с таковой у мультиплексной ПЦР в индикации яиц *T. saginata*, *T. solium* и *T. asiatica* в фекалиях чувствительность обоих методов составила соответственно 88,4 и 37,2%. В настоящее время метод петлевой изотермической амплификации широко используют для экспресс-диагностики и дифференцировки в различных секретах и экскретах фасциолезов, шистосомозов, тениид, парагонимоза, токсокароза и др. Он также эффективен в выявлении и дифференцировке яиц *Toxocara canis* и *T. mystax* в почве.

## 2.10. КОЖНО-АЛЛЕРГИЧЕСКИЕ ПРОБЫ

Применяют для установления факта сенсибилизации организма метаболитами гельминта. Используют белковые экстракты различных стадий развития червей. Обычно проводят постановку прямых внутрикожных проб, позволяющих распознать инвазию через появление реакций, развивающихся из-за повышенной чувствительности к определенному веществу.

**Реакция Казони на эхинококкоз и альвеококкоз.** Самый распространенный тест. Для пробы используют жидкость из эхинококкового пузыря. Реакцию оценивают через 30 мин (ранняя реакция) и через 24 ч (поздняя реакция) после введения антигена. При положительной реакции в месте введения антигена формируется напряженная папула с неровными краями. Вокруг папулы возникают отек и гиперемия. Реакция остается положительной в течение длительного времени после удаления паразита и не информативна для выявления рецидивов.

## 2.11. МЕТОДЫ САНИТАРНО-ГЕЛЬМИНТОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ОБЪЕКТОВ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ НА НАЛИЧИЕ ЯИЦ И ЛИЧИНОК ГЕЛЬМИНТОВ

Для оценки эпидемиологической обстановки в регионе учитывают не только степень контаминации объектов окружающей среды числом обнаруженных яиц и личинок гельминтов, но и их жизнеспособность и инвазионность.

### 2.11.1. Исследования воды

Исследуют воду рек, морей, прудов, купальных бассейнов, водопровода и канализационных стоков. Для одного исследования требуется 10–25 л воды и около 5 л канализационных стоков.

#### *Исследование питьевой воды и воды из поверхностных водоемов на яйца гельминтов*

Пробы воды могут быть доставлены в лабораторию без обработки или в целях облегчения их транспортировки после предварительной обработки. Для этого в пробу можно добавить коагулянт ( $\text{NH}_4\text{SO}_4$ ,  $\text{FeSO}_4$  или  $\text{CuSO}_4$  в концентрации 0,1–0,3 г/л) и тщательно перемешать. После отстаивания в течение 1–2 ч надосадочную жидкость удаляют, а осадок переносят в сосуды емкостью 1 л и доставляют в лабораторию. Также можно применить метод фильтрации через мембранные фильтры с диаметром пор 3,0–5,0 мкм. Для этого перед началом фильтрации последние кипятят 10 мин в дистиллированной воде, а затем исследуемый объем воды пропускают через мембранные фильтры. По мере замедления процесса фильтрации из-за загрязнения фильтра его заменяют новым, а использованные фильтры с осадком чистым пинцетом помещают в широкогорлую емкость, заливают 30–50 мл исследуемой воды и направляют в лабораторию.

**Исследование воды после предварительной фильтрации.** Каждый фильтр погружают в чашку Петри с дистиллированной водой и, придерживая пинцетом фильтр, осторожно смывают осадок чистой мягкой кисточкой, затем фильтр еще раз прополаскивают в другой порции дистиллированной воды. После отмывки всех фильтров кисточку также тщательно прополаскивают в 5–10 мл дистиллированной воды. Весь объем полученного смыва разливают в центрифужные пробирки емкостью 10 мл и отмывают 5 мин при 1500 оборотов в минуту. Надосадочную жидкость сливают, а к осадку добавляют 3 мл какого-либо флотанта ( $\text{NH}_4\text{SO}_4$ ,  $\text{FeSO}_4$  или раствора гипосульфита натрия), тщательно перемешивают чистой стеклянной палочкой и центрифугируют 5 мин при 2000 оборотах в минуту, после чего надосадочную жидкость переносят в центрифужную пробирку и разбавляют дистиллятом не менее чем в 4 раза. Затем отмывают еще раз в прежнем режиме, удаляют надосадочную жидкость и из осадка готовят препараты на предметных стеклах. Готовые препараты накрывают покровными стеклами и микроскопируют весь объем полученного осадка.

**Исследование воды после предварительной коагуляции.** Полученную после предварительной коагуляции пробу вновь отстаивают 1–2 ч, надосадочную жидкость удаляют. Осадок переносят в центрифужные пробирки объемом 10–50 мл (в зависимости от объема осадка) и центрифугируют 5 мин при 1500 оборотах в минуту. Надосадочную жидкость удаляют, а к осадку добавляют 3 мл 1% раствора соляной кислоты для растворения хлопьев коагулянта, перемешивают и снова центрифугируют в том же режиме. Надосадочную жидкость удаляют и из осадка готовят препараты на предметных стеклах. Готовые препараты накрывают покровными стеклами и микроскопируют весь объем полученного осадка.

#### *Исследование сточных вод на яйца гельминтов*

Пробы отбирают на этапах очистки и при выходе с очистных сооружений. Количество сточных вод на одну пробу должно быть не менее 3 л после механической очистки и 10 л во всех остальных случаях. Отдельные порции сточных вод сливают в пластиковые или стеклянные емкости соответствующего объема и доставляют в лабораторию, где их хранят в прохладном месте не более суток.

**Метод Н.А. Романенко.** Один литр жидкости наливают в стеклянный цилиндр (1200–1500 мл) и для осаждения взвешенных частиц добавляют 0,4–0,6 г  $Al_2(SO_4)_3$  или  $FeCl_2$  и тщательно размешивают. Полное осветление стоков наступает через 40–50 мин. Затем надосадок удаляют, а осадок помещают в пробирки объемом 100–250 мл и центрифугируют 3 мин при 1000 оборотах в минуту. Надосадочную жидкость сливают, а для растворения осадка добавляют 1–2 мл 3% соляной кислоты (для растворения хлопьев коагулянта), а затем 150 мл насыщенного раствора  $Na_2SO_4$  и дают отстояться. Осадок переносят на предметное стекло и микроскопируют.

#### *Исследование осадков сточных вод и донных отложений на яйца гельминтов*

**Метод Н.А. Романенко.** Из объединенной пробы осадка сточных вод отбирают 4 навески по 25 г, помещают в центрифужные пробирки объемом 250 мл, добавляют 150 мл чистой воды и тщательно перемешивают стеклянной палочкой. Смесь центрифугируют 5 мин при 1000 оборотах в минуту, надосадочную жидкость декантируют, а к осадку доливают 150 мл чистой воды. Подобное отмывание проводят 3–5 раз, до получения прозрачной надосадочной жидкости. Затем к промытому осадку треть объема пробирки насыщенного раствора  $NaNO_3$  тщательно размешивают и снова центрифугируют. После чего пробирку устанавливают в штатив, доливают раствор соли  $NaNO_3$ , так, чтобы уровень смеси не доходил на 2–3 мм до краев пробирки и накрывают предметными стеклами. Затем в зазор между верхним мениском смеси и предметным стеклом пипеткой доливают раствор  $NaNO_3$  до соприкосновения с нижней стороной стекла. Через 20–25 мин стекло снимают, переворачивают нижней поверхностью вверх и на образовавшуюся поверхностную пленку наносят 1–2 капли 30% раствора глицерола, накрывают гидрофильным целлофаном и микроскопируют. Для оценки результатов число яиц, обнаруженных в четырех порциях пробы, умножают на 10, получая показатель содержания яиц.

## 2.11.2. Исследование почвы

Состояние почвы оценивают на территории расположения детских, учебных и лечебных учреждений, игровых площадок, мусорных свалок и других объектов с поверхности (1–3 см). На огородах, в садах, на полях орошения — с поверхности и с глубины 10–20 см. С каждого исследуемого объекта отбирают пробу общей массой 200 г, состоящую из 10 точечных проб (по 20 г каждая). Точечные пробы отбирают с учетом того, что каждая проба должна представлять часть почвы, типичной для горизонтов или слоев данного типа. Пробы отбирают ножом, совком или шпателем, послойно, а затем помещают в контейнеры с крышками или пластиковые пакеты и маркируют с указанием места отбора, даты, глубины, характера исследуемого участка (в тени или на солнце, состав почвы, наличие растительности и т.д.). Количество и площадь пробных участков на обследуемой территории устанавливают с учетом эпидемиологической значимости объекта и его общей площади. Периодичность исследования почвы зависит от эпидемиологической значимости объекта. Гельминтологическое исследование почвы по возможности желательно проводить в день поступления в лабораторию. В противном случае их хранят в холодильнике при 4–5 °С и без обработки почву можно хранить около 1 мес, регулярно (раз в неделю) увлажняя и аэрируя (рыхлением) для предотвращения пересыхания и развития личинок. Если пробы необходимо хранить более длительное время, используют консерванты — жидкость Барбагалло или 3% раствор соляной кислоты. Для этого образец помещают в стеклянный сосуд, добавляют консервант и хранят в холодильнике. Перед началом исследования объединенную пробу очищают от корней растений, мелких камней, насекомых и прочего, растирают в ступке фарфоровым пестиком и просеивают через сито с диаметром ячеек 1 мм.

### *Исследование почвы на яйца гельминтов*

**Метод Н.А. Романенко.** Из объединенной пробы отбирают 4 порции по 25 г, помещают их в центрифужные пробирки емкостью 250 мл, заливают 3% раствором NaOH или KOH в соотношении 1:1, тщательно размешивают и отстаивают в течение получаса. Затем центрифугируют 5 мин при 800 оборотах в минуту. Надосадочную жидкость сливают, а почву промывают водой (от 1 до 5 раз в зависимости от типа почвы — чем она «тяжелее», тем более ее промывают) до получения прозрачной надосадочной жидкости. Затем добавляют 1/3 объема пробирки насыщенного раствора  $\text{NaNO}_3$ , тщательно размешивают и снова центрифугируют. После чего пробирку устанавливают в штатив, доливают раствор соли  $\text{NaNO}_3$  так, чтобы уровень смеси не доходил на 2–3 мм до краев пробирки и накрывают предметными стеклами. Затем в зазор между верхним мениском смеси и предметным стеклом пипеткой доливают раствор  $\text{NaNO}_3$  до соприкосновения с нижней стороной стекла. Через 20–25 мин стекло снимают, переворачивают нижней поверхностью вверх и на образовавшуюся поверхностную пленку наносят 1–2 капли 30% раствора глицерола, накрывают гидрофильным целлофаном и микроскопируют. Для оценки результатов число яиц, обнаруженных в четырех порциях пробы, умножают на 10, получая показатель содержания яиц в 1 кг исследуемой почвы.

**Метод З.Г. Васильковой и В.А. Гефгер.** Одновременно проводят обработку почвы из четырех проб. Из каждой объединенной пробы отбирают 50 г почвы и помещают в большую центрифужную пробирку емкостью 250 мл. Навески заливают 3% раствором NaOH или KOH либо 1% раствором стирального порошка без биодобавок в соотношении 1:2 и выдерживают в течение 60 мин для размягчения почвы. Смесь тщательно перемешивают 5 мин и затем центрифугируют 5 мин при 800–1000 оборотах в минуту. Надосадочную жидкость сливают, а почву промывают водой (от 1 до 5 раз в зависимости от типа почвы — чем она «тяжелее», тем более ее промывают) до получения прозрачной надосадочной жидкости. К осадку добавляют насыщенный раствор  $\text{NaNO}_3$  (удельная плотность 1,38–1,40) в соотношении 1:2, тщательно перемешивают 5 мин и центрифугируют 5 мин при 800–1000 оборотах в минуту. Процедуру повторяют трижды и после каждой отмытки надосадов сливают в отдельную емкость и фильтруют через мембранные фильтры с диаметром пор 35 мм. Затем покровным стеклом накрывают соскоб осадка с фильтра, помещают в каплю 50% раствора глицерола и микроскопируют.

#### *Исследование почвы на личинки гельминтов*

**Метод Бермана.** Из объединенной пробы почвы отбирают 20 г и помещают на металлическую сетку, погружают в воронку, установленную в пробирке аппарата Бермана, закрепляют в штативе и наполняют пробирку теплой (45–50 °С) водой так, чтобы нижняя часть сетки соприкасалась с водой. Пробу помещают в термостат при 37 °С, и личинки гельминтов, проявляющие термотропность, мигрируют из почвы через сито в теплую воду, где и оседают на дно пробирки. Через 3–4 ч осторожно отсоединяют пробирку от воронки, сливают верхний слой жидкости, а осадок переносят в чашки Петри и микроскопируют в стереоскопическом микроскопе. При отсутствии последнего осадок центрифугируют, надосадов сливают, осадок переносят на предметные стекла и микроскопируют.

**Метод В.Г. Супряги.** В стеклянный стаканчик помещают 10 г почвы, заливают теплым (40 °С) изотоническим раствором натрия хлорида так, чтобы он полностью покрыл пробу. Через 20 мин жидкость сливают в чашку Петри и исследуют под стереоскопическим микроскопом.

**Метод Корга.** Принцип метода состоит в ларвицидном действии Формалина<sup>\*</sup> на личинки нематод, при этом личинки свободноживущих нематод погибают быстрее, чем паразитические. Личинки помещают в воду, в чашку Петри или на часовое стекло и добавляют 40% раствор Формалина<sup>\*</sup> в соотношении 1:5. Личинки свободноживущих нематод погибают через 5–8 мин, а паразитические остаются живыми в течение 15–20 мин, но их подвижность замедляется.

## Глава 3

### Средства лечения гельминтозов человека

О.К. Поздеев

Механизмы действия основных средств лечения глистных инвазий направлены на изгнание их из организма либо на уничтожение взрослых особей или личинок, не нанося при этом значительного ущерба хозяину. Несмотря на высокую распространенность подобных заболеваний, пополнение арсенала глистогонных препаратов происходит довольно медленно. Во многом это обусловлено тем, что в наибольшей степени гельминтозы человека распространены в странах третьего мира, не имеющих достаточных ресурсов для обеспечения стабильного рынка их потребления и в целом скромными размерами мирового рынка противопаразитарных препаратов. С другой стороны, их разработка ограничена высокими затратами. В среднем создание нового препарата оценивают в 800 млн долларов США и более, а мировой рынок средств лечения инвазий человека не превышает 0,5 млрд долларов. При этом стоимость современных препаратов довольно высока, и к тому же ко многим из них после 15–20 лет применения паразиты развивают устойчивость. Именно поэтому многие антигельминтные средства, используемые в медицине, изначально были разработаны как ветеринарные препараты. Поэтому мы сочли возможным упомянуть в настоящей главе некоторые средства, применяемые для лечения животных, но в то же время перспективные для внедрения их в медицину.

Давно ушли в прошлое такие препараты, как сантонин, масло мари лекарственной (*Chenopodium anthelminicum*), четыреххлористый углерод, тетрахлорэтилен, хинин, генциановый фиолетовый, дихлорофен и др. В настоящее время наибольшее распространение нашли представители нескольких классов глистогонных средств, включая бензимидазолы, имидазотиазолы, тетрагидопиримидины, макроциклические лактоны, производные аминокетонитрила, спироиндолы и циклооктадепептиды.

Действие известных глистогонных средств связано в основном с повреждением структуры, целостности клеток или их метаболизма либо нарушениями нервно-мышечной передачи.

К первым относят следующие.

- Ингибиторы полимеризации тубулина (бензимидазолы и пробензимидазолы, которые метаболизируются *in vivo* до активных бензимидазолов и таким образом действуют аналогичным путем).

- Блокаторы окислительного фосфорилирования (салициланилиды и замещенные фенолы).
- Ингибиторы ферментов гликолитического пути (клорсулон<sup>®</sup>).

Ко вторым относят препараты, имитирующие, подавляющие либо усиливающие действия нейротрансмиттеров. В результате развивается спастический либо вялый паралич мускулатуры кишечных гельминтов, элиминируемых перистальтикой хозяина. Механизмы активности включают действие через пресинаптический рецептор латрофилина (эмодепсид<sup>®</sup>), различные никотиновые рецепторы ацетилхолина (агонисты — имидазотиазолы, тетрагидропиримидины; аллостерический модулятор — монепантел<sup>®</sup>; антагонисты — спироиндолы), **глутамат-зависимые хлоридные каналы (авермектин-зависимые хлоридные каналы) хлоридные каналы** (пиперазина адипинат — Пиперазин<sup>★</sup>) или через ингибирование ацетилхолинэстераз (кумафос<sup>®</sup>, нафталофос<sup>®</sup>).

Следует отметить, что большая часть подобных препаратов нашла применение в ветеринарии и ниже будут рассмотрены таковые, используемые для лечения человека.

### *Бензимидазолы*

Первым производимым бензимидазольным антигельминтным средством этого класса явился тиабендазол. С момента его появления в 1961 г. был разработан ряд производных бензимидазолов с улучшенной эффективностью и расширенным спектром действия: мебендазол, албендазол и флубендазол. Первоначально механизм их действия связывали с ингибированием ряда метаболических ферментов гельминтов, включая фумаратредуктазу и малатдегидрогеназу, но позднее было установлено, что бензимидазолы нарушают усвоение глюкозы и образование аденозинтрифосфата (АТФ), селективно связываются с  $\beta$ -тубулином через колхициновый сайт и ингибируют полимеризацию микротрубочек, что дезорганизует цитоскелет, приводит к потере подвижности и гибели паразита.

### *Албендазол*

Представляет карбамат бензимидазола, проявляющий широкий спектр антигельминтной активности в отношении ларвальных стадий и взрослых особей. Препарат нарушает усвоение глюкозы, истощая запасы гликогена, и синтез АТФ, предотвращает образование веретена деления, что блокирует производство и развитие яиц; при этом из уже образовавшихся яиц личинки не выходят. Свойственная всем производным бензимидазола способность связываться с  $\beta$ -тубулином проявляется в нарушении морфологии клеток и внутриклеточного транспорта, а также подавлением подвижности. В более высоких концентрациях препарат нарушает метаболизм гельминтов и их личинок посредством подавления малатдегидрогеназы и фумаратредуктазы, что приводит к снижению энергетической эффективности цикла Кребса. Албендазол с успехом применяют для изгнания нематод: аскарид, кривоголовок, власогилава и остриц, но менее эффективен в отношении угрицы кишечной. Также он достаточно активен против различных цестод, и его назначением дополняют хирургическое лечение эхинококкоза и нейроцистицеркоза.

### Тиабендазол

Изначально препарат широко применяли для борьбы с плесенями, фитотрофом и прочими грибковыми заболеваниями фруктовых и овощных культур, в виде консерванта, а также в виде пищевой добавки E233. В качестве глистогонного средства препарат проявляет активность, сходную с таковой у албендазола. При этом он более эффективен при лечении стронгилоидоза и синдромов комплекса *larva migrans*. К сожалению, более широкое его применение ограничивают многочисленные побочные эффекты.

### Мебендазол

Спектр активности препарата включает большинство нематод, он также эффективен при некоторых цестодозах, например, дракункулезе. Существуют данные о предпочтительном назначении мебендазола при инвазиях легкой и умеренной степени, что связано со сравнительно медленным действием, и при массивных заражениях он может провоцировать миграцию гельминтов из кишечника с высокой вероятностью развития приступов аппендицита, закупорки желчных протоков, инвагинации и даже перфорации кишечника. В подобных ситуациях пациентам предварительно можно назначать пиперазин, парализующий паразитов до применения либо вместо мебендазола. Пациенты обычно хорошо переносят назначение мебендазола, побочные эффекты включают головную боль, рвоту и звон в ушах. При применении в больших дозах может вызвать угнетение костного мозга. Малоизученным остается вопрос о возможности назначения его беременным.

### Флубендазол

Сравнительно новое глистогонное средство в арсенале медиков. Ранее препарат производили в виде пасты *Flutelmium* (Janssen Pharmaceutica NV) для изгнания гельминтов у собак и кошек. В настоящее время выпускают в виде таблеток для лечения инвазий человека, спектр активности в отношении паразитов сравним с таковым у тиабендазола.

### Триклабендазол

Для медицинского применения в США одобрен в 2019 г., также включен в Список основных лекарственных средств Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ). Несмотря на то что по терапевтической эффективности это производное бензимидазолов уступает тому же албендазолу, препарат высокоэффективен в лечении фасциолеза (действует на все стадии развития паразита) и парагонимоза. Схема применения аналогична таковым у прочих представителей этой группы глистогонных средств. Побочные эффекты редки, могут включать абдоминальные и головные боли. В редких случаях отмирающие печеночные двуустки могут провоцировать желчную колику. Следует отметить, что в настоящее время зарегистрированы многочисленные случаи проявления резистентности фасциол при лечении человека и животных.

### Имидотиазолы

Первым представителем этого класса глистогонных средств стало производное аминотиазола тетраимизол<sup>®</sup>, представляющий рацемическую смесь 50%

L- или S- и D- или R-изомеров. Показано, что препарат действует как агонист синаптических и внесинаптических никотиновых ацетилхолиновых рецепторов (nAChRs), связываясь с nAChRs на мышцах. Длительная активация nAChRs вызывает деполяризацию мышц гельминтов, спастический паралич с последующей их элиминацией с каловыми массами. Позднее было установлено: лево-вращающий изомер более эффективен, чем рацемическая смесь или D-изомер. Последний был удален из рацемической смеси, что привело к появлению средства на основе L-изомера, получившего название «левамизол». Показано, что он действует на рецепторы нематод как агонист, так и антагонист, а также угнетает фумаратредуктазу, нарушая биоэнергетические процессы гельминтов. Кроме того, левамизол повышает скорость превращения глюкозы в гликоген у некоторых нематод без изменения гликолиза. Вполне возможно, что действие левамизола на обмен веществ нематод бывает вторичным, а парализующее действие — первичным. Обычно препарат назначают для лечения аскаридоза, он менее эффективен при изгнании власоглава, некатора американского, угрицы кишечной и анкилостом.

#### *Тетрагидропиримидины*

Проявляют сходный с имидазотиазолами механизм действия и их включают в группу агонистов никотиновых ацетилхолиновых рецепторов (nAChRs). Этот класс глистогонных средств включает препараты пирантел, оксантел и морантел<sup>®</sup>. Пирантел представляет тетрагидропиримидин имидазотиазола, предложенный в 1966 г. как глистогонное средство широкого спектра для изгнания различных нематод. Механизм действия пирантела основан на способности действовать как агонист холинергических рецепторов, что блокирует передачу импульсов и вызывает вялые параличи мышц гельминтов. Препарат плохо всасывается из кишечника и обычно эффективен при однократном приеме. Рекомендован при лечении аскаридоза и энтеробиоза, кроме того, его широко применяют в ветеринарии. Его аналог — морантел<sup>®</sup> — обладает аналогичным механизмом действия. Морантел<sup>®</sup> выступает производным сложного метилового эфира пирантела, в настоящее время разрешен к применению в ветеринарии, рассматривают возможность его назначения для лечения глистных инвазий человека. В то же время пирантел не активен в отношении власоглавов. Поиск средства, активного в отношении последних, привел к открытию пирантела-м-оксифенола, получившего название «оксантел».

#### *Макроциклические лактоны (авермектины и милбемицины)*

Представляют группу метаболитов почвенных актинобактерий *Streptomyces avermitilis* и *Streptomyces hygroscopes* соответственно, структурно близких к хорошо известным антибиотическим субстанциям. В практику ветеринарии они были введены в 80-х гг. XX в. как противопаразитарные средства широкого спектра, активные против нематод, паразитирующих у овец и членистоногих. Коммерчески доступные авермектины следующие: ивермектин, абамектин<sup>®</sup>, эмабектин<sup>®</sup>, эприномектин<sup>®</sup>, дорамектин<sup>®</sup> и селамектин<sup>®</sup>; среди милбемицинов — милбемицина оксим<sup>®</sup> и моксидектин. Показано, что авермектины являются агонистами рецепторов ряда лиганд-зависимых ионных каналов,

включая никотиновый ацетилхолиновый рецептор (nAChR), глициновый рецептор (GlyR), хлоридные каналы, управляемые ацетилхолином, гистамином и  $\gamma$ -аминомасляной кислотой, экспрессируемых на соматических мышечных клетках паразитических нематод. Однако именно высокое сродство к глутаматным хлоридным каналам нематод (GluCls) коррелирует с выраженной антигельминтной активностью. Выступая селективными агонистами GluCls, они вызывают паралич мышц тела и глотки гельминтов. Первым из авермектинов, ивермектин первоначально был разработан как ветеринарный препарат, а позже был одобрен для лечения различных филяриозов человека.

Моксидектин также впервые был применен для изгнания гельминтов у крупного рогатого скота, а позднее был разрешен к лечению самых разнообразных животных. В связи с ростом устойчивости к ивермектину с 2018 г. под патронажем ВОЗ препарат стали применять для борьбы с онхоцеркозом человека.

### Пиперазины

Пиперазина адипинат впервые стали применять в качестве глистогонного средства с 1953 г. и до сих пор активно используют для лечения аскаридоза у детей. Активность препарата связана со способностью выступать в качестве агониста экстрасинаптических рецепторов, управляемых  $\gamma$ -аминомасляной кислотой хлоридных каналов миоцитов аскарид. При этом возникает не только паралич двигательного аппарата, но также и тормозится синтез сукциниловой кислоты. Паразиты теряют способность к передвижению и не могут сохранять свое положение в кишечном тракте. Благодаря этому под воздействием пропульсивной перистальтики они удаляются из организма. Другое производное пиперазина — диэтилкарбамазин, широко применяют для лечения филяриозов, вызываемых *Wuchereria bancrofti*, *Brugia malayai*, *Brugia timori*, *Onchocerca volvulus* и *Loa loa*. Механизм действия связан с активацией холинергических рецепторов и гиперполяризацией мембран нейронов, что приводит к вялым параличам мускулатуры. Он также блокирует производство сукцината червем. Паразиты, парализованные и лишенные энергии, изгоняются перистальтикой.

### Производные аминокетонитрила

Составляют самую молодую группу антигельминтных препаратов. Первоначально их применяли в качестве пестицидов, но затем была показана их антигельминтная активность в отношении нескольких видов нематод. После исследования антигельминтной эффективности нескольких производных и их переносимости сельскохозяйственными животными было выбрано одно вещество для борьбы с широким спектром паразитических нематод у овец, получившее название «монепантел<sup>®</sup>». Препарат показал высокую активность против нематод, устойчивых к левамизолу, ивермектину и албендазолу. Препарат является прямым агонистом канала mptl-1 из семейства никотиновых ацетилхолиновых рецепторов DEG-3. Эти рецепторы уникальны тем, что обнаружены только у нематод. Связывание монепантела<sup>®</sup> с рецептором приводит к постоянному неконтролируемому потоку ионов и, наконец, к деполяризации мышечных клеток, приводящей к необратимому параличу гельминтов.

В настоящее время проводят исследования по возможности включения препарата в практическое здравоохранение.

### *Производные спироиндолов*

Первым коммерческим представителем является дерквантел<sup>®</sup> (2-дезоксипарагерквamide, или PNU-141962), предложенный в 2010 г. для применения в комбинации с макроциклическим лактоном абамектином<sup>®</sup> для борьбы нематодозами у овец. Подобная комбинация проявляет широкий спектр активности против нескольких паразитических нематод, в том числе резистентных к бензимидазолам, левамизолу и макроциклическим лактонам. Дерквантел<sup>®</sup>, полусинтетический член класса спироиндолов противогельминтных средств, выступает антагонистом никотиновых ацетилхолиновых рецепторов nAChR подтипа В, расположенных в нервно-мышечном соединении нематод; он подавляет каналы 45-pS, что приводит к вялому параличу нематод. Это их особенность, отличающая от других антигельминтных препаратов, влияющих на холинергическую трансмиссию, поскольку они выступают конкурентными антагонистами холинорецепторов, а не холиномиметиками. Дерквантел<sup>®</sup> или абамектин<sup>®</sup> по отдельности подавляли реакции на ацетилхолин, но этот эффект был более выражен в комбинации препаратов, что давало синергетический (более сильный, чем аддитивный) эффект. В настоящее время рассматривают возможность включения препарата в список антигельминтиков для лечения человека. Другие препараты этой группы — парагерквamide<sup>®</sup> и макрофортин А<sup>®</sup>, действующие как антагонисты никотиновых рецепторов L-субтипа у аскарид.

### *Производные пиразиноизохинолинов*

Единственным представителем, нашедшим применение в медицине, выступает празиквантел — гетероциклическое производное с широким спектром активности против нескольких трематод (фасциолы, шистосомы) и цепней. Препарат влияет на транспорт кальция в тегумент гельминтов, что приводит к параличу червей. Под действием препарата у трематод происходит контрактное сокращение мускулатуры, образование пузырьков и вакуолизация тегумента с последующим разрывом пузырьков и вакуолей. У цестод тегументальная вакуолизация происходит исключительно в области шейки, приводя к разрыву синцитиального слоя в апикальной области тегумента.

### *Производные салициланилидов*

Известным представителем выступает хлорированное производное — никлозамид. Активность препарата реализуется посредством ингибирования поглощения глюкозы, окислительного фосфорилирования и анаэробного метаболизма у ленточных червей. Препарат входит в список глистогонных средств, рекомендованных ВОЗ для изгнания многих цестод, нематод, а в тропических регионах его применяют как моллюскицид для уничтожения промежуточных хозяев шистосом. Он практически не всасывается в желудочно-кишечном тракте, поэтому активен против взрослых особей, обитающих в кишечнике, но не против их яиц, а также против цистицерков, расположенных в тканях. Производство никлозамида значительно сократилось в 1990-х гг., поскольку

его заместил празиквантел, он был как минимум в 5 раз дешевле на курс лечения. Интерес к никлозамиду может вскоре вернуться, поскольку недавно было показано, что он ингибирует репликацию коронавирусов. Противовирусная активность препарата недостаточно изучена, но возможно, что никлозамид ингибирует белок 2, связанный с киназой S-фазы (SKP2).

### Производные нитротиазола

Известным представителем считают нитазоксанид<sup>®</sup>, проявляющий широкий спектр активности против нематод (аскариды, власоглав, анкилостомы), цепней (*Taenia*) и трематод (*Fasciola*, *Schistosoma*). Тиазолиды блокируют активность пируват-ферредоксин-оксидоредуктазы, играющей важную роль в анаэробном метаболизме. Кроме того, препарат активен в отношении простейших родов *Giardia*, *Cryptosporidium* и *Entamoeba*, а также ингибируют репликацию *in vitro* широкого спектра РНК<sup>1</sup>- и ДНК-содержащих вирусов, включая H<sub>1</sub>N<sub>1</sub>, H<sub>3</sub>N<sub>2</sub>, H<sub>3</sub>N<sub>2v</sub>, H<sub>3</sub>N<sub>8</sub>, H<sub>5</sub>N<sub>9</sub>, H<sub>7</sub>N<sub>1</sub>, варианты вируса гриппа А и гриппа В, респираторно-синцитиального вируса, ротавирусов, норовируса, вирусов денге, желтой лихорадки, японского энцефалита, гепатита В и С, острого респираторного синдрома, ближневосточного респираторного синдрома и новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Нитазоксанид<sup>®</sup> был одобрен для использования в США (2004) для лечения протозойных инфекций, и в настоящее время рассматривают возможность его применения для изгнания гельминтов.

### Производные аминифениламидинов

Глистогонные свойства соединений были выявлены 30 лет назад, и на их основе разработаны препараты амидантел<sup>®</sup> и трибендимидин<sup>®</sup>, активные против нематод родов *Ancylostoma*, *Uncaria*, *Necator* и др. Показано, что мишенью действия трибендимидина<sup>®</sup> являются никотиновые рецепторы nAChRs L-субтипа на мышечных клетках, что приводит к остановке развития личинок и параличу взрослых особей нематод. При этом особи, устойчивые к действию препаратов, были также резистентны к левамизолу и пирантелу.

### Производные циклодецептидов

Сравнительно недавно были открыты противогельминтные свойства полусинтетического производного, полученного из гриба *Mycelia sterilia*. Оно оказалась эффективно против паразитов, устойчивых к бензимидазолу, левамизолу и ивермектину. Соединение получило название «эмодепсид<sup>®</sup>», а его активность указывала на наличие нового механизма действия. Установлено, что препарат связывает рецептор HC110R, блокируя приток ионов Ca<sup>2+</sup>. HC110R гомологичен латрофилинам млекопитающих, связывающих пресинаптический нейротоксин α-латротоксин, и может вызывать паралич нематод, стимулируя чрезмерное высвобождение нейромедиаторов в нервно-мышечных участках. Связывание HC110R блокирует активируемый кальцием калиевый канал SLO-1, гомологичный ВК-каналам млекопитающих. Этот канал высококонсервативен у всех типов животных и играет ключевую роль в регуляции возбудимости нейронов и мышечных клеток.

<sup>1</sup> РНК — рибонуклеиновая кислота.

Как было указано выше, при длительном применении (5 лет и более) глистогонных средств со сходной химической формулой и механизмом действия в популяции гельминтов начинает формироваться устойчивость к ним. В основе ее возникновения лежит селекция, обусловленная тем, что еще до начала применения того или иного нового препарата в популяции в малом количестве уже присутствуют особи, имеющие к нему гены резистентности. В результате регулярного применения тех или иных препаратов происходит селекция устойчивых особей, передающих гены устойчивости следующим поколениям. Таким образом, скорость и вероятность развития резистентности зависит от генетической variability в популяции гельминтов и кратности применения глистогонных средств. Именно поэтому поиск новых препаратов всегда оправдан и имеет большое медицинское значение.

## Глава 4

### Трематоды

О.К. Поздеев, Р.М. Сабилов, В.А. Анохин, Г.Р. Хасанова, С.В. Бойчук

**Трематоды** (*trematoda*), они же двуустки или сосальщики, известны с середины XVII в., когда итальянский врач и натуралист Франческо Реди сделал описание печеночной двуустки, паразитирующей у крупного рогатого скота. Карлу фон Линне (он же Карл Линней) были ведомы уже 40 видов трематод, которых он отнес к роду *Fasciola*. А в ранг класса эту группу червей возвел один из первых паразитологов, немецкий естествоиспытатель К.А. Рудольфи. Термин *flokes* (совр. *flukes*), которым в англоязычной литературе обозначают трематод-сосальщиков, предложил английский юрист Энтони Фицгерберт в книге *The Boke of Husbandry* (1523), посвященной животноводству. В качестве определения паразитов с характерным внешним видом он взял старое англосаксонское слово *flos*, обозначающее камбалу.

Их современное название происходит от греч. *τριματώδης* (*trēmátódēs* — «имеющие “рот” на брюхе»). По принятой в настоящее время системе, отраженной в капитальном труде *Keys to the Trematoda*, класс *Trematoda* разделяют на два подкласса — *Aspidogastrea* и *Digenea*. Аспидогастреи представлены небольшой (около 80 видов) группой трематод, в составе которой выделяют 4 семейства и 13 родов в составе четырех семейств. Половозрелые стадии аспидогастрей паразитируют у различных рыб, а развитие личинок происходит в моллюсках. Подкласс *Digenea* насчитывает 1748 родов и около 18 тыс. видов, хотя, предположительно, их число оценивают более чем в 50 тыс. видов. Дигенеи объединены в отряды *Diplostomida* и *Plagiorchiida*, подразделяющиеся на 14 подотрядов и 150 семейств. Характерной особенностью дигеней считают сложный жизненный цикл, включающий чередование партеногенетических и гермафродитного поколений и смену хозяев. Их половозрелые особи паразитируют у самых разнообразных позвоночных животных, включая человека. Как было указано выше, в качестве дозволенного упрощения в последующих разделах под термином «паразитическая трематода» мы будем иметь в виду именно дигеней. Очевидно, что эволюция трематод, паразитирующих у человека, происходила бок о бок с его развитием, многие из них «перешли» к человеку от примитивных приматов, о чем убедительно свидетельствуют палеопаразитологические данные. По мере роста общей грамотности населения при проведении санитарно-просветительной работы и соблюдении элементарных правил личной гигиены к середине XX в. сформировалось мнеч-

ние, что проблема гельминтозов как-то ушла сама собой. Но в конце XX в. доклад ВОЗ (1995) указывал, что число людей, инвазированных трематодами, передающимися только через пищевые продукты, составило 18 млн, а еще большее их количество было отнесено к группе риска. В следующем докладе ВОЗ (2010) отмечено, что этими трематодами заражено более 40 млн человек, а размеры группы риска возросли до 750 млн. Помимо паразитов, передающихся через пищевые продукты, еще большую проблему представляют трематоды, проникающие в организм человека иными путями. К началу XXI в. патогенные для человека виды трематод входили в состав 13 семейств (*Brachylaimidae*, *Diplostomidae*, *Echinostomatidae*, *Fasciolidae*, *Gastrodiscidae*, *Gymnophallidae*, *Heterophyidae*, *Lecithodendriidae*, *Microphallidae*, *Nanophyetidae*, *Paramphistomatidae*, *Plagiorchiidae*, *Strigeidae*). Разумеется, их роль в развитии заболеваний человека совершенно различна. Некоторые виды инвазируют человека очень редко и даже случайно, другие наносят минимальный ущерб его здоровью и только несколько видов способны вызывать серьезные патологии и даже приводить к летальным исходам.

Ранее заболеваемость трематодозами объясняли низким социально-экономическим уровнем жизни, а их ареал привычно связывали с регионами с теплым или жарким климатом. Но в настоящее время места, где регистрируют эти заболевания, постоянно расширяются, включая зоны умеренного климата и страны с высоким социально-экономическим уровнем развития. В немалой степени этому способствуют международная торговля, интенсивные транспортные связи, активные перемещения населения, обусловленные миграцией, и международный туризм. Все это дает основание полагать, что список трематод, обнаруживаемых у человека, будет постоянно пополняться. С одной стороны, это связано с совершенствованием диагностики этих заболеваний, с другой — с ростом сообщений об открытии новых видов гельминтов, некоторые из которых могут инвазировать человека, сведения о чем пока отсутствуют. Кроме того, нельзя сбрасывать со счетов и способность трематод эволюционировать, адаптироваться к новым хозяевам. Именно поэтому можно ожидать появления случаев инвазии человека видами, ранее считавшимися исключительно паразитами различных животных. Разумеется, не представляется возможным рассмотреть все виды трематод, чьи инвазии, хотя бы однократно, были зарегистрированы у человека. Поэтому авторы ограничились характеристикой видов, в большей или меньшей степени представляющих медицинское значение.

Для взрослых половозрелых особей (марит) трематод, чьи размеры варьируют в пределах от 5 до 90–95 мм, характерны уплощенное тело с двусторонней симметрией. Большинство из них имеют листовидную или лентовидную форму, хотя есть виды, тело которых напоминает каплю или нить. Следует отметить, что такая форма тела свойственна трематодам, обитающим, главным образом, в различных отделах пищеварительного тракта, но она может меняться в зависимости от места обитания. В частности, трематоды, обитающие в кровеносных сосудах и в протоках желез, имеют удлинненное тело; виды, живущие в различных органах, заключены в капсулы, и их форма почти шарообразная. В некоторых группах трематод тело мариты разделено на передний и задний, содержащий репродуктивные органы, отделы.

Экспансия трематод в значительной степени зависит от распространенности их хозяев — промежуточных (иногда дополнительных) и окончательных. В онтогенезе сосальщиков огромную роль играет наличие водоемов, заливных лугов и других угодий, благоприятствующих их заражению, и наличие контактов между окончательными и промежуточными хозяевами. Своеобразие жизненного цикла, в котором наблюдают закономерное чередование поколений, способов их размножения, и смена хозяев резко обособляет трематод от других плоских червей. Половозрелая стадия всегда паразитирует в организме позвоночных животных. Выделяемое яйцо для успешного развития обычно должно попасть в воду.

Жизненный цикл большинства трематод включает четыре периода.

- Эмбриогония — период эмбрионального развития зародыша в яйце от оплодотворения до выхода личинки-мирацидия. Продолжительность эмбриогонии составляет в среднем около 1 мес.
- Партеногония — период развития личиночной стадии в теле промежуточного хозяина. Начинается с образования спороцисты (могут образовывать несколько поколений) до выхода личинки-церкария в окружающую среду. Время периода может варьировать от 2 нед до 5 мес.
- Цистогония — процесс превращения церкария в адолескарий (в окружающей среде) либо метацеркарий (в организме второго промежуточного, или дополнительного, хозяина). Продолжительность цистогонии варьирует от нескольких дней до 2 мес.
- Маритогония — стадия развития трематод в организме окончательного хозяина до половозрелых особей, способных образовывать яйца, попадающие в окружающую среду. Продолжительность этой стадии варьирует от 1 нед до 2 мес.

Первым промежуточным хозяином трематод обязательно выступает моллюск, вторым (если он есть) — кольчатые черви, моллюски, ракообразные, членистоногие, рыбы. Все трематоды, исключая шистосом, — гермафродиты, развивающиеся с чередованием поколений и сменой хозяев. Морфологически трематоды сходны с ресничными червями, имеющиеся отличия связаны в основном с их паразитическим образом жизни. В частности, переход к паразитизму вызвал совершенствование прикрепительного аппарата в виде разнообразных присосок, шипиков и других образований на поверхности тела; развитие мощной репродуктивной системы и формирование сложных жизненных циклов. В то же время переход к эндопаразитизму половозрелых форм привел к практически полной редукции у них органов чувств. Особенности локализации в организме хозяина обуславливают характер питания трематод: виды, обитающие в кровеносных сосудах, утилизируют форменные элементы крови, тогда как паразитирующие в кишечнике питаются либо тем, что съел хозяин, либо, гораздо чаще, повреждают стенку кишечника и поглощают слизь, эпителий и кровь.

Отличительной особенностью марит трематод считают наличие двух (реже более) присосок — ротовой и брюшной (рис. 4.1). Отсюда устаревшее и неверное название двуустки, так как брюшная присоска никакого отношения к питанию не имеет.



**Рис. 4.1.** Схема строения мариты трематод-дигеней на примере китайской двуустки (*C. sinensis*)

### Дополнительная информация



Список трематод, способных инвазировать человека, весьма внушителен и включает не менее 145 видов, относящихся к 29 семействам. Можно полагать, что со временем их число будет увеличиваться как за счет обнаружения новых видов и совершенствования их диагностики, так и через адаптацию к паразитированию в организме человека трематод, ранее считаемых неопасными для него. Разумеется, значение уже известных паразитов в развитии глистных инвазий у человека очень и очень различно. Некоторые из них распространены достаточно широко, а некоторые виды являются эндемичными.

В соответствии с особенностями эпидемиологии трематод подразделяют на виды.

- Виды с одним промежуточным хозяином, обитающие в пищеварительной системе.

Таковых среди трематод сравнительно немного, и их отличают большие размеры, близкое расположение друг к другу ротовой и брюшной присосок, размещенных переднем конце тела. Местом обитания марит считают печень, желчевыводящие пути и тонкую кишку крупных травоядных и чело-

века. Типичными представителями подобных сосальщиков являются печеночная двуустка (*Fasciola hepatica*) и кишечный сосальщик (*Fasciolopsis buski*).

- Виды с одним промежуточным хозяином, обитающие в кровеносных сосудах.

К этой группе относятся кровяные сосальщики-шистосомы. Их характерными особенностями является половая дифференцировка и связанные с этим особенности строения. Самцов отличает широкое тело, а самок — шнуroidное. В половозрелом состоянии они находятся в гинекофорном канале самцов. Небольшие присоски расположены на переднем конце тела. Мариты обитают в кровеносных сосудах, поэтому яйца имеют специальные приспособления для выведения в полостные органы и далее во внешнюю среду.

- Виды с двумя промежуточными хозяевами.

С позиций эволюции паразитизма плоских червей, эта группа трематод появилась несколько позже прочих сосальщиков, а ее появление обусловило развитие способности инцистироваться во втором промежуточном хозяине, что резко повышало вероятность их выживания и попадания в организм окончательного хозяина. При этом пути эволюция различных представителей этой группы происходила, очевидно, независимо, на что указывает использование в качестве второго промежуточного (дополнительного) хозяина разных классов и типов животных (рыбы, ракообразные, насекомые). При этом сосальщики используют вторых хозяев преимущественно как транспортные средства для попадания в окончательного хозяина.

В результате подобной адаптации эти трематоды оказались способными паразитировать не только в различных органах окончательных хозяев, но и заселили разные среды, в том числе выйдя на сушу и утратив связь с первоначальной водной средой обитания. Что, в свою очередь, позволяет разделить подобных трематод на две подгруппы.

- Трематоды, цикл развития которых связан с водной средой.

Широко распространенная подгруппа, включающая большое количество видов. Вторыми промежуточными хозяевами могут быть рыбы или ракообразные. Человек инвазируется при употреблении их в пищу в сыром виде или не прошедшими достаточную термическую или любую другую обработку. Гельминты у человека обитают в тонкой кишке (например, *Nanophyetes salmincola*), в желчных ходах печени (например, *Opisthorchis felineus*) и в легких (например, *Paragonimus westermani*). При этом виды, паразитирующие в тонкой кишке, вызывают в целом сравнительно легкие заболевания, а часто и вообще инвазии протекают бессимптомно. Во многом это обусловлено отсутствием фазы миграции в организме человека.

- Трематоды, цикл развития которых не связан с водной средой.

Также широко распространенная группа гельминтов. Для реализации жизненного цикла яйца этих гельминтов должны попасть на почву или растения. Каждое из них содержит зрелую личинку-мирацидий, высвобождаемую в кишечнике первых промежуточных хозяев — наземных улиток. При этом церкарии попадают в окружающую среду в составе комочков слизи, выделяемых моллюсками, где их поедают вторые про-

межуточные хозяева — насекомые, чаще всего муравьи, в организме которых церкарии дифференцируются в метацеркарии. Инвазированные насекомые становятся малоподвижными и могут оказаться случайно съеденными окончательными хозяевами — травоядными животными и человеком. Следует отметить, что подобный цикл развития позволил этим трематодам включить в свой ареал засушливые зоны. Наиболее известным представителем этой группы гельминтов является ланцетовидная двуустка (*Dicrocoelium dendriticum*), хотя случаи заражения человека довольно редки. В то же время в странах Юго-Восточной Азии особенности национальных кухонь предрасполагают к довольно частым инвазиями сосальщиками рода *Eurytrema*.

С позиций клинической паразитологии трематодозы человека принято классифицировать в соответствии с местоположением гельминтов в организме.

В соответствии с этим выделяют следующие группы трематод, имеющих наибольшее медицинское значение.

- Кровяные сосальщики: *Schistosoma haematobium*, *S. mansoni*, *S. japonicum*, *S. mekongi* и *S. intercalatum*.
- Печеночные сосальщики: *Fasciola hepatica*, *F. gigantica*, *Clonorchis sinensis*, *Opisthorchis felinus*, *O. viverrini*, *Dicrocoelium dendriticum*.
- Паразиты поджелудочной железы: *Eurytrema pancreaticum*, *E. coelomaticum* и *E. ovis*.
- Легочные сосальщики: *Paragonimus westermani*, *P. heterotremus*, *P. kellicoti*, *P. mexicana*, *P. miyazakii*, *P. compactus* и *P. hueit'ungensis*.
- Кишечные паразиты: *Fasciolopsis buski*, *Metagonimus yokogawai*, *Echinostoma ilocanum*, *Watsonius watsoni*, *Heterophyes heterophyes* и *Gastrodiscoides hominis*.

В настоящей главе мы ограничимся рассмотрением видов, более или менее регулярно вызывающих заболевания на территории РФ, а также гельминтов, широко распространенных в регионах, излюбленных нашими согражданами в качестве мест отдыха либо как объектов туризма.

## 4.1. СЕМЕЙСТВО SCHISTOSOMATIDAE

По оценкам ВОЗ, шистосомозами (бильгарциозами) страдают более 200 млн человек. Предположительно, их число значительно больше (не менее 500 млн человек), но подавляющее число инвазированных лиц не подозревают, что они больны. По данным ВОЗ (2015), во всем мире шистосомозы — причина смерти до 200 000 человек в год. Возбудителями шистосомозов являются паразитические трематоды отряда *Strigeidida*. Их название происходит от греч. *σχιστός* (*skhistós* — «разделенный, расщепленный») + *σῶμα* (*soma* — «тело»), что связано с наличием кутикулярного гинекофорного канала — глубокой вентральной складки на брюшной стороне тела самца, в которой помещается самка. Семейство *Schistosomatidae*, к которым относят шистосом, включает 12 родов и более 100 видов, паразитирующих у амфибий, рептилий, птиц и млекопитающих. И до настоящего времени состав семейства продолжает пополняться. В частности, совсем недавно новый вид был обнаружен в лег-

ких черной пресноводной (*Siebenrockiella crassicollis*) и шарнирной (*Cuora amboinensis*) черепаха, обитающих в Малайзии. Паразит был назван *Baracktrema obamai*. Название червя отнюдь не отражает отношение ученых-паразитологов к личности 44-го президента США, просто один из исследователей, открывший его, является родственником Барака Обамы. Шистосом отличает необычное строение: вместо плоского, листообразного тела, типичного для трематод, в разрезе они круглые, что больше характерно для нематод. Несмотря на то что морфологически различные виды шистосом могут существенно отличаться друг от друга, их жизненные циклы принципиально сходны и различаются лишь в мелочах. Но эти мелочи и обуславливают уникальный характер каждой инвазии. Жизненные циклы разных шистосом различаются преимущественно по видам моллюсков, служащих промежуточными хозяевами, по количеству и срокам созревания яиц, по времени появления и местам обитания ювенильных форм паразитов, а также взрослых особей (рис. 4.8).

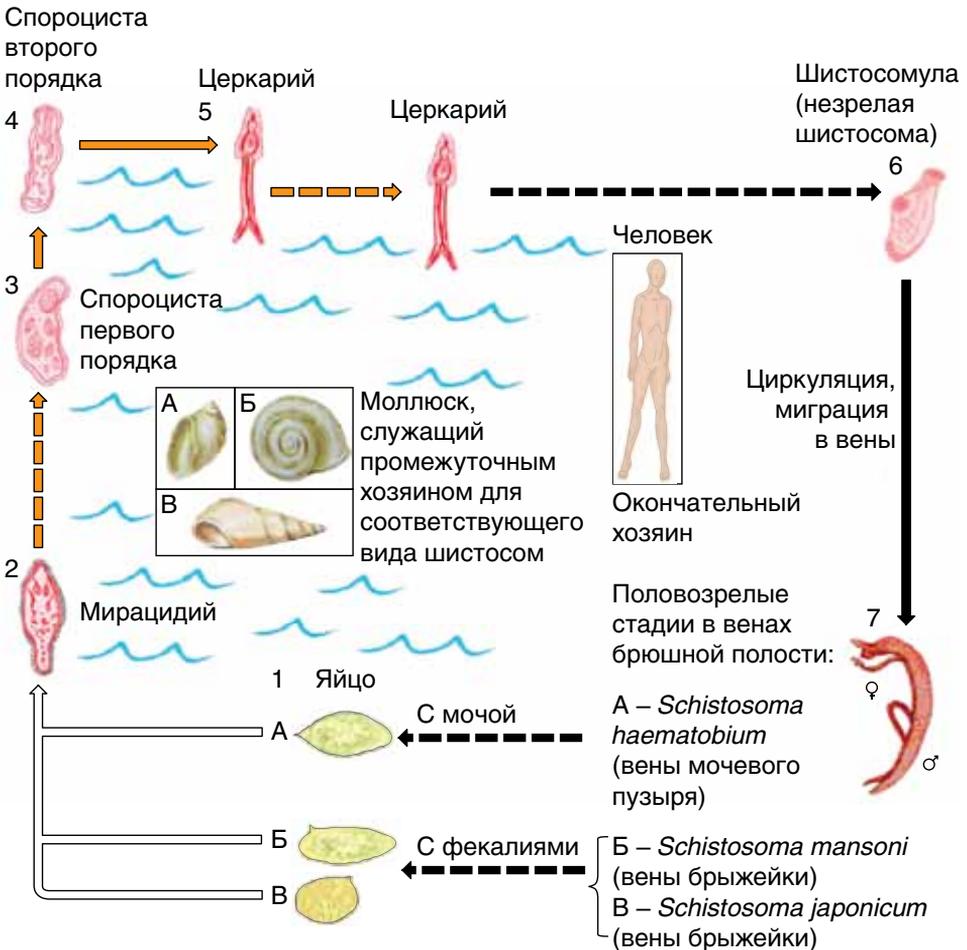
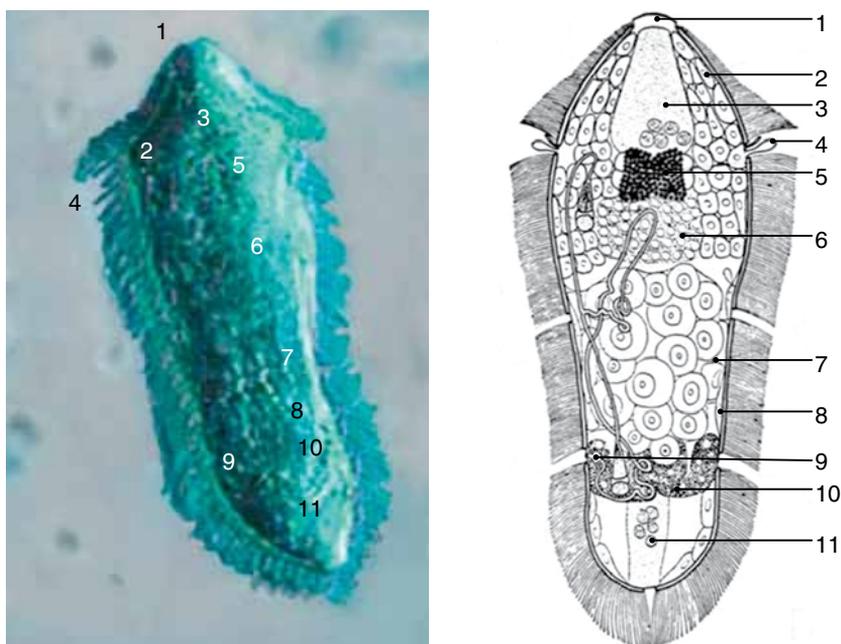


Рис. 4.8. Жизненные циклы основных возбудителей шистосомозов

Во внешнюю среду они попадают с мочой и испражнениями. К этому времени в каждом яйце находится вполне сформировавшаяся личинка-мирацидий. Окончательное его созревание происходит в пресной воде при 10–30 °С, после чего мирацидий выходит из яйца и начинает активно искать промежуточного хозяина. Мирацидий имеет округлую или яйцевидную форму, снаружи покрыт гребнями гиподермы, под которыми расположены кольцевые и продольные мышцы, и ресничными пластинками, способствующими его перемещению в толще воды (рис. 4.9).



**Рис. 4.9.** Мирацидий шистосом: 1 — хоботок; 2 — паренхиматозные клетки; 3 — апикальная железа проникновения; 4 — боковой сосочек с сенсиллами; 5 — глазки; 6 — мозговой ганглий; 7 — зародышевые клетки; 8 — продольные мышечные клетки; 9 — экскреторный пузырек; 10 — U-образное тельце собирательного канала; 11 — заднее зернистое тельце

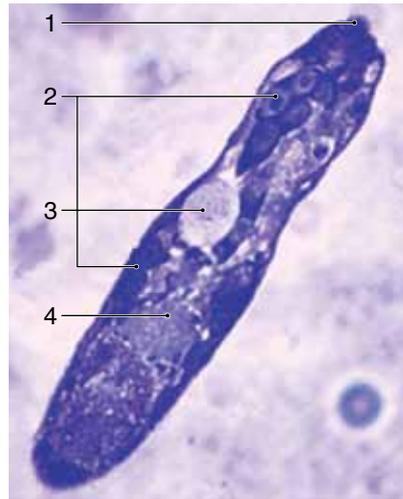
В оптимальных условиях скорость движения мирацидия составляет 2–3 мм/с. Обладая такой подвижностью, за все время своего свободного существования они способны обнаружить промежуточного хозяина на расстоянии 9 м в стоячей и на 90 м в проточной воде. На жизнеспособность мирацидия значительно влияют факторы внешней среды. При 35 °С они выживают лишь 5 ч, при 15 °С — 15 ч. Что интересно, в слабосоленой воде (1,7–3,0%) при 25 °С продолжительность их жизни увеличивается до 28–30 ч. В пресной воде при аналогичной температуре мирацидий может сохранять жизнеспособность в течение суток. На распределение в толще воды мирацидиев влияют ее температура и освещенность, а также гравитация. В передней части тела мирацидия расположен крупный мозговой ганглий, иннервирующий различные сенсорные и двигательные структуры. В задней части мирацидия находятся зародышевые

клетки. Выделительная система представлена парой протонефридиев. Для эффективного поиска промежуточного хозяина у мирацидия есть пара изогнутых инвертированных пигментированных глазков, соединенных непарным непигментированным глазком в X-образную структуру. Этот аппарат обуславливает их способность к фототаксису, причем они могут реагировать на несколько источников света. В прозрачной воде мирацидии наиболее активно воспринимают сине-зеленый свет с длиной волн 500–525 нм, в мутной воде — свет красно-коричневого спектра с длиной волны около 650 нм. Также важную роль в обнаружении промежуточного хозяина играют системы рецепции, преимущественно расположенные в передней части тела, сенсиллы которых находятся на хоботке и на поверхности между передними ресничными пластинками. Они определяют способность мирацидия к рецепции компонентов слизи улиток, являющихся хемоаттрактантами, что обеспечивает эффективный поиск хозяев мирацидиями в мутной, непрозрачной воде. Интересен тот факт, что пол будущего червя определен уже на этой стадии, и все последующие партеногенетические поколения будут либо самцами, либо самками. Процесс проникновения мирацидиев в улиток изучен недостаточно, можно полагать, что он мало отличается от такового у прочих трематод. Сначала он втыкает свой хоботок в эпителий, а затем с помощью мышечного аппарата хоботка мирацидий начинает вбуравливаться в тело улитки. Важную роль в осуществлении этого процесса играет секрет апикальных желез проникновения, нарушающий межклеточные взаимодействия эпителиальных покровов ноги моллюска. Совершая сначала вращательные, а затем колебательные движения, мирацидий проникает в подлежащие ткани. В отличие от личинок-партенид фасциол, мирацидии шистосом не сбрасывают ресничные пластинки в ходе проникновения в улитку. Они исчезают только на этапах превращения мирацидия в первичную (материнскую) спороцисту, когда ткани гиподермы начнут трансформироваться в покровы, близкие по своему строению тегументу взрослых особей. При этом мирацидии *S. haematobium* и *S. mansoni* чаще располагаются в ноге и голове улитки (включая щупальца и мантию), то есть недалеко от места внедрения, тогда как мирацидии *S. japonicum* могут находиться практически во всех участках тела моллюска. В течение 24–48 ч мирацидии претерпевают кардинальный морфологический и физиологический метаморфоз: у них атрофируются все органы рецепции, выделительная и нервная системы, хоботок и железы проникновения. В результате мирацидий превращается в материнскую спороцисту. Она представляет кожно-мышечный мешок, позволяющий ей сокращаться, внутри которого начинают активно пролиферировать зародышевые и поддерживающие ретикулярные клетки. В результате дробления зародышевых клеток образуются примордиальные эмбрионы дочерних (вторичных) спороцист (рис. 4.10).

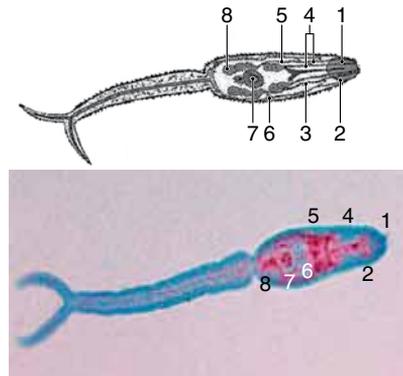
Внутри материнской спороцисты начинает формироваться примитивный эпителий и мышечный слой, образующие стенки вторичных спороцист, представляющих мелкие червеобразные образования. Затем они разрывают оболочку материнской спороцисты и покидают ее. При этом часть из них пассивно диссеминирует с гемолимфой и попадает в места нетипичной локализации (голова, почки). Другие за счет контрактильных сокращений мигрируют через ткани в заднюю часть тела моллюска и проникают в пищеварительную железу (гепато-

панкреас) улитки. Материнская и дочерние спороцисты лишены ротового отверстия и питаются посредством диффузии питательных веществ через тегумент. В дочерних спороцистах продолжается дробление зародышевых клеток. Следует отметить, что в противоположность прочим трематодам в жизненном цикле шистосом отсутствует стадия редии, а внутри дочерних спороцист непосредственно образуется множество церкариев. Таким образом, одна-единственная личинка-мирацидий посредством партеногенеза дает жизнь тысячам гельминтов. Созревшие церкарии покидают тело улитки и попадают в воду. Церкарий снабжен мускулистым раздвоенным хвостом и внешне напоминает маленькую рыбку (рис. 4.11).

Основным фактором, стимулирующим выход церкариев из моллюсков, является свет. В сутки из улитки выходит около 500–1000 церкариев, развитие которых в ней возможно в течение всей ее жизни. В полуденные часы церкарий прекращает плавать и опускается на дно, скрываясь от опасного ультрафиолетового излучения. Средняя продолжительность жизни церкариев не превышает 48–72 ч и зависит от запасов гликогена, а также факторов внешней среды: температуры и химического состава воды, наличия течения или турбулентных завихрений. Обычно человек заражается при контакте с водой, содержащей церкарии, также инвазирование возможно и при случайном заглатывании их с водой. «Почувствовав» наличие в воде молекул секрета солевых желез кожи человека, церкарий начинает быстро перемещаться во всех направлениях. Добравшись до мишени для атаки (чаще всего это голень) с помощью своего хвоста церкарии совершают вращательные движения, «ввинчиваясь» в нее своей заостренной головкой. На ее переднем конце имеются большие железы проникновения (пред- и постацетабулярные железы). Их секрет содержит протеазы, проявляющие цитолитическую активность. Помимо помощи в проникновении через кожу окончательного хозяина, секрет провоцирует сильный зуд, ощущение жжения и крапивницу, проявля-



**Рис. 4.10.** Материнская спороциста шистосом: 1 — хоботок; 2 — генеративные клетки; 3 — эмбрион; 4 — генеративная масса



**Рис. 4.11.** Церкарий шистосом: 1 — ротовое отверстие; 2 — ротовая присоска; 3 — нервная веточка; 4 — кишечник; 5 — предацетабулярная железа; 6 — пламенная клетка; 7 — брюшная присоска; 8 — постацетабулярная железа

ющиеся уже через 15–20 мин. Поскольку кожа довольно прочная, церкарий быстро отбрасывает свой длинный хвост и продолжает пенетрировать кожные покровы. Попавшие в организм человека «бесхвостые» церкарии превращаются в юные формы гельминтов — шистосомулы. Они совершают интенсивные контракильные движения, что вызывает обширные повреждения всех тканей, которые им приходится пересекать, прежде чем шистосомулы «доберутся» до стенки кровеносного капилляра и проникнут в него. Обычно для этого требуется несколько часов. И таким образом личинка шистосомы из водных потоков внешнего мира попадает во внутренние «кровавые реки». Нередко ими оказываются «ручейки», чье русло не намного шире самой личинки, поэтому ей приходится с помощью двух присосок, подобно пиявке, медленно продвигаться в более крупную вену, затем в еще более крупную, и наконец она попадает в магистральный сосуд, чье течение легко ее уносит. С кровотоком личинка попадает в легкие, где переползает из вен в артерии. Попав в легочный капилляр, а потом в крупную артерию, шистосомула вновь «ныряет» в поток артериальной крови. Следующая «станция назначения» — печень, где она устраивается в каком-нибудь сосуде и в первый раз после выхода из улитки «перекусывает» капелькой крови. Но это в идеальном случае, нередко, доверившись «бурным волнам», шистосомула «пролетает» мимо и, прежде чем достичь печени, может сделать три тура внутри тела человека.

Созревание взрослых особей происходит в кровеносных сосудах печени и во многом зависит от стимулов, поступающих непосредственно от организма хозяина. В частности, взросление шистосом и их репродуктивная активность угнетаются в отсутствие CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитов (от англ. Cluster of Differentiation), но восстанавливаются при стимуляции иммунных реакций через связывание Toll-подобных лигандов или активации инфламмасом. Аналогичный эффект на созревание мариит оказывает интерлейкин-7 (ИЛ). В оптимальных условиях шистосомула взрослеет и превращается в шистосому, и если это самка, то в ней начинает формироваться матка, а если самец, то в нем образуются несколько семенников, напоминающих виноградную гроздь. За считанные недели размеры тела увеличиваются в десятки раз, и в жизни юной шистосомы наступает «пора надежд и грусти нежной» — приходит время искать партнера для совместной жизни. Самец начинает выделять сигнальные молекулы-феромоны, которые разносятся кровотоком и привлекают особей противоположного пола. Если повезет, то в печени хозяина найдется самка, готовая разделить «горе и радости». Самки шистосом стройны и изящны, самцы более массивны и по форме напоминают каноэ. Встретив самца, самка вползает в его гинекофорный канал, имеющий форму продольного желобка покрытого шипиками. Там она закрепляется, и пара отправляется в «свадебное путешествие» по кровотоку. Оно продолжается до тех пор, пока они не доберутся до места назначения, определяемого видом паразита. Некоторые из них достигают брыжеечных вен (*S. japonicum* и *S. mansoni*), вен почек либо мочевого пузыря (*S. hematobium*). В ходе этого путешествия самец выделяет комплекс биологически активных веществ (экдизоны, гликопротеины, полипептиды и др.), стимулирующих экспрессию генов, ответственных за половое созревание самки. Если источником энергии для личиночных стадий шистосом выступает гликоген из эндогенных

запасов, то энергообеспечение взрослых особей напрямую зависит от наличия глюкозы в крови. Поэтому самец мощной глоткой поглощает большой объем крови. При этом он непрерывно массирует самку, прогоняя через ее рот и кишечник значительную часть поглощенной крови. Каждые 5 ч самец потребляет количество глюкозы, равное собственному весу, и большую часть пищи передает самке (рис. 4.12).

Вся последующая жизнь «семейной пары» проходит в кровотоке, где они остаются «спутниками жизни» окончательного хозяина практически до его смерти, так как продолжительность жизни шистосом может достигать, правда, в редких случаях, 40 лет. Интересно и то, что пары гельминтов, образующиеся на ювенильной стадии в венах печени окончательного хозяина, как правило, «верны» друг другу «до гробовой доски». Возможно, что самцы шистосом являются самыми моногамными существами в животном мире и самец продолжает удерживать самку «в объятиях» даже после ее гибели. Правда иногда, хотя и очень редко, самка покидает «семейное гнездышко», чтобы спариться с другим самцом. Последних в популяциях кровяных сосальщиков всегда в избытке. Причина подобных «адультеров» неизвестна, но можно полагать, что она это делает для снижения эффекта инбридинга, обеспечивая высокое генетическое разнообразие шистосом. На протяжении всей своей жизни сложившаяся пара спаривается каждый день. Каждый раз, когда самка готова отложить яйца, самец начинает двигаться вдоль стенки органа, где они обитают, в поисках подходящего места. Затем самка частично высвобождается из своего желобка и откладывает яйца в мелкие вены. Периодически самка ненадолго может выходить из гинекофорного канала самца и проникать в мельчайшие капилляры, где откладывает яйца. Количество яиц, откладываемых самкой за сутки, может достигать 3000. Яйца видов, паразитирующих у человека, овальные или удлиненные, бесцветные или желтоватые, размеры их могут существенно варьировать, но каждое снабжено по-разному расположенным шипом. Из организма окончательного хозяина яйца шистосом выводятся вместе с мочой и испражнениями. Именно поэтому критически важной задачей каждого яйца является путешествие из кровеносных сосудов в кишечник и мочевыделительную систему. При этом число «неудачников» может быть огромным, часть яиц «замуровывается» в стенках кишечника или мочевого пузыря, особенно при хронических инвазиях, а другая попадает с кровотоком в сосудистые сплетения печени и других органов, где они задерживаются, вызывая раздражение тканей — основную причину страданий при шистосомозах. Позднее вокруг них формируются гранулемы.

«Долгая дорога к свободе» начинается с того, что оплодотворенные самки при кладке яиц сокращением мышц, окружающих половые поры, буквально



**Рис. 4.12.** Схема строения пары шистосом

«впечатывают» яйца в эндотелий венул. Последующему упрочению контакта способствуют эндогенные молекулы эндотелиальной адгезии, включая ICAM-1, VCAM-1 и E-селектин. Прикрепленные к эндотелию сосуда яйца немедленно окружают клеточные элементы и белки гемостатической системы, включая фактор фон Виллебранда, фибрин и фибриноген. Все эти реакции предупреждают их элиминацию током крови. Кроме того, взаимодействие с эндотелием также способствует формированию «фундамента» для будущих гранулем. В частности, зародыш-мирацидий, находящийся внутри яйца, посредством выделения так называемых растворимых антигенов яиц SEA (от англ. Soluble Egg Antigens) индуцирует синтез фактора роста эндотелия сосудов VEGF-A (от англ. Vascular Endothelial Growth Factor), активирующего, в свою очередь, звездчатые клетки печени (клетки Ито), стимулируя их пролиферацию, секрецию ими белков внеклеточного матрикса и комплекса факторов роста. В результате яйца покрывает гликопротеиновый матричный слой, что запускает процесс образования гранулемы. Дополнительно к VEGF эндотелиоциты секретируют и другие профиброзные факторы, такие как ИЛ-13 и ИЛ-33, трансформирующий фактор роста  $\beta$  (TGF  $\beta$ ), активирующие в том числе популяцию профиброзных, альтернативно активированных макрофагов (AA-клетки). Кроме того, VEGF частично регулирует воспалительные реакции, опосредованные Th<sub>2</sub>, в легких и печени в ответ на проникновение яиц шистосом, чье участие важно в последующем формировании гранулем.

Другим важным этапом патогенеза шистосомозов является ангиогенез, индуцированный яйцами и маритами. Образование коллатералей от уже существующих сосудов является сложным процессом, преследующим цель создать условия, способствующие росту тканей и их репарации. Этот каскадный процесс управляется комплексом проангиогенных факторов (таких как VEGF, ангиопэтин, провоспалительные цитокины и др.), активирующих эндотелиоциты клетки, стимулирующих их пролиферацию и перестройку. У пациентов, инвазированных шистосомами, значительно повышены уровни VEGF в сыноворотке, чего не наблюдают у здоровых лиц либо зараженных другими гельминтами, например, анкилостомами. Кроме того, участки слизистой оболочки кишечника или мочевого пузыря, в которых присутствуют скопления яиц гельминтов более васкуляризованы, чем зоны, где они отсутствуют. К настоящему времени роль взрослых червей в индукции ангиогенеза остается мало изученной, тогда как SEA модулируют ангиогенез посредством прямых и косвенных механизмов. Как было указано выше, SEA непосредственно индуцируют пролиферацию эндотелиоцитов, а также миграцию клеток воспаления через секрецию сигнальных молекул VEGF. Косвенно продукты SEA стимулируют ангиогенез через активацию AA-макрофагов и Hedgehog-сигнального пути. В подобной ситуации активированные макрофаги секретируют биологически активные лиганды Hedgehog-сигналинга, в свою очередь побуждающих чувствительные эндотелиальные клетки к пролиферации и секретированию ангиогенных факторов.

Можно полагать, что стимуляция ангиогенеза важна для жизненного цикла гельминтов по нескольким причинам. Во-первых, расширение сосудистой сети увеличивает площади, подходящие для обитания взрослых шистосом, а также

уменьшает вероятность «проскальзывания» яиц в паренхиме печени или легких. Во-вторых, ангиогенные реакции стимулируют миграцию полиморфнонуклеаров в области формирования гранулем и тем самым гарантируют приток достаточных количеств кислорода и питательных веществ. В-третьих, избыточная васкуляризация негативно влияет на прочность стенок кишечника или мочевого пузыря, облегчая перемещение через них яиц. Наконец окклюзии венул, вызванные взрослыми червями или скоплениями яиц, вызывают гипоксию, снижение кислотности и понижение содержания глюкозы, что само по себе способствует неоваскуляризации, а рост новых сосудов обеспечивает нормальный ток крови, комфортный для паразитов. Тонкие стенки образовавшихся коллатералей позволяют яйцам выйти за пределы сосудистого русла. До настоящего времени не уточнен механизм экстравазации, но он, безусловно, включает модулирование активности эндогенных факторов адгезии. При этом самки *S. mansoni* откладывают яйца достаточно диффузно, и они буквально «поодиночке» пересекают стенку венулы, тогда как яйца *S. haematobium* и *S. japonicum* сконцентрированы в скопления, что может быть связано с незначительным образованием SEA мирацидиями, заключенными в них. Подобная группировка обеспечивает необходимую концентрацию протеаз, входящих в состав комплекса SEA для создания каналов выхода за пределы кровотока. В проницательности определенную, чисто механическую роль могут играть шипы, но, очевидно, небольшую, так как у яиц *S. japonicum* они очень небольшого размера.

Затем яйца попадают в подслизистую оболочку толстой кишки или рыхлую соединительнотканную оболочку мочевого пузыря. Там вокруг каждого яйца формируется своеобразная гранулема, состоящая из эозинофилов (ЭФ), плазматических клеток и макрофагов. С определенным допущением можно отметить, что образование гранулем одинаково вредно и полезно для хозяина. С одной стороны, они препятствуют попаданию в прилежащие ткани метаболитов мирацидиев, таких как гликопротеины  $\omega$ -1 (гликозилированная T2 рибонуклеаза — РНКаза), и IPSE/ $\alpha$ -1, способных индуцировать синтез провоспалительных цитокинов с последующим их повреждением. К слову,  $\omega$ -1 через связывание маннозных рецепторов макрофагов усиливает Th<sub>2</sub>-поляризацию за счет деградации матричной и рибосомной РНК, что приводит к снижению цитокинов Th<sub>1</sub>-ответа. Кроме того, SEA и  $\omega$ -1 также стимулируют образование интерферона (ИФН) 1-го типа (обычно ассоциированного с противовирусными реакциями), что позволяет им инициировать Th<sub>2</sub>-ответы. При этом  $\omega$ -1 не является единственным фактором SEA, участвующим в индукции Th<sub>2</sub>-ответа. Другие компоненты SEA также обуславливают Th<sub>2</sub>-ответ, независимо от действий  $\omega$ -1, например, через дектин 1/2-сигнальный путь. В целом влияние SEA на иммунокомпетентные клетки хозяина считают сложным и многофакторным, часто разнонаправленным, но кумулятивным эффектом является инициация выраженного Th<sub>2</sub>-ответа. С другой стороны, фиброз прилежащих тканей как следствие образования гранулем — главная причина развивающейся патологии и летальности при шистосомозах. В то же время образование гранулем в подслизистой оболочке толстой кишки и рыхлой соединительной ткани мочевого пузыря играет важную роль в транслокации яиц, так как их перистальтика и давление крови в прилегающих сосудах перемещает гранулемы в сторону

просветов этих органов. В верхних слоях подслизистой оболочки гранулема разрушается, высвобождая яйца.

Заключительным препятствием, которые яйца должны преодолеть, чтобы выйти в просвет кишечника или полость мочевого пузыря, выступают плотные запирающие межклеточные контакты. Они представляют комплексы, образованные специализированными белками клаудинами и окклюдинами, максимальными сближающимися и «сшивающимися» апикальные мембраны смежных эпителиальных клеток, обеспечивая барьерные функции кишечника и мочевого пузыря. Тем не менее значительная часть яиц (20–55%) успешно транзитом пересекает эти контакты, не вызывая остро воспаления или инфильтратов. Для этого продукты SEA подавляют транскрипцию генов, кодирующих синтез продуктов, обеспечивающих функционирование межклеточных контактов. В частности, SEA *S. haematobium* подавляет экспрессию генов, кодирующих синтез клаудина и уроплакина. Помимо способности яиц нарушать межклеточные взаимодействия, аналогичным способом проницаемость стенок мочевого пузыря и кишечника может повышаться под влиянием ряда цитокинов [ИФН  $\gamma$ , фактора некроза опухоли  $\alpha$  (TNF  $\alpha$ ) и ИЛ-13], а также некоторых экзогенных факторов, таких как нестероидные противовоспалительные препараты. В то же время яйца шистосом не стимулируют образование провоспалительных цитокинов макрофагами, что предполагает наличие других, локальных сигналов, обуславливающих их синтез. Таковыми оказались различные бактерии, в первую очередь представители семейства *Enterobacteriaceae*, наличие которых индуцирует образование указанных цитокинов. Этот эффект резко снижается на фоне проводимой терапии антибиотиками или уроантисептиками. Кроме того, ИЛ-13 индуцирует апоптоз клеток эпителия и увеличивает синтез клаудина-2, формирующего поры в запирающих межклеточных контактах. Таким образом, реакции Th<sub>2</sub>-ответа сами по себе могут способствовать снижению барьерных функций эпителия.

В то же время шистосомы вовсе «не заинтересованы» в развитии осложнений после прохождения порций яиц, могущих стать фатальными для хозяина. В частности, секреторные продукты мирацидиев *S. japonicum* «укрепляли» барьерную защиту кишечника и снижали воспаление слизистой оболочки толстой кишки при экспериментальном колите, индуцированном введением 2,4,6-тринитробензолсульфоновой кислоты. При этом существенно снижались уровни бактериальной транслокации за счет стимуляции синтеза молекул запирающих контактов (ZO-1 и окклюдина).

В просвете кишечника или мочевого пузыря яйца попадают в слой слизи, выстилающей поверхность эпителия, способной существенно замедлить попадание яиц в окружающую среду. Но ИЛ-4 и ИЛ-13, являющиеся основными цитокинами Th<sub>2</sub>-ответа, индуцированные SEA, вызывают гиперплазию бокаловидных клеток и стимулируют секрецию ими слизи. В результате увеличение образования слизи облегчает попадание яиц в просвет кишечника или мочевого пузыря и в конечном итоге в окружающую среду.

Почти половину всех отложенных яиц составляют «неудачники», остающиеся в организме хозяина. С кровотоком они разносятся в различные органы и ткани, включая глаза, кожные покровы, почки, селезенку и ЦНС. Именно

эти депонирование яйца инициируют основные патологические процессы, характерные для хронических шистосомозов. Изначально в местах их локализации развивается выраженное гранулематозное воспаление с инфильтрацией АА-макрофагами, эозинофилами, тучными клетками и Th<sub>2</sub>. Их также отличает аккумуляция цитокинов ответа 2-го типа (ИЛ-4, -5 и -13). Постепенно в гранулемах начинают накапливаться мезенхимальные стромальные клетки и фибробласты. Со временем гранулемы уменьшаются в размере, и клеточную инфильтрацию в них начинает замещать соединительная ткань, что обусловлено активностью АА-макрофагов и фибробластов, стимулированных ИЛ-13. Существенную роль в развитии фиброза играют эндотелиальные клетки прилегающих сосудов. Как было указано выше, компоненты SEA мирацидиев индуцируют секрецию комплекса профибротических факторов, таких как VEGF, ИЛ-13, ИЛ-33, TGF β и др., стимулирующих АА-макрофаги и фибробласты. Как правило, осложнения, обусловленные образованием гранулем в разных органах и тканях, проявляются спустя многие годы после инвазии, что отражает постепенное накопление яиц в тканях и образование вокруг них гранулем, заканчивающихся фиброзом и кальцинированием яиц.

Таким образом, можно заключить, что особенностью патогенеза шистосомозов является то, что основные повреждения тканей вызваны образованием гранулем и, в меньшей степени, перемещением яиц гельминтов (но не миграцией личинок или марит).

Клинически в динамике подобных инвазий выделяют три фазы:

- миграционную;
- острую;
- хроническую.

**Миграционная** фаза развивается во время проникновения и миграции церкарий через кожу. В большинстве случаев протекает бессимптомно, но также некоторые индивиды отмечают преходящий дерматит («зуд купальщиков») и респираторные нарушения по типу пневмонитов. Начало острой фазы (также называемой лихорадкой, или синдромом Катаямы) по времени совпадает с началом выделения яиц самками гельминтов. Клинически ее отличает преобладание патологий, обусловленных реакциями гиперчувствительности III типа, развивающихся в результате отложения в тканях растворимых иммунных комплексов.

Острая фаза проявляется лихорадкой, быстрой утомляемостью, лимфаденопатиями, болями различной локализации, диспепсическими расстройствами и эозинофилией.

Хроническая фаза развивается при депонировании яиц шистосом в тканях и развитии гранулематозных реакций вокруг них. Клинически хроническая фаза шистосомозов проявляется полиорганными патологиями, включающими абдоминальные боли, полипоз кишечника, диспепсические расстройства, гломерулонефриты, легочные васкулиты, сердечно-сосудистые расстройства, перипортальный фиброз и нарушения со стороны ЦНС. Портальная артериальная гипертензия часто приводит к гепатомегалии, спленомегалии, асциты и иногда к выраженному варикозу вен пищевода и желудка. Что интересно, мариты, обитающие в мелких венах, потенциально могли бы вызывать их обструкции либо стимулировать тромбообразование, чего обычно не проис-

ходит, даже на фоне гепатоспленомегалии и портальной гипертензии. Более того, они «заинтересованы» в поддержании нормального кровотока и способны непосредственно модулировать гемостатическую систему хозяина через множество биологически активных секреторных продуктов. В частности, они ингибируют тромбообразование и даже способны лизировать тромбы за счет активности секретруемых ферментов, включая енолазу, сериновые протеазы SmSP2, SmCalp1 и 2, а также щелочную фосфатазу тегумента SMAP. Кроме того, SmSP2 и особенно пролилолигопептидаза SmPOP способны инактивировать пролил-содержащие вазоактивные вещества, такие как ангиотензин I и брадикинин, влияя, тем самым на тонус сосудов.

Гранулемы, расположенные в различных паренхиматозных органах, могут сдавливать прилегающие участки, провоцируя сопутствующие патологии. При их локализации в головном мозге развиваются эпилептические приступы, а их образование в спинном мозге может вызвать поперечный миелит. Инфекции *S. haematobium* часто сопровождается гематурия, а хроническое воспаление стенки мочевого пузыря может провоцировать развитие болезней злокачественного роста.

#### 4.1.1. Возбудитель мочеполового шистосомоза (*Schistosoma haematobium*)

Заболевание, вызываемое *S. haematobium*, или кровяной двуусткой, весьма широко распространено в Африке (особенно в Египте, Судане, странах Магриба и Экваториальной Африки, в Анголе, Мозамбике, на Мадагаскаре), Азии (особенно в Ираке), в Индии, в Юго-Восточной Азии и в Латинской Америке. Ежегодно мочеполовой шистосомоз становится причиной смерти около 150 тыс. человек. Общая смертность варьирует в пределах 2–4 случаев на каждую 1000 инвазированных лиц. Всего, по данным ВОЗ, около 200 млн человек проживают в эндемичных районах, а более 100 млн непосредственно страдают мочеполовым шистосомозом. Приблизительно у 70 млн больных отмечают гематурию, у 18 млн — заболевания мочевого пузыря, у 10 млн — гидронефроз. Болеют преимущественно люди трудоспособного возраста; соотношение заболеваемости среди мужчин и женщин составляет 5:1. Одним из основных признаков заболевания считают появление крови в моче. Еще во время Египетского похода (1798–1801) на этот факт обратил внимание генерал Бонапарт, назвавший Египет «страной менструирующих мужчин». Впрочем, вскоре «мужская менархе» скрутила практически всю французскую армию, и старший хирург элитных жандармов А.Ж. Рену стал автором первого (с точки зрения традиционной медицины) научного описания этого заболевания Notice sur hematurie qui eprouvent les Europeens dans la haute Egypte et la Nubie («Заметки о том, что происходит с европейцами в Верхнем Египте и Нубии»), опубликованного в Journal General de Medecine, de Chirurgie et de Pharmacie (1803). В результате не столько блокада побережья Египта англичанами, сколько диковинные для европейцев болезни остановили марш победоносного Бонапарта к «жемчужине британской короны», так и не сумевшего «помыть сапоги в Индийском океане». Разумеется, *S. haematobium* «объявилась»

в Египте за много веков до этого. Впервые яйца шистосом в почках нескольких мумий фараонов XX династии (1190–1070 гг. до н.э.) обнаружил М.А. Руффер (1910). Позднее было также сделано несколько находок, но в целом в исследованных мумиях фараонов яйца *S. haematobium* находят не так уж часто, и это представляется довольно странным. Ведь очевидно, что для великой цивилизации, полностью зависящей от даров Нила, мочеполовой шистосомоз должен был стать серьезной головной болью еще в самые древние времена. Доказано, что промежуточные хозяева паразитов появились в бассейне Нила очень давно и люди должны были сталкиваться с шистосомами еще во времена палеолита. Редкость находок яиц шистосом в мумифицированных тканях можно объяснить тем, что в Древнем Египте мочеполовым шистосомозом преимущественно страдал простой и бедный люд: рыбаки, земледельцы и прочие труженики оросительных каналов, тела которых практически никогда не мумифицировались. Кроме того, многие древнеегипетские врачеватели были уверены, что кровь в моче у мужчин так же естественна, как и менструация у женщин. Если древний египтянин мочился кровью, то это было хорошим признаком того, что он готов к отцовству. Еще более древние свидетельства наличия мочеполового шистосомоза присутствуют на стенах гробниц фараона Анкхамора (V династия Древнего царства) и крупного чиновника Птаххотепа (XXV–XXIV вв. до н.э.), расположенных в некрополе Саккары. На барельефах внутри них изображены слуги со вздутыми животами и выпяченными пупками, что могло быть следствием портальной гипертензии, вызванной шистосомозом. Во всяком случае в разделе, посвященном расстройствам мочевыделения, изложенном в медицинском папирусе Генриха Эберса (XV в. до н.э.), говорится о заболевании *henau*, характеризуемом присутствием крови в моче. При этом указано, что заболевание наиболее распространено среди подростков, и его не следует путать с обычными менструациями, наступающими позднее. Там же приведены сведения о лекарствах, помогающих при подобных гематуриях (*henau-senef*). В других, более поздних папирусах говорится о болезни «aaa», сопровождаемой нарушениями сердечно-сосудистой деятельности, вызванной проникновением «болезни» с загрязненной водой через мочеиспускательный канал. Еще более ранние свидетельства распространенности мочеполового шистосомоза были получены недавно при изучении останков жителя городища Телль-Зейдан (современная Сирия) — одного из протогородов «плодородного полумесяца». Оказалось, что жители древнейшей цивилизации страдали им еще 6 тыс. лет назад. Точно доказанным фактом является широкое распространение мочеполового шистосомоза среди крестоносцев. Яйца возбудителей были найдены при изучении содержания отхожих мест в крепостях Крак-де-Шевалье (Сирия), Керак (Иордания) и др. В 2014 г. была вскрыта серебряная рака с внутренностями короля Франции Людовика IX Святого. Он скончался на севере Африки, в Тунисе, во время 8-го Крестового похода от какой-то инфекционной болезни (по-видимому, от дизентерии) и был канонизирован католической церковью в 1297 г. Сканирующая электронная микроскопия обнаружила во внутренностях короля яйца *S. haematobium*. Предположительно, Людовик заразился мочеполовым шистосомозом во время предыдущего, 7-го Крестового похода, когда провел в Африке 4 года. В те времена мочеполовой шистосомоз был хорошо

известен в арабской медицине, что нашло отражение в трудах ибн Сины, ибн Хубала и аль Хорезми. Собственно еще Пророк Мохаммед предостерегал своих последователей от употребления воды из некоторых источников к северу от Мекки, чтобы предотвратить появление крови в моче.

Честь открытия паразита принадлежит одному из пионеров медицинской паразитологии Теодору Бильхарцу. В 1850 г. молодой подполковник медицинской службы работал в Египте, где возглавлял отделение хирургии в госпитале Каср Эль-Эйни в Каире. Перед своим отъездом он испросил совета у своего учителя, Карла фон Зибольда, на какое направление медицины ему стоит обратить внимание в этой экзотической стране. Тот порекомендовал ему заняться гельминтозами человека. Проведя более 200 вскрытий лиц, умерших от различных болезней, Бильхарц наблюдал множество, в том числе неизвестных ему, кишечных гельминтов, а в 1851 г. в кровеносных сосудах молодого человека он обнаружил необычных червей, которых назвал *haematozoon* («животное, обитающее в крови»). Годом позже, совместно с Вильгельмом Гризингером, он доказал связь этой инвазии с заболеваниями мочевыводящих путей. Следует отметить, что это открытие в немалой степени смутило самого первооткрывателя, поскольку открытые им черви, явно принадлежащие к трематодам, имели все признаки самцов, хотя все известные на тот момент сосальщики были гермафродитами. Несколько позже Бильхарц обнаружил самок и яйца этого паразита. В 1856 г., совместно с К. фон Зибольдом, они опубликовали статью с описанием червя, где дали ему название *Distoma haematobium* («кровавая двуустка»). Однако их необычная морфология существенно отличала их от прочих представителей рода *Distoma*, поэтому в 1856 г. Й.Ф. Меккель фон Хельмсбах создал для них род *Bilharzia*. В 1858 г. Д.Ф. Вейнланд предложил для них название «шистосома», отражающее морфологические особенности самцов, и это название было официально принято Международной комиссией по зоологической номенклатуре. К тому времени было известно, что другие сосальщики в качестве промежуточных хозяев используют улиток, жизненный цикл *S. haematobium* долго оставался неизученным, несмотря на усилия таких звезд паразитологии XIX в., как Артур Лоосс, Просперо Сонсино и Томас Кобольд. Лишь 1915 г. Роберт Т. Лейпер установил роль улиток как промежуточных хозяев *S. haematobium*, что послужило основанием для появления англоязычного синонима заболевания Snail Fever («улиточная лихорадка»).

Жизненный цикл кровяной двуустки включает двух хозяев: основными промежуточными хозяевами являются пресноводные легочные сидячеглазые улитки рода *Bulinus*, (*B. truncatus*, *B. forskali*, *B. tropicalis*), а также *Physopsis africana* и др. Окончательный хозяин — человек. Тело взрослого самца *S. haematobium* покрыто мелкобугристым тегументом и составляет 10–15 мм в длину. Ротовая присоска меньше брюшной, глотка отсутствует. На присосках имеется множество крошечных шипиков.

Они также присутствуют в гинекофорном канале, расположенном позади брюшной присоски. Половая система представлена 4–6 семенниками, половые протоки выходят позади брюшной присоски. Половая клоака отсутствует. Пищеварительная система представлена пищеводом, двумя простыми ветвями кишечника, они образуют кишечную арку, сливаясь в общий ствол на зад-

нем конце тела. Тело самок нитевидное, составляет в длину 16–22 мм и покрыто гладким тегументом. Имеется только один яичник и один желточник. Овальный яичник расположен впереди кишечной арки. Половое отверстие также расположено позади брюшной присоски. Матка содержит немного яиц, максимум до 30. Яйца крупные (0,10–0,17×0,04–0,07 мм), удлинённые, покрыты мелкими шипиками; крышечка отсутствует. Каждое яйцо снабжено длинным концевым шипом и содержит зрелую личинку-мирацидий. В среднем самка *S. hematobium* откладывает 300 яиц (рис. 4.13).



**Рис. 4.13.** Яйцо *S. hematobium* с формирующимся мирацидием (а). Мирацидий *S. hematobium* (б)

При этом половина яиц не достигает мочевого пузыря, а уносится кровотоком или застревает в прилежащих тканях. Из попавших в воду яиц выходят мирацидии, внедряющиеся в тело улиток. Внутри моллюска реснитчатый эпителий мирацидия лизируется, и он трансформируется в материнскую спороцисту. Через 2 нед она начинает формировать дочерние спороцисты, а еще через 2 нед развившиеся в них церкарии выходят в воду. При этом из одной улитки может одновременно появляться до 2000 церкариев. Сигналом для их выхода выступает изменение световой активности, и они высвобождаются с восходом солнца. Церкарии снабжены длинным, раздвоенным на конце хвостом и интенсивно перемещаются в толще воды. Выход в утренние часы и способность быстро двигаться обусловлены тем, что в это время повышается температура воды, увеличивающая подвижность личинок, на берегах водоема появляются люди, а церкариям природой отпущено лишь 72 ч для поиска окончательного хозяина, иначе они погибают. Церкарии находят своего будущего хозяина, ориентируясь не на какие-либо химические аттрактанты (например, жирные кислоты) на его теле, а на увеличение температуры окружающей среды в пределах 1–5 °С. В удачном случае прикрепление и пенетрация эпителия занимают 3–5 мин. Уникальность эпидемиологии шистосомозов состоит в том, что они являются единственными среди трематод, способными проникать в организм человека через кожные

покровы. Этому способствуют как винтообразные движения самого церкария, так и секрет пяти пар желез проникновения, расположенных в головном конце. В течение получаса после попадания в организм человека тканей церкарии «вбуравливаются» в капилляры кожных покровов. В процессе проникновения церкарий претерпевает метаморфоз — он теряет хвост, у него начинает формироваться двухслойный тегумент, и в результате он превращается в шистосомулу. С кровотоком они заносятся в вены и более крупные вены. По ним церкарии попадают в малый круг кровообращения и заносятся в легочные капилляры. Перемещение личинок сопровождается повреждением эндотелия капилляров, чему сопутствуют множественные геморрагии. Здесь шистосомулы находят своих спутников (спутниц) жизни, и через 3–4 дня после заражения «юные пары» попадают в вены портальной системы, где начинается их созревание во взрослых особей. Через 3 нед после заражения «повзрослевшие» личинки мигрируют в мезентериальные и кишечные венозные сплетения, а также в венозные сплетения мочевого пузыря. Особенностью *S. hematobium* является паразитирование марит в кровеносной системе окончательного хозяина крови, что для трематод, скорее, исключение. Приблизительно на 10–12-й неделе после заражения самки приступают к откладыванию яиц в сосудистом русле. Сокращение мускулатуры сосуда обуславливает транслокацию яиц через сосудистую стенку и выход в окружающие ткани. Чаще всего они локализуются в подслизистом слое мочевого пузыря, реже их можно обнаружить в слизистой оболочке мочевого пузыря либо в мышечном слое. Яйца эмбрионированы и содержат мирацидии, выделяющие литические ферменты, сходные с секретом желез проникновения церкариев, что позволяет им пенетрировать слизистую оболочку мочевого пузыря и попадать в его просвет. Оттуда с током мочи яйца попадают во внешнюю среду. В среднем продолжительность жизни *S. hematobium* составляет 3–5 лет, но может продлеваться и до 30 лет. При этом количество паразитов в инвазированном человеке может варьировать от 10 до 1000 штук.

### **Патогенез поражений**

На ранней стадии инвазии ведущую роль в патогенезе урогенитального шистосомоза играют токсико-аллергические реакции и механические повреждения тканей, возникающие при перемещении личинок *S. hematobium*, проявляющиеся дерматитами и высыпаниями на коже, лихорадкой, гепатоспленомегалией и эозинофилией. В хронической стадии ведущая роль принадлежит реакциям, развивающимся на механическое воздействие яиц, задержавшихся в стенке мочевого пузыря или занесенных в различные органы. Сначала вокруг них развивается выраженная воспалительная реакция с образованием гранулем (бильгарциом), содержащих активированные Т-клетки, макрофаги и ЭФ. Обычно они локализованы в стенке мочевого пузыря, но также гранулемы могут образовываться в печени, в матке, маточных трубах и яичниках у женщин, а также в семенных пузырьках у мужчин. На слизистой оболочке пузыря образуются рыхлые полиповидные образования, эрозии, изъязвления, геморрагии, гранулемы в виде песчаных холмиков. Активность клеток в гранулеме зависит от фазы ее развития. В ранней фазе в ней происходит активная секреция хемо- и цитокинов, а также других медиаторов воспалительных реакций. С течением времени наблюдают паренхиматозно-мезенхимальную трансформацию кле-

ток, и в структуре гранулемы появляются элементы фиброза или включения кальция. На поздних стадиях заболевания выраженность воспалительного ответа снижается и нарастают склеротические изменения. На месте гранулем в результате распада может быть образована специфическая шистосомозная язва либо в этом месте происходит отложение коллагена с последующим фиброзом областей, прилегающих к петрифицированным яйцам. Образующиеся рубцы и стриктуры приводят к механической или функциональной обструкции мочевых путей, гидроуретеру и гидронефрозу, появлению в мочевом пузыре и мочеточниках дефектов наполнения. При слиянии множества гранулем в стенке мочевого пузыря возможны ее грубые рубцовые изменения, приводящие к «сморщиванию».

Хроническое раздражение слизистой оболочки мочевого пузыря яйцами *S. haematobium* может приводить к развитию лейкоплакии или плоскоклеточной метаплазии слизистой оболочки мочевого пузыря, наиболее известным и опасным осложнением которых является рак мочевого пузыря. Наиболее распространенной формой бывает плоскоклеточный рак (60%), реже встречаются переходноклеточный рак (20%) или аденокарциному (10%), а также опухоли смешанного типа (10%). Вероятно, на возникновение злокачественного роста влияет множество факторов и непосредственного механического воздействия явно недостаточно для начала онкогенеза. Безусловную роль играют не только хроническое воспаление, но и дополнительные канцерогенные факторы. В частности, таковыми могут быть N-нитрозамины, поступающие в организм с пищевыми продуктами и при курении. Определенная роль принадлежит индивидуальной генетической предрасположенности (мутации с нарушением функции в генах-супрессорах опухолевого роста либо мутации, активирующей онкогены). Также онкогенезу могут способствовать сопутствующие бактериальные инфекции (например, вызванные уропатогенными *Escherichia coli*, сальмонеллами или папилломавирусами человека).

В области воспаления активированные макрофаги и нейтрофилы высвобождают большое количество супероксидных кислородных радикалов, способных оказывать генотоксическое действие непосредственно на эпителий мочевого пузыря, проявляющееся в виде индукции мутаций, нарушений обмена сестринских хроматид, а также одно- и двунитевых разрывов ДНК. Кроме того, эндогенные кислородные радикалы вовлечены в образование N-нитрозаминов, а также ароматических аминов и полициклических ароматических углеводородов, чьи терминальные метаболиты проявляют канцерогенную активность. Собственно, идея о том, что очаги хронического воспаления могут дать начало злокачественному росту, была высказана еще в середине 80-х годов XIX в. Р. Вирховым.

Установлено, что при хроническом мочеполювом шистосомозе бывает активация генов H-RAS, нарушающая регуляцию деления клеток на фоне подавления активности общеизвестных генов-онкосупрессоров, таких как *p53* и *RB*. Поскольку их продукты непосредственно задействованы в регуляции клеточного цикла, любые изменения экспрессии этих генов или их продуктов могут приводить к неконтрольной пролиферации опухолевых клеток и в конечном итоге к развитию опухоли. В состав семейства H-RAS также входит ген, коди-

рующий белок молекулярной массой 21 кДа, обеспечивающий передачу различных сигналов между тирозинкиназными рецепторами и ядром. Этот процесс может быть нарушен или изменен мутациями в различных областях генов *RAS*, что показано при многих злокачественных новообразованиях. Значение молекулярных изменений генов семейства *RAS* при раке мочевого пузыря остается мало изученным, так как мутации генов в этом семействе у лиц, инвазированных шистосомами, исключая *H-RAS*, относительно редки (7–17%). Ген-супрессор опухолей *p53*, расположен в коротком плече 17-й хромосомы и является важнейшим сенсором повреждения ДНК («страж генома»). Он кодирует образование ядерного белка из 393 аминокислот (массой 53 кДа), участвующего в регуляции пролиферации клеток. Кроме того, белок *p53* инициирует гибель трансформированных клеток по механизму апоптоза в случае невозможности устранения возникших в их геноме мутаций вследствие несостоятельности процессов репарации повреждений ДНК. Важная роль белка онкосупрессора *p53* в онкогенезе и регуляции вышеуказанных процессов подтверждена также тем фактом, что примерно в 50% случаев злокачественных новообразований человека обнаруживают мутации *p53*, что приводит к утрате онкосупрессорных функций одноименного белка. Известно, что функциональная активность белка *p53* играет важную роль в запуске митохондриального (внутреннего) пути апоптоза.

В частности, при активации *p53*, помимо прекращения клеточного деления, происходит запуск процессов программированной клеточной гибели; при этом выделяют несколько основных механизмов.

- За счет активации генов *Bax* или *Bid*, кодирующих одноименные белки, открывающие специальные каналы мембраны митохондрий.
- Посредством активации образования свободных форм кислорода через активацию генов группы *PIG3* (*p53*-induced gene 3), способствующих выходу цитохрома С из митохондрий.
- Через индукцию матричной РНК *Fas*, а также перемещение *Fas* на поверхность клетки из аппарата Гольджи.
- За счет стимулирования образования АРАФ-1 (от англ. Apoptotic Protease Activating Factor).
- Посредством активации экспрессии каспазы-6 и, наконец, за счет перехода части молекул самого *p53* в митохондрии с последующим выходом цитохрома С.

Высокая частота мутаций и аллельные делеции хромосомы 17 ассоциированы, преимущественно, с переходноклеточным инвазивным раком мочевого пузыря. Полагают, что чрезмерная экспрессия *p53* у пациентов с поверхностным раком мочевого пузыря может являться критерием высокой вероятности перехода его в инвазирующий и метастазирующий тип опухоли. На это указывает факт того, что частота мутаций гена *p53* меняется в зависимости от стадии опухолевого процесса в мочевом пузыре. К примеру, на ранней стадии болезни нарушения уровня экспрессии белка *p53* встречаются в 0–38% случаев, тогда как при терминальных стадиях болезни их частота варьирует в пределах 33–86%.

Молекулярно-генетические особенности мутаций *H-RAS* и *p53* у пациентов с новообразованиями мочевого пузыря, ассоциированные с шистосомозом,

имеют свои географические особенности. В частности, в Южной Африке наиболее часто встречающиеся мутации ограничены экзонами 7 и 8, тогда как у пациентов, обследованных в Египте, были выявлены мутации в экзоне 1 (кодон 12). То есть можно полагать наличие альтернативных пусковых факторов злокачественных образований мочевого пузыря в различных эндемичных регионах.

Также не следует исключать определенное влияние иных инфекций мочевыводящих путей на развитие новообразований мочевого пузыря у лиц, больных мочеполовым шистосомозом. В частности, бактериурию, обусловленную *Staphylococcus aureus*, *S. epidermidis*, *Proteus mirabilis*, видами *Klebsiella* и *E. coli* отмечают у 4–66% подобных пациентов. Установлено, что бактерии вступают в симбиотические ассоциации с *S. haematobium*, колонизируя определенные участки тегумента либо терминальные отделы кишечника червей. В исследованиях *in vitro* и *in vivo* показано, что совместное культивирование *S. haematobium* и *Salmonella paratyphi A* стимулирует рост бактерий, резко снижающийся при выращивании микроорганизмов в чистой культуре. Однако в настоящее время нет прямых доказательств, указывающих на прямую связь бактериальных инфекций с опухолями мочевого пузыря у больных шистосомозом. Полагают, что некоторые из этих бактерий могут играть существенную роль в образовании эндогенных N-нитрозаминов. В исследованиях *in vitro* бактерии, выделенные от пациентов, инвазированных *S. haematobium*, редуцировали нитраты, поступающие с пищей, до нитрита, который при слабокислых или нейтральных значениях кислотности (характерного для среды мочевого пузыря) становится мощным агентом нитрозирования вторичных аминов. При бактериурии в моче людей, страдающих мочеполовым шистосомозом, практически всегда отмечают высокие концентрации N-нитрозокомплексов. Таким образом, у лиц, инвазированных шистосомами и страдающих бактериальным циститом, наряду с экзогенными N-нитрозаминами, поступающими с пищей, высока вероятность образования эндогенных канцерогенных алкилирующих агентов, таких как N-нитрозамины.

Известно, что опухоли мочевого пузыря, ассоциированные с инвазиями *S. haematobium*, встречаются у мужчин в 3 раза чаще, чем у женщин. Но у последних заболевание протекает более злокачественно, в виде инвазивных или метастатических форм, что позволило предположить наличие гормонозависимых механизмов злокачественного роста. Факт обнаружения у страдающих мочеполовым шистосомозом повышенного уровня эстрогенов позволил предположить участие этих гормонов в онкогенезе. Известно, что эстрогены способны выступать одним из пусковых факторов гормонального канцерогенеза, взаимодействуя с эстрогеновыми рецепторами гормонозависимых клеток. Онкогенная активность эстрогенов обусловлена следующими механизмами: во-первых, благодаря способности стимулировать пролиферацию клеток-мишеней через активацию транскрипции генов-мишеней, эстрогены потенциально способны вызвать увеличение числа спонтанных ошибок в результате репликации ДНК. Стимулируя пролиферацию, они также могут обеспечить увеличение пула клеток с возникшими по той или иной причине мутациями. Во-вторых, продукты окисления эстрогенов — катехолэстрогены, семихино-

ны и хиноны — содержат активные формы кислорода и являются электрофильными молекулами, которые могут участвовать в повреждении ДНК (преимущественно через взаимодействие с аденином и гуанином) и образовании эстроген-ДНК-сшивок. В случае локализации индуцированной ими мутации в функционально важной последовательности они становятся причиной развития опухоли. Установлено, что мариты *S. haematobium* способны продуцировать метаболиты, имеющие несомненное сходство с эстрогенами, в том числе катехоловые эстрогены, связь которых с несколькими типами злокачественных новообразований, включая опухоли молочной железы и простаты, — хорошо известный факт. Так же в сыворотке крови и моче пациентов обнаружены комплексы, представляющие эстроген-ДНК-аддукты, состоящие из ДНК и катехоловых эстроген-хинонов. Они оказались способны влиять на уровень экспрессии и функциональную активность ER  $\alpha$ - и ER  $\beta$ -эстрогенных рецепторов на гормонозависимых клетках, увеличивая тем самым их пролиферативный ответ и, как следствие, вероятность возникновения ошибок репликации ДНК. С другой стороны, образующиеся ДНК-аддукты могут быть репарированы с ошибками, что также будет способствовать появлению потенциально онкогенных мутаций и их «закреплению» в последующих поколениях клеток. Можно полагать, что оба эти механизма могут действовать одновременно. До настоящего времени предметом дискуссии остается вопрос о необходимости синтеза эстрогенподобных метаболитов. Ряд авторов связывает их образование с необходимостью снижения прочности стенки мочевого пузыря. Подобный феномен, обусловленный снижением плотности ER  $\beta$ -эстрогенных рецепторов, наблюдают при генитоуринарном синдроме в менопаузе. Таким образом, повышение проницаемости стенки мочевого пузыря просто необходимо для попадания яиц гельминта в мочу и дальнейшей реализации жизненного цикла. Не следует исключать и «желание» паразита управлять гормональной средой в организме хозяина, чтобы обезопасить свое существование.

Несомненный вклад вносят мирацидии в яйцах *S. haematobium*, способные синтезировать уникальный белок Н-IPSE (от англ. Host Nucleus-Infiltrating Protein), также обозначаемый как инфильтрин. Инфильтрин стимулирует пролиферацию в эндотелиальных клетках, обуславливая связь ангиогенеза с формированием гранулемы, и может опосредовать другой механизм развития новообразований в мочевом пузыре. В частности, после внесения яиц *S. haematobium* в стенку мочевого пузыря мышей отмечено повышение активности VEGF и избыточного ангиогенеза, что вполне коррелирует с увеличенной васкуляризацией слизистых оболочек мочеполовых органов женщин, инвазированных *S. haematobium*. Интересной особенностью инфильтра является его способность проникать в клетки хозяина и транслоцироваться в ядро, он способен индуцировать выработку ИЛ-4, связывать иммуноглобулины, цитокины и хемокины. В ходе хронической инвазии *S. haematobium* отложенные самками яйца постоянно повреждают эпителий мочевого пузыря и частично задерживаются в его стенках. С одной стороны, казалось бы, что инфильтрин, высвобождаемый из яиц, может участвовать в репарации уротелия за счет стимулирования пролиферации клеток. В то же время, учитывая ком-

плектность индукции пролиферативного ответа эндотелия, вполне возможно, мишенью для инфильтрации могут быть не только экспрессия VEGF, но и гены в других проводящих путях, например, Hedgehog (Hh)- и Wnt-опосредованных сигнальных путях, нарушения которых играют важную роль в онкогенезе злокачественных новообразований различных локализаций.

### **Клинические проявления**

Нередко инвазии *S. haematobium* протекают бессимптомно, что особенно часто регистрируют в эндемичных районах. При клинически выраженных случаях в период трансдермальной миграции через 1–2 дня после купания в стоячих или малопроточных водоемах пациенты могут отмечать зуд и различные кожные высыпания, лихорадку. Через 2–11 нед развивается острая стадия, проявляющаяся лихорадкой, кашлем с отхождением густой мокроты, иногда кровохарканьем, головной болью, повышенным потоотделением, болями в конечностях, миалгиями, повышенной утомляемостью, абдоминальными болями, несколько позже к ним присоединяются дизурические расстройства, боли в паху, реже возможна гематурия. Указанные признаки известны как синдром Катаямы. Через несколько месяцев заболевание переходит в хроническую стадию, проявляющуюся хроническими циститами, гематурией, гидроуретеронефрозом и другими обструктивными уропатиями, обусловленными образованием рубцов и застоем мочи. Последнее нередко приводит к развитию пиелонефритов. Наиболее характерным и постоянным симптомом хронической стадии заболевания выступает терминальная гематурия (выделение крови каплями в конце мочеиспускания), при этом болевой синдром может отсутствовать. Как правило, гематурия является свидетельством высокой активности процесса. На поздних стадиях и в тяжелых случаях гематурия становится тотальной. Широкомасштабное исследование под эгидой ВОЗ (2000) установило, что из 682 млн людей, страдающих урогенитальным шистосомозом, 70 млн отмечали гематурией, а 32 млн — дизурией. При этом у 18 млн пациентов выявлена патология стенки мочевого пузыря, а у 10 млн — гидронефроз. Ежегодно почечная недостаточность, развивающаяся у подобных больных, заканчивается фатально в среднем для 150 000 человек. У женщин можно также наблюдать вагинальные кровотечения, диспареунию, повреждение маточных труб, что может приводить к бесплодию. У мужчин возможно повреждение семенных пузырьков и предстательной железы. Кроме того, эти изменения predisполагают к присоединению вторичных инфекций, способных существенно осложнить состояние больного. Самым грозным осложнением является переход плоскоклеточной дисплазии уротелия в плоскоклеточный рак мочевого пузыря.

### **Диагностика**

Большое значение имеет правильный сбор эпидемиологического анализа, указывающий на пребывание в эндемичных районах, купание или контакт с водой местных пресноводных водоемов. Распознавание мочевого шистосомоза проводят на основании клинических данных, среди которых следует обратить внимание на гематурию. Для скрининговых исследований в эндемичных районах применяют тест-полоски для экспресс-анализа на микрогематурию (UroColor 9, Standard Diagnostics). «Золотым стандартом» считают микроскопическое обнаружение яиц *S. haematobium*. Мочу собирают между 10:00 и

14:00 (лучше всего в 12:00, в период максимальной экскреции яиц) и учитывают число яиц шистосом в 10 мл мочи, однако обычно исследуют всю суточную порцию мочи. Образец отстаивают в высоких банках, надосадочную жидкость сливают, а осадок центрифугируют. Микроскопию осадка проводят в слегка затемненном поле зрения, для чего опускают конденсор микроскопа.

Ввиду неравномерности выделения яиц необходимо неоднократно проводить повторные исследования. К осадку добавляют кипяченую хлорированную воду и пробу выдерживают 1 ч при 30 °С, в результате чего из яиц выходят мирацидии, движения которых хорошо видны в лупу при проходящем свете. Также проводят цитологическое исследование осадка на наличие трансформированных клеток. Следует обратить внимание на то, что результативность овоскопии может быть малоэффективной, поскольку может не совпадать с циркадным ритмом суточной экскреции яиц в моче. Кроме того, при незначительном заражении яйца могут быть пропущены при световой микроскопии или приняты за другой малозначимый объект. Также яйца гельминта можно обнаружить в испражнениях пациента. Иногда исследуют биоптаты из патологически измененных участков слизистой оболочки мочевого пузыря, для чего образец раздавливают в капле глицерола (Глицерина\*) между предметными стеклами и исследуют под микроскопом.

Цистоскопия обязательна при подозрении на мочеполовой шистосомоз. С ее помощью можно выявить очаговые изменения: отечность слизистой оболочки мочевого пузыря, геморрагии, смазанность сосудистого рисунка, «песчаные холмики» (зернистые желтоватые возвышения размером с булавочную головку, образованные гранулемами). Патогномичным признаком мочеполового шистосомоза считают наличие «мушек» — крапинок на слизистой оболочке мочевого пузыря, представляющих петрифицированные яйца шистосом. Не менее важным признаком также являются стриктуры интрамуральной части мочеточника, звездообразные рубцы и папилломы на слизистой оболочке.

На практике также широко применяют методы ультразвуковой и лучевой диагностики, позволяющие оценить толщину стенки мочевого пузыря при его воспалении и при опухолевом поражении, а также своевременно диагностировать гидронефроз у жителей эндемичных районов. Рентгенография и КТ позволяют выявить и оценить степень различных осложнений, например, кальцинацию семенных пузырьков, простаты, задней уретры, дистальных отделов мочеточников и др. Наиболее ранними рентгенологическими изменениями выступают характерная «исчерченность» контуров и расширение просвета мочеточников и почечных лоханок. Дополнительное контрастирование полостной системы почек позволяет диагностировать гидроуретер, гидронефротическую трансформацию, снижение или отсутствие почечной функции на стороне поражения, стеноз мочеточника и уменьшение емкости мочевого пузыря с дефектом наполнения его стенок на поздних стадиях развития заболевания. Микционная цистоуретрография позволяет оценить степень выраженности пузырно-мочеточникового рефлюкса. При проведении КТ у больных мочеполовым шистосомозом обнаруживают явления обструкции и кальцификации в мочевыводящих путях и в толстой кишке.

Иммунологическая диагностика включает обнаружение антигенов шистосом и антител к ним. Для определения специфических антител методом ИФА предложены SEA и SWAP (от англ. Soluble Adult Worms Proteins — растворимые белки взрослых червей). Однако оба препарата отличает низкая специфичность из-за возможных перекрестных реакций с антителами других шистосом. В настоящее время предложены более специфичные антигены: катионные фракции яиц 6-го типа (SEF6), микросомальные антигены НАМА, чувствительность которых превышает 80%. Также применяют иммунохроматографический тест на выявление циркулирующих анодных антигенов и циркулирующих катодных антигенов в сыворотке крови и в моче, а также метод «захвата антигена с помощью моноклональных антител». Основными достоинствами данных методик выступают высокая специфичность, положительная корреляция с инфекционной нагрузкой, а также возможность оценки интенсивности поражения. В последние годы стали доступны исследования на основе ПЦР в реальном времени с обнаружением ДНК возбудителя. Эти методики стали альтернативой световой микроскопии осадка мочи и обнаружению антигенов *S. haematobium*. Метод может быть рекомендован для оценки динамики иммунного ответа на фоне курсов химиотерапии и после их окончания.

В диагностических целях проводят кожно-аллергические пробы, а также постановку классических серологических реакций: реакции связывания комплемента (РСК), преципитации и флокуляции, но их отличает невысокая специфичность. Для ранней диагностики хронического воспаления, предраковых состояний и злокачественной трансформации слизистой оболочки мочевого пузыря проводят определение молекулярных маркеров, в частности уровня экспрессии P53, BCL-2, C-MYC, EGFR, P16, KI-67 и Rb.

### **Лечение**

Препаратом выбора считают празиквантел, одна доза которого (40 мг/кг) вполне эффективна даже при тяжелых случаях, и его следует назначать при любых формах мочеполового шистосомоза, включая легкие и субклинические. В связи с тем что препарат активен лишь в отношении марит, его следует применять спустя 4–6 нед после предположительного заражения либо контакта с водой из подозрительных водоемов. Суточную дозу можно разделять на два приема с интервалом в 4–6 ч. Альтернативой является применение ниридазола, назначаемого внутрь взрослым в суточной дозе, равной 25 мг/кг, курсом 5–7 дней. Суточную дозу разделяют на 2 приема: утром и вечером после еды. При возникновении побочных явлений (галлюцинации, судороги) препарат отменяют. Препарат эффективен у 40–80% больных. Препаратом резерва является метрифонат, назначаемый внутрь в дозе 7,5–10 мг/кг.

### **Профилактика**

Борьба с шистосомозом включает проведение широкомасштабного скрининга среди групп риска и обязательного лечения всех выявленных больных, обеспечение доступа к безопасной воде, улучшение санитарии, санитарное просвещение и ограничение численности моллюсков — промежуточных хозяев шистосом.

Стратегия ВОЗ по борьбе с шистосомозом направлена на снижение заболеваемости посредством периодического, целенаправленного и массового лечения празиквантелом (профилактическая химиотерапия) населения в эндемичных странах. В ряде стран с низкими показателями передачи заболевания должна быть поставлена цель по полному прерыванию передачи болезни.

Целевыми группами для лечения выступают:

- дети школьного возраста в эндемичных районах;
- взрослые из групп риска в эндемичных районах, люди, по роду деятельности контактирующие с зараженной паразитами водой, такие как рыбаки, фермеры и ирригационные работники, а также женщины, контактирующие с зараженной паразитами водой во время домашней работы;
- целые общины, живущие в высокоэндемичных районах.

ВОЗ также рекомендует проводить лечение детей дошкольного возраста. К сожалению, их нельзя включить в нынешние крупномасштабные программы лечения, поскольку недоступна подходящая лекарственная форма празиквантела.

#### 4.1.2. Возбудитель кишечного шистосомоза Мэнсона (*Schistosoma mansoni*)

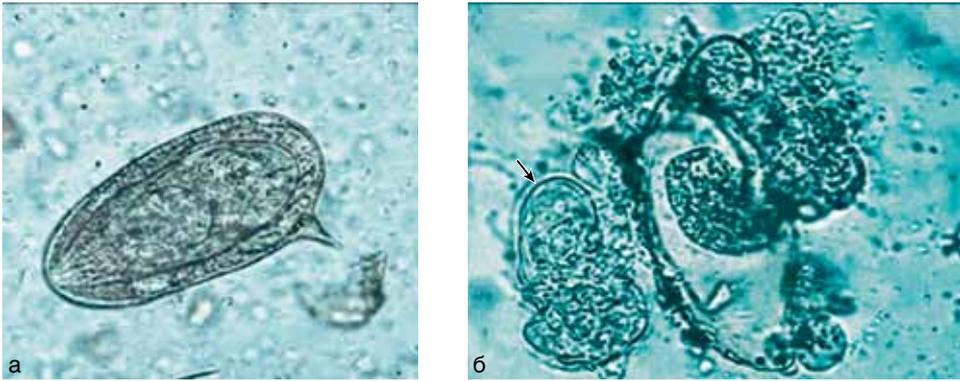
Шистосома Мэнсона вызывает заболевания с преимущественным поражением кишечника, распространенные в тропических и субтропических регионах Африки, Ближнего Востока, Латинской Америки и на Малых Антильских островах. Окончательными хозяевами паразитов являются человек, крупный рогатый скот, свиньи, бабуины, собаки, еноты и различные грызуны, промежуточными — различные улитки, среди которых основную роль играют улитки рода *Biomphalaria*, но мирацидии также могут инвазировать моллюсков родов *Planorbis*, *Physopsis*, *Australobis* и *Tropicorbis*. В Новый Свет возбудитель кишечного шистосомоза, скорее всего, занесли чернокожие невольники, привезенные для работы на плантациях сахарного тростника. Там в условиях повышенной влажности (так как эта культура любит воду) в изобилии обитали улитки, ставшие новыми промежуточными хозяевами для *S. mansoni*. Ранее полагали, что когда улитки Старого Света, выступающие промежуточными хозяевами кровяных двуусток и шистосом Мэнсона, появились в бассейне Нила, одновременно с ними туда проникли и паразиты. Однако последние исследования филогенеза этих улиток показали, что представители рода *Biomphalaria* попали в Африку из Южной Америки во времена существования Гондваны и остались там после поэтапного распада этого суперконтинента 2–5 млн лет назад. Адаптация шистосом Мэнсона к организму человека происходила, скорее всего, в Восточной Африке, где австралопитеки и их эволюционные потомки охотно занимались собирательством на мелководье пресноводных водоемов и где до сих пор бабуины являются важнейшим природным резервуаром *S. mansoni*. Окаменевшие останки улиток рода *Biomphalaria* обнаружены во многих, ныне пустынных, регионах Восточной Африки — Сахаре, Сахеле, на Африканском Роге и др. В немногочисленных водоемах там до сих пор сохранена весьма обильная моллюсковая фауна, в которую входят не менее полудюжины видов

улиток рода *Biomphalaria*. Что интересно, до настоящего времени ни в одной из древнеегипетских мумий не найдено яиц шистосом Мэнсона, и это в стране, где первые ирригационные системы появились еще в прединастические времена (до 3200 гг. до н.э.). Можно предположить, что широкое распространение кишечного шистосомоза ограничивали сравнительно низкая численность населения (около 0,35 млн в прединастический период) и сравнительно небольшая площадь (около 16 000 км<sup>2</sup>) орошаемых и удобряемых разливами Нила земель. Улитки рода *Biomphalaria* более толерантны к низкому содержанию кислорода в воде, но предпочитают застойную воду и поэтому имеют большие преимущества перед промежуточными хозяевами кровяных двуусток в примитивных мелких каналах древних египтян. Но они, к их несчастью, пересыхали наиболее быстро, и поэтому инвазии *S. mansoni* в Древнем Египте были, очевидно, достаточно редкими. Шансы для шистосом Мэнсона увеличились в период правления Мохаммед Али-паши (1805–1848), широко внедрявшего культивирование длинноволоконных сортов хлопчатника, составившего главную статью египетского экспорта. Хлопок требовал интенсивных поливов, поэтому в Асуане и в окрестностях Каира были возведены дамбы, что сократило время пересыхания ирригационных систем в сухой период до 6–7 нед. После строительства Асуанской плотины (1964) и затопления обширных площадей оно сократилось до 2–3 нед. В результате улитки процветали, а вместе с этим все чаще стали регистрировать случаи кишечного шистосомоза. В период между 1930–1990 гг. в качестве лидирующего возбудителя шистосомоза *S. mansoni* «настигла» *S. haematobium*, чему в немалой степени способствовало регулирование течения Нила, развитие мелиорации прилегающих территорий и, наконец, увеличение населения долины и дельты Нила. В 70-х гг. XX в. появились первые сообщения о распространении в Верхнем Египте одного из основных промежуточных хозяев шистосомы Мэнсона — улитки *Biomphalaria alexandrina*. В то же время популяция улиток *Bulinus truncatus* существенно сократилась. Соответственно число случаев мочеполового шистосомоза заметно уменьшилось, особенно в пяти провинциях Нижнего Египта. Частота инвазий *S. mansoni* возросла с 0,4 до 1% в Верхнем Египте, до 4% в Эль-Фаюме и с 17 до 43% в Нижнем Египте. В середине 90-х гг. в среднем 6% населения Египта были инвазированы *S. haematobium* и 12% — *S. mansoni*. Но в удаленных сельских районах, где жизнь в целом мало изменилась со времен фараонов, заболеваемость мочеполовым шистосомозом по-прежнему превышала 50%. Как и в случае с кровяной двуусткой, возбудитель кишечного шистосомоза был открыт все тем же Теодором Бильхарцем. В 1851 г., вскоре после обнаружения им марит *S. haematobium* и их яиц с характерным концевым шипом, в кальцинированных очагах в печени он обнаружил «странные тела, с шипами, размеры которых были сопоставимы с размерами яиц шистосом». Хотя это первое упоминание довольно расплывчатое, последующее, более детальное их описание не оставляет сомнений, что он первым обнаружил остатки яиц *S. mansoni*: «Они выглядели как вытянутые желто-коричневые тела с закругленными концами. С одного бока, ближе к более закругленному концу, расположен конический вырост, направленный назад, в сторону заостренного конца». В марте следующего года он обнаружил подобные структуры в толстой кишке при

вскрытии тела мальчика, страдавшего мочеполовым шистосомозом и умершего от менингита. Они были рассеяны в слизистой и подслизистой оболочках кишечника, а также в большом количестве присутствовали в кровавой слизи на поверхности слизистой оболочки. Взрослые особи возбудителя кишечного шистосомоза были детально описаны в 1907 г. и получили свое название в честь одного из основоположников тропической медицины сэра Патрика Мэнсона. Поскольку еще в 1902 г. он первым указал на различие в строении яиц *S. mansoni* и *S. hematobium*, а также способов их попадания в окружающую среду (с испражнениями, но не с мочой), что связал с наличием двух отдельных разновидностей возбудителей африканского шистосомоза. Следует отметить, что с мнением Мэнсона соглашались далеко не все, пока Р. Лейпер (1915) окончательно не доказал существование *S. mansoni* как отдельного вида.

Длина самца *S. mansoni* составляет в среднем 10 мм (0,6–11 мм), ширина — 1 мм (0,2–1,2 мм). Нитевидные самки в среднем 12–16 мм в длину и 0,1–1,5 мм в ширину. Тело самцов беловатого цвета, покрыто мелкобугристым тегументом, самки более темные, сероватые, тегумент гладкий. Более темная окраска обусловлена наличием в кишечнике темного пигмента гемозоина. Молодые особи до полугода живут раздельно, затем соединяются попарно. С внутренней стороны ротовая присоска снабжена шипиками. Пищеварительная система замкнутая, состоит из пищевода, который разделяется на две (правую и левую) ветви, соединяющиеся в единую слепую кишку. Половая система представлена 6–9 мелкими семенниками, половые протоки выходят позади брюшной присоски. Половая клоака отсутствует. Имеется только один яичник и один желточник. Яичник слегка удлинненный, разделен на небольшие доли, расположен в передней части тела. Матка короткая, содержит 1–4 яйца. Половое отверстие расположено позади брюшной присоски. Взрослые особи обитают в венах портальной системы и брыжейки. Перед кладкой яиц самка покидает самца, перемещается в мелкие венулы брыжейки, где откладывает обычно 100–300 яиц (в среднем одно яйцо каждые 4,8 мин). Репродуктивная система составляет большую часть веса самки и масса откладываемых ежедневно яиц приблизительно равна сухому весу ее тела. Яйца крупные (0,13–0,18×0,06–0,08 мм), удлинненные, желтоватого цвета, крышечка отсутствует. Каждое яйцо снабжено длинным боковым шипом и содержат зрелую личинку-мирацидий (рис. 4.14).

Боковой шип и секрет желез проникновения мирацидия, находящегося внутри яйца, помогает последнему пройти через кишечную стенку, чаще всего через лимфоидные ткани тонкой кишки (пейеровы бляшки и солитарные фолликулы), и достичь просвета кишечника. При этом часть яиц застревает в стенке кишки либо разносится кровотоком в различные органы (чаще всего в печень и легкие), что провоцирует основные патологические процессы, характерные для хронической стадии кишечного шистосомоза. Яйца, прошедшие через кишечную стенку, с испражнениями окончательного хозяина попадают в воду. Там из них высвобождается мирацидий, способный перемещаться в толще воды в поисках промежуточного хозяина с помощью ресничных пластинок, покрывающих его тело. Как было указано выше, таковыми чаще всего бывают улитки-катушки рода *Biomphalaria* (*B. glabrata*, *B. straminea*, *B. tenagophila* или



**Рис. 4.14.** Яйцо *S. mansoni* с формирующимся мирацидием (а). Мирацидий *S. mansoni*, покинувший яйцо (отмечен стрелкой)

*B. sudanica*). С помощью секрета желез проникновения мирацидий внедряется в моллюска, теряет ресничные пластинки, и в течение 4–5 нед, поочередно минуя стадии материнской и дочерней спороцисты, формируются церкарии. Сигналом для выхода церкариев из тела улитки является свет, при этом из одного моллюска могут появляться до 15 000 инвазивных личинок. Используя запасы гликогена, церкарии пребывают в активном поиске окончательного хозяина, применяя термо- и хеморецепторы, расположенные на головном конце. Факторами, привлекающими церкариев, выступают температура и жирные (например, линолевая) кислоты на поверхности тела окончательного хозяина. Головной конец церкариев также снабжен пятью парами пост- и преацетабулярных желез проникновения, секрет которых состоит из протеолитических ферментов, преимущественно из эластазы. С его помощью в совокупности с энергичными вращательными движениями хвоста они внедряются в кожу или слизистые оболочки человека, находящегося в воде (при купании, стирке белья, работе на оросительных полях). Проникновение через кожу происходит в несколько этапов. Сначала церкарии буквально ползают по телу, высискивая место, удобное для внедрения. Для этого они чаще всего выбирают волосяные фолликулы. Далее происходит непосредственное проникновение в кожу. В ходе инвазии в кожу церкарий лишается хвоста, а его головка трансформируется в эндопаразитную личинку-шистосомулу. При этом происходит замена гликокаликса, покрывающего тело церкария на двухслойный тегумент. Несколько дней они проводят в коже, а далее проникают в ее лимфатические и кровеносные сосуды. В исследованиях *in vitro* показано, что миграция осуществляется в отношении нарастания градиента концентрации сывороточных белков, D-глюкозы, L-аргинина, фибронектина и брадикинина. В кровотоке они начинают питаться эритроцитами и в ходе утилизации гемоглобина, последний превращается в кристаллический пигмент гемозоин, который шистосомулы отргивают. В среднем через неделю с лимфотоком и кровотоком они попадают в правые отделы сердца и легкие, а затем достигают печени. В венах портальной системы они находятся 2–3 нед, встречают партнеров противоположного пола, что приводит к окончательному созреванию во взрослую особь, и пара

мигрирует к венам брыжейки и толстой кишки. Созревание и морфологическое развитие самцов происходит независимо от присутствия или отсутствия самок. Но в отсутствии самцов нормальное развитие самок невозможно. Всю остальную жизнь самки проводят в гинекоформном канале самца. В организме человека продолжительность жизни зрелых особей шистосом Мэнсона составляет в среднем 3–6 лет, но может достигать 25–30 лет.

### **Патогенез поражений**

На ранней стадии инвазии, соответствующей миграции личинок и их превращению в мариты, ведущую роль в патогенезе кишечного шистосомоза играют токсико-аллергические реакции и множественные геморрагии при механическом разрушении мелких кровеносных сосудов, возникающие при перемещении личинок *S. mansoni*. В хронической стадии основные патологические процессы обусловлены реакциями организма, развивающимися вокруг яиц гельминта, депонированных в стенках кишечника, кровеносных сосудах или паренхиматозных органах. Обычно вокруг них формируется эозинофильное гранулематозное воспаление с избыточным отложением коллагена, заканчивающееся фиброзом. Наиболее часто подобные изменения развиваются в стенке толстой кишки, в печени и легких. В кишечнике в результате формирования очагов хронического воспаления слизистой оболочки возможно появление полипозных разрастаний, а при их массивном росте может развиться частичная или полная кишечная непроходимость. Развитие гранулем инициируется эндovasкулярно, преимущественно во входных либо терминальных портальных венах. В результате вследствие пролиферации эндотелия кровеносные сосуды быстро облитерируются, что приводит к сдавлению гепатоцитов растущей гранулемой. Образование гранулем приводит к разрастанию фиброзной ткани, что нарушает нормальное кровообращение и в конце концов приводит к развитию нецирротической портальной гипертензии. Следует отметить, что патологические процессы в печени сопровождаются выраженным ангиогенезом и поэтому повреждения паренхимы печени обычно не наблюдаются. Специфический характер поражений внутрипеченочных сосудов обуславливает несколько механизмов. Во-первых, бывает их эмболизация яйцами с частичным блокированием кровотока. Компенсируя эти нарушения, формируется множество мелких венозных коллатералей внутри внутрипеченочной портальной системы. Но в них постоянно поступают новые порции яиц, что также приводит к их обструкции и развитию перипортального фиброза. Перипортальный фиброз (фиброз Симмерса), приводящий к портальной гипертензии и застойной спленомегалии, чаще наблюдают у пациентов в возрасте 6–20 лет либо в других возрастных группах спустя 5–15 лет после начала заболевания. В то же время у значительного числа молодых лиц отмечают «незастойную» форму болезни, сопровождаемую спленомегалией, но без очевидных симптомов портальной гипертензии. Следствием портальной гипертензии бывают спленомегалия, варикозное расширение вен пищевода и желудка. Как было указано выше, яйца *S. mansoni* могут блокировать мелкие сосуды в различных органах. Формирование в динамике заболевания портокавальных анастомозов представляет возможности для эмболизации яйцами гельминта сосудов малого круга кровообращения. В месте их депонирования развивает-

ся гранулематозный энтерит с развитием гипертензии в малом круге и в конечном итоге «легочного сердца». При заносе яиц в сосуды головного мозга происходит образование некротических очагов в тканях мозга. В ходе развития иммунных реакций антитела образуют иммунные комплексы, откладываясь в тканях, что приводит к их повреждению. Наиболее часто наблюдают IgA-гломерулонефropатию — болезнь Берже (Ig — иммуноглобулин).

Предметом дискуссии остается способность хронических инвазий *S. mansoni* приводить к развитию рака толстой кишки в странах Африки, Ближнего Востока и Латинской Америки. Во многом эти разногласия обусловлены неравномерным географическим распределением эндемичных очагов. Тем не менее было установлено, что колоректальные раки, ассоциированные с инвазией *S. mansoni*, имеют отличительные патологические особенности, включающие высокую частоту мультицентричных опухолей и муцинозных аденокарцином, а также тенденцию к обнаружению подобных опухолей в поздней стадии с высоким риском злокачественной инвазии в прилегающие лимфатические узлы. Несмотря на то что этих данных явно недостаточно для вывода о прямой связи инвазий с развитием болезней злокачественного роста, можно полагать наличие определенного влияния хронического воспаления слизистой оболочки толстой кишки, вызванного *S. mansoni*, на прогноз у подобных пациентов. Показано, большое число случаев колоректального рака, ассоциированных с хроническими инвазиями *S. mansoni*, обусловлены микросателлитной нестабильностью, характеризующейся нарушением механизма репарации неспаренных оснований ДНК. Указанное способствует накоплению мутаций в геноме со значительно большей скоростью, чем в нормальном состоянии. Их выявляют как при генетически опосредованных раках толстой кишки, так и при спорадических опухолях. Эта геномная нестабильность приводит к ошибкам репликации ДНК, мишенями которых преимущественно выступают гены *TGF βRII* и инсулиноподобного фактора роста *IGF 2R* (IGF, от англ. Insulin-like Growth Factor), что нарушает нормальный гомеостаз колоноцитов, приводя к злокачественному росту. Кроме того, у пациентов с колоректальным раком, инвазированных *S. mansoni*, выявлена более высокая частота избыточной экспрессии мутантных генов *p53*, коррелирующая с частотой развитием муцинозных карцином, мультицентричными опухолями и развитием отдаленных метастазов. Более полное исследование экспрессии *p53*, *Bcl-2* и *C-Myc* у подобных пациентов все-таки не позволяет четко подтвердить прямую связь между инвазиями и экспрессией *p53* и протоонкогена *C-Myc*. Вместе с тем проведенные исследования выявили, что колоректальные опухоли, ассоциированные с хронической инвазией *S. mansoni*, отличает сверхэкспрессия регулятора апоптоза *Bcl-2* и меньшая апоптотическая активность. Таким образом, блокирование программы апоптоза через изменение экспрессии *Bcl-2* может быть альтернативным путем, посредством которого генотоксические агенты могут индуцировать канцерогенез на фоне хронического шистосомного колита.

Определенные сомнения вызывают результаты исследований эндоскопических биоптатов толстой кишки и секционного материала пациентов, страдающих *S. mansoni*-ассоциированными колитами. Были обнаружены грубые изменения стенки кишечника, аналогичные наблюдаемым при хронических

инвазиях *S. japonicum*, при этом частота злокачественных трансформаций была непропорционально низкой. Подобное несоответствие результатов гистопатологических исследований может быть объяснено особенностями патогенеза японского шистосомоза, при котором почти половина яиц гельминтов остается в организме хозяина и депонируется в стенке толстой кишки, вызывая тем самым больше число патологических состояний.

### **Клинические проявления**

В ряде случаев, особенно в эндемичных районах либо при локальных повреждениях толстой кишки, кишечный шистосомоз может протекать бессимптомно. Тяжелые формы заболевания чаще наблюдают у детей и туристов. Выраженность проявлений зависит от интенсивности инвазии, возраста пациента, состояния иммунной системы и наличия приобретенного иммунитета и генетических факторов. Самыми ранними клиническими проявлениями считают дерматит и крапивницу, к которым чуть позже присоединяются лихорадка, сухой кашель (иногда с кровохарканьем). Кожные проявления («зуд купальщиков») развиваются через 15–20 мин после контакта с водой, в которой находятся церкарии гельминта. Поскольку они связаны их внедрением в кожу, то эти явления носят локализованный характер. Через 3–8 нед, что соответствует началу откладки яиц самками гельминта, развивается симптомокомплекс, известный как синдром, или лихорадка Катаямы, включающий крапивницу, высокую фебрильную лихорадку (39–40 °С), головную боль, миалгии и артралгии, ангионевротические отеки, легочные проявления по типу синдрома Леффлера, абдоминальные боли и диарею. Реже отмечают разнообразную неврологическую симптоматику. Продолжительность острой стадии варьирует от нескольких дней до нескольких недель. В периферической крови отмечают лейкоцитоз, эозинофилию, повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ).

Хроническая стадия развивается, как правило, в случаях многократных повторных инвазий и чаще у жителей эндемичных регионов. Она может протекать в виде интерстициальной, гепатоспленомегалической и легочной форм.

У страдающих интерстициальным кишечным шистосомозом отмечают выраженные боли в животе, потерю аппетита, диарею (стул носит слизисто-кровянистый характер). Состояние могут осложнять кишечные кровотечения с последующим развитием железодефицитной анемии.

Гепатоспленомегалическую форму (печеночный шистосомоз) отличают признаки печеночной недостаточности. Характерна гепатомегалия, преимущественно за счет увеличения левой доли печени. При пальпации она имеет плотную консистенцию, на поздних стадиях заболевания становится узловатой. Прогрессирование заболевания приводит к развитию синдрома портальной гипертензии, образованию portoкавальных анастомозов с сопутствующими спленомегалией, асцитом, кровотечениями из варикозно расширенных вен пищевода и желудка.

У 5–10% больных на фоне портальной гипертензии развивается легочная гипертензия, чаще наблюдаемая в терминальной стадии кишечного шистосомоза. Больные жалуются на слабость, одышку при физической нагрузке, дискомфорт в левой половине грудной клетки. На поздних стадиях отмечают клинические проявления недостаточности насосной функции правой половины

сердца: отеки ног и асцит, головокружения, боли в области сердца, тахикардию. Рентгенография выявляет милиарные затенения в легких, эхокардиография и ультразвуковое исследование (УЗИ) — признаки легочной гипертензии. В целом течение подобных состояний может быть длительным и относительно доброкачественным.

Для больных хроническим кишечным шистосомозом весьма характерны субклинические поражения почек. Клинически выраженные патологии почек чаще наблюдают у пациентов с фиброзом печени. Как было указано выше, они обусловлены формированием иммунных комплексов и наиболее часто проявляются нефротическим синдромом. У половины таких больных бывает артериальная гипертензия. Несколько реже заболевания почек ассоциированы с урогенитальными бактериальными инфекциями.

Поражения ЦНС, в отличие от других форм заболевания, прямо связанных с массивностью инвазии, можно встретить и у пациентов, зараженных небольшим количеством церкарий. Чаще наблюдают спинальные поражения в виде прогрессирующего миелита, реже отмечают вовлечение головного мозга. У таких пациентов бывают боли и двигательные расстройства нижних конечностей, а также дисфункции тазовых органов. Васкулиты, приводящие к формированию некротических очагов в паренхиме органов ЦНС, обуславливают фокальную неврологическую симптоматику в виде судорог, моторных и сенсорных нарушений. Возможно развитие многоочаговой лейкоэнцефалопатии. Инструментальные методы исследования ЦНС (КТ и ядерный магнитный резонанс) выявляют опухолевидные контрастные очаги, а в случае миелита — утолщения медуллярного конуса.

### **Диагностика**

Большое значение имеют данные эпидемиологического анамнеза. Основную информацию получают при анализе клинических проявлений, на основе данных лабораторных и инструментальных исследований.

«Золотым стандартом» является обнаружение яиц *S. mansoni* в испражнениях пациента через 40–55 дней после заражения. Однако найти яйца гельминта можно лишь при интенсивной инвазии, так как около 80% откладываемых гельминтами яиц задерживается и погибает в тканях хозяина. Кроме того, при хронических поражениях, инвазиях низкой интенсивности, а также после неэффективного лечения яйца в испражнениях появляются эпизодически. Указанное определяет необходимость изготовления большего числа мазков либо «толстых» мазков по Като–Катцу. Для оптимизации результатов рекомендуют применять методы осаждения или фильтрации. Поскольку наибольшее количество яиц присутствует в слизистой оболочке нижних отделов толстой кишки, то для исследования предпочтительно отбирать первую порцию кала. Также можно исследовать ректальную слизь, отбираемую после акта дефекации. В диагностике кишечного шистосомоза Мэнсона также применяют мирацидиоскопию, для чего используют колбу (500 мл) с припаянной сбоку горлышка стеклянной трубкой (Ø1 см), направленной вверх. В емкость помещают 20 г фекалий, промывают их струей водопроводной воды, после чего в колбе оставляют 250 мл воды. Также можно отбирать 50 мг фекалий, после чего их помещают в капроновый или марлевый мешочек и погружают в воду при 25–32 °С. Колбу накрыва-

ют специальным покрытием из черной бумаги либо картона так, чтобы боковая трубка оставалась освещенной. Для лучшего эффекта трубку можно освещать лампой. Если в исследуемом образце присутствуют яйца, то через 40–120 мин при 25–32 °С из яиц шистосом вылупляются мирацидии и в силу положительного фототаксиса скапливаются в боковой трубке. С помощью пипетки с поверхности отбирают несколько капель воды, помещают на предметное или часовое стекло и микроскопируют. Если копроовоскопия не дает результатов (неактивный шистосомоз), то при проведении ректороманоскопии можно отбирать биоптаты из патологически измененных участков слизистой оболочки кишки на расстоянии около 10 см от ануса. Биоптат раздавливают между двумя предметными стеклами в 2–3 каплях 50% раствора Глицерина\* и микроскопируют.

Для диагностики заболевания также предложены кожно-аллергическая пробы с антигенами мирацидиев, церкариев и взрослых червей, многочисленные серологические реакции (РСК, преципитации и флокуляции), но всех их отличает относительно низкая специфичность.

В качестве альтернативы предложены диагностические полоски для иммунохроматографического определения присутствия катодного антигена марит *S. mansoni* в моче. Однако метод также имеет ряд ограничений и малоэффективен при инвазиях низкой интенсивности.

В последние годы все большее распространение находят различные модификации ПЦР для обнаружения ДНК *S. mansoni* в испражнениях, моче и сыворотке крови, проявляющие высокую чувствительность и специфичность и позволяющие идентифицировать нанокочества ДНК.

Кишечный шистосомоз Мэнсона следует дифференцировать от кишечного амебиаза, шигеллезов, балантидиаза (нередко он сочетается с этими инфекциями), а также нарушений функций толстой кишки и печени другой этиологии.

Инструментальные методы (УЗИ, КТ и ядерный магнитный резонанс) позволяют выявить и оценить характер изменений слизистой оболочки толстой кишки, уровни перипортального фиброза и портальной гипертензии, а также изменения паренхимы печени и интенсивность формирования сосудистых коллатералей.

### **Лечение**

Препаратом выбора выступает празиквантел (40 мг/кг внутрь однократно либо разделяя на две равные дозы с интервалом 4–6 ч). Альтернативным препаратом является оксамнинин, назначаемый внутрь из расчета детям старшего возраста и взрослым по 12–15 мг/кг однократно, детям младшего возраста (весом <30 кг) по 20 мг/кг, дозу разделяют на два приема с интервалом 2–8 ч. Препарат эффективен у 50–90% больных.

### **Профилактика**

Принципы предупреждения шистосомоза Мэнсона не отличаются от методов профилактики прочих шистосомозов и включают ограничение численности моллюсков, промежуточных хозяев гельминта, проведение санитарно-технических мероприятий, отказ от употребления для питья и хозяйственно-бытовых нужд неочищенной воды из инфицированных источников, запрет купания в контаминированных водоемах. В эндемичных районах большое значение имеет проведение химиофилактики населения празиквантелом.

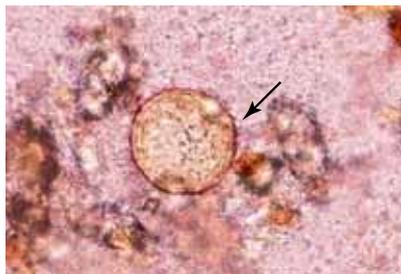
### 4.1.3. Возбудитель японского шистосомоза (*Schistosoma japonicum*)

Заболевание распространено в странах Юго-Восточной Азии: в Китае (бассейны рек Янцзы и Хуанпу), Камбодже, Таиланде, Лаосе, на островах Тайвань и Сулавеси (Индонезия), а также на других западных островах Тихого океана, в Бирме и на Филиппинах (20 провинций из 80 являются эндемичными). Проявляется преимущественным поражением желудочно-кишечного тракта и печени. По сравнению с другими видами шистосом, распространенными в Юго-Восточной Азии, *S. japonicum* представляет наибольшую эпидемическую опасность, в первую очередь, из-за способности к образованию огромного количества яиц (до 3500 в день), а также наличия широкого круга окончательных хозяев. Заболевание известно с глубокой древности, и не случайно самые древние находки были обнаружены в Китае, где высокая плотность населения и развитая система ирригации как нельзя лучше способствовали распространению шистосомоза. В частности, яйца *S. japonicum* были найдены в китайских мумиях времен правления династии Хань (II в. до н.э. — III в. н.э.). Письменный источник, датируемый VI в. до н.э. (царство Цзинь), указывает, что «в воде существует нечто ядовитое, нападающее на человека... укус его подобен укусу ядовитого насекомого, но оно невидимо». В записях VII в. (империя Тан) отмечено, что в «холмистых местностях к югу и к востоку от Три Ву (соответствует современным округам Сучжоу в провинции Цзянсу, Хучжоу и Шаосин в провинции Чжэцзян) есть водная болезнь в водоемах, которой легко заболеть весной и осенью... в тамошних водах обитают мелкие, невидимые песчаные блохи, проникающие через кожу, когда человек купается в них или пользуется водой из таких водоемов... сначала на коже появляется сыпь размером с просыное зернышко, болезненная при надавливании... затем появляются озноб, головная боль и болезненность глазных яблок». По мере роста численности населения Поднебесной, развития системы ирригационных и транспортных каналов шистосомоз нередко принимал характер эпидемий, как это случилось в 1853 г. в результате наводнения, вызванного разливом реки Юань в провинции Хэбэй. Первый официальный диагноз в современном Китае был поставлен в 1905 г. в провинции Хунань, где американский доктор Д. Логан обнаружил яйца *S. japonicum* в испражнениях больного диареей. Несмотря на столь долгую «китайскую» историю, заболевание получило свое современное название в результате открытий японских ученых. В Японии издавна была известна так называемая болезнь Катаямы — заболевание, эндемичное для одноименного округа (префектура Хиросима), детально описанное Дайро Фуджи еще в 1847 г. К сожалению, его записи стали известны только в 1909 г. К тому времени Токуо Маджима (писавший под псевдонимом Наганори) обнаружил яйца паразита в испражнениях пациента с болезнью Катаямы (1888) и прямо связал их наличие с развитием заболевания. Взрослых особей нашел Фуджиро Катсурада (1904), а жизненный цикл японской шистосомы, включая обнаружение промежуточного хозяина, был установлен Кейносукэ Мийяри и М. Суцзуки (1913). Во время Второй мировой войны шистосомы здорово попортили кровь американским войскам на Тихоокеанском театре военных действий. Только при

штурме филиппинского острова Лейте заболели около 2000 солдат, а стоимость их лечения составила приблизительно 3 млн долларов США того времени. В 1950 г. японский шистосомоз «остановил» десант Народно-освободительной армии Китая на остров Формоза (Тайвань), когда число заболевших достигло 50 тыс. человек. И в дальнейшем эта проблема стояла достаточно остро. В апреле 1952 г. *New York Times* опубликовала статью об эпидемии шистосомоза в Красном Китае, где число заболевших достигло 10 млн. По словам Мао Дзедуна, «этот крошечный червь бросил вызов даже самым великим врачам!». Постепенно, усилиями властей, болезнь пошла на убыль, и в 1966 г. Великий кормчий даже написал стихотворение, посвященное борьбе с шистосомозом «Прощай, бог Великий болезни». В результате широкомасштабной кампании японский шистосомоз был полностью ликвидирован в Японии. Последний случай заболевания человека зафиксирован в 1977 г., а последний зараженный моллюск отловлен в 1982 г. Тем не менее в эндемичных регионах около 60 млн человек рискуют заболеть, а около 2 млн инвазированы *S. japonicum*.

Жизненный цикл *S. japonicum* мало отличается от такового у других шистосом. Взрослые особи желтоватого или коричневатого-желтого цвета паразитируют в сосудах системы воротной и верхних брыжеечных вен, дренирующих тонкую кишку человека, крупного и мелкого рогатого скота, собак, кошек, различных грызунов, свиней, обезьян и др. Средние размеры самца составляют 17 мм в длину и 0,5 мм в ширину. Tegument покрыт мелкими бугорками и шипиками, особенно обильными около ротовой присоски. Брюшная присоска также снабжена шипиками более мелкого размера. Пищеварительная система замкнутая, от пищевода отходят две кишечные ветки, соединяющиеся в задней части тела. Семенников обычно 6–8, в каждом различимы отдельные доли, половые протоки выходят за брюшной присоской. Самки длиннее и тоньше, средние размеры 22 мм в длину и 0,4 мм в ширину. Тело мариит покрыто мелкими шипиками. Матка занимает около половины тела и содержит 50–100 яиц. Яйца бледно-желтые, широкоовальные, с коротким боковым шипом. Их размеры варьируют в пределах 0,07–0,1 × 0,05–0,06 мм (рис. 4.15).

В каждом яйце находится зрелая личинка-мирацидий. За сутки самка может отложить до 3500 яиц (в среднем около 2000–2500). Они проходят через венулы и достигают стенки кишки, где вокруг них формируется гранулема, которая затем вскрывается, и яйца попадают в кишечник и выделяются вместе с испражнениями.



**Рис. 4.15.** Яйцо *S. japonicum* с формирующимся мирацидием. Стрелкой отмечен боковой шип

с испражнениями. Из яиц выходят подвижные личинки-мирацидии и проникают в промежуточных хозяев. Для *S. japonicum* таковыми выступают мелкие пресноводные улитки рода *Oncomelania* (наиболее часто *O. hupensis*), чьи размеры редко превышают величину рисового зернышка. В зависимости от температуры воды время развития спороцист и церкариев может составлять 4–12 нед. В пресной воде церкарии могут выживать до 72 ч, но способность к инвазии сохраняют лишь в первые

30 ч. Во время пребывания окончательного хозяина в воде через кожные покровы они внедряются в его организм. В ходе пенетрации через кожу церкарии теряют хвост, там они в течение 2–3 сут созревают и превращаются в шистосомулы. Последние проникают в периферический кровоток, где питаются эритроцитами и через неделю попадают в правые отделы сердца и легкие, а затем достигают печени. В венах портальной системы происходит окончательное созревание марит, там они встречаются особей противоположного пола и образуют с ними устойчивые пары, обитающие в венах систем воротной и верхних вен брыжейки. Для кладки яиц оплодотворенные самки периодически «откочевывают» в участки мезентериальных вен, прилегающих к стенке толстой кишки, а также в геморроидальные и тазовые вены.

### **Патогенез поражений**

Принципиально механизм патологических процессов не отличается от таковых при прочих шистосомозах. В острой стадии доминируют токсико-аллергические реакции и множественные геморрагии, возникающие при механическом разрушении мелких кровеносных сосудов при перемещении личинок. Антигены, секретлируемые шистосомулами, и продукты метаболизма марит потенцируют развитие воспалительных реакций, обусловленных  $Th_1$  (включая синтез TNF  $\alpha$ , ИЛ-1 и ИЛ-6). В результате образования иммунных комплексов развиваются системные реакции (синдром Катаямы), механизм которых во многом напоминает патогенез сывороточной болезни. В хронической стадии яйца гельминтов, депонированные в печени и стенке толстой кишки, индуцируют развитие множественных гранулематозных реакций, заканчивающихся фиброзом тканей. В динамике хронического японского шистосомоза гранулематозное воспаление приводит к гепатомегалии, перисинусоидальному или перипортальному фиброзу. Перипортальное депонирование коллагена сопровождается прогрессирующим нарушением кровообращения, приводящим к портальной артериальной гипертензии, и в конечном счете к варикозу, кровотечениям из варикозно расширенных сосудов и спленомегалии.

К настоящему времени считается доказанным наличие определенной связи хронических инвазий *S. japonicum* и развитием колоректального рака. С 1898 г. по настоящее время зафиксировано более 3000 случаев, в которых четко установлена ассоциация японского шистосомоза с раком толстой кишки. При этом по симптоматике, возрастному диапазону, соотношению частоты встречаемости у мужчин и женщин, данным гистопатологических исследований выявлены различия между поражениями, обусловленными хроническим шистосомозом и карциномами, развившимися у неинвазированных лиц. Установлено, что злокачественные заболевания, ассоциированные с инвазиями *S. japonicum*, чаще развиваются у лиц, страдающих хроническим неспецифическим язвенным колитом. В среднем в 60% случаев отмечают развитие эпителиальной дисплазии, образование диминутивных полипов и псевдополипов, множественные язвы, эктопическую гиперплазию либеркиюновых желез, слущивание эпителия и многоочаговые карциномы. Тогда как у подобных пациентов, не зараженных шистосомами, преобладали папиллярные и аденоматозные полипы и солидные опухоли. При этом частота обнаружения яиц гельминта в слизистой оболочке возрастает по мере приближения к очагам злокачественной трансформации. При инвазии в дет-

ском или юношеском возрасте риск развития рака толстой кишки реализуется в среднем на 6–16 лет раньше, чем у лиц, не зараженных гельминтами. Подобные поражения чаще регистрируют у мужчин, что можно связать с большей вероятностью заражения шистосомами во время сельскохозяйственных работ.

Поскольку любую онкологию считают многофакторным процессом, то для объяснений возможной роли *S. japonicum* в развитии колоректального рака предложено несколько механизмов, принципиально сходных с таковыми при злокачественных новообразованиях, ассоциированных с инвазиями прочими видами шистосом:

- действие эндогенных канцерогенов;
- хроническая антигенная стимуляция, приводящая к нарушениям противоопухолевого иммунитета;
- симбиотическое действие других инфекционных агентов;
- действие продуктов самих шистосом.

Очевидно, что пусковым фактором выступает хроническое воспаление в стенке толстой кишки. Это положение основано на том, что большинство случаев колоректального рака отмечают у лиц, страдающих японским шистосомозом, сопровождающимся клиникой хронического колита 10 лет и более. Кроме того, таких пациентов отличает наличие множественных гиперплазий и опухолевых очагов в ободочной и прямой кишках. Роль эндогенных канцерогенов в индукции гиперплазий эпителия при хроническом раздражении не подлежит сомнению, но избыточной пролиферации явно недостаточно для онкогенеза. В подобных ситуациях активированные клетки воспаления генерируют супероксидные радикалы и оксид азота, в результате их взаимодействия образуется пероксинитрит ( $\text{ONOO}^-$ ), обладающий известными генотоксическими свойствами. Кроме того, они генерируют провоспалительные цитокины, приводящие к дисрегуляции баланса между онкогенами и генами-онкосупрессорами, что в конечном счете может привести к закреплению ошибок в геноме и так называемой геномной нестабильности. Не следует исключать и роль кишечной микрофлоры, играющей важную роль в образовании канцерогенных N-нитрозаминов из поступающих пищевых продуктов. Кроме того, бактерии-комменсалы могут оказывать значительное влияние на состав, толщину и структуру слоя слизи, покрывающей эпителий толстой кишки, а также нарушать гликозилирование его поверхности путем изменения клеточного и внеклеточного распределения гликанов. Последнее характерно для большинства неопластических процессов, в том числе для аденоматозных и метапластических полипов, а также для колоректального рака. Определенную роль играют продукты SEA мирацидиев *S. japonicum*, проявляющих генотоксическую активность в тесте Эймса и в культуре клеток лимфобластов, инфицированных вирусом Эпштейна–Барр.

Более существенным представляется роль мутаций гена-супрессора опухоли *p53*, являющегося важнейшим сенсором повреждения ДНК, поскольку выявлена их высокая частота у пациентов с *S. japonicum*-ассоциированными колоректальными опухолями. В значительной степени эти мутации отличали изменения в парах оснований CG (цитозин–гуанин) и антисмысловые мутации аргинина. Большинство мутаций *p53* гена обнаруживают в экзоне 7, тогда как у

неинвазированных пациентов преобладающими являются мутации в экзоне 5. Можно полагать, что воздействие эндогенных генотоксичных продуктов, поступление экзогенных канцерогенов с пищей и образование их под действием комменсальной микрофлоры способно стимулировать подобные мутации оснований и активировать *p53* на фоне хронического воспаления слизистой оболочки толстой кишки.

### **Клинические проявления**

У жителей эндемичных районов ранний период заболевания протекает бессимптомно или со слабыми клиническими проявлениями. Выраженность симптоматики связана, как правило, с массивностью инвазии. У мигрантов или туристов, инвазированных впервые, в течение нескольких часов (либо в интервале до недели) могут развиваться зуд, жжение и изъязвления (1–3 см в диаметре) в ответ на проникновение церкариев («зуд купальщиков»). У аборигенов также возможны подобные, менее тяжелые, проявления, являющиеся реакцией лиц, ранее сенсибилизированных антигенами шистосом, не патогенных для человека, на реинвазию церкариев. Через несколько недель после заражения у больных появляются признаки интоксикационного синдрома Катаямы (лихорадка, головная боль, общее недомогание), появляются уртикарии на коже, часто с явлениями ангионевротического отека. Они обусловлены появлением циркулирующих иммунных комплексов, которые формируются в ответ на антигенные субстанции комплекса SEA мирацидиев после депонирования яиц в тканях основного хозяина. В этот период возможны проявления синдрома Леффлера либо развитие бронхопневмоний, а также гепатоспленомегалия.

В клинике заболевания выделяют формы:

- легкую;
- среднетяжелую;
- тяжелую.

Легкая форма протекает с периодически возникающими проявлениями энтероколита. Среднетяжелую форму отличают периодически возникающие абдоминальные боли, диарея, повышенная утомляемость, анемия и похудание больного. Тяжелая форма протекает с выраженной анемией и резкой слабостью. Пациенты жалуются на абдоминальные боли, понос до 10 раз в сутки со слизью и кровью. Развивается обезвоживание и общее истощение организма. Пальпаторно определяют болезненность по ходу толстой кишки и прощупывают мезентериальные лимфатические узлы. Эти проявления обычны у туристов, инвазированных при посещении эндемичных районов, кроме того, их наблюдают и у аборигенов, повторно инвазированных *S. japonicum*. Также известны единичные случаи молниеносного течения японского шистосомоза, заканчивающиеся фатально.

Как было указано выше, хронические поражения обусловлены развитием местных воспалительных реакций вокруг яиц, депонированных в тканях толстой кишки и печени. При инвазиях *S. japonicum* наблюдают поражения кишечника, проявляющиеся образованием изъязвлений, псевдополипов, стриктур, свищей и микроабсцессов. Типичны коликообразные боли, особенно в левой подвздошной области, диарея, нередко кровавая (особенно у детей), которая может чередоваться с запорами. В тяжелых случаях возможно образование

стриктур, приводящих к непроходимости толстой кишки или ректальному стенозу. Нередко полипоз может проявляться в виде энтеропатий с потерей белка.

При отсутствии надлежащего лечения у пациентов отмечают гепатомегалию, перипортальный фиброз, приводящий к портальной гипертензии с развитием асцита. Нередко у подобных пациентов наблюдают поверхностную дилатацию кровеносных сосудов брюшной полости, спленомегалию и кровотечения из варикозно расширенных вен. Поражения печени особенно быстро прогрессируют у пациентов, страдающих гепатитами В и С, кроме того, у них часто отмечают развитие гепатоцеллюлярных карцином. Поражения ЦНС обусловлены аберрантной миграцией самок в головной или спинной мозг, где они откладывают яйца. Образование больших гранулем, содержащих тысячи яиц, обуславливает клинику нейрошистосомоза. При японском шистосомозе они характеризуются клиникой острого энцефалита, реже — очаговой неврологической симптоматикой. Гранулемы могут располагаться в коре, субкортикальном белом веществе, базальных ганглиях или в области внутренней капсулы мозга. Наиболее частыми их проявлениями являются головные и корешковые боли, эпилептические припадки, парезы, нарушения моторики и атаксия, параличи конечностей и нарушения зрения.

Несмотря на то что яйца японской шистосомы в больших количествах заносятся в легкие, гипертензию в малом круге кровообращения регистрируют реже, чем при других шистосомозах.

### **Диагностика**

Важным моментом являются данные эпидемиологического анамнеза. «Золотым стандартом» считают обнаружение яиц в испражнениях больного. Дифференцировку яиц *S. japonicum* от яиц *S. mansoni*, *S. mekongi* и *S. intercalatum* проводят в толстых мазках кала (2–10 мг), которые можно готовить с предварительным разведением в изотоническом растворе натрия хлорида. Поскольку выделение яиц имеет неравномерный характер, то от каждого пациента следует отбирать не менее трех проб испражнений. Различные седиментационные методы (например, с помощью раствора Формалина\*) увеличивают эффективность копроовоскопии. Рекомендации ВОЗ предлагают широкое применение в эндемичных районах быстрого, простого в исполнении, метода толстого мазка кала по Като–Кацу, требующего 40–50 мг фекалий. Специфичность метода составляет 100%, но его чувствительность меняется в зависимости от распространенности и интенсивности инвазий, а также от количества образцов, отобранных от каждого пациента.

В диагностике японского шистосомоза также применяют метод мирацидиоскопии, для чего испражнения больного помещают в мешочки из нейлона, которые погружают в колбу с дистиллированной водой. Затем сосуд покрывают темной тканью, оставляя открытым горлышко, дополнительно освещая его лампой. Через 1–2 ч из яиц вылупляются мирацидии и скапливаются в верхних слоях воды, где их легко можно обнаружить с помощью микроскопии.

При затруднениях с обнаружением яиц копроовоскопией у больных с типичными клиническими представлениями можно исследовать биоптаты слизистой оболочки прямой кишки на предмет обнаружения яиц возбудителя и характерных морфологических изменений.

Также доступны праймеры для индикации ДНК гельминтов в испражнениях или сыворотке крови методом ПЦР. Метод позволяет распознавать заболевание на всех этапах, включая синдром Катаямы, печеночную или кишечную стадии.

Для диагностики заболевания предложены кожно-аллергическая пробы с антигенами мирацидиев, церкариев и взрослых червей, многочисленные серологические реакции (РСК, преципитации и флокуляции), но всех их отличает относительно низкая специфичность.

В острой фазе заболевания в периферической крови выявляют высокую эозинофилию, лейкоцитоз и повышение СОЭ. В хронической стадии эозинофилия имеет умеренный характер.

Инструментальные методы (УЗИ, КТ и ядерный магнитный резонанс) позволяют выявить и оценить характер изменений слизистой оболочки толстой кишки, уровни перипортального фиброза и портальной гипертензии, а также изменения паренхимы печени и интенсивность формирования сосудистых коллатералей.

Японский шистосомоз следует дифференцировать с гастроэнтеритами различной этиологии, гепатитами А, В и С.

#### **Лечение**

Препаратом выбора считают празиквантел (30–40 мг/кг внутрь однократно либо разделяя на две равные дозы с интервалом 4–6 ч). Альтернативным препаратом является Оксамнихин, назначаемый внутрь из расчета детям старшего возраста и взрослым по 12–15 мг/кг однократно, детям младшего возраста (весом <30 кг) по 20 мг/кг, дозу разделяют на 2 приема с интервалом 2–8 ч. Препарат эффективен у 50–90% больных. При развитии тяжелых проявлений синдрома Катаямы показано назначение глюкокортикоидов.

#### **Профилактика**

Принципы предупреждения японского шистосомоза не отличаются от методов профилактики прочих шистосомозов и включают ограничение численности промежуточных хозяев, проведение санитарно-технических мероприятий, отказ от употребления для питья и хозяйственно-бытовых нужд неочищенной воды из инфицированных источников, запрет купания в контаминированных водоемах.

#### **4.1.4. Возбудитель кишечного интеркалярного шистосомоза (*Schistosoma intercalatum*)**



#### **4.1.5. Возбудитель меконгского шистосомоза (*Schistosoma mekongi*)**



## 4.2. СЕМЕЙСТВО *FASCIOLIDAE*

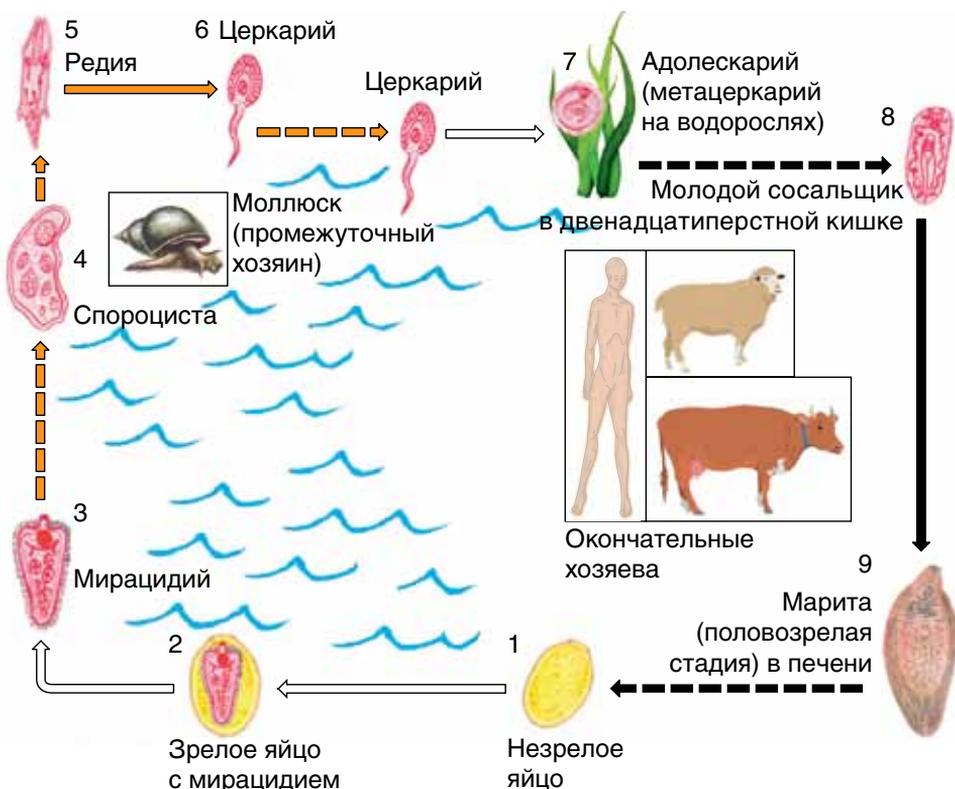
Семейство *Fasciolidae* включает сравнительно крупных трематод, среди которых представителей родов *Fasciola* и *Fasciolopsis* имеют ветеринарное и медицинское значение. Фасциолиды могут отличаться друг от друга размерам своего листовидного тела, но у всех ротовая присоска находится в передней части тела и недалеко от нее расположена брюшная присоска. Нередко головная присоска меньше брюшной. У некоторых видов передний конец тела вытянут в головной конус, в результате в его основании образуются своеобразные выступы, так называемые плечики. У всех фасциолид хорошо развита пищеварительная система; пищевод короткий, кишечник чаще простой, но есть виды с боковыми ответвлениями кишок. Мужской половой аппарат представлен парой семенников, расположенных рядом или друг за другом. Сумка цирруса содержит семенной пузырек, простатическую часть и семяизвергательный проток; циррус заметен в вывернутом состоянии. Половая пора расположена по центральной линии, обычно сразу впереди брюшной присоски. Яичник обычно расположен перед семенниками. У некоторых видов есть маточный семяприемник. Матка часто имеет вид розетки. Желточники расположены латерально с обеих сторон. Жизненный цикл фасциолид включает одного промежуточного хозяина, а покинувшие его подвижные личинки-церкарии инцистируются на водной растительности, превращаясь в покоящиеся адолескарии. Заражение человека происходит при использовании контаминированной воды либо употреблении овощей и фруктов, вымытых некипяченой водой из стоячих водоемов. Наиболее часто случаи заражения человека связаны с употреблением в пищу дикорастущих растений, произрастающих на затопляемых почвах: водяного кресса (*Nasturtium officinale*), водяного шпината (*Ipomoea aquatica*), хауттуйнии сердцевидной (*Houttuynia cordata*) и различных видов щавеля (*Rumex*), широко используемых как листовые овощи. Взрослые особи паразитируют у человека в органах гепатобилиарной системы или в кишечнике. Следует отметить, что поскольку паразиты попадают в печень гематогенным путем, то в некоторых случаях они могут, миновав печень, попадать в различные участки тела через малый и большой круг кровообращения. В настоящее время фасциолез представляет существенную проблему здравоохранения. По данным ВОЗ (2005), общее количество людей, пораженных фасциолидами, достигает 3,5 млн. При этом еще более 90 млн человек относятся к группе риска. Человек выступает случайным хозяином, но инвазии человека возможны везде, где встречаются фасциолез животных.

### 4.2.1. Печеночная двуустка (*Fasciola hepatica*)

Родовое название этих гельминтов происходит от лат. *fasciola* — «тесемочка». Вследствие достаточно большого размера червь наверняка был известен с глубокой древности, но первым автором, описавшим печеночную двуустку, стал Жан де Бри по прозвищу Добрый пастырь, чему послужил трактат по овцеводству и производству шерстяных тканей, написанный им по поручению короля Карла V (1379). Разумеется, ни каких морфологических опи-

саний паразита он не оставил, но указал, что печеночные черви вызывают исхудание овец, и связал их появление с поеданием овцами различных видов лютиков (*Ranunculus*). В 1551 г. швейцарский врач и естествоиспытатель Конрад Геснер упомянул печеночных двуусток в своем монументальном труде *Historia Animalium* («История животных»). Разумеется, паразит был известен в Европе и ранее, во всяком случае тем же мясникам. Позднее его упоминали Корнелиус Гемма (1575), Антони ван Левенгук (1679) и многие другие. Тем не менее первым, кто более или менее детально изучил печеночную двуустку, был итальянский врач Франческо Реди (1668), также сравнивший ее передвижение в желчи с движениями рыбы. В дальнейшем паразита исследовал голландский анатом Готфрид Бидлоо (1698), первым предположивший наличие у него гермафродитизма. Тем не менее несмотря на то что фасциолы были известны достаточно хорошо, длительное время их относили то к цестодам (Реди Ф., Мальпиги М.), то к пиявкам. Во всяком случае Карл Линней несколько раз пересматривал систематику фасциол, попеременно относя их то к пиявкам, то к плоским червям, то к цестодам. Только через 100 лет с лишним исследованиями Карла Мелиса, Эмиля Бланшара и других была детально изучена их морфология и циклы развития. Первые сообщения об обнаружении печеночных двуусток у человека появились в XVII в. в работах Пьера Бореля, Марчелло Мальпиги, Иоханна Вепфера и Годфрида Бидлоо. Но эти авторы лишь констатировали факт наличия неких «пиявок» или даже «насекомых» в печени человека, равно как и многих других животных. Факт паразитирования фасциол именно в желчных протоках впервые установил Петер Симон Паллас (1760). Значительно больше времени потребовалось для изучения жизненного цикла паразита. В 1773 г. датский натуралист Отто Фридрих Мюллер обнаружил в воде микроскопические организмы, которые он принял за свободноживущие инфузории и назвал церкариями от греч. *κέρκος* (*kerkos* — «хвост»). Позднее (1817) профессор из Университета г. Халле Христиан Людвиг Нич (Nitzsch) доказал, что церкарии не являются инфузориями и даже предположил некую их связь с сосальщиками, так как обнаружил, что их передняя часть тела напоминает таковую у двуусток (*Distomum*). Он также отметил, что многие из этих «церкариев» превращались в «куколки», или «цисты» на внешних объектах, и предположил, что на этом их жизненный цикл заканчивается. Но оставалось загадкой происхождение этих «созданий», поскольку у них отсутствовали какие-либо репродуктивные структуры, что выступало еще одним убедительным фактом для сторонников теории самопроизвольного зарождения. Их убеждение пошатнул Людвиг Боянус из Виленского университета (1818), обнаруживший этих самых церкариев, выползающих из неких мешковидных структур в теле малого прудовика (*Lymnaea truncatula*), которого он препарировал. Боянус назвал их «королевскими желтыми червями» (от англ. Royal Yellow Worms). В 1837 г. Ф. де Филиппи дал этим «червям» родовое название «редия» (в честь Франческо Реди). Но позже он сам понял, что его «редии» были не более как личиночной стадией некоего животного. Историю открытия жизненного цикла печеночной двуустки продолжил Карл Мелис (1831), обнаруживший яйца этих червей, многие из которых содержали внутри себя подвижные эмбрионы, снабженные, подобно инфузориям,

ресничками. Позднее эти реснитчатые формы получили название мирацидиев (от лат. *miracidium* — «юнец, подросток»). В конце концов исследования Карла фон Зибольда, Рудольфа Лейкарта, Алджернона Томаса и Фридриха Кухенмайстера позволили «расшифровать» жизненный цикл печеночной двуустки (рис. 4.16).

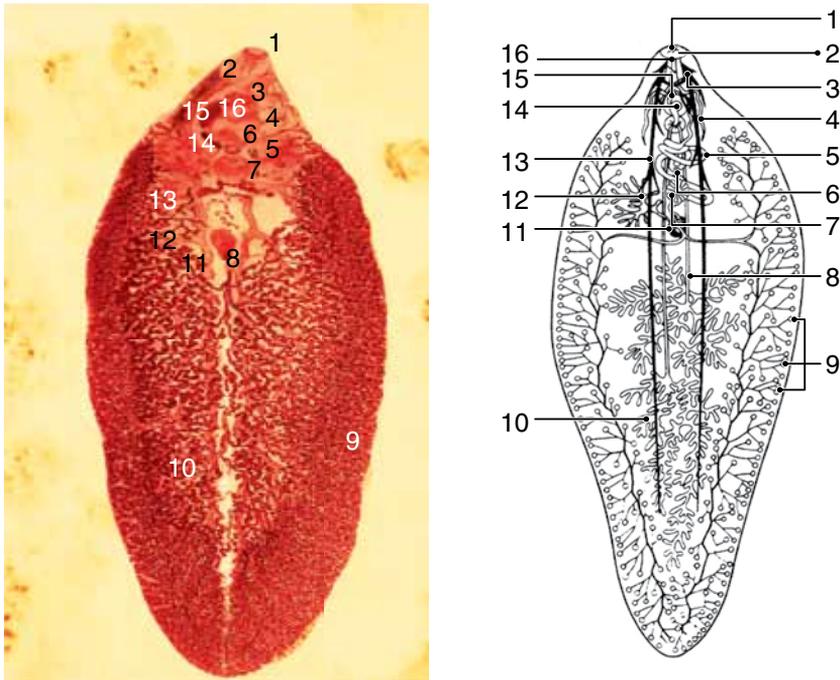


**Рис. 4.16.** Жизненный цикл печеночной двуустки

Фасциозез, вызываемый печеночной двуусткой, распространен практически во всех регионах мира (более 50 стран), где развито животноводство, наиболее широко в странах Азии, Африки и Южной Америки. В Европе заболевание чаще всего регистрируют в Португалии и Франции. Ранее, до затопления заливных и пойменных лугов в 30–50 гг. XX в., фасциозез был нередок и в России. В настоящее время отмечают единичные случаи в некоторых регионах, но также известны и спорадические вспышки в Закавказье.

Взрослые особи печеночной двуустки имеют листовидную форму тела белого или розоватого цвета размером 2–3 см (рис. 4.17).

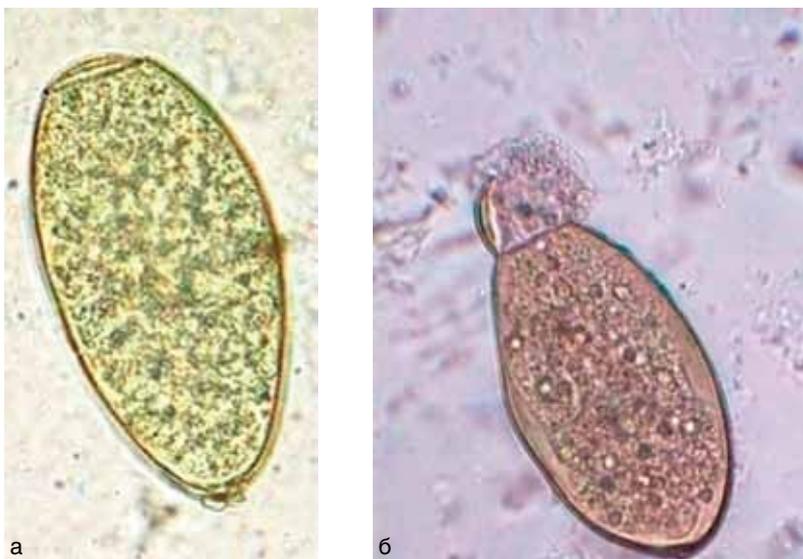
Тегумент содержит большое количество склеропroteинов, защищающих трематоду от действия пищеварительных ферментов хозяина. Обе присоски расположены на клювовидно вытянутом переднем конце тела, покрытом шипиками. Пищеварительная система замкнутая, начинается ротовым отверстием,



**Рис. 4.17.** Марита печеночной двуустки: 1 — ротовое отверстие; 2 — ротовая присоска; 3 — нервное кольцо; 4 — ветвь кишечника; 5 — матка; 6 — половая пора; 7 — брюшная присоска; 8 — семяпровод; 9 — желточники; 10 — семенники; 11 — оотип; 12 — яичник; 13 — нервный ствол; 14 — семенной пузырек; 15 — циррус; 16 — глотка

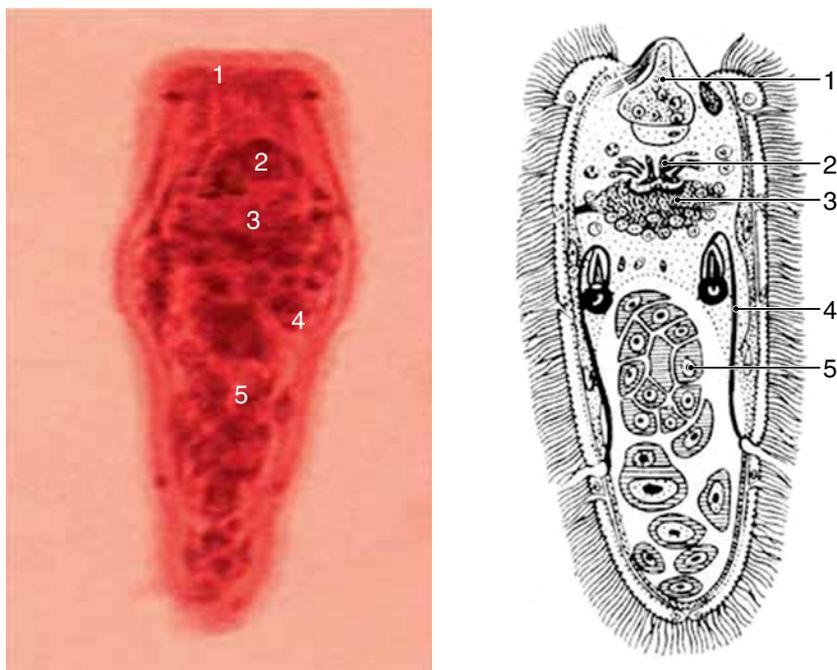
ведущим в мускулистую глотку. Вместе ротовая присоска, предглоточная полость и глотка образуют мощный сосательный аппарат. Глотка переходит в короткий пищевод, разделяющийся на две сильно разветвленные кишки, которые вновь вместе соединяются в задней части тела. Отходы пищеварения удаляются через ротовое отверстие. Выделительная система выполняет экскреторную и осморегуляторную функции. Она образована пламенными клетками-прото-нефридиями, связанными с системой собирательных канальцев. В свою очередь, последние впадают в четыре ветки главного канала в спинных и брюшных частях тела. Главный канал заканчивается экскреторным Y-образным пузырем, расположенным в задней части тела. Из пузыря продукты обмена выводятся наружу через специальную пору. Нервная система состоит из мозгового ганглия в области глотки и отходящих от него нервных стволов. Вперед отходят стволы, иннервирующие ротовую присоску и передний конец тела. Назад от ганглиев направляются парные вентральные, латеральные и дорсальные нервные стволы. Все продольные стволы соединены поперечными отростками, опоясывающими тело. Нервная сеть особенно хорошо развита в передней части тела и в области брюшной присоски. Мужской половой аппарат представлен двумя (редко одним или несколькими) сильно разветвленными семенниками, расположенными в средней части тела, один позади другого. От каждого семен-

ника отходят семявыносящие каналы, сливающиеся в семяпровод. Последний переходит в семенной пузырек, от которого отходит семяизвергательный канал, дистальный конец которого впадает впереди брюшной присоски в бурсу цирруса. Из нее выходит дугообразный совокупительный орган — циррус, который выпячивается наружу и во время спаривания вводится в концевой участок матки (метратерм), выполняющий роль влагалища. Женский аппарат представлен небольшим розетковидным яичником, обычно расположенным позади семенников или между ними. Округлые желточники расположены латерально с обеих сторон тела, после соединения по средней линии они образуют желточный резервуар. В желточниках образуются желточные тела — богатые желтком клетки, который используют развивающийся зародыш. Яйцевод короткий, открывается в оотип — небольшую полость, куда также открываются протоки желточников и тельца Мелиса. Секрет тельца Мелиса заполняет оотип и участвует в образовании оболочки (скорлупы) яиц. От оотипа отходит Лауреров канал, открывающийся на спинной стороне тела, через него наружу удаляются избытки семени и желточных клеток. В оотипе происходит процесс оплодотворения и формирования яиц. Оплодотворенное яйцо окружают желточные клетки, после чего формируется внешняя оболочка яйца. Из оотипа яйца перемещаются в матку. Она представляет длинную извитую трубку, расположенную между протоками желточников и брюшной присоской. Дистальный конец матки заканчивается половым отверстием на дне половой клоаки, расположенным рядом с отверстием сумки цирруса, через которое яйца выводятся наружу. За время нахождения и перемещения к половому отверстию в яйце развивается зародыш. Яйца крупные (0,125–0,150×0,070–0,085 мм), овальные, желтовато-коричневого цвета, с выраженной крышечкой (рис. 4.18).



**Рис. 4.18.** Незембрионированное яйцо печеночной двуустки (а). Высвобождение мирацидия печеночной двуустки из яйца (б)

В сутки одна особь способна продуцировать до 8 тыс. яиц. С испражнениями окончательного хозяина яйца печеночной двуустки попадают в окружающую среду. Яйца довольно устойчивы и способны выдерживать колебания температуры от 0 до 37 °С. Развитие зародышей происходит в диапазоне 10–30 °С. После попадания в воду при температуре 20–26 °С в течение 9–14 дней в яйцах зародыши созревают в мирацидии (личинки материнской спорозисты), покидающие яйцо через крышечку. При более низких температурах, например, при 10 °С, созревание может затягиваться до 2 мес и даже дольше (рис. 4.19).

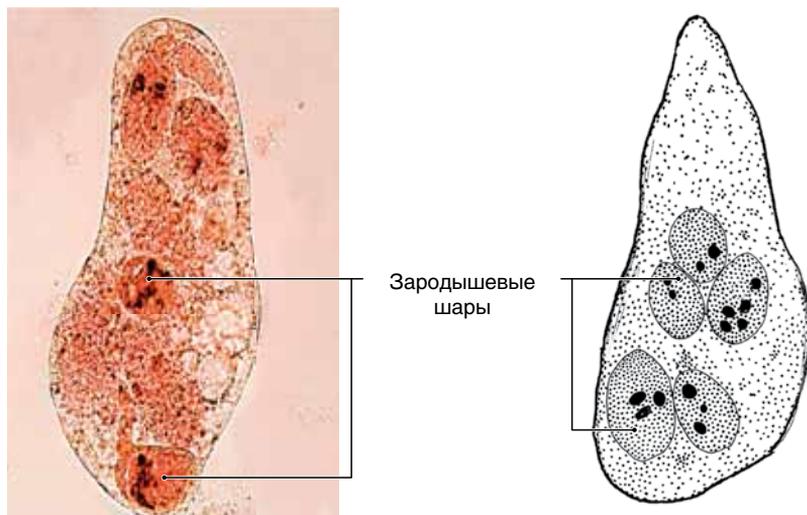


**Рис. 4.19.** Мирацидий печеночной двуустки: 1 — хоботок с железами внедрения; 2 — глазки; 3 — мозговой ганглий; 4 — протонефридий; 5 — зародышевые клетки

Тело мирацидия каплевидной формы, покрыто ресничными пластинками, с помощью которых он, подобно ресничным инфузориям, перемещается в воде. Ближе к передней части мирацидия расположен крупный мозговой ганглий, иннервирующий различные сенсорные и двигательные структуры. Ближе к задней части тела расположены зародышевые клетки, из которых развиваются последующие личиночные формы. Выделительная система представлена парой протонефридиев. Снаружи тело мирацидия покрыто ресничными пластинками и гребнями гиподермы, под которой расположены кольцевые и продольные мышцы. Гиподерма мирацидия представляет синцитиальную сеть, которая состоит из узких гребней, окружающих по периметру эпителиальные пластинки, и цитонов, погруженных под слой мускулатуры. Для эффективного поиска промежуточного хозяина мирацидий снабжен парой изогнутых инвертированных пигментированных глазков и расположенным перед ними непарным непигмен-

тированным глазком, вместе составляющими примитивную X-образную систему фоторецепции. Она обуславливает фототаксис мирацидиев, в результате чего они все время стремятся к свету, скапливаясь у поверхности воды, куда регулярно поднимаются для дыхания легочные брюхоногие моллюски. Также важную роль в обнаружении промежуточного хозяина играют системы рецепции, преимущественно расположенные в передней части тела, сенсиллы которых расположены на хоботке и на поверхности между передними ресничными пластинками. С их помощью иницируется хемотаксис мирацидия в направлении нарастания концентрации компонентов слизи, выделяемой эпителиальными железами потенциальных промежуточных хозяев. Таковыми выступают пресноводные легочные улитки: в Европе, частично в Азии, Африке и частично в Южной Америке — малый прудовик *Lymnaea (Galba) truncatula*, *Omphiscola glabra*, *Radix gedrosiana*, *R. natalensis*; в Северной Америке — *L. (Galba) bulimoides*, *L. (Galba) modicella*, *Pseudosuccinea columella*, *Stagnicola caperata*, *S. montanensis*; в Центральной и Южной Америке — прудовики *Lymnaea (Galba) viator*, *L. (Galba) neotropica*, *L. (Galba) cubensis*, *L. (Galba) cousini*, *Pectinidens columella* и *P. diaphanous*; в Юго-Восточной Азии и Океании — *Austropeplea viridis*, в Австралии и Новой Зеландии — *A. tomentosa*. Выбор промежуточного хозяина имеет огромное значение. Все прудовики размножаются очень быстро. В частности, за 12 нед один малый прудовик может «породить» до 160 000 особей, и если все потомство будет инвазировано мирацидиями, то вероятность обретения окончательных хозяев существенно возрастает. Кроме того, земноводный образ жизни легочных улиток гарантирует попадание последующих поколений паразита в оптимально влажную среду. В ходе своих поисков мирацидий не питается, а использует запасы гликогена. Они довольно ограничены, и продолжительность его жизни не превышает одних суток, при этом она прямо зависит от условий окружающей среды (состав воды, ее температура и т.д.). В тело моллюска мирацидий может активно проникать, для чего у них есть острый хоботок с железами проникновения (апикальная и пара латеральных), чей секрет проявляет цитолитическое действие либо может быть случайно заглочен им. Хоботок имеет собственную мускулатуру и покрыт сплошной синцитиальной пластинкой (аналог тегумента). После того как хоботок вонзится в ногу моллюска, протеолитические ферменты его желез облегчают пенетрацию мирацидия через покровный эпителий ноги моллюска. Дальнейшее проникновение в ткани хозяина происходит вращательными движениями мускулатуры хоботка, а затем ритмичными сокращениями всего тела мирацидия. Длительность внедрения в улитку не превышает 30 мин, и за это время мирацидий сбрасывает с себя реснитчатые пластинки. В организме моллюска мирацидий претерпевает ряд метаморфозов: утрачивает хоботок проникновения, мозговой ганглий, органы чувств и превращается в спороцисту. В теле спороцисты развивается паренхима, и в ней сохранены протонефридии и кожно-мускульный мешок, образованный двумя слоями мышц и тегументом, благодаря чему спороциста на протяжении всего существования может передвигаться в теле моллюска. Если для регионов с теплым климатом температура окружающей среды не является фактором, определяющим скорость метаморфоза паразита, то в умеренном климате она выступает существенным лимитирующим фактором. В этом плане

малый прудовик просто идеален: он переносит различные неблагоприятные условия и при низких температурах развития последующих стадий паразита не происходит. Более того, в такой анабиотической форме паразит способен перезимовывать в теле моллюска и только весной, с наступлением теплой погоды, запускается цикл полного развития печеночной двуустки. По сути, спороциста с редуцированной нервной системой и сенсорными органами, лишенная каких-либо органов пищеварения (хотя и способна поглощать питательные вещества всей поверхностью тела), представляет кожно-мускульный мешок, заполненный зародышевыми клетками (рис. 4.20).

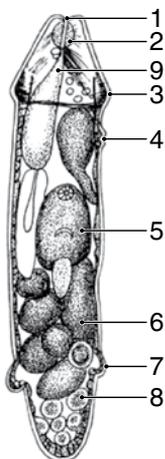
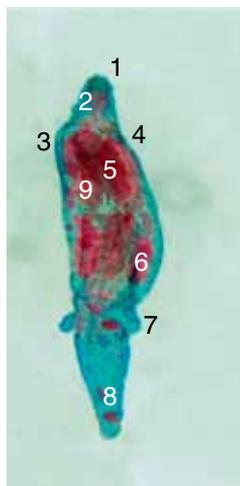


**Рис. 4.20.** Спороциста печеночной двуустки

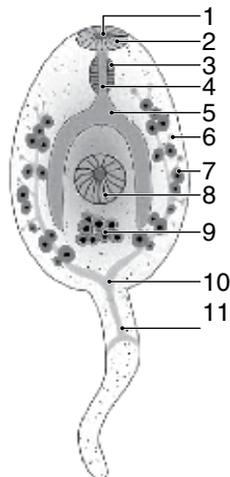
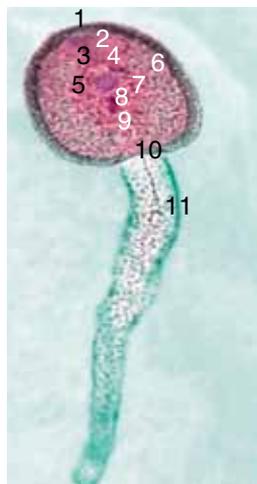
Они представляют партеногенетические яйца, активно делящиеся с самого начала своего развития, что приводит к колоссальному увеличению числа зародышей. В итоге из тела материнской спороцисты выходят особи дочернего поколения — редики (рис. 4.21).

В среднем из каждой спороцисты выходят около десятка редики. Редики имеют удлиненную или овальную форму тела, а также короткие опорные отростки. У них есть пищеварительная система, состоящая из ротового отверстия с присоской, переходящего в мускулистую глотку и затем в мешковидный кишечник. Выделительная система представлена двумя протонефридиями. У редики довольно хорошо развит кожно-мускульный мешок, а на заднем конце тела расположены два локомоторных (двигательных) выроста. Разорвав тело материнской спороцисты, редики мигрируют в печень моллюска, где они питаются ее тканями, кроме того, они способны поглощать питательные вещества всей поверхностью тела. В полости тела редики также находятся зародышевые клетки, также размножающиеся партеногенетически, давая начало следующим поколениям редики. Таким образом, в организме промежуточного хозяина развиваются партеногенетические поколения печеночной двуустки. Завершающей стадией онтогенеза паразита считают образование гермафродитного поколения.

В зародышевой полости редии происходит морфогенез первой гермафродитной личинки — церкарии. На этом этапе партеногония заканчивается, и начинается новая фаза постэмбрионального развития печеночной двуустки. В длину размеры церкариев варьируют в пределах от 0,3 до 1 мм и более, и внешне они более или менее напоминают таковые у прочих трематод (рис. 4.22).



**Рис. 4.21.** Редия печеночной двуустки: 1 — ротовое отверстие; 2 — глотка; 3 — воротничок; 4 — родильная пора; 5 — сформированный церкарий; 6 — генеративные клетки; 7 — латеральные крылья; 8 — недифференцированные клетки; 9 — кишечник



**Рис. 4.22.** Церкарий печеночной двуустки: 1 — ротовое отверстие; 2 — ротовая присоска; 3 — глотка; 4 — пищевод; 5 — кишечник; 6 — пламенные клетки; 7 — цистогенные железы; 8 — брюшная присоска; 9 — зародышевые клетки; 10 — экскреторный пузырек; 11 — экскреторный проток

У церкария уже есть две присоски, сформированная, но пока не действующая пищеварительная система с неразветвленным кишечником, мозговой ганглий и выделительная система. Половые органы отсутствуют. Сенсорные органы (глазки и сенсиллы) обуславливают способность к хемо- и фототаксису. В то же время церкарии сохраняют и другие «детские», личиночные органы, отсутствующие у зрелых марит, в частности, цистогенные кожные железы. Из тела редии церкарии высвобождаются через «родильное отверстие», расположенное в передней части тела редиий. Выйдя из тела моллюска, церкарии активно плавают в воде, но не питаются, а живут за счет запасов питательных веществ, накопленных редией. Следует отметить, что все партениты и церкарии печеночной двуустки по мере развития и роста накапливают все большие запасы гликогена. У церкариев он имеет вид больших глыбок и сконцентрирован в теле, хвосте и присосках. Видимые невооруженным глазом церкарии свободно перемещаются в воде за счет интенсивных движений хвоста. Однако церкарию не суждено долго бороздить водные просторы, и вся его суетливая свободная жизнь обычно длится лишь несколько минут. За это время он подплывает к какому-либо неподвижному предмету (к стеблю водного растения или травинке)

и прикрепляется к нему. Если таких рядом не найдется, то он с еще большим «удовольствием» прицепится к какому-либо предмету, плавающему на поверхности воды. В случае отсутствия «плавсредств» церкарий прикрепляется к подводному камню или падает на дно, где он может довольно долго (до 8 ч) сохранять высокую подвижность. Как только церкарий зафиксировался на каком-либо объекте, в нем начинается цистогония. У него отпадает хвостовой придаток, а цистогенные железы начинают выделять секрет, обволакивающий тело личинки, образуя плотную непроницаемую оболочку. В результате образуется толстостенная циста-адолескарий. Средний диаметр наружной оболочки адолескария достигает 0,184 мм, внутренний — 0,166 мм, внутри него личинка продолжает активно двигаться. Излюбленным местом образования адолескариев выступают самые поверхностные слои воды, где сосредоточено 66% всех цист, плавающих в виде мелких пузырьков. Хотя отмечены факты образования адолескариев на глубинах 4,5–10,5 см. Окончательное превращение личинок в инвазионную форму происходит в течение 2 сут. Теперь им остается ждать явления окончательного хозяина, который, впрочем, может задерживаться, и адолескарии «терпеливо надеются на лучшее», сохраняя свою жизнеспособность до 2–3 лет. Даже если спадет вода, на пастбищных травах адолескарий сохраняет жизнеспособность до одного года, и даже в свежем сене он способен выживать несколько месяцев. Животные, выступающие окончательными хозяевами печеночной двуустки, заражаются во время выпаса на низинных и заболоченных пастбищах, а также при поедании свежесобранного сена и травы, скошенной в таких местах. Не меньшую опасность представляет выпас скота из луж, канав, болот и других неглубоких водоемов, особенно в зоне биотопов малого прудовика. В средней полосе заражение возможно начиная со второй половины пастбищного сезона (со второй половины июля) и резко возрастает осенью, когда в водоемах скапливается большое количество инвазионных адолескариев. Кроме того, дождливое лето способствует резкому увеличению численности малого прудовика, что повышает риск заражения двуустками. Следует отметить, что малый прудовик довольно требователен к условиям водоемов, поэтому места его обитания часто ограничиваются лишь несколькими квадратными метрами. Он не выживает в реках и ручьях с быстрым течением, а также с большой глубиной и холодной водой. Кроме того, малый прудовик не встречается в водоемах с песчаным и торфяным дном, а также сильно загрязненных органикой.

Как было указано выше, инвазии человека имеют случайный характер. Но в последние годы во всех странах фасциоз человека стали регистрировать значительно чаще, так что «казуистика» его обнаружения за последние 20–25 лет значительно превосходит таковую за весь предшествующий период. После попадания адолескария в организм человека его толстая стенка предохраняет от действия желудочного сока. Проникнув из желудка в кишечник, он «чувствует» присутствие желчи и начинает совершать судорожные подергивания. В результате толстая оболочка вскрывается, высвобождая юную мариту. При этом ее морфология не отличается по своей организации от адолескария. Марита также умеет извиваться, при этом ее тело внезапно сокращается в сильном «спазме», а обе присоски расслабляются. Эти «умения» проводят мариту сквозь

мягкую стенку кишечника в брюшную полость. Также миграции юной особи способствуют небольшие размеры, например, на 10-й день инвазии длина ее тела варьирует от 2,5 до 8 мм, причем величина паразита напрямую зависит от «габаритов» окончательного хозяина. В это время у нее становятся заметными нежные разветвления экскреторной системы. Затем через фиброзную капсулу мариты проникают в паренхиму печени и желчные пути. Также возможен и второй вариант миграции в печень — гематогенным путем, через систему воротной вены. В пользу существования альтернативного способа проникновения в печень свидетельствуют случаи внутриутробного заражения и необычной локализации паразитов, которые едва ли можно предугадать, и куда они могут попасть лишь в результате гематогенного заноса. В частности, инкапсулированных фасциол находили в легких, сердце, глазу, подкожной клетчатке на затылке, позади уха, под кожей живота и даже на подошве стопы. Там они погибают, не достигая половой зрелости.

Выбравшись из «бурных вод» кишечника в брюшную полость, двуустка перекладывает на другой способ движения — она начинает ползти. Ее движения аналогичны способу передвижения всем известных пиявок, то есть двуустка вытягивает вперед переднюю присоску и с ее помощью закрепляется. Затем подтягивает все тело и фиксируется с помощью брюшной присоски. Таким способом двуустка почти наверняка доберется до печени, независимо от того, каким путем ей вздумается ползти по стенке брюшной полости. Можно предположить, что двуустка должна как-то знать, куда ей ползти, чтобы не попасть, например, в поджелудочную железу, либо использовать некие навигационные устройства. На самом деле она пользуется тем, что брюшная полость напоминает мяч изнутри. Даже если двуустка выберет неверное направление и поползет вниз, в конце концов она доползет до печени, если, конечно, не будет сворачивать на «кривую дорожку». Поэтому 95% двуусток проникает в печень с верхней стороны, там, где она граничит с диафрагмой, то есть из верхней точки брюшной полости. Несмотря на то что печень прилегает к кишечнику своей широкой нижней стороной, лишь 5% двуусток проникают в нее снизу. Добравшись до мест своего постоянного обитания, паразит не сидит «сложая руки» и наслаждается жизнью. Во-первых, ему необходимо окончательно сформировать систему приема и утилизации пищи. Именно поэтому после попадания в паренхиму печени на 21–23-и сутки у молодой печеночной двуустки формируются боковые ветви кишечника, а вся пищеварительная система полностью развивается через 1,5 мес. К этому времени величина тела двуустки может достигать 20 мм, хотя размеры паразита зависят от размеров хозяина. Что же ест двуустка «на обед»? Основу ее рациона составляют гепатоциты и частично кровь. Не брезгает она и слущенным эпителием желчных протоков или подвернувшимся лейкоцитом. Что интересно, печеночные двуустки не пребывают в ходах печени неподвижно, присосавшись к приглянувшему участку, а перманентно мигрируют. Голод гонит их в более мелкие желчные протоки, где проще добраться до паренхимы печени. На этих «пастбищах» они кормятся, а «упитавшись досыта», фасциолы постепенно отползают в выводные протоки желчных путей. Там они переваривают съеденное и избавляются от непереваренных остатков. После отдыха, снова почувствовав приступ голода, двуустки

устремляются в мелкие желчные ходы паренхимы для кормления, после чего вновь скатываются по течению желчи в низлежащие протоки. Другой задачей является воспроизведение себе подобных, и у печеночной двуустки формирование половых органов начинается уже через 3 нед после инвазии, а весь период маритогонии составляет в среднем 3–4 мес, после чего начинается выделение яиц. В организме человека печеночная двуустка живет 3–5 лет.

### **Патогенез поражений**

Инвазия оказывает влияние на весь организм человека, и патогенез заболевания включает механическое повреждение тканей, а также токсическое и сенсибилизирующее действие продуктов метаболизма гельминта. В период миграции молодых форм фасциол происходит травмирование капилляров, лимфатических узлов, поджелудочной железы, паренхимы печени и других органов, сопровождаемое кровотечением (особенно в печени) и острым воспалением поврежденных органов. В результате в паренхиматозных органах образуются ходы, превращающиеся в дальнейшем в фиброзные тяжи. Скопление взрослых особей в желчных ходах может вызывать их закупорку, застой желчи и ее разложение. Кроме того, мигрирующие юные мариты могут заносить в печень кишечную микрофлору, способную на фоне нарушения бактерицидных свойств желчи вызывать развитие некротических очагов с образованием абсцессов. Продукты обмена фасциол обуславливают развитие токсико-аллергических реакций, наиболее остро проявляющихся в ранней стадии заболевания. Следствием этого выступает раздражение нервных окончаний желчных протоков, приводящих к возникновению висцеро-висцеральных рефлексов, влияющих на функциональное состояние желудочно-кишечного тракта и поджелудочной железы. В более поздней стадии заболевания увеличиваются просветы желчных протоков, утолщение их стенок и аденоматозное разрастание эпителия. Эти процессы ведут к развитию фиброза печени с симптомами портальной гипертензии (отеки, асцит, варикозное расширение вен с опасностью кровотечений, эрозии и др.).

Токсическое действие метаболитов фасциол и продуктов поврежденных тканей может сопровождаться резким снижением содержания витаминов А и В<sub>12</sub>, приводящим к дальнейшему ослаблению организма больного.

### **Клинические проявления**

В развитии заболевания принято выделять острую (печеночную) и хроническую (билиарную) фазы инвазии. Инкубационный период составляет в среднем 6–12 нед с момента попадания в организм адолескариев. В своих первичных проявлениях фасциолез имеет много общего с достаточно большой группой острых аллергических заболеваний. Процесс ранней миграции двуусток в печень манифестирует неспецифической симптоматикой: повышением температуры тела, нередко до высоких цифр, появлением слабости, головной боли, общего недомогания. На этом фоне появляются желтуха (нередкий, хотя и необязательный симптом), кожный зуд, крапивница. Характерны миалгии, боли в животе, тошнота, рвота. Клиническая картина дополняется лейкоцитозом и нередко выраженной эозинофилией (до 80–85%! ). Этот гематологический феномен настолько выражен, что нередко требует проведения дифференциальной диагностики с острыми лейкозами. Типичное проявление ранней

фазы — реакция со стороны печени, обусловленная проникновением двуусток в паренхиму печени с их последующей миграцией в желчные ходы. Клинически ее характеризуют лихорадкой с ознобами, болями в верхней половине живота, потерей веса. Помимо уже упомянутой желтушности кожи и слизистых оболочек, достаточно быстро формируется гепатомегалия с лабораторными признаками гепатита. Увеличение печени происходит преимущественно за счет левой доли и в сравнительно короткое время, что сопровождается сильной болью. При этом край печени пальпаторно может определяться на уровне пупка. Надчревный ее участок иногда выпячивается. В ряде случаев процесс может быть осложнен гемобилией и подкапсульными гематомами. Также возможно развитие более тяжелого варианта этой фазы, клинически сходного с развивающимся абсцессом печени.

Внепеченочные признаки острой фазы характеризуют изменениями со стороны сердца (миокардит с расстройствами ритма, перикардит) и легких (синдром Леффлера, правосторонний плевральный выпот). В целом эктопический фасциолез с появлением изменений в различных внутренних органах (помимо печени) ассоциируют как с миграцией личинок (гематогенно или через мягкие ткани брюшной стенки), так и с вторичными изменениями в органах (легкие, мозг, мышцы, ткани мочевого тракта, кожа и глаза) за счет эозинофильной и моноклеарной инфильтрации тканей. Также следует указать еще на один необычный вариант острого фасциолеза — так называемый синдром Халазун (Ain-El-Halazoun — город в Ливане), или назофарингеальный фасциолез. Его развитие связано с ближневосточной традицией употребления в пищу продуктов из сырой печени животных. Такого рода сценарий предполагает фиксацию паразита в глотке с последующей динамично развивающейся картиной фарингита, отека мягких тканей вплоть до удушья. Так или иначе с момента попадания взрослых особей в желчные протоки острая фаза заканчивается.

Хроническая фаза развивается в течение нескольких месяцев по мере развития деструктивных изменений в паренхиме печени и желчевыводящей системе. Симптоматика острой фазы (развернутая картина аллергической реакции, лейкоцитоз и эозинофилия, отеки Квинке и пр.) постепенно разрешается. Более рельефно выступают симптомы нарушения функционирования гепатобилиарной системы, обусловленные обструкцией желчных ходов взрослыми паразитами с характерной желчной коликой в верхней половине живота и желтухой. В ряде случаев она ограничивается развитием сравнительно компенсированного хронического гастродуоденита с явлениями холе- или панкреатопатии. При присоединении же вторичной инфекции картина дополняется характерной симптоматикой бактериального холецистохолангита или холангиогепатита с болевым и диспепсическим синдромами, нарушением функций печени и лихорадкой. При интенсивной и длительной инвазии возможны цирротические изменения в печени. В то же время при паразитировании единичных фасциол клиническая симптоматика заболевания (в том числе и острого периода) может отсутствовать, и болезнь протекает в инapparантной форме.

В целом так называемый эктопический фасциолез с появлением изменений в различных внутренних органах (помимо печени) ассоциируют как с миграцией личинок (гематогенно или через мягкие ткани брюшной стенки), так и с

вторичным изменениями в органах (легкие, мозг, мышцы, ткани мочеполового тракта, кожа и глаза) за счет эозинофильной и мононуклеарной инфильтрации.

### **Диагностика**

Своевременно выявить данное заболевание у человека, к сожалению, не просто. Трудности диагностики связаны с невозможностью раннего обнаружения яиц паразита. Технически возможность лабораторного их определения (в кале и в дуоденальном содержимом) предоставляется только спустя 3 мес после инвазии к моменту массового созревания марит.

В остром периоде для диагностики фасциолеза применяют ИФА для обнаружения высокого уровня антител (IgG) к антигену печеночной двуустки. Также можно воспользоваться РСК. Общий анализ крови уже в остром периоде выявляет выраженную эозинофилию и лейкоцитоз на фоне ускоренной СОЭ. В хронической стадии число ЭФ в капиллярной крови существенно меньше, однако сохраняется на уровне 5–20%.

Стандартом диагностики хронического фасциолеза считают результаты *эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии с обнаружением паразитов в желчных протоках*. Дополняют диагностический комплекс различные варианты визуализации органной патологии, начиная с компьютерной томографии с обнаружением, к примеру, гиподенсивных участков в печени до УЗИ, при котором удастся обнаружить зрелых червей. Главными лабораторными находками этой стадии будут признаки холестаза: прямая билирубинемия на фоне роста активности аланинаминотрансферазы и  $\gamma$ -глутамилтранспептидазы в сыворотке крови.

### **Лечение**

В острой фазе болезни назначают щадящую диету. При развитии всего комплекса аллергических реакций рекомендовано применение десенсибилизирующих препаратов и глюкокортикоидов. Назначение последних особенно важно при развитии миокардитов и гепатитов. Этиотропную терапию начинают только после стихания острых явлений. Препаратом выбора в лечении фасциолеза считают триклабендазол<sup>®</sup>, назначаемый по 10 мг/кг внутрь однократно либо при тяжелой инвазии в дозе, разделенной на два приема, также доза может быть увеличена до 20 мг/кг. К сожалению, в РФ этот препарат для медицинского применения не зарегистрирован, а все остальные лекарственные средства менее эффективны. Больным можно назначать гексахлорпаракил<sup>®</sup> в суточной дозе 60 мг/кг, которую разбивают на три приема (после завтрака, обеда и ужина) курсом 5 дней. Общая доза на курс лечения составляет 0,3 г/кг. Также в терапии фасциолеза возможно применение празиквантела. В зависимости от возраста пациента и тяжести инвазии его можно назначать в разовых дозах, равных 10–50 мг/кг (детям до 4 лет препарат не назначают). Обычная схема применения 25 мг/кг внутрь 3 раза в день после еды в течение 2–3 сут. Можно также назначать тиабендазол, проявляющий широкий спектр активности в отношении различных гельминтов, активный не только в отношении взрослых червей, но и личиночных форм. Препарат назначают по 2 таблетки (500 мг) 2 раза в сутки курсом 3 дня. Максимальная курсовая доза не должна превышать 6 г. Тиабендазол не рекомендовано назначать детям до 5 лет и при беременности. Поскольку все этиотропные средства проявляют гепатотоксич-

ность, то на фоне их приема не рекомендованы жирная пища и алкоголь. Для изгнания погибших гельминтов из желчных протоков назначают желчегонные средства (Холосас\*, Аллохол\* и др.). Развитие бактериальных осложнений потребует назначения антибактериальных средств. При развитии абсцессов печени требуется хирургическое пособие.

Контрольное паразитологическое обследование (анализ кала на яйца гельминтов, дуоденальное зондирование с исследованием порций желчи) проводят через 3 и 6 мес после окончания лечения.

**Прогноз** заболевания зависит от интенсивности инвазии. В большинстве случаев исход процесса благоприятный. Возможно и самопроизвольное излечение.

#### **Профилактика**

К общим правилам профилактики фасциоза относят проведение ветеринарного контроля и лечения крупного рогатого скота, соблюдение правил личной гигиены. В эндемичных регионах рекомендовано использование в пищу только термически обработанной пищи, употребление очищенной или кипяченой воды.

#### 4.2.2. Гигантская двуустка (*Fasciola gigantica*)



#### 4.2.3. Кишечная двуустка (*Fasciolopsis buski*)



### 4.3. СЕМЕЙСТВО DICROCOELIIDAE

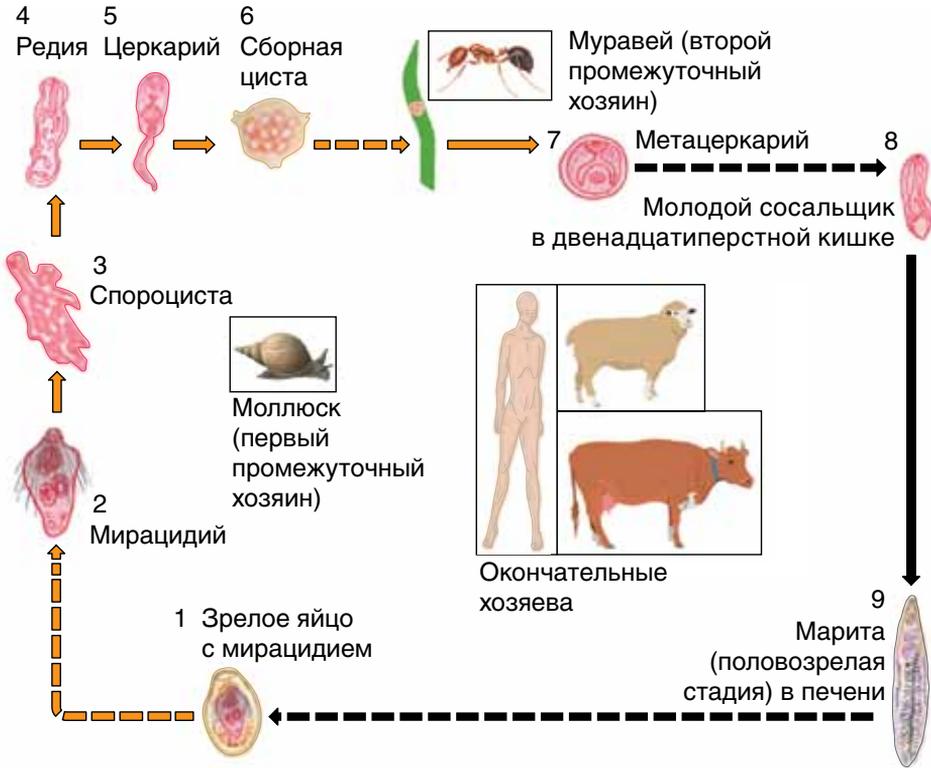
Крупное семейство, объединяющее более 400 видов, ряд представителей которого имеют важное медицинское и ветеринарное значение. У человека зарегистрированы случаи инвазий тремя видами дикроцелиид: *Dicrocoelium dendriticum* (син. *Dicrocoelium lanceolatum*), *D. hospes* и *Eurytrema pancreaticum*. Этиологическая значимость их различна, если инвазии человека, вызванные *D. dendriticum*, отмечены практически на всех континентах, то два случая заражения *D. hospes* зарегистрированы только в Гане, а факты инвазии *Eurytrema pancreaticum* отмечены в Азиатско-Тихоокеанском регионе. Таким образом, можно заключить, что трематоды этого семейства относят к группе факультативных

тивных паразитов, случайно инвазирующих человека. Семейство объединяет группу трематод сравнительно небольшого или среднего размера, паразитирующих преимущественно в желчевыводящих путях различных окончательных хозяев, хотя *E. pancreaticum*, как следует из видового названия, предпочитает колонизировать поджелудочную железу. Представителей семейства отличает вариабельность морфологии и размеров тела. Tegument большинства видов снабжен сосочками, ротовая и брюшная присоски сближены, ротовая присоска расположена субтерминально, чаще на брюшной стороне тела. Глотка хорошо развита, пищевод чаще короткий. Кишечные ветви чаще длинные, узкие и извилистые, но иногда почти прямые, обычно заканчиваются близ заднего конца тела. Семенники круглые либо имеют более или менее выраженные доли, расположенные в центре тела, рядом либо один позади другого. Яичник чаще небольшой, обычно расположен около заднего семенника. Половое отверстие обычно локализовано по центру тела, впереди брюшной присоски. Матка извитая, расположена в задней части тела.

#### 4.3.1. Ланцетовидная двуустка (*Dicrocoelium dendriticum*)

Ланцетовидная двуустка наносит существенный экономический ущерб животноводству, и дикроцелиоз рассматривают как инвазию, эндемичную не менее чем для 30 стран. В Европе его более или менее регулярно регистрируют в РФ, Украине, Молдове, Белоруссии, Швейцарии, Италии, Германии и Испании. В Азии — в Турции, Иране, Узбекистане, Китае, Японии и Вьетнаме. В Африке — в Гане, Нигерии, Сьерра-Леоне. Также случаи заболевания отмечены в США, многих странах Латинской Америки и в Австралии. Установлено, что чаще всего инвазии отмечают в равнинных регионах, с сухой известковой почвой, предпочитаемых их промежуточными хозяевами. Ланцетовидная двуустка также имеет и определенное медицинское значение, хотя заражение человека имеет случайный характер. Случаи дикроцелиоза человека отмечены в бывших республиках СССР, в Западной и Восточной Европе, в Африке, Австралии, Индии и Саудовской Аравии. Как паразит овец, оленей, прочих травоядных и всеядных животных, ланцетовидная двуустка была известна очень давно, но ее ошибочно считали ювенильной формой печеночной двуустки. В 1803 г. Карл Рудольфи, известный как отец гельминтологии, установил, что это совсем другой паразит, и дал ему название *Fasciola lanceolata dendriticum*, но позднее (1819) сам же «переименовал» червя в *Fasciola dendriticum*. В 1899 г. А. Лоос реклассифицировал его в составе рода *Dicrocoelium*, чье название происходит от греч. *δίχροος* (*dicroos*) — «разветвленный» + *κοιλία* (*coelia*), кишечник. Но дальнейшее изучение биологии паразита столкнулось казавшимися непреодолимыми трудностями. Отдельные жизненные формы ланцетовидной двуустки были известны еще с конца XIX в., когда О. Линстов (1887) описал ее церкариев под названием *Cercaria vitrina*, но ему и в голову не пришло связать их с этим паразитом. Позднее В. Неллер (1929) установил, что *C. vitrina* может инвазировать наземных улиток *Zebrina detrita*, но он также не мог представить, что *C. vitrina* являются церкариями *D. dendriticum*. В том же году Х. Фегель высказал предположение, что улитки *Z. detrita* и *Helicella candidula*, инвазиро-

ванные *S. vitrina*, скорее всего, выступают промежуточными хозяевами ланцетовидной двуустки. В настоящее время установлено, что первыми промежуточными хозяевами гельминтов могут быть около сотни видов наземных улиток. Долгое время было непонятно, как происходит заражение гельминтом. Этот вопрос оставался открытым до середины XX в. Лишь исследования В. Крулля и Ч.Р. Мейпса, опубликованные в 1951–1953 гг., пролили свет на удивительную жизнь этого паразита (рис. 4.27).



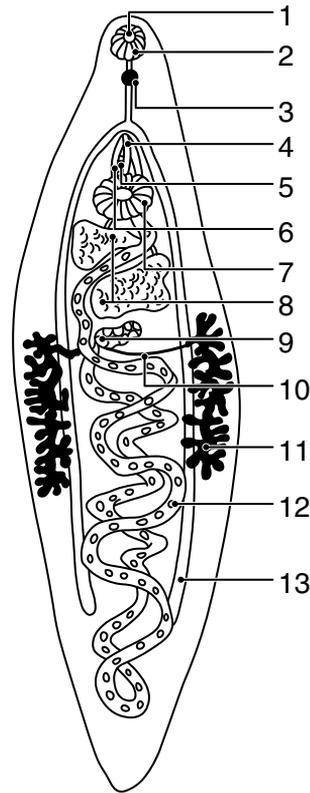
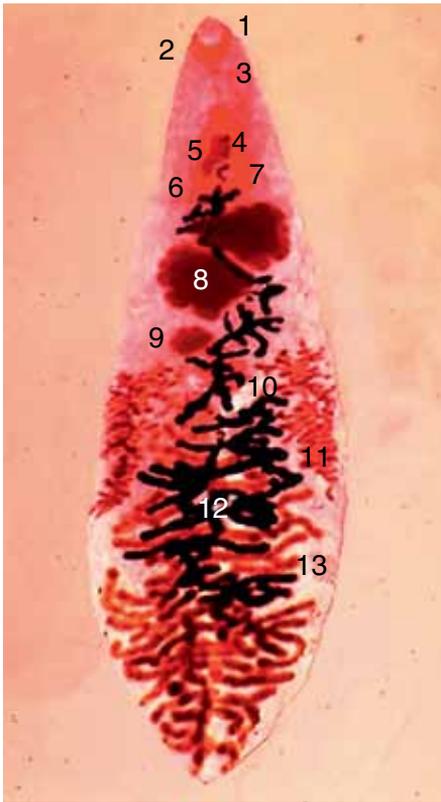
**Рис. 4.27.** Жизненный цикл ланцетовидной двуустки

Было установлено, что его первыми промежуточными хозяевами являются наземные улитки, заглатывающие яйца двуустки с испражнениями окончательных хозяев. Поскольку мирацидии ланцетовидной двуустки, в отличие от мирацидиев фасциолид, не выходят из яиц внешней среде (в воде), то они лишены многих органов рецепции, например, Х-образного глазка. Можно полагать, что подобная эволюционная особенность явилась результатом конкуренции в водоемах с мирацидиями близких видов трематод за промежуточных хозяев (моллюсков). Именно поэтому мирацидии ланцетовидной двуустки, «не выдержав» конкурентной борьбы, предпочли инвазировать наземных улиток, но тем самым крайне затруднили себе последующую жизнь. Поскольку мирацидий обречен пассивно ждать, когда яйцо будет съедено улиткой, яйца ланцетовидной двуустки содержат уже зрелые мирацидии. В пищеварительном тракте

моллюска они высвобождаются из яиц и мигрируют в пищеварительную железу, где они превращаются в спороцисту. Материнская спороциста дает начало дочерним спороцистам, из которых позднее выходят церкарии, мигрирующие в легкое улитки. Морфологически церкарии ланцетовидной двуустки мало отличаются от аналогичных личиночных стадий прочих трематод и также способны передвигаться с помощью мускулистого хвоста. В ответ на проникновение церкариев в легкое улитки выделяется слизь, обволакивающая их. В результате покрытые слизью церкарии слипаются в комки, содержащие 100–300 личинок, и в таком виде они элиминируются посредством механизма, отдаленно напоминающего кашлевой рефлекс. Несмотря на то что улитки являются сухопутными, но все же предпочитают среду с высокой влажностью и умеренной температурой (до 18 °С), поэтому чаще всего выход церкариев в составе слизистых комков происходит после дождей. Позднее было установлено, что эти комки поедают различные виды муравьев, а травоядные, в свою очередь, могут случайно заглотить такого муравья с травой. И опять паразит, уже в составе комка слизи, вынужден ждать, когда его подберет муравей. А когда это еще случится... Именно поэтому наружная часть комка быстро подсыхает и уплотняется. Под этой коркой церкарии долго сохраняют жизнеспособность в толще слизи. В настоящее время установлено, что вторыми промежуточными хозяевами паразита могут быть около 20 видов муравьев, преимущественно относящихся к роду *Formica*. «Нужда» в муравье связана с тем, что сами церкарии, по воле случая попавшие в организм окончательного хозяина, не способны развиваться во взрослых особей. Но последующее изучение «судьбы» паразита позволили сделать совершенно потрясающее открытие об его способности управлять поведением второго промежуточного хозяина. Попавшие в зоб муравья церкарии начинают энергично внедряться в его стенку, а клейкий секрет ацетабулярных желез «заклеивает» отверстие, образуемое при миграции личинки. Процесс проникновения церкариев в гемоцель муравья не превышает 24–32 ч, а благодаря тому, что все «дырки» в стенке зоба надежно «запломбированы», более года инвазированный муравей продолжает нормально питаться. Основная масса церкариев продолжает развитие в брюшке муравья, и при 28–32 °С в течение одних или полутора суток теряет свой хвост, инцистируется, покрываясь тонкой мембраной. При 19–20 °С образование цист происходит на 4–5-е сутки. В ходе созревания цисты церкарии постепенно дифференцируются в метациркариев, способных заражать окончательного хозяина. Время, необходимое для этого, также зависит от температуры окружающей среды: при 28–32 °С для этого требуется в среднем 1 мес, при 19–20 °С — 1,5–2 мес. В результате один инвазированный муравей может содержать до сотни метациркариев. Однако не все церкарии, пенетрировавшие стенку зоба муравья, направляются в места дальнейшей дифференцировки в метациркарии. В течение первых 2 сут отдельные личинки мигрируют в грудь и голову муравья, и одна из них проникает в подглоточный ганглий, иннервирующий ротовой аппарат муравья, где образует своеобразную цисту с очень тонкими стенками. Этот так называемый *Hirnwurm* (от нем. «мозговой червь») также не представляет опасности для окончательного хозяина, так как также не способен к дальнейшему развитию. Его роль гораздо тоньше — он превращает муравья в зомби, послушного

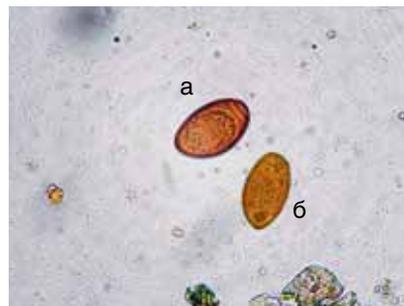
командам паразита. Из сказки В.В. Бианки «Как муравьишка домой спешил» все знают, что с приближением заката муравьи спешат к себе домой, с наступлением темноты «двери» в муравейник закрываются и никого чужого не пускают, поскольку все свои уже внутри. Но инвазированный муравей впадает в «романтическую грусть» и вместо того, чтобы отправиться спать, лезет на высокую былинку и «задумчиво озирает окрестные дали». Но ничего романтического в его поведении нет — есть лишь суровая и жестокая правда жизни. Этот муравей себе уже не принадлежит и находится он в полной власти «мозгового червя». Днем он принимает участие в общественных работах, добывает пропитание и т.д., одним словом, ведет себя как законопослушный член муравьиного общества. Но ближе к вечеру, когда все отправляются спать, по приказу своего «хозяина» муравей-зомби лезет на самую высокую травинку, намертво вцепляется в нее своими жвалами и ждет, пока его не проглотит проходящее мимо животное. Если подобное ночное «бдение» этого камикадзе закончится ничем, то поутру он спускается вниз и приступает к своим муравьиным обязанностям. Но лишь только спадет дневная жара, он снова будет забираться на верхушку травинки. Во время дождя муравей-зомби возвращается в гнездо, а затем снова «заступает» на свой пост. И так продолжается до тех пор, пока несчастного не проглотит окончательный хозяин. Поскольку траву поедают не только травоядные, но и другие животные, то в отличие от фасциOLID круг окончательных хозяев ланцетовидной двуустки необычайно широк. Паразитов находили у овец, коз, крупного рогатого скота, лис, медведей, оленей, различных грызунов, зайцев и т.д. В кишечнике окончательного хозяина оболочки цист растворяются, и из них выходят подвижные метацеркарии. В эксперименте на сирийских хомячках (*Mesocricetus auratus*) показано, что уже через 4 ч они достигают желчных протоков печени, а уже 3–4 мес (в зависимости от вида животного) образовавшиеся мариты достигают половой зрелости. Взрослые особи имеют розоватое ланцетовидное тело, суживающееся к концам. Задний конец тела закругленный, передний — заостренный. Его длина варьирует в пределах 5–15 мм в длину и 1,5–2,5 мм в ширину (рис. 4.28).

Головной отдел плавно переходит в тело, «плечики» обычно неразличимы. Присоски одинакового размера, сильно сближены друг с другом. Пищеварительная система представлена мускулистой глоткой, сравнительно коротким пищеводом и двумя неразветвленными ветвями кишечника, слепо заканчивающимися в задней части тела. Позади брюшной присоски расположены два семенника неправильно округлой формы с семяпроводами. Бурса цирруса сравнительно короткая, семенной пузырек извитой. За ними расположены сравнительно небольшой яичник, оотип и тельце Мелиса. Практически вся задняя часть трематоды (примерно 2/3 тела) заполнена петливой маткой. Латерально с обеих сторон матки расположены желточники. Половая пора открывается впереди брюшной присоски. В течение 1 нед взрослая особь может производить до 1 млн яиц. Яйца асимметричные, 0,038–0,045 мм длиной и 0,022–0,030 мм шириной, снабжены небольшой крышечкой. Эмбрионированные яйца содержат внутри хорошо развитый мирацидий. Их цвет варьирует от темно-желтого до темно-коричневого (рис. 4.29).



**Рис. 4.28.** Марита ланцетовидной двуустки: 1 — ротовое отверстие; 2 — ротовая присоска; 3 — глотка; 4 — половая пора; 5 — циррус; 6 — bursa цирруса; 7 — брюшная присоска; 8 — семенники; 9 — яичник; 10 — желточный проток; 11 — желточники; 12 — матка; 13 — ветвь кишечника

Яйцам предстоит противостоять неблагоприятным факторам окружающей среды, дожидаясь первого промежуточного хозяина, поэтому они окружены толстой двойной оболочкой. В течение суток они способны выдерживать нагрев до 50 °С и охлаждение до -30 °С. На почве среди трав могут сохраняться в течение 3,5–12 мес и более. Также они достаточно устойчивы к высушиванию и при комнатной температуре выживают в течение 1 нед. В охлажденной печени они сохраняют жизнеспособность в течение 6–7,5 мес, в замороженной — 1,5 мес. Карболовая кислота, 5% раствор Формалина\* и 96% этиловый спирт эффективно убивают мирацидиев в яйцах.



**Рис. 4.29.** Яйца ланцетовидной двуустки: а — зрелое яйцо, содержащее мирацидий; б — незрелое яйцо

Несмотря на то, что человек сталкивался с ланцетовидной двуусткой на протяжении многих тысячелетий и подобные инвазии зарегистрированы повсеместно, в целом они случайны и имеют спорадический характер. Понятно, что редкость дикроцелиоза у человека обусловлена спецификой жизненного цикла паразита. Несмотря на то, что дети, особенно в сельской местности, нередко засовывают в муравейники палочки, смоченные слюной, а потом их облизывают (нередко с муравьями), «муравьедем» человека назвать все же сложно. Чаще всего заражение *D. dendriticum* происходит при употреблении плохо помытых овощей, трав и ягод (особенно при поедании непосредственно с грядки или куста), когда возможно случайное заглатывание насекомых. Также возможно заражение на пикниках или в туристических походах при употреблении продуктов, в упаковку которых проникли муравьи. Несколько чаще регистрируют случаи ложного паразитизма, связанного с употреблением в пищу сырых или недостаточно термически обработанной говяжьей печени, содержащей мариты двуустки. В подобных случаях в фекалиях находят яйца паразита, но признаков поражения гепатобилиарной системы не наблюдают. Как правило, после исключения из питания печени уже через несколько дней яиц ланцетовидной двуустки не обнаруживают.

### **Патогенез поражений**

Патогенез обусловлен механическим повреждением эпителия желчных протоков и токсико-аллергическим действием метаболитов гельминтов. Поскольку мариты паразитируют в желчном пузыре и желчевыводящих путях, то патоморфологические изменения касаются преимущественно этих органов. Своими присосками гельминты постоянно рванят эпителий, вызывая образование геморрагий и изъязвлений. Скапливаясь в желчных протоках, они закупоривают их, что сдавливает их стенки и прилежащие участки паренхимы печени. В них возникает явления катарального и продуктивного воспаления с преобладанием пролиферативных процессов в эпителии (папилломатоз и метаплазия бокаловидных клеток), также утолщается соединительнотканная строма протоков. Наиболее часто изменения наблюдаются в мелких протоках в краевых частях печеночных долей. В результате развивается холангит с характерными морфологическими изменениями в желчных ходах и протоках, стенки протоков утолщаются за счет отека и инфильтрации слизистой оболочки воспалительными клетками. Воспаление желчевыводящих путей сопровождается массивной перидуктальной инфильтрацией нейтрофилами, эозинофилами, плазматическими клетками и макрофагами. При хронизации процессов в инфильтратах преобладают лимфоциты, тогда содержание ЭФ резко снижается. Гельминты могут находиться и в полости желчного пузыря, формируя картину реактивного холецистита. В ткани печени, в печеночных дольках, преимущественно по их периферии, формируются очаги деструкции жирового перерождения. В редких случаях, особенно при присоединении бактериальных инфекций, возможно вовлечение паренхимы печени с признаками гепатита и абсцессы печени.

### **Клинические проявления**

При инвазиях малой интенсивности заболевание большинство случаев протекает субклинически либо вообще бессимптомно. При интенсивной инвазии клинические проявления развиваются не сразу. Несмотря на то, что длитель-

ность инкубационного периода при заражении остается неизвестной, симптоматика заболевания развивается лишь после увеличения числа паразитов до нескольких сот особей. В динамике дикроцелиоза принято выделять острый и хронический этапы. Следует отметить, что это деление достаточно условно и в большей мере ориентировано на сроки и последовательность появления симптомов. Первые признаки (острую фазу заболевания) в значительной мере определяет число гельминтов и активность их размножения. В клинически манифестных ситуациях пациенты обычно жалуются на повышение температуры тела, боли в правой половине живота или эпигастральной области, тошноту, рвоту, слюнотечение, изжогу и чувство горечи во рту, головную боль и боли в животе, диарею, реже на разного рода кожные высыпания, в том числе уртикарные и пятнисто-папулезные. Достаточно типичны жалобы на снижение аппетита и сонливость, которая преследует человека на протяжении всего дня. Она сопровождается головными болями и в конечном итоге заметным снижением трудоспособности. При осмотре больного можно обнаружить признаки гепатоспленомегалии, при этом поверхность печени гладкая, края закруглены. Иногда можно наблюдать субиктеричность склер и кожных покровов. В редких случаях отмечают признаки синдрома Леффлера и очень редко — асцит и отеки конечностей. В тех случаях, когда не проводится адекватного лечения, симптоматика развивается далее, и процесс, условно говоря, переходит в хроническую фазу. При этом нарастает клиника поражения печени: желтуха, гепатомегалия на фоне сохраняющейся дисфункции кишечника, периодически возникающей лихорадки, различного рода высыпаний на коже. Заболевание неизбежно приводит к грубым расстройствам обмена, стойкой потере веса, иногда развивается билиарный цирроз. В целом паразитирование гельминтов в организме человека может продолжаться до 5 лет.

### **Диагностика**

Основу составляет копроовоскопия, обнаруживающая яйца гельминта. При их небольшом количестве можно применять методы обогащения, например, седиментации смесью Формалин\*–Эфир медицинский\* либо фильтрации с последующей микроскопией мазков. Также можно проводить микроскопию мазков желчи, полученных при дуоденальном зондировании. Примечателен тот факт, что столь типичную и характерную для большинства гельминтозов эозинофилию при данном заболевании регистрируют редко. Следует помнить, что употребление в пищу печени рогатого скота, зараженного ланцетовидной двуусткой, может приводить к обнаружению в испражнениях больных транзиторных яиц гельминта, что является ложноположительным результатом, не указывающим на факт инвазии человека. В этих случаях достаточно исключить из рациона питания печень и провести повторное исследование через неделю. В указанном случае результат будет отрицательным (яиц гельминта не обнаружат).

### **Лечение**

Этиотропную терапию проводят назначением триклабендазола<sup>®</sup>, празиквантела, эметина или хлосила<sup>®</sup>.

Большинство мировых медицинских ресурсов рекомендуют производное бензимидазола — триклабендазол<sup>®</sup> в качестве средства первой линии, поскольку

ку он воздействует на все стадии развития трематод. В РФ препарат пока не рекомендован для лечения людей. Наиболее часто назначают празиквантел по 0,04 г/кг в сутки однократно. Препарат не подходит для лечения дикроцелиоза у беременных и кормящих грудью женщин (как альтернатива — прервать кормление на 72 ч и сцедить молоко, не давая его ребенку). Реже применяют хлоксил<sup>®</sup>, эффективный при печеночных гельминтозах. Суточная доза составляет 0,1–0,15 г/кг (не более 10 г), которую делят на 3 приема. Курс лечения — 2 сут, лекарство следует запивать молоком. В качестве альтернативы можно назначать 2% раствор эметина гидрохлорида — единственный антипротозойный препарат для инъекционного применения. Рекомендовано вводить по 1,5 мл 2 раза в день в течение 3 дней. Всего требуется 4–5 циклов с интервалом 4 дня.

Лечение дикроцелиоза, в зависимости от особенностей развития болезни, следует дополнять включением желчегонных препаратов. При необходимости можно назначать противодиарейные средства и препараты, активно воздействующие на обменные процессы. При присоединении бактериальной инфекции проводят антибиотикотерапию. На время лечения потребуется лечебный пищевой рацион, учитывающий особенность развития процесса (поражение желчевыводящих путей и печени).

#### **Профилактика**

Основу составляют ветеринарный надзор, своевременное выявление и лечение заболевших животных и их превентивная дегельминтизация. Необходимо предупреждать попадание муравьев на пищевые продукты во время выездов в лес на прогулки и в походы. Также следует тщательно мыть овощи, фрукты и зелень под проточной водой либо их предварительное замачивать на несколько минут (при этом муравьи всплывут, и их можно будет смыть).

#### **4.3.2. Возбудитель зуритрематоза (*Eurytrema pancreaticum*)**



#### **4.4. СЕМЕЙСТВО OPISTHORCHIIDAE**

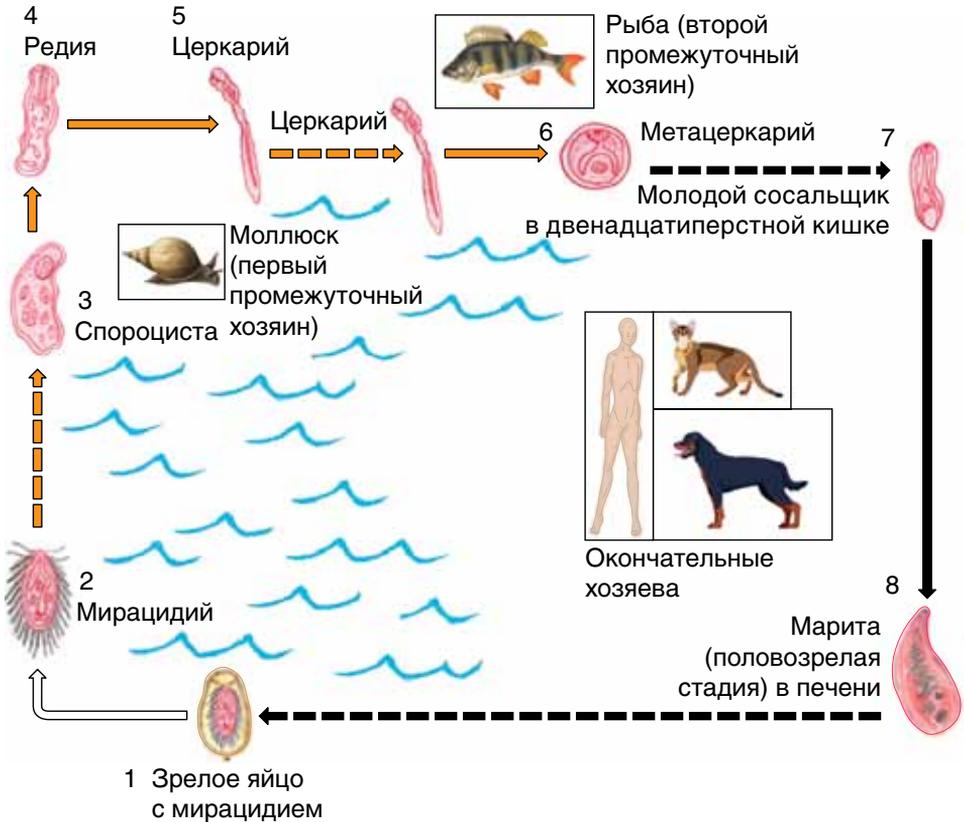
Семейство объединяет 13 подсемейств трематод. Подсемейства *Opisthorchiinae*, *Metorchinae* и *Pseudamphistomatinae* включают виды, имеющие ветеринарное и медицинское значение. Три вида описторхийд: *Opisthorchis felineus* (кошачья двуустка), *O. viverrini* (беличья двуустка) и *Clonorchis sinensis* (китайская двуустка) являются одними из наиболее значимых паразитов человека. Личиночные стадии гельминтов попадают в организм человека с пищей. По данным на 2013 г., в мире ими инвазированы более 45 млн человек. Показано, что *C. sinensis*, *O. viverrini* и, возможно, *O. felineus* могут провоцировать развитие различных патологий гепатобилиарной системы, включая пер-

вичные холангиокарциномы. Морфологически описторхииды представлены чаще мелкими либо средних размеров червями ланцетовидной, удлинённой или цилиндрической формы. Tegument может иметь шипики либо быть гладким. Присоски одинакового размера сближены между собой. Пищеварительная система включает глотку, короткий пищевод и две ветви кишечника, расположенные латерально. Мужской половой аппарат представлен парой семенников, расположенных в задней половине тела, у некоторых видов они могут быть дольчатыми. Семенной пузырек длинный и извитой. Половая бурса отсутствует, половые поры расположены перед брюшной присоской. Женский половой аппарат включает округлый яичник, иногда разделённый на отделы. Матка петлистая, расположена в передней части тела, перед половыми железами. Желточники — латерально, обычно кнаружи от ветвей кишечника, ближе к передней части тела. Также характерен Y-образный экскреторный пузырёк.

#### 4.4.1. Кошачья двуустка (*Opisthorchis felineus*)

Впервые гельминт был обнаружен итальянским зоологом С. Риволтой в желчевыводящих протоках кошки (1884) и описан под названием *Distomum felineum*, что отражало видовую принадлежность его хозяина (от лат. *felis* — «кошка»). Позднее (1891) профессор Томского Императорского университета К.Н. Виноградов при патологоанатомическом вскрытии умершего человека обнаружил в желчи яйца некоего паразитического червя, а в печени он обнаружил небольших гельминтов, по форме напоминающих семена дыни. Он дал им название сибирской двуустки (*Distomum sibiricum*) и высказал предположение, что заболевание, вызываемое паразитом (болезнь Виноградова), довольно распространено в Сибири. Годом позже профессор Военно-медицинской академии Н.А. Холодковский диагностировал инвазию этим гельминтом у одного из жителей Санкт-Петербургской губернии, часто ездившего в Сибирь. Вскоре паразитологам стало ясно, что гельминты, обнаруженные С. Риволтой и К.Н. Виноградовым, относятся к одному и тому же виду. В 1895 г. Р. Бланшар реклассифицировал его как *O. felineus* в составе рода *Opisthorchis*, чье подназвание произошло от сочетания греч. ὀπίσθεν (*opisthen* — «задний») + ὄρχις (*orkhis* — «семенник»). В 1905–1906 гг. М. Асканази обнаружил паразита у пяти жителей округа Хайдельбург в Восточной Пруссии (ныне Шилутский район Литвы). Как и в случае с ланцетовидной двуусткой, определение жизненного цикла кошачьей двуустки, оказалось непростым делом и постепенно складывалось из ряда отдельных открытий. Асканази установил, что промежуточными хозяевами паразита могут быть язи (*Leuciscus idus*) и плотва (*Rutilus rutilus*). Позднее личиночные стадии гельминта были обнаружены более чем у 23 видов карповых рыб: лещей (*Abramis*), усачей (*Barbus*), густеры (*Blicca*), сазанов (*Cyprinus*), красноперок (*Scardinius*), линей (*Tinca tinca*) и др. Тем не менее существовали подозрения, что рыбы являются вторым промежуточным хозяином. Первый промежуточный хозяин был неизвестен до 1934 г., пока Х. Фогель не установил роль в развитии двуусток пресноводных переднежаберных улиток *Bithynia leachi*. Он выяснил, что яйца гельминта попадают в воду с испражнениями окончательного хозяина. Как позднее было установлено, таковыми могут

быть самые различные млекопитающие, не только кошки, но и тюлени, морские котики, норки, собаки, песцы, лисы, енотовидные собаки, волки, крысы, свиньи и даже зайцы. Всего окончательными хозяевами кошачьей двуустки могут быть не менее 40 видов млекопитающих. В воде яйца вместе с илом заглатывают улитки битинии. Среди битинид на территории РФ основную роль играют представители рода *Codiella* и, возможно, *Opisthorchophorus* (рис. 4.31).

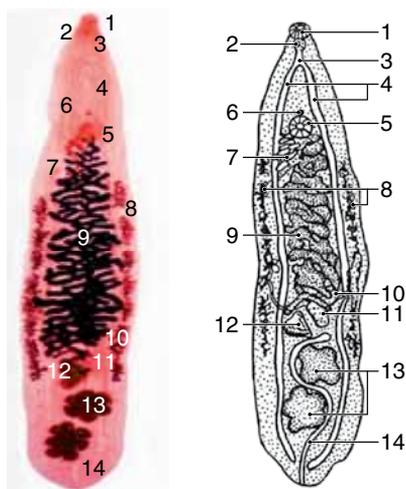


**Рис. 4.31.** Жизненный цикл кошачьей двуустки

Взрослые особи представляют бледно-желтых или сероватых червей, длина которых составляет 10–14 мм, ширина — 2–3 мм. Тело имеет ланцетовидную форму, передняя часть слегка сужена и несколько заострена, задняя часть закруглена (рис. 4.32).

Тегумент покрыт шипиками, отсутствующими в передней части тела. Ротовая присоска расположена терминально, брюшная — на границе первой и второй четвертей тела. Ротовая присоска одинакового размера или несколько крупнее брюшной. Предглотка отсутствует, пищевод короткий, от него отходят две прямые, слепо заканчивающиеся в конце тела петли кишечника. В задней части тела расположены два розетковидных лопатных семенника, между которыми находится S-образно изогнутый экскреторный канал, открывающийся

на заднем конце тела. Семенники расположены диагонально один позади другого, передний семенник четырехлопастной, задний — пятилопастной. Округлый яичник расположен впереди семенников, не доходя в среднем 0,5 см до переднего края тела. Семенной пузырек извитой, бурса отсутствует. В средней части тела расположена петлеобразно извитая матка, за ней следуют округлый яичник и бобовидный семяприемник. Она простирается от яичника вперед до переднего края брюшной присоски, но за нее не заходит. Матка обычно заполнена яйцами, вследствие чего имеет темно-коричневый цвет. Желточники собраны в гроздь, лежат позади брюшной присоски и занимают пространство в средней трети тела. Семяприемник немного сдвинут кзади от яичника. Половые отверстия открываются рядом у переднего края брюшной присоски. Органы выделения протонефридиального типа. В задней части тела расположен экскреторный пузырек, имеющий вид широкой извилистой трубки. Яйца гельминта удлинненно-овальные, светло-желтого или сероватого цвета с нежной двухконтурной оболочкой. На одном из полюсов имеют крышечку и небольшой бугорок на другом. Их размеры составляют 0,023–0,035 в длину и 0,01–0,02 мм в ширину (рис. 4.33).



**Рис. 4.32.** Марита кошачьей двуустки: 1 — ротовая присоска; 2 — глотка; 3 — пищевод; 4 — кишечник; 5 — брюшная присоска; 6 — половая пора; 7 — семявыводящий проток; 8 — желточники; 9 — матка; 10 — желточные протоки; 11 — яичник; 12 — семяприемник; 13 — семенники; 14 — экскреторный канал



**Рис. 4.33.** Эмбрионированное яйцо кошачьей двуустки

Половозрелая особь способна выделять до тысячи яиц в сутки. В гепатобилиарной системе инвазированного человека могут находиться несколько тысяч паразитов, и при слабом уровне инвазии он может ежесуточно выделять до 20 тыс. яиц, при высоком — 15 млн и более. В испражнениях яйца сохраняют жизнеспособность до 18 сут, в почве — до 34 сут, в воде — до 29 мес. В кишечнике моллюска из яйца выходит ресничная личинка-мирацидий. Он имеет овальную форму, ресничный покров, светочувствительный глазок и протонефридии. Мирацидий внедряется в стенку кишечника моллюска, и в ходе проникновения во внутреннюю среду моллюска он утрачивает ресничные пластинки и превращается в материнскую спороцисту. Она партеногенетически размножается, давая начало генерации дочерних спороцист. В них развивается следующее поколение парзентит — редии. У них уже сформированы зачатки пищеварительной, нервной и выделительной систем. Они питаются тканями моллюска, и из зародышевых клеток в теле редий развиваются церкарии. Церкарии в целом уже напоминают марит, имеют ротовую и брюшную присоски, пищеварительную систему, но снабжены мускулистым хвостом. Церкарии выходят через кожные покровы улитки и свободно плавают в воде. Их число может быть очень большим и из одной улитки могут выходить десятки тысяч церкариев. Встретив карповую рыбу, они активно внедряются в ее тело, используя хвост и секрет головных желез проникновения. В ходе проникновения через кожные покровы рыбы, что занимает в среднем 15 мин, церкарии теряют хвост, а позже оседают в мышцах и жировой ткани, где инцистируются, превращаясь в метацеркарии. Метацеркарии заключены в мелкие округлые или овальные цисты размерами 0,17–0,33 мм, внутри которых расположена S-образно изогнутая личинка. Стенка цисты образована двумя оболочками: гиалиновой, которую образует секрет цистогенных клеток церкарии, и соединительнотканной, образуемой организмом рыбы в ответ на внедрение паразита. Метацеркарий, находящийся в цисте, очень подвижен. Он имеет веретенообразную форму, а его размеры варьируют в пределах 0,20–0,50×0,12–0,38 мм. У него вполне развиты ротовая и брюшная присоски, примерно равные по величине (0,09 и 0,08 мм в диаметре). Тегумент передней части тела до уровня заднего края брюшной присоски снабжен шипиками. Пищевод длинный, бифуркация кишечника удалена от ротовой присоски. Выделительный (эксреторный) пузырь округлый, почковидный или грушевидный, заполнен черными гранулами и занимает до 1/3 размера тела личинки. Заражение окончательного хозяина происходит при поедании инвазированной рыбы. В организме окончательного хозяина под действием желудочного сока разрушается соединительнотканная оболочка цисты, а в двенадцатиперстной кишке — гиалиновая, и метацеркарии мигрируют в желчные пути, печень и реже в поджелудочную железу, где превращаются в марит. Зрелые метацеркарии имеет укороченную эллиптическую форму. Их длина варьирует в пределах 0,22–0,35 мм, ширина — 0,18–0,25 мм. Передняя часть поверхности тела (до заднего края брюшной присоски) покрыта мелкими шипиками. Присоски крупные, одинакового размера. Также у них имеются зачатки половых органов. Метацеркарии активно пенетрируют слизистую оболочку двенадцатиперстной кишки, проникают в капиллярные сплетения поджелудочно-двенадцатиперстных вен и с током крови диссеми-

нируют через систему воротной вены в междольковые вены печени. Там они перфорируют стенки венул и проникают в прилежащие желчные каналцы. Затем с током желчи они достигают основных желчных путей. В них в течение 3–4 нед метацеркарии превращаются в половозрелых марит и начинают образовывать яйца. Также возможно проникновение личиночных стадий через сосочки Фатера в общий желчный проток и далее в желчные пути печени. Весь цикл развития паразита от яйца до половозрелой стадии составляет 4–4,5 мес. Заражение человека происходит при употреблении в пищу строганины, мало-солевой или слабо маринованной рыбы и рыбных продуктов, а также рыбы, не прошедшей надлежащей термической обработки. В организме человека и домашних животных мариты могут паразитировать 10–20 лет.

Несмотря на то что отдельные случаи и даже очаги описторхоза, вызванного кошачьей двуусткой, зарегистрированы в Испании, Италии (озера Больсена и Тразимено), Албании, Греции, Франции, Македонии, Швейцарии, Германии, Польше и Турции, наиболее часто его выявляли и выявляют на территории бывших республик СССР. Неслучайно, что именно отечественные гельминтологи на протяжении более чем полувековой истории интенсивного изучения описторхоза внесли неоценимый вклад в разработку всех аспектов проблемы эпидемиологии заболевания и биологии паразита. Еще в конце 20-х гг. XX в. врачи А.В. Светлов и Р.К. Окулова установили, что описторхоз достаточно распространен в Тюменской области. В это же время в Тобольске и Обдорске (ныне Салехард) базировалась группа исследователей, возглавляемая крупнейшим отечественным гельминтологом, академиком К.И. Скрябиным. Обследование многих городов и поселков бассейна реки Обь выявило массовые инвазии. Чуть позже аналогичные данные были получены при обследовании населенных пунктов в бассейне реки Иртыш. И чем дольше продолжались эти исследования, тем драматичнее представлялась проблема описторхоза. Довольно быстро заболевания были обнаружены на Украине (на Днепре) и в центральной России (на Волге и Каме). В докладе ВОЗ (1992) упомянуты более 1,5 млн случаев описторхоза, зарегистрированные на территории бывшего СССР. Из них 1,2 млн случаев выявлены в 24 из 73 регионов РФ. Как и в прошлом, основные эндемичные очаги описторхоза находятся в Западной Сибири — в бассейнах Оби и Иртыша, где наибольшее количество случаев (более 900 тыс.) зарегистрировано в Тюменской и Томской областях. Также достаточно часто заболевание выявляют в Волжско-Камском бассейне, а также районах, прилегающих к Новосибирску, Красноярску, Кургану, Кемерово, Свердловску и Омску. По данным на 2016 г., средняя частота инвазий *O. felineus* в РФ составляет  $24,7 \pm 9,0$  случаев на 100 тыс. человек. Наибольшие уровни инфицирования отмечены в Ханты-Мансийском автономном округе (599,7 случаев на 100 тыс. человек в год). Всего же случаи описторхоза в 2016 г. выявлены в 27 регионах. Кроме того заболевание описторхозом отмечают на Украине в бассейне Днепра (Сумская, Полтавская и Черниговская области), в Белоруссии (бассейны Днестра, Западной Двины и Немана) и Казахстане, где имеются шесть эндемичных регионов. Следует отметить, что уровни зараженности рыб в эндемичных регионах может существенно различаться, что может быть связано как с условиями окружающей среды (температура воды, скорость течения и др.),

так и возрастом самой рыбы. Тем не менее среди рыб одного вида и возраста уровни обсемененности метацеркариями могут быть очень разными — от единичных цист до нескольких сотен и даже тысяч. Сведения об уровнях инвазии кошачьей двуусткой окончателных хозяев крайне скудны. В 1973 г. в одной из экспедиций на севере Томской области было произведено вскрытие кошки, поначалу казавшейся беременной. Однако выяснилось, что это был кот, в печени которого обнаружили шесть цист с паразитами, и самая большая была величиной с кулак взрослого человека. В одной из средних по размеру (с грецкий орех) цист оказалось 654 червя. В годы Великой Отечественной войны в одном из немецких концлагерей скончался солдат-сибиряк, при вскрытии его трупа в печени и поджелудочной железе было обнаружено 42 тыс. паразитов.

### **Патогенез поражений**

В патогенезе описторхоза выделяют фазы:

- раннюю;
- позднюю.

Ранняя фаза продолжается от нескольких дней до 1,5–2 мес и связана с проникновением метацеркарий в гепатобилиарную систему и поджелудочную железу. Поздняя или хроническая фаза (хронический описторхоз) продолжается всю жизнь. В патогенезе этой фазы определенную роль играют повторные заражения и обострения воспалительного процесса, фиброз желчевыводящих путей, поджелудочной железы, холестаза. Фактически патогенез гельминтоза обусловлен токсическим и сенсibiliзирующим действием метаболитов и продуктов их распада гельминтов и механическим повреждением слизистой оболочки путей при фиксации и перемещении. Молодые паразиты наносят ущерб шипами, а половозрелые — присосками, отрывая эпителий, которым они питаются, что формирует достаточно пеструю картину множественных эрозий с одновременным регенеративным процессом поврежденной слизистой оболочки. Массивная и непрерывная пролиферация эпителия приводит к аденоматозным изменениям и метаплазии бокаловидных клеток, что создает предпосылки для злокачественного перерождения. Скопление гельминтов и их яиц формируют механическое препятствие оттоку желчи и секрету поджелудочной железы, что в конечном итоге становится причиной кистозного расширения желчных ходов и их возможного инфицирования с развитием гнойных холангитов, каналикулитов и периканаликулитов поджелудочной железы. Морфологические изменения в поджелудочной железе проявляются продуктивным воспалением протоков с очаговым или внутридольковым склерозом, сопровождаемым нарушениями дольчатого строения железы, особенно в области головки. Поддержанию воспалительно-пролиферативных изменений также способствует нарушение оттока панкреатического сока при стриктурах, рефлюксах желчи в протоки железы. При описторхозе отмечены поражения не только внутри-, но и внепеченочных желчных протоков и желчного пузыря. В паренхиме печени формируются воспалительные очаги, типичные для гепатита, с последующим развитием цирроза печени смешанного типа (портального и билиарного). В основе аллергических проявлений острого периода лежат реакции гиперчувствительности как немедленного, так и замедленного типов с характерным зудом и крапивницей.

В то же время возможно появление высыпаний герпетического и псориатического характера, вплоть до развития тяжелых токсико-аллергических состояний по типу синдрома Стивенса–Джонсона. Существенную роль в патогенезе описторхоза играет роль повышения активности проколлагенпролилгидроксилазы в печени, что приводит к увеличению синтеза коллагена и, соответственно, к развитию фиброза, а также к нарушению синтеза липидов и желчных кислот, что способствует развитию холелитиаза. Весомый вклад в патогенез поражений вносит комплекс экскреторно/секреторных (ES) продуктов гельминтов, во многом определяющий характер взаимодействия в системе паразит–хозяин. Длительность обитания в организме человека (не менее 30 лет) свидетельствует об устойчивости описторхов к факторам защиты. Тиоредоксинпероксидаза (TRx) и глутатион-S-трансфераза (GST), входящие в его состав, защищают гельминтов от действия супероксидных радикалов, секретируемых мигрирующими эозинофилами и нейтрофилами. Кроме того, TRx модулирует развитие иммунного ответа, осуществляя активацию макрофагов по альтернативному пути, направленному на снижение воспалительных процессов и усиление репаративных процессов посредством активации MAPK/ERK-сигнального пути. Комплекс ES совместно с механическим повреждением желчевыводящих путей стимулирует цитотоксические процессы в прилежащих тканях, что в сочетании с аденоматозной гиперплазией и метаплазией бокаловидных клеток может создавать предпосылки для развития злокачественного роста. Следует отметить, что близкие виды *Opisthorhis viverrini* и *Clonorchis sinensis* признаны Международным агентством по исследованию рака (IARC, от англ. International Agency For Research Cancer) биологическими канцерогенами человека класса I опасности как причина развития первичной холангиокарциномы. К настоящему времени данные о прямой связи между хроническими инвазиями *O. felineus* отсутствуют. Можно полагать, что она есть, и лишь отсутствие соответствующих широкомасштабных исследований в популяциях эндемичных регионов не позволяет сделать соответствующее заключение. Во всяком случае экспериментальное заражение сирийских хомячков (*Mesocricetus auratus*) показало, что канцерогенный потенциал *O. felineus* мало чем отличается от такового у *O. viverrini* и *C. sinensis*.

#### **Клинические проявления**

У лиц, прибывших из неэндемичных регионов, проявления острой фазы имитируют клинику острого респираторного заболевания (лихорадка, повышенная температура тела, катар и першение в горле, насморк или заложенность носа, боли в правом подреберье, кашель, одышка). Симптоматику дополняют общетоксические реакции: слабость, недомогание, ломота в теле и в суставах, инсомния. Боли в животе чаще тупые, ноющие, в отдельных случаях доходящие до кишечной колики. У коренного населения эндемичных очагов острая фаза описторхоза обычно не проявляется, что можно объяснить его «про-эпидемичиванием» с развитием иммунологической толерантности. Учитывая высокий (практически поголовный) уровень пораженности описторхозом, поступление антигенов паразита в кровь беременной матери и далее в организм плода способствует практически обязательному развитию данного феномена у каждого новорожденного.

В целом ранняя стадия проявляется реакциями гиперчувствительности разной степени выраженности и различного генеза в виде высыпаний на коже и зуда, отека Квинке, уртикарии и т.п. Часто высыпания расположены на коже лица и на сгибательных поверхностях рук, в проекции суставов. Больных беспокоят боли в эпигастральной области, метеоризм, изжога. Возможны диарея и рвота.

В зависимости от доминирования в клинике отдельных симптомов принято выделять следующие варианты.

- Тифоподобный вариант болезни с длительным течением острого периода в 2–3 нед.

Для этой формы характерна высокая температура тела с феноменом «степенного» в течение недели «разогрева» больного и последующей высокой лихорадкой с ознобом. Возможна лимфаденопатия. Больные жалуются на боли в области сердца, мышцах и суставах, тошноту, сыпь на коже.

- Гепатохолангитический вариант.

Проявляется повышенной температурой тела и симптоматикой поражения печени (типичный желтушный вариант гепатита). Больные жалуются на боли в правой половине живота, тошноту и рвоту.

- Гастроэнтероколитический вариант.

Отличает клиника острой кишечной инфекции (гастритический или колитический варианты) с типичной рвотой и жидким стулом.

- Респираторный вариант.

Развивается достаточно часто. Как указано выше, проявляется ринитом с отеком слизистой оболочки задней стенки глотки. Развиваются симптомы, имитирующие пневмонию или бронхит (кашель, одышка, приступы удушья, боли в груди, иногда вплоть до астматического приступа).

### **Хронический описторхоз**

У местного и особенно у коренного населения Сибири протекает также субклинически или с малыми проявлениями. В остальных случаях манифестация процесса достаточно разнообразна и ассоциирована с комплексом изменений аллергического происхождения и механического воздействия паразита. По мнению ряда авторов, хронический описторхоз — заболевание, не ограничивающееся только патологией органов обитания паразита. Влияние основных патогенетических факторов распространяется как на органы, расположенные на путях миграции, так и на интактные ткани.

В целом можно выделить несколько наиболее часто регистрируемых в ходе болезни синдромов.

- Астенический.

Ассоциирован с изменениями в ЦНС, что значительно ухудшает качество жизни заболевших. Они жалуются на быструю физическую и умственную утомляемость, снижение работоспособности, нарушение сна, раздражительность, общую слабость, головные боли, дрожание рук и ног.

- Аллергические проявления.

Реакции гиперчувствительности при хроническом описторхозе встречаются значительно чаще, чем это принято считать. Имея тот же механизм возникновения, что и в острой фазе, в своих проявлениях он все же менее

выражен. Более чем в 90% наблюдений описывают изменения конъюнктивы век в виде гиперемии разной интенсивности, отека, инъекции сосудов склер, а также пролиферативных изменений в виде мелких высыпаний белого или желтого цвета. По степени выраженности этих явлений предлагают судить о длительности и интенсивности инвазии: выраженный отек век, яркая гиперемия и инъекция сосудов склеры свидетельствуют о высокой интенсивности инвазии, а нередко и о суперинвазии. Помимо этого, возможны рецидивы разного рода аллергических высыпаний, отмеченные еще в острой фазе болезни. Они сходны с герпетическими и/или псориазическими изменениями на коже, крапивницей, диагноз которых нередко фигурирует в медицинских документах подобных больных. Участки кожи без высыпаний сухие на ощупь и имеют сероватый оттенок. Возможно развитие фотодерматозов.

- Механические изменения слизистой оболочки желчных и панкреатических протоков.

Ассоциированы с моторной и секреторной дисфункцией этих органов. При длительном течении заболевания слизистая желчного пузыря, желчных и панкреатических протоков уплотняется с образованием стриктур, сужающих их просвет. Замедляется отток желчи и панкреатического сока, что создает условия для присоединения вторичной инфекции и образования камней в желчном пузыре. Нарушаются процессы пищеварения и всасывания, типичны диспептические расстройства, боли по всему животу либо в верхней его части. Абдоминальные боли разлитые, их интенсивность и длительность зависит от числа паразитов. Печень увеличена, нередко желтушность кожи и видимых слизистых оболочек. И, что не менее важно, хронический описторхоз может выступать в качестве своеобразного триггера болезней злокачественного роста (холангиокарцином).

- Субфебрилитет, артралгии и миалгии.
- Изменения со стороны сердца, имитирующие острый коронарный синдром, аритмии.
- Общее похудание. Типичное состояние, обусловленное нарушениями пищеварения и расстройства обмена.

#### **Описторхоз у детей**

Развивается редко, поскольку еда для детей хорошо термически обрабатывается. Симптомы описторхоза у детей в основном такие же, как и у взрослых, но у них более выражен аллергический компонент (стойкие аллергические высыпания, чаще развивается бронхиальная астма). При длительном течении заболевания отчетливо выявляются гемодинамические нарушения. Типичен комплекс вегетативных расстройств в виде акроцианоза, похолодания рук и ног, гипергидроза, кожного зуда. За счет грубых расстройств питания кожа выглядит тусклой, волосы и ногти тонкие, ломкие. Во многом симптоматику определяет форма и фаза болезни, уровни инвазии, степень тяжести и вариант течения (острого или хронического). Тем не менее во многом она сходна с проявлениями у взрослых. В первые дни болезни отмечают неспецифическую симптоматику в виде общей интоксикации, умеренных катаральных проявлений, повышенной температурной реакции. Нередки высыпания на теле,

кожный зуд. Большого беспокоят головная боль, ломота в суставах, слизистые выделения из носа и боль в горле и в животе, тошнота. Именно поэтому заболевшие редко обращаются к врачу. В этот период постановка правильного диагноза — задача непростая даже для опытного врача.

При хроническом описторхозе у детей симптомы менее выражены, возможно появление желтухи, типична быстрая утомляемость и вялость, больные жалуются на боли в животе, плохой аппетит и неудовлетворительное самочувствие, метеоризм.

Несмотря на то что официально инвазии *O. felineus* в настоящее время не рассматривают как фактор, предрасполагающий к канцерогенезу, на территории РФ число случаев заболеваний первичной холангиокарциномой наиболее высок в Тюменской области, входящей в Обь-Иртышский регион, являющийся самым крупным ареалом *O. felineus* в мире с наиболее высоким и уровнем заболеваемости. В Республике Саха и Томской области, где инвазированность населения сравнительно невысокая или средняя, она составила, соответственно, 14,5 и 9,3 случая на 100 тыс. человек. Среди эндемичных районов наименьшее число больных злокачественными новообразованиями гепатобилиарной системы отмечено в Ямало-Ненецком автономном округе (0,9 случая на 100 тыс. населения). Последнее можно связать с более низкой температурой воды в течение большей части времени года, что затрудняет инвазию рыбы церкариями. Тем не менее на сегодняшний день отсутствуют данные, указывающие на прямую корреляцию между частотой заражениями человека *O. felineus* и болезнями злокачественного роста печени и желчевыводящих путей у человека, что впрочем не умаляет необходимости проведения целенаправленных мероприятий по профилактике инвазий кошачьей двуусткой.

### **Диагностика**

Заражение паразитом можно заподозрить после сбора анамнеза, в результате чего выясняется, что пациент либо проживал, либо проживает в эндемичном регионе или употреблял термически необработанную рыбу, привезенную оттуда. Очаги описторхоза на большинстве территорий РФ известны, что в значительной мере упрощает диагностику. При остром описторхозе, помимо уже указанных выше симптомов, при осмотре может обращать внимание увеличение печени и лимфатических узлов, наличие разного рода аллергических высыпаний, боли в животе. Как было указано выше, симптоматика острого описторхоза может напоминать кишечную инфекцию. Тем не менее типичных клинических и копрологических признаков расстройств пищеварения, диарейного синдрома, столь характерных для бактериальных и вирусных поражений кишечника, не будет. Для описторхоза не характерны симптомы «острого живота» и воспалительные сдвиги общего анализа крови. Типичное для описторхоза поражение печени может сопровождаться характерными биохимическими сдвигами (гиперферментемия, нарушения билирубинового обмена), что также потребует специального обследования для исключения вирусных гепатитов, жировой болезни печени и онкологических процессов.

Главным критерием диагностики хронического описторхоза считают обнаружение яиц гельминта в кале и/или желчи. В диагностике острого описторхоза следует помнить, что взрослые мариты начинают откладывать

яйца лишь спустя 4–6 нед после заражения. Именно поэтому эффективность копроовоскопии может быть достаточно низкой. Большое диагностическое значение имеет нахождение их в желчи, отобранной при дуоденальном зондировании. Необходимо исследовать все порции (А, В, С). Для «провокации» (стимулирования) выделения гелиминтами яиц у обследуемого применяют хлорсил<sup>®</sup>. Далее порции центрифугируют, из осадка делают мазки и микроскопируют при небольшом увеличении. Также можно проводить фильтрацию взвеси испражнений или порций желчи через мембранные фильтры с последующей микроскопией.

Весьма эффективно выявление специфических антител в сыворотке крови в ИФА с описторхозным антигеном. Диагностическая ценность ИФА довольно высока в острую фазу описторхоза — более чем у 90% больных он положительный, и титр антител достаточно высок (1:400–1:800). При хроническом описторхозе титры антител существенно ниже. До сих пор неизвестно, как долго сохраняются антитела после устранения инвазии, поэтому использовать эту реакцию для диагностики паразитологического выздоровления нельзя.

В периферической крови возможна эозинофилия, лейкоцитоз. При активном вовлечении в процесс печени и поджелудочной железы повышается уровень билирубина и амилазы в крови и моче, активность трансаминаз (аланин-аминотрансферазы и аспаратаминотрансферазы).

В диагностике описторхоза также широко используют инструментальные методы исследования. Обнаружить взрослых паразитов в желчных протоках можно с помощью ретроградной панкреатохолангиографии и чрескожной чреспеченочной холангиографии. УЗИ печени и желчевыводящих путей в острой фазе могут выявить расширенные желчевыводящие пути, при хронизации заболевания — увеличение желчного пузыря, при этом общий желчевыводящий проток сужен, а внутрипеченочные протоки расширены. КТ или МРТ позволяют выявить изменения в печени, желчном пузыре и поджелудочной железе, а также заподозрить хронический описторхоз.

### **Лечение**

В настоящее время препаратами считают празиквантел и его аналоги, способствующие усиленному выходу ионов  $Ca^{2+}$  и дисфункции и деструкции самих клеточных мембран. Препарат назначают из расчета 60–75 мг/кг. Дозу можно принять однократно либо разделить на 2–3 части и принять ее в течение одних или двух суток. Частота излечения превышает 90%. Через сутки после окончания этиотропной терапии назначают тюбаж и кишечное орошение. Массовая гибель гелиминтов с высвобождением продуктов распада может обострить аллергические реакции и вызвать нарастание общетоксических проявлений. В связи с этим целесообразна десенсибилизирующая и дезинтоксикационная терапия. В качестве альтернативы можно назначать албендазол или мебендазол. Албендазол в дозе 10 мг/кг в день курсом неделю проявляет умеренную активность (в среднем 63% излечения). Мебендазол в дозе 30 мг/кг в день курсом 20–30 сут эффективен в 89–94% случаев. Иногда в течение 1–2 нед после проведения этиотропной терапии могут возникать кожный зуд, появляться крапивница или различные высыпания на коже, конъюнктивит и субфебрильная температура тела. Усиливаются боли в области

печени, а ее размеры могут увеличиваться и иногда значительно. Возможны явления, связанные с реакцией организма больного на метаболиты и продукты распада гельминтов. По завершении этиотропной химиотерапии можно назначить растительные средства: экстракт коры осины, экстракт солянки холмовой и т.п. Также показаны желчегонные средства, предпочтительно из группы холекинетиков. При болях применяют спазмолитики и анальгетики. При развитии холангита и дискинезий желчевыводящих путей следует проводить дуоденальные зондирования с введением магния сульфата или сорбитола (1–2 раза в неделю в течение 1–2 мес). Через 3 мес проводят контрольное трехкратное дуоденальное зондирование (с недельным интервалом). При получении отрицательных результатов овоскопии делают вывод о санации пациента. При отсутствии лечения случаи самопроизвольного освобождения от гельминтов не происходит.

#### **Профилактика**

Предупреждение заражения и распространения описторхоза основано на прерывании эпидемических цепочек в распространении описторхоза с обязательной термической обработкой рыбы. Ситуация с этим заболеванием «обросла» достаточно большим числом неверных представлений и толкований, в немалой мере ограничивающих эффективность профилактики. В сфере санитарного просвещения следует обратить внимание на правильное и адекватное восприятие гельминтоза. Так, заражение невозможно при купании в открытых водоемах; опасность представляют не все виды пресноводных рыб, а только карповые, основную группу инвазированных представляют рыбаки и лица, имеющие отношение к приготовлению рыбы и использованию ее без предварительной термической обработки и т.д. В ряде территорий проводят профилактический прием албендазола для санации людей с бессимптомными формами, являющихся дополнительным источником инвазии, поддерживающими эпидемический процесс.

#### **4.4.2. Беличья двуустка (*Opisthorchis viverrini*)**



#### **4.4.3. Китайская двуустка (*Clonorchis sinensis*)**



#### 4.4.4. Возбудитель меторхоза (*Metorchis bilis*)



#### 4.4.5. Возбудитель псевдоамфистомоза (*Pseudamphistomum truncatum*)



### 4.5. СЕМЕЙСТВО GASTRODISCIDAE



### 4.6. СЕМЕЙСТВО PARAGONIMIDAE

Семейство объединяет трематод родов *Paragonimus*, *Euparagonimus* и *Ragimogonimus* (хотя ряд авторов не соглашаются с выделением представителей последнего в отдельный род). Преимущественно представлены гельминтами среднего и сравнительно крупного размера. Тело толстое, яйцеобразное или веретеновидное. Тегумент покрыт шипиками. Обе присоски обычно одинакового размера. Ротовая присоска расположена терминально или субтерминально. Брюшная присоска — посередине тела. Глотка хорошо развита, пищевод очень короткий либо практически неразличим, кишечные стволы широкие изогнутые, неветвящиеся, по ходу образуют многочисленные изгибы и заканчиваются в задней части тела. Мужской половой аппарат представлен парой крупных дольчатых или ветвистых семенников, расположенных в задней части тела. Бурса отсутствует, семенной пузырек прямой или изогнутый, семяизвергательный канал открывается в общую половую пору около заднего края брюшной присоски. Женский половой аппарат представлен лопастным или ветвистым яичником, расположенным кпереди от семенников и слева от брюшной присоски. Правее и немного выше находится слабо развитая матка, имеющая вид клубка. Желточники хорошо развиты, разветвленные, расположены в боковых частях тела и дорсально, окружая кишечные стволы.

#### 4.6.1. Легочные сосальщики (*Paragonimus*)

Род *Paragonimus* включает не менее 35 видов паразитических трематод, также известных как легочные сосальщики, которые инвазируют различных диких и домашних животных. На сегодняшний день также установлена способность 19 видов заражать человека, у которого они могут локализоваться в различных органах, преимущественно в легких. История этих гельминтов началась с обнаружения в легких бенгальского тигра, павшего в Амстердамском зоопарке в сентябре 1877 г., многочисленных узлов, содержащих необычных червей. Директор зоопарка, доктор П.Ф. Вестерман послал их для изучения голландскому паразитологу К. Керберу, сравнившему их с похожими трематодами, ранее обнаруженных у выдр и мангустов в Индии. В результате он установил, что это новый вид двуусток, и назвал их *Distoma westermani*. Однако в течение ближайших лет было установлено, что его жертвами могут быть и люди. В 1878 г. в образцах мокроты двух пациентов, страдающих кровохарканьем, Эрвин Бельц, работавший в медицинском колледже Токийского императорского университета, обнаружил некие образования, в которых, правда, он не смог распознать яйца паразита. В июне 1879 г. в местечке Тамсуи на о. Формоза (Тайвань) от разрыва аневризмы аорты скончался португальский служащий. Доктор Б.С. Рингер, проводивший вскрытие, помимо самой аневризмы, обнаружил в легких пациента неизвестных червей. Поскольку ранее умерший был пациентом Патрика Мэнсона, возглавлявшего амбулаторию и миссионерскую клинику г. Амой (ныне Сямынь) в Китае, то Рингер переслал ему обнаруженных червей. Годом позже сам Мэнсон обнаружил эти образования в мокроте секретаря мандаринского совета, страдавшего экземой, и в них он распознал яйца гельминта. Как выяснил Мэнсон, ранее его пациент около 10 лет прожил на Тайване, недалеко от Тамсуи. Этот факт насторожил Мэнсона, и при микроскопии осадка со дна сосуда с заспиртованным червем, присланным ему Рингером, он обнаружил яйца, схожие с таковыми, обнаруженными в мокроте его пациента. Мэнсон сомневался, что червь является новым видом гельминта, и переслал его в Лондон для дальнейшего изучения. Т.С. Коббольду, который дал его детальное описание и присвоил ему название *Distoma ringeri*, в честь открывшего его врача. В 1880 г. Бельц повторно сообщил об обнаружении в мокроте 19 японцев, страдавших кровохарканьем неизвестных объектов, которых он принял за цисты простейших и даже предложил назвать заболевание легочным грегаринозом, а самого возбудителя — *Gregarina pulmonalis* либо из-за цвета цист *Gregarina fusca*. Часть образцов мокроты он отослал в Германию Р. Лейкарту, позднее идентифицировавшему эти цисты как яйца трематод. Другую часть он передал Мэнсону, установившему, что они идентичны яйцам гельминта, обнаруженным им как в мокроте обследованного пациента, так и в мазке, полученном от Рингера. Мэнсон также предположил, что подобно многим трематодам его промежуточными хозяевами могут быть моллюски. Позднее, в исследованиях, проведенных К. Накагавой, С. Йокогавой, Х. Кобаяши и К. Мияири в 1916–1922 гг., было установлено значение улиток рода *Semisulcospira* в жизненном цикле гельминта. После того как все пришли к общему заключению, что это все-таки трематода, возникли многочис-

ленные возражения относительно классификации гельминта в составе рода *Distoma*. Основаниями для этого послужили его существенные морфологические особенности. В 1899 г. Макс Браун предложил организовать новый род *Paragonimus* для трематод, паразитирующих в легких млекопитающих, и сделать *P. westermani* его типовым видом. Название рода происходит от греч. *παρά-* (*para* — «вне, около») + *γόνιμος* (*gónimos* — «гонады, гениталии»). Помимо *P. westermani*, в различных регионах Восточной и Юго-Восточной Азии человека периодически инвазируют *P. pulmonalis*, *P. ohirai*, *P. iloktsunensis*, *P. skrjabini*, *P. miyazaki* и *P. heterotremus* (особенно в Таиланде). В Африке — *P. africanus* и *P. uterobilateralis*; в Америке — *P. mexicanus* и *P. kellycotti*. Общее число инвазированных лиц остается неизвестным, так как отдельные виды вызывают единичные случаи, но только число зараженных *P. westermani*, являющимся самым распространенным видом, достигает 22 млн человек. Большинство случаев парагонимоза регистрируют в Восточной (Китай, Япония, Филиппины, Южная Корея, Тайвань), Юго-Восточной (Лаос, Таиланд, Вьетнам, Малайзия, Индонезия) и Юго-Западной (Китай) Азии, также отмечены отдельные случаи в Индии, Пакистане и на Шри-Ланке, что послужило основанием называть азиатским легочным сосальщиком (от англ. Asian Lung Fluke). Кроме того, парагонимоз встречаются в Африке (Заир, Камерун, Нигерия, Либерия), на Гавайях и Новой Гвинее, в США, Канаде, Мексике, Коста-Рике, Гватемале, Гондурасе, Никарагуа, Колумбии, Перу, Венесуэле и Бразилии. Значительная часть этих случаев вызвана инвазиями *P. westermani*, а основную группу пациентов составляют иммигранты из Китая и стран Юго-Восточной Азии. Следует отметить, что в Африке и Новом Свете также регистрируют случаи заболевания, вызванные аборигенными видами парагонимусов. В СССР первый случай парагонимоза впервые официально зарегистрировали в 1927 г., а годом позже в низовьях Амура в районе Николаевска-на-Амуре был обнаружен эндемичный очаг парагонимоза. Тогда же заболевание было обнаружено у местного жителя нивха, проживающего в Амурском лимане на о. Байдуков (Лангр). В 70-х гг. XX в. зараженность домашних кошек в населенных пунктах вдоль реки Амур составляла в среднем 3,4%, а собак — до 1,5%. В Нанайском районе Хабаровского края зараженность речных раков достигала 100%, а в бассейне реки Усури — 80,2%. Суммарная зараженность домашних кошек на юге Хабаровского края составляла 23,2%. При исследовании животных Приморского края, проведенном в 1980 г., парагонимоз диагностировали в 5% случаев. При этом во всех исследованиях в легких животных присутствовали цисты, содержащие зрелых паразитов и их яйца. В эндемичных районах Японии проведение внутрикожной пробы с V.B.S.-антигеном (белковый экстракт *P. westermani* в изотоническом растворе натрия хлорида, забуференным барбиталом — Вероналом\*) в разведении 1:10 000 дало положительный результат у 60% обследованных, а в неэндемичных районах — у 21,6%. В настоящее время в РФ известны десятки случаев завозного и местного парагонимоза, эндемичными районами признаны Амурская область, районы побережья Охотского моря в Хабаровском и Приморском краях (особенно бассейн рек Усури и Раздольная), а также нескольких рек, впадающих в озеро Ханка. Следует отметить, что систематику *P. westermani* нельзя считать завершенной.

Японские исследователи, чьи работы по парагонимозу являются одними из самых авторитетных, выделяют 4 подвида:

- P. westermani* subsp. *Westermani*;
- P. westermani* subsp. *Filipinus*;
- P. westermani* subsp. *Japonicus*;
- P. westermani* subsp. *ichunensis*.

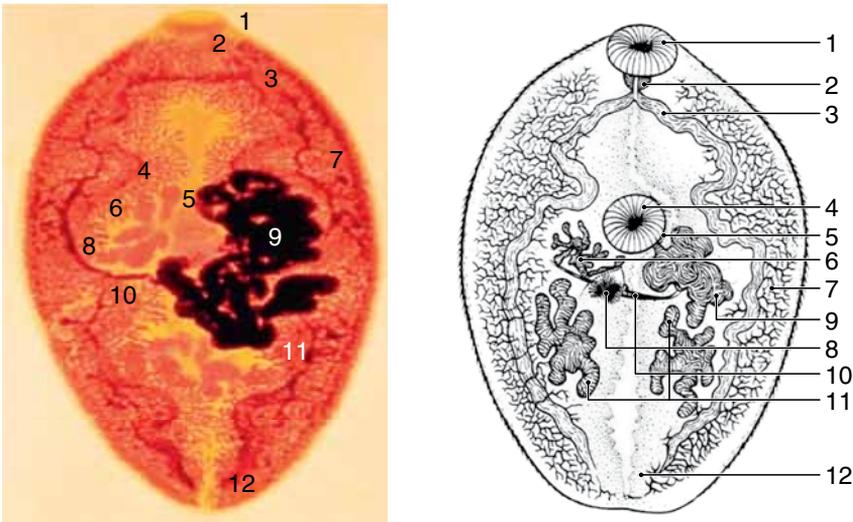
Последний подвид инвазирует людей на северо-востоке Китая и на юго-востоке РФ в регионах, имеющих общий водный бассейн реки Сунгари. Что интересно *P. westermani* может существовать в виде ди-, три- и даже тетраплоидных форм, что более характерно для северо-восточных изолятов, распространенных в Китае, Японии, Корее, РФ и на Тайване. Показано, что триплоидные формы *P. westermani* более патогенны для человека, чем диплоидные. В частности, триплоидные гельминты в основном локализованы в паренхиме легких, тогда как диплоидные образуют цисты в плевре и плевральной полости.

Их появление обусловлено двумя механизмами:

- аутополидией диплоидных форм, когда все наборы хромосом были получены от одного предшественника;
- аллополидией в результате приобретения наборов хромосом от нескольких близкородственных предков.

Есть сведения о циркуляции в Приморье триплоидного вида — *P. pulmonalis*, но это требует более детального изучения.

Живая половозрелая марита *P. westermani* имеет толстое, слегка сплющенное в дорсовентральном направлении тело яйцевидной формы красно-коричневого цвета 8–15 мм в длину и 3–5 мм в ширину такой же толщины. Внешне напоминает косточку лимона или апельсина (рис. 4.41).



**Рис. 4.41.** Марита *P. westermani*: 1 — ротовая присоска; 2 — глотка; 3 — кишечник; 4 — брюшная присоска; 5 — половая пора; 6 — яичник; 7 — желточники; 8 — тельце Мелиса; 9 — матка; 10 — желточный проток; 11 — семенники; 12 — экскреторный канал

Тегумент снабжен многочисленными шипиками, собранными в отдельные группы. Присоски одинакового размера. Ротовая присоска диаметром 0,7–1,3 мм расположена терминально, переходит в короткую, шаровидную глотку. Брюшная присоска диаметром 0,6–1,0 мм расположена по центру и несколько смещена кпереди. Пищевод короткий, переходит в кишечник, представленный двумя неразветвленными стволами, образующими 4–5 изгибов. Обе ветви кишечника слепо заканчиваются в терминальном отделе тела. Нервная система представлена глоточными ганглиями и двумя ветвящимися нервными стволами, отходящими от ганглиев. Выделительную систему образуют два основных канала с множеством отходящих канальцев с пламенными клетками на концах и выделительный пузырь. Ниже и слева брюшной присоски находится яичник, обычно разделенный на 6 долей, справа расположена извитая матка. Желточники расположены по всему телу от глотки до заднего конца тела. В задней трети тела находятся парные семенники, состоящие из 5–6 долей. Семязвергательный канал соединяется с терминальным отделом матки в общий гермафродитный проток. Яйца овальные или удлинённые, золотисто-коричневого цвета, их длина варьирует в пределах 0,08–0,12 мм в длину и 0,048–0,070 мм в ширину (рис. 4.42).



Рис. 4.42. Неэмбрионированное яйцо *P. westermani*

Скорлупа яиц толстая и гладкая, с хорошо заметной крышечкой, окруженной выступом скорлупы, на противоположном полюсе яйца может быть небольшой бугорок. Яйца заполняют крупные желточные клетки. Окончательными хозяевами гельминта являются разнообразные хищные и всеядные животные: норки, куницы, выдры, мангусты, скунсы, енотовидные собаки, макаки-крабоеды, тигры, леопарды, более мелкие кошачьи (кошки-рыболовы, камышовые, бенгальская, суматранская кошки и др.), кабаны, барсуки, крысы, домашние кошки и собаки, свиньи и другие животные (рис. 4.43).

Незрелые яйца с мокротой, выделяемой во время кашля, или фекалиями попадают во внешнюю среду. Для дальнейшего развития они должны попасть воду, где внутри них в течение 17–28 дней (в зависимости от температуры) развивается личинка-мирацидий. После созревания мирацидий покидает яйцо. Тело мирацидия имеет овальную форму и покрыто ресничными пластинками, с помощью которых он перемещается в воде в поисках первого промежуточного хозяина (рис. 4.44).

В передней части мирацидия расположен мозговой ганглий, иннервирующий различные сенсорные и двигательные структуры. Ближе к задней части тела расположены зародышевые клетки, из которых развиваются последующие личиночные формы. Первым промежуточным хозяином паразитирующих являются различные пресноводные улитки. На Дальнем Востоке РФ

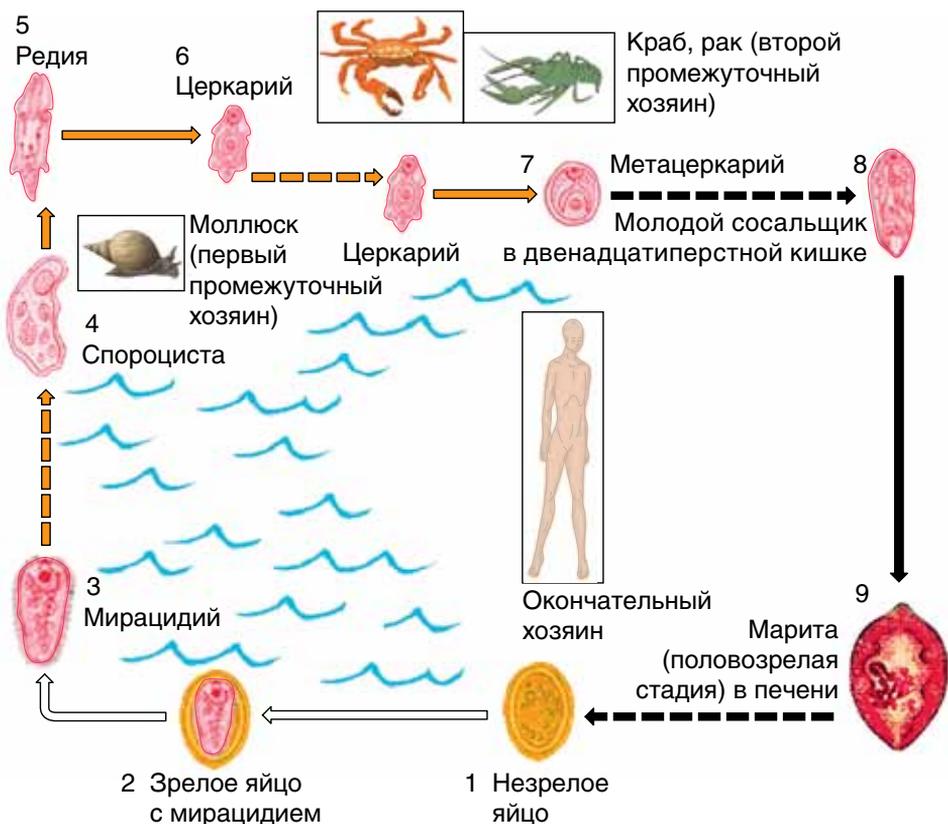


Рис. 4.43. Жизненный цикл *P. westermani*

наиболее часто улитки-мелании *Semisulcospira libertine* (улитка-чернушка) и *S. amurensis* (амурская мелания), а также улитки рода *Juga* (*J. amurensis*, *J. extensa*, *J. tegulata*), *Assiminea lutea* (могут быть промежуточными хозяевами трех видов парагонимусов), *Stenothyra recondita*, *Parafossarulus manchouricus* и, возможно, некоторые другие виды брюхоногих моллюсков. В Северо- и Юго-Восточной Азии — *S. gottschei*, *S. extensa*, *S. cancellata*, *S. mandarina*, *S. multicincta*, *S. nodiperda* и др., а также улитки рода *Brotia*. В Южной Америке — *Ampullaria luteosoma*. При проникновении в моллюска мирацидий теряет свои ресничные пластинки и устремляется в лимфатические сосуды, где превращается в спороцисту. Через 29–30 дней в ней образуются редии, разрывающие спороцисту и диссеминирующие по лимфатическим путям. Чаще всего они аккумулируются около желудка и пищеварительной железы моллюска (рис. 4.45).

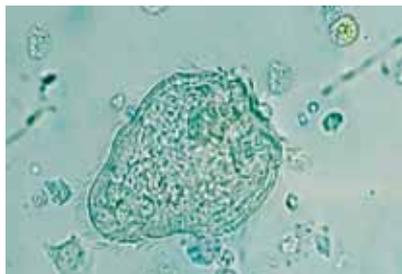
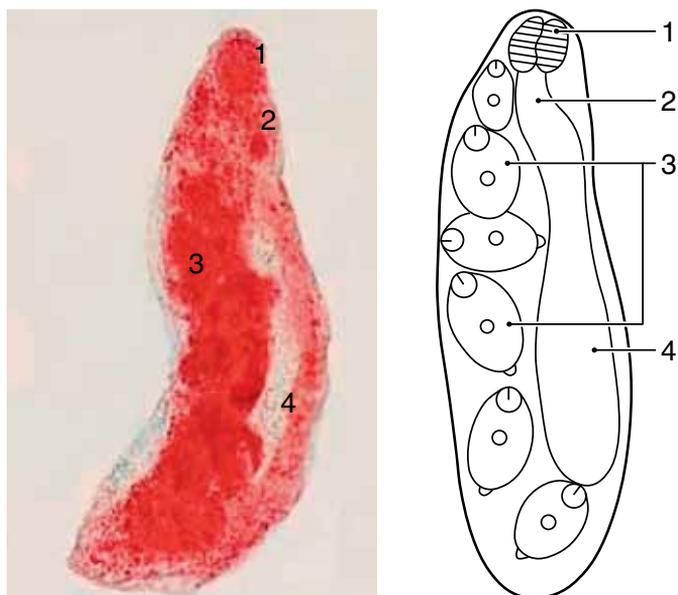
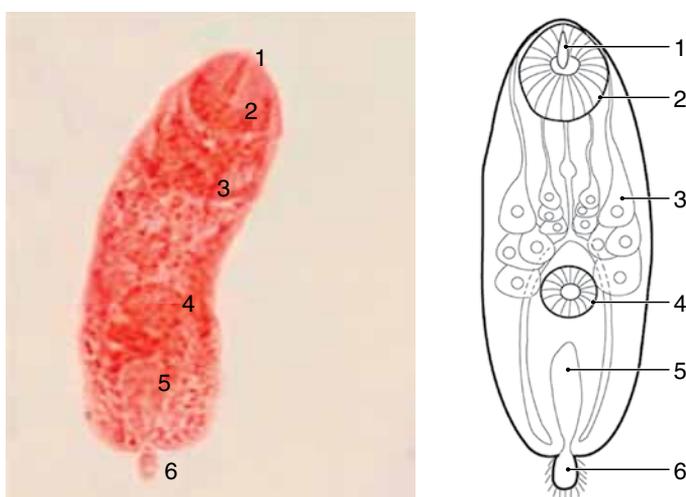


Рис. 4.44. Мирацидий *P. westermani*



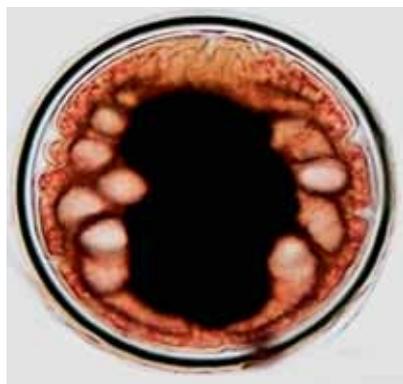
**Рис. 4.45.** Материнская редия *P. westermani*: 1 — ротовая присоска; 2 — глотка; 3 — генеративные клетки дочерних редий; 4 — кишечник

Из материнской генерации редий развиваются дочерние редии, из которых в среднем через 78 сут высвобождаются церкарии, которые покидают тело первого промежуточного хозяина. Церкарии снабжены маленьким округлым хвостом и способны перемещаться в воде в поисках второго дополнительного хозяина (рис. 4.46).



**Рис. 4.46.** Церкарий *P. westermani*: 1 — стилет; 2 — ротовая присоска; 3 — железы проникновения; 4 — брюшная присоска; 5 — экскреторный пузырек; 6 — короткий закругленный хвост

В жизненном цикле *P. westermani* таковыми считают 46–50 видов пресноводных и солоноватоводных ракообразных. Наиболее часто — китайский (*Eriocheir sinensis*) и японский (*E. japonicus*) мохнаторукие крабы, японский пресноводный краб (*Geothelphusa dehaanii*), грязевой краб (*Helice tridens*), корейский (*Cambaroides similis*) рак и оба подвида даурского (*C. dauricus dauricus* и *C. dauricus wladivostokensis*) рака, краб Брандта (*Chulathelphusa brandti*), восточная речная креветка (*Macrobrachium nipponense*) и др. При этом диплоидные формы церкариев «предпочитают» инвазировать потамидных крабов, а триплоидные — мохнаторуких. Чаще всего церкарии инвазируют второго хозяина с нижней части брюшка, где хитиновый панцирь тоньше, чаще всего в областях между сегментами панциря. Для проникновения во второго хозяина церкарии используют хитиноидный стилет, расположенный в ротовой присоске. Попав в ракообразного, церкарии инцистируются на их жабрах, органах грудогоруды, а также в мышцах ходильных ног и груди, превращаясь в метацеркарии (рис. 4.47).



**Рис. 4.47.** Метацеркарий *P. westermani*, содержащий сформировавшуюся личинку

Средние размеры цист составляют 0,3–0,45 мм. При этом уровни зараженности ракообразных могут быть очень высокими, например, в Приморском крае они могут достигать 90–100%, а количество цист в одном раке исчисляться несколькими сотнями и тысячами. Также церкарии могут выделять слизь и склеиваться в клубки, которые поедают ракообразные. При оптимальной температуре через 7 нед метацеркарии достигают инвазионного состояния. Заболеваемость парагонимозом у человека прямо пропорциональна степени зараженности ракообразных метацеркариями и зависит от этнических особенностей питания. Это обычай употреблять в пищу сырое мясо пресноводных раков, крабов и креветок. Во многих странах Юго-Восточной Азии, Китае и Японии существует множество блюд из сырых пресноводных крабов и креветок, слегка сдобренных уксусом или различными соусами. В Корее для этой цели применяют соевый соус, и в результате в некоторых регионах страны заболеваемость достигает 8%. В Африке и Новом Свете заражение чаще всего связано с употреблением плохо прожаренных пресноводных ракообразных. В Приморье заражению способствует традиционное блюдо под названием «пьяные крабы», когда живых крабов или раков посыпают солью и щедро заливают красным вином. При этом вино никак не влияет на жизнеспособность метацеркариев. Также возможно заражение и через воду, контаминированную метацеркариями, высвободившимися из погибших ракообразных, так как в воде они могут сохранять жизнеспособность до 25 сут. В 30-х гг. XX в. было установлено, что различные животные и даже птицы могут становиться окончательными хозяевами гельминта, поедая других дефинитивных хозяев, содержащих предвзрослые личиночные стадии парагонимусов, еще не проникшие

в легкие. В подобных ситуациях человек может быть инвазирован не только при употреблении в пищу сырых и недоваренных пресноводных ракообразных, но также и через мясо свиней и кабанов, не прошедшее надлежащей термической обработки.

В желудке и двенадцатиперстной кишке организме человека и других окончательных хозяев из метацеркариев высвобождаются личинки и затем, в течение 6 ч, используя хитиновый стилет и комплекс протеаз, пенетрируют стенку кишки, а оттуда попадают в брюшную полость. Затем они проходят через печень, диафрагму, оба листка плевры и достигают легких. Значительно реже возможен гематогенный занос личинок через малый круг кровообращения. В легких вокруг личинок формируются паразитарные цисты, окруженные толстостенной капсулой, внутри которой они превращаются во взрослых особей. Обычно они достигают размеров лесного ореха, но могут достигать и 6–8 см. Чаще всего они локализованы вблизи корней легких и по периферии легочной ткани. Каждая паразитарная циста сообщается с бронхиолой (иногда также с соседней цистой) и заполнена воспалительным экссудатом с примесью крови, слизи и детрита, образующихся при распаде легочной паренхимы, и обычно содержит 2 мариты. Периодически больной выделяет яйца гельминта с мокротой при кашле. При этом часть яиц может заглатываться со слюной и выделяться в окружающую среду с фекалиями. Предположительно, в основном хозяине мариты могут жить до 15–20 лет, но обычно их продолжительность жизни не превышает 6 лет.

Следует отметить, что в ходе миграции личинки других парагонимусов (например, *P. westermani subsp. ichinensis*, *P. miyazakii*, *P. huatungensis*) могут проникать либо заноситься в органы ЦНС, печень, гениталии либо депонироваться под кожей, в брюшине, средостении, слоях мышц, где вызывают развитие воспалительных реакций. Обычно в этих случаях личинки не развиваются в марит, даже если это и происходит, **то яйца, отложенные такой особью которые не способны развиваться в зрелого мирацидия.** В подобных ситуациях человек становится не окончательным (дефинитивным), а резервуарным (паратеническим) хозяином. При этой, так называемой ларвальной (личиной) форме парагонимоза ни в легких, ни в других органах больного характерные цисты не образуются, и взрослые гельминты обычно отсутствуют. При этом в межреберных мышцах, мышцах диафрагмы и в легких обнаруживают множество живых и подвижных личинок, морфологически сходных с метацеркариями. Ларвальную форму парагонимоза следует рассматривать как отдельную нозологическую форму инвазии, но не как пролонгированную начальную стадию парагонимоза, так как дальнейшего развития паразита в организме человека не происходит.

### **Патогенез поражений**

В острой фазе основную роль отводят механическому повреждению тканей гельминтами и их яйцами, а также токсико-аллергическим реакциям в ответ на метаболиты и продукты разложения гельминтов. Пенетрация личинками стенки кишки сопровождается катаральными воспалительными явлениями в слизистой оболочке и множественными геморрагиями в подлежащих слоях, что провоцирует симптоматику энтерита. Дальнейшее перемещение метацеркариев

в брюшную полость вызывает реактивное воспаление брыжеечных лимфатических узлов, возможно раздражение брюшины и даже в некоторых случаях доброкачественный асептический перитонит. Миграции личинок через различные мышцы и паренхиматозные органы (печень, поджелудочную железу, почки) приводят к множественным кровоизлияниям, экссудативному пропитыванию областей перемещения личинки с нейтрофильной и эозинофильной инфильтрацией. Если метацеркарий по каким-либо причинам в них «застревает», то вокруг него образуется эозинофильный инфильтрат с центральной зоной некроза. После проникновения в легкие вокруг личинки предвзрослой стадии сначала развивается острая воспалительная реакция с инфильтрацией, образованной нейтрофилами, эозинофилами и макрофагами. Постепенно она организуется в гранулемы диаметром 2–10 см, в которых присутствуют кристаллы Шарко–Ляйдена, а также кристаллические продукты разложения гемоглобина и холестерина. Позднее в них можно отметить признаки формирования фибробластического барьера. В инфильтратах начинают доминировать лимфоциты и плазматические клетки. Начиная со 2-го месяца инвазии, вокруг молодой мариты образуется фиброзная капсула, постепенно заполняемая кровью, клеточным детритом, воспалительным экссудатом. В образовавшейся цисте пребывает сам гельминт и множество яиц. На более поздних сроках циста начинает заполняться казеозными массами. При субплевральном расположении цисты возможно вовлечение в воспалительный ответ плевральных листков. Плеврит может быть сухим или экссудативным, с выпотом в плевральную полость. В случае неблагоприятного течения экссудативного плеврита могут развиваться эмпиема плевры или пневмоторакс. Со временем в очагах поражения явления острой воспалительной реакции сменяют склеротические процессы, при этом часть цист кальцинируется. Нередко стенка цисты может распадаться, и гельминты и их яйца диссеминируют по легочной паренхиме, индуцируя ответные воспалительные реакции. Характерно образование вокруг них гранулем, образованных эозинофилами, нейтрофилами и гигантскими клетками. Наиболее грозным осложнением является проникновение гельминтов в ЦНС, где может развиваться острая воспалительная реакция с внезапной и бурной неврологической симптоматикой. У части пациентов доминируют признаки очагового неврологического дефицита, наиболее часто в виде эпилептиформных припадков, реже в виде различных стойких неврологических расстройств.

Некоторые особенности имеет патогенез ларвального парагонимоза, вызываемый «дезориентированными» метацеркариями *P. westermani subsp. ichunensis*, *P. miyazakii*, *P. huatungensis* и др. Сначала поражения имеют много общего с острой стадией типичного течения парагонимоза. Также ведущими факторами выступают механическая травматизация тканей различных органов постоянно мигрирующими личинками, интоксикацией и аллергическими реакциями на метаболиты и продукты их распада. Внедрение их в стенку кишки сопровождается кровоизлияниями и развитием очаговых воспалительных реакций. Далее метацеркарии проникают в брюшную полость, что вызывает образование перитонеального экссудата с высоким содержанием ЭФ и нейтрофилов. Параллельно с абдоминальным синдромом нарастают явления интоксикации и аллергические проявления. Затем они проходят через диафраг-

му и проникают в плевральную полость и легкие. При этом в ходе миграции личинки могут оказаться в мышечных слоях передней брюшной стенки и под париетальной брюшиной, а также в почках и печени, где вызывают развитие интерстициальных воспалительных процессов. Их характерной особенностью является высокое содержание ЭФ (до 10–20% и более). Попад в легкие, метациркарии не превращаются в мариты, а продолжают долгое время «блуждать» по паренхиме, предпочитая перибронхиальные зоны. В результате в легких можно одновременно обнаружить альтеративно-экссудативные, продуктивно-склеротические и гранулематозные процессы. Особую форму ларвального парагонимоза наблюдают при инвазиях *P. skrjabini* (*P. szechuanensis*), для которых характерно образование в подкожной клетчатке плотных фиброзных узлов, локализованных преимущественно в области шеи, грудной клетки и живота.

### **Клинические проявления**

Инкубационный период составляет в среднем 2–3 нед. При массивной инвазии он может укорачиваться до 5–7 сут. Большинство клинических классификаций заболевания основано на локализации взрослых гельминтов.

Соответственно выделяют формы парагонимоза:

- легочный (основная форма);
- абдоминальный;
- церебральный;
- генерализованный.

При типичном течении заболевания в его динамике выделяют 2 стадии:

- острую;
- хроническую.

Симптоматику первой обуславливает миграция личинок по органам и тканям, второй — паразитирование марит в различных органах, в первую очередь в легких. Нередко миграционная стадия протекает быстро и бессимптомно. В клинически выраженных случаях отмечают острые аллергические проявления (наиболее часто кожный зуд, реже крапивницу), к ним присоединяются признаки энтерита, абдоминальные боли, субфебрилитет. Позднее их сменяют острые боли в груди, одышка, кашель с гнойной мокротой, изредка с примесью крови. Следует отметить, что боли в грудной клетке характерны для подавляющего числа пациентов, наиболее часто в начале заболевания они локализованы в подреберьях, что связано с повреждениями диафрагмальной плевры личинками, мигрирующими в легкие. У части больных отмечают признаки экссудативного плеврита, обычно имеющего доброкачественное течение. В хронической стадии (через 2–3 мес) доминируют признаки поражения паренхимы легких с длительным развитием симптомов и сменяющихся периодов обострений и ремиссий. Больные обычно жалуются на быструю утомляемость, недомогание, снижение аппетита, повышенную потливость по ночам, кашель. Но следует отметить, что наиболее часто причиной обращений служит не плохое самочувствие, а появление значительной примеси крови в мокроте либо симптомы со стороны ЦНС. В период обострений характерно повышение температуры тела до 38–40 °С, усиление болей в груди, появление одышки, увеличение количества отделяемой мокроты, в ней возрастает примесь крови, появляются желтовато-коричневые комочки, содержащие яйца гельминта. Через несколько

лет эти проявления постепенно исчезают. В неблагоприятных случаях при наличии множественных очагов фиброза также возможны пневмосклероз и синдром хронического «легочного сердца». При диссеминировании в ЦНС чаще наблюдают симптоматику менингита или менингоэнцефалита с повышением внутричерепного давления, сопровождаемым сильными головными болями и головокружением, нарушениями чувствительности, эпилептическими припадками (обычно с неполной потерей сознания), сужением полей и снижением остроты зрения. Нередко типичную картину легочных поражений осложняют вторичные бактериальные пневмонии.

При ларвальном парагонимозе значительная часть пациентов изначально предъявляет жалобы на диспепсию, абдоминальные боли, рвоту и тошноту. Интоксикация проявляется общей слабостью и лихорадкой. У трети пациентов отмечают общее похудание. Некоторые отмечают кожный зуд. В хронической стадии симптоматику обуславливают поражения тех или иных органов. Чаще всего наблюдают признаки рецидивирующей эозинофильной пневмонии. Типичными клиническими признаками считают лихорадку, кашель с кровавистой мокротой, пневмонит. У части пациентов состояния напоминают синдром Леффлера. При генерализованных поражениях отмечают гепатоспленомегалию, нефриты, лимфаденопатии. Пациенты также жалуются на повышенное потоотделение, слабость и быструю утомляемость. Реже отмечают артралгии и крапивницу. Возможными осложнениями могут быть пневмоторакс и легочное кровотечение. При присоединении вторичных инфекций — гнойно-воспалительные процессы с образованием абсцессов или плевральной эмпиемы. Личинки *P. skrjabini* обычно мигрируют в подкожную клетчатку, где вызывают образование плотных малоболезненных узлов на туловище. При этом кожа над узлами обычно не гиперемирована. Их размеры варьируют в пределах 1–3 см, но иногда могут достигать размеров куриного яйца. Можно наблюдать кожный синдром «блуждающей личинки», сопровождаемый болевыми ощущениями и кожным пруритом. В редких случаях, чаще у детей, образование узлов отмечают в мошонке. Осложнениями этой формы ларвального парагонимоза могут быть гидропневмоторакс и гидроперикард.

### **Диагностика**

Вследствие неспецифичности легочных проявлений особое значение имеют данные эпидемиологического анамнеза. Инструментальные исследования (рентгенография, КТ, МРТ) выявляют очаговые и инфильтративные изменения в легких. Рентгенологически в острой фазе выявляют плевральные изменения, обусловленные миграцией метацеркариев. Отмечают усиление сосудистого рисунка, высокое расположение купола диафрагмы и ограничение его подвижности, неполное расправление реберно-диафрагмальных синусов при дыхании. В нижних долях обнаруживают признаки экссудативного воспаления в виде однородного затемнения. Инфильтрация имеет гомогенный характер с нечеткими неровными контурами, неправильную форму с признаками «воздушной бронхографии». В динамике заболевания на фоне инфильтратов отмечают появление все более четко проявляющихся просветлений диаметром 3–4 мм. Сформировавшиеся цисты проявляются в виде различного раз-

мера кольцевидных теней правильной округлой или овальной формы. Вокруг каждой цисты видна перифокальная воспалительная инфильтрация, в легочной паренхиме также видны извитые паразитарные ходы, сообщающиеся с близлежащей цистой. Чаще всего эти очаги расположены в нижних и средних отделах, что отличает их от туберкулезных поражений, при которых очаги инфильтрации обычно выявляют в верхних отделах легких, при этом от пораженного участка нередко прослеживается «дорожка», идущая к корню легкого. Кроме того, для туберкулезного процесса не характерны округлые тени и радиально-линейные затемнения в их окружности, нередко группирующиеся в виде «гроздей винограда». Постепенно в центральной части цист появляются участки просветления, обусловленные кальцинацией цист, также обнаруживаются тонкостенные полости, узелки и бронхоэктазы. Иногда рентгенологически парагонимоз может имитировать опухолевые процессы в легком, но злокачественные новообразования отличает более интенсивное затемнение и более быстрое увеличение его размеров. При поражениях ЦНС на рентгенограммах головного мозга обнаруживают кальцифицированные округлые образования в форме «мыльных пузырей», содержащие погибших гельминтов.

Выпот в полость плевры может быть то право-, то левосторонним, возможен полисерозит. При длительном течении болезни можно обнаружить плевральные спайки, ограничивающие подвижность легкого и диафрагмы. Плевральный выпот мутноватый, серовато-желтого цвета. У некоторых больных он может содержать свежие или измененные эритроциты. Практически всегда в нем присутствуют ЭФ. При вторичных инфекциях экссудат имеет признаки, характерные для гнойного плеврита и эмпиемы. В мокроте присутствуют кристаллы Шарко–Ляйдена, значительное количество эритроцитов и ЭФ.

У большинства больных отмечают умеренную эозинофилию, увеличивающуюся при обострениях. Общее количество лейкоцитов нормальное или несколько повышенное.

При лапароскопии в брюшной полости обнаруживают выпот геморрагического, фибринозного или фибринозно-гнойного характера, в котором можно микроскопически обнаружить личинки гельминта.

Основной критерий диагностики типичного парагонимоза — обнаружение яиц гельминта. Материалом для исследований служат мокрота, желудочное и дуоденальное содержимое и испражнения. Следует отметить, что в клиническом материале яйца появляются периодически и в небольшом количестве. Поэтому необходимо применять методы концентрации (например, фильтрацию и осаждение), увеличивающие эффективность исследований.

В ранней стадии, когда яйца в доступном материале отсутствуют, можно проводить серологические реакции (РНГА или латекс-агглютинации), но их специфичность относительно невысока. Также можно ставить кожно-аллергическую пробу с белковым экстрактом марит, но ее результаты могут иметь только ориентировочный характер. Высококчувствительным методом является ИФА, но в РФ соответствующие коммерческие тест-системы малодоступны.

Распознавание ларвального парагонимоза имеет некоторые особенности. Во-первых, значительно чаще развивается диафрагмальный плеврит. Но его симптоматика крайне скудна, и лишь при рентгенологическом исследовании

можно обнаружить следы перенесенного заболевания в виде уплощенности и деформацию диафрагмы, обусловленную образованием плевральных спаек.

Во-вторых, симптоматика поражений паренхимы легких также весьма бедна, что связано с тем, что воспалительные процессы локализованы в интерстиции перибронхиальной ткани, а не в альвеолах и бронхах. Рентгенологическое исследование выявляет только очаговые и инфильтративные затемнения в легких, но не признаки образования цист. Чаще эти изменения выявляют в правом легком, но также возможны двусторонние процессы. Кроме того, иногда подобные изменения могут вообще отсутствовать. Поражения, вызванные метацеркариями *P. skrjabini*, распознают после иссечения узлов и их гистологического изучения, выявляющего марицы и их яйца в центре инфильтратов.

Парагонимоз следует отличать от пневмоний, туберкулеза и эхинококкоза легких, личиночных стадий прочих гельминтозов и болезней злокачественного роста. При поражениях головного мозга дифференцируют от опухолей мозга и менингоэнцефалитов различной этиологии. При этом обращают внимание на сочетание неврологической симптоматики с характерными изменениями в легких и обнаружением яиц гельминта.

### Лечение

Этиотропную терапию типичных форм парагонимоза проводят после купирования острых аллергических реакций. В острой фазе применяют десенсибилизирующие средства, при тяжелом течении — глюкокортикоиды. Препаратом выбора выступает празиквантел, назначаемый взрослым в суточной дозе 75 мг/кг, разделенной на 2–3 приема курсом 1–2 дня. Эксперты ВОЗ рекомендуют применять препарат в суточной дозе 25 мг/кг, разделенной на 3 приема, в течение 3 дней. При поражениях ЦНС лечение следует проводить только в стационаре, что связано с возможным повышением внутричерепного давления и развитием отека мозга. Параллельно больным проводят симптоматическое лечение назначением мочегонных и противосудорожных препаратов. Альтернативным препаратом может быть триклабендазол<sup>®</sup>, применяемый в дозировках, что и при фасциолезе. Однако он до сих пор не зарегистрирован в РФ. Согласно рекомендациям ВОЗ препарат следует применять один день в дозе 20 мг/кг, разделенной на два приема по 10 мг/кг.

Лечение ларвального парагонимоза проводят празиквантелом в дозе 40–60 мг/кг, также разделенной на 2–3 приема курсом 1–2 дня. Показано, что специфическая терапия хронического ларвального парагонимоза не столь эффективна, как при типичной форме (89 и 95–97% соответственно), что требует проведение повторного курса через 3–4 мес.

При необходимости консервативную терапию сочетают с хирургическим лечением. Показаниями считают односторонний очаговый процесс, не поддающийся консервативной терапии; частые легочные кровотечения; большие кистозные полости с гнойным содержимым; парагонимоз головного мозга, упорный к консервативной терапии.

При своевременном лечении в неосложненных случаях прогноз благоприятный. При множественных цистах головного мозга прогноз крайне неблагоприятный.

### Профилактика

В эндемичных очагах не следует употреблять в пищу ракообразных, не прошедших надлежащую термическую обработку. Так как вода водоемов эндемичных регионов может содержать фрагменты погибших крабов и раков, инвазированных метацеркариями, то следует остерегаться купаться в них, так как существует опасность случайного заглатывания их с водой. Для питьевых нужд следует использовать только кипяченую или профильтрованную воду. Крайне важны своевременное выявление и лечение больных, санитарно-просветительная работа, разумное ограничение численности первых промежуточных хозяев гельминтов, а также охрана водоемов от загрязнения фекалиями человека и животных.

## 4.7. СЕМЕЙСТВО HETEROPHYDAE



## 4.8. СЕМЕЙСТВО TROGLOTREMATIDAE

Семейство объединяет 10 родов сравнительно небольших гельминтов с грушевидным, веретеновидным или уплощенным телом. Tegument покрыт множеством шипиков. Ротовая присоска расположена субтерминально, брюшная — ближе к центру тела, ее размер обычно меньше ротовой. Предглотка короткая либо может вообще отсутствовать. Глотка шаровидная или овальная, пищевод чаще короткий, кишечник чаще неразветвленный, длина ветвей кишок вариабельна. Мужской половой аппарат представлен парой семенников, расположенных либо около брюшной присоски, либо ближе к заднему концу тела. Половая пара обычно находится позади брюшной присоски. Женский половой аппарат представлен округлым яичником, расположенным в средней трети тела. Матка извитая, различной протяженности. К инвазиям человека способны представители рода *Nanophyetus*.

### 4.8.1. Возбудитель нанофьетоза (*Nanophyetus salmincola*)

Первое сообщение о заболевании, связанном с *Nanophyetus salmincola*, датируют 1814 г., когда в заметке, опубликованной в Henry's Astoria Journal, автор сообщил о падеже собак в северо-западном Орегоне, которым скармливали лососину. Было выдвинуто предположение, что их гибель была вызвана отравлением кровью лососей (англ. Salmon Poisoning Disease). Периодически заболевание появлялось, то снова исчезало. В 1911 г. в почках лососей и форелей, вызвавших очередную вспышку «отравления лососиной», были обнаружены мелкие белые цисты, ошибочно принятые за амёб. Очередная вспышка болезни в Орегоне произошла в 1925 г., тогда в кишечнике погибших собак Ч. Донэм

обнаружил мелких трематод и идентифицировал цисты в тканях лосося как их промежуточные стадии. В 1926 г. Э. Чэпин сделал описание этой трематоды под названием *Nanophyes salmincola*, но поскольку название *Nanophyes* было уже использовано для названия рода жуков-долгожителей семейства брентид (*Brentidae*), то он предложил назвать род *Nanophyetus*, от лат. *nanus* — «маленький» + греч. *φυήν* (*phyein* — «гениталии»). Видовое название гельминта прямо указывало на заражение мясом лососевых рыб (от лат. *salmo* — «лосось»). Позднее выяснилось, что высокая (90–100%) смертность собак в результате отравления лососевыми рыбами не связана с непосредственным паразитированием гельминтов в кишечнике. Дело в том, что сам гельминт часто является хозяином патогенной для всего семейства псовых (*Canidae*) бактерии *Neorickettsia helminthoeca*, которую он передает по пищевой цепочке от второго промежуточного к окончательному хозяину. Современные источники выделяют двух представителей нанофьетусов, хотя ряд авторов и оспаривает подобное разделение. В частности, *N. salmincola salmincola* является видом, эндемичным для северо-запада Тихоокеанского побережья Северной Америки. Его основной ареал распространения ограничен Каскадными горами на западе, каналом Худа (штат Вашингтон) на севере и фортом Брэгг (Северная Калифорния) на юге, что связано с местами обитания первого промежуточного хозяина — улитки *Oxytrema silicula* (*Juga plicifera*). Хотя гельминт был также обнаружен в реках Якима (Yakima River) и Змеиной (Snake River) в штате Вашингтон, Лососевой реке (Salmon River) в штате Айдахо и Водопадной реке (Deschutes River) в штате Орегон, где указанные улитки не водятся, но куда возможны миграции рыб, прежде инвазированных в других водоемах. Вторым подвидом считают *N. salmincola schikhobalowi*, встречающийся в Приморском и Хабаровском краях РФ — в бассейнах рек Амур и Усури, на побережье Татарского пролива, на севере о. Сахалин и на Командорских островах. Также инвазии человека зарегистрированы в Монголии и Китае. Возможно, что очаги заболевания еще более распространены (например, в Корее), но в силу незначительности симптоматики заболевания они остаются нераспознанными. Помимо различий в ареалах обитания, дальневосточный подвид не способен быть резервуаром для риккетсий, патогенных для псовых (рис. 4.53).

Живые мариты *N. salmincola salmincola* имеют серо-желтую окраску и грушевидное тело. Их средняя длина составляет 0,8–2,5 мм, ширина — 0,3–0,5 мм. Тегумент покрыт многочисленными шипиками. Ротовая присоска 0,15–0,18 мм в диаметре расположена субтерминально, брюшная присоска 0,12–0,13 мм в диаметре — ближе к центру. Размеры обеих присосок приблизительно одинаковы. Шаровидная глотка приблизительно одного размера с коротким пищеводом. Кишечник слабоветвистый. Семенники эллипсоидные, большие (0,2–0,3 мм в длину), расположены в задней части тела. Бурса цирруса грушевидной формы, включает простатическую часть и семенной пузырек, разделенный на две неравные части. Половое отверстие расположено около нижнего края брюшной присоски. Яичник овальный (0,07–0,11 мм в диаметре), расположен ниже и вправо от брюшной присоски. Матка петлистая, обычно содержит 5–16 яиц. Желточники расположены латерально от глотки до задней части тела, содержат неодинаковые по размерам фолликулы. Яйца желто-коричне-

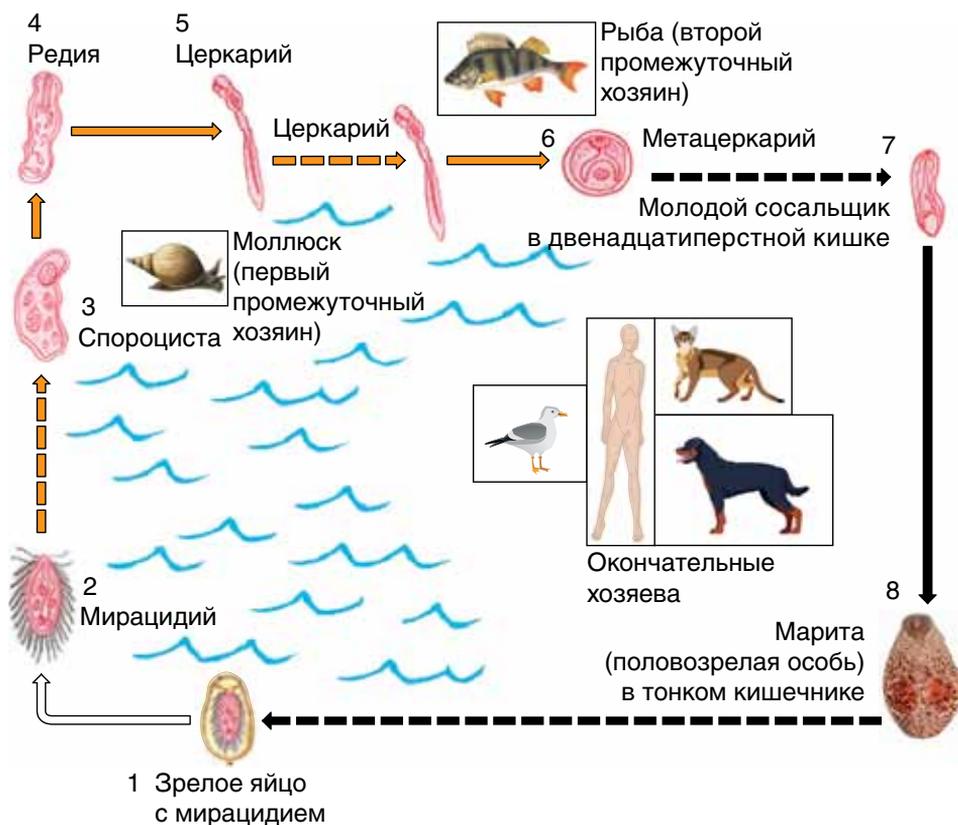


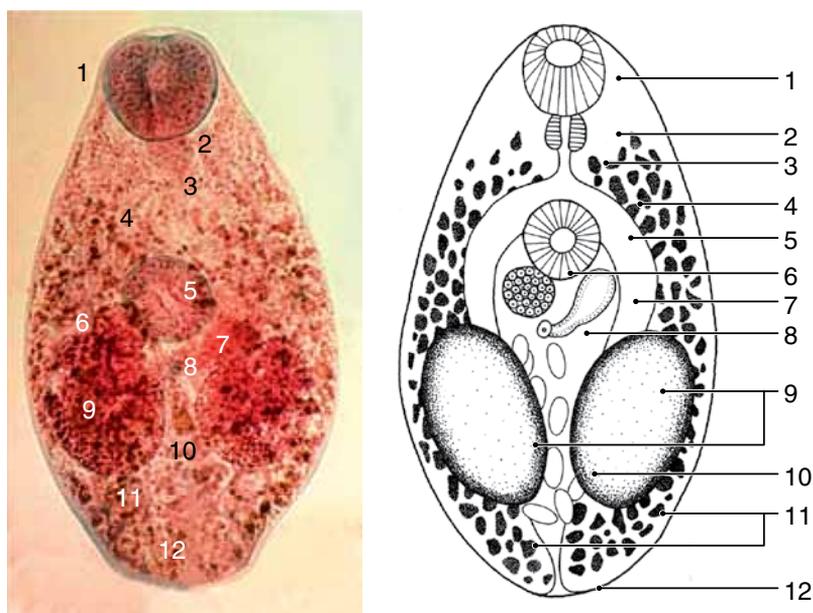
Рис. 4.53. Жизненный цикл возбудителей нанофиетоза

вого цвета 0,082–0,097 мм в длину и 0,038–0,055 мм в ширину с плохо различимой крышечкой. С фекалиями основного хозяина яйца попадают в воду, где в них постепенно начинает развиваться личинка-мирацидий. При комнатной температуре созревание мирацидиев происходит за 85–90 дней, в природе это может потребовать 185–200 сут. В водоемах с очень быстрым течением развития мирацидиев не происходит. Вылупившиеся в более спокойных водах округлые мирацидии перемещаются с помощью ресничных пластинок, расположенных по всей поверхности тела. При этом контакт с первым промежуточным хозяином — улитками *Oxytrema silicula* (*Juga plicifera*) имеет случайный характер, а не является результатом таксиса. При соприкосновении с поверхностью тела моллюска мирацидий вбуравливается в его ткани, используя хитиновый стилет и **протеолитический секрет желез проникновения, разрушающего наружные покровы ноги моллюска**. Остается неизвестным, превращается ли мирацидий в спорцисту, так как до настоящего времени информация об их обнаружении в улитках отсутствует. Однако в телах первых промежуточных хозяев обнаружены редии гельминта, и можно полагать, что какой-то их предшественник все же образуется. Редии нанофиетусов вытянутой формы, их отличает небольшой размер и содержание небольшого количества желточных

клеток и церкариев. В самых больших по размерам редях можно обнаружить лишь 74–76 церкариев. Паразитирование в улитке нередко приводит к ее гибели вследствие повреждения пищеварительной железы и других тканей активно питающимися редями. При температуре воды, равной 20–22 °С, образование церкариев происходит в течение 15–16 дней. Сигналом для их выхода из моллюска выступает подъем температуры воды, оптимальными являются 19–20 °С. Выход церкариев из живых улиток происходит обычно через лепестки ктенидиев, затем они попадают в мантийную полость и выносятся оттуда током воды. Если моллюск погибает, то они высвобождаются с тяжами слизи из тела погибшего моллюска. Церкарии нанофиетусов снабжены короткими хвостами, и более значительную роль в их перемещении играют реснички на поверхности тела. Именно поэтому прикрепление к телу второго промежуточного (дополнительного) хозяина имеет пассивный характер. Таковыми являются различные лососевые, хариусовые, осетры, миноги, угри, бычки, ричардсонии, алозы и другие рыбы. После того как церкарий прикрепился (а чаще прилип) к поверхности тела рыбы, он энергично начинает внедряться в ее ткани. Весь процесс инвазии не превышает 5 мин и может быть реализован как в пресной, так и солоноватой (12–20%) воде. Чаще всего они проникают в хвостовой плавник и с кровотоком разносятся во все органы рыбы, включая сетчатку и роговицу глаз. В организме второго промежуточного хозяина церкарии превращаются в метацеркарии и инцистируются. Средние размеры цисты составляют 0,2–0,35 мм, внутри которой в слегка сплюсненном виде расположен метацеркарий 0,35–0,65 мм длиной. У него можно различить обе присоски и почти сформировавшуюся пищеварительную систему. Около четверти тела метацеркария занимает крупный выделительный пузырь. Если повредить стенку цисты, то метацеркарий может образовать в другом месте новую цисту еще большего размера. Стенки цист двухслойные: внутренний образует сама личинка из гиалиноподобного мукоидного вещества, наружный организован соединительнотканью элементами организма рыбы. Поскольку заражение лососевых и хариусовых рыб чаще всего происходит на стадии мальков, то цисты обычно локализуются в мышцах, сердце, поджелудочной железе, печени и желчном пузыре. У рыб других видов, инвазии которых чаще наблюдают в более старшем возрасте, цисты локализуются в плавниках и жабрах. Следует отметить, что с возрастом степень инвазии рыбы только увеличивается, что не может не сказаться на состоянии ее здоровья. Она становится вялой, плохо координирует свои движения, иногда, вследствие повреждения глаз, она может ослепнуть. Все это делает рыбу легкой добычей для окончательных хозяев нанофиетусов — различных рыбацких птиц, норок, лис, енотов, скунсов, медведей и др. Также довольно часто паразит инвазирует домашних собак и кошек. Способность гельминтов заражать человека впервые была доказана Корнелиусом Филиппом (1958) в опыте с самозаражением. Заражение человека чаще всего происходит при употреблении в пищу инвазированной сырой, слабосоленой или недостаточно термически обработанной рыбы. Следует отметить, что метацеркарии довольно устойчивы к воздействию различных физических факторов: при 4 °С они выживают в течение 15–16 дней, в толще мышц при кипячении погибают через 2 мин, при засоле в 10% тузлуке — на

4–7-е сутки, в 15% — на 3-5-е сутки. Также возможно заражения через загрязненные руки прилипшими к ним цистами при разделке рыбы.

Дальневосточный подвид нанофиетусов, получивший название *N. salmincola schikhobalowi*, был впервые обнаружен в 1928 г. у нивхов-гиляков в низовьях реки Амур. Тремя годами позже К.И. Скрябин и В.П. Подъяпольская сделали полное описание гельминта, дав ему второе название в честь Н.П. Шихобаловой, впервые обнаружившей этого паразита. Морфологически взрослые гельминты мало отличаются от североамериканского подвида (рис. 4.54).



**Рис. 4.54.** Марита *Nanophyetus salmincola subsp. schikhobalowi*: 1 — ротовая присоска; 2 — глотка; 3 — пищевод; 4 — кишечник; 5 — брюшная присоска; 6 — яичник; 7 — бурса цирруса; 8 — половая пора; 9 — семенники; 10 — матка с яйцами; 10 — желточники; 11 — экскреторная пора

Тело грушевидной формы, длиной 0,5–1,5 мм, шириной 0,2–0,8 мм. Тегумент покрыт мелкими шипиками. Ротовая присоска диаметром 0,15–0,2 мм, несколько крупнее брюшной. Глотка приблизительно равна длине пищевода и не превышает 0,1 мм. Ветви кишечника образуют несколько изгибов и заканчиваются в задней части тела. Овальные цельнокрайние семенники расположены симметрично в задней половине тела. Бурса изогнутая, включает простатическую часть и семенной пузырек. Половая пора расположена у заднего края брюшной присоски. Округлый яичник смещен в правую половину тела, там же находятся овальный семяприемник и тельце Мелиса. Петлистая матка расположена между семенниками в задней части тела. Желточные фолликулы расположены латерально по всему телу, начиная от ротовой присоски и до заднего конца. Яйца светло-коричневые с золотистым отливом, овальной формы, 0,062–0,072 мм в длину и 0,043–0,048 мм в ширину. Оболочка яиц ча-

сто шероховатая. На одном из полюсов яйца есть отчетливо видимая крышечка, на противоположном — маленький бугорок (рис. 4.55).



**Рис. 4.55.** Неэмбрионированное яйцо *Nanophyetus salmincola subsp. schikhobalowi*

С испражнениями основного хозяина яйца гельминтов должны попасть в воду, где при температуре 16–22 °С в течение 160–170 сут в них развиваются мирацидии. Образование мирацидиев не происходит при снижении температуры воды до 3 °С либо при повышении ее температуры выше 33 °С. Созревшие мирацидии выходят из яиц и начинают перемещаться в воде. Размеры мирацидиев варьируют в пределах 0,063–0,105 мм в длину и 0,021–0,042 мм в ширину. Они снабжены несколькими железами проникновения, участвующими в инвазии первого промежуточного хозяина, а также примитивной выделительной системой, представленной парой пламенных клеток. Первыми промежуточными хозяевами выступают меланиевые улитки *Semisulcospira laevigata*, *S. cancellata*, а также представители рода *Parajuga*. Как и в случае с *N. salmincola salmincola*, у дальневосточного подвида не установлен факт образования спороцист в теле моллюска. Но в инвазированных улитках в большом количестве обнаружены редии гельминта длиной 0,27–0,3 мм. У них развита пищеварительная система, представленная глоткой и разветвленным кишечником. Молодые редии имеют вытянутую форму и очень подвижны, по мере созревания они теряют подвижность и приобретают цилиндрическую форму. Редии могут локализоваться в различных участках тела моллюска, наиболее часто — в области гонад и пищеварительной железы. После выхода из тела моллюска церкарии инвазируют второго промежуточного (дополнительного) хозяина, таковыми в первую очередь являются представители семейств лососевых (*Salmonidae*), хариусовых (*Thymallidae*) и сиговых (*Coregonidae*), прочие рыбы заражаются значительно реже. В организме инвазированных рыб церкарии разносятся по всему телу, инцистируются и превращаются в метацеркариев. Зараженная рыба начинает медленно плавать, что создает предпосылки для дополнительного заражения, и уровни инвазированности рыбы прогрессивно увеличиваются по мере подъема температуры воды. Наиболее часто они становятся добычей окончательных хозяев гельминта — норки, лисицы, енотовидных собак, волков, росомых, барсуков, медведей и др. Эпидемиология инвазий человека аналогична таковой, вызванной американским подвигом гельминта.

Человек является случайным хозяином. Заражение происходит при употреблении в пищу сырой, малосолевой или слабо маринованной рыбы.

#### **Патогенез поражений**

Основное значение в патогенезе болезни отводят характерным для большинства трематодозов токсико-аллергическим реакциям и механическому повреждению кишечника. У человека нанофиетусы паразитируют в двенадцатиперстной и чаще тощей кишке, локализуясь в криптах либеркюновых желез.

Присоски мариит вызывают образование множества микротравм и кровоизлияний, что приводит к повреждению эпителия слизистой оболочки и развитию в ней воспалительных реакций, иногда охватывающих достаточно большие площади.

### **Клинические проявления**

Симптоматика проявляется только при интенсивной инвазии (более 500 метацеркариев). Первые 2–3 нед после попадания паразитов в организм человека, который можно условно обозначить как инкубационный, заболевание ничем себя не проявляет. В это время происходит эксцистирование метацеркариев и превращение их в марииты, закрепление в тощей кишке. Жизнедеятельность мариит сопровождается характерной для поражения желудочно-кишечного тракта симптоматикой: урчанием в животе, приступами тошноты и рвоты, длительной диареей или, наоборот, запорами, плохим аппетитом, болями в области желудка и желчного пузыря. Проявления со стороны пищеварительного тракта нередко сопровождаются разного рода аллергическими реакциями: кожными высыпаниями, крапивницей и т.д. В сравнительно редких случаях при массивной инвазии возможны и более тяжелые варианты заболевания с развитием геморрагического энтерита, выраженного токсикозом, судорожными припадками (у детей раннего возраста).

### **Диагностика**

Большое значение имеет правильный сбор эпидемиологического анамнеза. На факт глистной инвазии может указать эозинофилия и лейкоцитоз крови. Окончательный диагноз устанавливают обнаружением яиц гельминтов в испражнениях больного. Рекомендовано прибегать к различным методам обогащения. Целесообразно исследовать большой мазок под бинокулярным микроскопом. Нанофитоз следует дифференцировать с другими трематодозами и дифиллоботриозом, так как яйца нанофитуса внешне несколько похожи на яйца широкого лентеца.

### **Лечение**

В свое время Н.П. Шихобалова успешно дегельминтизировала носителей обычной дозой экстракта мужского папоротника. В настоящее время назначают празиквантел в дозе 75 мг/кг (разделенной на 3 приема) однократно. Из-за сравнительно небольшой продолжительности жизни паразита и отсутствия реинвазий заболевание часто заканчивается спонтанным выздоровлением.

### **Профилактика**

Превентивные меры аналогичны таковым, проводимым для предупреждения заражения другими кишечными трематодозами, заражение которыми обычно происходит при употреблении в пищу сырой или недостаточно кулинарно обработанной рыбы. При этом следует помнить, что при –20–22 °С личинки паразита погибают только на десятый день. При варке рыбу необходимо предварительно разделить на порционные куски, а длительность кипячения должна быть не менее 20–25 мин. Аналогичный режим варки рекомендован и при приготовлении моллюсков. При жарке рыбу также разделяют на куски, а сам процесс должен занимать не менее 20 мин. При засолке рыбы метацеркарии в рассоле гибнут только через 15 сут.

#### 4.8.2. Возбудители апофаллоза (*Aporhollus*)



#### 4.9. СЕМЕЙСТВО *ECHINOSTOMATIDAE*



В заключение хотелось бы еще раз подчеркнуть, что в настоящей главе рассмотрены виды трематод, уже «включивших» нас в свои жизненные циклы и более или менее регулярно инвазирующие человека. Даже в пределах РФ насчитывают десятки видов, ставших резидентными. Следует помнить, что значительное их число может случайно попадать в наш организм. Конечно же, употребление в пищу водяного ореха-чилима, сырых пресно- или солоноватоводных ракообразных и моллюсков отнюдь не является таким уж распространенным «событием» в жизни россиян, то только через рыбу и рыбные продукты нас могут инвазировать не менее 40–50 «редких гостей», относящихся к представителям семейств *Opisthorchidae*, *Heterophyidae*, *Echinostomatidae*, *Plagiorchidae*, *Paramphistomatidae*, *Brachylaimidae*, *Diplostomidae*, *Lecithodendriidae*, *Microphallidae* и *Strigeidae*. Даже не прошедшая обработку сырая вода может стать источником подобных инвазий. Не следует сбрасывать со счетов совершенно безалаберное отношение к своему здоровью наших туристов, посещающих жаркие экзотические страны, и, не побоимся этого слова, просто дикарское желание попробовать на вкус все, о чем потом можно будет «ужаснуть» рассказами знакомых и домочадцев по прибытии домой. Разумеется, многие из случайно попавших в организм человека трематод не задерживаются надолго, но некоторые из таких «гастролеров» могут вызвать в нем самые серьезные патологические процессы. При этом необходимо осознавать, что диагностика тропических трематодозов может стать серьезной проблемой для паразитологов, служба которых и так переживает далеко не лучшие времена.

## Глава 5

### Цестоды

О.К. Поздеев, Р.М. Сабиров, В.А. Анохин, И.В. Николаева, С.В. Бойчук

Цестоды (*Cestoda*), или ленточные черви составляют отдельный класс типа плоских червей (*Plathelminthes*), представленный исключительно паразитическими организмами. Название класса происходит от греч. *κεστόν* (*kestos*) — «пояс, лента», что действительно характерно для этого класса червей, типичные представители которого напоминают ленту. Взрослые особи паразитируют только в различных позвоночных животных, личинки — в разнообразных беспозвоночных, а некоторые также и в позвоночных. Существуют виды, у которых ювенильные стадии и взрослые черви паразитируют у позвоночных, они и представляют наибольшую опасность для своих хозяев. В настоящее время класс цестод включает около 3,5 тыс. видов, которые разделяют на подклассы *Caryophyllida*, *Pseudophyllida* и *Cyclophyllida*. Представители двух последних включают виды, представляющие опасность для здоровья человека. Всего у человека могут паразитировать около 30 видов цестод, и, по данным ВОЗ, на сегодняшний день ими инвазировано не менее 200–250 млн человек.

#### Дополнительная информация



В соответствии с особенностями экологии выделяют следующие группы цестод.

- Виды, жизненный цикл которых связан с водной средой. Представителей отличает наиболее архаичный жизненный цикл, включающий двух промежуточных хозяев, обитающих в водной среде: мелких ракообразных и рыб, питающихся ими. Соответственно, в первом промежуточном хозяине обитает личинка-процеркоид, во втором плероцеркоид. Основной хозяин заражается, поедая инвазированную рыбу. Инвазировать человека способны представители семейства *Diphyllobothriidae*.
- Виды, жизненный цикл которых не связан с водной средой. Представляют более специализированную в плане паразитизма группу гельминтов. Их, в свою очередь, можно разделить на следующие подгруппы.

- Виды, использующие человека в качестве окончательного хозяина. Половозрелые особи обитают преимущественно в тонкой кишке (например, свинной и бычий цепни). Большинство видов отличаются крупными размерами и наличием специализированных аппаратов прикрепления. Личиночные стадии неподвижны.
- Виды, использующие человека в качестве промежуточного хозяина. Гельминты этой группы паразитируют на стадии финны, поражая различные органы и ткани. Финны сохраняют свою жизнеспособность достаточно долго, постоянно увеличиваясь в размерах, а также способны к бесполому размножению посредством почкования (например, эхинококк).
- Виды, реализующую весь жизненный цикл в организме человека. Представлены небольшой группой гельминтов, максимально развивших свой паразитический потенциал, что дает им возможность длительное время обитать в организме хозяина, не покидая его на стадии яйца (например, карликовый цепень).

Как правило, взрослые половозрелые особи обитают в окончательных хозяевах, а их яйца выделяются с испражнениями хозяина наружу. Промежуточный хозяин заглатывает яйца с пищей или с водой, в организме которого онкосфера превращается в личиночную стадию. Все цестоды проходят личиночные стадии с образованием онкосфер и финн.

Попав в организм промежуточного хозяина, онкосферы цестод высвобождаются из яиц и внедряются в стенку кишечника. Далее они диссеминируют с кровотоком и оседают в мышцах или внутренних органах. Из онкосфер развиваются личиночные стадии — метацестоды. У ленточных червей их отличает большое разнообразие, которое может быть разделено на несколько типов.

Согласно классификации В.Д. Гуляева (1997), основанной на морфологических особенностях и уровнях организации, метацестоды подразделяют на типы:

- церкоиды, формирующиеся в организме промежуточного хозяина;
- метацеркоиды, развивающиеся из церкоидов в организме второго промежуточного хозяина (дополнительного) хозяина;
- постларвы — метацеркоиды, находящиеся в организме резервуарного или трансмиссивного хозяина.

Церкоиды и метацеркоиды неоднородны, что отражает уровни эволюционной организации разных таксономических групп цестод. Ларвоцисты большинства видов циклофеллидных ленточных червей образуют финны («пузырчатые глисты»), имеющие форму пузыря с свернутой вовнутрь, наподобие вывернутого пальца у перчатки, зачаточной головкой (протосколексом). Но также есть гельминты, ларвоцисты которых лишены полости. К примеру, возбудители мезоцестоидозов различных грызунов, различных псовых, кошек и иногда человека (*Mesocestoides lineatus*, *M. corti*, *M. litteratus*) в организме дополнительных хозяев (грызуны, амфибии, птицы, куны и т.д.) образуют тетратридии — паренхиматозные ларвоцисты, лишенные хвостового придатка-церкомера. Внутри такой ларвоцисты нет полости, а все тело образовано клетками паренхимы. Передний конец расширен и содержит втянутый внутрь сколекс,

строение которого аналогично таковому у половозрелых червей. Также внутренней полости лишены ларвоцисты псевдофиллид-лентецов. Их жизненный цикл включает двух промежуточных хозяев. В организме первого промежуточного хозяина онкосферы выходят из свободно плавающей личинки-корацидия и превращаются в процеркоид, задний конец тела которого (церкомер) отделен перетяжкой и имеет вид маленького шарика, снабженного хитиноидными крючьями. В организме второго промежуточного хозяина они превращаются в плероцеркоид, соответствующий стадии финны у циклофеллид. Их также отличает отсутствие какой-либо полости, и все тело плероцеркоидов заполнено клетками паренхимы.

У цепней-циклофиллид выделяют несколько типов финн, отличающихся друг от друга степенью развития пузыря и числом заложенных в них протосколексов.

### *Цистицерк, или типичная пузырчатая глиста*

Представляет тонкостенный овальный пузырь размером с горошину, заполненный жидкостью. Снаружи его покрывает соединительнотканная капсула, образованная организмом хозяина. В его полости на одном полюсе находится ввернутая зародышевая головка (протосколекс), на другом — 6 эмбриональных хитиноидных крючьев. Своеобразие строения отличает цистицерки цестоды *Hydatigera taeniaformis* — паразита кишечника домашних и диких представителей семейства кошачьих, собак (преимущественно охотничьих) и других плотоядных. В организме промежуточного хозяина (ондатра, крыса, домашние и полевые мыши, кроты) в печени, реже в грудной и брюшной полостях онкосферы развивается круглая, желтоватого цвета финна до 8–10 мм в диаметре. Ее своеобразие состоит в том, что ее вооруженный крючьями зародышевый сколекс имеет очень длинную ложночленистую шейку, имитирующая стробилу взрослой цестоды. Такая финна получила название «стробилоцерк». После попадания в организм окончательного хозяина протосколекс выворачивается наружу, и личинка постепенно превращается во взрослого червя. При этом пузырь становится как бы хвостом финны, что и послужило его названию (от греч. *kystis* — «пузырь» + *kerkos* — хвост). Следует отметить, что иногда для свиного цепня человек сам является промежуточным хозяином и в его теле происходит развитие цистицерков из онкосфер. Подобные ситуации возможны при употреблении в пищу ягод (земляника) или сырых овощей (обычно корнеплодов), выросшими на участках, удобряемых фекалиями (например, на полях орошения) либо с загрязненной водой. Также возможно фекально-оральное самозаражение у ранее инвазированных лиц. В таких случаях в желудочно-кишечном тракте под действием пищеварительных соков оболочка яиц разрушается, и высвободившиеся онкосферы пробуравливают стенку кишки. Затем они диссеминируют с кровотоком и заносятся в различные органы, где образуют цистицерки. В организме человека образование цистицерков чаще происходит в соединительной ткани мышц, подкожной клетчатке, глазных яблоках, печени, легких, сердце, головном мозге и его оболочках. При этом в желудочках головного мозга цистицерки могут достигать 3–5 см в диаметре. Иногда в сосудистой оболочке на нижней поверхности головного мозга наблюдают раце-

мозный цистицерк, имеющий вид пузырчатого образования вытянутой формы длиной до 25 см с разветвлениями и гроздевидными выпячиваниями. В некоторых случаях в нем может отсутствовать протосколекс. В редких случаях цистицерки образуются в костных тканях. Продолжительность жизни цистицерков варьирует в пределах 3–18 лет, затем они погибают и петрифицируются.

### Цистицеркоид

Его образуют цепни семейств *Hymenolepididae*, *Dilepididae* и некоторых других. Он имеет особую форму и образуется из онкосферы, высвободившейся из яйца в тонкой кишке и проникшей в кишечную ворсинку. Цистицеркоид отличает тело, разделенное на пузыревидную часть с ввернутым внутрь зачаточным сколексом и хвостовой придаток-церкомер, у которого на заднем конце нередко сохраняются эмбриональные крючья. У некоторых видов гименолепидид от одного церкомера может отпочковываться несколько цистицеркоидов.

### Ценур

Цепни-мозговики рода *Taenia* (син. *Multiceps*) во взрослой стадии, паразитирующие в кишечнике собак и некоторых диких псовых, в головном мозге промежуточных хозяев образуют особо устроенную финну — ценур. Он образуется в результате бесполого размножения цистицерка посредством почкования. Имеет вид тонкостенного пузыря с множеством ввернутых внутрь протосколексов. Размер таких финн варьируют от размеров горошины до куриного яйца (1–6 см). Головки размещены достаточно плотно и находятся на разных стадиях развития. После попадания в организм окончательного хозяина (собаки, волки, шакалы) протосколексы выворачиваются и отрываются от стенок пузыря, давая начало отдельному червю. Таким образом, оболочка ценура как бы играет роль общего «хвоста» для нескольких гельминтов, что и отобразено в его названии (от греч. *koinos* — «общий» + *oura* — «хвост»). Промежуточными хозяевами мозговиков и, соответственно, страдающими ценурозами выступают овцы, козы, свиньи (*Taenia multiceps*), зайцы и кролики (*Taenia serialis*), различные мышевидные грызуны (*Taenia endotoracicus*) и др.

### Эхинококки

Эхинококки — особые финны, которые образуют цепни рода *Echinococcus*. В желудочно-кишечном тракте промежуточного хозяина онкосферы освобождаются от оболочки, внедряются в мезентериальные кровеносные сосуды и диссеминируют с кровотоком. Большая их часть задерживается в печени, другая через малый круг кровообращения попадает в легкие. Только небольшое количество через легкие попадает в почки, кости и головной мозг. Финна, или эхинококк, имеет сложное строение. Снаружи ее окружает фиброзная капсула, образованная соединительнотканью элементами хозяина. Собственно наружную (кутикулярную) оболочку финны составляет множество концентрических пластинок, не содержащих клетки (что считают важным диагностическим признаком). Она выступает продуктом экскреции клеток герминативной оболочки и по химической природе близка к хитину. Наружная оболочка выполняет функцию полупроницаемой мембраны,

обеспечивая доступ к паразиту низкомолекулярных питательных веществ и предохраняя клетки герминативной оболочки от воздействия неблагоприятных факторов. Внутренняя (герминативная) оболочка образована зародышевым слоем и осуществляет все жизненные функции паразита. Ее разделяют на пристеночную (камбиальную), среднюю (зону известковых телец) и внутреннюю (зону выводковых капсул с формирующимися протосколексами) части. Головки могут отделяться от капсул и свободно плавать во внутренней жидкости пузыря, образуя так называемый гидатидный песок. Его один кубический сантиметр может содержать до 400 тыс. протосколексов. Каждый из них затем может превратиться в самостоятельного паразита в организме definitivoного хозяина. В некоторых случаях пузыри не содержат ни сколексов, ни выводковых капсул, ни внучатых пузырей. Их называют стерильными пузырями, или ацефалокистами. После разрыва или перфорации материнского пузыря зародышевые элементы продолжают развитие с образованием вторичных (дочерних) и третичных (внучатых) пузырей в просвете материнского или за его пределами. Следует отметить, что последние встречаются очень редко. Пузырь может быть одиночным (солитарное поражение) или их может быть несколько (множественный эхинококкоз). В диаметре размеры пузырей варьируют от 1–5 см до 40 см и более, объем жидкости, находящийся в них, может достигать 10–12 литров, а общий вес — нескольких десятков килограммов. Обилие выступающих внутрь протосколексов на герминативной оболочке пузыря послужило основанием для его названия (от греч. *ekhinós* — «колючая оболочка» + *kokkos* — «ягода»). К подобному типу финн относят и ларвоцисты альвеококка (*Alveococcus multilocularis*), которые могут достигать крупных размеров. От них также отпочковываются дочерние и внучатые капсулы. Но это происходит не только внутри пузыря, но и на его наружной поверхности, вследствие чего финна приобретает неправильную ветвящуюся форму. Для дальнейшей реализации жизненного цикла финна должна попасть в организм окончательного хозяина, который заражается, заглатывая финну вместе с тканями промежуточного хозяина. Под действием пищеварительных соков большая часть ларвоцисты переваривается, остается только протосколекс, который выворачивается наружу, принимает нормальный вид, прикрепляется к стенке тонкой кишки, а ее паренхиматозная часть начинает расти, размножаясь бесполом путем. Затем посредством образования перемычки формируется первый членик глисты, далее между ним и сколексом образуется второй, и подобным образом продолжает появляться цепочка проглоттид. В результате первый появившийся членик становится задним и самым старым. В дальнейшем образовавшийся червь размножается обычным способом. Если по какой-либо причине (например, при изгнании паразита) произойдет отрыв шейки цестоды с последующей полной элиминацией всей стробилы гельминта из организма хозяина, то оставшаяся головка бесполом путем снова воспроизведет нового червя.

Интересно то, что все тенииды в половозрелой стадии паразитируют в организме окончательных хозяев исключительно в тонкой кишке. Для некоторых тениид характерна определенная избирательность в выборе места обитания. К примеру, *T. crassiceps* предпочитает селиться в средней трети тонкой

кишки окончательных хозяев, а *Multiceps brauni* — в задней половине, тогда как альвеококки (*Alveococcus multilocularis*) обитают в задней части тонкой кишки, на границе со слепой кишкой.

Более или менее регулярно инвазии у человека вызывают цестоды родов *Taenia*, *Diphyllobothrium*, *Hymenolepis*, *Dipylidium* и *Echinococcus*, хотя также отмечены и спорадические случаи, вызванные заражениями другими цестодами, нередко имеющие курьезный характер.

## 5.1. ПОДКЛАСС PSEUDOPHYLLIDEA, ИЛИ ЛЕНТЕЦЫ

Представителей подкласса подразделяют на две филогенетически отличные группы *Bothriocephalidea* и *Diphyllobothriidea*. Все их отличают некоторые примитивные черты строения: у некоторых видов тело образует настоящую стробилу, у других не разделено на проглоттиды либо расчленено не целиком. Для прикрепления к стенке кишки сколекс взрослых особей снабжен ботриями — глубокими щелями, которые зажимают складку стенки кишки, или ботридиями — особыми образованиями, напоминающими присоски трематод. По сравнению с присосками циклофиллид, они являются более примитивными органами прикрепления, так как не имеют специализированной мускулатуры.

### Дополнительная информация



#### 5.1.1. Семейство Diphyllobothriidae

Семейство объединяет очень крупных цестод (некоторые в длину могут достигать 30 м). Тело полностью расчленено на отдельные проглоттиды. Их количество варьирует в широких пределах, например, у *Diphyllobothrium wilsoni* их всего 9–13, тогда как у *Tetragonoporus calyptocephalus* их может быть более 40 000. Форма и размеры члеников обычно изменяются с возрастом лентеца. У некоторых представителей семейства проглоттиды краспедотные, у других этот признак выражен слабее, но также есть виды с акраспедотными члениками. Кроме того, они могут существенно различаться по соотношению длины и ширины. Встречают как короткие и широкие членики, так и удлинняющиеся почти до овальной формы по направлению к заднему концу тела. Форма и размеры проглоттид могут зависеть от стадии развития червя.

В настоящее время известно более 50 видов дифиллоботриид, и по меньшей мере 14 из них были обнаружены у людей. Наиболее часто человека инвазируют *D. latum* и *D. nihonkaiense*, также распространены случаи, вызванные *D. pacificum*, *D. cordatum*, *D. ursi*, *D. dendriticum*, *D. lanceolatum*, *D. dalliae* и *D. yonagoensis*. В настоящее время во всем мире лентецами инвазировано около 20 млн человек.

Основными природными хозяевами дифиллоботриид являются млекопитающие (74% всех видов), птицы (чаще водоплавающие, 16%), рептилии (6%) и амфибии (4%). Большинство видов паразитирует в тонкой кишке, исключая представителей рода *Tetragonoporus*, также обитающих в желчевыводящих путях китов. Заражение дифиллоботриидами регистрируют повсеместно, приблизительно 50% видов паразитирует у наземных, а другие 50% — у морских позвоночных. Лишь у 4% представителей семейства жизненный цикл связан с пребыванием в пресноводных водоемах. Среди наземных животных в Европе и Азии дифиллоботрииды паразитируют у 32% всех видов, в Северной Америке — у 18%, 9 видов инвазируют амфибий и рептилий в Африке. При этом в Австралии и Южной Америке дифиллоботриид в природе практически не встречаются. Виды (приблизительно 25% видов), инвазирующие морских позвоночных, распространены в Северном полушарии, включая арктические регионы, Северную Атлантику и северную часть Тихого океана. Представители родов *Baylisiella*, *Glandicephalus* и *Tetragonoporus* (около 16% всех видов) распространены только в арктических широтах.

Ежегодно на территории РФ регистрируют до 10 тыс. случаев дифиллоботриозов. Наиболее высокие уровни заболеваемости на 100 тыс. населения зарегистрированы в Республика Саха (137,16), Хакасия (103,56), Коми (20,96), Бурятия (15,78), Красноярском крае (40,79), Ямало-Ненецком (54,83) и Ненецком автономных (74,09) округах, Астраханской области (6,87). Основным источником заражения дифиллоботриозом для человека являются не только рыбы, обитающие в пресноводных водоемах, но и морские рыбы, которые нерестятся в пресноводных реках: тихоокеанский лосось, горбуша, кета и др.

Следует отметить, что на протяжении многих десятилетий вокруг дифиллоботриид происходили таксономические «волнения», продолжавшиеся до конца 80-х гг. XX в., и в настоящее время в его составе остались роды *Baylisiella*, *Dibothriocephalus*, *Diphyllobothrium*, *Diplogonoporus*, *Glandicephalus*, *Hexagonoporus*, *Ligula*, *Multidiscus*, *Plicobothrium*, *Pyramicocephalus*, *Schistocephalus* и *Tetragonoporus*. Окончательное созревание яиц дифиллоботриид происходит в воде. Жизненный цикл гельминтов включает участие 2–3 хозяев. Первыми промежуточными хозяевами выступают мелкие ракообразные, вторыми (дополнительными) — различные костистые рыбы, реже земноводные и рептилии, а также изредка млекопитающие. Взрослые формы обитают преимущественно в кишечнике рыб, морских птиц и млекопитающих. Жизненный цикл дифиллоботриид, паразитирующих в кишечнике человека, также может проходить в пресных водоемах. Важные факторы, способствующие распространению подобных видов, — «зарегулированность» рек, создание искусственных водохранилищ и прочих гидротехнических сооружений, замедляющих в них естественное течение вод. В настоящее время опасность заражения дифиллоботриозами связана с распространяющейся модой на блюда из сырой или слабомаринованной рыбы, будь то японские суси или сасими, латиноамериканское севиче, рыбное карпаччо (*carpaccio di persico*, *carpaccio d'omble chevalier*) в Италии или *tartare maison* и *poisson du lac façon nordique* во Франции. В то же время заражение дифиллоботриидами можно предотвратить, выдержи-

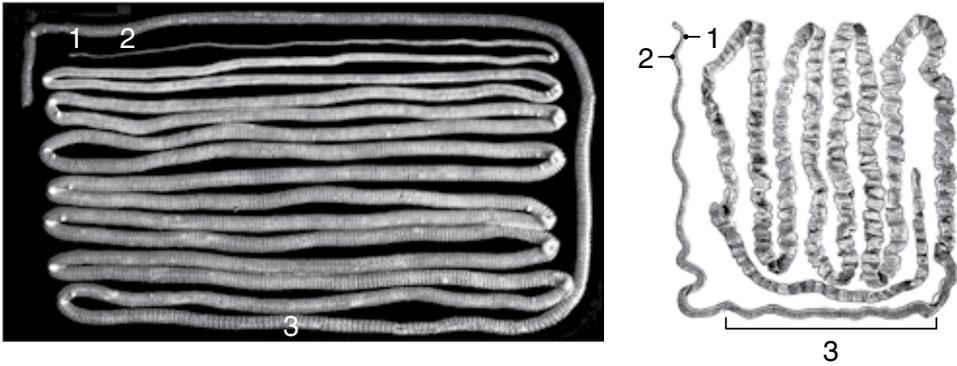
вая перед потреблением замороженную рыбу при  $-20^{\circ}\text{C}$  в течение 7 дней или 15 ч при  $-35^{\circ}\text{C}$ . Термическая обработка рыбы убивает плероцеркоиды при  $54-56^{\circ}\text{C}$  в течение 5 мин.

### **Лентец широкий (*Diphyllobothrium latum*, или *Dibothriocephalus latum*)**

Очевидно, гельминт был известен с глубокой древности, поскольку он является довольно распространенным паразитом человека. Во всяком случае, следы дифиллоботриид обнаружены в останках человека возрастом от 4 до 10 тыс. лет на западном побережье Южной Америки. Первые описания лентеца широкого были сделаны в конце XVI в. швейцарскими натуралистами Таддеусом Дунусуом и Гаспаром Вольфиусом. Чуть позже (1602) к ним присоединился труд Феликса Платера из Базеля. Несмотря на то что его предшественники и современники называли всех солитеров *Lumbricus latus* (червь широкий), он предпринял попытку некоей их дифференциации, назвав первого *Taenia intestinorum* (более поздние авторы назвали его *T. prima plateri*), второго *T. longissima* (*T. secunda plateri*). Подобное разделение цестод поддержал и Карл Линней в своей *Systema Naturae* (1758). В 1819 г. детальное описание морфологии червя сделал И.Г. Бремзер, создав для него новый род и назвав его *Bothriocephalus latus*, отмечая его ширину и наличие складок на голове: от греч. *βότριον* (*bothrion* — «щель, канавка»). Род быстро пополнили новые виды, и в 1849 г. их вместе с другими близкими родами Р. Бланшар объединил в семейство *Bothriocephalidae*, в результате чего систематика этих лентецов приобрела более определенный характер. В 1858 г. Т. Коббольд, основываясь на результатах исследований гельминтов морских млекопитающих, предложил организовать отдельный род *Diphyllobothrium*, от греч. *δι-*(*di-* — «два») + *φύλλον* (*phyllon* — «лист») + *βότριον* (*bothrion* — «щель»). Типовым видом рода он сделал гельминта, паразитирующего у дельфинов, названного им *D. stemmecephalum*. Что интересно, это предложение на протяжении полувека паразитологи игнорировали и лишь в 1910 г. было признано М. Люэ, доказавшим, что вторыми промежуточными хозяевами гельминта в Германии выступают щука, налим и лосось, а окончательными — кошка, собака и иногда человек. Он приложил создать надсемейство *Diphyllobothriidea* (син. *Diphyllobothrioidea*) и семейство *Diphyllobothriidae*. Это разделение позднее было признано и другими авторами. Интересно, что, несмотря на свою многолетнюю известность, первые сведения о жизненном цикле гельминта были получены М. Брауном лишь в 80-х гг. XIX в. О паразитировании у человека лентеца широкого в России было известно с XIX в., а в 80-х гг. С.П. Боткин впервые указал, что паразитирование гельминта у человека может приводить к развитию пернициозной анемии. Позднее в СССР было установлено, что в основе ее патогенеза лежит эндогенный авитаминоз, приводящий к мегалобластическому эритропоэзу и замедлению кроветворения, а также являющийся причиной возникновения фуникулярного миелоза и ахилии.

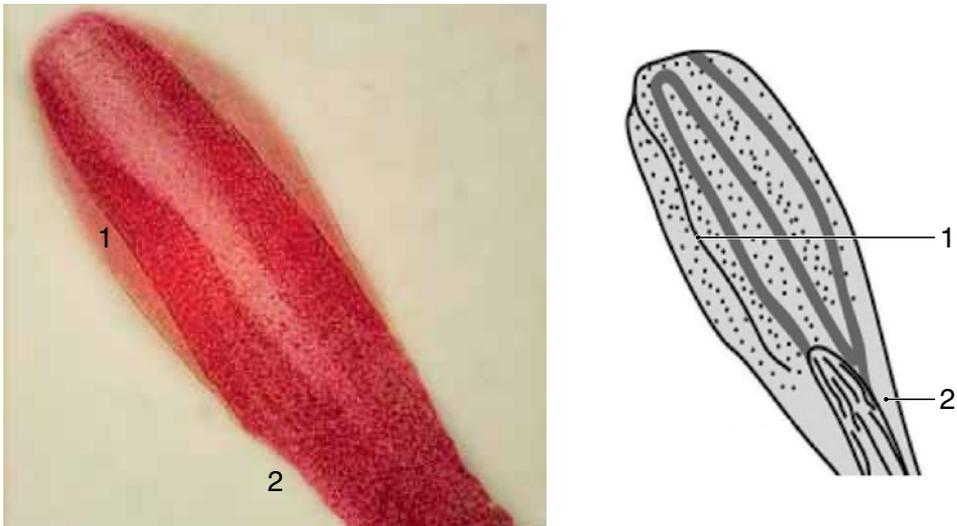
Лентец широкий — одна из самых крупных псевдофиллид, достигающей длины 15–20 м. Также есть сведения об обнаружении еще более крупных экземпляров, хотя чаще его размеры варьируют в пределах 2–9 м. Его размеры

уступают, пожалуй, только паразиту кашалотов *Polygonoporus giganticus*, чья длина может достигать 30 м, что делает его самым крупным не только среди дифиллоботриид, но и цестод вообще. Тело лентеца белого или кремово-желтого цвета, четко разделено на сколекс, шейку и стробила (рис. 5.4).



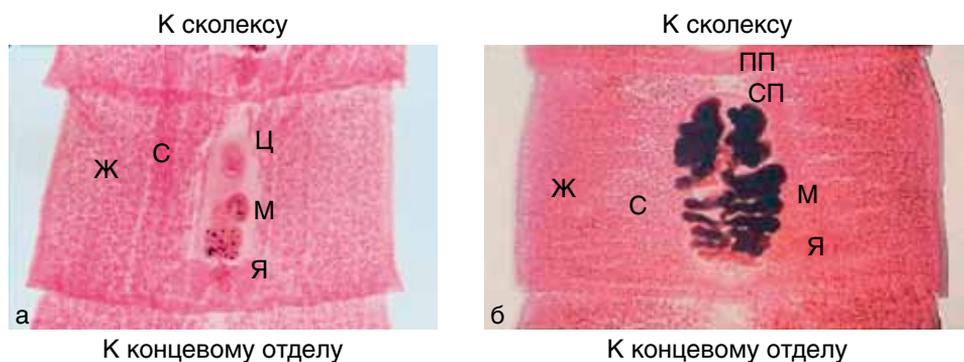
**Рис. 5.4.** Лентец широкий: 1 — сколекс; 2 — шейка; 3 — стробила

Головка червя овально-булавовидной формы, слегка сплюсненное с боков, ее длина варьирует в пределах 1,5–5,0 мм, ширина — 0,6–1 мм. Спинная и брюшная поверхности головки снабжены двумя глубокими, простирающимися по всей длине сколекса щелевидными ботриями, с помощью которых они прикрепляются к стенке кишки. Вслед за сколексом располагается хорошо выраженная шейка, длина которой варьирует в пределах 7,5–14,0 мм, но она также может изменяться в зависимости от сокращения мускулатуры. В большинстве случаев шейка бывает нерасчлененной (рис. 5.5).



**Рис. 5.5.** Сколекс лентеца широкого: 1 — ботрия; 2 — шейка

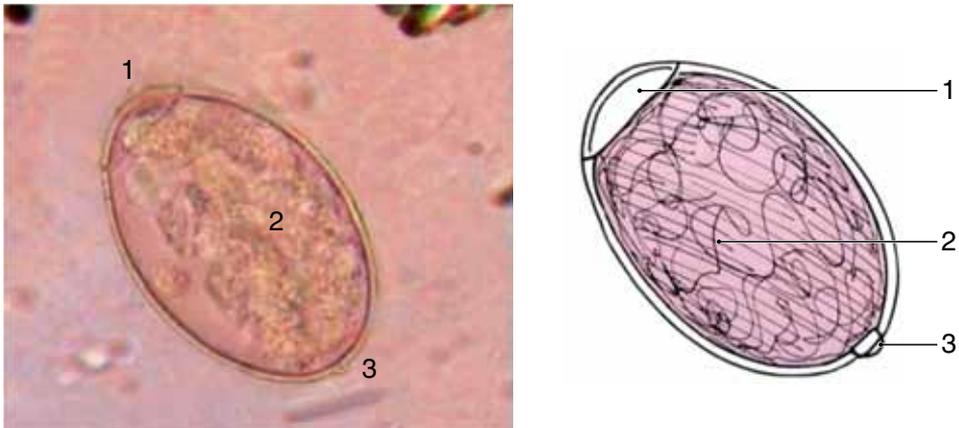
Стробила прозрачная и состоит из 3000–3600 члеников. Края отдельных проглоттид часто слегка выпуклые. Передние членики очень короткие и выглядят «сплюснутыми», так как их ширина (0,7–0,95 мм) значительно превышает длину. По направлению к заднему концу тела ширина и длина члеников возрастают, хотя вначале их также ширина значительно больше длины. Большая часть проглоттид одинаковой величины, но у самых крупных экземпляров стробила достигает значительной ширины, уже ближе к концу первой трети длины их размеры увеличиваются. Наиболее широкие членики расположены в последней трети стробилы, достигая в среднем 15–16,5 мм при длине, равной 3–3,5 мм. Однако к концу тела их длина увеличивается, а ширина уменьшается. Терминальные проглоттиды составляют 4,3–4,6 мм в длину и 11–11,5 мм в ширину. Органы половой системы начинают формироваться в члениках, расположенных на расстоянии 20–40 мм от головки, полного своего развития они достигают, начиная приблизительно с 200–230-й проглоттиды (рис. 5.6).



**Рис. 5.6.** Гермафродитная (а) и зрелая (б) проглоттиды лентеца широкого: желточники (Ж); семенники (С); циррус (Ц); матка (М); яичник (Я); половая пора (ПП); семенной пузырек (СП)

Мужские гонады представлены многочисленными (до 1200) округлыми семенниками, расположенными частично в центральной части проглоттиды, частично латерально, ближе к краям проглоттиды. Все семенники смещены к дорсальной части членика. Их отводящие каналцы образуют две основные боковые семявыносящие ветви, сливающиеся посередине членика в извитой семяизвергательный канал. Последний направлен кпереди, образуя перед концом семенной пузырек, и заканчивается мускулистым циррусом. Половое отверстие диаметром около 0,2 мм открывается на слегка приподнятой, покрытой сосочками зоне, в передней части половой воронки, расположенной около переднего края проглоттиды. Яичник состоит из двух долей, расположенных около задней границы членика, занимая среднюю треть его ширины. Задние участки долей яичника расходятся, окружая железу Мелиса. Многочисленные округлые фолликулы желточников расположены в боковых частях членика и смещены вентрально от семенников. Их отводящие каналцы объединяются в правый и левый желточные каналы, сливающиеся в общий желточный проток. Вместе с начальной частью влагалища они соединяются с трубковидным яйцеводом и впадают в оотип. Дугообразно изогнутый семяприемник выпуклой

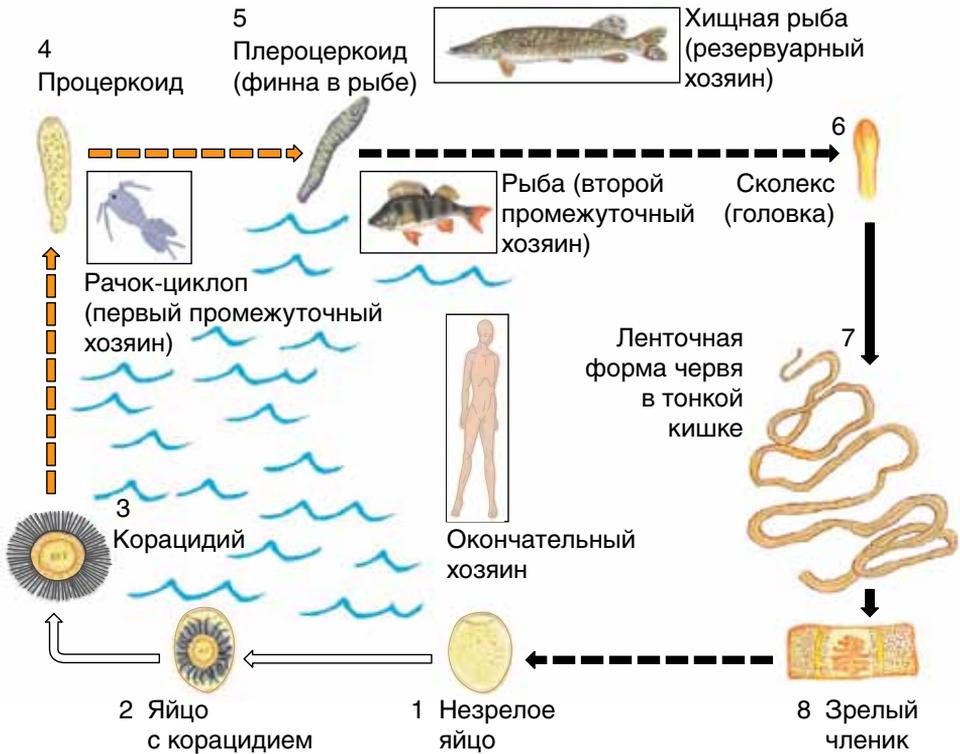
стороной смещен направо или налево от средней линии проглоттиды. От семяприемника до яйцевода отходит узкий отводящий канал. Слегка извитое влагалище расположено по центру проглоттиды, его задний конец расширяется в семяприемник. Наружное отверстие влагалища открывается в половую воронку позади мужского отверстия. Матка в виде петливой трубки, образующей характерную форму розетки. Отверстие матки расположено на средней линии проглоттиды, несколько отступя от половой воронки. Первые яйца появляются в 610–615-й проглоттидах. Их выделение происходит в ходе всей жизни червя до полного запустения зрелых проглоттид. При этом в отличие от циклофиллид концевые членики лентецов не отрываются, а постепенно стареют, деградируют и отпадают от стробилы в виде коротких цепочек либо разрушаются в кишечнике основного хозяина. Яйца желтовато-коричневого цвета; их величина составляет в среднем 0,070 мм (0,067–0,071 мм) в длину и 0,045 мм (0,040–0,051 мм) в ширину (рис. 5.7).



**Рис. 5.7.** Незрелое яйцо лентеца широкого: 1 — крышечка; 2 — недоразвитый эмбрион корацидия; 3 — бугорок

По форме напоминают яйца у трематод, они овальные, с тонкой двуконтурной оболочкой, на полюсах округлые. На одном полюсе есть крышечка, а на противоположном — небольшой бугорок. В окружающую среду яйца выводятся с испражнениями, и за одну дефекацию может быть высвобождено до 2 млн и более яиц (рис. 5.8).

Следует отметить, что яйца лентецов содержат недоразвитый эмбрион и для полного развития зародыша они должны попасть в организм промежуточного хозяина. Для этого яйца попадают в воду, что чаще всего происходит в результате смывания фекалий инвазированного основного хозяина в различные водоемы либо подтопления надворных туалетов, почвы при интенсивном весеннем паводке с затоплением участков расселения человека, расположенных в низинных местностях. Также развитие в яйцах онкосфер паразита может происходить и в жидких фекальных массах. Существенным фактором является загрязнение озер и рек фекалиями больных людей с пароходов, барж, лодок и



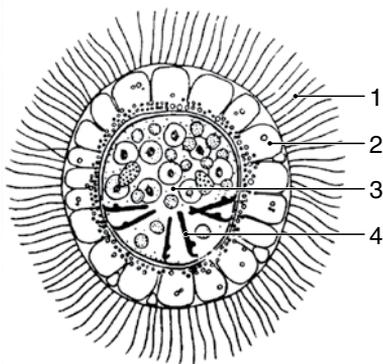
**Рис. 5.8.** Жизненный цикл лентеца широкого

других судов (обычно мелких, плавающих вдоль берегов, а не в фарватере рек). Время, необходимое для этого, зависит от температуры окружающей среды и составляет в среднем 2–5 нед. Сталкивая крышечку, из яйца выходит личинка-корацидий, представляющая округлую онкосферу, снабженную шестью крючьями и покрытую снаружи ресничками (рис. 5.9 и 5.10).

В зависимости от температуры воды продолжительность жизни корацидиев составляет 1–12 дней. С помощью ресничек они плавают в толще воды в составе планктона, где их поедают мелкие веслоногие рачки (*Copepoda*), обычно циклопы или диаптомусы, выступающие первым промежуточным хозяином. В целом первыми промежуточными хозяевами могут служить не менее 40 видов копепод, в частности, *Acanthodiptomus*, *Arctodiptomus*, *Diaptomus*, *Eudiptomus*, *Eurytemora*, *Boeckella*, *Cyclops* и др. Обычно в рачке находят 1–2 процеркоида. В их пищеварительном тракте оболочка и реснички растворяются, и высвободившаяся онкосфера пробуравливает с помощью



**Рис. 5.9.** Высвобождение корацидия лентеца широкого из яйца



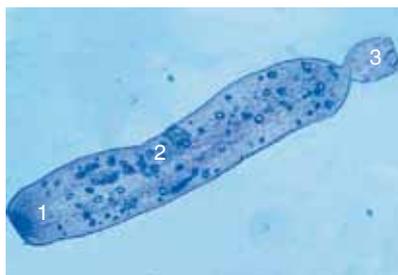
**Рис. 5.10.** Корацидий лентеца широкого: 1 — реснички; 2 — эпителиальные клетки; 3 — онкосфера; 4 — крючья

крючьев стенку кишки и проникает во внутреннюю полость тела рачка (рис. 5.11). В организме первого промежуточного хозяина в течение 2–3 нед онкосфера трансформируется в следующую личиночную стадию — процеркоид (рис. 5.12).

Он имеет удлинено-овальное тело, чьи размеры варьируют в пределах 0,5–0,7 мм. На заднем конце тела постепенно формируется небольшой шаровидный придаток с шестью крючьями. Его рассматривают как структуру, гомологичную церкмеру, столь характерному для личинок многоусток-моногоней. На переднем конце процеркоида есть присоскообразная ямка. Для полного развития процеркоида необходимо около 3 нед, и за это время поверхность тела личинки перестраивается, и на ней появляются настоящие микроворсинки. На следующем этапе жизненного цикла процеркоид должен попасть в организм второго промежуточного хозяина — рыбы. Чаще таковыми являются различные хищники (щука, судак, налим, окуни, ерши, бычки, колюшки и некоторые лососевые), также инвазии зарегистрированы среди различных сиговых и карповых рыб. Следует отметить, что на различных континентах таковыми могут быть и эндемичные рыбы, напри-



**Рис. 5.11.** Процеркоиды (ПЦ) в теле рачка-копепода



**Рис. 5.12.** Процеркоид лентеца широкого: 1 — присоскообразная ямка; 2 — известковые тельца; 3 — крючья

мер, речная камбала или африканские цихлиды. Кроме того, хищники могут инвазироваться плероцеркоидами при поедании более мелких рыб, уже успевших съесть циклопов с процеркоидами. В таких случаях паразит продолжает свое дальнейшее развитие в «удачливом» охотнике, более того, есть сведения о том, что такой «пассивный перенос» паразита может происходить неоднократно во все более крупную рыбу, что не может не сказаться на оптимизации условий развития гельминта. Попав в пищеварительный тракт второго промежуточного (дополнительного) хозяина процеркоиды внедряются в слизистую



**Рис. 5.13.** Плероцеркоид лентеца широкого

оболочку его кишечника и диссеминируют во внутренние органы, стыки, жировую ткань и мускулатуру, где локализуется свободно, без образования каких-либо капсул. Там процеркоиды продолжают развиваться, достигая последней стадии личиночного развития, превращаясь в плероцеркоиды. Внешне они выглядят как небольшие белые червячки с плотным, складчатым телом (рис. 5.13).

Их длина варьирует в пределах 1–5 см. Передний конец тела (будущий сколекс) снабжен двумя ботриями и ввернут внутрь тела плероцеркоида. Через 4–5 нед после попадания в организм рыбы плероцеркоиды становятся способными заразить окончательного хозяина. Таковыми могут быть самые разнообразные животные — как истинные рыбацкие (норки, выдры, нерпы, тюлени и прочие различные ластоногие), так и хищники, рацион которых включает рыбу (белый и бурый медведи, еноты, барсуки, лисы, песцы, койоты, мангусты, различные кошачьи, включая и крупных представителей семейства, например, оцелотов и ягуаров, и многие другие). Среди домашних животных основными окончательными хозяевами паразита являются собаки, кошки и свиньи. В организме окончательного хозяина плероцеркоиды прикрепляются к стенкам тонкой кишки, начинают расти во взрослых червей, наращивая свою длину до 8–9 см за сутки, и уже через 5–6 нед паразит приступает к откладке яиц.

Человек также является окончательным хозяином лентеца широкого. Инвазирование возможно при употреблении в пищу сырой, слабосоленой, малосоленной рыбы и икры, а также рыбы и рыбных продуктов, не прошедших надлежащей термической обработки, в которых плероцеркоиды сохранили свою жизнеспособность. Определенную опасность представляет плохо провяленная зараженная рыба. К числу наиболее часто инфицированных рыб относят щуку, окуня и лосося (до 80% всех случаев).

В организме человека гельминт также обитает в тонкой кишке. Обычно у человека паразитируют единичные особи, но известны случаи обнаружения у некоторых лиц 100 гельминтов и более. Установлено, что в благоприятных условиях в организме человека гельминт может жить до 30 лет. Период заразительности источника инвазии наступает через 1,5 мес после заражения и длится в течение всего времени пребывания лентеца широкого в зараженном организме. Заразиться непосредственно от больного человека невозможно. Естественная восприимчивость человека высокая.

Дифиллоботриоз человека зарегистрирован на всех континентах (кроме Антарктиды), инвазии чаще регистрируют в северных и южных странах с достаточно прохладным климатом, с температурой воды в открытых водоемах в летнее время от 10 до 20 °С и соленостью, не превышающей 3%. В 70-е гг. XX в. большинство известных случаев заражения отмечали в Европе (5 млн) и Азии (4 млн), меньшее число инвазий регистрировали в Северной и Южной Америке. Кроме того, в те годы отсутствовала какая-либо информация о достоверно подтвержденных заражениях в Африке и Австралии. В настоящее время интенсивные очаги дифиллоботриоза существуют в Австралии (восточное побережье), Америке (США, Канада, западное побережье Южной Америки), Азии (Китай) Африке (Великие Африканские озера), Европе (Германия, Гренландия, Дания, Ирландия, Исландия, Италия, Литва, Латвия, Норвегия, Польша, Румыния, Украина, Франция, Швеция, Эстония). В РФ очаги дифиллоботриоза зарегистрированы в районах Ладожского, Онежского и Псковско-Чудского озер, Финского залива, в бассейнах Печоры, Северной Двины, Волги, Немана, Оби, Енисея, Лены. Высока заболеваемость дифиллоботриозом в Карелии, Архангельской и Пермской областях, Поволжье, на севере Сибири, Якутии, Прибайкалье, на Дальнем Востоке, Сахалине. В конце 90-х гг. случаи дифиллоботриоза регистрировали в 78 субъектах РФ и наиболее неблагоприятными являлись Эвенкийский, Ямало-Ненецкий и Таймырский автономные округа, Республики Саха (Якутия) и Хакасия. Кроме того, в 19 субъектах РФ уровень заболеваемости выше среднего по РФ (15,2 на 100 000 населения).

Следует отметить, что повсеместно дифиллоботриоз чаще отмечают у детей и по частоте встречаемости среди них инвазий, заражения *D. latum* занимают пятое место в мире (2,5 на 100 тыс.). Интересен и тот факт, что в связи с изменением привычек питания во многих регионах мира случаи дифиллоботриоза отмечены в местах, где ранее их не фиксировали, например, в Бразилии. При этом, несмотря на относительно небольшое число случаев, зарегистрированных на сегодняшний день в Южной Америке, одни из самых ранних археологических свидетельств о заболеваемости древних людей дифиллоботриозом поступили именно из этой части мира.

### **Патогенез поражений**

На организм человека гельминтная инвазия оказывает комплексное влияние, включая механическое воздействие и токсико-аллергические реакции, а также приводит к дефициту витаминов и ферментов. Прикрепление гельминта к стенке кишечника возможно на любом уровне, но обычно происходит на уровне подвздошной кишки. В кишечнике человека обычно обитает один, реже несколько лентецов, но также описаны случаи паразитирования 100 особей и более. Взрослые ленточные черви сгибаются в петлях тонкой кишки, препятствуя нормальному продвижению по кишечнику перевариваемой пищи и даже могут вызвать полную непроходимость кишечника. Прикрепляясь к слизистой оболочке кишечника, паразит всасывает ботриями ее участок, что ведет к нарушению кровообращения, а затем к атрофии, микронекрозам и реактивному воспалению данного участка слизистой оболочки. Стробила лентеца раздражает рецепторы кишечника, обуславливая развитие дискинезии органов пищеварения. Продукты жизнедеятельности гельминта нарушают микробиоценоз ки-

щечника, что приводит к нарушению пристеночного пищеварения и развитию дефицита витаминов группы В. Гельминт выделяет рилизинг-фактор, препятствующий связыванию витамина В<sub>12</sub> с гастромукопротеином в тонкой кишке, и сам активно поглощает его. Основным проявлением дефицита витамина В<sub>12</sub> является В<sub>12</sub>-дефицитная анемия, для которой характерен мегалобластический тип кроветворения, а также развитие клинической картины глоссита и фуникулярного миелоза. Патологоанатомические изменения при дифиллоботриозе изучены в единичных случаях. У погибших больных выявляли гиперплазию костного мозга, анемизацию внутренних органов, жировую дистрофию миокарда, кровоизлияния в эндокарде, перикарде, пищеводе и на глазном дне. В печени, почках, селезенке, костном мозге отмечали явления гемосидероза.

### **Клинические проявления**

Инкубационный период варьирует в пределах 3–6 нед. Симптоматика зависит от интенсивности инвазии и индивидуальных особенностей организма больного. У подавляющего большинства пациентов дифиллоботриоз протекает бессимптомно. У незначительной части развивается стертая форма заболевания, проявляющаяся нарушениями (понижением или повышением) аппетита. Клинически выраженные формы дифиллоботриоза встречаются редко. В таких случаях больные жалуются на слабость, снижение массы тела, сонливость, снижение концентрации внимания и трудоспособности, головокружение, жжение и боль в языке, боли в животе, рвоту, тошноту, жидкий стул, парестезии, эпиплептиформные судороги. Кожные покровы бледные с иктеричным оттенком, но также возможны кожные высыпания, чаще в виде уртикарий. У некоторых больных развивается глоссит Гунтера с характерными ярко-красными трещинами и болезненными пятнами на языке, а в некоторых случаях и на слизистой оболочке щек, нёба, глотки, десен и пищевода. После стихания острых явлений сосочки языка атрофируются, он становится гладким, блестящим («лакированным»). У больных также можно выявить одутловатость лица, отеки нижних конечностей, умеренную гепато- и спленомегалию. Отмечают тахикардию, расширение границ сердца, мягкий систолический шум на верхушке, шум волчка, артериальную гипотензию. Больные могут предъявлять жалобы на отхождение проглотид гельминта (дестробиляция). При паразитировании большого числа лентецов возможно развитие динамической и обтурационной кишечной непроходимости. Миграция проглотид может также провоцировать холецистит или холангит. Длительная или тяжелая инвазия *D. latum* также способна приводить к развитию мегалобластной анемии из-за опосредованной паразитом диссоциации комплекса витамина В<sub>12</sub>-интенсивного фактора в полости кишечника, что делает В<sub>12</sub> недоступным для хозяина. При этом червь способен ассимилировать до 80% от общей дозы витамина, поступившей в организм человека. Следует отметить: несмотря на то обстоятельство, что снижение уровней витамина В<sub>12</sub> отмечают в среднем у 40% пациентов, только у 2% из них развивается гиперхромная и макроцитарная анемия, которая часто сопровождается тромбоцитопенией и лейкопенией. Почти у 80% больных, страдающих В<sub>12</sub>-дефицитной анемией, ассоциированной с дифиллоботриозом, выявляют симптомы поражения нервной системы в форме периферической невропатии или дегенеративного поражения центральной нервной системы. При тяжелом

течении заболевания развивается фуникулярный миелоз — дисметаболическая дегенерация задних и частично боковых канатиков спинного мозга. Больные жалуются на парестезии в пальцах ног, реже — в пальцах рук с последующим распространением парестезий на проксимальные отделы конечностей, а затем на живот и грудь. Также можно наблюдать снижение поверхностной кожной чувствительности. В редких случаях наблюдают развитие парезов конечностей.

### **Диагностика**

Основана на данных клинико-эпидемиологических лабораторных исследований. Положительный эпидемиологический анамнез включает следующие сведения: пребывание в эндемичной области, употребление сырой, малосоленой, недостаточно термически обработанной рыбы или икры. Распознаванию заболевания также способствуют характерные клинические проявления, описанные выше, но следует помнить, что гельминтоз может протекать и бессимптомно. Базовые лабораторные исследования включают исследования крови и копроовоскопию. В общем анализе крови можно выявить снижение количества эритроцитов и гемоглобина при нормальном или повышенном цветовом показателе, обнаружение патологических включений в эритроцитах (телец Жолли и колец Кэбота), появление мегалобластов, снижение количества лейкоцитов и тромбоцитов, эозинофилию (при свежей инвазии), повышение СОЭ. Копроовоскопия довольно легко обнаруживает яйца, а иногда и членики гельминта при микроскопии взвеси фекалий. Следует помнить о том, что яйца паразита выделяются непостоянно, поэтому при первом отрицательном результате копроовоскопию следует повторить через 5–10 дней. В редких случаях проводят ПЦР-диагностику и с целью уточнения видовой принадлежности паразита при проведении эпидемиологических исследований, и в научных целях. Метод основан на результатах мультиплексной ПЦР-амплификации гена *cox1* и разработан для идентификации морфологически неразличимых *D. latum*, *D. dendriticum*, *D. nihonkaiense* и *D. pacificus* в клинических образцах.

### **Лечение**

Госпитализация больных дифиллоботриозом показана при развитии анемии тяжелой степени. При неосложненном течении заболевания лечение амбулаторное. Для изгнания гельминта назначают празиквантел в таблетках по 600 мг (эффективность лечения составляет 80–100%). Препарат повышает проницаемость клеточных мембран гельминтов для  $Ca^{2+}$ , что ведет к параличу мускулатуры и гибели паразита. Одновременно он также вызывает повреждение эпителия червя, что делает его уязвимым перед иммунной системой и пищеварительными ферментами хозяина. Курс включает прием препарата в течение 1–2 дней. Дозировка для взрослых и детей старше 4 лет составляет 5–10 мг/кг в сутки. Препарат принимают однократно во время еды. Побочные эффекты празиквантела обычно не выражены и не требуют лечения: недомогание, головная боль, головокружение, дискомфорт в области живота с тошнотой или без нее, повышение температуры тела и реже крапивница. Эффективность лечения контролируют проведением копроскопии через 3–6 мес после проведения глистогонной терапии. Противопоказаниями для применения празиквантела являются беременность, возраст больного менее 4 лет. В период кормления грудью рекомендуют прервать его на последующие

72 ч. Альтернативным препаратом, эффективным в лечении дифиллоботриоза, является никлозамид в таблетках по 500 мг (однократная доза 2 г для взрослых и подростков, 1 г для детей старше 6 лет). Суточную дозу принимают однократно. Детям до 6 лет препарат назначают из расчета 50 мг/кг однократно. Таблетки тщательно разжевывают или тщательно измельчают в теплой воде (1 таблетку в 1/4 стакана теплой воды). Перед приемом препарата больному дают 2,0 г натрия гидрокарбоната (питьевой соды). Обычно препарат переносится детьми, подростками и взрослыми хорошо, но возможно развитие побочных реакций (тошнота, аллергические реакции, обострение атопического дерматита). Эффективность лечения составляет 70–95%. Противопоказаниями для приема препарата считают повышенную чувствительность к препарату, беременность, язву желудка и/или двенадцатиперстной кишки и анемию.

При выраженной  $V_{12}$ -дефицитной анемии перед назначением антигельминтной терапии проводят патогенетическое лечение. Для этого ежедневно или через день в течение 3–4 нед внутримышечно вводят цианокобаламин (Витамин  $V_{12}$ \*) по 100–200 мкг на инъекцию. Если у больного с анемией есть проявления фуникулярного миелоза, разовую дозу цианокобаламина повышают до 500–1000 мкг и вводят ежедневно внутримышечно в течение 10 дней, а затем 1–2 раза в неделю до купирования симптомов анемии. После нормализации показателей крови проводят дегельминтизацию перечисленными выше препаратами. Прогноз при современных методах диагностики, лечения и диспансеризации инвазированных широким лентецом, как правило, благоприятный.

Лица, инвазированные лентецом широким, подлежат диспансерному наблюдению в течение 4–6 мес у врача-инфекциониста, терапевта или педиатра. Через 2–3 мес после проведения лечения проводят контрольное исследование кала на яйца гельминтов (2–3 раза с интервалом в 7 дней). Пациента считают выздоровевшим после 2–3 результатов копроовоскопии, и он может быть снят с диспансерного наблюдения. Если у человека, инвазированного широким лентецом, развилась  $V_{12}$ -дефицитная анемия, он подлежит диспансеризации в течение 1 года.

### **Профилактика**

Следует избегать употребления в пищу сырой, слабосоленой либо слабомаринованной, а также недостаточно термически обработанной рыбы. Замораживание рыбы при  $-10^{\circ}\text{C}$  убивает плероцеркоидов в течение 3 ч, также эффективно десятиминутное нагревание при температуре  $45\text{--}46^{\circ}\text{C}$ . Правильное соление и маринование рыбы также быстро убивают плероцеркоидов. При посоле рыбы в домашних условиях рекомендуют использовать 2 кг соли на 10 кг рыбы. При этом продолжительность просола должна быть не менее 2 сут. Вялить рыбу надлежит не менее 3 нед с предварительным 2–3 суточным просаливанием. Замораживание шук весом 450–2500 г при  $-18^{\circ}\text{C}$  вызывает гибель находящихся в них плероцеркоидов на 2–4 день, при  $-6^{\circ}\text{C}$  — в течение 6–7 сут.

Большое значение имеет охрана окружающей среды (рек, озер, пресноводных водоемов, пойменных лугов, населенных мест) от загрязнения фекальными массами. Необходимо запрещать спуск необезвреженных сточных вод в реки и озера, проводить благоустройство отхожих мест в прибрежных селах, обезвреживать фекалии перед сбросом в канализацию хлорной известью или нагреванием. Достоверно установлено, что при упорядочении и совершенствовании работы систем канализации зараженность рыб плероцеркоидами

лентеца широкого значительно уменьшается. Особое значение имеет санитарно-просветительная работа среди населения и особенно среди работников учреждений общественного питания.

Важно периодически проводить массовое гельминтологическое обследование населения эндемичных районов. При выявлении зараженных необходимо срочно провести их дегельминтизацию.

Необходимо отметить, что среди 50 видов, составляющих род *Diphyllobothrium*, помимо лентеца широкого, еще 11 видов способны вызывать спорадические случаи дифиллоботриоза у человека. Их этиологическая значимость весьма различна. Если инвазии, вызванные *D. dendriticum*, *D. nihonkaiense*, *D. pacificum* и *D. Yonagoensis*, можно считать вполне достоверно доказанными, то сообщения о случаях заражения человека *D. alascense*, *D. cameroni*, *D. cordatum*, *D. dalliae*, *D. hiani*, *D. lanceolatum*, *D. orcini*, *D. scotticum* и *D. ursi* требуют более детального уточнения.

#### **Лентец малый, или чаечный (*Diphyllobothrium dendriticum*)**



#### **Лентец япономорский (*Diphyllobothrium nihonkaiense*)**



#### **Лентец тихоокеанский (*Diphyllobothrium pacificum*)**



#### **Возбудитель диплогонопороза (*Diplogonoporus grandis*)**



## Возбудители спарганоза

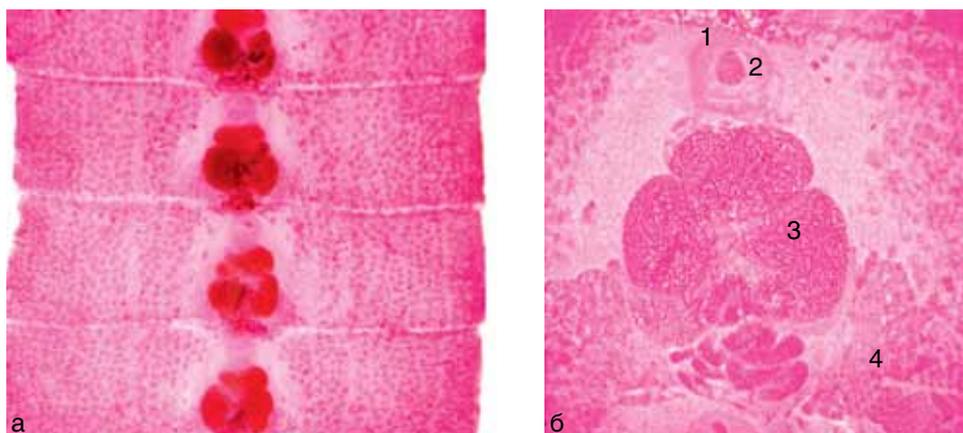
Спарганоз — зоонозный гельминтоз, своеобразие которого состоит в том, что его возбудителями являются не взрослые особи, а их личинки — плероцеркоиды — дифиллоботрииды рода *Spirometra*. Первый случай инвазии у человека был выявлен П. Мэнсоном (1881) в Амое (Китай). После изучения находки Мэнсон обоснованно посчитал обнаруженного гельминта одной из личиночных стадий дифиллоботриид. Как уже нередко бывало в гельминтологии, «свежеобнаруженный» червь несколько раз менял свое название, пока не оказался в составе рода *Sparganum* (от греч. *sparganōs* — «лента»). В течение нескольких десятилетий этот род, созданный К. Дизингом (1854), использовался как своего рода «хранилище» для ювенильных форм дифиллоботриид, взрослые особи которых были на тот момент неизвестны. И только в конце 30-х гг. И. Мюллер реклассифицировал *Sparganum mansonii* в составе рода *Spirometra*. В 1935 г. была описана *S. mansonioides*, первый случай заражения человека которой на территории США был зафиксирован еще в 1914 г. Есть также данные, указывающие на подобный факт в 1908 г. В настоящее время в его состав включены *S. mansonii*, *S. mansonioides*, *S. erinacei-europei*, *S. ranarum*, *S. decipiens*, *S. houghtoni* и *S. proliferum*. Вызываемое ими заболевание, известное как спарганоз, регистрируют практически повсеместно, но с очень разной частотой. Отдельные случаи отмечают на Юго-Востоке США, в Японии, Австралии, Белоруссии, на Севере, в Центральной части России и на Дальнем Востоке. Более часто инвазии человека встречаются в Китае, Корее, в странах Юго-Восточной Азии, Восточной Африки и Латинской Америки. Следует отметить, что ареал распространения спарганоза среди животных гораздо шире и включает практически всю территорию Земли. Основными хозяевами спирометра выступают кошки, собаки, волки, лисицы, медведи, кабаны (реже свиньи) и изредка травоядные. Иногда в жизненный цикл паразита включаются дополнительные хозяева, к числу которых относят лягушек и змей.

Длина взрослых особей составляет в среднем 30–60 см в длину и 5–7 мм в ширину. Но в организме крупных хозяев паразиты могут достигать 1,5 м в длину и 1–1,3 см в ширину (рис. 5.14).



Рис. 5.14. Взрослая особь *S. mansonii*

Тело гельминтов беловато-желтого или розоватого цвета, что обусловлено способностью абсорбировать значительные количества витамина В<sub>12</sub>. Головка диаметром 0,2–0,5 мм слегка приплюснута и на ее боковых поверхностях расположена пара неглубоких, но широких ботрий около 1–1,2 мм длиной. Вслед за головкой расположена четко видимая узкая шейка. Затем стробила значительно увеличивает в ширину, а края проглоттид становятся зубчато изрезанными. В каждой проглоттиде хорошо различима петлистая матка, расположенная по центру. Там же, на его вентральной части, открывается маточное отверстие и половой атриум. Матка состоит из двух отделов: переднего, состоящего из больших петель, и заднего, петли которого значительно уже (рис. 5.15).



**Рис. 5.15.** Зрелые проглоттиды спирометры (а) и отдельный проглоттид под увеличением (б): 1 — циррус; 2 — половая пора; 3 — матка; 4 — яичник

Передний отдел матки в проглоттидах *S. mansonioides* образует характерную U-образную петлю, заполненную яйцами, что сразу отличает их от члеников *S. erinacei-europei*. Выделение яиц происходит permanently, до полного запускания зрелых проглоттид. Концевые проглоттиды не отрываются, а постепенно стареют, деградируют и отпадают от стробилы в виде коротких цепочек либо разрушаются в кишечнике основного хозяина. Яйца овальные, желтовато-коричневого цвета и на одном их полюсов снабжены крышечкой, что делает их немного похожими на яйца трематод. Их размеры составляют в среднем 0,06 мм в длину и 0,036 мм в ширину (рис. 5.16).



**Рис. 5.16.** Яйцо спирометры

Жизненный цикл гельминта принципиально не отличается от такового у прочих дифиллоботриид. С испражнениями основного хозяина выделяются незембрионированные яйца, и после попадания в воду им требуется некоторое время, чтобы в них созрели онкосферы, вооруженные шестью крючьями. Первыми промежуточными хозяевами выступают мелкие планктонные рачки-копеподы, чаще всего циклопы (*Cyclops*, *Mesocyclops*), в организме которых формируются процеркоиды. Ими питаются вторые промежуточные хозяева — различные земноводные и пресмыкающиеся, в организме которых происходит превращение процеркоидов в плероцеркоиды. Внешне они выглядят как небольшие белые червячки с плотным, складчатым телом, длина которых варьирует в пределах 1–4 см. Передний конец тела (будущий сколекс) снабжен двумя ботриями и ввернут внутрь тела плероцеркоида. Основными хозяевами спирометр являются самые разнообразные плотоядные, преимущественно представители семейств кошачьих (*Felidae*) и псовых (*Canidae*), реже травоядные, в организме которых

гельминт паразитирует в тонкой кишке. После попадания плероцеркоида в кишечник окончательного хозяина он прикрепляется к слизистой оболочке, быстро вырастает до 10 см в длину и за 10–30 сут созревает во взрослую особь.

Заражение человека происходит при употреблении в пищу сырых или не прошедших достаточную термическую обработку лягушек и змей. Также в организм человека личинки паразита могут проникать при случайном заглатывании циклопов или дафний (промежуточных хозяев дифиллоботриид) во время купания. В Восточной Африке инвазирование происходит при употреблении в пищу плохо термически обработанного или провяленного мяса травоядных животных, инвазированных плероцеркоидами паразита. Другим способом заражения человека считают проникновение в организм человека через поврежденные кожные покровы и слизистые оболочки. Подобные случаи отмечены у охотников и мясников. Тем не менее риск инвазий существует даже для вегетарианцев, поскольку известны случаи заражения им при заглатывании вместе с водой рачков-дафний и циклопов, широко распространенных по всему миру. Достаточно курьезные случаи инвазий человека также связаны с существующей в традиционной медицине Китая и стран Юго-Восточной Азии методикой лечения хронических язв и ран прикладыванием к ним мяса змей и лягушек. Таким образом, в жизненном цикле спирометра человек является случайным хозяином, в организме которого гельминты способны его завершить.

### **Патогенез поражений**

При фекально-оральном пути заражения плероцеркоид проникает в стенку кишечника, вызывая развитие висцерального спарганоза, либо мигрирует в мышцы или подкожную клетчатку. В ответ на проникновение развивается воспалительный ответ, и вокруг паразита формируется соединительнотканная капсула, и место его локализации выглядит как небольшой узелок. При этом происходит постоянное сдавливание окружающих тканей, сосудов, нервов, что приводит к развитию дистрофических и некротических процессов. Кроме того, метаболиты гельминта проявляют сенсибилизирующее действие. Довольно частыми проявлениями спарганоза бывают поражения глаз. В подобных ситуациях паразит может заселяться в конъюнктиву, глазницу и жировую клетчатку век, что вызывает соответствующую симптоматику. Наиболее тяжелой формой инвазии является церебральный спарганоз с локализацией паразита в головном мозге человека, где вокруг личинок формируются гранулемы, сдавливающие прилежащие участки мозга. Особого внимания заслуживают, по счастью, редкие случаи инвазий *S. proliferum*, так как его особенность — способность к почкованию наподобие эхинококка с образованием нескольких дочерних особей, морфологически связанных с материнской. Пролиферативный спарганоз проявляется миграцией паразитов в подкожную клетчатку бедер, плеч, шеи и других участков кожи, а также в легкие и органы брюшной полости. Со временем паразит погибает, и узелки превращаются в язвы.

### **Клинические проявления**

На начальных этапах заболевание проходит бессимптомно, однако затем появляется выраженная болезненная воспалительная реакция в тканях окружающих паразита. Обычно первые симптомы появляются в течение нескольких месяцев после заражения, но у некоторых пациентов они могут возникнуть

спустя десятилетия после заражения. ЦНС вовлекается в процесс при спарганозе сравнительно часто, однако механизм диссеминации паразита неизвестен. Поражения мозга чаще развиваются у взрослых в возрасте 20–50 лет. Наиболее часто в процесс вовлекаются лобно-теменные доли и лишь в некоторых мозжечок. Для церебрального спарганоза характерны слабость, ригидность затылочных мышц, повышение сухожильных рефлексов; лихорадка; парестезия; неврозы; медленно прогрессирующие гемипарезы и нарушения сознания. Также типичны судороги и головная боль. Иногда наблюдают кровоизлияние в мозг.

Окулярный спарганоз проявляется выраженной воспалительной реакцией конъюнктивы с периорбитальным отеком, слезотечением, резкими болями, гиперемией. Далее внутри конъюнктивы образуется узел, содержащий личинку паразита. Паразит может мигрировать из конъюнктивы в периорбитальные ткани, вызывая сильнейшее воспаление с развитием экзофтальма и лагофтальма. Нередко гельминты поселяются в жировой клетчатке век, что приводит к их отеку, зуду и высыпанию на веках. Подвижность век резко ухудшается, со временем они могут полностью закрыть глаз.

Пролиферативный спарганоз, вызываемый *S. proliferum*, начинается с появления подкожной опухоли на бедре, плече или шее, с последующим распространением паразита на другие участки кожи, мышц и внутренние органы (легкие, мозг). Узелки могут вскрываться с образованием язв. Инфекция прогрессирует в течение 5–25 лет и приводит к летальному исходу (100% зарегистрированных случаев заканчивается смертью пациента).

### **Диагностика**

Заболевание необходимо дифференцировать с нейроцистицеркозом, туберкулезом, грибковым или бактериальным абсцессами и неоплазиями. Эозинофилия в периферической крови весьма характерна для спарганоза и может быть выраженной даже при поверхностной инфекции. Поражения, локализованные в тканях, распознают после обнаружения и идентификации личинок спирометр в биоптатах. От цистицерков они отличаются отсутствием пузыря как такового, крючьев или присосок на головке и полостей в теле. При диагностике церебрального спарганоза рекомендовано проведение МРТ или КТ. При нейровизуализации выявляют отек, дегенерацию белого вещества и атрофию коры. У некоторых больных можно наблюдать ходы в тканях мозга, сделанные мигрирующими личинками. **Изменения размера или местоположения узелков свидетельствуют о том, что сохраняет жизнеспособность и необходимо хирургическое вмешательство.** Важное диагностическое значение имеют иммунологические тесты. Следует помнить, что антитела к антигенам паразита могут перекрестно реагировать с антигенами других цестод, циркулирующих в эндемичных по спарганозу зонах. Колориметрический ИФА, выявляющий IgG *S. mansoni*, проявляет 97% специфичность и применяется у пациентов с потенциально перекрестно реагирующими паразитарными коинфекциями.

### **Лечение**

Включает хирургическое извлечение паразита и проведение глистогонной терапии. Наиболее эффективным методом при любой форме спарганоза (в том числе и в ЦНС) является хирургическое удаление личинок. Его следует сочетать с противопаразитарной терапией. Препаратами выбора являются

празиквантел, албендазол и мебендазол. Празиквантел назначают в суммарной дозе 120–150 мг/кг внутрь курсом в 2 дня. Следует помнить, что взрослые гельминты резистентны к препарату. Необходимо отметить, что хирургическое лечение пролиферативного спарганоза обычно бывает неэффективным.

### **Профилактика**

В эндемичных по спарганозу районах население должно быть информировано о недопустимости употребления питьевой воды из природных источников. Важно ограничивать употребление любого мяса или рыбы, не прошедших адекватной термической обработки. Следует воздерживаться от употребления в пищу змей или лягушек, даже при желании приобщиться к культурным традициям экзотических стран. Не менее важным фактором предупреждения спарганоза считают соблюдение правил личной гигиены.

## **5.2. ПОДКЛАСС *CYCLOPHYLLIDEA*, ИЛИ ЦЕПНИ**

Самый богатый видами подкласс, образованный видами, паразитирующими у птиц и млекопитающих. Жизненный цикл протекает со сменой промежуточного и окончательного хозяев. Для одних видов роль промежуточных хозяев выполняют беспозвоночные, главным образом ракообразные и насекомые, для других — различные позвоночные животные. Для некоторых цестод промежуточным хозяином может быть человек. В подобных ситуациях источником заболеваний, часто очень серьезных, являются личинки паразитов. Строение цепней отличает наличие на сколексе присосок и иногда хоботка, часто вооруженного одним или двумя рядами хитиноидных крючьев. Также имеются особенности в строении репродуктивной системы. В отличие от псевдофиллид, число семенников у них может варьировать в пределах от 1–3 до 10 000. Семязвергательный канал открывается не на дне полового атриума, которого нет, а на вершине полового сосочка, расположенного сбоку, по краю членика. Яичник один, обычно разделенный на две ячеистые части (лопасти), соединенные между собой. Обычно он располагается близ заднего края членика. От него отходит яйцевод, принимающий в себя трубковидное влагалище и протоки желточников. Желточники компактные, расположены у заднего края членика, позади яичника. Перед яичником лежит тельце Мелиса. Матка замкнутая и не имеет наружного отверстия, что характерно для цепней. Чаще всего она имеет мешковидную форму. Трубка влагалища начинается от полового отверстия на дне половой клоаки на вершине полового сосочка. Таким образом, каждая проглоттида имеет два половых отверстия: в одно открывается семязвергательный канал, в другое — отверстие влагалища, а не три, что характерно для псевдофиллид. Яйца, скапливающиеся в матке, выходят наружу не через специальное отверстие, имеющееся у псевдофиллид, а при разрыве стенок членика.

### **5.2.1. Семейство *Taeniidae***

Наиболее крупное семейство паразитических ленточных червей в отряде *Cyclophyllidea*. Все его представители являются биогельминтами, и их жизненный цикл не связан с водой и реализуется исключительно в наземных хозяе-

вах. Поэтому их яйца долго сохраняют свою инвазионность во внешней среде (в почве, фекалиях, среди растительного детрита). Для большинства из них характерны ди- и триксенные жизненные циклы с развитием нескольких личиночных стадий с обязательным образованием онкосфер и финн.

Семейство включает множество видов, имеющих ветеринарное и медицинское значение, в том числе *Taenia solium* (свиной цепень), *Taenia saginata* (бычий цепень) и *Echinococcus granulosus* (эхинококк). Очевидно, что о существовании цепней человек узнал в доисторические времена, с удивлением обнаруживая членики паразитов на своем теле и в испражнениях. Одно из первых письменных упоминаний цепней находится в папирусе Эберса (около 1550 г. до н.э.), и, скорее всего, в нем речь идет о бычьем цепне, так как, согласно Геродоту, древние египтяне не ели свинину. Древние греки, включая Гиппократ, Аристотеля и Теофраста, приводили описания цепней, называя их *ελμινξ πλατεα* (*helmins platea* – «плоский червь»), а также *τανια* или *ταενια* (*taenia* – «лента» или «тесемка»). При этом Теофраст указывал, что эти черви заражают только различные народности: египтян, арабов и армян, но не фракийцев и фригийцев, а среди греков – фиванцев и беотийцев, но не афинян. Римлянам они были известны под названием *lumbricus latus* – «широкий червь», о чем писали Авл Корнелий Цельс, Плиний Старший и Клавдий Гален. Аналогичные сведения приведены в древних индийских и китайских источниках. Разумеется, в то время никто не имел никаких представлений ни о происхождении этих червей, ни о путях заражения человека. Гиппократ, Аристотель и Гален относили их к животным, тогда как Аэций и Павел Эгинский считали их трансформированными участками слизистой оболочки кишечника. Некоторые арабские авторы, например, Серапион Старший (Яхья бен Серапи), в VIII в. н.э. считал проглотицы отдельными животными. Их называли *cucurbitini*, (от лат. *cucurbita* – тыква) и, возможно, не только потому, что членики напоминали семя тыквы, но и потому, что семена тыквы были одними из первых доступных глистогонных средств. При этом многие арабские авторы полагали, что сам ленточный червь является не более чем мембраной, образованной кишечником для хранения этих «кукурбитини». Несколько более вперед продвинулся ибн Сина, считавший, что они и ленточные черви являются разными существами. Длительное время господствовало мнение, что большие размеры наиболее известных представителей семейства определяют возможность паразитирования в организме хозяина только одного червя, что в сочетании с их гермафродитным способом размножения, не требующим поиска партнера для продолжения рода, послужило основанием для еще одного их названия – солитеры (от франц. *le Solitaire* – одинокий).

В настоящее время установлено, что 13 видов тениид могут паразитировать в организме человека. При этом для 6 видов он является окончательным, а для 9 видов промежуточным хозяином. Разумеется, распространенность этих инвазий и их значимость совершенно различна, и ниже будут рассмотрены лишь виды, представляющие серьезную проблему для здравоохранения.

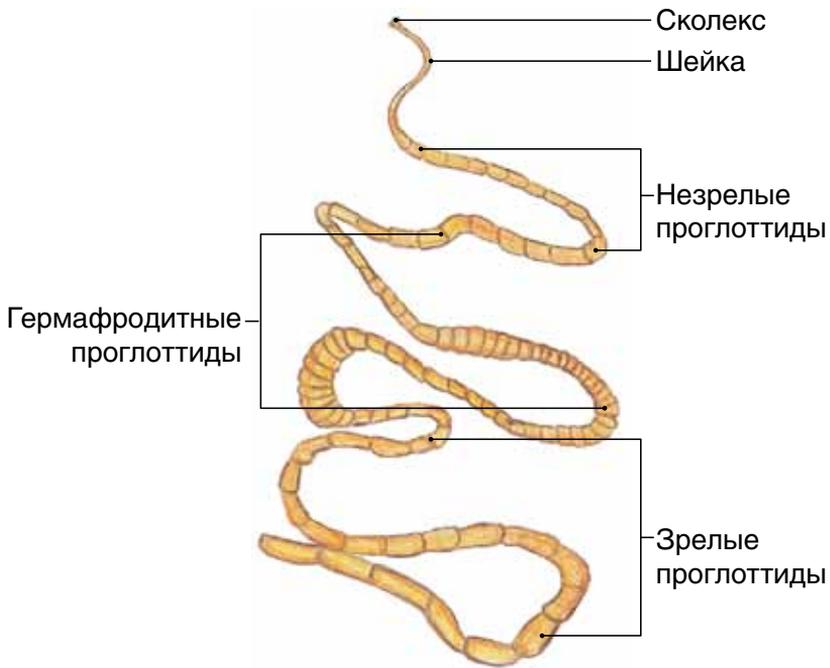
### **Бычий цепень (*Taenia saginata*)**

Проблема дифференцирования трех наиболее распространенных видов цестод (*T. saginata*, *T. solium* и *Diphyllobothrium latum*) оставалась нерешенной

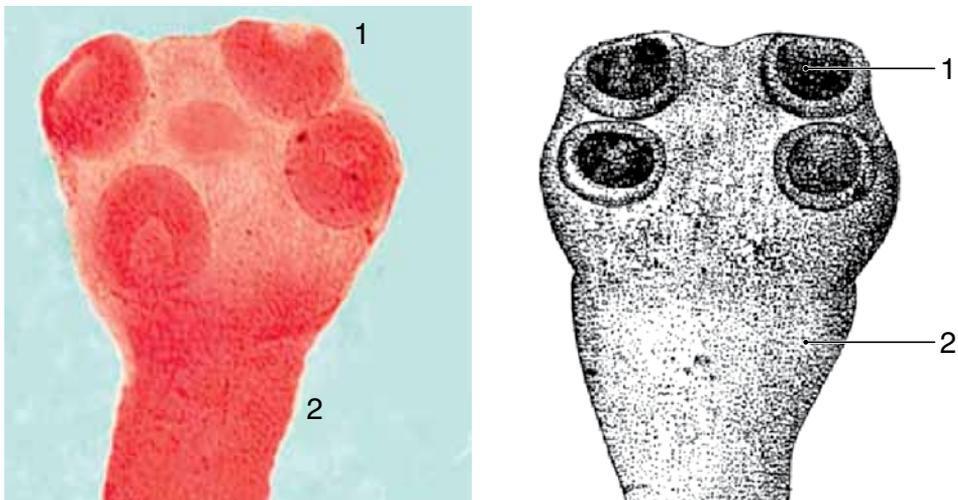
на протяжении многих столетий. Поскольку в то время распознать различия в строении их сколексов было невозможно в силу недоступности головки червей, то дифференцировку проводили, основываясь на различиях в размерах и строении проглоттид, а также расположении генитальной поры (правда, тогда их рассматривали то как ротовые отверстия, то как дыхательные). Тем не менее это дало свои плоды, и в XVII в. как самостоятельный вид стали распознавать лентеца широкого (*D. latum*). Ключ к этой разгадке нашел англичанин Эдвард Тайсон (1688), обнаруживший головки паразитов, различавшиеся по своему строению. Несколькими годами позже Франческо Реди, независимо от него, описал различия в строении головок ленточных червей, обнаруженных у собак и кошек. В 1700 г. парижскому врачу Николаю Андри де Буарегару удалось впервые выделить сколекс гельминта (это был бычий цепень) от больного человека, и он дал его описание и зарисовал головку и стробилу червя, которого он назвал *T. solium*, или «лентецом без шипов» (*Taenia sans epine*). Имя гельминту он заимствовал у Арнальдо из Виллановы — автора знаменитого «Салернского кодекса здоровья» (1300), описавшего строение стробилы некой цестоды. Но и тут не обошлось без курьезов, поскольку он писал, что оно обусловлено тем, что в организме человека обитает только один червь (от лат. *solus* — «единичный, одинокий»). Почти 190 лет спустя Р. Лейкарт оспорил этимологию этого названия, сославшись на то, что на латыни *solium* означает «сиденье» или «трон». И пояснил свое толкование этимологии названия тем, что членики червя выходили из «седалища» хозяина (что на латыни также обозначают как *solium*), восседавшего на «сиденье», то есть стульчаке (*solium*). В попытках систематизировать гельминта это ошибочное наименование позднее использовали Антонио Валлиснери, Шарль Боннэ, Карл Линней и Петер Симон Паллас, и только Йоханесс Гезе (1782) разделил цепней, паразитирующих у человека, на два вида. Правда, он назвал бычьего цепня *T. cucurbitina* (что делал до него Паллас), подразделив его на подвиды *grandis* и *saginata*, указав, что один представлен большими и толстыми червями, а другой — более уплощенными и прозрачными. В 1852 г. Фридрих Кухенмайстер поставил окончательную точку в этом вопросе, четко разделив два вида гельминтов. Основные этапы жизненного цикла бычьего цепня были окончательно установлены Рудольфом Лейкартом, также предложившим оставить для него видовое название, данное Йоханессом Гезе — *saginata* (от лат. «упитанный»). Следует отметить, что и после этого дискуссия о правильном названии гельминта продолжалась длительное время и многие авторы считали более правильным называть бычьего цепня *Taeniarhynchus saginatus*, что нашло отражение в отечественной практике. Но в современных классификациях утвердилось наименование *Taenia saginata*, а второе название рассматривают как синоним.

Бычий цепень является одним из самых крупных гельминтов, паразитирующих у человека. Его длина может достигать 15 и даже 18 м, хотя обычно она не превышает 6–7 м. Живой червь белого цвета и состоит из головки, шейки и тела (стробилы), образованного 1000–1500 члеников акраспедотного типа (рис. 5.17). Небольшая (1–2 см) головка, в поперечном сечении напоминающая квадрат, снабжена четырьмя присосками диаметром 0,8 мм, которыми червь прикрепляется к стенкам кишечника. Хоботок и крючья отсутствуют, поэтому

его также называют невооруженным цепнем. На месте хоботка определяют образование, внешне напоминающее присоску. Иногда головка может быть резко пигментирована (рис. 5.18).

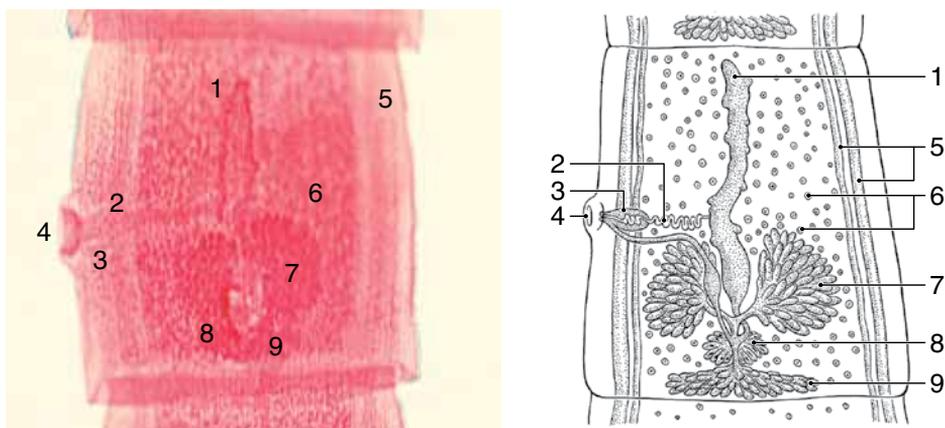


**Рис. 5.17.** Схема строения бычьего (а) и свиного (б) цепней: 1 — сколекс; 2 — шейка; 3 — стробила



**Рис. 5.18.** Сколекс бычьего цепня: 1 — присоски; 2 — шейка

Шейка гельминта нерасчлененная и короткая, примерно в 2 раза тоньше головки и отделяет последнюю от остальной части тела. Она является зоной роста червя и постоянно удлиняется. При этом от нее отшнуровываются новые проглоттиды (членики), вместе образующие стробилу паразита. Молодые членики небольшие (16 мм в длину) и имеют слегка вытянутую квадратную форму, по направлению к дистальной части тела червя их размеры постепенно возрастают. Приблизительно с двухсотой проглоттиды в них начинают закладываться половые органы. Подобные членики имеют почти квадратную форму и называются гермафродитными (рис. 5.19).

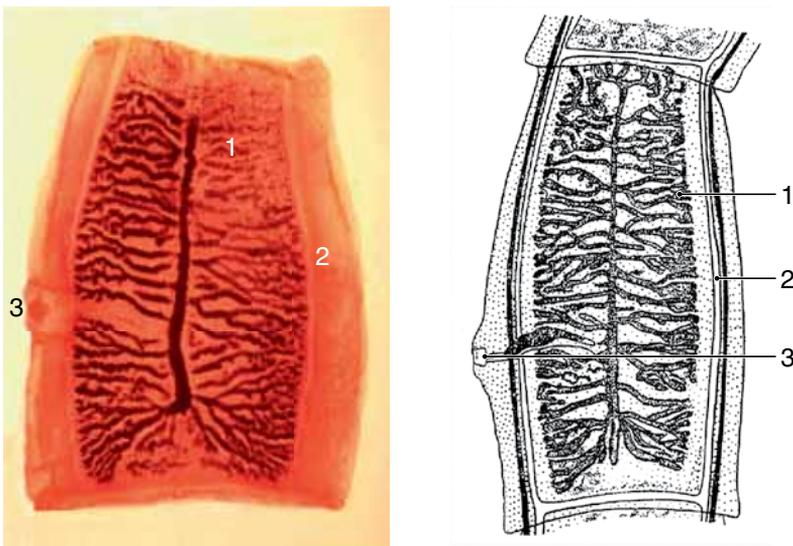


**Рис. 5.19.** Гермафродитная проглоттида бычьего цепня: 1 — матка; 2 — семенной пузырек; 3 — бурса цирруса; 4 — половая клоака на половом сосочке; 5 — продольный экскреторный канал; 6 — семенники; 7 — яичник; 8 — тельце Мелиса; 9 — желточник

Сначала формируется мужской, а потом женский половой аппарат. Семенники имеют форму пузырьков, разбросанных в паренхиме членика, и их число превышает тысячу. От каждого из них отходят семенные канальцы, различимые только при заполнении их сперматозоидами. Семенные канальцы впадают в извитой семяпровод, открывающийся в циррус. Последний расположен в сумке цирруса, откуда он может выпячиваться. Мужское половое отверстие открывается в половую клоаку, расположенную на вершине полового сосочка, расположенного сбоку, по краю членика. Яичник парный, состоит из двух долей (лопастей), связанных перемычкой, от которой начинается яйцевод. Яичник имеет ячеистую структуру и расположен ближе к заднему краю членика. Выше него расположено тельце Мелиса. От яичника отходит проток яйцевода, принимающий трубку влагалища, протоки желточника и тельца Мелиса. Желточник компактный, расположен позади, у заднего края членика. После того как трубка яйцевода соединяется с протоком оотипа, она загибается кпереди и впадает в расширенный семяприемник. Сперматозоиды проникают в семяприемник по длинному участку яйцевода, образующему влагалище. Оно открывается женским половым отверстием на дне половой клоаки на вершине полового сосочка. В оотипе яйца, оплодотворенные в семяприемнике, получают из желточников желточный материал и покрываются скорлупой, затем

по короткому протоку попадают в матку. Последняя расположена по медиальной линии членика, ее форма и число ответвлений меняются по мере заполнения яйцами и созревания членика. В гермафродитных члениках она имеет вид простой трубки, расположенной посередине членика. Половые сосочки неправильно чередуются по боковой стороне члеников. При оплодотворении тело червя изгибается и проглоттиды соприкасаются. У бычьего цепня чаще всего спаривание происходит между разными члениками одного червя, так как в организме окончательного хозяина обычно паразитирует одна особь. Если в кишечнике присутствуют две или более особей, то членик одной особи оплодотворяет членик другой. В редких случаях оплодотворение может произойти в пределах одной проглоттиды.

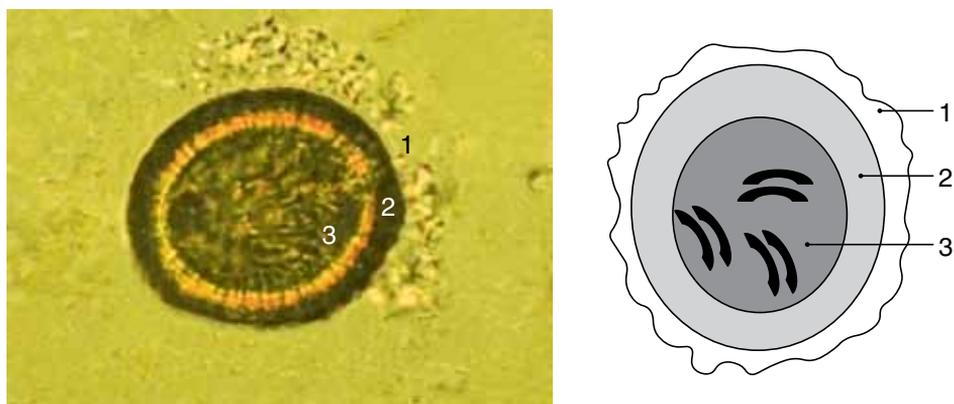
Зрелые проглоттиды достигают 20–30 мм в длину и 7–12 мм в ширину. В члениках, расположенных в дистальном конце стробилы, атрофируются семенники и яичники, но и сильно увеличивается в размерах и разветвляется матка, в которой накапливаются оплодотворенные яйца. Количество боковых ответвлений с каждой стороны среднего ствола матки в зрелой проглоттиде варьирует в пределах 17–36 (обычно 32). Матка заполнена яйцами, число которых составляет в среднем 150–180 штук. Развитие эмбрионов происходит во время их пребывания в матке. Всего же в зрелой проглоттиде находится 50 000–80 000 яиц. Другими словами, если проксимальные к головке проглоттиды имеют собственную пищеварительную систему, то по мере удаления от головки они превращаются в «контейнеры» для яиц (рис. 5.20).



**Рис. 5.20.** Зрелая проглоттида бычьего цепня: 1 — ветви матки; 2 — продольный экскреторный канал; 3 — половая клоака на половом бугорке

Такие проглоттиды имеют прямоугольную форму, но при сокращении мышц они на выходе становятся округлыми и напоминают по форме семена тыквы. Зрелые членики отрываются от заднего конца стробилы поодиночке,

при этом обнажаются концы слепых ветвей матки. Мышечные сокращения могут выдавливать яйца из основного ствола матки и перемещать в ее концевые ветви, подходящие к переднему краю членика. В результате яйца получают выход наружу и попадают в испражнения. Именно поэтому иногда в испражнениях можно наблюдать «пустые» проглоттиды, в которых не осталось яиц. Поскольку основная функция зрелых члеников состоит в рассеивании яиц, то они также способны к самостоятельному движению и выползают из заднепроходного отверстия. В сутки от тела одного червя может отделяться до 26–38 проглоттид (в среднем 6–8), но они выходят не каждый день. Обычно это происходит 6–12 раз в месяц и чаще во второй половине дня (от 15 до 20 ч). Тем не менее только один червь, паразитирующий в кишечнике человека, теоретически может выделять в сутки до 400 000 яиц. При этом число активно выползающих проглоттид в среднем в 3 раза меньше общего количества члеников, высвобождающихся с испражнениями. Отделение зрелых проглоттид начинается по достижении гельминтом трехмесячного возраста, когда длина его составляет примерно 6–7 м. Попав во внешнюю среду проглоттиды разрушаются, высвобождая яйца. Яйца бычьего цепня шаровидные или слегка овальные, 0,03–0,040 мм в длину, 0,02–0,03 мм в ширину и имеют 2 оболочки (рис. 5.21).

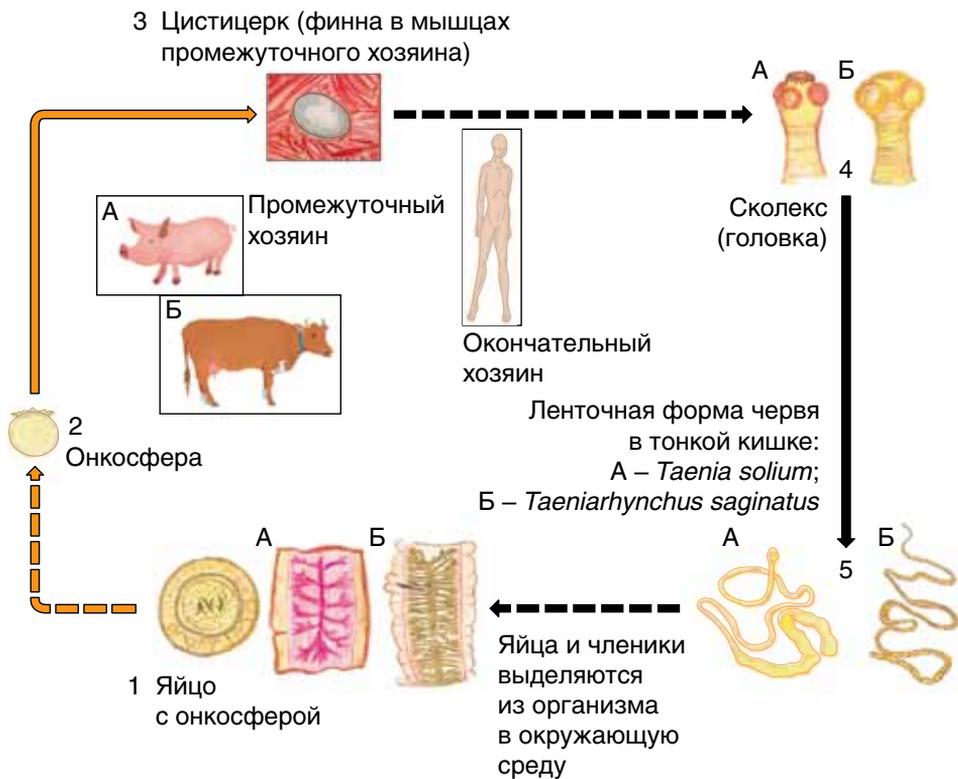


**Рис. 5.21.** Эмбрионированное яйцо бычьего цепня: 1 — яйцевая оболочка; 2 — внутренняя оболочка; 3 — онкосфера с крючьями

Нежная по структуре наружная эмбриональная оболочка плотно охватывает яйцо. Внутренняя радиально исчерченная оболочка буроватого цвета непосредственно защищает онкосферу. У яиц есть нитевидные отростки, называемые фибриллами. В каждом яйце заключена онкосфера, снабженная шестью крючьями. Для реализации жизненного цикла яйцо должно быть заглочено коровой или каким-либо другим травоядным. Вероятность такого «счастливого случая» чрезвычайно мала, что компенсирует огромная плодовитость гельминта. Принимая во внимание то, что продолжительность жизни бычьего цепня составляет более десяти лет, за этот период червь производит десятки миллиардов яиц. Многие членики, выделенные с фекалиями на землю, пере-

мещаются по ней, по траве и пр. и загрязняют их яйцами. С эпидемиологической точки зрения, очень важно также, что при отсутствии лечения продолжительность жизни цепня бычьего в кишечнике основного хозяина (включая человека) может достигать многих лет (иногда с детства до преклонных лет), и он почти всю жизнь является источником инвазии. Онкосферы бычьего цепня достаточно устойчивы во внешней среде и выдерживают замораживание, но погибают при температурах, превышающих 37 °С. Также они лабильны к ультрафиолетовому излучению и быстро погибают под действием прямого солнечного света.

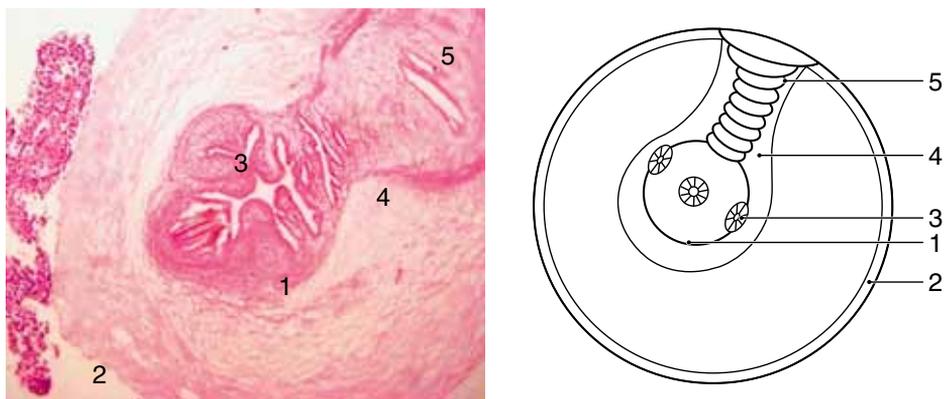
Промежуточными хозяевами выступает крупный рогатый скот и другие травоядные (буйволы, яки, зебу), заражающиеся при поедании загрязненных травы и сена либо испражнений больного скота или же человека (рис. 5.22).



**Рис. 5.22.** Жизненные циклы бычьего и свиного цепней

Под действием желудочного сока оболочка яиц разрушается, и из них высвобождаются онкосферы. С помощью секрета желез проникновения они внедряются в стенку кишки, диссеминируют с кровотоком и лимфотокном и оседают в межмышечной соединительной ткани скелетной мускулатуры, в сердце, языке, реже в других внутренних органах (например, в глазных яблоках, а у северных оленей обычно под оболочками головного мозга). Там они теряют

крючья и образуют финны, или цистицерки, имеющие вид серовато-белых пузырьков поперечно-овальной формы 5–15 мм в длину и 3–8 мм в ширину. Сквозь наружную оболочку просвечивает свернутый внутрь наподобие пальца перчатки крупный сколекс белого цвета. Для полного формирования цистицерка в организме промежуточного хозяина обычно требуется в среднем 4,5 мес (рис. 5.23). Продолжительность жизни цистицерков составляет 5–6 лет (выживаемость в головном мозге выше), в дальнейшем они начинают отмирать. Стенка и содержащаяся в пузырьке жидкость становятся мутными, шейка и сколекс желтеют, финны сморщиваются и петрифицируются.



**Рис. 5.23.** Финна бычьего цепня: 1 — сколекс; 2 — стенка финны; 3 — присоска; 4 — шейка; 5 — зачатки проглоттид

Человек, как окончательный хозяин, заражается при употреблении в пищу мяса крупного рогатого скота и головного мозга северных оленей, зараженных жизнеспособными цистицерками. Обычно это происходит при употреблении в пищу сырого или недостаточно термически обработанного мяса и мясopодуkтов (например, при неkвалифициpованном пригoтoвлении бифштекса «пoтaтaрски» либо «говядины Веллингтон»). В желудке человека головка выворачивается из финны, позднее сама финна переваривается, а головка доходит до кишечника и присасывается к нему. Затем постепенно начинают формироваться членики нового взрослого червя, начинающие по мере созревания продуцировать яйца. Обычно у взрослых лиц паразитируют 1–2 червя. Отхождение зрелых проглоттид обычно начинается через 90–95 дней после заражения, а его темп составляет 6–8 члеников в сутки.

Заражение бычьим цепнем человека распространены повсеместно, наиболее широко — в Западной, Экваториальной и Южной Африке, на Ближнем Востоке, в Средней Азии, в Монголии и Китае, в странах Южной Америки и Австралии. Всего, по оценкам ВОЗ, в мире бычьим цепнем инвазировано не менее 200 млн человек. На территории РФ высокую заболеваемость регистрируют в Ямало-Ненецком автономном округе, Чеченской Республике, Республиках Алтай, Коми, Дагестан и др. В указанных регионах частота инвазий варьирует в пределах 1,1–10 и выше случаев на 100 тыс. населения. Помимо этих регио-

нов тениаринхоз с определенной частотой отмечают в Удмуртии, Республиках Марий Эл, Саха (Якутия) и Тыва, Пермском, Красноярском и Краснодарском краях, Новосибирской и Оренбургской областях. На других территориях РФ регистрируют единичные случаи тениаринхоза с низким уровнем заболеваемости по региону. Во многом распространению инвазий способствует ненадлежащий ветеринарный надзор за поголовьем домашнего скота, в результате чего в некоторых местах бычий цепень — доминирующий паразит, например, в Иркутской области и в Армении.

### **Патогенез поражений**

Основные патологические процессы обусловлены механическим воздействием головки и стробилы червя на стенку кишки и токсическими эффектами метаболитами гельминта. Прикрепляясь присосками к кишечной стенке, он сдавливает и ущемляет слизистую оболочку, что приводит к нарушению кровообращения и появлению множественных геморрагий. Позднее к ним присоединяются эозинофильные инфильтраты. Иногда стробила бычьего цепня может затруднять перемещение пищевых масс или полностью закупоривать просвет кишечника. Сокращения стробилы и активно продвигающиеся членики механически раздражают нервные окончания в стенке кишки, что приводит к увеличению моторики кишечника вплоть до спастических сокращений, а также нарушениям его секреторной функции. Продвижение члеников через заслонку Баугина провоцирует выраженный болевой синдром, напоминая боли при аппендиците. Метаболиты гельминта оказывают токсическое влияние на органы эндокринной системы (надпочечники и щитовидную железу), наиболее выраженное у детей. Значительное потребление питательных веществ в процессе жизнедеятельности червя становится причиной их дефицита у инвазированного, что проявляется чувством голода и булимией. Кроме того, нередко инвазии становятся причиной авитаминозов, вызванных активным поглощением витаминов С, В<sub>1</sub>, А и Е. Указанное может приводить к задержке физического и умственного развития ребенка. Периодическое выползание члеников из заднего прохода и их передвижение оказывает выраженное угнетающее влияние на психику больного.

### **Клинические проявления**

Нередко паразитирование протекает без каких-либо специфических признаков, и в целом симптоматика кишечных инвазий, вызванных наиболее распространенными тениидами (*T. saginata*, *T. solium* и *T. asiatica*), не имеет особых отличий. Наиболее распространенной жалобой считают дискомфорт при прохождении проглоттид. У 98% больных при активном отхождении члеников возникают ощущения ползания, зуда в области ануса. Жалобы на приступообразные боли в животе, тошноту и позывы к рвоте, слабость, повышенную возбудимость отмечают реже. Боли в животе и тошнота чаще беспокоят по утрам и обычно уменьшаются при употреблении небольшого количества пищи. Симптомы у детей более выражены, чем у взрослых, и включают рвоту, диарею, лихорадку, потерю веса и раздражительность, нарушение (снижение или повышение) аппетита. Аллергические проявления в виде уртикарий отмечают у незначительного числа пациентов. В некоторых случаях инвазии

сопровождает анемию нормохромного или гипохромного характера. Больные могут жаловаться на неприятные ощущения в области сердца, сердцебиение, одышку, шум в ушах, мелькание мурашек перед глазами, носовые кровотечения. У детей они протекают тяжелее, чем у взрослых, и часто сопровождаются общетоксическими симптомами (слабостью, повышенной утомляемостью, снижением работоспособности), неустойчивым стулом (запор сменяется диареей), метеоризмом, гиперсаливацией на фоне снижения или отсутствия аппетита. Часто отмечают непостоянные схваткообразные боли в животе в разных отделах: около пупка, по ходу тонкой кишки, в эпигастральной области, в области проекции двенадцатиперстной кишки, желчного пузыря и аппендикса. Также нередки астеноневротические проявления: повышенная раздражительность, головная боль, обмороки, нарушения сна. У части больных возможны хирургические осложнения: динамическая кишечная непроходимость при множественной инвазии, перитонеальные абсцессы, холецистит, аппендицит. В литературе описаны случаи закупорки желчных протоков, протоков поджелудочной железы и рост ленточного червя в эктопических местах (например, в среднем ухе, аденоидной ткани, полости матки). Легкую эозинофилию (5–15%) отмечают у 5–45% пациентов. Существуют сообщения, что иногда может развиваться симптоматика характерная для болезни Крона.

### **Диагностика**

Как правило, распознавание инвазии не представляет затруднений, поскольку обычно сам больной указывает на активное выползание члеников из заднего прохода. В этом плане «метод опроса» о выделении члеников имеет существенное значение, и его сравнение у одного и того же пациента показывает его большую эффективность (в среднем 84%) по сравнению с методом соскоба с перианальных складок (в среднем 80,7%) и копроовоскопией (38,4%). Комбинация этих методов повышает эффективность метода практически до 100%. Тем не менее сами по себе методы «перианально-ректального соскоба» или «отпечатка на липкой ленте» являются вполне эффективными для диагностики инвазий. С целью повышения эффективности диагностики можно промывать испражнения для обнаружения члеников цепня. Следует отметить, что яйца и онкосферы бычьего цепня неотличимы от таковых у свиного цепня, поэтому их определение проводят только до семейства, без указания вида и в ответе лаборатории указывают: «обнаружены яйца (онкосферы) *Taeniae spp.*». Определить вид можно только по морфологическим признакам выделенных зрелых члеников: по числу боковых ответвлений матки с одной стороны — у *T. saginata* 18–32, у *T. solium* — 8–12.

### **Лечение**

Этиотропную терапию проводят назначением глистогонных препаратов. Лечение детей до 3 лет следует проводить в стационаре. Препаратом выбора является никлозамид, назначаемый внутрь взрослым по 2–3 г (8–12 таблеток) в сутки. Детям до 2 лет препарат назначают в дозе 0,5 г (2 таблетки) однократно, в возрасте 2–5 лет — 1,0 г, 6–12 лет — 1,5 г в один прием утром натощак или вечером через 2 ч после легкого ужина из жидкой, обезжиренной пищи. Накануне лечения дают легкоусвояемую пищу (бульон, пюре, кисели,

кефир, молотое мясо). В день начала этиотропной терапии непосредственно перед приемом никлозамида следует принять 1–2 г питьевой соды, а таблетки никлозамида измельчить в порошок, высыпать в 1/3 стакана теплой воды, размешать и выпить. В связи с низкой токсичностью никлозамида и при достаточном обеспечении его можно использовать не только для этиотропного лечения, но и для химиопрофилактики в интенсивных очагах всем работникам животноводческих хозяйств (пастухи, доярки и др.). При отсутствии эффекта применяют празиквантел, назначаемый внутрь взрослым по 25 мг/кг, детям старше 4 лет — по 15 мг/кг массы тела однократно во время еды. Таблетки не разжевывают и запивают небольшим количеством воды. Препарат не назначают детям до 4 лет, беременным и кормящим грудью. Эффективность дегельминтизации можно повышать одновременным назначением эфирного экстракта мужского папоротника.

Патогенетическое лечение включает купирование диспепсического и болевого синдромов, нормализацию функций желчевыделительной и ферментной систем желудочно-кишечного тракта, восстановление микрофлоры кишечника.

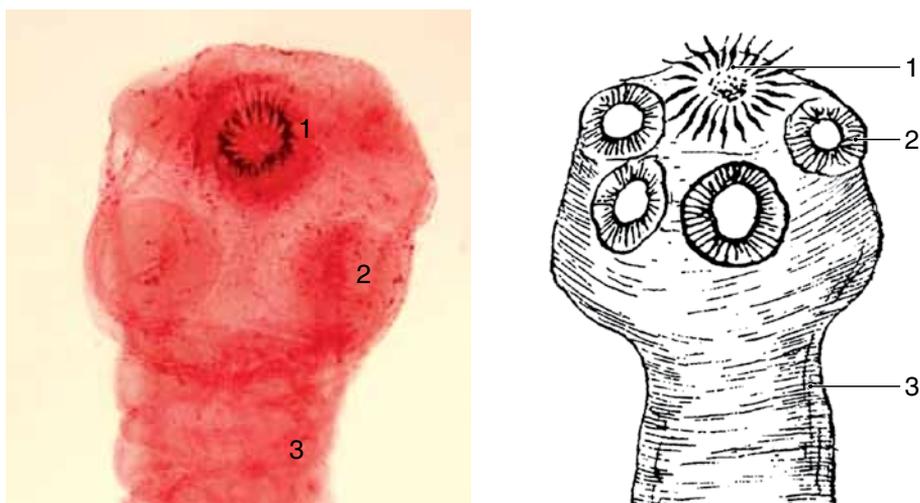
### **Профилактика**

Для предупреждения инвазии следует использовать говядину, обязательно прошедшую ветеринарно-санитарную экспертизу. При этом необходимо внимательно выбирать мясо и тщательно осматривать его, а затем тщательно вымыть руки. По возможности следует избегать употребления блюд, приготовленных из сырой говядины либо не прошедших достаточной термической обработки. Особое значение имеют своевременное выявление инвазированных лиц и их дегельминтизация, а также охрана окружающей среды от загрязнения различными отходами и фекалиями, содержащими яйца и цистицерки гельминта, и санитарно-просветительная работа.

### **Свиной цепень (*Taenia solium*)**

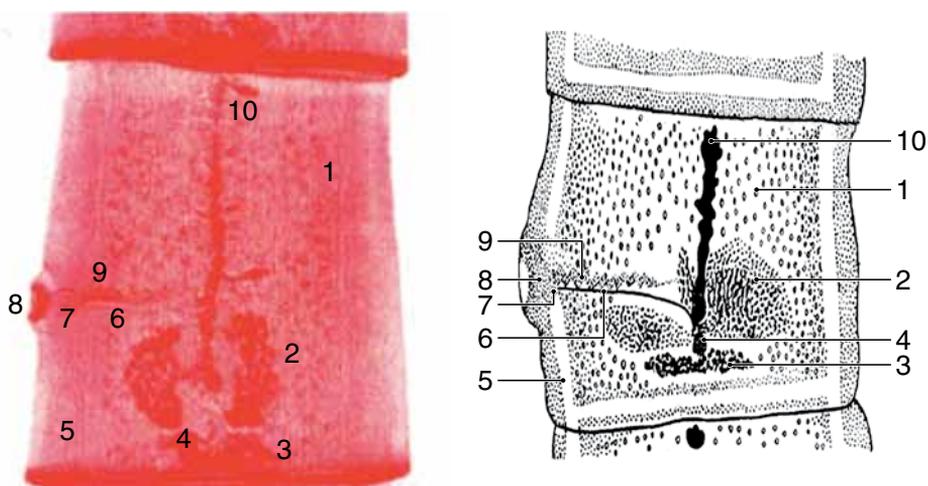
Подобно бычьему цепню, история «взаимоотношений» *T. solium* с человеком насчитывает не одно тысячелетие, в результате чего гельминт развился в уникальную эволюционную форму, сделавшую его практически единственным окончательным хозяином. Длительное время проблема дифференцировки свиного и бычьего цепней оставалась нерешенной из-за недоступности сколексов червей. И только во второй половине XIX в. стало возможным разделять этих паразитов. Видовое название, закрепившееся за ним, явилось отражением терминологической путаницы с наименованием бычьего цепня, в результате свиной цепень и получил его первоначальное название.

Морфологически *T. solium* напоминает бычьего цепня и имеет вид плоской белой ленты, состоящей из головки-сколекса, шейки и стробилы. Основными его отличиями являются гораздо меньшие размеры (2–3 м) и строение сколекса. Последний округло-грушевидной формы, 0,6–2,0 мм в диаметре, снабжен четырьмя присосками и хоботком-ростелумом, окруженным венчиком из двух рядов хитиноподобных крючьев. Обычно их количество составляет 22–32 штуки, но может достигать 50. Отсюда и другое название червя — «вооруженный цепень» (рис. 5.24).



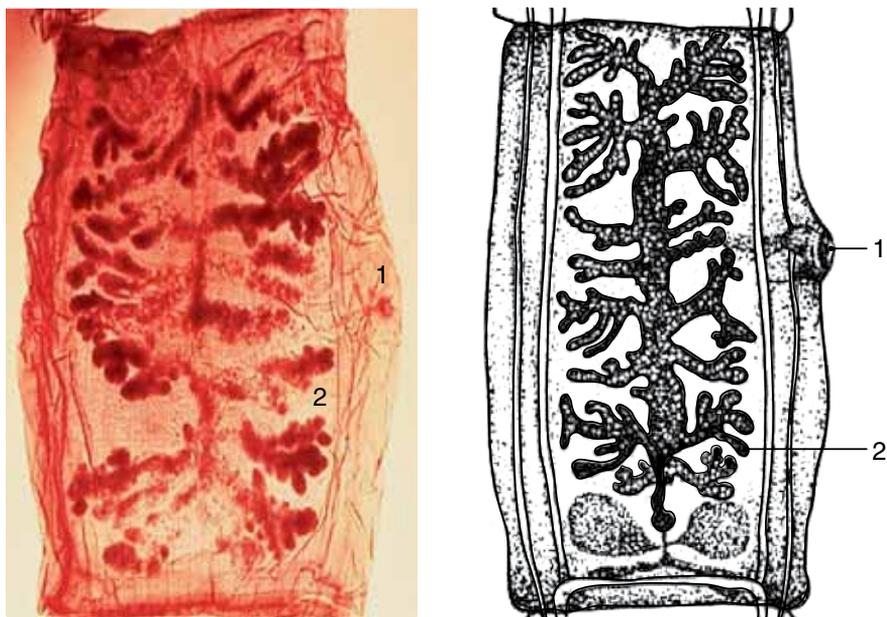
**Рис. 5.24.** Сколекс свиного цепня: 1 — ростелум; 2 — присоски; 3 — шейка

Вслед за головкой располагается короткая шейка 1 см длиной и 0,4–1 см шириной, не разделенная на членики и являющаяся зоной роста гельминта. Стробилу образует множество акраспедотных проглоттид, число которых варьирует от 800 до 1000 (обычно около 900). Переднюю часть тела червя образуют 200 молодых широких члеников, в которых еще не сформировались органы размножения. В них наиболее интенсивно происходит потребление питательных веществ. Среднюю часть тела (от 201 до 450-го члеников) червя составляют гермафродитные проглоттиды, имеющие почти квадратную форму (рис. 5.25).



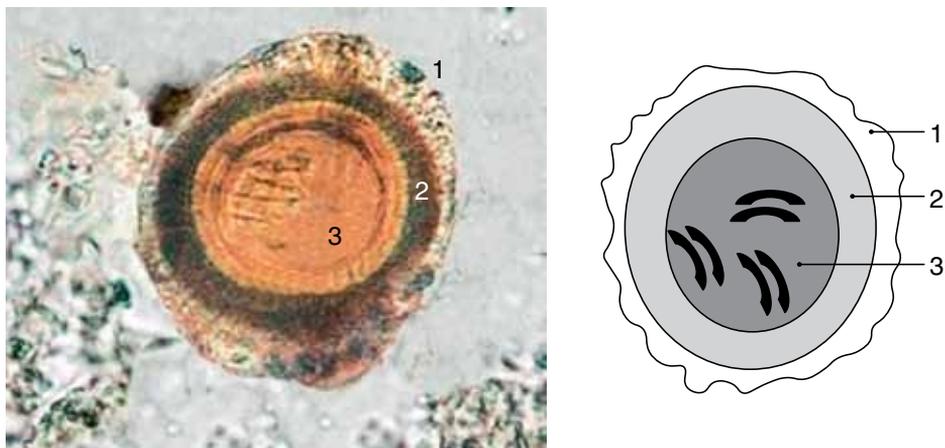
**Рис. 5.25.** Гермафродитная проглоттида свиного цепня: 1 — семенники; 2 — яичник; 3 — желточник; 4 — тельце Мелиса; 5 — продольный экскреторный канал; 6 — влагалище; 7 — бурса цирруса; 8 — половая клоака на половом бугорке; 9 — семяизвергательный канал; 10 — матка

В них имеются хорошо выраженные мужские и женские половые органы. Мужской половой аппарат представлен несколькими сотнями мелких округлых семенников, разбросанных по всей паренхиме проглоттиды. От них отходят семенные каналы, которые, соединяясь, образуют семяпровод. Он открывается в семяизвергательный канал, впадающий, в свою очередь, в копулятивный орган, находящийся в циррусной сумке. Последняя открывается в половую клоаку, расположенную на вершине полового сосочка. Женский половой аппарат представлен трехлопастным яичником, желточником, влагалищем, тельцем Мелиса и оотипом. Яичник расположен ближе к нижней части членика. Ниже яичника находится желточник. Между долями яичника вертикально расположены матка, оотип и тельце Мелиса. В оотип впадают яйцевод, проток желточника, проток тельца Мелиса и матка. Также туда открывается отверстие семяприемника, представляющего расширенную часть влагалища, которое с противоположной стороны имеет отверстие, открывающееся рядом с копулятивным органом. В оотипе происходит оплодотворение и формирование яйца. Туда из яичников через яйцеводы попадает яйцеклетка, а из семяприемника — хранящиеся в нем сперматозоиды. Туда же попадают продукты желточника и тельца Мелиса, необходимые для полного формирования яйца. У гермафродитной проглоттиды хорошо различим половой сосочек, расположенный на середине края членика. Половые сосочки располагаются нерегулярно, то на правом, то на левом краях проглоттид, что облегчает обмен половыми клетками между различными члениками. Около 250 проглоттид (с 651-й по 900-ю) дистального отдела червя образуют зрелые членики, имеющие прямоугольную форму 10–12 мм в длину и 5–6 мм в ширину (рис. 5.26).



**Рис. 5.26.** Зрелая проглоттида свиного цепня: 1 — половая клоака; 2 — матка с яйцами

В них хорошо видна гипертрофированная матка, имеющая по 7–12 ответвлений с каждой стороны. Она заполнена яйцами сероватого цвета, число которых достигает 30–50 тыс. За сутки паразит при благоприятных условиях может произвести до 5 млн яиц. В отличие от бычьего цепня концевые зрелые проглоттиды подвижностью не обладают и выводятся из кишечника вместе с испражнениями. К этому времени в эмбрионированных яйцах происходит формирование онкосфер (рис. 5.27).

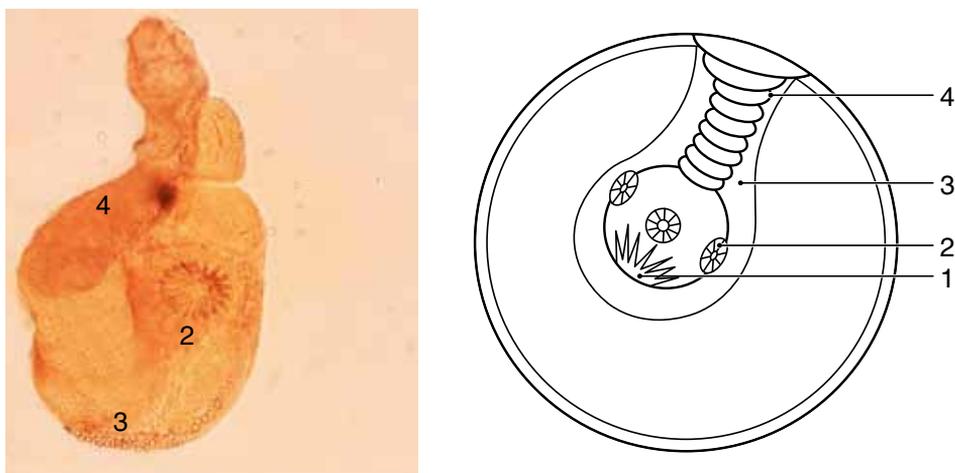


**Рис. 5.27.** Эмбрионированное яйцо свиного цепня: 1 — яйцевая оболочка; 2 — внутренняя оболочка; 3 — онкосфера с крючьями

Онкосфера имеет округлую форму диаметром 0,031–0,038 мм и снабжена шестью хитиновидными крючками. Снаружи она покрыта нежной яйцевой оболочкой, внутренняя оболочка коричневого цвета, толстая и радиально исчерчена. Для последующей реализации жизненного цикла онкосфера должна невредимой попасть в кишечник свиньи, выступающей основным промежуточным хозяином. В редких случаях таковыми могут быть кабаны, кошки, собаки, верблюды, обезьяны и иногда человек. При этом в отличие от проглоттид бычьего цепня концевые членики *T. solium* не способны самостоятельно перемещаться, поэтому их редко находят в испражнениях. В результате в окружающую среду выделяются только яйца гельминта. Поскольку вероятность попадания онкосфер в пищеварительный тракт промежуточного хозяина в целом невелика, то гельминт компенсирует ее большим количеством яиц, проявляющих довольно высокую устойчивость в окружающей среде. Они сохраняют жизнеспособность при высушивании в течение нескольких месяцев, а в 10–20% растворе хлорной извести\* выживают до 5 ч.

В организм промежуточного хозяина яйца с онкосферами попадают при поедании контаминированных фекалий и различных отходов. Под действием желудочного сока оболочки яйца начинают разрушаться, и высвободившаяся онкосфера попадает в кишечник. С помощью секрета желез проникновения она пенетрирует кишку и проникает в лимфатические или кровеносные сосуды ее стенки, а затем диссеминирует с лимфотоком или кровотоком по всему ор-

ганизму. У свиней онкосферы чаще всего оседают в соединительной ткани скелетной мускулатуры, чаще в затылочных и лопатко-плечевых, реже — в миокарде и мышцах языка. В редких случаях они могут локализоваться в головном мозге и паренхиматозных органах. Затем онкосфера теряет свои крючья и превращается в финну, или цистицерк, представляющий наполненный опалесцирующей жидкостью пузырек, покрытый двумя оболочками 6–20 мм в длину и 5–10 мм в ширину. Внутри пузырька ввернута головка, снабженная четырьмя присосками и хоботком с 22–28 крючками (рис. 5.28). В организме свиньи дальнейшее развитие цистицерка происходит в течение 2,5–4 мес с момента заражения. Продолжительность жизни цистицерков у свиньи от 3 до 6 лет, после чего они сморщиваются, погибают и петрифицируются. Финны не устойчивы к высоким и низким температурам. При 80 °С они погибают в течение 1 ч. Для полного обезвреживания туш зараженных свиней необходимо длительное замораживание мяса до –12–15 °С в течение 10 сут.



**Рис. 5.28.** Финна свиного цепня: 1 — хоботок с крючьями; 2 — присоска; 3 — шейка; 4 — незрелые проглоттиды

Чаще всего человек заражается при употреблении свинины, не прошедшей надлежащей термической обработки. Оболочка финны начинает разрушаться под действием желудочного сока и окончательно разрушается под действием желчи в двенадцатиперстной кишке. Головка финны вывертывается, с помощью присосок и крючьев прикрепляется к слизистой оболочке кишечника, где и начинается дальнейший рост стробилы червя. В результате в течение 2–2,5 мес формируется половозрелая особь паразита, обитающая в проксимальных отделах тонкой кишки. Продолжительность жизни червя в организме человека составляет в среднем 2–3 года. Согласно данным ВОЗ, кишечный тениоз распространен в регионах, где люди пребывают в тесном контакте со свиньями, а их мясо не проходит адекватную термическую обработку. В настоящее время известны три глобальных очага, эндемичных по тениозу: азиатский (Индия, Северный Китай, Филиппины, Лаос, Южная Корея, Тайвань, Индонезия),

где зараженность свиней достигает 25–35%, а заболеваемость человека в некоторых областях достигает 20%; латиноамериканский (Мексика, Колумбия, Никарагуа, Сальвадор, Гондурас и др.), где инфицировано до 20% свиней и около 300 тыс. человек страдают тениозом, и африканский (Заир, Нигерия, Камерун и др.), в которой уровень инвазий свиней достигает 30%. Однако истинная география тениоза значительно шире. Заболевание распространено везде, где развито свиноводство, в том числе в Чехии, Польше, Болгарии, Молдове, Белоруссии, Украине, Грузии и Прибалтике. В РФ в наибольшую заболеваемость отмечают в Красноярском крае, Уральском федеральном округе, Таймырском и Усть-Ордынском автономных округах, Республиках Хакасия, Адыгея, Тыва, Калмыкия и Удмуртия. Суммарно (у детей и взрослых) в РФ ежегодно регистрируют до 500 новых случаев инвазий. Чаще болеет взрослое население, среди которого преобладают работники свиноводческих хозяйств и мясокомбинатов. Около 5–7% всех заболевших составляют дети. Для инвазий характерна сезонность заражения и чаще их фиксируют в ноябре–декабре — традиционное время забоя свиней. К этому времени обычно приурочены семейные праздники и застолья с приглашением большого числа гостей. Основным источником заражений является недостаточно термически обработанное мясо свиней, диких кабанов (наиболее часто шашлык и домашние вяленые колбасы). Повара заражаются при пробовании сырого фарша. Наиболее зараженными финнами являются мышечные ткани, в меньшей степени — внутренние органы. Следует помнить, что при приготовлении фарша из свинины в результате механического измельчения погибает только 2–9% цистицерков. В регионах и странах, где употребление свинины запрещено кастовыми или религиозными правилами, тениоз не регистрируют.

Более драматичные ситуации складываются при заражении человека яйцами гельминтов, что чаще всего встречаются в виде аутоинвазии больших тениозом. Эндогенное самозаражение обычно бывает при рвоте и забрасывании члеников свиного цепня из кишечника в желудок. Там они перевариваются, высвобождая тысячи яиц. Экзогенное заражение возможно при попадании онкосфер в организм больного тениозом через собственные грязные руки при несоблюдении правил личной гигиены. Кроме того, жертвой подобной инвазии может стать любой человек при употреблении немывтых овощей, ягод или фруктов, выросших на почве огородов и ягодников, удобряемой фекалиями, контаминированными онкосферами свиного цепня. Также известны лабораторные случаи заражения при нарушении правил работы с исследуемым материалом. В этом случае человек становится промежуточным хозяином, зараженным цистицерками, так как яйца гельминта не распознают своего биологического хозяина, и в организме человека их развитие происходит аналогично развитию в организме свиней. Клинические последствия подобных инвазий гораздо серьезнее, а проявления возникающих при этом заболеваний отличны от кишечного тениоза, так как онкосферы диссеминируют по всему организму и оседают в различных органах. Там они превращаются в цистицерки — пузырьки, наполненные прозрачной жидкостью и с свернутым внутрь протосколексом, достигающие 1,5 см в диаметре. В зависимости от локализации паразита заболевания называют цистицеркозом того или иного органа

(например, цистицеркоз головного мозга). В последнем случае заболевание называют нейроцистицеркозом, и он является причиной 30% всех случаев эпилепсии в эндемичных странах, где бродячие свиньи живут в непосредственной близости к жилищу людей в странах Африки, Азии и Латинской Америки. В некоторых регионах Индии и Южной Америки его отмечают у 3,6–4% жителей. Кроме ЦНС и глаз, поражения других органов и тканей крайне редки и известны только в виде единичных случаев. В целом заболеваемость цистицеркозом отмечают в регионах, где регулярно регистрируют тениозы, в том числе в РФ. В 2010 г. цистицеркоз был включен ВОЗ в перечень наиболее серьезных «забытых» тропических болезней. Эпидемиологическая справочная группа ВОЗ по оценке бремени заболеваний пищевого происхождения (2015) признала *T. solium* основной причиной смертности от заболеваний пищевого происхождения, ущерб которой оценивают в 2,8 млн лет жизни, скорректированных на инвалидность. Общее число людей, болеющих нейроцистицеркозом, включая симптоматические и бессимптомные случаи, по оценкам, составляет от 2,56 до 8,3 млн человек. При этом смертность и, очевидно, заболеваемость цистицеркозом возрастает. Если в 1990 г. число погибших составило 700 человек, то в 2010 г. зафиксировано около 1200 летальных случаев.

### **Патогенез поражений**

Патологические процессы, развивающиеся при классическом кишечном типе поражений, принципиально мало отличаются от наблюдаемых при инвазиях бычьим цепнем. Присоски и крючья сколекса гельминта раздражают нервные окончания стенки кишки, в результате сдавливания слизистой оболочке развиваются локальные нарушения ее кровоснабжения, геморрагии и эозинофильная инфильтрация. Стробила гельминта может существенно сужать просвет кишечника, затрудняя прохождение пищевых масс. Постепенно развиваются дисфункции кишечника, нервно-рефлекторные нарушения и дисбалансы микробиоты кишечника. Поступление большого количества метаболитов может оказывать общее токсико-аллергическое воздействие, особенно выраженное у детей. У них следствия инвазий имеют более выраженный характер, приводя к нарушениям ассимиляции, гиповитаминозам и задержке развития.

В случае развития цистицеркоза патогенез поражений зависит от места локализации финн паразита. При расположении в мышцах или внутренних органах (включая миокард) выраженных патологических процессов, как правило, не возникает. При их дислокации в подкожно-жировой клетчатке во время пальпации прощупывают плотные твердые узелки под кожей. Ткани над ними могут иногда воспаляться из-за механического воздействия, следствием чего является развитие острой воспалительной реакции с отеком прилегающих тканей. В то же время их расположение в тканях глаза могут сопровождать разнообразные патологические реакции. Чаще всего цистицерки располагаются субретинально вблизи от макулы, но также они могут находиться в передней камере глаза, хрусталике и стекловидном теле. Расположение финн в передней камере глаза или в стекловидном теле может приводить к выпадению полей зрения. В наибольшей степени на функции зрения оказывают финны, дислоцированные в сетчатке и подсетчаточном пространстве. Изначально поражения

проявляются нарушениями зрения и снижением его остроты, при отсутствии лечения возможна полная потеря зрения. При локализации в глазодвигательных мышцах возможны явное и скрытое косоглазие, диплопия, астигматизм и другие нарушения.

Как было указано выше, наиболее серьезные поражения развиваются при заносе онкосфер паразита в ЦНС, что происходит через несколько дней после попадания онкосфер в кровоток и оседают в терминальных капиллярах, чаще на границе серого и белого вещества. Там происходит постепенное образование цистицерка. На этапах созревания финны личинка способна модулировать иммунный ответ хозяина посредством выделения комплекса веществ. Среди последних охарактеризованы ингибиторы сериновых протеаз тениастатин и парамиозин, блокирующие активацию комплементарного каскада, а также подавляющие синтез ИЛ — ИЛ-1, ИЛ-2 и ИЛ-6, но стимулирующие синтез ИЛ-10 и ИЛ-4. Последние препятствуют дифференцировке клеток  $Th_1$  и продукции ими цитокинов, подавляют образование антител и пролиферацию лимфоцитов, а также ингибируют провоспалительную активность фагоцитов и синтез простагландина  $E_2$ . С другой стороны они активируют реакции  $Th_2$  и стимулируют миграцию ЭФ. Определенную роль играют цистеинпротеиназы гельминта, разрушающие молекулы иммуноглобулинов. В результате цистицерк длительно остается жизнеспособным. Со временем при формировании воспалительной гранулемы стенка пузыря разрушается, сколекс погибает, и вся финна замещается сначала гиалином, затем отложениями коллагена. Затем происходит кальцинирование центральной части гранулемы.

Характер патологических процессов, развившихся в результате этих «вторжений», варьирует в зависимости от расположения паразитов, объема цистицерков и выраженности воспалительного ответа организма хозяина. При заносе онкосфер в паренхиму головного мозга нередко развивается диффузный отек головного мозга, что реже наблюдают при их поверхностном расположении. Через несколько месяцев происходит формирование типичных финн, заполненных жидкостью. Локализация цистицерков в паренхиме головного мозга приводит к постепенному, по мере его роста, сдавливанию прилегающих тканей и развитию соответствующей симптоматики, однако такие финны сравнительно быстро отмирают, замещаются соединительной тканью и постепенно петрифицируются. При поверхностном расположении протосколекс внутри них остается жизнеспособным в течение длительного периода — от нескольких месяцев до многих лет. Эти финны могут располагаться в мозговых желудочках, базальных цистернах или между полушариями и имеют тенденцию вырастать до значительных размеров, сдавливая прилегающие ткани. Постепенно они разрушаются, и их содержимое высвобождается в кровь и спинномозговую жидкость. Следствием этого является развитие очаговой гидроцефалии и повышение внутричерепного давления, обусловленные нарушениями циркуляции ликвора, повышенной секрецией спинномозговой жидкости хориоидальными сплетениями и реактивным лептоменингитом.

В результате вторичного заноса онкосфер с ликвором в субарахноидальные пространства может развиваться цистицеркоз спинного мозга. Финны можно обнаружить непосредственно в паренхиме спинного мозга, а также на его

корешках или оболочках. Наиболее часто они встречаются в субарахноидальном пространстве, реже расположены экстрадурально и редко в паренхиме спинного мозга. Их образование индуцирует воспалительные ответы, приводящие к образованию спаек в оболочках и корешках спинного мозга. В более тяжелых случаях развивается распространенный рубцовый процесс с образованием кистозных полостей в соединительнотканых тяжах, в которых нередко развиваются микроабсцессы. Воспалительные процессы сопровождаются эндovasкулитами, а рубцовые изменения приводят к существенным нарушениям кровообращения, приводя к появлению очагов ишемического размягчения паренхимы спинного мозга.

### **Клинические проявления**

Инкубационный период варьирует в пределах 6–12 нед, но первые симптомы могут проявиться уже через 2–3 нед после заражения. У взрослых лиц довольно часто кишечный тениоз протекает бессимптомно. У детей и подростков вполне обычны нарушения аппетита, диспептические расстройства, тошнота, рвота, гиперсаливация, схваткообразные боли в животе, проявления астеновегетативного синдрома (раздражительность, бессонница, угнетенное состояние, головокружение и др.), гипотрофия. Реже пациенты жалуются на зуд в области анального отверстия и токсико-аллергические проявления в виде различных кожных высыпаний. Чем младше ребенок, тем более бурный и острый характер имеет клиника заболевания. Нередко у них можно наблюдать необъяснимое повышение аппетита, быстро сменяемое его снижением вплоть до анорексии. Вполне характерным для тениоза можно считать гиповитаминоз В<sub>1</sub>, одним из первых признаков которого является суховатый язык темно-красного цвета со слабо выраженными сосочками. На фоне выраженных астеновегетативных проявлений отмечают слабость в ногах, судороги, кожные парестезии, холодные «мраморные» конечности и др. Заболевание следует отличать от обтурационной формы кишечной непроходимости и острой инвагинации тонкой кишки и приступа аппендицита. Следует отметить, что кишечный тениоз сам по себе редко является их причиной.

Как было указано выше, наиболее серьезную симптоматику наблюдают после инвазии онкосфер паразита в ЦНС. Впрочем, в эндемичных регионах довольно часто наблюдают асимптоматический нейроцистицеркоз, и частота распространения подобных остается весьма вариабельной от 1 до 10–15%. При локализации финн в паренхиме головного мозга обычно наблюдают эпилептиформные приступы, являющиеся наиболее распространенной причиной эпилепсии в эндемичных областях. Чаще их наблюдают у лиц 20–30-летнего возраста, исключая случаи инвазии одной личинки (что часто встречается в Индии, а также у детей и заразившихся жителей неэндемичных областей). Клиническая картина проявляется преимущественно симптомами раздражения в виде различных локальных эпилептических припадков. Реже отмечают неглубокие парезы, незначительные расстройства чувствительности, нарушения речи и очаговые неврологические дефициты (гемиплегии, моноплегии, тетраплегии, афазии, гемианопсии, параличи *n. facialis* и других черепно-мозговых нервов, головокружения, нистагмы, атаксии, пирамидные знаки). У взрослых пациентов довольно часто отмечают психические и невротические

расстройства в виде возбуждения, депрессий, галлюцинаторно-бредовых состояний и т.д.

При поверхностной локализации финн клинические проявления существенно зависят от их дислокации. При цистицеркозе полушарий головного мозга и боковых желудочков у пациентов наблюдают менингеальную симптоматику и признаки повышения внутричерепного давления (острая головная боль, головокружения, рвота, отек диска и атрофия зрительного нерва, угнетение сознания вплоть до комы). Симптоматику цистицеркоза III желудочка отличают ремиттирующие диэнцефальные и гипертензионно-гидроцефальные синдромы. При локализации финны вдали от водопровода Сильвия возможны пароксизмальная тахикардия, артериальная гипертензия, затруднение дыхания, ощущение внутренней дрожи, непостоянный субфебрилитет, нарушения аппетита (булимия или анорексия). Обтурация цистицерком III желудочка инициирует периодические окклюзионные пароксизмы, обычно с вынужденной фиксацией головы в различных положениях. Характерны сильные головные боли, рвота, угнетенное сознание, общая мышечная атония, резкие вегетативно-сосудистые реакции, нарушения терморегуляции и потоотделения. В тяжелых случаях наблюдают развитие позотонических реакций (децеребрационная ригидность) с нарушениями дыхания и сердечной деятельности. Дислокация цистицерков в IV желудочке обычно клинически внезапно и в виде нарастающих головных болей и головокружений. Обычно головные боли появляются при смене положения головы (брунсовский приступ) в результате чего больной пациент вынужден постоянно находиться в определенном положении, так как смена вызывает сильнейший приступ головной боли и тошноты с рвотой. Нередко к ним присоединяются вегетативные реакции (побледнение или покраснение, повышенное потоотделение, нарушение дыхания и ритма сердечных сокращений). Также можно наблюдать потерю сознания и тонические судороги по типу децеребрационной ригидности.

Начальными проявлениями цистицеркоза спинного мозга являются боли в конечностях, спине, опоясывающие боли в животе, на уровне груди. Развитие спаечного процесса приводит к нарушениям циркуляции ликвора в субарахноидальных пространствах и локальному сдавлению спинного мозга, следствием чего являются различные проявления синдрома Броун-Секара: проводниковые нарушения чувствительности, расстройство функции тазовых органов, спастические паразезы и параличи. При локализации цистицерков в паренхиме спинного мозга нарушения носят сегментарный характер, при их росте возможны проявления поперечного поражения спинного мозга.

Следует отметить, что вследствие массивного диссеминирования онкосфер нередко возможны сочетанные поражения со смешанной клиникой, обусловленной множественной дислокацией цистицерков. Также можно наблюдать развитие цистицеркозного менингита, протекающего по типу подобных бактериальных поражений.

### **Диагностика**

Распознавание кишечных инвазий более затруднена в связи с тем, что пролоттиды гельминта редко обнаруживают в испражнениях, в результате чего заболевание долго остается нераспознанным. Важную информацию могут дать

данные эпидемиологического анамнеза. Основу лабораторной диагностики составляет копроовоскопия испражнений (не перианальных соскобов!). При обнаружении яиц микроскопией применяют различные методы обогащения (Калантарян, Фюллеборна, Дарлинга и др.) либо ограничиваются простым центрифугированием исследуемой взвеси. Рекомендовано проведение трех последовательных исследований испражнений. Следует отметить, что определение видовой принадлежности цепня по данным копроовоскопии невозможно, так как морфологически яйца *T. solium* и *T. saginata* идентичны. Несмотря на редкость выхода зрелых члеников гельминта не следует избегать макроскопического осмотра фекалий (в том числе просмотра через лупу разведенных испражнений в темных кюветках либо прибегать к промыванию и отстаиванию), что поможет идентифицировать червя подсчетом главных ответвлений матки (7–13 у *T. solium* и 15–20 у *T. saginata*). Для облегчения процедуры препараты лучше негативно контрастировать тушью. Распознавание заболевания значительно облегчает отхождение сколекса после начала приема глистогонных средств. В настоящее время широко применяют ИФА на определение антигенов *T. solium* в испражнениях (чувствительность — 84,5%, специфичность — 92%) либо для этих целей используют ПЦР (чувствительность — 82,7%, специфичность — 99%). В периферической крови можно выявить гипохромную анемию, умеренный лейкоцитоз (обычно за счет повышения числа сегментоядерных клеток, но также возможен сдвиг влево), умеренную эозинофилию и иногда увеличение СОЭ.

Наличие цистицеркоза тканей глаза можно заподозрить только на основании соответствующих данных эпидемиологического анализа. В противном случае все находки имеют случайный характер, так как поражения не имеют какой-либо особой симптоматики. Распознавание проводят с помощью офтальмоскопии либо после отбора и изучения биоптатов мышц.

Диагностика поражений ЦНС может быть весьма затруднительной, так как проявившиеся признаки характерны для самых различных патологий. Попытки обнаружить яйца гельминта в испражнениях имеют смысл только в случаях аутоинвазий. Эозинофилия в периферической крови непостоянна, и ее выявляют менее чем у половины больных. Аналогичные результаты можно получить при исследовании ликвора, где у половины пациентов можно наблюдать увеличенное содержание лимфоцитов и иногда ЭФ, а также повышенное давление ликвора и снижение содержания глюкозы. Серологические исследования (РСК, РНГА) на наличие антител в сыворотке не всегда надежны, так как дают перекрестные реакции с антигенами других циклофиллид, а также ложноположительные реакции у здоровых лиц, проживающих в эндемичных районах, и в них предпочтительнее исследовать ликвор пациентов. Более адекватные результаты можно получить применением ИФА на обнаружение антигенов гельминта с помощью моноклональных антител (разработанных на основе антигенов *T. saginata*) в сыворотке крови, в моче и ликворе (при исследовании последнего можно получить более адекватные результаты). Чаше антигены свиного цепня можно обнаружить у пациентов с субарахноидальным и поверхностным расположением цистицерков, реже при их локализации в паренхиме головного мозга. Для подтверждения результатов проводят поста-

новку иммуноблоттинга с фракцией цистицерков *T. solium*. Недостатком теста является то, что он малоэффективен при изучении сыворотки или ликвора пациентов с низким уровнем инвазии, а также дает положительные результаты у лиц, проживающих в эндемичных регионах. Большое значение имеют визуализирующие методы исследования (КТ, МРТ, реже УЗИ). Наличие характерных изменений (множественные очаговые изменения разной величины и плотности/эхогенности) позволяют подтвердить инвазию, установить локализацию цистицерков, характер и уровень поражений. При этом для визуализации структур мозга и цистицерков, а также выяснения жизнеспособности финн предпочтительно проведение МРТ-исследования, тогда как КТ-сканирование позволяет определить стадию развития цистицерка (кистозную или гранулематозную стадии), а также уровни петрификации финн. Как положительные находки расценивают кисты круглой формы диаметром 1–2 см с гладкими стенками и эксцентричной точкой, соответствующей сколексу паразита. Цистицерки могут быть одиночными и множественными, у детей преимущественно наблюдают единичные финны.

*Абсолютные диагностические критерии нейроцистицеркоза следующие.*

- Положительные результаты биоптатов головного или спинного мозга.
- Обнаружение кистозных образований, содержащих сколекс (с помощью МРТ, КТ или рентгенографии)
- Непосредственное обнаружение субретинальных цистицерков при исследованиях глазного дна.

*«Большие» диагностические критерии нейроцистицеркоза.*

- Наличие структур, очень похожих на цистицерки, выявленных с помощью различных методов нейровизуализации.
- Положительные результаты иммуноблоттинга на обнаружение специфических антител в сыворотке.
- Разрушение и кальцинация кист в ЦНС после проведения терапии албендазолом или празиквантелом.
- Спонтанное разрешение небольших одиночных очагов.

*«Малые» диагностические критерии нейроцистицеркоза.*

- Выявление образований, напоминающих цистицерки с помощью МРТ, КТ или рентгенографии.
- Клинические проявления, симптоматика которых наводит на мысль о возможном нейроцистицеркозе.
- Положительные результаты ИФА ликвора на обнаружение специфических антител или антигенов цистицерков.
- Наличие цистицерков, дислоцированных вне ЦНС

*Окончательный диагноз нейроцистицеркоза выставляют при наличии одного абсолютного критерия или двух основных + один второстепенный + один эпидемиологический критерий.*

При подозрении на цистицеркоз глаз проводят осмотр глазного дна. При этом можно обнаружить свободно плавающих цистицерков в передней камере глаза и стекловидном теле. При их субретинальном расположении отмечают васкулит и отек сетчатки, при нахождении в стекловидном теле — хориоретиниты и отслойки сетчатки. При локализации цистицерков в глазодвигательных

мышца отбирают биоптаты и подвергают их гистологическому исследованию. Точно так же поступают при депонировании финн в скелетных мышцах и подпочечной клетчатке либо их иссекают и исследуют содержимое узлов.

### **Лечение**

Проводят в стационарных условиях. При кишечном тениозе препаратом выбора выступает албендазол, назначаемый внутрь по 400 мг 2 раза в день курсом 8–30 сут. Для детей дозу снижают до 15 мг/кг. Альтернативным препаратом считают празиквантел, назначаемый внутрь 33,3 мг/кг в 1-й день, далее по 16,6 мг/кг 3 раза в сутки курсом 29 дней во время еды, хорошо разжевав таблетки. Препарат не назначают детям в возрасте младше 2 лет. При отсутствии этих препаратов для лечения кишечного тениоза можно назначать никлозамид по 2 г однократно (4 таблетки по 0,5 г каждая), разжевывая каждую отдельно и запивая небольшим количеством воды. Для детей доза составляет 50 мг/кг однократно. При малейшем подозрении на возможное развитие цистицеркоза препарат не назначают. Побочные явления развиваются редко, слабо выражены и не требуют особого лечения и чаще проявляются при интенсивности инвазии. Наиболее часто наблюдают боль в животе с тошнотой или без, головную боль, кожный зуд и субфебрилитет.

### **Диспансерное наблюдение**

Поскольку ни один препарат не гарантирует 100% излечения после проведения однократного курса, а регенерация стробилы гельминта происходит в течение 1–4 мес, диспансерное наблюдение продолжают не менее 4 мес. В этот период также проводят двукратное исследование испражнений (через 2 и 4 мес) на наличие яиц *T. solium*. При получении положительных результатов курс лечения повторяют. После 4 мес наблюдения и отрицательных результатов исследования испражнений на яйца гельминтов пациента снимают с учета.

Этиотропную терапию нейроцистицеркоза проводят аналогичными способами, но на фоне применения глистогонных средств возможно обострение процессов, и состояние больного может сильно ухудшиться. Для купирования состояний назначают глюкокортикоиды – преднизолон (60 мг внутрь 1 раз в день) или дексаметазон (6 мг внутрь 1 раз в день), при необходимости применяют противосудорожные препараты. Оперативное вмешательство показано при обструктивной гидроцефалии, внутрижелудочковом расположении цистицерков, а также при цистицеркозе глаз и спинного мозга.

### **Профилактика**

Меры по предупреждению инвазий принципиально не отличаются от таковых, проводимых для профилактики заражений бычьим цепнем. Следует предотвращать возможность доступа свиней к фекалиям (своевременная очистка уличных уборных, оборудование выгребов уборных плотно закрывающимися крышками) и осуществлять благоустройство населенных пунктов. Необходимо проводить ветеринарно-санитарный надзор за свиноводческими хозяйствами и фермами, осуществлять строгий ветеринарный и санитарный контроль мяса и мясопродуктов, подлежащих реализации, а также проводить санитарно-просветительную работу с населением. Декретированные лица (работники свинокомплексов, мясоперерабатывающих предприятий) подлежат регулярным обследованиям.

Личные методы профилактики включают:

- приобретение свинины и свиного фарша только в специализированных продовольственных магазинах;
- визуальное исследование купленного мяса на предмет наличия в нем финн и любых подозрительных включений;
- исключение пробоваания сырого фарша;
- употребление в пищу мяса, прошедшего надлежащую термическую обработку (выдерживание температуры внутри куска мяса свыше 80 °С в течение 1 ч).

### **Азиатский цепень (*Taenia asiatica*)**



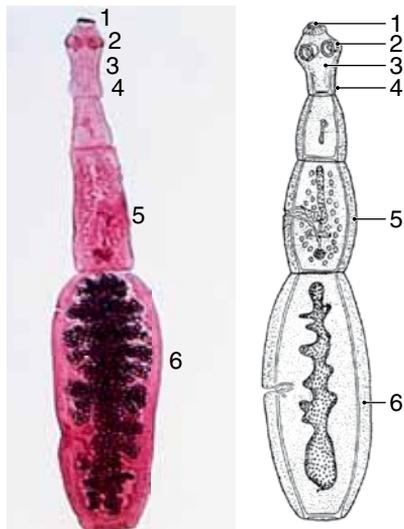
### **Эхинококк (*Echinococcus granulosus*)**

Как было указано выше, специфической особенностью цестод является способность образовывать своеобразные финны-ларвоцисты — пузыри, достигающие порой значительных размеров. И в этой ларвальной стадии эхинококк был известен с глубокой древности, хотя о паразитарной природе пузырей тогда никто не догадывался. Упоминания о находках пузырей во внутренних органах жертвенных животных имеются еще в Талмуде. Гиппократ отмечал опухоли, «наполненные водой» в легких свиней, коз и крупного рогатого скота. Он же дал очень точный афоризм относительно разрыва подобных пузырей в печени человека: «Если наполненная водой печень прорывается в большой сальник, то живот такого человека заполнится водой, и он умрет». Популяризатор трудов Гиппократа, древнеримский врач Гален, также наблюдал эти пузыри при забое животных и даже отметил, что «печени свойственно порождать водяные пузыри в ее оболочке, и иногда печень бывает наполнена ими». Аретей Каппадокийский описал разновидность водянки, обусловленной находением в брюшной полости особых «пузырей». При проколе они препятствовали истечению жидкости, закупоривая отверстие троакара своей стенкой. Долгое время предметом дискуссии оставалось происхождение этих пузырей. Некоторые авторы рассматривали эти «гидатидные кисты, или цисты» как разновидность водянки, развившейся в результате расширения кровеносных или лимфатических сосудов, другие считали их «серозными расширениями» разросшихся фолликулов или продуктами воспаления. Первым свое предположение относительно их животной природы высказал Франческо Реди (1684), наблюдавший движение протосколексов внутри пузырей. Следует отметить, что к тому времени были уже накоплены знания, позволяющие дифференцировать различные формы ларвоцист — цистицерков, ценуров и эхинококков. Отдельную проблему составляла терминологическая путаница относительно употребления названия «гидатидный», которое использовали применительно к любому кистозному об-

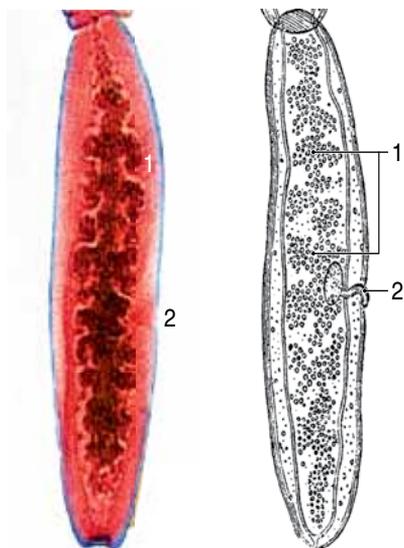
разованию, от греч. *ὕδατις* (*hudas* — «водный»). Этот вопрос разрешил Петер Симон Паллас (1766), классифицировавший известные «пузыри», разделяя их на «гидатидные», не прилегающие к окружающим тканям (то есть имеющие паразитарную природу), и серозные кисты, плотно срастающиеся с ними. Кроме того, он указал на несомненное сходство протосколексов эхинококка, находящихся внутри цист, с головками уже известных ленточных червей и назвал этих «пузырных червей» *Taenia hydatigena*. Это наблюдение подтвердил Йоханн Геце (1782), описавший присоски и крючья у протосколексов. Наблюдая эхинококки в печени овец, он записал: «Я отчетливо видел, что это были настоящие тении», и назвал их *Taenia visceralis socialis granulosa*, подчеркивая зернистость содержимого цист. В 1786 г. Август Батч предположил, что пузырьчатые формы, обнаруживаемые у сельскохозяйственных животных и человека, и ленточные стадии эхинококка, паразитирующие в кишечнике собак, являются, по-видимому, различными стадиями одной и той же цестоды. За последующие несколько десятилетий изучение гельминтов затормозилось и даже наметился некоторый регресс. В частности, в 1800 г. Й. Цедер предложил отделить эхинококка от ленточных червей и назвал его *Polycephalus hominis*, а позднее, в 1803 г., переименовал его в *Polycephalus echinococcus*. Наибольший «вред» нанес, в первую очередь своим авторитетом, Рене де Лаэннек, которому не удалось разглядеть протосколексы внутри наблюдаемых им цист, и он отверг идею о паразитарном происхождении этих пузырей и назвал их «ацефалокистами». Несмотря на вознившую неуверенность, К. Рудольфи предложил создать для гельминта отдельный род *Echinococcus*, правда, на этом весь «прогресс» и завершился, и тот же Рудольфи утверждал наличие трех разных их видов, паразитирующих у человека, приматов и прочих животных. Следует отметить, что вопрос об идентичности этих видов так и не был решен до второй половины XIX в. В 1853 г. К. фон Зибольд скормил молодым собакам и одной лисице эхинококковые пузыри из печени и легких крупного рогатого скота и овец. У пяти собак в тонкой кишке выросли мелкие цестоды, состоящие из трех члеников и названные им *Taenia echinococcus*. Так впервые была обнаружена взрослая форма гельминта, и было доказано, что «гидатидные цисты» в органах животных и человека, равно как и маленькая «трехчлениковая цестода», являются различными стадиями развития одной и той же цестоды. В это же время аналогичные исследования с заражением лис провел Ф. Кухенмайстер, получивший аналогичные результаты. Не вдаваясь в подробности борьбы между первооткрывателями за приоритет это открытия, сошлемся на мнение нашего выдающегося паразитолога академика К.И. Скрябина, считавшего, что оба автора одновременно сделали важнейший шаг в изучении биологии и эпидемиологии эхинококка.

Эхинококкоз — типичная зоонозная инвазия, и окончательными хозяевами гельминта выступают различные плотоядные животные: собаки, волки, шакалы, койоты, значительно реже лисы, куницы, рыси и львы, в организме которых эхинококки паразитируют в тонкой кишке, не нанося, впрочем, большого вреда. В настоящее время род *Echinococcus* включает морфологически различные во взрослых и личиночных стадиях *E. granulosa* (наиболее распространенный вид), *E. multilocularis* (возбудитель альвеолярного эхинококкоза), *E. oligarthrus* и *E. vogeli* (оба вида распространены в Центральной и Южной

Америке). Кроме того, в последние годы описан пятый вид рода *E. shiquicus*, обнаруженный у лис на Цинхай-Тибетском нагорье.



**Рис. 5.32.** Взрослая особь эхинококка: 1 — хоботок с крючьями; 2 — присоска; 3 — сколекс; 4 — шейка; 5 — гермафродитная проглоттида; 6 — зрелая проглоттида



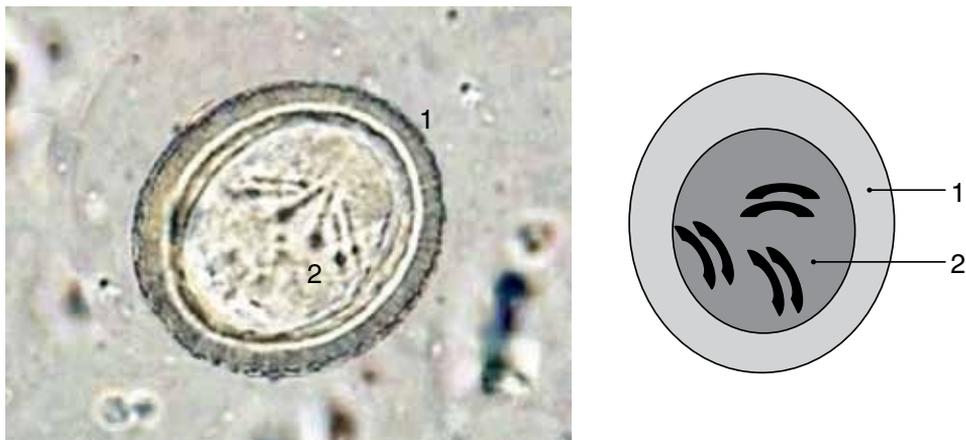
**Рис. 5.33.** Зрелая проглоттида эхинококка: 1 — матка, заполненная яйцами; 2 — половая пора

Во многом это связано с небольшими размерами взрослых особей. В частности, взрослая форма *E. granulosis* не превышает 5–6 мм в длину, хотя другие виды эхинококков могут достигать 8 мм (рис. 5.32).

Грушевидная головка не превышает 0,3–0,4 мм в диаметре, снабжена четырьмя присосками диаметром около 0,12 мм и хоботком, вооруженным двумя рядами крючьев, число которых составляет 36–40 штук (обычно 36). При этом крючья верхнего ряда несколько длиннее, чем во втором, и достигают 0,03–0,04 мм. Стробила белая, иногда желтоватая, обычно содержит четыре акраспедотные проглоттиды. Первые два членика в большей степени ответственны за питание паразита, третий является гермафродитным с хорошо развитыми органами размножения. Внутреннее строение взрослых особей типично для всех тениид. Нервная система ортогонального типа состоит из рецепторных клеток, расположенных в тегументе, нескольких пар продольных нервных стволов и парного ганглия, локализованного в сколексе. Мужская половая система представлена 25–50 семенниками, соединенными протоками со спиралевидным семявыводящим протоком. Последний впадает в грушевидную бурсу цирруса 0,2–0,3 мм длиной, почти достигающую до середины членика. Спереди и сзади от нее располагаются семенники. Женский половой аппарат располагается ближе к задней части членика и представлен подковообразным яичником, имеющим вид двух овальных масс, направленных к задней части тела и соединенных перешейком. Ближе к задней части членика и по его центру расположен желточник. Между ними находится тельце Мелиса. Половые отверстия открываются сбоку в задней половине или реже в середине гермафродитного членика.

Четвертый членик является зрелым и самым большим, достигая 1,3–3,3 мм в длину (рис. 5.33). По всей его длине простирается матка, заполняющая его своими ветвями, число которых непостоянно. Она имеет форму мешка, простирающегося по всей длине членика с боковыми выпячиваниями неправильной формы, что отличает эхинококка от альвеококка.

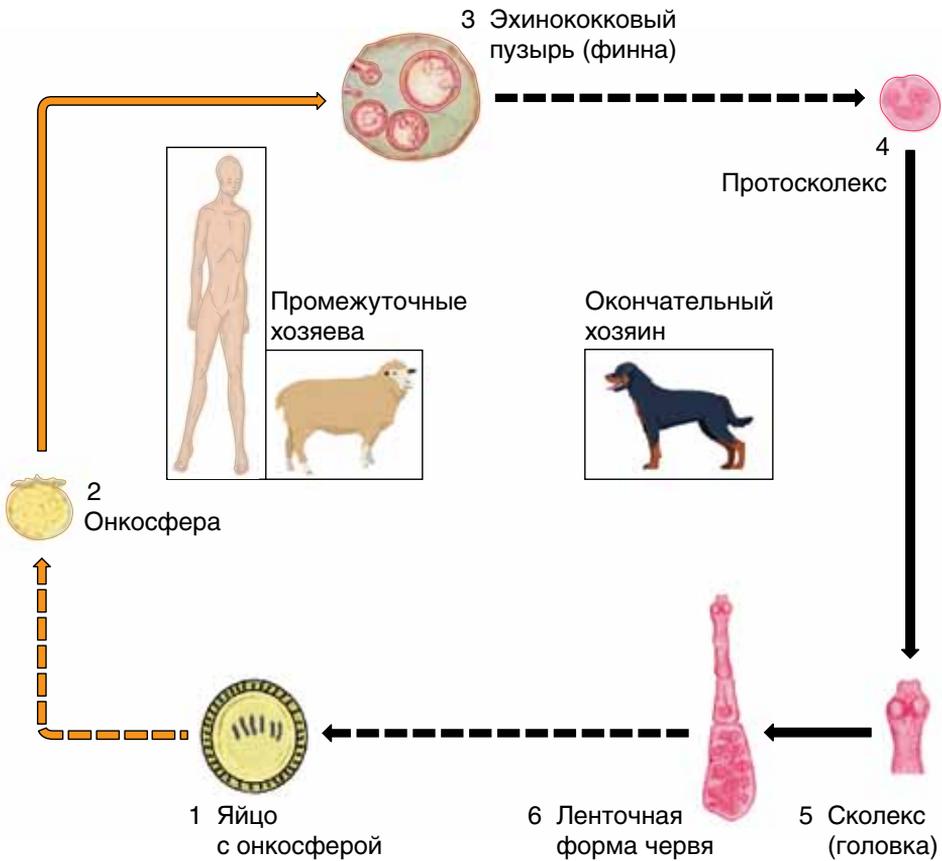
Матка содержит от 400 до 800 оплодотворенных яиц округлой формы, содержащих онкосферы. Зрелая проглоттида отрывается от стробилы и с испражнениями хозяина выносится наружу. Его место занимает гермафродитный членик, становящийся после оплодотворения яиц зрелым. Из выделившегося членика начинают интенсивно высвобождаться яйца. Некоторые из проглоттид прилипают в перианальной области, и яйца разносятся на большие площади при движении окончательного хозяина. Кроме того, двигающиеся членики вызывают зуд, животные вылизываются, разнося яйца по шерсти. Членики, попавшие в окружающую среду в составе каловых масс, некоторое время способны активно двигаться, и за несколько часов они не только выбираются из фекалий, но и могут отползть от них на расстояние до 20 см. Более того, показано, что членики даже могут забираться на окружающую растительность. Яйца эхинококка округло-овальные 0,03–0,04 мм в диаметре и морфологически не отличаются от яиц прочих тениид. Онкосферы диаметром 30–36 мкм снабжены шестью крючьями. Они не нуждаются в дозревании во внешней среде и устойчивы к внешним факторам, особенно к заморозанию (рис. 5.34).



**Рис. 5.34.** Эмбрионированное яйцо эхинококка: 1 — внутренняя оболочка; 2 — онкосфера с крючьями

В целом онкосферы достаточно устойчивы во внешней среде. На поверхности почвы в тени при температуре 10–26 °С они выживают в течение 1 мес; при аналогичной температуре на солнце — в течение 1–2 сут, при этом в траве в подобных условиях могут сохраняться до 1,5 мес. При низких температурах могут сохраняться несколько лет. В то же время онкосферы неустойчивы к высыханию и в зависимости от влажности почвы могут оставаться жизнеспособными в ней от 3 сут до 1 года.

Для дальнейшего развития яйца должны попасть в пищеварительный тракт промежуточного хозяина. Таковыми являются крупный рогатый скот, овцы, свиньи, кролики, лоси, олени, реже лошади и др. (рис. 5.35).



**Рис. 5.35.** Жизненный цикл эхинококка

Общее число промежуточных хозяев эхинококка, включая человека, составляет более 70 видов млекопитающих. Заражение животных происходит при выпасе на загрязненных пастбищах или при скармливании контаминированных кормов. Под действием пищеварительных ферментов оболочки яйца разрушаются, и высвободившаяся онкосфера внедряется в стенку кишки. На данный момент ее основной целью является какой-либо кровеносный или реже лимфатический сосуд кишки. Проникнув в них через систему воротной вены, она заносится в печень (основное место локализации — правая доля) и легкие, а попав в систему большого круга кровообращения — в другие органы и ткани.

В существовании эхинококковой кисты в печени выделяют 3 периода.

1. Живая киста, содержащая прозрачную жидкость и имеющая выраженную кутикулярную оболочку (I стадия).

2. Киста, содержащая погибшего червя. Характерно наличие дочерних пузырей, на ранних стадиях она сохраняет свое строение, жидкость в ней остается прозрачной (IIa стадия). На поздних стадиях разрушаются оболочки материнской и дочерних цист, фиброзная капсула замещается соединительной тканью. Гидатидная жидкость загустевает, в фиброзной капсуле появляются очаги кальцинации (IIb стадия).
3. Нагноение кисты, диссеминирование содержимого в плевральную и брюшную полость (III стадия).

В зависимости от вида животных, участвующих в передаче инвазии, различают природные, синантропные и смешанные очаги эхинококкоза. Человек, по сути, выступает промежуточным хозяином гельминта, но, естественно, никакой роли в распространении паразита не играет. Чаще всего инвазии происходят при тесных контактах с больными бездомными собаками, что, впрочем, не делает абсолютно безопасными и домашних питомцев. На их шерсти могут находиться яйца паразита, онкосферы, в которых могут длительно сохранять жизнеспособность. С грязными руками они попадают в организм человека. Возможны профессиональные заражения лиц, занимающихся стрижкой овец, выделкой меха и шкур либо при доении. В подобных ситуациях яйца гельминта могут попасть через грязные руки в рот или на продукты питания. Также известны случаи инвазий в результате занесения ветром или мухами яиц эхинококка на посуду и пищевые продукты из высохших на улице экскрементов собак. Подобные ситуации зарегистрированы в местах с высокой вероятностью заражения собак и близким их проживанием с человеком (например, на пастбищах или скотобойнях). Также возможны инвазии при употреблении в пищу немытых овощей, ягод, фруктов, загрязненных фекалиями больных собак. В организме человека гельминт претерпевает аналогичные метаморфозы, что и в прочих промежуточных хозяевах. Поскольку печень выступает первым барьером на пути личинок, то здесь и оседает большая их часть (75%). При этом ларвоцисты наиболее часто располагаются в правой доле, где цисты достигают наиболее крупных размеров, что обусловлено особенностями строения кровеносной системы печени. Часть личинок проходит через фильтр печени, попадает в малый круг кровообращения и затем оседает в легких (15%). Небольшая часть личинок может попасть в большой круг кровообращения и осесть в других органах — чаще в головном мозге (5%), в брюшине, сальниках, соединительной ткани мышц, в селезенке, почках и костях. Практически любой орган или ткань может стать местом обитания паразита, и известны редкие случаи обнаружения гидатидных цист в глазнице и миокарде. Следует отметить, что поражения эхинококкозом костей встречаются относительно редко, по данным ВОЗ, подобные поражения наблюдают в 0,2–0,6% случаев. При инвазиях человека довольно часто встречаются ларвоцисты особой морфологии, когда в полости материнского пузыря образуются дочерние цисты. Чаще они происходят из герминативной оболочки, но также их могут образовывать протосколексы из гидатидного песка, взвешенного внутри материнской цисты. Внутри дочерних ларвоцист также образуются многочисленные протосколексы. Иногда пристеночный дочерний пузырь может расти наружу, в полость, образованную фиброзной капсулой и кутикулярной оболочкой материнской ци-

сты. Некоторые из них даже могут отпочковываться, теряя связь с материнской ларвоцистой. При их разрыве паразит также может диссеминировать в организме, так как показано, что способностью к воспроизведению новой ларвоцисты в любом месте организма промежуточного хозяина способны не только выводковые капсулы или протосколексы, но и обрывки стенок пузыря.

В печени онкосферу быстро окружают мононуклеары, но уже через 26–30 ч их вытесняют лимфоциты, образующие гранулему с расположенными по периферии эозинофилами. На 7–14-е сутки



**Рис. 5.36.** Множественные ларвоцисты в печени

(в зависимости от локализации) в ее центре можно обнаружить небольшую паразитарную пузырчатую ларвоцисту (гидатидная киста), заполненную жидкостью. Она имеет вид однокамерного пузыря, наполненного желтоватой опалесцирующей жидкостью. Наличие однокамерной ларвоцисты послужило для появления синонима — однокамерный эхинококк (что отличает его от альвеококка), хотя нередко и множественные поражения (рис. 5.36).

Через 3 нед она достигает 0,3–0,35 мм в диаметре, а через 3 мес — 40–50 мм. В отличие от финн бычьего и свиного цепней, цисты эхинококка способны к неограниченному росту и в зависимости от локализации размеры гидатидных цист варьируют от едва видимых до размеров головы новорожденного ребенка. Вокруг развивающейся гидатидной кисты формируется в эозинофильный инфильтрат, позднее с очагами некроза. Постепенно зона воспаления замещается рубцовой тканью, и на ее месте формируются различной толщины фиброзная капсула и зона некротических изменений. В основе механизма образования фиброзной капсулы лежит хроническое воспаление в пограничных с кистой тканях, обусловленное воздействием метаболитов и провоспалительных продуктов, высвобождающихся из распадающихся инфильтратов. Основную роль в ее образовании играет тканевая лизилоксидаза, инициирующая начальные этапы перекрестного связывания коллагена с пиридинолином, что стимулирует разрастание соединительной ткани. Строение фиброзной капсулы зависит от возраста паразита, его величины и принципиально одинаково, невзирая на локализацию. На ранних сроках формирования кисты фиброзная капсула сравнительно тонкая, окружена широкой зоной некроза, окаймленной эпителиоидными и гигантскими клетками. Она прилегает к наружной (кутикулярной) оболочке кисты. Зона некроза формируется за счет разрушения тканей гранулемы и коллагеновых волокон фиброзной капсулы. За ней следуют слои грубоволокнистой, а далее тонковолокнистой соединительной ткани. Она содержит множество склерозированных кровеносных сосудов и желчных протоков, инфильтрирована фибробластами, эозинофилами, лимфоидными и плазматическими клетками. Следует отметить, что фиброзная капсула эхинококка отличается от рубцовых изменений в тканях, возникающих вокруг инородных тел, так как она сформирована из фибробластов, частично сохраняющих метаболическую активность. При этом профессиональные фагоциты не прово-

цируют развитие воспаления и формирование рубцовой ткани. Вместо этого разрастается обильная кровеносная сеть, обеспечивающая питание гельминта. Сформированная капсула сохраняет свою структуру на все время жизни паразита. Вокруг более старых цист выраженность воспалительной реакции снижается, и усиливается процесс фиброза в наружном соединительнотканном слое. Из истонченной зоны некроза исчезают эпителиоидные и гигантские клетки, при этом увеличивается слой грубоволокнистой гиалинизированной соединительной ткани. Структура эхинококковой кисты и фиброзной капсулы заметно различается в зависимости от возраста больных. При эхинококкозе у лиц молодого возраста вокруг эхинококка формируется толстый слой фиброзной капсулы, состоящей из грануляционной ткани и воспалительных инфильтратов с выраженным иммунным васкулитом и диффузным поражением печеночной ткани в виде воспалительного инфильтрата вокруг долек, по ходу сосудов с последующей атрофией печеночной паренхимы. У пожилых отмечают более обширный некротический слой с очагами петрификации, более рыхлые соединительнотканнные прослойки, воспалительный инфильтрат имеет очаговый характер. Признаки воспаления и дегенерации в капсуле начинают появляться лишь перед гибелью эхинококка, по мере его «старения». Капсулу начинают инфильтрировать полиморфонуклеары, лимфоциты, макрофаги и гигантские клетки, в ней развиваются множественные некротические очаги. Позднее капсула и отмерший гельминт замещаются рубцовой тканью.

При локализации эхинококковой кисты в костной ткани с увеличением размера кисты костные балки начинают прорезать стенки кисты, так что зародышевые элементы попадают в окружающие ткани. В результате при локализации кисты в костной ткани наблюдают инфильтративный характер роста паразита.

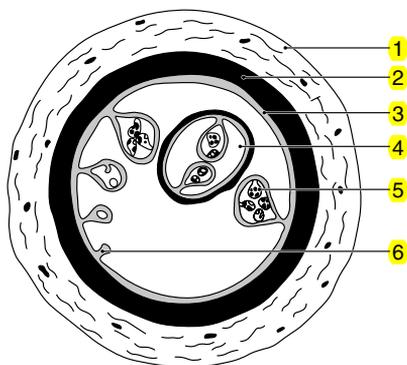
Собственно стенка эхинококковой кисты представлена двумя оболочками — наружной (кутикулярной) и внутренней (герминативной). Наружная кутикулярная оболочка близка по структуре к хитину, состоит из кутикулярного, или ламинального, слоя. Она образована эластичными волокнами и со временем превращается в грубую фиброзную ткань, достигая 5 мм в толщину. Оболочка белого цвета, у более старых кист она желтеет. Наружная оболочка выполняет функцию полупроницаемой мембраны, обеспечивает поступление питательных веществ и предотвращает воздействие неблагоприятных факторов хозяина на паразита.

Внутренняя оболочка состоит из синцитиальных герминативных клеток и включает три зоны:

- камбиальную (пристеночную);
- зону известковых телец (среднюю);
- зону выводковых капсул (внутреннюю).

Внутреннюю и наружную оболочки объединяют под понятием «хитиновая оболочка», поскольку они представляют единое образование. Нередко отростки разрастающейся герминативной оболочки проникают во внешнюю кутикулярную оболочку. Жидкость кисты по составу весьма напоминает сыворотку крови хозяина. По мере созревания в каком-либо внутреннем участке герминативной оболочки увеличивается количество ядер, затем появляется небольшое возвышение, и в нем начинает развиваться выводковая капсула. Сначала об-

разуется небольшой пузырек, который, подобно капле воды из крана, по мере роста постепенно отделяется от оболочки, оставаясь связанным с нею тонкой ножкой. Эти капсулы тоже покрыты оболочками, что и сама гидатидная киста, но расположены они наоборот — сначала кутикулярная оболочка, а поверх нее — герминативная. Таких выводковых капсул в одном пузырьре могут быть тысячи. На стенках выводковых капсул образуются протосколексы, которые могут располагаться как внутри капсулы, так и выпячиваться наружу. Протосколексы быстро растут и, подобно самой капсуле, остаются связанными с нею небольшой ножкой. Далее происходит дифференцировка передних клеток в присоски и хоботок, а позднее из гиалинового вещества, окружающего его, развиваются небольшие крючья. В одной выводковой капсуле может образовываться до 40 протосколексов (рис. 5.37).



**Рис. 5.37.** Схема строения одиночной эхинококковой кисты

Протосколексы могут отрываться от капсулы, образуя внутри материнской кисты взвесь из оторвавшихся сколексов и выводковых капсул, называемую гидатидным песком. Такую форму ларвоцист чаще наблюдают у различных травоядных, в том числе овец, коз, крупного рогатого скота и иногда у свиней. В то же время у них очень часто можно встретить «стерильные ларвоцисты» (ацефалоцисты), содержащие только две оболочки. Отсутствие в них протосколексов делает их инвазивно безопасными. Нередко внутри однокамерных пузырей образуются дочерние, внутри которых возникают внучатые пузыри, имеющие то же строение, что и материнские. Возможно развитие стерильных ацефалоцист.

Распространенность этой тенииды необычайно широка, охватывает всю планету и при этом отмечают неуклонный рост заболеваемости, что делает ее, вероятно, самой опасной для человека. По данным ВОЗ, в настоящее время эхинококкозом страдает более 1 млн человек. Наиболее часто инвазии регистрируют в регионах с жарким и теплым климатом, где развито животноводство, птицеводство и овощеводство. В частности, в странах Южной Америки — Уругвае, Парагвае, Аргентине, Чили, Бразилии, в странах Мезоамерики — в Никарагуа и Мексике. В Северной Америке эхинококкоз нередок в западной части США (Аризона, Нью-Мексико и Калифорния). Также в сферу «активности» гельминта входят Австралия и Новая Зеландия. В африканских странах эхинококкоз распространен в большей мере на севере континента (Тунис, Алжир, Марокко, Египет), то есть в полупустынных и пустынных районах, где яйца паразита также активно рассеиваются и загрязняют продукты питания присущими этим областям ветрами. В Азии заболевание встречают в Турции, Индии, Афганистане, Пакистане, Китае и Японии. В Европе эхинококкоз более распространен в южной части (Италия, Греция, Кипр, Испания, Югославия, Болгария, юг Франции). По мере продвижения на север уровни

заболеваемости заметно снижаются. На территории бывшего СССР эхинококкоз распространен в регионах с развитым животноводством (Казахстан, Кыргызстан, Узбекистан, Молдова, юг Украины). В РФ такими областями являются Северный Кавказ, Закавказье, Крым, Башкортостан, Татарстан, Ставропольский, Краснодарский, Алтайский, Красноярский и Хабаровский края, Волгоградская, Самарская, Ростовская, Оренбургская, Челябинская, Томская, Омская, Иркутская, Камчатская, Магаданская и Амурская области, Республики Саха (Якутия), Алтай и Тыва, Чукотский автономный округ. Установлено, что в полупустынных и степных зонах основными промежуточными хозяевами гельминта выступают овцы, в лесостепной и лесной — свиньи, а в приполярных регионах — собаки, где их инвазированность достигает 30%. В целом в РФ к 2006 г. за 15 предшествующих лет произошел трехкратный рост заболеваемости эхинококкозами, причем 14,4% среди больных составляют дети. Но уже в 2012 г. заболеваемость населения эхинококкозом на территории РФ увеличилась на 7,9% по сравнению с 2011 г. Истинную распространенность эхинококкоза трудно оценить из-за высокой доли бессимптомных носителей, которые никогда не обращаются за медицинской помощью. Несмотря на достаточно противоречивые данные, все же можно полагать, что инвазиям чаще подвержены дети и лица молодого возраста, преимущественно в сельской местности.

Следует отметить, что многочисленные исследователи отмечали некоторую «приуроченность» различных «рас» *E. granulosus* к определенным промежуточным хозяевам (овцам, крупному рогатому скоту, лошадям, свиньям, верблюдам и различным оленевым). В соответствии с чем даже предлагалось выделение отдельных подвидов или генотипов.

Выделяют несколько генетических вариантов возбудителя:

- G1 «общий», «домашних овец»;
- G2 «тасманийских овец»;
- G3 «буйволов»;
- G4 «лошадей»;
- G5 «крупного рогатого скота»;
- G6 «верблюдов»;
- G7 «свиней»;
- G8 «северных оленей»;
- G9 «львов»;
- G10 «фенноскандинавских оленей».

Недавние исследования (2015) филогенетической систематики *E. granulosus* позволили разделить собственно *Echinococcus granulosus sensu stricto* (генотипы G1–G3), *E. equinus* (G4), *E. ortleppi* (G5) и *E. canadensis* (G6–G10). Тем не менее исследования таксономии эхинококка далеки от своего завершения. Восприимчивость человека к различным биоварам эхинококка различна, по крайней мере 7 генотипов могут инвазировать человека. Несмотря на то что разные штаммы эхинококка поражают преимущественно определенный вид животных, спектр промежуточных хозяев может быть сходным у нескольких генотипов.

### **Патогенез поражений**

Преимущественно связан с сенсibiliзирующим и механическим воздействием на организм человека. Сенсibiliзация организма метаболитами гельминта приводит к развитию гиперчувствительности немедленного и замедленного типов, особенно выраженной при множественном эхинококкозе. Проявления сенсibiliзации лежат в основе анафилактического шока, возникающего при разрыве эхинококковой кисты. Ярким проявлением аллергической реакции немедленного типа считают эозинофилию и крапивницу в результате просачивания жидкости из кист, а при вскрытии пузыря — анафилактический шок. В процессе развития эхинококкоза нарастают нарушения иммунного статуса, что способствует прогрессированию процесса. При длительном и далеко зашедшем процессе, сопровождающемся образованием множественных и гигантских кист, содержащих до нескольких литров жидкости, наиболее выражено их механическое и травмирующее действие. Эхинококковая киста растет экспансивно, отодвигая и сдавливая ткани хозяина, которые атрофируются и некротизируются. В окружающей капсулу эхинококка печеночной ткани наблюдают дисциркуляторные и дистрофические изменения, которые завершаются разрастанием соединительной ткани вокруг долек и центральной вены. Параллельно длительно и постепенно механически сдавливаются воротная или нижняя полая вена, желчные протоки, что приводит к застойным явлениям (но редко к желтухе). В дальнейшем в окружающей ткани развивается мелкоузловой цирроз. Глубокие изменения тканей печени приводят к изменению состава белковых компонентов крови (диспротеинемия с гипоальбуминемией). При внепеченочной локализации кист эхинококка гипергаммаглобулинемия обычно не наблюдают. При рецидивирующем эхинококкозе нередко наблюдают нагноение кисты и ее разрыв. В подобных ситуациях гельминт погибает, и дальнейшая патология аналогична таковой при обычном абсцессе. При диссеминировании ее содержимого в результате разрыва кисты может возникнуть множественный эхинококкоз брюшной или плевральной полостей либо легкого. Указанное связано с тем, что вторичные эхинококковые кисты продолжают свое развитие за пределами материнской кисты.

### **Клинические проявления**

У большинства пациентов (40–80%) наблюдают образование одного пузыря в определенном органе, чаще в печени (70% всех случаев) и обычно в правой доле. У 20% больных киста расположена в легком. Но, как было указано выше, паразит может локализоваться практически в любом органе и ткани.

В типичных случаях клиническое течение включает три стадии.

- Бессимптомную (с момента заражения до появления первых клинических проявлений могут проходить месяцы и годы).
- Стадию недифференцированной симптоматики (диспептические явления, чувство тяжести, болезненности и давления в правом подреберье, слабость, общее недомогание, кожные аллергические реакции). У пациентов отмечают гепатомегалию, обусловленную विकарной гипертрофией печени. Последняя выступает важным дифференциально-диагностическим признаком, поскольку только в редких случаях медленно растущие непаразитарные кисты и доброкачественные опухоли печени сопровождаются

компенсаторной гипертрофией. При локализации кисты в правой доле печени болевой синдром сходен с таковым при холецистите. Отмечают похудание, снижение аппетита, при локализации в левой доле появляются изжога, отрыжка, рвота. При поверхностной локализации кисты ее можно пальпировать. В запущенных случаях бывает нарушение белковосинтетической функции печени: диспротеинемия со снижением альбуминов, протромбина и нарастанием титров  $\gamma$ -глобулинов. Клиника эхинококкоза легких определяется локализацией кисты. При расположении вблизи плевры даже небольшой кисты она на ранних сроках проявляет себя болевым синдромом. При локализации у бронхального ствола характерны кашель и сосудистые расстройства. Поражения почек проявляются тянущими болями в поясничной области и дизурическими расстройствами. Их обычно распознают по наличию обрывков сколексов в осадке мочи. Значительно реже развивается эхинококкоз головного мозга, средостения, молочной железы, кишечника, костей и подкожной клетчатки.

- Стадия осложнений, среди которых наиболее часты нагноение кист и их разрывы. Симптоматика нагноившейся эхинококковой кисты напоминает таковую при бактериальных абсцессах печени. Характерны гектическая лихорадка (до 40–41 °С) с ознобами и проливными потами, болезненность при пальпации, признаки интоксикации. Возможен прорыв гнойного содержимого в брюшную и плевральную полости, забрюшинное пространство либо, редко, в желудок и кишечник. Разрывы паразитарных кист и прорыв их содержимого в брюшную или плевральную полость сопровождается резким болевым синдромом и проявлениями аллергических реакций различной степени выраженности, вплоть до развития анафилактического шока, нередко приводящего к летальным исходам. Также высок риск образования вторичных кист, дающих множественные рецидивы заболевания. В 13–37% случаев для кист, расположенных в печени, частым осложнением считают кистобилиарные свищи. Длительное сдавливание желчных протоков может приводить к механической желтухе, реже — билиарному циррозу или амилоидозу. При сдавлении сосудов портальной системы возникают признаки портальной гипертензии. Эхинококкоз легких может быть осложнен повторными легочными кровотечениями, острой сердечно-сосудистой недостаточностью.

### **Диагностика**

Особенности развития заболевания затрудняют своевременное распознавание инвазии. С одной стороны, это связано с отсутствием специфической симптоматики на ранней стадии заболевания, с другой — с поздним обращением пациентов за медицинской помощью, когда паразитарная киста достигает значительных размеров или появляются осложнения. Диагноз следует основывать на данных эпидемиологического анамнеза, клинической картины, результатах инструментальных и лабораторных исследований. На наличие инвазии может указать медленно растущее опухолевидное образование. При поверхностном расположении кисты пальпаторное исследование выявляет эластичную, мягкую консистенцию печени, при локализации кисты в глубине ткани печень становится плотной. Характер изменений лабораторных показателей зависит

от стадии болезни. Высокую эозинофилию отмечают у 5–30% лиц, у прочих она очень вариабельна, поэтому этот признак не имеет особой диагностической значимости. Чаще ее можно наблюдать при множественном эхинококкозе. Кроме того, эозинофилия может сохраняться до полугода после эхинококкэктомии, а если она сохраняется более года, можно заподозрить вероятность рецидива. Лейкоцитоз чаще наблюдают при нагноении эхинококковой кисты, но повышение содержания лейкоцитов также не является патогномоничным признаком, так как его наблюдают далеко не у всех больных. Более часто встречающимся лабораторным признаком считают повышение СОЭ (70–90% случаев). Функциональные показатели состояния печени изменяются либо при значительном росте одной кисты, либо при множественном эхинококкозе. Наиболее характерны гиперпротеинемия, диспротеинемия (за счет увеличения фракций грубодисперсных белков), снижение уровня альбуминов. При развитии осложнений снижается антитоксическая и экскреторная функции печени, снижается фибринолитическая активность свертывающей системы крови. Серологические исследования (РНГА, латекс-агглютинация) не лишены ряда недостатков. В частности, РНГА при эхинококкозе легких положительные результаты выявляет лишь в 50–60% случаев, а низкий титр антител может встречаться даже при наличии больших эхинококковых кист в легких. Также вполне информативен кожно-аллергический тест Казони, положительный в 89–90% случаев (в связи с малой доступностью жидкости из эхинококковых кист в настоящее время практически не применяют). Среди современных лабораторных методов исследования наиболее достоверным является ИФА, выявляющий IgG к антигенам гельминта. Ограничением метода считают то, что у многих пациентов иммунный ответ не развивается, и антитела не образуются. ИФА дает положительные результаты у 90% больных с кистами в печени и только у 50–60% больных с поражением легких. Наименее информативен ИФА-метод при эхинококкозе ЦНС, при мышечной или костной локализации, а также в случае гибели и петрификации паразита (чувствительность не превышает 40%). Кроме того, для выявления антител можно применять иммуноблоттинг и иммуноэлектрофорез. Помимо выявления антител, можно также проводить поиск антигенов эхинококка, для чего применяют твердофазный ИФА с моноклональными антителами, ПЦР, иммуногистологические методы и др. Следует помнить, что исследование нативной жидкости из кист этим методом при высокой (более 95%) чувствительности имеет неудовлетворительную специфичность.

Ведущая роль в диагностике эхинококкоза печени отведена УЗИ, позволяющему распознать даже небольшие кисты на ранних стадиях заболевания. Информативность ультразвукового исследования при эхинококкозе печени составляет 90–98%. Основными признаками являются: гипо- или анэхогенное образование, окруженное гипозоногенным ободком; наличие дочерних кист; симптом заднего усиления и двухконтурность стенки; наличие в просвете кисты линейных эхообразований. При сочетании УЗИ и ИФА их диагностическая эффективность повышается до 80%. Завершающим этапом диагностики являются КТ и МРТ, еще на дооперационном этапе позволяющие установить топографию кист, более точно определить стадию развития их развития, что облегчает выбор хирургической тактики. Сочетание указанных методов позво-

ляют довести точность постановки диагноза до 98–100%. Также можно применять рентгеноконтрастные методы (трансумбиликальную портогепатографию, селективную ангиографию чревной артерии) и сканирование с помощью радиоактивных изотопов.

Диагностика эхинококкоза легких не имеет существенных отличий. На рентгенограммах легких выявляют единичные или множественные округлые тени с четкими контурами, преимущественно локализованные в средних и нижних отделах. Иногда можно наблюдать симптом Неменова–Эскудеро, когда при глубоком вдохе круглая тень кисты приобретает овальную форму, вытянутую вертикально. КТ выявляет кисты в виде гомогенных участков пониженной плотности с четкими ровными контурами. Также метод позволяет обнаружить дочерние кисты, некротические участки и очаги кальцинации. При разрывах кист в мокроте можно обнаружить фрагменты хитиновой оболочки и сколексы гельминта. При нагноении кисты теряют четкость границ, правильную форму, появляются перифокальные воспалительные изменения.

### **Лечение**

Единственным эффективным методом остается хирургическое удаление гельминта. Но и в настоящее время его результаты нельзя считать удовлетворительным из-за достаточно большой частоты послеоперационных осложнений (13–15%), гибели пациентов (1,5–13%) и рецидивов заболевания (3–4%). А при внепеченочных поражениях частота рецидивов может достигать 54%. Подходы включают радикальную эхинококкэктомия, то есть полное удаление эхинококковой кисты вместе с ее фиброзной оболочкой либо вскрытие кисты с удалением жидкости, всех дочерних пузырей, хитиновой оболочки и последующую обработку полости гермицидами. Возможно тампонирование, дренирование либо зашивание полости наглухо. При объемных образованиях прибегают к частичной резекции пораженного органа с неповрежденной цистой. В последние годы большую популярность приобрела лапароскопическая эхинококкэктомия. Но метод ограничивают размеры кист (до 10 см), внутрипеченочная или поддиафрагмальная локализация кист, рецидивный и осложненный эхинококкоз. Кроме того, велик риск истечения содержимого кисты в брюшную полость.

Следует помнить, что правильно проведенная эхинококкэктомия с соблюдением правил асептики и применением не исключает вероятности рецидива. Именно поэтому хирургическое лечение следует дополнять назначением последующей химиотерапии, направленной на уничтожение мелких отсеков гельминта, не выявленных во время обследования больного. При ее назначении следует обратить внимание на общее состояние пациента. Препаратом выбора выступает албендазол, назначаемый в дозе 10 мг/кг в сутки, разделенной на 2 приема (утро–вечер) курсом 28–30 дней. Повторные курсы проводят с интервалом в 14 сут, а их число определяют объем и характер кисты, вид эхинококкэктомии и состояние больного. В оптимальных случаях ограничиваются проведением 1–3 курсов, но для уничтожения множественных или одиночных мелких кист (не более 3,5 см в диаметре), которые не могут быть удалены хирургическим путем либо если состояние больного не дает возможности проведения для эхинококкэктомии, назначают 9–10 курсов химиотерапии.

## Профилактика

Для предупреждения инвазий следует осуществлять строгий санитарный контроль и соблюдение правил личной гигиены на скотобойнях. Исключить возможность скармливания пораженных эхинококком органов животных собакам. Следует осуществлять должный ветеринарный надзор за собаками, особенно за домашними, а при содержании и общении с ними строго соблюдать правила личной гигиены. В программах плановой профилактики основное внимание следует уделять дегельминтизации собак и мелкого рогатого скота, наиболее часто выступающих окончательными хозяевами паразита. Также меры борьбы включают строгий контроль качества пищевых продуктов и просветительные кампании среди населения. Владельцы животных должны регулярно проводить дегельминтизацию животных. Во время выгула домашних собак в обязательном порядке нужно проводить уборку фекалий за своим животным и их утилизацию в специальных контейнерах. Также в эндемичных очагах следует ограничить забой мелкого рогатого скота и других сельскохозяйственных животных в домашних условиях.

## Альвеококк (*Alveococcus multilocularis* syn. *Echinococcus multilocularis*)

История появления этого гельминта и до настоящего дня полна белых пятен. Вне всякого сомнения, что его предки появились на территории древней Лавразии, но в результате ее распада они, вероятнее всего, оказались в Западном полушарии. Основываясь на данных изучения филогенеза и палеопаразитологии, можно предположить, что альвеококк в Старый Свет был вновь занесен предками современных лис в Плейстоцене (130 000–10 000 лет до н.э.). Тогда, в ледниковый период, из-за оледенения уровень моря заметно падал, в результате чего появлялся достаточно широкий перешеек, достигавший 60 км в длину, известный как Берингов мост. В Плейстоцене «дверь», ведущая из Азии в Америку, открывалась дважды 60–45 и 25–10 тыс. лет до н.э. История изучения гельминта берет свое начало с сообщений Франца Буля (1852, 1854), а позднее Э. Целлера (1854), В. Майера (1854) и Г. фон Лушки (1856) о случаях неизвестной патологии печени, выявленных в Южной Германии. Если Буль и Целлер не рассматривали обнаруженные ими многокамерные кисты как болезнь злокачественного роста и по структуре содержимого пузырей назвали заболевание «альвеолярный коллоид», то Майер и Лушка сочли их за проявление опухолевого процесса, названного ими коллоидной карциномой печени. Паразитарный характер заболевания доказал Рудольф Вирхов (1855), обнаруживший при секции печени множество протосколексов с крючьями в мелких пузырьках, расположенных по краям многокамерного образования и напоминающих таковые в уже известных гидатидных кистах. Установив паразитарный характер этой «опухоли», Вирхов дал ей название «мультилокулярная эхинококковая опухоль печени». Вирхов считал, что эти поражения вызывает эхинококк, а различия в морфологии пузырей зависят от характера проникновения и локализации паразита в печени. Мнение «отца патологии» разделили многие исследователи, но своеобразие строения альвеококка, метастазирующий рост, исключительная

злокачественность и связанная с этим высокая смертность были нетипичными для эхинококкоза, что вызывало сомнения у патологов и клиницистов. Тем не менее к концу XIX в. случаи подобных инвазий были выявлены во множестве в долинах Германской и Швейцарской Юры, а также Австрийских и Французских Альп. В 1875 г. М. Морен предположил, что возбудителями однокамерного и многокамерного эхинококков являются различные гельминты. Основанием для этого выступали морфологические различия между взрослыми особями, особенности развития однокамерных и многокамерных кист и приуроченность появления последних к определенным природным очагам. В ходе многолетних экспериментов, проведенных различными исследователями, эта гипотеза была подтверждена, и гельминтов разделили на *Taenia echinococcus* и *T. echinococcus var. multilocularis*. К середине XX столетия большинство паразитологов рассматривали однокамерных и многокамерных эхинококков как морфологические варианты *E. granulosus*. В России первые случаи альвеококкоза были выявлены в 1879 г. в Московской, Томской и Иркутской губерниях, а также в Поволжье (Казань). В 1928 г. из 642 выявленных случаев заражения в мире 418 было зарегистрировано в Германии, Австрии, Швейцарии и Франции, а 209 — в России. Новый период в изучении гельминта начался в 1951 г. с сообщения Роберта Рауша и Эверетта Шиллера об обнаружении на острове Св. Лаврентия (Аляска) нового вида эхинококка у песцов и упряжных собак, классифицированного ими как *Echinococcus sp.* Позднее (1954) ими были выявлены природные хозяева гельминта: эскимосский подвид полевки-экономки (*Microtus oeconomus inuitus*) и белобрюхий подвид красной полевки (*Clethrionomys rutilus albiventer*), у которых были обнаружены ларвоцисты, напоминающие альвеолярный эхинококк человека. Ареал гельминта включал острова Св. Лаврентия, Беринга и Командорские. В подобных ситуациях человек мог быть лишь случайным, факультативным хозяином. Авторы предположили идентичность выделенного ими гельминта с европейским альвеолярным эхинококком и предложили для него провизорное название *E. sibiricensis*. В это же время в Западной Германии Ханс Фогель проводил исследования возбудителя европейского альвеолярного эхинококка. Ему удалось обнаружить взрослых червей у лисиц (*Vulpes vulpes*), очень похожих на цестод, обнаруженных на Аляске. Также он обнаружил ларвоцисты паразита в печени обыкновенной полевки (*Microtus arvalis*). Фогелю удалось экспериментально воспроизвести развитие ларвоцист у различных грызунов, а скармливание печени инвазированного грызуна собаке привело к развитию в ее кишечнике половозрелых гельминтов. Морфологически они отличались от «обычного» эхинококка, но были настолько похожи на *E. sibiricensis*, что их можно было рассматривать как один вид. Результаты этого комплекса исследований позволили поставить окончательную точку в таксономической принадлежности возбудителей однокамерного и многокамерного эхинококков. А в 1960 г. гельминт был реклассифицирован в отдельный род *Alveococcus*.

Морфологически половозрелые особи напоминают эхинококков и также паразитируют в тонкой кишке окончательных хозяев (рис. 5.38).



ми хорошо видна невооруженным глазом (особенно на черном фоне) и имеет вид белого пятна, что считают ценным диагностическим признаком вида. Задний отдел последнего членика оканчивается тупо, часто с углублением в середине. Матка может включать 250–400 яиц. Внутри эмбрионированных яиц находится зародыш (онкосфера), снабженный шестью крючьями. По своему строению они сходны с яйцами эхинококка, а их размеры составляют в среднем 0,03–0,04 мм. Зрелый членик отрывается от стробилы и выводится с испражнениями наружу. Значительная их часть способна самостоятельно вылезать из анального отверстия и прилипать к шерсти животного. Яйца альвеококка устойчивы во внешней среде и более резистентны к холоду по сравнению с яйцами эхинококка. Облигатными промежуточными хозяевами для альвеококка являются различные грызуны (*Rodentia*): полевки, мыши, крысы, хомяки, суслики, лемминги, ондатры и др. Их заражение обычно происходит при поедании кормов, контаминированных яйцами гельминта, а также члениками гельминта. Иногда промежуточным хозяином альвеококка может стать и человек, инвазирующийся в результате случайного попадания яиц паразита в рот. Указанное возможно при излишне тесных контактах с собаками, несоблюдении правил гигиены во время обработки шкур пушных зверей, а также при употреблении в пищу невымытых дикорастущих ягод и трав. Следует отметить, что инвазированный человек становится биологическим тупиком в жизненном цикле паразита. В кишечнике промежуточного хозяина онкосферы высвобождаются из яйцевых оболочек и с помощью зародышевых крючьев внедряются в стенку кишки. Там они проникают в русло кишечных кровеносных сосудов, диссеминируют с кровотоком и оседают в различных органах, чаще всего в печени, где происходит дальнейшее развитие личиночной стадии. В результате в пораженном органе формируется многокамерная киста ячеистой структуры, образованная конгломератом мелких пузырьков. Отдельный пузырек размером 3–5 мм заполнен желто-коричневой желеобразной массой и содержит 1–3 протосколекса. Окончательные хозяева заражаются, поедая инвазированных грызунов.

В организме человека онкосферы также заносятся с кровотоком в печень, где образуют плотные многокамерные кисты. Собственную оболочку каждого пузырька образуют покровные ткани двух типов. Снаружи они покрыты кутикулярной оболочкой желтовато-белого цвета. Изнутри их выстилает герминативная оболочка, на которой расположены протосколексы. В отличие от эхинококка, их края не отделены от прилегающих тканей хозяина соединительнотканной капсулой. В результате конгломерат пузырьков постоянно разрастается наружу, что приводит к последующему разрушению окружающих тканей, а общий размер очага поражения может достигать 15 см. На разрезе такие образования напоминают губку, пронизанную множеством камер, содержащих гельминтов — от едва различимых невооруженным глазом до 5, реже 10 мм. В редких случаях ткани узла могут быть однородными. Содержимое камер студенистое. Нередко в центральной части узла формируется зона некроза, заполненная гноем. Со временем в процесс гнойного распада могут вовлекаться прилегающие органы, и протосколексы из разрушающихся пузырьков могут быть гематогенно занесены в легкие и сердце.

Альвеококкоз имеет все признаки природно-очагового заболевания. Инвазии зарегистрированы в Киргизии, Узбекистане, Казахстане, в Швейцарии, Австрии, Германии, Франции, Великобритании, Болгарии, Венгрии, Румынии, Чехии, Польше, Греции, Голландии, Турции, на Аляске, в Северной Канаде, Японии, Китае и других странах. В РФ очаги выявлены на Камчатке, Чукотке, в Якутии, Красноярском, Хабаровском краях, Западной Сибири, Татарстане, Башкирии, республиках Закавказья, а отдельные случаи также регистрируют и в других регионах. В большинстве случаев источником заражения человека являлись собаки. Следует отметить значительный рост числа инвазий человека в Европе в конце XX в. Только с 1982 по 2000 г. было зарегистрировано 559 случаев, тогда как с 1900 по 1980 г. было отмечено 844 случая.

Основываясь на данных по регистрации альвеококкоза за период с 1995 по 2015 г. все европейские страны были разделены на 4 группы.

- Страны, где альвеококкоз не регистрируют как среди животных, так и у человека: Великобритания, Мальта, Ирландия, Исландия, большая часть Норвегии (кроме архипелага Шпицберген, где зарегистрированы паразитические инвазии «сибирского» генотипа). К этой группе теоретически могут быть отнесены Испания и Португалия, так как в последние годы там не отмечены случаи альвеококкоза.
- Страны, где инвазии регистрируют только у животных (Швеция, Дания, Украина, Беларусь, Сербия и Эстония).
- Регионы, где альвеококкоз регистрируют как у животных, так и у человека. К ним относят Словакию, Румынию, Словению, Чехию, Хорватию, Нидерланды, Литву, Польшу, Германию, Российскую Федерацию. В РФ альвеококкоз регистрируют в Республике Саха (Якутия), Чукотском автономном округе, в Алтайском, Красноярском и Хабаровском краях, в Магаданской, Камчатской, Новосибирской, Томской, Омской, Иркутской, Челябинской, Пермской, Ростовской и Самарской областях.
- Эндемичные страны, где отмечен рост частоты инвазий животных и человека (Швейцария, Франция, Австрия, Российская Федерация).

Несомненно, что увеличение частоты случаев инвазий человека связано с расширением **ареала рыжей, или обыкновенной** (*Vulpes vulpes*) — основного хозяина паразита. Она заселяет, хотя и с разной плотностью, все ландшафтно-географические зоны, начиная с тундры и субарктических лесов и до степей и пустынь, включая горные массивы во всех климатических зонах. При этом лисица может обитать не только в дикой природе, но и в культурных ландшафтах, а также на окраинах городов, в том числе больших (например, в Лондоне лисицы весьма обычны на окраинах, а иногда появляются и в центральной части города). В целом урбанизированные территории бывают особенно благоприятной средой их обитания, и они нередко обживают городские свалки, парки и подвалы домов.

Другим важным фактором является вовлечение собак в жизненный цикл альвеококка в качестве основного хозяина. Подобные случаи отмечены в Китае, Словакии, Литве и Швейцарии, а в Польше и во Франции зафиксированы семейные случаи инвазий от зараженных собак.

Серьезную проблему представляют случаи альвеококкоза у пациентов с нарушениями иммунного статуса, число которых значительно возросло за последние 15–20 лет. В частности, во Франции с 1982 по 2012 г. инвазии отмечены у 509 лиц, среди которых 50 составляли пациенты с болезнями злокачественного роста, коллагенозами и ВИЧ-инфекцией. В подобных случаях диагностика и лечение альвеококкоза сталкиваются с существенными трудностями.

### **Патогенез поражений**

Во многом напоминает таковой при эхинококкозе. В патогенезе заболевания ведущую роль играет механическое сдавливание органов, нарушение их функций, сенсибилизация организма метаболитами гельминта и нарушение иммунологического реагирования. Особенности поражений являются инфильтрирующий рост узлов и их способность к метастазированию, что сближает альвеококкоз со злокачественными опухолями. Первично всегда поражается печень, и узел чаще локализуется в правой доле. Его размеры варьируют от 0,5 до 30 см и более в диаметре, возможно солитарное и многоузловое поражение печени. Со временем паразитарный узел прорастает в желчные протоки, диафрагму, почку, кости. В пораженных органах развиваются дистрофические и атрофические изменения, фиброз стромы. Компенсаторная реакция достигается за счет гипертрофии непораженных отделов печени. Нередко в результате сдавления желчных протоков развивается механическая желтуха, на поздних стадиях — билиарный цирроз. При присоединении вторичной инфекции возникают холангиты, абсцессы печени, нагноение и распад узла.

### **Клинические проявления**

Клиническая картина альвеококкоза многообразна и в ее динамике выделяют следующие стадии:

- раннюю неосложненную стадию;
- стадию осложнений;
- терминальную стадию заболевания.

Наиболее часто в среднем в 75% случаев поражена печень (чаще 4, 5, 7, 8-й сегменты). В 15% случаев отмечают инвазии легких, в 10% — других органов. Крайне редко (менее 2%) в результате диссеминирования из первичного очага наблюдают альвеококкоз костной ткани. В начальном периоде, когда узлы небольшие, поражения печени протекают бессимптомно. Часть лиц отмечает аллергические проявления — уртикарии в виде крапивницы, иногда с кожным зудом. Узловое безболезненное уплотнение печени могут выявить случайно при профилактических осмотрах. По мере роста узла пациенты начинают предъявлять жалобы, указывающие на патологию гепатобилиарной зоны: боли в правом подреберье или эпигастральной области, чувство тяжести, горечь во рту, тошноту, отрыжку, у части больных нарастают проявления аллергических реакций. В отличие от злокачественных опухолей при альвеококкозе у большинства больных отсутствует интоксикация, сохраняется аппетит, не изменяются вес, работоспособность, пока не присоединяются осложнения. В ходе прогрессирования процесса нарастает гепатомегалия, печень уплотняется, приобретая характер «каменной», или «железной». Чаще всего заболевание осложняют

механическая желтуха и гнойный холангит. В подобных ситуациях у больного развивается лихорадочное состояние, быстро увеличиваются размеры печени, и она становится болезненной при пальпации. Также состояние пациента может ухудшиться развитие абсцесса печени. Развившиеся осложнения дополняют спленомегалия и явления портальной гипертензии (при сдавливании или росте узла в портальной области): асцит, спленомегалия, расширение сосудов брюшной стенки, варикозное расширение вен пищевода и желудка и др. При нарастании распада узлов усиливаются боли в печени, повышается температура тела, появляется общая слабость. Инфильтрация диафрагмы может привести к попаданию содержимого полости распада в бронхи с развитием аспирационной пневмонии и даже гибели от асфиксии. При прорыве содержимого распадающегося узла в брюшную полость развивается перитонит. Довольно часто происходит лимфогенное и гематогенное метастазирование паразита в лимфатические узлы ворот печени и печеночно-двенадцатиперстной связки. Также возможен занос в легкие, забрюшинные лимфатические узлы, позвоночник и головной мозг. Самые грозные осложнения альвеококкоза обусловлены метастазированием паразита в головной мозг и легкие. Клинически поражения головного мозга проявляются очаговой (джексоновские припадки, монопарезы, гемипарезы, гемиплегия нарушение чувствительности), общемозговой (головные боли, головокружения, тошнота, рвота и др.) и аллергической симптоматикой. Вовлечение легких обычно проявляются болями в груди, кашлем со скудной слизисто-гнойной мокротой. Аллергические реакции выражаются эозинофилией крови, кожным зудом и уртикариями.

### **Диагностика**

Поскольку на ранних этапах заболевания установить его истинную природу довольно затруднительно, то большое значение имеют данные анамнеза: пребывание в неблагополучных по альвеококкозу местностях, род занятий: охота, обработка шкур, сбор дикорастущих ягод, трав, грибов. Лабораторное исследование крови может выявить эозинофилию у 24–37% пациентов с неосложненными состояниями. На более поздних сроках отмечают возрастание уровней эозинофилии, увеличение СОЭ, лейкоцитоз. Из серологических и иммунохимических тестов доступны РНГА, реакция латекс-агглютинации, ИФА и РИФА, выявляющие антитела к альвеококку в сыворотке больных.

Основная роль в диагностике принадлежит УЗИ, выявляющему гепатомегалию у 80%. Паразитарный узел визуализируют как большое солидное образование, в котором чередуются эхопозитивные (участки фиброза) и эхонегативные (кистозные структуры) участки. Полость распада с секвестрами ткани узла УЗИ визуализирует как гиперэхогенное образование, в центре которого можно обнаружить неоднородный эхонегативный участок с неровными контурами, окруженное гиперэхогенной каймой. Достоверным признаком альвеококкоза является наличие в печени множества разбросанных гиперэхогенных образований, дающих акустическую тень.

Также УЗИ может дифференцировать следующие формы паразитарного узла:

- очаговую (узловую);
- инфильтративную;
- смешанную.

Узловую форму характеризует наличие образования повышенной эхогенности и равномерной эхоструктуры. Границы узла имеют неправильную форму, но обычно четко отличаются от нормальной паренхимы печени. При инфилтративной форме альвеококкоза четкая граница между тканью узла и паренхимой печени отсутствует. Визуализируют неправильной формы образования с равномерной гиперэхогенностью. Смешанную форму альвеококкоза встречают более чем у половины пациентов. УЗИ определяет ее как гиперэхогенное образование, в отдельных участках которого можно видеть четкую границу между узлом и тканью печени. Свободная паренхима печени повышенной эхогенности, неоднородной эхоструктуры, что указывает на цирротические изменения.

КТ и МРТ устанавливают не только распространенность очага поражения и наличие осложнений, но и объем здоровой ткани печени, а также уровень компенсаторной гипертрофии. Эти исследования могут предоставить дополнительную информацию о вовлечении крупных венозных сосудов и желчных протоков, поражении окружающих тканей печени и наличии отдаленных метастазов.

Состояние паренхимы печени можно оценить с помощью радиоизотопных методов исследования. Для прицельной биопсии узла может быть использована лапароскопия.

Окончательный диагноз устанавливают по совокупным результатам инструментальных, гистологических и серологических исследований.

### **Лечение**

Основу составляет хирургическое удаление паразитарного узла, но большинство больных поступают в хирургические отделения слишком поздно, и произвести радикальную операцию при альвеококкозе печени удастся лишь у 15–20% больных. Узел может быть иссечен в пределах здоровых тканей, вылуцен или частью резецирован, а частью вылуцен. Если есть два или несколько узлов, а состояние больного не позволяет удалить их в один момент, операцию производят в два или даже три этапа. При вовлечении желчного пузыря производят холецистэктомию вместе с паразитарным узлом. Если радикальная операция невозможна (например, при прорастании в нижнюю полую вену), а узел достиг очень больших размеров и сдавливает соседние органы, проводят паллиативную резекцию, в том числе для предупреждения сдавления внепеченочных желчных путей. Оставшиеся неудаленными участки альвеококкового узла обрабатывают гермицидами. Общая послеоперационная летальность составляет 12,1–17,5%. При тотальном поражении печени единственной возможностью остается трансплантация печени.

**Прогноз** при альвеококкозе весьма серьезный, но за счет медленного роста паразитарных узлов и развивающейся компенсаторной гипертрофии печени больные могут жить довольно долго (в среднем 8–9 лет) и летальные исходы чаще бывают следствием окклюзионной желтухи либо реже метастазов в головной мозг. Тем не менее современные методы исследования решают все проблемы правильного распознавания инвазии, и своевременная радикальная резекция способна полностью излечить большинство больных и обеспечивает хорошие результаты на отдаленных этапах.

## Профилактика

Меры по предупреждению альвеококкоза во многом сходны с таковыми при эхинококкозе. Основная группа мероприятий направлена на предупреждение либо ограничение возможности заражения населения и заражения собак. Решающее значение здесь принадлежит санитарно-просветительной работе, особенно среди населения эндемичных районов. В местах добычи пушнины и обработки шкур зверей должны быть оборудованы специально помещения, прием пищи, хранение пищевых продуктов, курение в которых строго запрещены. Мероприятия, направленные на природный источник инвазии, осложняются тем, что резервуаром паразита являются преимущественно дикие животные. Категорически запрещено выбрасывать в местах охоты тушки диких животных, особенно ондатры, и предотвращать их поедание собаками. Их рекомендуется сжигать. В регионах, неблагоприятных по альвеококкозу, целесообразно организовать массовые обследования населения (сбор тщательного анамнеза, постановка реакции латекс-агглютинации, клинический осмотр) для возможно раннего выявления больных, так как запущенные случаи заболевания не поддаются уже лечению. Обследованию в первую очередь подлежат лица, возможность заражения которых наиболее велика (охотники, пастухи, чабаны, лица, занимающиеся разделкой шкур плотоядных, сборщики дикорастущих ягод). Обследованию подлежат все члены семей больных альвеококкозом для предупреждения формирования «семейных очагов».

## Прочие эхинококки, представляющие опасность для человека

Как было указано в главе, посвященной эволюции паразитизма у червей, она продолжается и в настоящее время. Соответственно, все чаще появляется информация о необычных находках у человека гельминтов, которых принято рассматривать паразитами различных животных. Среди представителей рода *Echinococcus* следует упомянуть *E. canadensis*, *E. intermedius*, *E. ortleppi*, *E. oligarthrus* и *E. vogelii*, более или менее регулярно инвазирующих человека.

Морфология взрослых особей *E. canadensis*, включающего бывшие генотипы G6–G10 *E. granulosis*, аналогична таковой у собственно эхинококка. Определенная аналогия прослеживается и в жизненном цикле гельминта: половозрелые черви обитают в тонкой кишке различных плотоядных, но личиночная стадия чаще паразитирует в легких и реже в печени северных оленей-карибу (*Rangifer tarandus*), лосей (*Alces alces*) и иногда человека. Заражение промежуточных хозяев происходит при поедании травы и мха, контаминированных фекалиями инвазированных основных хозяев. Человек может заразиться при тесных контактах с больными животными (особенно с мокротой), при разделке туш либо во время снятия шкур. Среди домашних животных наибольшую опасность представляют собаки. Основной мишенью паразита в организме человека выступает печень. Следует отметить, что случаев заражения человека не так много, но, что удручает, их число постоянно возрастает. К настоящему времени известен один достоверный случай инвазии человека гельминтами генотипа G8, зарегистрированный на Аляске (2002). Чаще отмечают заражения паразитами генотипов G10; таковые отмечены в Сибири и Монголии. Наконец инвазии гельминтов генотипа G6 имеют гло-

бальный характер, и его принято рассматривать как второго по значимости возбудителя эхинококкоза человека. При этом циркуляцию *E. canadensis* генотипа G6 в южных регионах поддерживают не представители различных оленевых, а различные Полорогие (*Bovidae*). Следует отметить, что клинически заболевания человека, вызванные генотипом G6 в Центральной и Северной Африке, Центральной Азии и Южной Америке, а также G8 или G10 на Аляске, в Канаде, Сибири, странах Фенноскандии, протекают сравнительно мягко по сравнению с вызываемыми классическим (G1) эхинококком. В эпидемиологической диагностике этих поражений некоторые проблемы возникают с генотипом G7, так как он очень близок генотипу G6, и его рассматривают как генотип G6/G7. Ряд авторов классифицируют этот генотип как самостоятельный вид — *E. intermedius*. Он является основным источником аутохтонных инвазий человека в Центральной (особенно в Австрии) и Южной Европе.

Представители пятого генотипа, ныне известного как *E. ortleppi*, были впервые выявлены в Южной Африке. Промежуточным хозяином паразита является мелкий и крупный рогатый скот, окончательным — собаки. Инвазии гельминтами генотипа G5 человека сравнительно редки, и их чаще регистрируют в Южной Америке в регионах с развитым скотоводством (особенно в Бразилии). К настоящему времени известны 10 случаев с точно установленной видовой принадлежностью паразита. Тем не менее среди них 5 случаев зарегистрированы в Европе (четыре во Франции и один в Италии). Можно полагать, что по мере совершенствования диагностики их число может возрасти, и отнюдь не следует рассматривать *E. ortleppi* как исключительно южноамериканский аналог эхинококка. На это место с большими основаниями могут претендовать *E. oligarthrus* и *E. vogelii*.

История *E. oligarthrus* начинается с 9 апреля 1817 г., когда австрийский император Франц I направил в Бразилию экспедицию для изучения природы этой страны. В ее составе был орнитолог Иоганн Наттерер, также изучавший гельминтологию в Naturalien Cabinete Венского придворного музея (Hofmuseum). После 18 лет, проведенных в Бразилии, в 1836 г. Наттерер вернулся, привезя с собой 37 ящичков собранных им коллекций, жену-бразильянку и троих детей. Среди прочего там находились черви, найденные в верхнем отделе тонкой кишки пумы (*Felis concolor*). В ходе работы над своей знаменитой Systema Helminthum (1859) Карл Мориц Диезинг счел их ювенильной формой *Taenia crassicollis*, но позднее он понял, что это взрослые особи, и переименовал их в *T. oligarthra*, поскольку стробила гельминта насчитывала всего 3–4 членика (от греч. *oligos* — «мало, маленький» + *arthron* — «сустав»). Впрочем, Диезинг указал на несомненное сходство гельминта с уже известным тогда эхинококком. Позднее врач и зоолог из Кенигсберга Макс Люэ (1910) отметил, что большинство экземпляров, переданных для изучения Диезингу, утратили свои крючья, но у некоторых, исследованных Люэ, они сохранились, что дало возможность подтвердить предположение Диезинга. Шестнадцатью годами позже Томас Камерон из Лондонской школы гигиены и тропических болезней повторно «открыл» этого гельминта, обнаружив его в кишечнике ягуарунди (*Felis yaguarondi*), павшей в Лондонском зоопарке. Тем не менее многое в эпидемиологии гельминта оставалось загадкой, главной из которых являлась вероятность инвазий чело-

века. Как выяснилось позже, еще в 1903 г. Марсело Виньяс описал случай альвеококкоза у мужчины в провинции Буэнос-Айрес (Аргентина). Благодаря исследованиям Р. Вирхова, альвеококкоз был уже известен в Европе, но тогда было принято считать, что этот гельминтоз распространен только в голарктических регионах Старого Света. Кроме того, ничего не было известно о жизненном цикле паразита. 22 мая 1914 г. Эмиль Брумт и Шарль Жуае сообщили об обнаружении в печени и селезенке четырех агути (*Dasyprocta agouti*), выловленных в штате Сан Пауло (Бразилия), множества многокамерных гидатидных кист. Содержимое кист напоминало гидатидный песок, но их оболочка была очень тонкой и нежной, что отличало их от аналогичных образований, обнаруживаемых при эхинококкозе. Внутренняя оболочка содержала множество мелких пузырьков и протосколексов, вооруженных хитиноидными крючьями. В результате исследователи заключили, что они очень напоминали таковые у *Taenia oligarthra*, и, предположительно, эти грызуны могли служить промежуточными хозяевами паразита. Все тот же М. Виньяс описал еще один случай инвазии у человека в Аргентине в 1932 г., а позднее они были отмечены в Уругвае (1936, 1955). Окончательно жизненный цикл *E. oligarthrus* был установлен Верноном Трачером и Октавио Соузой (1966–1969), доказавших, что в природе промежуточными хозяевами гельминта выступают различные южноамериканские грызуны, а окончательными — хищники, преимущественно фелиниды (пумы, ягуары и др.). Среди домашних животных заражению паразитом подвержены кошки (но не собаки!), способные служить источником инвазий человека. Таким образом, через 120 лет загадка южноамериканского альвеококкоза оказалась разрешенной. Но уже через три года (1972) появилось сообщение об еще одном возбудителе аналогичных поражений у человека, получившем название *E. vogeli*. В 1970 г. в зоопарк Лос-Анджелеса поступил экземпляр кустарниковой собаки (*Speothos venaticus*), отловленный в провинции Эсмеральдас в Эквадоре. После плановой дегельминтизации в испражнениях были обнаружены гельминты, напоминающие представителей рода *Echinococcus*. Последующие исследования К. Швабе, Р. Рауша и Дж. Бернстайна позволили идентифицировать их как новый вид эхинококков, получивших видовое название в честь Ханса Фогеля, известного своими исследованиями жизненного цикла альвеококка. Позднее было установлено, что промежуточными хозяевами паразита выступают различные грызуны, чаще всего паки (*Cuniculus paca*), среди которых уровни инвазий достигают 25%, тогда как в среднем лишь 0,9% грызунов заражены *E. oligarthrus*. Также было установлено, что среди домашних животных к заражению гельминтом чувствительны собаки, служащие, в большинстве случаев, источником инвазии человека. В дикой природе окончательными хозяевами *E. vogeli* являются кустарниковые собаки. Начиная с 2007 г. зарегистрировано более 120 случаев альвеолококкоза человека в 12 странах (от Никарагуа до Чили) Центральной и Южной Америки, преимущественно в сельских районах, расположенных в тропической зоне. Большинство случаев выявлено в Бразилии и Колумбии. И подобные инвазии отнюдь не являются медицинским курьезом, на что указывает постоянный рост частоты их обнаружения. В 1979 г. было зарегистрировано 12 случаев в 4 странах, в 1997 г. — 72 случая, в 1998 г. было отмечено 86 случаев инвазии в 11 странах, при этом наиболее часто об-

наруживали заражение *E. vogeli*. Интересно, что в ряде случаев были выявлены паразиты, явно не похожие ни на *E. oligarthrus*, ни на *E. vogeli*, что указывает на возможную адаптацию всех новых видов цестод к организму человека в тропических регионах Латинской Америки.

Справедливости ради следует отметить, что подобная угроза может возникнуть и в Старом Свете. В частности, в 2005 г. в Тибете был обнаружен новый вид эхинококков (*E. shiquicus sp. nov.*), промежуточными хозяевами которого являются черногубые пищухи (*Ochotona curzoniae*), окончательным — тибетская лисица (*Vulpes ferrilata*). Исходя из истории прочих представителей рода *Echinococcus*, есть все основания предполагать риск возможных заражений этим гельминтом и человека.

### Возбудители ценуроза



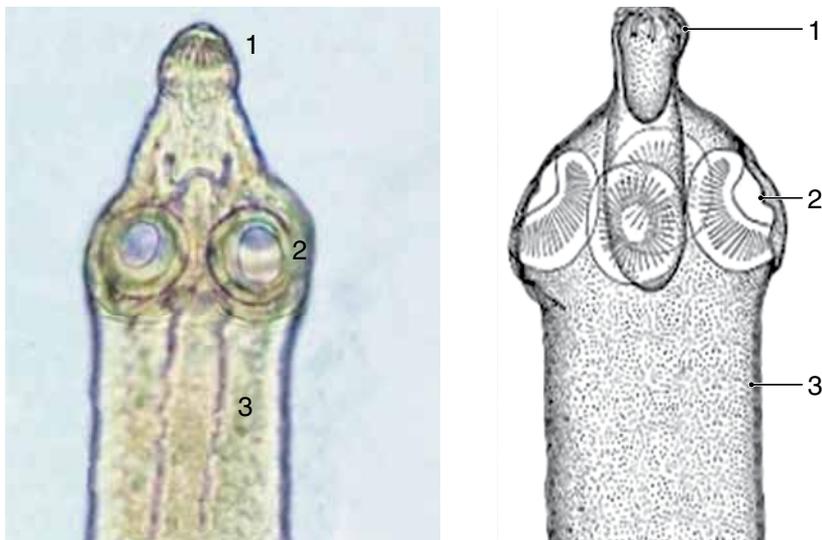
#### 5.2.2. Семейство Hymenolepididae

Это большое семейство ленточных червей включает более 90 родов, объединяющих более 900 видов, обычно паразитирующих в кишечнике различных теплокровных. Исключением считают представителей родов *Cloacotaenia* и *Gastrotaenia*, обитающих, соответственно, в клоаке и мускульном желудке пластинчатоклювых птиц (*Anseriformes*). Следует отметить, что различные птицы являются основными хозяевами большинства гименолепидид (около 700 видов), меньшее их число (более 250 видов) паразитирует у млекопитающих. Они представлены преимущественно мелкими червями, хотя размеры некоторых видов могут достигать 1 м. Головка взрослых особей снабжена четырьмя присосками и обычно хоботком-ростеллумом, вооруженным хитиноидными крючьями, число которых варьирует от 8 до нескольких сотен. У некоторых видов крючья и хоботок могут отсутствовать. Стробилу отличает наличие множества уплощенных члеников, при этом характерным считают то, что предшествующая проглоттида нередко частично перекрывает последующую. Морфологически зрелые членики отличает малое число семенников (обычно три, иногда даже два или один), наличие крупного наружного семенного пузырька. У некоторых видов есть хитиновый стилет, пронизывающий циррус. Женский половой аппарат представлен крупным яичником, компактным желточником и хорошо развитым семяприемником, иногда занимающим значительную долю членика. Подобно прочим цестодам значительная часть гименолепидид — гермафродиты, и оплодотворение происходит в каждом членике, но есть виды, особенно мелкие, способные к перекрестному оплодотворению. В этом плане гименолепидиды — одна из наиболее эволюционно совершенных групп цепней, что проявляется в максимальном упрощении их жизненного цикла. К примеру, карликовый цепень может передаваться непосредственно

от человека к человеку, а весь его жизненный цикл реализуется в организме одного хозяина. Жизненные циклы прочих гименолепидид могут включать в качестве промежуточных хозяев водных или сухопутных членистоногих (ракообразных, насекомых или различных многоножек). Инвазии, вызываемые гименолепидидами, распространены повсеместно, чаще их регистрируют в регионах с теплым климатом. Для человека наибольшую опасность представляет карликовый (*Hymenolepis nana*) и крысиный (*H. diminuta*) цепни.

### Карликовый цепень (*Hymenolepis nana*)

Впервые гельминт был обнаружен Т. Бильхарцем в Египте (1851), сначала назвавшим его *Taenia aegyptiaca*, а позднее *Taenia nana*, так как он был намного меньше известных тогда бычьего и свиного цепней. В 1891 г. Р. Бланшар реклассифицировал его как *Hymenolepis nana*. Название рода происходит от греч. *ὑμῆν* (*hymen* — «кожица, мембрана») + *λεπίς* (*lepis* — «чешуя, кора»), что отражало нежную структуру оболочки червя. В ходе пересмотров систематики гельминт менял свое название на *Hymenolepis fraterna*, *Rodentolepis nana* и даже на *Vampirolepis nana*. Морфологически карликовый цепень ничем не отличается от строения других представителей класса *Cestoidea*, и его тело четко разделено на головку, шейку и стробилу, состоящую из двух–трех сотен члеников-проглоттид. По своей структуре тело червя очень нежное и легко рвется, что отражает родовое название гельминта. Но в сравнении с размерами других цестод он выглядит настоящим «карликом», ведь длина половозрелого червя не превышает 40–50 мм, а ширина — 1 мм. На головке-сколексе диаметром 0,3 мм имеется четыре присоски и выдвижной хоботок-ростеллум, вооруженный обычно 18–28 (по другим данным 24–30) мелкими крючьями, расположенными в 2–3 ряда (рис. 5.39).



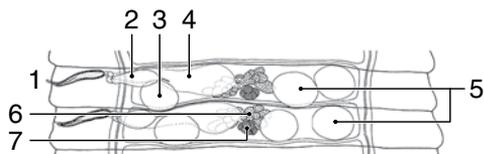
**Рис. 5.39.** Сколекс карликового цепня с вытянутым хоботком: 1 — хоботок с крючьями; 2 — присоски; 3 — шейка

От сколекса отходит шейка червя, в ходе роста которой происходит отделение новых члеников, которые постепенно отодвигаются более молодыми проглоттидами в конец стробилы. Членики имеют вид уплощенных прямоугольников, ширина которых составляет 0,2–0,4 мм, а высота — 0,1–0,2 мм. Важным морфологическим признаком являются проглоттиды краспедотного типа, когда каждый предыдущий членик как бы на 1/4 «накрывает» последующий. Приблизительно первую 1/3 стробилы составляют незрелые членики, вторую — гермафродитные, терминальную часть тела составляют зрелые проглоттиды.

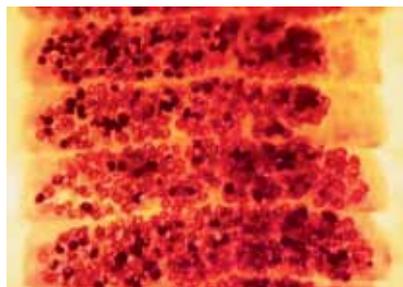
Нервная система организована по ортогональному типу, в сколексе гельминта расположен парный ганглий, от которого вдоль всего тела идут латеральные хеморецепторные и сенсорные стволы, реагирующие на внешние раздражители. Кроме того, есть 2 пары дорсальных и вентральных нервных стволов. В каждом членике нервные стволы соединяются между собой поперечными перемышками, образующими подобие сети. Мускулатура организована аналогично прочим циклофиллидам и представлена дорсовентральными, поперечными и продольными мышечными волокнами. В целом двигательный аппарат карликового цепня довольно несовершенен, и гельминт способен лишь к ограниченному движению. В противоположность этому членики, отделившиеся от стробилы, могут перемещаться более интенсивно. Выделительная система протонефридиального типа. В незрелых проглоттидах на некотором расстоянии от головки начинают закладываться органы репродуктивной системы. Несмотря на то что карликовый цепень является гермафродитом и возможно спаривание между отдельными члениками, для него также характерна перекрестная копуляция между двумя особями, особенно при массивной инвазии. При этом циррус одного из члеников первой особи может входить во влагалище проглоттиды другой особи. Мужской половой аппарат представлен тремя округлыми семенниками, расположенными в медуллярной паренхиме ближе к нижней части членика. От семенников отходят семявыносящие каналы, сливающиеся в общий семяпровод. Концевая часть семяпровода образует семенной пузырек и семяизвергательный канал. Циррус способен выпячиваться наружу. Вместе с женским половым отверстием бурса цирруса открывается в половую клоаку, расположенную в половом бугорке на боковой стороне проглоттиды. Женский половой аппарат формируется несколько позднее. Удлиненный яичник расположен медуллярной паренхиме близ задней границы членика между семенниками. Желточник, содержащий желточные клетки, расположен в кортикальной паренхиме и имеет вид компактного тела, разделенного на лопасти. Матка мешковидная, замкнутая. В зрелых члениках, размеры которых составляют в среднем 0,2–0,3 мм в длину и 0,8–0,9 мм в ширину, матка содержит 140–180 яиц, а поскольку ее оболочка очень нежная, то в них она обычно не видна (рис. 5.40).

Вследствие этого матка, равно как и сам членик, могут разрушаться в тонкой кишке хозяина, где и высвобождаются яйца (рис. 5.41).

Чаще разрушение проглоттид происходит на уровне толстой кишки, и яйца выделяются в окружающую среду с испражнениями. Яйца карликового цепня

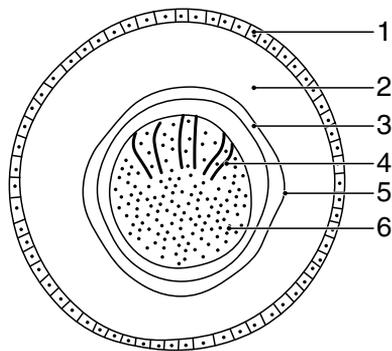


**Рис. 5.40.** Гермафродитные женские проглоттиды карликового цепня: 1 — половая пора; 2 — бурса цирруса; 3 — семенной пузырек; 4 — семяприемник; 5 — семенники; 6 — яичник; 7 — желточник



**Рис. 5.41.** Зрелые проглоттиды карликового цепня, наполненные яйцами

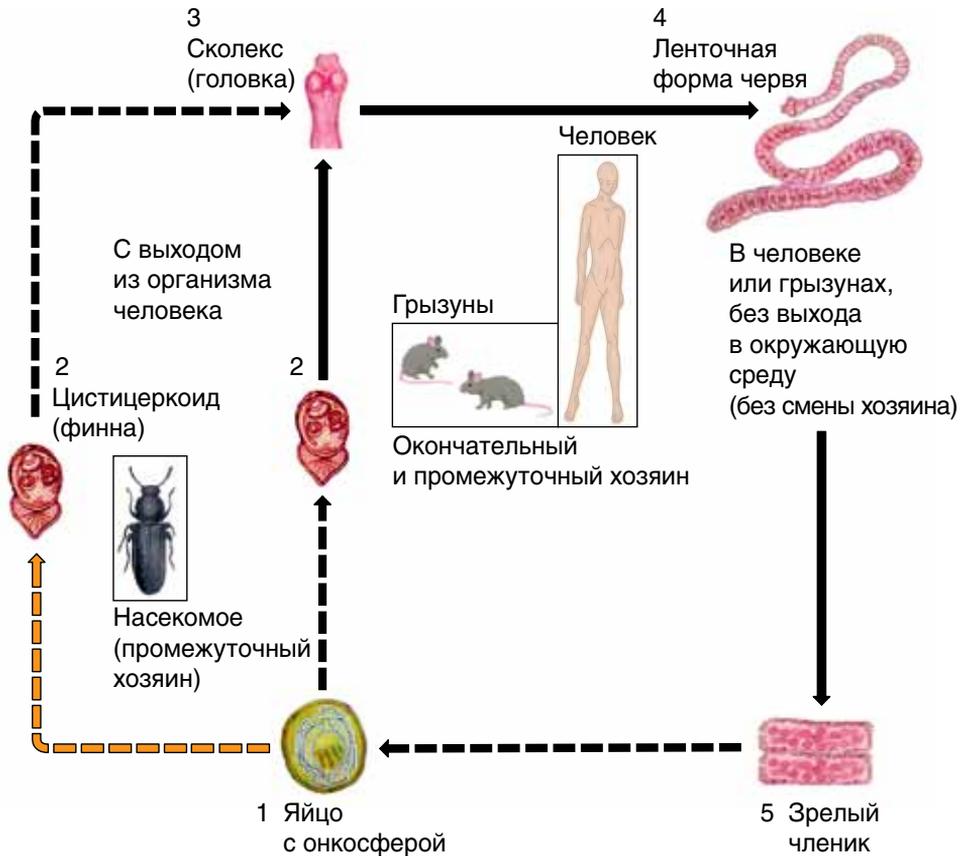
прозрачные, бесцветные, овальной или округлой формы диаметром 0,03–0,05 мм. Снаружи их покрывает тонкая гиалиновая оболочка, к которой прилегает более толстая внутренняя оболочка. На ней есть два супротивно расположенных утолщения, от которых отходят 4–8 нитей-филаментов, размещенных между оболочками. Эмбрионированные яйца содержат прозрачные, бесцветные онкосферы диаметром 0,015–0,018 мм, вооруженные шестью хитиноподобными крючьями (рис. 5.42).



**Рис. 5.42.** Эмбрионированное яйцо карликового цепня: 1 — наружная оболочка; 2 — внутренняя оболочка; 3 — эмбриофор; 4 — крючья; 5 — полярное утолщение; 6 — онкосфера

Они довольно устойчивы во внешней среде и сохраняют жизнеспособность в течение 10 дней. Яйца карликового цепня чувствительны к высыханию и действию высоких температур. В пресной воде при 18–20 °С они выживают около 1 мес; в сточных водах — около 2 нед. На предметах обихода сохраняются до 2 сут, на руках до 1,5 ч.

Как было указано выше, гименолепидиды — одна из наиболее эволюционно прогрессивных групп цестод, что не могло не сказаться на характере их жизненного цикла. В соответствии с этим цикл развития карликового цепня может быть прямым и непрямым. В первом случае развитие гельминта от яйца до половозрелой стадии происходит в организме одного хозяина, который сначала служит для него промежуточным хозяином, а затем становится окончательным (рис. 5.43).



**Рис. 5.43.** Жизненный цикл карликового цепня

В природе их хозяевами выступают различные грызуны, нередко синантропные (мыши, крысы, хомяки). Под действием пищеварительных ферментов в кишечнике из яиц, попавших в организм грызуна с загрязненными кормами или при поедании инвазированного членистоногого, высвобождаются онкосферы. Они внедряются в ворсинки слизистой оболочки задней части тонкой кишки, где превращаются в цистицеркоиды. Последние имеют вид грушевидного пузырька с свернутым протосколексом и хвостовидным придатком, вооруженным крючьями. В некоторых случаях цистицеркоид способен к вегетативному размножению, то есть к отпочковыванию от своего тела

морфологически идентичных ларвоцист. Через 6–8 дней они превращаются в молодых червей, при этом сколекс червя в ларвоцисте выворачивается наружу, прикрепляясь своими присосками и крючьями к слизистой оболочке кишки, и начинается собственноручный рост самого гельминта. Приблизительно через 2 нед он достигает половой зрелости, и в зрелых члениках появляются эмбрионированные яйца. В среднем весь цикл развития червя в организме окончательного хозяина составляет около 1 мес, а продолжительность жизни одного поколения карликового цепня не превышает 2 мес. Но при этом не происходит самоочищения организма от паразита, так как бывает аутоинвазия (самозаражение), когда яйца превращаются в цистицеркоиды непосредственно в кишечнике грызуна и позднее образуют половозрелые особи без предварительного выхода из организма окончательного хозяина.

Непрямой жизненный цикл подразумевает включение дополнительных участников. В подобных ситуациях зараженные грызуны выделяют яйца гельминта с фекалиями, которыми питаются различные членистоногие, — блохи, мучные жуки-хрущаки и др., становящиеся промежуточными хозяевами. В кишечнике членистоногого из яиц выходят онкосферы, внедряются в ворсинки слизистой оболочки задней половины кишечника, где они превращаются в цистицеркоиды. Заражение окончательных хозяев происходит при поедании инвазированных насекомых. Следует отметить, что непрямой жизненный цикл карликового цепня не имеет существенного значения.

В настоящее время принято считать, что основным хозяином карликового цепня является человек, то есть с известными допущениями эту инвазию можно рассматривать как антропоноз. Для *H. nana* человек может служить одновременно промежуточным и основным хозяином (деградированный биогельминтоз), поскольку в организме человека гельминт проходит как личиночную, так и взрослую стадии развития. Заражение карликовым цепнем может происходить фекально-оральным путем либо в результате аутоинвазии. В первом случае наиболее часто заражение происходит через стульчаки, ручки сливных бачков и дверей общественных уборных. Также яйца могут попадать с невымытыми овощами или фруктами (в подобных ситуациях определенную роль играют мухи и тараканы, способные переносить яйца гельминта на лапках и в кишечнике, где они сохраняют жизнеспособность до 3 сут). Реже отмечают инвазии после употребления воды, контаминированной яйцами, либо через загрязненные руки. Также известны казуистические случаи инвазий при случайном заглатывании зараженных насекомых либо после попадания мучного хрущака в хлебобулочные изделия, поскольку температура выпекания хлеба не может убить цистицеркоидов гельминта внутри жука. При интенсивной инвазии и паразитировании в тощей кишке на фоне дискинезии органов пищеварительного тракта возможна аутоинвазия человека. В таких случаях онкосферы высвобождаются от яйцевых оболочек, внедряются в слизистую оболочку кишечника и дают начало новой генерации паразитов. После попадания в организм человека под действием кислоты желудочного сока и пищеварительных ферментов в двенадцатиперстной кишке онкосфера высвобождается из оболочек яйца, помогая себе крючьями. При этом она продолжает перемещаться с пищевым комком и, достигнув дистальных отделов тонкой кишки, внедряется

в ворсинку, в лимфоидные ткани, ассоциированные с кишечником (Пейеровы бляшки, солитарные фолликулы) или в подслизистую оболочку. Иногда онкосферы могут проникать в печень или брыжеечные лимфатические узлы. Примерно через 4–8 сут онкосфера превращается в цистицеркоид, состоящий из передней вздутой части с свернутым внутрь протосколексом и хвостообразного заднего придатка-церкомера. Через 4–6 сут созревшие цистицеркоиды перемещаются в просвет кишки как посредством самостоятельного движения, так и за счет разрушения микроворсинок и прилегающих тканей. В просвете кишечника цистицеркоиды прикрепляются к слизистой оболочке, внедряются между ворсинками и в течение 2 нед развиваются в половозрелых особей. Также цистицеркоиды могут формироваться в брыжеечных лимфатических узлах, куда они диссеминируют с лимфотоком, но потом они также устремляются в просвет кишечника. На этом завершается тканевая фаза развития паразита и начинается кишечная, когда человек (или грызун) становится окончательным хозяином карликового цепня. Протосколекс, свернутый внутрь цистицеркоида, выворачивается и с помощью присосок и крючьев прикрепляется к слизистой оболочке тонкой кишки. С этого момента начинается рост тела червя, то есть стробилиляция, продолжающаяся в среднем 2 нед. Нередко гельминт колонизирует верхние отделы тонкой кишки, что запускает механизм аутоинвазии, когда развитие онкосфер в цистицеркоиды происходит в кишечнике инвазированного человека. То есть яйца карликового цепня успевают пройти весь цикл развития, не покидая окончательного хозяина, и у пациента происходит нескончаемое самозаражение. Срок жизни карликового цепня составляет не более 2 мес.

Инвазии карликовым цепням регистрируют повсеместно, наиболее часто у детей в возрасте 4–10 лет (5–25%), особенно в регионах с сухим и жарким климатом, где уровни заражения в них варьируют от 0,1 до 58%. Пик заболеваемости приходится на возраст от 4 до 9 лет. Крупные очаги могут возникать в детских учреждениях с неудовлетворительным санитарно-гигиеническим состоянием. Обычно к 15–16 годам они полностью освобождаются от гельминтов без специфического лечения, однако нередки случаи длительно текущих инвазий — до 20 лет и более. Всего же в мире карликовым цепнем инвазировано 50–75 млн человек. В РФ инвазии отмечают на Кавказе, в Краснодарском крае и в различных регионах Сибири. Они также распространены в странах Юго-Восточной и Средней Азии, Индии, Японии, странах Средиземноморья, в Южной Америке (Аргентина, Бразилия, Эквадор, Куба и др.), в Северной Африке (Судан, Мавритания). Наиболее высокие уровни заражения отмечены на Сицилии (46%), Аргентине (34%) и республиках Средней Азии (26%). В США они распространены на юго-востоке, где уровни инвазий школьников достигают 1%. В противоположность этому в западных штатах (Колорадо, Юта, Нью-Мексико, Монтана) они не превышают 0,1%. При этом большинство случаев регистрируют в семьях выходцев из стран Юго-Восточной Азии и Китая. Интересно то, что на масштаб инвазий карликовым цепнем влияет зараженность населения аскаридозом — в регионах широкого его распространения они почти или совсем не встречаются.

### **Патогенез поражений**

Основные патологические реакции обусловлены механическим повреждением слизистой оболочки тонкой кишки онкосферами, цистицеркоидами и взрослыми гельминтами. Результатом внедрения цистицеркоидов выступают отек слизистой оболочки, деформации микроворсинок, уплощение цилиндрического эпителия и его лимфогистиоцитарная инфильтрация с вовлечением подслизистой оболочки. Они также способны проникать в лимфоидную ткань тонкой кишки и даже в мезентериальные лимфатические узлы, вызывая их воспаление. Взрослые черви повреждают слизистую оболочку кишечника присосками и крючьями. Под действием протеолитических ферментов, выделяемых гельминтами, в местах их прикрепления развиваются язвенные изменения, очаговые некрозы. В случаях массивных инвазий (десятки и сотни тысяч паразитирующих цепней) образуются обширные язвенно-некротические поражения слизистой оболочки. Перемещение гельминтов и их метаболиты раздражают рецепторы кишечной стенки, индуцируют развитие патологических висцеро-кортико-висцеральных и висцеро-висцеральных рефлексов, нарушающих моторику и нормальное функционирование органов пищеварения, в том числе желудка и печени. Следствием паразитирования являются общая интоксикация, диспептические расстройства, нарушение поступления в организм питательных веществ с постепенным развитием белково-калорийной недостаточности и полидефицитных состояний, гипо/авитаминозы С, В<sub>2</sub>, РР и др. Определенную роль также играют аллергические реакции, развивающиеся в ответ на сенсибилизацию организма метаболитами гельминта, особенно выраженные при аутоинвазиях.

### **Клинические проявления**

У значительной части инвазированных, особенно у взрослых лиц, гименолепидоз протекает бессимптомно. Также подавляющее большинство случаев инвазии в течение года спонтанно заканчиваются самоизлечением после заражения. Заболевание обычно манифестирует у детей, подростков и взрослых, ослабленных сопутствующими заболеваниями или состояниями. Нередко у последних имеют место перманентные эндогенные и экзогенные аутоинвазии, сопровождаемые выраженной симптоматикой, они приобретают хроническое рецидивирующее течение, несмотря на проводимое лечение. Наиболее часто больные жалуются на боли в животе, диспептические расстройства, тошноту и рвоту, снижение аппетита, общую слабость и повышенную утомляемость. При осмотре отмечают умеренное вздутие живота и боль при пальпации в эпигастральной области и вокруг пупка. У большинства больных наблюдают снижение кислотности желудочного сока. У детей и ослабленных взрослых часто отмечают гепатомегалию и нарушение функций печени.

### **Диагностика**

Распознавание инвазии может столкнуться с трудностями, обусловленными сходством симптоматики с энтеропатологией различной этиологии. Диагноз устанавливают обнаружением в испражнениях большого яйца либо реже взрослых червей. Обычно обнаружение яиц не представляет особых проблем. При небольшом числе гельминтов следует применять различные методы обогащения или седиментации. Также в подобных ситуациях эффективно вечером накануне исследования назначить больному никлозамид (0,5–1,0 г) вместе с любым слабительным средством. Препарат убивает взрослых червей, и при

разрушении зрелых члеников высвобождается большое количество яиц, выделяющихся с испражнениями. Следует помнить, что в обычных условиях выделение яиц происходит с интервалами (15–20 дней), что обусловлено сменами поколений гельминтов. Именно поэтому копроовоскопию необходимо проводить трижды с интервалами 15–20 сут. В периферической крови у части пациентов можно выявить умеренную эозинофилию (5–10%), но этот признак непостоянный и не представляет собой диагностической ценности.

### **Лечение**

Препаратом выбора считают празиквантел, назначаемый однократно в дозе 25 мг/кг пациентам всех возрастных групп. Альтернативным препаратом является никлозамид, назначаемый взрослым в дозе 2–3 г, детям — 1–1,5 г. Суточную дозу рекомендуют делить на 4 приема с двухчасовым интервалом. Эффективность препарата ниже, чем у празиквантела. При проведении этиотропной терапии больным назначают высококалорийную и хорошо усвояемую диету, но исключают овощи, фрукты и любые продукты, богатые клетчаткой.

Следует помнить, что этиотропная терапия часто может сталкиваться в трудностями, обусловленными высокой вероятностью повторных экзогенных и эндогенных инвазий в ходе ее проведения. Кроме того, пребывание цистицеркоидов в кишечных микроворсинках защищает их от действия антигельминтных средств. Аналогичным способом сколексы взрослых особей, глубоко проникшие в слизистую оболочку, могут выживать на фоне терапии противоглистными препаратами. Вследствие этого химиотерапию гименолепидоза следует проводить курсами с интервалами в 4 дня (что соответствует времени развития цистицеркоидов). При тяжелых хронических инвазиях для предупреждения побочных реакций назначают антигистаминные препараты. Эффективность проведенного лечения контролируют через 2 нед после окончания курса, затем ежемесячно в течение 6 мес. В случаях, требующих проведения нескольких курсов этиотропной терапии, контрольные исследования продлевают до года.

### **Профилактика**

Основное значение в предупреждении инвазий имеет своевременное выявление и лечение больных гименолепидозом. Не меньшую роль играют меры личной профилактики и соблюдение правил личной гигиены. Детям необходимо прививать гигиенические навыки, а в дошкольных учреждениях и среди школьников начальных классов необходимо проводить плановые обследования детей. Декретированный контингент сферы питания и лица, приравненные к нему, обследуются ежеквартально. Все предметы обихода, с которыми контактировал больной, подвергают стирке, обрабатывают пылесосом или дезинфицируют в паровой камере.

## **Крысиный цепень (*Hymenolepis diminuta*)**



### 5.2.3. Семейство *Dilepididae*



Разумеется, на этом список цестод-псевдофиллид, способных инвазировать человека, далеко не заканчивается, поэтому в обзоре представителей отряда *Cyclophyllidea* авторы сочли для себя возможным остановиться на видах, более или менее часто заражающих человека на территории РФ. Принимая во внимание развитие индустрии туризма и стремление все большего числа наших соотечественников посетить «жаркие» страны, мы посчитали необходимым привести некоторую информацию по нескольким «экзотическим» гельминтам, достаточно распространенными за пределами нашего отечества.

## Глава 6

### Нематоды

О.К. Поздеев, Р.М. Сабиров, В.А. Анохин, С.В. Халиуллина

Тип Нематоды (*Nematoda*, или *Nemata*) по современной классификации входит в подраздел Экдисозои или Линяющие (*Ecdysozoa*) раздела Билатерально симметричных (*Bilateria*). Экдисозои выделяются по молекулярно-генетическим критериям, особенностям строения кутикулы, наличием в процессе роста экзувиальной линьки под контролем стероидных гормонов экдизонов и другим признакам.

В подраздел *Ecdysozoa*, помимо типа *Nematoda*, входит еще 5 типов:

- Членистоногие (*Arthropoda*);
- Онихофоры (*Onychophora*);
- Тихоходки (*Tardigrada*);
- Волосатики (*Nematomorpha*);
- Головохоботные (*Cephalorhyncha*).

В настоящее время известно около 25 тыс. видов истинных нематод, но специалисты предполагают существование их не менее 1 млн видов. Очевидно, это вторая по видовому разнообразию группа животных после членистоногих, которые также являются Экдисозоями. Свободноживущие нематоды обитают в почве, пресных, солоноватых водах и морях, органических останках. Они питаются более мелкими организмами или детритом, играя важную роль в различных экосистемах, и где их содержание может достигать 1 млн особей на 1 м<sup>3</sup>. Нематоды *Halicephalobus mephisto* обитают в небольших скоплениях воды с температурой около 48 °С в глубоких шахтах и являются единственным на сегодняшний день многоклеточным организмом, живущим на глубине более 2 км под поверхностью Земли. Также среди них есть немало паразитов растений, различных животных и человека.

В то же время, несмотря на огромное экологическое разнообразие, нематоды имеют принципиально одинаковое строение, и их особенности следующие:

- несегментированное тело;
- наличие первичной полости тела (схизоцеля);
- половой диморфизм подавляющего большинства видов;
- отсутствие кровеносной и дыхательной систем;
- органы выделения представлены видоизмененными протонефридиями;
- нервная система ортогонального типа, но органы чувств развиты слабо;
- пищеварительная система состоит из переднего (глоточного), среднего и заднего отделов кишечника.

Следует отметить, что по сравнению с плоскими и ленточными червями нематоды являются, безусловно, более эволюционно прогрессивными животными. У этой группы червей впервые появилась задняя кишка и анальное отверстие, и пищеварительная система состоит из переднего, среднего и заднего отделов кишечника, что позволило сделать процесс пищеварения поэтапным. Кроме того, развитие нервной системы привело у них к образованию шести нервных стволов и окологлоточного нервного кольца. Наконец, доминирование полового диморфизма обеспечило генетическое разнообразие в потомстве. У нематод на фоне сильной кутикулизации покровов наблюдается полное исчезновение мерцательных эпителиев, а их мощная кутикула может составлять до 20% массы всего тела червя.

### **Дополнительная информация**



По особенностям жизненного цикла нематод, паразитирующих у человека и животных, принято разделять на гео- и биогельминтов. Первые сохранили связь своего жизненного цикла с внешней средой, и их яйца или личинки развиваются в почве. У вторых жизненный цикл реализуется только с участием промежуточных хозяев.

Жизненный цикл геогельминтов осуществляется без промежуточных хозяев. Взрослые особи обитают в кишечнике, а их яйца попадают в окружающую среду с фекалиями хозяина и развиваются в поверхностных слоях почвы при доступе кислорода и достаточной влажности. При этом через некоторое время инвазивными становятся их яйца, либо из них развиваются личинки, которые сначала ведут свободный образ жизни, но позже становятся способными заражать своих хозяев. Практически все виды (исключая остриц) обитают в регионах с жарким и влажным климатом. Различными геогельминтозами в мире инвазировано около 1,5 млрд человек.

В свою очередь, геогельминтов подразделяют на виды:

- развивающиеся с миграцией;
- развивающиеся без миграции.

Геогельминты, развивающиеся без миграции. Характеризуются тем, что яйца паразита попадают сначала в окружающую среду, а затем фекально-оральным путем в организм хозяина. В кишечнике последнего гельминт проходит личиночную стадию и превращается в половозрелую особь, то есть никакого перемещения по организму хозяина не происходит. Следует отметить, что подобные нематоды представляют высокоспециализированных паразитов, чьи яйца требуют присутствия кислорода, а личинки развиваются в анаэробных условиях. Клинические проявления подобных инвазий возникают по достижении гельминтами взрослого состояния. Типичным примером геогельминтов этой группы являются острицы и власоглавы.

Геогельминты, развивающиеся с миграцией. Отличаются тем, что их яйца и личинки могут проникать в организм человека не только фекально-оральным путем, но личинки также могут внедряться и через кожу. Особенностью этих гельминтов является то, что после попадания в организм хозяина на стадии личинки они проникают в вены большого круга кровообращения, а потом через сердце в малый круг. Из легочных капилляров они проникают в альвеолы и начинают мигрировать вверх по воздухоносным путям. Их перемещение вызывает кашлевой рефлекс, в результате чего они забрасываются в глотку и заглатываются. Попав в кишечник, личинки развиваются в половозрелую особь. Эти миграции имеют важное клиническое значение, так как их сопровождают выраженные интоксикация и сенсibilизация организма хозяина. После превращения во взрослые особи в симптоматике инвазии преобладают явления, связанные с их паразитированием в тонкой кишке. Типичными представителями этой группы геогельминтов считают аскарид и кривоголовков.

Жизненный цикл биогельминтов реализуется с участием промежуточных хозяев, в которых они обычно паразитируют на стадии личинки. Взрослые особи обитают в основном хозяине (животном или человеке). Большинство видов, паразитирующих у человека и животных, являются живородящими и большую часть цикла развития проводят в организме хозяина. Промежуточными хозяевами могут быть самые разнообразные животные: от веслоногих рачков до человека. Характерной особенностью жизненного цикла биогельминтов является миграция по лимфотоку и кровотоку к местам окончательной локализации, что сопровождается интоксикацией и сенсibilизацией организма хозяина, и их клинические проявления нередко становятся ведущими в симптоматике инвазий.

В свою очередь, биогельминты были разделены на две группы.

- Гельминты, заражение которыми происходит при заглатывании личинок с промежуточными хозяевами или их тканями.
- Гельминты, проникающие в организм основного хозяина трансмиссивным путем.

Заражение гельминтами первой группы может произойти при случайном заглатывании личинок вместе с промежуточными хозяевами. Типичным примером является ришта (*Dracunculus medinensis*), личинки которой заглатывают промежуточные хозяева — рачки-циклопы, а они, в свою очередь, могут случайно попасть с грязной водой в организм человека. В других случаях личинки локализуются в мышцах промежуточного хозяина, и в организм окончательного хозяина они попадают при поедании или употреблении в пищу сырого или недостаточно термически обработанного мяса. Первоначально личинка пребывает в кишечнике основного хозяина, где она созревает и начинает мигрировать по лимфатическим и кровеносным сосудам в мышцы, подкожную клетчатку и другие органы. Соответственно, основная симптоматика инвазий обусловлена интоксикацией и сенсibilизацией организма хозяина, а также механическим повреждением тканей.

Трансмиссивный способ инвазирования характерен для небольшой группы нематод и реализуется с помощью кровососущих членистоногих переносчиков. Последние также являются промежуточными хозяевами, а основными — раз-

личные животные (приматы, собаки) и человек. Взрослые нематоды обитают в разных тканях основного хозяина, а рождаемые ими личинки периодически поступают в кровь и лимфу, где некоторое время циркулируют. С кровью зараженного хозяина личинки попадают в кишечник членистоногого, мигрируют в мышцы, где некоторое время находятся там. Если в этот момент на хозяина нападают кровососущие насекомые, микрофилярии с кровью поступают в желудок, оттуда в мышцы переносчика, где через некоторое время становятся инвазивными и через укусы переносчика попадают в кровь нового основного хозяина. Все биогельминты этой группы распространены в регионах с тропическим климатом. Типичными представителями подобных биогельминтов выступают филярии (*Filarioidea*).

Известно, что у человека могут паразитировать около 60 видов нематод. Их медицинское значение различно, и основную группу подобных инвазий составляют паразиты кишечника. Согласно данным ВОЗ (2005), около 0,8–1,2 млрд человек страдают различными аскаридозами, 604–795 млн — трихинеллезом, а еще 576–740 млн человек инвазированы различными круглоголовками.

Среди Аденофорей паразитические виды включены в отряды *Trichocephalida* (в других классификациях также *Trichinellida* или *Trichurida*), *Diocotophymida* и *Mermithida*. Сецерненты обитают в почве и пресных водах. К ним также принадлежит основная масса паразитов животных и растений. Среди Сецернент паразитические виды включены в отряды *Rhabditida*, *Ascaridida*, *Spirurida* и *Tylenchida*.

## 6.1. СЕМЕЙСТВО ASCARIDIDAE

Семейство объединяет крупных нематод-геогельминтов, отличающихся удлинённым телом, сужающимся к обоим концам. Кутикула поперечно исчерченная. Некоторые имеют кутикулярные крылья. Ротовое отверстие окружено тремя губами, снабженными сосочками. Пищевод цилиндрический без бульбуса, кишечник простой. У самцов непарный половой аппарат, хвостовая бурса и рулек отсутствуют, спиккулы хорошо развиты, одинакового размера. Половой аппарат самок чаще двойной. Яйца многочисленные, из кишечника основного хозяина в окружающую среду выделяются несегментированными. Развитие прямое. Паразиты кишечника млекопитающих, птиц, рептилий и амфибий. Некоторые из них (рода *Ascarites*) даже паразитировали в кишечнике динозавров. У теплокровных паразитируют представители родов *Ascaris*, *Ascaridia*, *Baylisascaris*, *Parascaris* и *Toxascaris*. Как правило, представители семейства «выбирают» себе определенного хозяина или даже один отдельный вид. Заражение окончательного хозяина обычно происходит фекально-оральным путем. В организме хозяина вылупившиеся из яиц личинки совершают миграцию из кишечника в легкие и обратно в кишечник.

### 6.1.1. Человеческая аскарида (*Ascaris lumbricoides*)

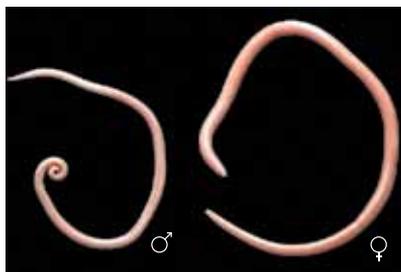
Очевидно, что эти гельминты были известны с глубокой древности, и это не удивительно, поскольку они появились намного раньше человека и адаптиро-

вались к паразитированию в его кишечнике. Вполне возможно, что аскариды были первыми гельминтами, увиденными нашими предками. В документированных источниках они впервые описаны в основополагающем медицинском трактате «Нэй цзин», приписываемом легендарному Желтому императору Хуан-ди (2600–2500 гг. до н.э.). Упоминания о них присутствуют в папирусе Эберса (первая половина XVI в. до н.э.), в «Афоризмах» Гиппократов, трудах Аристотеля и др. Древние греки называли их *στρογγύλη* (*strongule*), то есть круглые черви, а римские авторы Плиний, Клавдий Гален, Авл Корнелий Цельс буквально переводили их греческое название на латынь как *lumbricus teres*. Вполне возможно, что именно аскаридам человечество также обязано появлением термина «гельминт». В Новом Свете яйца *A. lumbricoides* были найдены в копролитах человека в Перу, датируемые 2277–2280 гг. до н.э., и в Бразилии, датируемые приблизительно 1660–1420 гг. до н.э. Удивительно, подробная анатомия червя была описана только в конце XVII в. Сначала это сделал английский врач Э. Тайсон и чуть позже Франческо Реди, который описал червей в книге *Osservazioni intorno agli animali viventi che si trovano negli animali viventi* (1684), ставшей одной из первых книг по паразитологии. В 10-м издании своей *Systema Naturae* (1758) Карл Линней дал гельминту современное название — *Ascaris lumbricoides*, произведя его родовое название от латинизированного греч. *ἀσκαρίς* (*askaris* — «круглый червь»). Эпидемиология заражений аскаридозом была впервые установлена Казимиром Дэвэном (1862) и, позднее подтверждена Баттистой Грасси (1879) в опыте с самозаражением. Полный жизненный цикл, включая миграцию личиночных стадий, установил японский педиатр Шиметсу Койн (1922).

Аскаридоз — чрезвычайно распространенная инвазия, и его регистрируют практически повсеместно в регионах, расположенных в зонах умеренного, субтропического и тропического климата. Дальнейшее распространение гельминта сдерживают температуры почв и их влажность, поэтому в зонах пустынь, полупустынь и вечной мерзлоты аскаридоз встречаются очень редко. Подсчитано, что аскаридами заражено около четверти населения нашей планеты. Чаще инвазии регистрируют у детей в возрасте 2–10 лет, и их частота значительно снижается по достижении пятнадцатилетнего возраста. Отмечена определенная тенденция к формированию семейных кластеров заражения. Заболеваемость наиболее высока в странах с теплым и влажным климатом, в частности в странах Азии (73% всех случаев), Африки (12%) и Южной Америки (8%). При этом в некоторых регионах уровни инвазий достигают 95% всей популяции. Несмотря на то что в подавляющем большинстве случаев инвазии протекают без выраженной симптоматики, но осложнения, вызванные их паразитированием, становятся ежегодной причиной смерти 50–60 тыс. человек.

Человеческая аскарида — одна из самых крупных нематод, паразитирующих у человека. Это раздельнополюе полупрозрачные черви в живом состоянии розовато-желтого или сероватого цвета. Тело более широкое в середине, сужается к обоим его концам. На переднем конце расположено ротовое отверстие, окруженное тремя губами, снабженными хитиноидными зубчиками и сенсорными папиллами. Анальное отверстие расположено кпереди от хвоста. Снаружи тело покрыто поперечно исчерченной толстой кутикулой, состоящей из 10 слоев.

В конце первой трети тела видна перетяжка. Самки значительно крупнее самцов, их размеры составляют 25–40 см в длину и 5–6 мм в ширину, а вес — 4–7 г. Тело самок прямое, снабженное на конце плотным коническим придатком. На



**Рис. 6.6.** Самец и самка человеческой аскариды

брюшной стороне тела два хорошо различимых сосочка. В районе перетяжки расположена вульва. Самцы достигают 15–25 см в длину и 3–4 мм в ширину и весят 2–3 г. Их важнейшей морфологической особенностью является заостренный и вентрально загнутый хвост (рис. 6.6). На брюшной поверхности хвостовой части расположено 70 пар крупных преанальных и 7 пар постанальных половых сосочков. Продолжительность жизни взрослых особей составляет примерно 1 год.

Кровеносная и дыхательная системы отсутствуют. Организация пищеварительной системы типична для большинства нематод и состоит из пищевода, средней и задней кишки. Органы выделения представлены одноклеточной кожной железой, расположенной в передней части тела и двумя длинными слепо заканчивающимися боковыми каналами. Спереди они объединяются в один канал, который открывается выводным отверстием на брюшной стороне в передней части тела немного позади губ. В процессах выделения также участвуют 4 клетки-псевдоцеломита, расположенные снаружи и по ходу выделительных каналов. Нервная система включает окологлоточное кольцо с отходящими продольными нервными стволами, соединенными друг с другом комиссурами. Органы чувств развиты слабо.

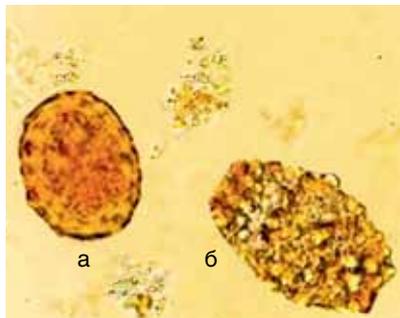
Половая система самки трубковидная, дидельфная, состоит из трубковидных правого и левого яичников, отходящих яйцеводов и двух маток, соединяющихся в общее влагалище, открывающееся вульвой на брюшной стороне в районе перетяжки. При этом длина яичников в несколько раз превосходит длину тела, а вся половая система — в 8–11 раз! Такое мощное развитие полового аппарата является следствием адаптации к паразитическому образу жизни и связано с колоссальной плодовитостью аскарид.

Половая система самца непарная, состоит из семенника, семяпровода, переходящего в семяизвергающий канал, открывающийся в клоаку. У самца имеются две слегка изогнутые спикулы, длиной 1,5–2 мм. Самки, готовые к спариванию, выделяют половые феромоны, служащие аттрактантами для самцов. При копуляции поясok на теле самки служит опорой для самца, охватывающего самку в этой области загнутым хвостом, а спикулы удерживают самку и расширяют влагалище. Размножаются аскариды только половым путем, оплодотворение внутреннее, происходит в матке. Каждая самка выделяет более 200 тыс. яиц в сутки, а за всю жизнь до 60 млн. Наибольшей плодовитости она достигает на 5–6-м месяце жизни, но уже к седьмому месяцу утрачивает способность к овуляции.

Яйца гельминта выводятся в окружающую среду с фекалиями. При этом зараженный хозяин выделяет яйца трех типов:

- оплодотворенные;
- неоплодотворенные с оболочкой;
- неоплодотворенные без оболочки.

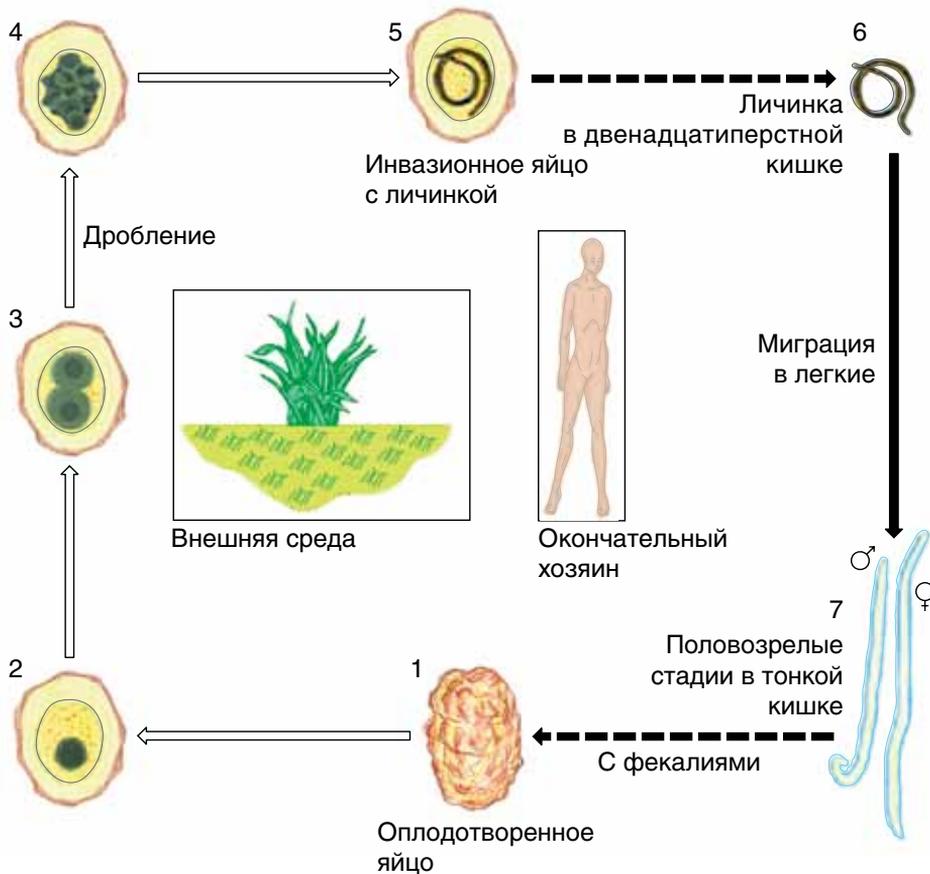
Оплодотворенные яйца снабжены четырьмя прочными оболочками. Наружная оболочка толстая, фестончатая и окрашена в золотисто-коричневый цвет желчными пигментами фекалий. Яйца овальной или округлой формы, размером 0,050–0,070×0,040–0,050 мм. Зародышевая масса концентрируется в центре, оставляя свободными полюса яйца. Неоплодотворенные яйца, отличающиеся более крупными размерами (в среднем 0,09 мм в длину), неправильной формой, внутри них можно рассмотреть плохо организованную массу различных по размеру гранул, занимающих всю полость яйца (рис. 6.7).



**Рис. 6.7.** Оплодотворенное (а) и неоплодотворенное (б) яйца человеческой аскариды

Следует отметить, что оплодотворение яиц не обеспечивает последующее развитие в них эмбриона. Для того чтобы внутри яйца он начал развиваться, необходимы соответствующие условия внешней среды: свободный доступ кислорода (поскольку развитие личинки возможно только в аэробных условиях), влажность (не ниже 8%), температура в пределах 12–37 °С и защита от ультрафиолетового облучения. В оптимальных условиях (при 28–32 °С и влажности, равной 90–100%), через 10–12 дней в яйце формируется личинка первой (L1) стадии. В менее благоприятных условиях (при 17–20 °С) ее образование происходит в течение 50 сут. Затем в яйце личинка претерпевает первую линьку и превращается в инвазионную личинку второй (L2) стадии, покрытую кутикулой. В оптимальных условиях эта дифференцировка занимает 10–14 дней. Затем развитие прекращается и не возобновляется до тех пор, пока яйцо с личинкой второго возраста не попадет в организм человека. Если этого не происходит, то в яйце личинка может сохранять жизнеспособность в зависимости от условий окружающей среды в течение 28–84 дней. Хотя есть сведения о выживаемости в почве оплодотворенных яиц в течение нескольких лет. Для последующей реализации жизненного цикла яйцо должно быть проглочено окончательным хозяином, и заражение человека происходит через загрязненную воду и пищевые продукты, загрязненные ягоды и овощи либо грязные руки. В загрязнении пищи принимают участие мухи или тараканы, способные разносить яйца. Также это может быть результатом применения фекалий в качестве удобрения садовых и полевых культур ягод и овощей или нарушений санитарно-гигиенических правил обращения с продуктами питания (рис. 6.8).

Оболочки яиц, попавших в пищеварительный тракт человека, подвергаются химическому воздействию в желудке и двенадцатиперстной кишке, что приводит в их постепенному разрушению в тонкой кишке. В тощей кишке из них высвобождаются личинки. Сначала они проникают в слизистую оболочку кишки, а затем — в кровеносные сосуды ее стенки. С кровотоком через воротную вену



**Рис. 6.8.** Жизненный цикл человеческой аскариды

личинки заносятся в сосуды печени, где теряют кутикулу. Далее они попадают в правое предсердие и через легочную артерию в капилляры альвеол легких. Циркулируя в капиллярах, личинки иногда вызывают их разрывы и кровотечения. Затем они проникают в просвет альвеол, где превращаются в личинки третьего возраста (L3). В среднем через 10 дней они превращаются в личинок четвертого возраста (L4), снабженных прочной кутикулой. Далее через бронхи они проникают в трахею, где, перемещаясь, раздражают рецепторы слизистой оболочки трахеи, вызывая кашлевой рефлекс. При откашливании с мокротой личинки попадают в глотку, там они вторично заглатываются и достигают тонкой кишки, где превращаются во взрослых особей. Вся продолжительность цикла развития гельминта от проглоченного яйца до появления половозрелых особей составляет 8–12 нед.

### Патогенез поражений

В принципе *A. lumbricoides* считают паразитом, специфичным для человека, хотя имеются сведения об обнаружении зрелых червей у различных млекопитающих, но также не следует исключать возможность ошибок при идентифика-

ции и дифференцировке различных представителей рода *Ascaris*. В частности, *A. lumbricoides* очень похожа на *A. suum* (свиную аскариду), и их рассматривают как отдельные виды. Но биологически эти два червя очень похожи друг на друга. Жизненный цикл *A. suum*, включая миграцию личиночных стадий в организме хозяина, очень похож на таковой у *A. lumbricoides*. Благодаря этому и способности *A. suum* инвазировать не только свиней, но и лабораторных животных (морские свинки, мыши, крысы и кролики) большая часть сведений о характере взаимодействия *A. lumbricoides* с организмом человека основана на результатах лабораторных исследований с использованием *A. suum*.

Собственно патогенез аскаридоза человека тесно связан с особенностями миграции паразита в организме человека и включает две фазы. В ранней, или миграционной, фазе в основе патологических проявлений лежит сенсибилизация организма метаболитами мигрирующих в крови и тканях личинок, а также продуктами распада погибших. Могут иметь место как общие, так и местные реакции гиперчувствительности: эозинофильные инфильтраты в легких, гранулематозный гепатит, крапивница, гиперэозинофилия в периферической крови и др. Метаболиты гельминта являются сильными аллергенами, и различные аллергические реакции были зарегистрированы у исследователей и работников паразитологических лабораторий, контактировавших с различными материалами аскарид. Также определенное значение имеет травматизация личинками тканей различных органов во время миграции, особенно легких, в ходе которой чаще возникают локальные геморрагии, но и возможны более обширные кровоизлияния. При массивных миграциях также весьма существенен риск развития отека альвеол, клинически проявляющегося синдромом Лёффлера разной степени выраженности. При повторной инвазии аллергические реакции развиваются быстрее и более интенсивно выражены. Во многом это связано с тем, что в ответ на первичное проникновение гельминтов развивается иммунный ответ, в ходе которого большинство личинок иммобилизуется и погибает в печени и легких. В результате высвобождается большое количество продуктов, проявляющих сенсибилизирующую активность. В легких и печени вокруг погибших личинок образуются гранулемы, состоящие из ЭФ, лимфоцитов и макрофагов, внутри которых тела личинок постепенно разрушаются.

В поздней, или кишечной, фазе аллергический компонент менее выражен, так как основная масса сенсибилизирующих метаболитов, выделяемых взрослыми червями, выводится из кишечника, хотя явления аллерготоксикоза также вполне возможны. Подвижность и механическая прочность тел взрослых червей обуславливает травматизацию тощей кишки с развитием морфологических изменений слизистой оболочки и мышечных слоев. Отмечено укрупнение и сглаживание складок кишки, уменьшение образования слизи и гипертрофия мышечных слоев кишечника. На более поздних этапах эти механизмы способствуют развитию моторно-эвакуаторной функции кишечника, рефлекторных нарушений функций желудка, спастической непроходимости кишечника, дальнейшим повреждением стенки тощей кишки вплоть до ее перфорации. В ходе инвазии нарушается образование гастрина, секретина и кининов, что приводит к угнетению ферментативной деятельности пищеварительного тракта.

Немаловажную роль в патогенезе аскаридоза играет отрицательное влияние на витаминный обмен, на что указывает дефицит пиридоксина, ретинола, аскорбиновой кислоты, особенно выраженный у детей. Кроме того, дефицит питательных веществ, особенно белков, обусловленный паразитированием аскарид, может приводить у них к нарушению когнитивных способностей. Еще одним неприятным побочным эффектом глистной инвазии считают развитие иммуносупрессивных состояний у детей, свидетельством чему является снижение синтеза IgG в ответ на иммунизацию дифтеритным анатоксином.

Присутствие гельминтов в тонкой кишке также приводит к нарушению качественного и количественного состава кишечной микрофлоры, предрасполагая инвазированного индивида к различным кишечным инфекциям, протекающим, как правило, более тяжело.

Иногда на фоне приема острой пищи или некоторых лекарств, при высокой температуре либо после проведения анестезии при хирургических вмешательствах взрослые особи покидают места своей обычной дислокации, перемещаясь в иные отделы желудочно-кишечного тракта. Это может приводить к развитию механической непроходимости кишечника, закупорке желчных протоков, печеночным абсцессам, острому панкреатиту, аппендициту, перитониту и обструкции верхних дыхательных путей. Наличие аскарид в кишечнике весьма осложняет течение и исход оперативных вмешательств при разных патологиях. Известны случаи закупорки гельминтами интубационных трубок пациентов, находящихся на искусственной вентиляции легких. Черви, достигшие пищевода, во сне могут покинуть организм через нос или рот. Кислород токсичен для гельминтов, и в его присутствии они быстро погибают. Можно представить реакцию родителей, разбуженных судорожным кашлем ребенка, когда они увидят довольно крупных червей, вылезших у него изо рта или носа. Вполне возможно, что подобный эпизод мог послужить основой для древнегреческого мифа о Геракле, воспетом в Пиндаром в своих «Немейских песнях». Согласно этому мифу, ревнивая супруга Зевса богиня Гера наслала в кровать двух змей младенцу Гераклу, сыну царицы Алкмены, прижившей его от громовержца Зевса. Но дитя легко справилось с чудовищами, передув их, что и увидели взрослые, вбежавшие в детскую спальню.

### **Клинические проявления**

В миграционной стадии на 2–3-и сутки после заражения основными признаками являются недомогание, слабость, субфебрильная температура тела, также возможны гепатоспленомегалия, лимфаденопатия, уртикарные высыпания на кожных покровах. Реже при массивных инвазиях характерен транзиторный пневмонит, или синдром Лёффлера, клинически проявляющийся одышкой, болью в груди и кашлем. Мокрота обычно слизистая, реже слизисто-кровянистая, что вызвано множественными разрывами стенок легочных капилляров. Аускультативно выслушивают сухие или влажные крупнопузырчатые хрипы, а перкуторно определяют укорочение легочного звука. Реже возможно развитие выпотного либо сухого плеврита. При массивных инвазиях эти признаки напоминают туберкулез или рак легких. Рентгенологически в легких нередко выявляют инфильтраты, также характерные для указанных патологий, но при туберкулезе очаги инфильтрации дислоцируются в верхних

долях, тогда как при синдроме Лёффлера — в нижних. На ранней стадии синдрома Лёффлера эти очаги меняют место расположения («летучие инфильтраты»), так как личинка перемещается в разные участки легких. В зависимости от уровня инвазии они могут быть одиночными и множественными либо даже охватывать долю легкого. Как правило, инфильтраты исчезают через 2–3 нед, но нередко, особенно при повторных инвазиях, они инкапсулируются и в последующем кальцинируются. Постоянным признаком острой фазы аскаридоза считают эозинофилию (35–60%) и иногда лейкоцитоз. У некоторых больных клинические проявления ранней фазы дополняют признаки сердечно-сосудистой недостаточности и нарушения функций печени. Также возможны симптомы, обусловленные интоксикацией ЦНС метаболитами гельминтов: головные боли, головокружения, беспокойный сон, синдром Меньера, эпилептиформные судороги.

Кишечная фаза аскаридоза чаще протекает субклинически или даже бессимптомно. В клинически выраженных случаях больные жалуются на понижение или извращение аппетита, диспептические расстройства и утомляемость. Наиболее часто диспепсические явления преобладают у детей. Их могут сопровождать боли в животе в эпигастральной области, вокруг пупка или в правой подвздошной области. Часто они бывают схваткообразными и довольно сильными, возникают самопроизвольно или при пальпации. У взрослых болезненность, при пальпации локализованная, и ее обычно отмечают по средней линии выше пупка. Рентгенологически выявляют изменение рельефа слизистой оболочки. У детей также возможны различные астенические проявления, и иногда их симптоматика преобладает.

В кишечной фазе аскаридоза иногда могут возникать осложнения, связанные с повышенной двигательной активностью взрослых червей. В частности, может развиваться кишечная непроходимость, обусловленная закупоркой просвета кишечника клубком аскарид. Симптоматика практически не отличается от таковой при острой непроходимости кишечника любой этиологии. Подобные осложнения чаще наблюдают у детей, иногда их может вызвать один червь, провоцирующий спастическое сокращение кишки. Проникновение гельминтов в желчный пузырь и желчные протоки способно вызвать их обтурацию с развитием механической желтухи. При присоединении бактериальной инфекции возможны гнойный холангит и множественные абсцессы печени. Такие пациенты жалуются на сверлящие боли в правом подреберье, тошноту и рвоту. При обследовании наблюдают слабо выраженную желтушность кожи и увеличение печени. Миграция гельминтов в протоки поджелудочной железы приводит к развитию острого панкреатита, в случае их проникновения в червеобразный отросток развивается острый аппендицит. При наличии поврежденных стенок тонкой кишки аскариды способны вызывать перфорации в области язвенных поражений либо свежих операционных швов, что приводит к развитию перитонита. Показано, что аскаридоз отягощает течение различных хронических заболеваний, а также инфекций, особенно у детей, — кори, коклюша, дифтерии, скарлатины и др. Особую опасность он представляет у лиц с острыми кишечными инфекциями: дизентерией, брюшным тифом, сальмонеллезными гастроэнтеритами, кишечным иерсиниозом.

## Диагностика

Распознавание аскаридоза отнюдь не является простым, как может показаться на первый взгляд. В ранней фазе инвазии специалисту приходится больше опираться на данные анамнеза или сведения об эпидемиологической ситуации. В частности, следует обратить внимание на наличие признаков бронхолегочной патологии в сезон, не характерный для простудных заболеваний. Употребление в пищу загрязненных или плохо помытых клубники, трав или ранних овощей. Обнаружение в мокроте личинок гельминта снимает все вопросы, но такие находки очень редки и имеют малое практическое значение. Серологические методы (реакция преципитации на живых личинках аскарид, РНГА, латекс-агглютинации и др.) не нашли широкого применения в связи с трудностями, например, культивированием личинок, либо их специфичность сравнительно невелика. В соответствии с этим и при наличии подозрения на аскаридоз, необходимо через 40 дней провести копрологическое исследование с применением методов обогащения (по Фюллеборну, Калантарян, технологией FLOTAC и др.) или микроскопией толстого мазка по Като–Катцу (к этому времени гельминты достигнут половой зрелости и начнут выделять яйца). При неудачах копроовоскопии, но при наличии достаточно веских подозрений и эозинофилии рекомендовано проведение диагностической дегельминтизации. Подобные проблемы изредка встречаются при попадании в организм человека только самцов гельминта. При осложнениях аскаридоза рентгенография органов желудочно-кишечного тракта позволяет четко обнаружить локализацию взрослых аскарид в кишечнике и определить степень его обтурации. Обнаружить гельминтов в желчных протоках или желчном пузыре можно с помощью УЗИ, КТ, а также эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии (помимо диагностики аскаридоза, метод позволяет извлекать червей из желчных путей). В последние годы достаточную популярность приобрела ПЦР на обнаружение ДНК аскарид в мокроте.

## Лечение

Для изгнания аскарид применяют различные глистогонные средства, большинство из которых оказывают парализующее действие. Пиперазина адипинат назначают курсом 2 дня 2 раза в сутки (дозы на один прием составляют: детям до 1 года по 0,2 г; в возрасте 1–3 лет по 0,3 г; 4–5 лет по 0,5 г; 6–8 лет по 0,75 г; 9–12 лет по 1 г, 13–15 по 1,5 г; старше 15 лет и взрослым по 1,5–2 г). Левамизол назначают однократно курсом 2 дня. Разовые дозы составляют: в возрасте 1–6 лет – 25–50 мг; 7–14 лет – 50–125 мкг (из расчета 2,5 мг на кг массы тела). Пирантел (Гельминтокс<sup>®</sup>, Немоцид<sup>®</sup>, комбантрин<sup>®</sup>) также назначают однократно курсом 2 дня. Разовые дозы составляют: детям по 125 мг на 10 кг массы тела; подросткам и взрослым по 750 мг. Албендазол назначают однократно курсом на 1–3 дня: дети в возрасте 1–2 лет по 200 мг, детям старше 2 лет по 400 мг. Мебендазол назначают курсом 3 дня, при этом детям младше 2 лет препарат не назначают, детям старше 2 лет назначают по 100 мг 2 раза в сутки.

Глистогонные препараты не рекомендуют назначать во время ранней (легочной) фазы инвазии, что связано с высоким риском развития тяжелого

пневмонита, вызванного массовой гибелью личинок гельминта. Пациентам с полной или частичной кишечной непроходимостью не следует назначать препараты, парализующие аскарид (Пирантела памоат<sup>®</sup>, пиперазина адипинат, левамизол), и проводить терапию албендазолом или мебендазолом. Поскольку препараты действуют только на взрослых аскарид, то лиц (особенно детей) из группы риска следует обследовать повторно через 3 мес после курса лечения, так как в эндемичных районах вероятность реинфекции в течение полугода после антигельминтной терапии достигает 80%.

### **Профилактика**

Основу составляет неукоснительное соблюдение правил личной гигиены. В первую очередь следует тщательно мыть руки, овощи, фрукты и зелень. Поскольку яйца гельминтов снаружи покрыты клейким веществом, затрудняющим их удаление с различных поверхностей, сильно загрязненные овощи и фрукты предварительно следует отмачивать для размягчения частиц почвы и полного их при последующем мытье. Овощи и фрукты предпочтительно мыть в дуршлаге под струей воды 5–10 мин. Зелень необходимо предварительно очистить от почвы, разобрать по отдельным листочкам, стеблям и перьям и тщательно промыть. Ягоды с шероховатой или дольчатой поверхностью (клубника, земляника, малина и др.), полученные из тепличных хозяйств или с полей орошения, лучше обмыть 1% раствором соды, а затем чистой водой. Также следует помнить, что мухи и тараканы способны переносить яйца аскарид на различные на любые вещи, поверхности и пищевые продукты, с которыми они соприкасаются, что подразумевает борьбу с ними.

#### **6.1.2. Свиная аскарида (*Ascaris suum*)**



#### **6.1.3. Енотовая аскарида (*Baylisascaris procyonis*)**



## **6.2. СЕМЕЙСТВО OXYURIDAE**

Гельминты этого семейства представляют более позднюю и более специализированную форму развития паразитизма у кишечных гельминтов. В частности, особенности экологии привели к уменьшению числа половых сосочков, изменению структуры кутикулизованных органов размножения, исчезнове-

нию глоточных зубов. Указанные изменения сделали многих оксиурид зависимыми от нормального функционирования микрофлоры толстой кишки. В то же время эти упрощения сопровождались развитием губ и интерлабиальных структур гельминтов. Самцы оксиурид обычно мельче самок, основными хозяевами выступают грызуны, приматы и человек.

### 6.2.1. Острица человеческая (*Enterobius vermicularis*)

Острицы, равно как и аскариды, были одними из немногих нематод, известными древним людям. Некоторые авторы считают, что именно они были упомянуты в папирусе Эберса (первая половина XVI в. до н.э.) под названием «Херксетепф». В своих «Афоризмах» (III, 26) Гиппократ точно подметил, что чаще всего они заводятся у детей, а Аристотель упомянул их в числе трех видов червей, обитающих в организме человека. Среди древних авторов, давших их более или менее точное морфологическое описание, следует упомянуть Авиценну. Карл Линней в своей *Systema Naturae* (1758) поместил гельминта среди Червей (*Vermes*) и дал ему название *Ascaris vermicularis*. В 1819 г. Иоганн Бремзер реклассифицировал их в составе рода *Oxyuris*, незадолго до этого (1803) организованным К. Рудольфи. Но через 50 лет они «переехали» в род *Enterobius*, чье название происходит от греч. *enteron* — «кишечник» и *bios* — «жизнь».

Острицы являются космополитами, распространенными почти повсеместно, и энтеробиоз можно встретить практически во всех уголках нашей планеты. Пожалуй, им принадлежит «пальма первенства» по обширности ареала распространенности среди прочих гельминтов, паразитирующих у человека. Основным и единственным хозяином остриц выступает человек, хотя в эксперименте энтеробиоз можно вызывать и у приматов. Подчитано, что ими заражено не менее 350 млн человек, преимущественно детей, а инвазии постоянно регистрируют как в развитых странах, так и странах третьего мира. В частности, в Индии ими инвазировано более 60% детей, в Дании — около 30%, а в США ими заражено не менее 40 млн человек. В РФ энтеробиоз занимает лидирующую позицию среди прочих гельминтозов (среднепогодный показатель заболеваемости составляет 1159,6 на 100 тыс. населения), а 90–95% инвазированных приходится на школьников и детей, посещающих дошкольные учреждения.

Взрослые особи представлены мелкими нитевидными раздельнополыми нематодами белого или слегка желтоватого цвета с ярко выраженным половым диморфизмом. Самки намного крупнее самцов, их длина варьирует в пределах 8–13 мм, ширина 0,3–0,5 мм. С обеих сторон тела самки, по бокам, кутикула выдается, образует своеобразные гребни, или складки, тянущиеся почти до конца тела. Самцы же не превышают 2–5 мм в длину и 0,1–0,2 мм в ширину. Задний конец тела самок шиловидно заострен, что, собственно, и послужило основанием для их названия «острица». У самцов, подобно аскаридам, хвост закручен на брюшную сторону. Для остриц характерна небольшая асимметрия относительно продольной оси. Именно поэтому одна сторона тела представляется несколько «сглаженной». Эволюция паразитизма у остриц

привела к появлению особо устроенного головного конца. Он не заострен, что наблюдают у аскарид, а, наоборот, увеличен за счет двух кутикулярных вздутий, образующих головную везикулу. Она помогает гельминту прикрепляться к стенке кишки. Ротовое отверстие окружено тремя подвижными губами, армированными по краям, уплотненными участками кутикулы. Изнутри рот открывается в стому, переходящую в простой пищевод. Его просвет постепенно увеличивается и переходит в шаровидный бульбус. Предположительно, бульбус играет роль своеобразного «насоса», способствующего продвижению пищи, а также фиксации паразита на стенке кишки. В нем расположены 3 кутикулярных зуба, участвующих в измельчении пищи. Кишечник простой, имеет вид прямой трубки. Анальное отверстие расположено на расстоянии 2–2,5 мм от конца тела (рис. 6.10).



**Рис. 6.10.** Самка и самец острицы

Организация нервной системы аналогична таковой у прочих нематод. Кровеносная и дыхательная системы отсутствуют. Половая система самок didelphic, состоит из трубковидных правого и левого яичников, отходящих яйцеводов и двух маток, соединяющихся в общее влагалище, открывающееся вульвой на брюшной стороне в начале второй трети тела. Яичники достигают значительной длины, а матка, заполненная яйцами, занимает почти все тело червя. Половая система самца — monodelphic, состоит из семенника, семяпровода, переходящего в семяизвергательный канал, открывающийся в заднюю кишку. У самца имеется одна слегка изогнутая спикула. Самцы распознают наличие самок, готовых к спариванию, посредством рецепции половых феромонов. Во время спаривания самцы с помощью загнутого хвоста обвивают тело самки в области вульвы, а рулек (губернакулум) направляет спикулу во влагалище самки. Однако в большинстве случаев бывает травматическое осеменение, самцы быстро погибают, а сперматозоидам требуется около 1 мес, чтобы достичь яичников. Мужские половые клетки передвигаются с током жидкости, а также способны образовывать «ложноножки» и совершать «амебоидные» движения. В целом продолжительность жизни самок составляет 37–93 дня, самцов — около 50 сут.

Взрослые особи обитают в просвете поперечно-ободочной и нисходящей ободочной кишки, где питаются переваренной пищей, съеденной хозяином, а также кровью и клетками стенки его кишечника. Очевидно, что в нормальной жизнедеятельности остриц существенную роль играет окружающая кишечная микрофлора. Замечено, что если инвазированному больному назначить курс препаратов тетрациклинового ряда, то острицы гибнут. Антибиотики убивают бактерии, что, вероятно, лишает гельминтов неких жизненно необходимых веществ. Оптимальной для их существования является температура около 33 °С, приблизительно соответствующая температуре толстой кишки. Повышение ее до 40 °С и выше инактивирует их, а при 46 °С они погибают. Следует отметить,

что в кишечнике хозяина острицы держатся «поодиночке», не образуя скопленный или клубков, что достаточно характерно для многих паразитических нематод. Перемещаясь и прикрепляясь к стенке кишки, гельминты вызывают раздражение и воспаление слизистой оболочки толстой кишки. Именно поэтому острицам приписывают определенную роль в развитии воспаления аппендикса. После оплодотворения в самке начинают созревать яйца, накапливающиеся в ее теле, и она начинает постепенно перемещаться в прямую кишку. Оттуда по ночам самки выползают наружу и откладывают яйца на кожу в периаанальной области. Одна самка может отложить от 5 до 15 тыс. яиц, после чего обычно погибает. Но также известны случаи, когда самки после откладывания яиц возвращались обратно в кишечник.



**Рис. 6.11.** Яйца острицы

Яйца остриц овальной формы 0,048–60 мм в длину и 0,020–0,035 мм в ширину, один из полюсов яйца слегка уплощен. Они покрыты бесцветной, толстой, двухконтурной оболочкой. В эмбрионированных яйцах различима сформировавшаяся личинка, в неоплодотворенных яйцах можно наблюдать дисперсно разбросанные рыхлые скопления. Для нормального развития личинок в яйцах необходимо присутствие кислорода, стимулирующего их развитие (рис. 6.11).

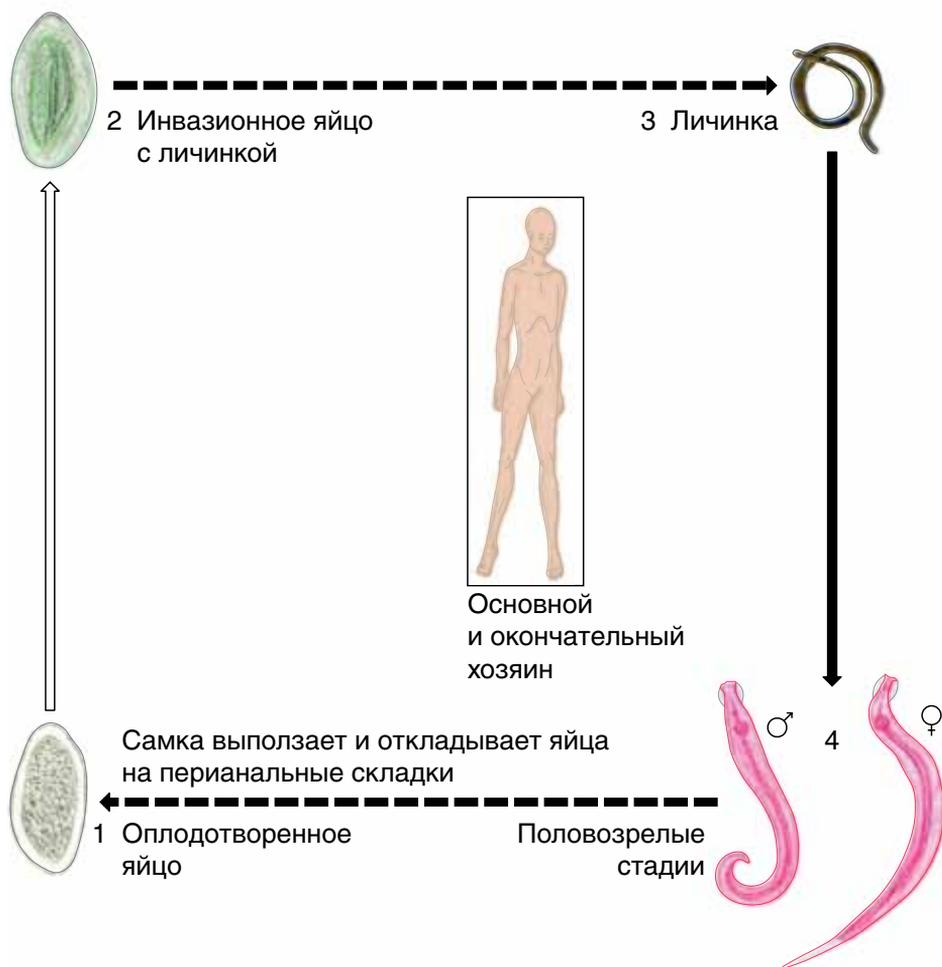
При благоприятных условиях (достаточной влажности и умеренных температурах) в окружающей среде, в том числе на предметах одежды, яйца остриц могут сохранять жизнеспособность до 3 нед. В водопроводной воде — 1–3 нед в зависимости от ее температуры. Высокие (больше 30 °С) температуры губительны для яиц, но они относительно неплохо переносят кратковременное замораживание (рис. 6.12).

Для реализации жизненного цикла яйца должны попасть в пищеварительный тракт окончательного хозяина. Чаще всего бывает повторная аутоинвазия. Самки, выползающие в периаанальную область, выделяют изовалериановую и другие органические кислоты, вызывающие сильный зуд, что влечет за собой расчесы. Яйца остриц остаются под ногтями и с пальцев могут попасть в рот. Также острицами можно заразиться при контакте с зараженным человеком при несоблюдении правил гигиены. Кроме того, яйца гельминта на пищевые продукты могут переносить мухи и тараканы. Яйца остриц очень легкие и могут разноситься с пылью на различные предметы обихода.

Из полости рта яйца попадают в пищеварительный тракт, где под действием пищеварительных ферментов оболочки яиц начинают разрушаться в двенадцатиперстной кишке и в тонкой кишке из них высвобождаются личинки. Они продолжают мигрировать в толстую кишку, где становятся взрослыми особями.

#### **Патогенез поражений**

В подавляющем большинстве случаев паразитирование остриц в кишечнике протекает бессимптомно. Тем не менее хроническая инвазия рано или поздно может приводить к дискинезиям, обусловленным механической травматиза-



**Рис. 6.12.** Жизненный цикл острицы

цией стенки кишки с развитием изъязвлений, геморрагий и воспалительной реакции с нарушением секреторной и моторной функций кишечника. При массивных инвазиях они могут проявляться симптоматикой энтероколита. Вокруг остриц, внедрившихся в подслизистую оболочку, могут формироваться гранулемы, образованные эозинофилами, лимфоцитами и макрофагами. Локализация остриц в области червеобразного отростка может иногда провоцировать приступы острого аппендицита. Метаболиты и продукты распада погибших гельминтов оказывают токсическое и сенсибилизирующее действие. Следует отметить, что при энтеробиозе сенсибилизация организма выражена довольно слабо и проявляется лишь эозинофилией в периферической крови.

Основным симптомом энтеробиоза является зуд, обусловленный миграцией самок через задний проход наружу и перемещением их в перианальной области и на ягодицах, где они откладывают яйца. Важную роль в развитии прурита

играет едкий секрет, выделяемый ими, который состоит преимущественно из органических кислот. Первоначально зуд возникает во время сна, при расслаблении анальных мышц, что облегчает выход остриц. При отсутствии лечения зуд возникает не только ночью, но и днем. Расчесывание зудящих мест с механической травматизацией кожных покровов способствует лихенизации кожи, развитию локализованного экзематозного дерматита, а также присоединению вторичных бактериальных или грибковых инфекций.

### **Клинические проявления**

Могут быть разнообразными и зависят от интенсивности заражения, частоты реинвазий, возраста и индивидуальной реакции больного. Как было указано выше, большинство случаев, обусловленных однократной инвазией, протекают без особых признаков. Основным симптомом является перианальный зуд, появляющийся обычно через 14–16 сут после заражения. Он может быть довольно умеренным, наблюдается в течение 1–3 дней, а затем затихает. В случае повторной аутоинвазии он снова возникает вновь через 2–3 нед. При массивных реинвазиях зуд становится постоянным, нестерпимым. Расчесы перианальной области приводят к возникновению дерматита, развитию вторичных инфекций, распространению процесса на смежные участки кожи. У части больных могут преобладать диспепсические явления. Более редкие осложнения энтеробиоза связаны с проникновением остриц в женские половые органы и развитием различных гинекологических заболеваний. Также с инвазиями острицами связывают случаи аппендицита и перфораций тонкой кишки с развитием перитонита.

### **Диагностика**

Поскольку яйца гельминта редко появляются в кале и их находки, как правило, являются случайными, копроскопию обычно не проводят. Во многих случаях взрослых особей можно обнаружить на поверхности испражнений. Основным методом диагностики энтеробиоза считают метод Грэма и его модификации — овоскопию перианального отпечатка кожи, полученного с помощью липкой ленты или различных устройств (например, глазной «лопаточки»), покрытых клейким слоем. Он в 2–3 раза более информативен по сравнению с овоскопией соскоба кожи перианальной области. Исследования рекомендовано повторить трехкратно с интервалами 7–10 сут. При невозможности выявить остриц указанными способами и наличии веских доказательств наличия инвазии можно проводить серологические исследования на обнаружение антител к антигенам гельминта в периферической крови либо определить наличие ДНК остриц в испражнениях с помощью ПЦР.

### **Лечение**

Для изгнания остриц широко применяют пирвиния памоат<sup>®</sup> (пирвиния эмбонат, ванквин<sup>®</sup>, ванкин альноксин<sup>®</sup>, авермол<sup>®</sup>, хельвин<sup>®</sup>, нео-оксипат<sup>®</sup>, памовин<sup>®</sup>, пирвин<sup>®</sup>, вермолин<sup>®</sup> и др.), назначаемый однократно внутрь по 5 мг/кг после завтрака. Также эффективно назначение Пирантела памоата (Пирантела эмбонат<sup>▲</sup>, пирантел, комбантрин<sup>®</sup>) 10 мг/кг внутрь однократно. Хороший эффект достигают назначением мебендазола (Вермокс<sup>▲</sup>) по 0,1 г для детей от 2 лет и старше однократно (детям младшего возраста по 15–25 мг дважды в день). Также высокую активность в отношении остриц проявляют

медамин<sup>®</sup>, назначаемый внутрь однократно из расчета 10 мг/кг, и тиабендазол по 5 мг/кг 3 раза в день через 1 ч после еды курсом 2 дня. Пиперазина адипинат назначают 3 раза в день после еды: детям 1 года — по 0,4 г; 2–3 лет — по 0,6 г; 4–6 лет — по 1 г; 7–9 лет — по 1,5 г; 10–14 лет — по 2 г; взрослым — по 3 г на прием. С учетом наибольшей эффективности и простоты применения препаратом выбора при лечении энтеробиоза считают албендазол. Препарат назначают взрослым и детям старше 2 лет в дозе 400 мг во время еды однократно, детям от 1 до 2 лет по 200 мг однократно.

### Профилактика

В основе предупреждения инвазий острицами лежит привитие навыков личной гигиены с детского возраста и их строгое соблюдение. Навыки должны включать регулярную стрижку ногтей и очистку подногтевых пространств при мытье рук; употребление в пищу тщательно промытых фруктов, овощей и зелени. Следует отучать детей от привычки брать в рот пальцы, игрушки и любые посторонние предметы. Также необходимо проводить ежедневную смену нательного белья детей и частую смену постельного белья (стирку любого проводят белья при температуре не ниже 60 °С). Не менее важным является выявление инвазированных, их лечение и наблюдение за реконвалесцентами в поликлинике. Особое значение имеет санитарно-просветительная работа.

В конце XX в. в литературе появились сведения, фиксирующие случаи инвазий человека в странах Европы, Азии и Африки, вызванных *Enterobius gregorii* — обычных среди приматов Старого Света. Однако проведенные более детальные исследования заставили большинство исследователей склониться к мнению, что это не новый вид, а раса обычных остриц.

## 6.3. СЕМЕЙСТВО ANCYLOSTOMATIDAE

Анкилостоматиды, или круглоголовки, образуют семейство мелких нематод, паразитирующих в кишечнике различных млекопитающих, включая человека. Из-за существенных различий в строении его представителей его разделяют на несколько подсемейств, включающих роды *Agriostomum*, *Ancylostoma*, *Cyclodontostomum*, *Galonchus*, *Monodontus*, *Necator*, *Uncinaria* и *Bunostomum*. Эти гельминты распространены на всех континентах, преимущественно в регионах с тропическим и субтропическим климатом. Их основной отличительной особенностью считают наличие множества острых хитиноидных зубов или пластинок, с помощью которых они повреждают ткани хозяина. Медицинское значение имеют представители родов *Ancylostoma*, *Necator* и *Uncinaria*. Паразитизм анкилостоматид сочетает в себе признаки выраженной адаптации к организму хозяев с достаточно примитивными особенностями жизненного цикла. В частности, с одной стороны, они облигатные паразиты, способные развиваться только в организме хозяина. В другой — их жизненный цикл включает формирование свободноживущих личиночных стадий.

В подавляющем большинстве случаев источником инвазии человека служат зараженные лица, выделяющие яйца анкилостоматид с фекалиями. Распространению яиц и личинок во внешней среде способствует отсутствие уборных или их антисанитарное состояние, размывание фекалий атмосферны-

ми осадками, а также различные животные и птицы. При этом большая часть яиц анкилостом при прохождении через их пищеварительные тракты сохраняет жизнеспособность. Их рассеиванию также способствует применение загрязненных фекалий для удобрения почв. Несмотря на предпринимаемые профилактические и терапевтические мероприятия, инвазии анкилостоматидами и их осложнения являются, по данным ВОЗ (2006), причиной гибели не менее 65 тыс. человек ежегодно.

### 6.3.1. Кривоголовка кишечная (*Ancylostoma duodenale*)

Впервые в кишечнике человека гельминта обнаружил Анжело Дубини (1838), проводившей вскрытие крестьянки, скончавшейся от тромбоза легочной артерии в госпитале Маджоре (Милан). Несмотря на то что обнаруженный червь довольно сильно отличался от уже известных кишечных гельминтов, он не опубликовал свои наблюдения. Но уже через 4 года Дубини нашел аналогичного паразита в тощей кишке пожилой женщины, умершей от водянки. В том же году он вновь обнаружил дюжину таких же гельминтов в тощей кишке женщины, скончавшейся от абсцесса легкого. Все морфологические признаки указывали на то, что открытый им гельминт является нематодой, и Дубини предложил назвать его анкилостомой от греч. *ἀγκύλος* (*ankúlos* — «изогнутый») + *στόμα* (*stóma* — «рот»). Чуть позже аналогичные находки были сделаны немецкими врачами К. Прунером, В. Гризингером и Т. Бильхарцем (1846) в Египте, а также О. Вухерером (1865) в Бразилии. Жизненный цикл паразита установил А. Лоосс (1898), а Э. Перрончито (1880) отметил корреляцию между инвазиями и развитием анемии у проходчиков, прокладывающих тоннель под перевалом Сен-Готард в Швейцарских Альпах.

Анкилостомидоз (анкилостомоз) является типичным антропонозным геогельминтозом, где человек выступает основным хозяином паразита. Одним из синонимов названия гельминта считают кривоголовку Старого Света, но сегодня ареал распространения *A. duodenale* вышел далеко за его пределы. Предположительно, в мире анкилостомами инвазировано 70–75 млн человек, в частности, в различных регионах Азии — 59 млн. Анкилостомидоз человека регистрируют на всех континентах, кроме Антарктиды, преимущественно в тропических и субтропических регионах с высоким уровнем осадков между 45° с.ш. и 30° ю.ш., так как личинки гельминта не развиваются при температуре ниже 22 °С. Заболевание встречаются в Италии, Португалии, в Северной Индии, Пакистане, Китае, на Ближнем Востоке, в странах Северной Африки и Индокитая, в Центральной и Южной Америке, в Австралии, США, Японии и на Антильских островах. При этом уровни инвазий среди населения в эндемичных районах варьируют в пределах 10–45%. В Европе анкилостомидозы периодически регистрируют в странах Средиземноморского бассейна, Сербии, Болгарии и др., **среди стран бывшего СНГ** — в Грузии, Азербайджане, Туркмении, Казахстане, Киргизии и Узбекистане. В РФ инвазии человека отмечают на Черноморском побережье Краснодарского края, в Кабардино-Балкарии, также известны и завозные случаи заболевания. Ранее анкилостомидоз в различных странах, включая СССР, также регистрировали в глубоких

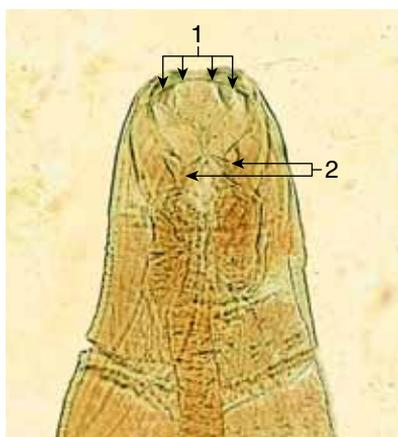
шахтах угольной и горнорудной промышленности, где постоянная температура и влажность почв представляли оптимальные условия для личинок анкилостом (шахтный анкилостомидоз).

Половозрелые особи *A. duodenale* красноватого или бледно-розового цвета со слегка поперечно исчерченной кутикулой. Размеры тела самцов варьируют в пределах 8–11 мм в длину и 0,4–0,5 мм в ширину, тело заканчивается расширенной копуляторной бурсой, состоящих из двух широких латеральных и одной небольшой дорсальной лопастей. Размеры самок составляют 10–13 мм в длину и 0,4–0,6 мм в ширину, хвостовой конец заостренный. Головной конец тела особей обоего пола загнут в дорсальную сторону, как бы «за спину» и в сторону изгиба тела, что послужило основанием для их названия «кривоголовки». В боковой проекции тело гельминтов наиболее часто изогнуто в виде буквы С (рис. 6.13).



**Рис. 6.13.** Самка и самец кривоголовки кишечной

Анкилостом отличает наличие большой ротовой капсулы, выстланной кутикулой и вооруженной шестью хитиновыми зубами. Четыре изогнутых зуба расположены латерально и вентрально (2 боковых глубоких и 2 брюшных передних), а 2 других шиловидных — дорсально (рис. 6.14).



**Рис. 6.14.** Ротовая капсула кривоголовки кишечной: 1 — две пары вентральных и латеральных зубов; 2 — пара дорсальных зубов

С их помощью они «вгрызаются» в слизистую оболочку двенадцатиперстной кишки или верхнего отдела тонкой кишки, где питаются кровью и тканевой жидкостью. По бокам, чуть отступя от головного конца, расположены шейные папиллы. В ротовую капсулу открываются протоки парных головных и глоточных желез, а также пищеводной железы. Их секреты участвуют во внешнем переваривании и предотвращают свертывание крови. В частности, *A. duodenale* секретирует пептид AduNAP4 из семейства антикоагулянтных пептидов NAPs, подавляющий активность VIIa, XIa (Ac), Ха и VIIa (Ae), а также Ха и XIa (Ad). Пищевод короткий, переходит в более широкий кишечник. Анальное отверстие самок открывается, немного отступив от конца хвоста, у самцов оно открывается в клоаку. Женская половая система трубковидная, дидельфная, характерная для большинства нематод. Сильно изогнутые трубки двух яичников и двух маток окружают кишечник, при этом стволы матки расходятся, один направляется кпереди, другой

кзади. Яичники большей частью извиты в поперечном направлении. Вульва расположена на вентральной части тела, в области соединения средней и задней третей тела. Мужская половая система монодельная. Извитые семенники частично оплетают кишку, впадают в семенной пузырек, открывающийся в семяизвергательный канал. Последний, в свою очередь, открывается в бурсу, куда также впадают протоки двух цементных желез, выделяющих клейкий секрет для прикрепления самца к самке при копуляции. Бурса напоминает колокол или зонтик, чью форму поддерживают 13 ребер. Она состоит из двух боковых крупных лопастей и срединной маленькой. Спаривание взрослых особей происходит в кишечнике зараженного человека, и из-за расположения половых отверстий во время него черви образуют Y-образную фигуру. Попаданию спермы самца в матку самки помогают две слегка изогнутые спикулы, длиной до 1,9–2,0 мм. Оплодотворение происходит в семяприемнике, после чего оплодотворенные яйцеклетки попадают в матку, где созревают. Эмбрионированные яйца бесцветные, эллипсоидной формы, их размеры составляют в среднем 0,065 мм в длину и 0,040 мм в ширину, внутри содержат зародыш, состоящий из 4–8 бластомеров. Яйца окружены плотной оболочкой, напоминающей по своей структуре гиалин (рис. 6.15). В сутки матка может откладывать 10–20 тыс. яиц. Продолжительность жизни взрослых особей составляет 4,5–5 лет.



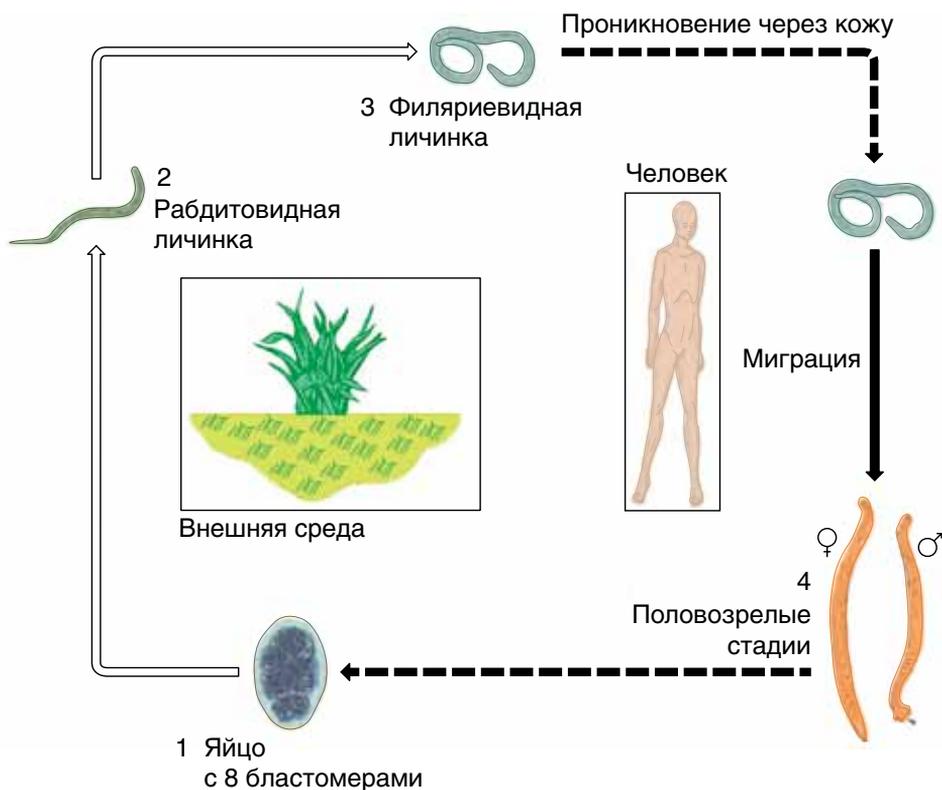
**Рис. 6.15.** Яйцо кривоголовки кишечной

Сами по себе яйца не представляют опасности, так как для того, чтобы в них развились инвазивные личинки, необходимы кислород и соответствующие внешние условия. Именно поэтому они должны быть выведены с испражнениями хозяина в окружающую среду, где развиваются при достаточной влажности и температуре в пределах 26–28 °С. В других условиях развития личинок не происходит. Так, в зонах с субтропическим климатом почва полностью очищается от личинок, и заражения имеют сезонный характер, тогда как в тропических регионах они могут быть круглогодичными, усиливаясь в сезон дождей. Оптимальным субстратом выступают сравнительно легкие и пористые песчаные и песчано-глинистые почвы, богатые гумусом. Плотные грунты, засоленные почвы неблагоприятны для развития в яйцах зародышей. Не менее опасна для них и чрезмерная влажность плотных, плохо дренируемых почв, в которых личинки подвергаются атакам плесневых грибов и простейших. На них также губительно действует инсоляция, поэтому наиболее часто личинок можно обнаружить в затененных окультуренных почвах, например, на плантациях сахарного тростника, кофе, бананов или цитрусовых. В оптимальной ситуации через 24–48 ч из яиц выходят личинки первой (L1) стадии. В длину они не превышают 0,25 мм, их отличает закругленный передний отдел, заостренный хвостовой, узкая и длинная ротовая камера и мускулистый бутылкообразный пищевод. Из-за внешнего сходства с нематодами рода *Rhabditis* они получили название рабдитовидных, или рабдитных, личинок. Они питаются кишечными

бактериями, присутствующими в испражнениях основного хозяина, и почвенной органикой. Через 72 ч личинки линяют первый раз. Следующая линька происходит через 48 ч, в результате чего они превращаются в личинки второй (L2) стадии. На 5-е сутки они достигают длины 0,50–0,60 мм и превращаются в червеобразные личинки третьей (L3) стадии. Морфологически их отличает удлинённый пищевод с бульбусом в задней части и прямой хвост. Слущившаяся кутикула предшествующей личиночной стадии сохраняется в виде дополнительного покровного чехла. Их называют филяриевидными личинками. Они перестают кормиться и расти, питаются собственными запасами, и сохраняются в верхнем слое почвы на глубине 13–15 мм (в капиллярной водной кайме). Личинки также могут мигрировать, в горизонтальном направлении их перемещения довольно ограничены и не превышают 10 см далее от места вылода. В вертикальном направлении они могут преодолевать до 40–50 см и более, в зависимости от плотности почвы. Следует отметить, что чем большие дистанции им приходится преодолевать, тем меньшее количество личинок достигает поверхности почвы. Нередко они подвержены травматическим воздействиям частиц почвы и теряют свой защитный чехол, что делает их менее стойкими во внешней среде. В таком состоянии большинство личинок не выживает дольше 2–3 нед, но некоторые сохраняют жизнеспособность до 6 нед. В это время личинки высокочувствительны к высушиванию почвы, колебанию температур и инсоляции. В северных и самых южных границах ареала анкилостомидозов, характеризующихся выраженной сменой климатических сезонов, циркулируют штаммы анкилостом, яйца которых выделяются во внешнюю среду во время, наиболее благоприятное для их развития, а развитие личинок может приостанавливаться в почве на 7–8 мес. После наступления благоприятных внешних условий они продолжают и заканчивают свое развитие. Кроме того, анкилостомидозы регистрируют в регионах с жарким и сухим континентальным климатом, где, казалось бы, нет условий для естественного развития личинок. Однако там есть развитая система ирригации для выращивания хлопка, риса и др., требующих влажной почвы, и на оросительных системах формируются эндемичные очаги анкилостомидоза.

Для реализации своего дальнейшего жизненного цикла она должна проникнуть в организм окончательного хозяина. И здесь эволюция паразитизма анкилостом предоставила им несколько путей для вторжения, поскольку они могут непосредственно проникать через кожу либо попадать при случайном заглатывании с пищей (рис. 6.16).

Контактный, или перкутанный, способ наиболее «трудоемкий» и сопряжен с влиянием множества факторов, в первую очередь соответствующей влажности внешней среды. В оптимальных условиях личинка поднимается к поверхности субстрата, приподнимается на хвосте и раскачивается, повышая тем самым вероятность контакта с будущим хозяином. Если эти действия не приведут к ожидаемому результату, то личинка уходит в почву. Такие миграции она может совершать несколько раз. Поджидая жертву на поверхности почвы или травы личинки обычно неподвижны, но чутко улавливают изменения окружающей среды. Для такого реагирования около поверхности тела их нейроны заканчиваются множеством густых, напоминающих волоски, отростков, которые



**Рис. 6.16.** Жизненный цикл кривоголовки кишечной

выполняют роль сенсоров, воспринимающих колебания почвы, повышение температуры тела и увеличение концентрации  $\text{CO}_2$  в атмосфере. Если потенциальный хозяин находится в досягаемости, то личинки сбрасывают защитный чехол из личиночной оболочки предыдущей стадии и внедряются непосредственно через кожу либо через волосяные фолликулы. Наиболее частыми зонами атак бывает кожа ног, ладоней и ягодиц. Заражение наиболее вероятно при работе с почвой, содержащей много органики или регулярно удобряемой человеческими фекалиями. Проникновение через кожу обусловлено секрецией комплекса аспартилпротеаз (APRs), среди которых основная роль принадлежит Na-APR-1, разрушающей макромолекулы эпителия и гиалуронидазы, а также Ac-MTP-1 – астацин-подобной  $\text{Zn}^{2+}$ -металлопротеиназе. Указанные ферменты разрушают коллаген, гиалуроновую кислоту, фибронектин, ламинин и эластин, что облегчает перемещение личинок в собственно дерме и тканях организма хозяина. Проникнув в организм человека, они в течение суток должны достичь мелких лимфатических сосудов или венул. Личинки, не достигшие кровотока, погибают или поглощаются фагоцитами, в то время как «счастливчики» пассивно заносятся в правую половину сердца и через 3 сут по легочной артерии достигают легких. Затем они прогрызают стенки альвеолярных капилляров и попадают в полости альвеол и далее мигрируют по трахее вверх и заглатыва-

ются. После попадания в пищевод личинки линяют третий раз и превращаются в личинок четвертой (L4) стадии. У них появляется временная ротовая капсула с четырьмя маленькими зубами. Далее, минуя желудок, на 7–10-е сутки они попадают в двенадцатиперстную кишку. В это время личинки быстро растут, в среднем достигая размера  $2,0 \times 0,13$  мм. Затем они устремляются в тощую кишку, где на 15-е сутки происходит четвертая и последняя линька, в ходе которой временная ротовая капсула с четырьмя зубами заменяется основной, снабженной шестью зубами. С их помощью личинки прикрепляются к стенке кишки и начинают питаться кровью и тканевой жидкостью хозяина. В сутки личинка поглощает до 0,1 мл крови, а взрослый червь до 0,15–0,23 мл. На такой «диете» личинки продолжают быстро расти и через 3–4 нед превращаются в половозрелых червей, а к началу 6-й недели самки становятся способными откладывать яйца.

Другой путь заражения связан с заглатыванием филяриевидных личинок при употреблении в пищу плохо помытых ягод, овощей или зелени, выращенных на участках, удобряемых человеческими фекалиями. Также известны случаи заражения после употребления сырой воды из водоемов, в которые могут попадать фекальные стоки. В подобных ситуациях личинки третий раз линяют после попадания в пищевод, через желудок и двенадцатиперстную кишку попадают в тонкую кишку, где линяют в четвертый раз и внедряются в слизистую оболочку тощей кишки. Через 3–4 сут они возвращаются обратно в просвет кишечника и превращаются во взрослых червей.

В эпидемиологии анкилостомидоза определенное значение имеют домашние животные и синантропные грызуны. Рогатый скот, свиньи, собаки, крысы, а также некоторые птицы могут пожирать человеческие испражнения, при этом после прохождения яиц через желудочно-кишечный тракт копрофагов они не теряют жизнеспособность. В результате яйца могут разноситься на значительные расстояния с испражнениями подобных паразитических (резервуарных) хозяев. В то же время заглоченные рабдитовидные личинки погибают в кишечнике копрофагов, а филяриевидные выбрасываются с испражнениями и быстро погибают. При перкутанном заражении паразитических хозяев личинки быстро погибают или выводятся из организма. Но у травоядных животных (кролики, овцы, крупный рогатый скот, свиньи) личинки могут выжить в мышцах, и известны случаи заражения человека после употребления в пищу мяса, не прошедшего надлежащую термическую обработку. Также зарегистрированы редкие, совершенно экзотические способы заражения анкилостомами через молоко матери или трансплацентарно.

### **Патогенез поражений**

Если личинки проникли в организм человека посредством перкутанного заражения, то в ходе их миграции происходит его сенсibilизация их метаболитами, а также интоксикация продуктами распада погибших личинок. В целом развившиеся токсико-аллергические реакции выражены довольно незначительно. В легких формируются мелкие геморрагии и эозинофильные инфильтраты. В кишечнике взрослые гельминты повреждают слизистую оболочку своими зубами, что и составляет основную опасность для инвазированного, так как в местах укусов возникают язвы до 1–1,5 см в диаметре. Следствием

особенностей питания анкилостом является микроцитарная гипохромная анемия и гипоальбуминемия, обусловленные, помимо собственно гематофагии паразита, существенной кровопотерей из поврежденных мелких сосудов слизистой оболочки кишечника. Ее поддерживают антикоагулянты, выделяемые гельминтами, а ежедневная потеря крови составляет в среднем 0,16–0,34 мл. При массивных инвазиях (40–180 гельминтов) она может достигать 9 мл в сутки. Существенный вклад в развитие гипоальбуминемий также вносят нарушения всасывания аминокислот в кишечнике. Подсчитано, что 1 млн человек, инвазированных сотней анкилостом, будут терять в общем 12 000–15 000 л крови ежедневно.

### **Клинические проявления**

Инкубационный период после инвазии длится 40–60 суток. Следует отметить, что при незначительных уровнях инвазии в большинстве случаев анкилостомидоз может протекать бессимптомно. Особенно часто подобные случаи можно встретить в эндемичных районах. Интенсивность инвазии особенно высока в случаях первичного заражения лиц, не являющихся коренными жителями эндемичных очагов. При первичных заражениях симптоматика зависит от способа проникновения паразитов в организм. При перкутанных инвазиях сначала возникают зуд, эритема, затем папулезные и везикулезные высыпания на коже. Подобные явления дерматита известны как «земляная чесотка», или «почвенный зуд». Высыпания на коже сохраняются около 2 нед, но нередко они изъязвляются и к ним присоединяются вторичные инфекции. При развитии множественных очагов возможны отеки нижних конечностей и общее недомогание. В период миграции личинок можно наблюдать слабо или умеренно выраженный синдром Лёффлера: сухой кашель, явления трахеита и ларингита, сопровождающиеся лихорадкой и эозинофилией в периферической крови до 30–60%. Проникновение личинок в кишечник и паразитирование взрослых червей сопровождаются болями в эпигастральной области живота, симулирующие язву двенадцатиперстной кишки, позднее их острота снижается. Также возможны различные диспептические явления. Развитие железодефицитной анемии и степень ее выраженности зависят от возраста больных, интенсивности инвазии. Весьма существенно регулярное поступление железа в организм с пищей и с этой проблемой нередко сталкиваются в эндемичных районах. Наиболее тяжело анемия протекает у детей младшего возраста, у которых на фоне анемии возможны сердечная недостаточность и тотальные отеки подкожной клетчатки. При умеренной анемии отмечают общую слабость, быструю утомляемость, бледность кожных покровов и слизистых оболочек, одутловатость лица, иногда отеки нижних конечностей. Нередко у больных возникает извращение вкуса, снижение аппетита в целом. У детей наблюдают значительное отставание в росте и прибавлении веса, присоединение гипоальбуминемии может стать причиной проявления тяжелой дистрофии по типу квашиоркора. Они отстают в физическом и умственном развитии. У женщин нарушается менструальный цикл, серьезный риск инвазии представляют периоды повышенного расхода железа (беременность и лактация). У мужчин преждевременно развивается импотенция. Инвазии predisполагают к присоединению различных инфекций, в том числе туберкулеза.

## **Диагностика**

В гемограмме пациентов отмечают уменьшение количества эритроцитов, их гипохромию и полихромазию, анизопойкилоцитоз. Количество ретикулоцитов обычно повышено. Содержание гемоглобина снижено, в тяжелых случаях до 20–30 г/л. Часто выявляют диспротеинемию с выраженным снижением содержания сывороточного альбумина. Распознавание анкилостомидоза проводят на основании клинических и эпидемиологических данных и результатов лабораторного исследования. До настоящего времени нет «золотого стандарта» лабораторной диагностики анкилостомидозов. Копроовоскопию проводят в нативных мазках свежих фекалий. Наиболее распространен метод микроскопии толстого мазка по Като–Катцу. Для оптимизации результатов исследования можно привлекать различные методы флотации с отстаиванием для обогащения, например, по Кофоиду–Фюллеборну, Калантарян либо методом FLOTAC. Более точные результаты можно получить применением метода Харада и Мори культивирования личинок анкилостомид в пробирке на фильтровальной бумаге. Метод также позволяет провести видовую идентификацию анкилостомид. Наличие гельминтов можно установить определением антител в сыворотке периферической крови методами твердофазного ИФА или иммуноблоттинга. Также можно проводить поиск ДНК анкилостом в фекалиях с привлечением ПЦР. Для косвенного определения степени инвазии применяют методы Столла или Бивера.

## **Лечение**

С учетом наибольшей эффективности и простоты применения препаратом выбора при лечении анкилостомидозов выступает албендазол, назначаемый детям от 2 лет и старше по 400 мг внутрь однократно. Следует помнить, что препарат противопоказан при беременности, грудном вскармливании и детям до 2 лет. Левамизол (Декарис<sup>®</sup>) назначают детям в дозе 2,5 мг/кг однократно, взрослым — 150 мг. При интенсивной инвазии прием левамизола повторяют через 7 дней. Мебендазол детям от 2 лет и старше назначают в дозе 100 мг 2 раза в сутки курсом 3 дня. Препарат противопоказан при беременности, грудном вскармливании и детям младше 2 лет. Пирантела памоат<sup>\*</sup> назначают в дозе 10 мг/кг однократно, при интенсивной инвазии лечение проводят в течение 3–5 сут. При развитии выраженной анемии (гемоглобин ниже 67 г/л) назначают препараты железа и фолиевой кислоты, проводят переливание (при необходимости) эритроцитарной массы. Кожный синдром «блуждающей личинки» является самоограничивающимся, но при длительном течении можно применять топические стероиды, при присоединении бактериальных суперинфекций — антибиотики. На фоне применения глистогонных препаратов проявления синдрома обычно быстро исчезают. После изгнания гельминтов в течение 4 лет необходимо периодически проходить копрологическое обследование.

## **Профилактика**

В эндемичных районах или регионах повышенного риска инвазий следует избегать хождения босиком, следует носить брюки, закрывающие ноги, для отдыха на земле или на песке нужно использовать подстилку. Также необходимо тщательно мыть овощи, фрукты, ягоды и избегать употребления некипяченой

воды. Для обеззараживания почвы от личинок на небольших участках проводят обработку поваренной солью или кипятком.

Следует отметить, что заболевания у человека могут вызывать и другие анкилостомы, паразитирующие у различных животных. Характер этих поражений зависит от степени адаптации паразита к его организму, и для одних он оказывается тупиковым хозяином, а для других — вполне адекватным окончательным.

### 6.3.2. Кривоголовка цейлонская (*Ancylostoma seylanicum*)



### 6.3.3. Некатор американский (*Necator americanus*)



## 6.4. СЕМЕЙСТВО STRONGYLOIDIDAE

Семейство представлено мелкими геогельминтами, паразитирующими у самых разнообразных сухопутных тепло- и холоднокровных животных. Их характерной особенностью является то, что некоторые поколения стронгилоидид являются гермафродитными, а самки способны к партеногенетическому размножению. Циклы развития подобных гельминтов включают образование свободноживущих и паразитических поколений. Род *Strongyloides* включает около 50 видов, паразитирующих в кишечнике широко спектра позвоночных (амфибий, рептилий, птиц и млекопитающих). К паразитированию в организме человека способны *Strongyloides stercoralis* и *S. fuelleborni*.

### 6.4.1. Узрица кишечная (*Strongyloides stercoralis*)

В 70-х гг. XIX в. среди солдат французского контингента во французской Кохинхине (совр. Вьетнам) разразилась эпидемия тяжелой диареи, нередко приводящей к фатальному исходу. Некоторых пациентов переправили в морской госпиталь Сен-Мадрие (Тулон), где в их испражнениях врач Луи Норманн обнаружил неизвестных доселе весьма подвижных гельминтов. Норманн отправил образцы своему старшему коллеге профессору фармации Военно-морского флота Франции А. Баве, который отметил, что эти гельмин-

ты очень похожи на свободноживущих нематод *Rhabditis terricola*, и предложил назвать их *Anguillula stercoralis* (от лат. *anguilla* — «угорь» + *stercus* — «испражнения»). При этом Баве установил, что в большинстве клинических образцов присутствовали не взрослые черви, а их личиночные стадии, превращавшиеся приблизительно за 5 сут в свободноживущих червей около 1 мм длиной. После детального изучения морфологии этих нематод он заключил, что они имеют ряд отличий от *R. terricola*, особенно по строению половой системы самцов. Немного позже Норманн при вскрытии умершего солдата, также ранее служившего в Кохинхине, обнаружил в кишечнике гельминтов, отличающихся от ранее обнаруженных им, более коротким пищеводом. Он также отослал их А. Баве, который дал им название *A. intestinalis*. В 1878 г. Д.Б. Грасси и К. Парона обнаружили *A. intestinalis* в двенадцатиперстной и тощей кишках лиц, умерших от диареи в Павии (Италия). Они установили, что гельминты откладывали яйца в складках кишечника, из которых буквально немедленно высвобождались личинки. Кроме того, в фекальных массах они обнаружили гельминтов, идентичных по своему строению *A. stercoralis*. Это открытие позволило предположить, что жизненный цикл гельминта начинается с яиц, отложенных самкой в кишечнике, из которых выходят личинки, близкие по строению нематодам рода *Rhabditis*, а в окружающей среде они превращаются в личинок с длинным пищеводом. Грасси (1879) реклассифицировал гельминта, назвав его *Strongyloides* (то есть похожий на нематод рода *Strongylus*) *intestinalis*. Вскоре после этого Э. Перрончито обнаружил *A. stercoralis* и *A. intestinalis* в ассоциации с *Ancylostoma duodenale* в испражнениях проходчиков, прокладывающих туннель через перевал Сен-Готард в Швейцарских Альпах. Только спустя многие годы были распознаны все хитросплетения прихотливого жизненного цикла угрицы кишечной и установлено также то, что *A. stercoralis* и *A. intestinalis* являются одним и тем же видом. Поскольку к этому времени название *Anguillula* уже закрепилось за одним из родов угрей, для этих гельминтов было предложено оставить название *Strongyloides intestinalis*, предложенное Грасси еще в 1879 г. Своеобразие жизненного цикла угриц указывает на то, что они представляют некое переходное звено между паразитическими и свободноживущими нематодами. Окончательно он был идентифицирован лишь в 30-х гг. XX столетия.

Стронгилоидоз — широко распространенная глистная инвазия. Он эндемичен во многих странах Карибского моря, Центральной и Южной Америки, Европы (Италия, Франция, Бельгия, Голландия, Балканские страны), Юго-Восточной Азии, Центральной и Северной Африки, островах Океании, в Австралии, Японии и США (Западная Вирджиния, Джорджия и Теннесси). Заболевание чаще регистрируют в регионах с субтропическими и тропическим климатом. Предположительно, в мире стронгилоидозом поражены 100–300 млн человек. В большей степени ему подвержены люди, занимающиеся земледелием, а также работники горнодобывающей индустрии, хотя и в крупных городах случаи обнаружения угриц отнюдь нередки. К примеру, в Северной Америке первые случаи стронгилоидоза зарегистрированы в Нью-Йорке, Чикаго и Монреале. Следует отметить, что инвазии вполне эндемичны и в регионах с более суровым континентальным климатом, например,

район Аппалачей в США (Кентакки), Казахстан, западные области Украины, Белоруссия, Молдова и Закавказье. В субтропических областях Азербайджана пораженность населения угрицей составляет в среднем 18,6% (максимальная — до 40%), в Грузии средняя заболеваемость составляет 2,4%. Во влажных регионах лесостепной зоны Украины она варьирует в пределах 1,5–2%. В РФ очаги стронгилоидоза зафиксированы на Северном Кавказе, отдельные случаи регистрируют в Краснодарском крае (с частотой 0,2–2%), Ростовской области и некоторых центральных областях. В 2015 г. инвазии зафиксировали в 5 субъектах РФ: в Ставропольском крае, Ямало-Ненецком АО, Кировской, Кемеровской и Рязанской областях. Существенную роль в распространении стронгилоидоза играет туризм и миграция населения из эндемичных районов. Установлено, что инвазии у человека в Папуа — Новой Гвинее также могут вызывать *Strongyloides fuelleborni fuelleborni* и *S. fuelleborni kelleyi*. Их жизненные циклы и пути заражения человека аналогичны таковым у угрицы кишечной.

Угрица кишечная — один из самых мелких гельминтов, паразитирующих в кишечнике человека. Взрослые особи бесцветные, полупрозрачные, нитевидной формы, передний конец закруглен, в направлении заднего конца тело гельминта равномерно конически сужается. На поверхности тела имеются обонятельные амфиды, действующие как хеморецепторы. Они открываются через поры, более густо расположенные на губах. С боковых сторон расположены слабо выраженные валики, иногда простирающиеся вдоль всего тела гельминтов. Пищеварительная система начинается маленькой ротовой капсулой, переходящий в длинный цилиндрический пищевод, который может занимать до четверти длины тела. В месте соединения пищевода с кишечником расположен клапан, препятствующий обратному току пищи. Кишечник выстлан однорядным эпителием и подразделяется на 3 части. Первая вентрикулярная часть снабжена железами и участвует в переваривании, тогда как две остальные участвуют в адсорбции питательных веществ. Петли кишечника плотно оплетают органы репродуктивной системы. Характерной особенностью морфологии самок считают то, что из-за наличия в яйцеводах и матках яиц большинство внутренних органов оказываются плотно прижатыми к стенкам тела гельминта. При этом особенности жизненного цикла гельминта определяют различия в морфологии половозрелых особей.

Размеры свободноживущих самок не превышают 0,8–1,0 мм в длину и 0,05–0,06 мм в ширину. Пищевод отличает наличие двух бульбусов (рабдитный тип), кишечник цилиндрический, анальное отверстие расположено на вентральной поверхности хвостового конца. Половая система дидельфная, яйчник нитевидный, относительно небольшой. Два яйцевода переходят в парные матки, открывающиеся в непарное влагалище. В матке может располагаться до 15 яиц (рис. 6.19). Вульва расположена ближе к середине тела. Яйца овальные 0,07×0,04 мм, прозрачные, окружены тонкой оболочкой, внешне напоминают яйца кривоголовок (рис. 6.20).

Размеры паразитических самок составляют 1,5–2,8 мм длину и 0,03–0,07 мм в ширину. Пищевод длинный, цилиндрический, его отличает отсутствие бульбусов, характерных для свободноживущих самок (рис. 6.21).

Половая система дидельфная, представлена нитевидными яичниками, которые занимают большую часть тела, парными яйцеводом и маткой, в которых может находиться до 9–12 овальных сегментированных яиц. Вульва расположена ближе к концу тела. Отложенные ими яйца меньше ( $0,05-0,058 \times 0,03-0,034$  мм) таковых, отложенных свободноживущими самками (см. рис. 6.21).

В сутки самка откладывает до 50 яиц, внутри которых расположены эмбрионы, образованные 4–10 клетками. Следует отметить, что обнаружение яиц угриц, ведущих паразитический образ жизни, в испражнениях — явление крайне редкое, поскольку обычно еще в кишечнике основного хозяина из них высвобождаются личинки.

Свободноживущие самцы достигают в длину 0,7–0,9 мм, в ширину — 0,04–0,05 мм. Хвостовой конец тела загнут вентрально и снабжен копулятивными придатками. Репродуктивная система состоит из нитевидных семенников, семяпровода, переходящего в семенной пузырек. Половая бурса отсутствует. Удерживанию самки во время копуляции способствуют две слегка изогнутых спикулы одинакового размера, направляемые слегка волнистым рульком в половые пути самки (рис. 6.22).

Помимо человека, основными хозяевами гельминта могут быть приматы, собаки, кошки и некоторых другие млекопитающие, но они не имеют большого эпидемиологического значения. При этом существуют патогенные для человека расы угриц из разных географических регионов, отличающиеся по способности заражать тот или иной спектр природных хозяев. От прочих геогельминтов, инвазирующих человека, угрицу кишечную отличает самый сложный жизненный цикл, который включает образование свободноживущих и паразитических особей.



**Рис. 6.19.** Свободноживущая самка угрицы кишечной, окруженная личинками. Стрелками отмечены яйца в матке



**Рис. 6.20.** Яйцо угрицы кишечной, отложенное свободноживущей самкой



**Рис. 6.21.** Паразитическая самка угрицы кишечной



**Рис. 6.22.** Свободноживущий самец угрицы кишечной. Стрелкой отмечены копулятивные придатки

В случае реализации жизненного цикла по пути развития свободноживущих нематод в окружающую среду с испражнениями основного хозяина попадают рабдитовидные (неинвазивные) личинки стадии L1, которые затем линяют и превращаются в личинок стадии L2. Размеры личинок обеих рабдитовидных стадий составляют около 0,2–0,35 мм в длину и 0,01 мм в ширину. Их отличает хорошо выраженный мускулистый пищевод рабдитного типа, снабженный двумя бульбусами, а также выраженные половые зачатки. Личинки этих стадий питаются почвенной органикой и различными микроорганизмами (рис. 6.23).

В нейтральной или слабощелочной почве при относительно высокой влажности и оптимальной температуре (26–30 °С) через 2–3 дня они снова дважды линяют (стадии L3–L4) и превращаются во взрослых особей с пищеварительной системой рабдитовидного типа. Для полного метаморфоза личинок в свободноживущих нематод требуется в среднем 10 дней. Копуляция происходит в почве, проникновение спермы активирует ооциты к партеногенетическому развитию. После спаривания самка откладывает яйца, из которых выходят личинки рабдитовидного типа, способные превращаться в новое поколение свободноживущих нематод. Вскоре после спаривания взрослые особи погибают. Это жизненный цикл также называют непрямым, поскольку окончательного хозяина могут заражать только личинки III поколения, что возможно при изменении условий окружающей среды. Тем не менее он имеет большое биологическое значение для выживания вида, поскольку приводит к значительному возрастанию числа гельминтов в почве.



**Рис. 6.23.** Свободноживущая рабдитовидная личинка угрицы кишечной



**Рис. 6.24.** Инвазивная филариевидная личинка угрицы кишечной

При реализации паразитического цикла, чему способствуют понижение температуры или влажности субстрата, дальнейший метаморфоз рабдитовидных личинок стадии L2 не приводит к формированию взрослых червей, и они превращаются в инвазивные (филариевидные) личинки стадии L3. Они более длинные (0,5–0,6 мм в длину и 0,01 мм в ширину) и в отличие от рабдитовидных личинок они не питаются. Другими отличительными особенностями филариевидных личинок считают цилиндрический пищевод, занимающий около трети тела и лишенный бульбусов, исчезнувший половой зачаток, а также виллообразно разделенная на 3 части концевая часть хвоста (рис. 6.24).

В этом превращении пусковую роль играют липофильные гормоны, представленные 3-кето-холестериновыми (дафакроновыми) кислотами. Следует отметить, что результатом такого метаморфоза является образование популяции личинок

стадии L3, состоящей преимущественно из одних самок. Они не способны передвигаться ни в вертикальном, ни в горизонтальном направлениях, но могут разноситься с атмосферными осадками либо с водой, используемой для поливов. При температуре 24–27 °С образование инвазивных личинок завершается за 24–48 ч, а продолжительность их жизни во внешней среде при благоприятных условиях составляет 2–3 нед. Высыхание почвы, снижение температуры окружающей среды ниже 0 °С либо ее подъем выше 50 °С приводит к быстрой гибели личинок. Немаловажным условием обитания личинок кишечной угрицы является вид почвы, в которую они попадают (ее состав, кислотность, содержание гумуса). В организм человека филяриевидные личинки обычно проникают через неповрежденную кожу либо через потовые железы и волосяные фолликулы. Далее они попадают в слизистую оболочку глотки или пищевода и далее через их стенки в кровоток. Дальнейшее их перемещение аналогично миграциям личинок анкилостомы и некатора — через правое предсердие по легочной артерии достигают легких. Затем они пенетрируют стенки альвеолярных капилляров и попадают в полости альвеол, после чего мигрируют по трахее вверх, проникают в глотку и заглатываются. Затем, мигрируя через пищевод и желудок, личинки попадают в двенадцатиперстную и тонкую кишку. Там они дважды линяют и превращаются во взрослых самок. В последние годы получены данные, что филяриевидные личинки угрицы кишечной также могут мигрировать непосредственно в кишечник по соединительным тканям. Самки внедряются в слизистую оболочку двенадцатиперстной и верхних отделов тонкой кишки, чаще всего в просвет либеркюновых желез, на дно которых откладывают яйца посредством митотического партеногенеза. При интенсивной инвазии они также могут колонизировать пилорическую часть желудка, всю тонкую кишку, желчевыводящие пути, а также слепую и ободочную кишку.

Реже возможно заражение человека фекально-оральным путем. В первом случае они попадают при употреблении загрязненной воды или плохо помытых овощей, ягод или фруктов, поверхность которых повреждена и контаминирована почвой, содержащей филяриевидные личинки. В таких поверхностных трещинах и вмятинах личинки могут выживать до 4 сут. Попав в организм основного хозяина, они проникают в кровоток, пенетрируя слизистую оболочку глотки или пищевода, и продельвают ту же миграцию, что и филяриевидные личинки, проникшие перкутантным путем.

Следует отметить, что угрица кишечная — единственный гельминт, жизненный цикл которого в ряде случаев может полностью происходить в организме одного хозяина. В частности, при проведении неадекватной терапии некоторые из самок гельминта могут выживать в организме человека. Довольно часто такие ситуации отмечены у лиц, страдающих хроническими заболеваниями кишечника, хроническими запорами либо различными иммунодефицитами. В подобных случаях рабдитовидные личинки развиваются в филяриевидные в кишечнике хозяина. Они могут пенетрировать непосредственно слизистую оболочку кишки (внутренняя аутоинвазия) либо проникать через кожу перианальной области (наружная аутоинвазия). В том и другом случае филяриевидные личинки мигрируют уже вышеописанным путем через большой и малый круги кровообращения, попадают в легкие, бронхиальное дерево, глотку и да-

лее в тонкую кишку. При этом у лиц с тяжелыми нарушениями резистентности их распространение не ограничивается кишечником. Поскольку при различных формах аутоинвазии в организме человека новые поколения личинок угрицы кишечной могут снова и снова повторять миграцию по маршруту: кишечник → легкие → кишечник, стронгилоидоз может продолжаться десятилетиями. В частности, зафиксированы случаи инвазий длительностью более 75 лет. Кроме того, известны факты заражения грудных детей стронгилоидозом от инвазированной матери при грудном вскармливании.

### **Патогенез поражений**

Отличается существенными особенностями, связанными с наличием перкутанного и перорального путей инвазии. При этом следует принимать во внимание возможность внутрикишечной и внекишечной (через кожу перианальной области) аутоинвазии. Ведущее значение в патогенезе имеет сенсбилизация организма и его интоксикация метаболитами паразита. При перкутанном заражении в месте инвазии личинок развивается кожный синдром «блуждающей личинки». При аутоинвазиях они могут внедряться в кожу перианальной области, приводя к развитию дерматита, вовлекающего и другие области, что обусловлено быстрым присоединением вторичных бактериальных инфекций. Дальнейшая миграция личинок гельминта может приводить к развитию гранулематозных и дистрофических процессов в различных органах и тканях, что характерно для висцерального синдрома «блуждающей личинки», чаще всего в печени и легких. Разрыв легочных капилляров и повреждение альвеол индуцирует развитие воспалительного процесса по типу пневмонита. Попадая в кишечник, личинки и взрослые черви проникают в крипты кишечника, где обитают в либеркюновых железах, способствуя проникновению в них бактериальной микрофлоры. Следствием этого бывает воспалительная реакция в стенке кишки с отеком слизистой оболочки, инфильтрацией клеточными элементами и формированием гранулем. В результате в ней образуются эрозии, изъязвления и геморрагии. В ответ на воспаление стенок кишечника происходит вторичное воспаление мезентериальных лимфатических узлов. При массивных инвазиях либо при регулярных аутоинвазиях развиваются энтеропатии, приводящие к нарушениям белкового, жирового, углеводного, минерального, водно-солевого обмена, а также нарушениям метаболизма витаминов. На фоне иммунодефицитов различного генеза возникают условия для кишечной аутогиперинвазии и последующего проникновения личинок в мозг, печень, миокард, лимфатические узлы с развитием в них воспалительных и гранулематозных реакций.

### **Клинические проявления**

Для инвазий *S. stercoralis* весьма характерен полиморфизм проявлений, среди которых можно выделять 5 основных симптомокомплексов.

- Острая форма с проявлениями синдрома Лёффлера.
- Хроническая форма с преобладанием признаков поражений кишечника.
- Бессимптомная аутоинвазия.
- Симптоматическая аутоинвазия с висцеральным синдромом «блуждающей личинки».
- Генерализованная форма (гиперинвазия).

В результате перкутанного проникновения возникает дерматит, сопровождаемый выраженным зудом, образованием нередко нагнаивающихся макулопапулезных или уртикарных высыпаний, что собственно и послужило названием для гельминта. Поражения распространяются по ходу миграции личинок со скоростью 5–15 см/ч. Чаще всего поражения наблюдаются на ногах и в ягодичной области. Острая местная реакция проявляется почти немедленно и может длиться до нескольких недель. Последующая миграция личинок сопровождается проявлениями висцерального синдрома «блуждающей личинки». В частности, у ряда больных отмечают боли в правом подреберье, чувство дискомфорта в желудочно-кишечном тракте, отрыжку, чувство горечи во рту. Миграцию личинок через легкие иногда сопровождают симптомы, имитирующие бронхит и трахеит, но чаще они могут отсутствовать либо быть довольно мягкими. Нередко у больных отмечают лихорадочное состояние. Проявления со стороны желудочно-кишечного тракта начинаются примерно через 14–16 сут после инвазии и часто имитируют язвенные поражения желудка и двенадцатиперстной кишки (приступообразные эпигастральные боли, кровь в стуле), также отмечают анорексию, тошноту, рвоту, диарею или запоры. Боли также могут локализоваться в правом подреберье и быть разлитыми по всему животу. В хронической стадии стронгилоидоза преобладают нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта. Часто наблюдают понижение кислотности желудочного сока вплоть до развития ахилии. Ведущими симптомами являются диспепсические явления и расстройства стула, нередко проявляющиеся чередованием поносов с запорами. Иногда в испражнениях наряду со слизью может присутствовать кровь. При пальпации отмечают болезненность различных отделов живота. На фоне признаков энтерита и энтероколита больных нередко направляют в инфекционные больницы или отделения лечебно-профилактических учреждений с подозрением на дизентерию. При поражениях дуодено-гепатобилиарной зоны отмечают периодически возникающие тошноту и рвоту, хронические проявления болевого синдрома различной степени выраженности в правом подреберье, дискинетические расстройства поражениями желчного пузыря. Холецистография может выявить деформации тени желчного пузыря, нарушения его смещаемости и подвижности и др. У лиц с иммунодефицитами может развиваться синдром гиперинвазии, обусловленный массовым выплодом личинок и их диссеминированием в различные органы (легкие, печень, почки, ЦНС, поджелудочную железу, яичники, диафрагму и другие скелетные мышцы, мезентериальные лимфатические узлы, сердце и др.) с развитием широко спектра патологий и даже летальному исходу.

### **Диагностика**

Многообразие клинических проявлений стронгилоидоза определяет несомненные трудности его диагностики при отсутствии ориентированности специалиста. Именно поэтому особое диагностическое значение имеет эпидемиологический анамнез пациента (работа в горнодобывающей промышленности, на строительных, сельскохозяйственных работах, пребывание в очагах стронгилоидоза и др.). Сочетание поражений кишечника, гепатобилиарной зоны с эозинофилией в периферической крови и крапивницей, хроническое течение болезни, а также отсутствие эффекта от проводимой симптоматической терапии должны послужить основанием для предположительного диагноза. «Золотым стандар-

том» считают обнаружение личинок в испражнениях, реже в дуоденальном содержимом и мокроте. Следует отметить, что эффективность рутинных копро-воскопических методов не превышает 21%. Также малоинформативны методы обогащения с применением солевых растворов, так как в них личинки погибают и сморщиваются, что затрудняет их идентификацию. Определенные преимущества, особенно при массовых обследованиях в полевых условиях, имеет «метод закручивания» по Е.С. Шульману (эффективность 35–38%). Для этого 2–3 г испражнений эмульгируют 8–10 мм воды или изотонического раствора натрия хлорида, размешивают стеклянной палочкой быстрыми круговыми движениями, затем палочку извлекают и каплю на ее конце переносят на предметное стекло для микроскопии. Для обнаружения личинок угриц в дуоденальном содержимом из порций, полученных при дуоденальном зондировании, пинцетом выбирают хлопья и микроскопируют в капле теплого (37 °С) изотонического раствора натрия хлорида. Остальное содержимое взбалтывают в равном объеме этилового эфира, центрифугируют 3–5 мин при 800–1000 оборотах в минуту и микроскопируют осадок под малым увеличением. При развитии выраженного синдрома Лёффлера в результате массивной инвазии личинки можно обнаружить в нативном мазке мокроты либо суточную порцию мокроты можно смешать с равным объемом 0,5% раствора КОН или NaOH, центрифугировать и осадок исследовать под микроскопом. Для облегчения визуализации рабдитовидных личинок наиболее часто применяют окрашивание йодным Люголя раствором с глицерином\*. При наличии люминесцентного микроскопа можно окрашивать мазки фекалий аурамином О, демонстрируя оранжево-желтую флюоресценцию рабдитовидных личинок при ультрафиолетовом облучении. Хорошие результаты по выявлению филляриевидных личинок в мокроте или слюне дает окрашивание мазков по Граму.

Оптимальным методом лабораторной диагностики стронгилоидоза является метод Бермана (и его модификации), основанный на термотропности рабдитных личинок гельминта (эффективность 72%). Для этого используют стеклянную воронку, на конец которой надета резиновая трубка с зажимом. В воронку наливают теплую воду (38 °С) либо 0,9% раствор натрия хлорида, а сверху на поверхность воды помещают мелкую металлическую сетку, на которую наносят 20 г исследуемых фекалий. Личинки угрицы теплолюбивы и активно перемещаются в теплую воду и опускаются вниз, скапливаясь в трубке над зажимом. Через 2 ч зажим открывают, осадок выпускают в центрифужные пробирки, центрифугируют 1–2 мин и микроскопируют полученный осадок.

Более эффективным, но и более длительным (3–4 дня) и затратным является метод культивирования на агаре. Для этого образец испражнений помещают на плотный агар и инкубируют при 37 °С. При микроскопии под небольшим увеличением можно обнаружить подвижных рабдитовидных личинок и их характерные следы в виде отпечатков или бороздок вокруг образца испражнений на поверхности агара (эффективность 85–95%).

Учитывая сложности в лабораторной диагностике стронгилоидоза, в направлении кала для лабораторного исследования следует указывать «анализ кала на стронгилоидоз». Серологические методы диагностики (реакция иммунофлюоресценции, ИФА) вследствие невысокой специфичности применения в клинической практике не получили.

## Лечение

Больные стронгилоидозом подлежат помещению в стационар. Препаратом выбора считают ивермектин (мектизан<sup>®</sup>) — по 200 мг однократно в течение 2 дней. Также можно назначать албендазол (по 400 мг однократно курсом 7 дней), но его эффективность ниже, чем у ивермектина. Кроме того, пациентам назначают десенсибилизирующие средства, при выраженной интоксикации проводят инфузионную терапию. Контроль эффективности лечения осуществляют через 2 нед с последующим диспансерным наблюдением на протяжении 1 года: проводят обследование методом Бермана 1 раз в месяц в течение 6 мес и 1 раз в квартал следующие полгода. С диспансерного учета снимают через год после трехкратного обследования с интервалом 2–3 дня при получении отрицательных результатов анализов.

## Профилактика

Важнейшим методом профилактики стронгилоидоза выступает охрана внешней среды от фекальных загрязнений и обеззараживание загрязненных почв. Указанное достигают посредством санитарного благоустройства населенных пунктов, организации плановой очистки дворовых туалетов, запрещения удобрения почвы приусадебных участков и огородов необезвреженными фекалиями. Для обеззараживания почвы на небольших площадях следует использовать 10% раствор калийных, азотных, фосфатных удобрений или 2% раствор карбатиона. В рамках личной профилактики необходимо избегать хождения босиком, лежания на земле без подстилки в эндемичных местностях. Кроме того, необходимо следовать правилам личной гигиены, тщательно мыть руки после работы с землей (в эндемичных районах лучше пользоваться перчатками), а также хорошо промывать овощи, зелень и ягоды.

## 6.5. СЕМЕЙСТВО *TRICHURIDAE*

В отечественной гельминтологии чаще используют устаревшее название семейства — *Trichocephalidae*. Оно объединяет представителей 7 родов нематод, паразитирующих у различных позвоночных. Все представители семейства являются геогельминтами. Их отличительной особенностью считают большую разницу в толщине передней и задней частей тела. Нередко передняя занимает большую часть тела и имеет вид тонкой нити или волоса. Их также отличает отсутствие мышечного слоя в пищеводе, но снабжение его большим количеством желез на всем протяжении. Яйца напоминают бочонки, окружены толстой оболочкой, на обоих их полюсах есть бугорки.

### 6.5.1. Власоглав (*Trichuris trichiura*)

Власоглав, или хлыстовик, является единственным представителем семейства, паразитирующим у человека. В отечественной практике он также известен под названием *Trichocephalus trichiurus*. После аскаридоза трихуроз занимает второе место по частоте инвазий человека. Несмотря на относительно большой размер гельминта и его довольно широкое распространение, древние авторы похоже не подозревали о его существовании. Первая ссылка на факт его паразитирования у человека принадлежит византийскому врачу XIV в.

Иоанну Актуариусу. Позднее португальский врач и путешественник Алексей де Абреу в своем *Tratado de las siete enfermedades* («Трактат о семи болезнях»), особо значимым тем, что он, по сути, явился самым ранним трудом по тропической медицине (1623), отметил, что червь как-то связан с желтой лихорадкой, поскольку его обнаруживали практически у всех заболевших в Бразилии и Анголе. Затем гельминт снова исчез из поля зрения врачей и зоологов на период более 100 лет, пока в 1761 г. его не упомянул Джованни-Баттиста Морганьи в своих записках *De sedibus, et causis morborum per anatomen indagatis libri quinque* («О месте и причинах болезней, исследованных через анатомию»). Наблюдение Морганьи было неизвестно немецким врачам, которые вновь «открыли» его паразита во время эпидемии холеры в Геттингене. Черви были обнаружены при анатомировании тела пятилетней девочки и были посланы Й. Редереру, который установил, что это неизвестный гельминт и дал ему ошибочное название *Trichuris* от греч. *θρίξ* (*thríx* — «волос») + *οὐρά* (*ourá* — «хвост»), приняв головной отдел за хвост гельминта. Разобравшись в ошибке Редерера, Йоханн Гезе переименовал его в *Trichocephalos* [латинизир. от греч. *θρίξ* (*thríx* — «волос») + *κέφαλος* (*kephalos* — «голова»)]. Поскольку название червя не было бинарным, Карл Линней (1771) назвал его *Ascaris trichiura*. Позднее гельминт менял свое «имя» на *Trichocephalus hominis*, *Trichuris vulgaris*, *Fusaria dispar* и *Trichocephalus dispar*. Только в 1941 г. Американское общество паразитологов утвердило за ним современное наименование, приняв во внимание приоритет родового названия *Trichuris*, данного Редерером, и видового обозначения *trichiura*, данного Линнеем.

Несмотря на то что многое в эпидемиологии трихуроза (трихоцефалеза) сходно с аскаридозом, он менее распространен из-за более выраженной «теплолюбивости» гельминта. Это связано с тем, что для развития яиц необходимы высокая влажность воздуха (не ниже 85%) и почвы (18–22%), а также оптимальная температура почвы (+26+30 °С). Его соответственно чаще регистрируют во влажных районах тропического, субтропического и умеренного климата. В регионах с умеренным климатом развитие эмбрионов происходит в 2–3 раза медленнее, что сказывается на интенсивности инвазий. Тем не менее в СССР на 1947 г. число зараженных составляло 27 млн. В середине XX в. (1988) число инвазированных лиц в мире достигало 800 млн, а в некоторых эндемичных регионах частота инвазий достигала 90% в популяции. По данным ВОЗ (1998), интенсивность заболеваемости трихурозом снизилась до 500–600 млн, но к началу XXI в. только в США инвазированных насчитывали около 3 млн человек, преимущественно в сельской местности. В Бразилии, наоборот, власоглав является одним из наиболее распространенных гельминтов, выявляемых в крупных городах. В Коста-Рике власоглав был обнаружен у 50% больных острой и 100% хронической диареей. Сегодня трихуроз часто выявляют в Юго-Восточной Азии, странах Карибского моря, Центральной и Южной Америке. В Европе инвазии нередки в странах Средиземноморья и на Балканах. Однако заболевание достаточно распространено и в умеренном климате. Его спорадически выявляют в Белоруссии, Украине и Закавказье. В РФ случаи трихуроза регулярно фиксируют в Чечне, Ингушетии, Дагестане, а также в Краснодарском и Ставропольском краях. В этих регионах яйца гельминта, попавшие в почву осенью, перезимовывают, сохраняя жизнеспособность. Весной, в период резких колебаний темпе-

ратур, большая их часть погибает, но уцелевшие имеют все шансы развиваться до инвазионной стадии. В холодные бесснежные зимы яйца власоглава погибают в поверхностных слоях почвы в 100% случаев. Болеют преимущественно дети.

Власоглавы представлены мелкими раздельнополыми нематодами серовато-розового или красноватого цвета. Передняя часть тела тонкая, волосовидная, составляет около  $\frac{3}{5}$  всей его длины, что обусловило название гельминта. Ротовое отверстие лишено губ, ротовая капсула маленькая, переходит в длинный пищевод, выстланный крупными одноклеточными железами-ститхоцитами. Задняя часть тела более широкая, содержит пищеварительные и репродуктивные органы. Анальное отверстие расположено недалеко от конца тела. Отношение тонкой головной части к расширенной задней у самок составляет 2:1, у самцов — 3:2. Половая система монодельфная. Размеры самок составляют 30–55 мм в длину, концевая часть тела слегка расширена. Матка нитевидная, содержит множество яиц, вульва расположена вентрально, в области перехода тонкой передней части тела в широкую заднюю. Самцы мельче и достигают длины 30–45 мм. Задняя часть их тела спирально закручена. Половой аппарат представлен длинным семенником, расположенным в передней части тела, переходящим затем в семяизвергательный канал, открывающийся в клоаку (рис. 6.25).

Основные хозяева власоглава — обезьяны и человек. Взрослые особи обычно обитают в илеоцекальной области (на границе толстой и тонкой кишки), а также в слепой и восходящей частях толстой кишки. Своим тонким концом тела они буквально «втыкаются» в стенки кишечника и питаются тканевым соком и кровью. Количество гельминтов, одновременно паразитирующих в организме хозяина, может исчисляться как несколькими особями, так и сотнями. Продолжительность жизни взрослого червя редко превышает 1–1,5 года. Готовые к спариванию самки выделяют феромоны, привлекающие самцов. Последние обвивают своей изогнутой частью тела самку в области вульвы, и рулек направляет в нее спикуну самца, что помогает ее удерживать во время копуляции. Оплодотворенная самка ежедневно выделяет от 100 до 4–5 тыс. яиц. С испражнениями хозяина яйца попадают в окружающую среду. Они желто-коричневого цвета, покрыты плотной гладкой оболочкой, снабжены на полюсах прозрачными крышечками, образованными выростами внутренней оболочки, и по форме напоминают лимон (рис. 6.26).

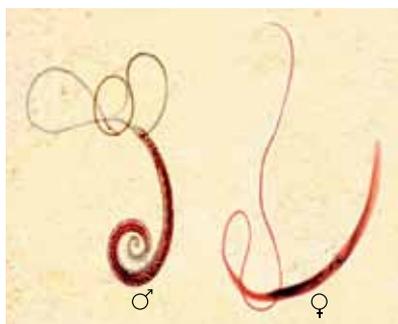


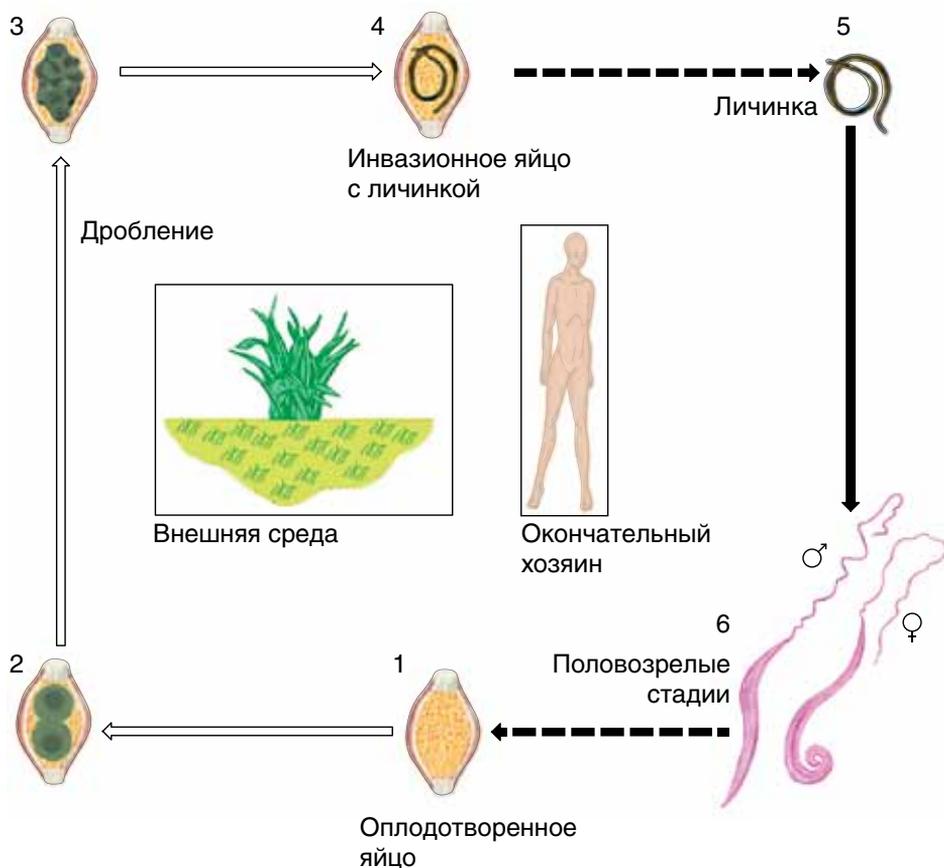
Рис. 6.25. Самец и самка власоглава



Рис. 6.26. Эмбрионированное яйцо власоглава

При оптимальных условиях окружающей среды образование зародыша происходит через 14–24 ч. Для полного развития личинок в оптимальных условиях требуется 23–28 сут. При этом более низкие температуры не только удлиняют время их созревания, но и снижают вероятность образования рабдитных личинок в яйцах. К примеру, при 22 °С в воде через 1 мес созревает лишь 19% яиц. При 25 °С сроки развития личинок удлиняются до 1 мес, а при 15 °С — до 4 мес. Повышение температуры окружающей среды до 40 °С вызывает гибель яиц в течение 3–4 сут. При низких температурах развившиеся личинки власоглава могут оставаться живыми под оболочкой яйца несколько месяцев. По сравнению с яйцами аскарид, они более резистентны к солнечной радиации, но менее устойчивы к высушиванию.

В организм человека эмбрионированные яйца попадают фекально-оральным путем через загрязненные овощи и фрукты, контаминированную воду или немытые руки (рис. 6.27).



**Рис. 6.27.** Жизненный цикл власоглава

В организме основного хозяина под действием пищеварительных соков желудка и двенадцатиперстной кишки оболочка яйца начинает разрушаться, и в

тонкой кишке из него высвобождается личинка, вооруженная хитиновым стилетом, расположенным в ротовой капсуле. Она быстро достигает места своего будущего обитания, где превращается во взрослую особь.

### **Патогенез поражений**

Основные механизмы патогенного влияния инвазии связаны с механическим воздействием на стенку кишечника. Своим тонким волосовидным головным концом гельминт перфорирует слизистую оболочку, иногда проникая до подслизистого и мышечного слоев. Вокруг места внедрения на слизистой оболочке возникают воспалительные эозинофильные и лимфоидные инфильтраты, кровоизлияния, отеки, эрозии, участки мелкоочаговых некрозов. Власоглавы являются факультативными гемофагами, и каждый взрослый червь может поглощать до 0,005 мл крови в сутки. При интенсивных (до 5000 особей) инвазиях, зарегистрированных в тропических регионах, описаны случаи анемий у детей. Иногда возможно присоединение кишечной микрофлоры с развитием абсцессов в стенке кишки. Существенную роль в патогенезе инвазии играют висцеральные рефлексy, связывающие илеоцекальную область (место обычной локализации власоглавы) с другими участками желудочно-кишечного тракта. Раздражение нервных окончаний илеоцекальной области приводит к нарушению секреторной и моторной функций желудка, возникновению эпигастральных болей, симулирующих язвенный гастродуоденит. Кроме того, отмечают нарушение моторики желчевыводящих путей, сопровождающееся соответствующей симптоматикой. Определенную роль играет и сенсибилизирующее действие метаболитов гельминта (чаще всего проявляющееся уртикарными высыпаниями), но, как правило, они бывают слабо выраженными.

### **Клинические проявления**

Инкубационный период варьирует в пределах 1–1,5 мес. Большинство случаев сопровождается скудной симптоматикой, так как для проявления клинических симптомов инвазии необходимо паразитирование большого числа гельминтов (более 4–5 тыс. яиц в 1 г испражнений). Обычно наблюдают астению, снижение аппетита, диспептические явления. Реже отмечают абдоминальные боли по ходу толстой кишки, в правой подвздошной области или без определенной локализации. Инвазия власоглавами может имитировать хронический аппендицит, а при проникновении гельминтов в червеобразный отросток развивается острое его воспаление. В тропических регионах, где инвазии часто имеют массивный характер, у больных отмечают развитие геморрагического колита с болями, тенезмами и кровянистым жидким стулом. У детей возможна анемия. Также инвазия может способствовать развитию тяжелого кишечного амебиоза. На фоне интоксикации метаболитами гельминта отмечают нарушения сна, головные боли, головокружения и снижение работоспособности. У детей возможно отставание в развитии. В периферической крови бывает умеренная эозинофилия и иногда гипохромная анемия.

### **Диагностика**

Основу составляет обнаружение яиц гельминта в испражнениях. Наиболее оптимальными являются микроскопия толстого мазка по Като–Катцу, а также микроскопия с привлечением различных флотационных методов (по

Фюллеборну, МакМастеру или мини-FLOTAC). Взрослых особей можно обнаружить при проведении колоно- или ректороманоскопии.

### Лечение

Препаратом выбора выступает мебендазол (Вермокс<sup>®</sup>, Вормин<sup>®</sup>), который назначают по 100 мг 2 раза в сутки курсом 3 дня. Также можно назначать медамин<sup>®</sup> по 10 мг/кг в сутки в 3 приема (после еды) курсом 3 дня; празиквантел (Бильтрицид<sup>®</sup>) по 10–20 мг/кг массы тела курсом 2–3 дня; дифезил 1 раз в сутки по 2,5 г детям до 5 лет и по 5 г более старшим детям, курс лечения составляет 5 дней. Возможно применение Пирантела памоата<sup>®</sup> (таблетки следует тщательно разжевывать); курсовая доза (однократно) составляет для детей до 2 лет — 125 мг, в возрасте 2–6 лет — 250 мг, 6–12 лет — 500 мг, старше 12 лет — 750 мг. Лечение можно дополнить назначением отвара зверобоя по 1/4 стакана 3 раза в день.

### Профилактика

Не имеет основных отличий от предупреждения фекально-орального заражения прочих возбудителей кишечных инвазий. Основу составляет соблюдение санитарно-гигиенических норм и правил личной гигиены: употребление в пищу только мытых или термически обработанных фруктов и овощей, регулярное мытье рук с мылом, предотвращение загрязнения почвы испражнениями, обязательно кипячение воды, взятой из водоемов. Важным аспектом считают санитарное благоустройство территорий.

Следует отметить, что также существуют некоторые нематоды, у которых в качестве основного хозяина выступают различные животные и для которых они являются «классическими геогельминтами». В то же время они могут также представлять опасность для человека, вызывая у него различные поражения.

## 6.6. СЕМЕЙСТВО TRICHOSTRONGYLIDAE

Семейство включает мелких паразитических нематод, обитающих в кишечнике основных хозяев. Ротовая капсула может отсутствовать или выражена очень слабо. Самцы имеют развитую хвостовую бурсу, снабженную выраженными латеральными крыльями. У представителей некоторых родов хвосты самок могут быть вооружены концевым шипом.

В его составе выделяют три подсемейства:

- *Amidostomatinae* (паразиты морских птиц);
- *Filarinematinae* (паразиты австралийских сумчатых);
- *Trichostrongylinae* (паразиты грызунов, жвачных, верблюжьих, иногда птиц и человека).

Представители родов *Nematodirus*, *Hippostrongylus*, *Cooperia*, *Ostertagia*, *Haemonchus*, *Mecistocirrus* и *Trichostrongylus* имеют ветеринарное и медицинское значение.

### 6.6.1. Подсемейство *Trichostrongylinae*

Первый представитель подсемейства был обнаружен в Индии Д. Джайлзом (1892) при вскрытии необычных узлов в кишечнике павшей овцы. Он же дал

обнаруженному гельминту название *Strongylus colubriformis*. Через несколько лет Л.-Ж. Райлье обнаружил и описал *S. instabili* и *S. probulurus*. В 1905 г. А. Лоос реклассифицировал их в составе рода *Trichostrongylus*, включив туда и открытую им *T. vitrinus*. В 1911 г. в его состав включили и бывшую *S. colubriformis*, а позднее его ряды пополнили *T. axei*, *T. orientalis*, *T. skrjabini*, *T. affinis*, *T. calcaratus*, *T. lerouxi*, *T. capricola*, *T. extenuatus* и *T. brevis*. Позднее было установлено, что все они способны инвазировать человека. По мере совершенствования диагностики подобных гельминтозов выяснилось, что в кишечнике человека могут также паразитировать и другие трихостронгилины родов *Ostertagia*, *Haemonchus*, *Nematodirus*, *Mecistocirrus* и др. К настоящему времени установлена способность 13 видов трихостронгилин инвазировать человека. Из-за морфологического сходства с гельминтами рода *Trichostrongylus*, одинаковых жизненных циклов и характера вызываемых заболеваний все они получили название трихостронгилоидов.

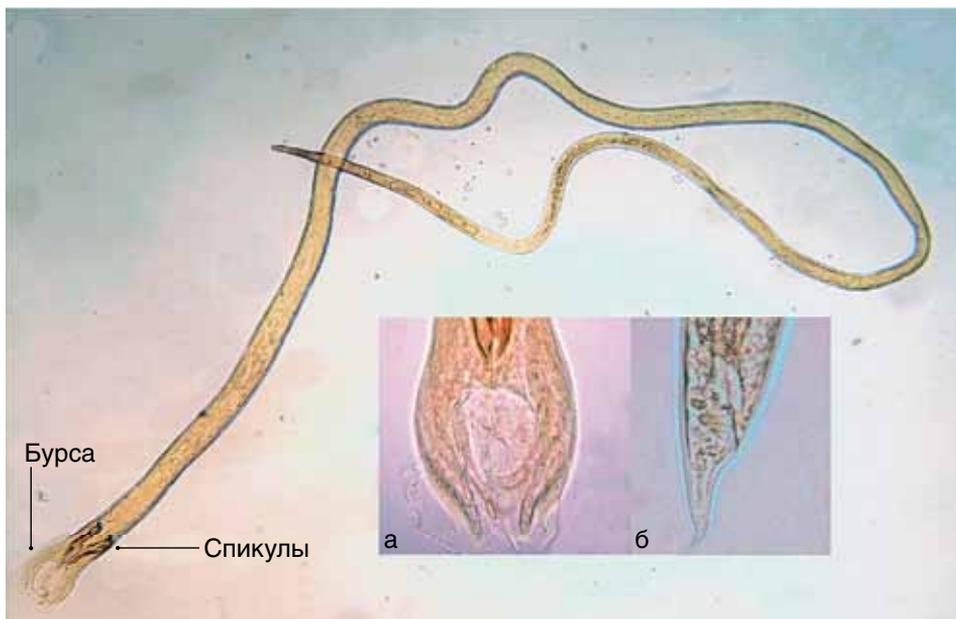
Все трихостронгилины, имеющие медицинское значение, являются типичными геогельминтами, а заражение человека случайно. В подобных ситуациях он может выступать в качестве факультативного основного хозяина. Исключением является *T. orientalis*, паразитирующая преимущественно у человека и лишь изредка у животных. Распространение гельминтов лимитируют климатические условия, так как их эмбриональное развитие протекает во внешней среде при обязательном наличии кислорода, достаточных температуры и влажности. Температурный оптимум развития их яиц лежит в пределах 20–30 °С при относительной влажности не менее 75%. При 6 °С и ниже яйца практически не развиваются либо постепенно погибают. Трихостронгилоидозы периодически регистрируют в Австралии, Японии, Китае, Южной Корее, Таиланде, Лаосе, Иране, Ираке, Сирии, в некоторых странах Африки и Латинской Америки, а также в США и Европе. Первый случай трихостронгилоидоза в СССР был зафиксирован В.П. Подъяпольской (1924). В настоящее время единичные случаи регистрируют почти на всей территории РФ, включая Дальний Восток, особенно в регионах с развитым пастбищным скотоводством. В таких случаях наиболее часто выделяют *T. colubriformis*, намного реже — *T. vitrinus* и *T. skrjabini*.

Взрослые особи *T. colubriformis* белого или розоватого цвета, характерно наличие неглубокой борозды около головного конца. Рот окружен тремя небольшими губами, ротовая полость развита слабо. Длина тела самцов варьирует в пределах 4–6 мм, самок 5–8 мм (рис. 6.28).

Хвостовой конец самок заострен, вульва полукруглой формы, расположена в задней трети тела в виде поперечной щели. У самцов половая бурса снабжена латеральными лопастями. Спикулы массивные коричневые, немного различаются в длину, их размеры в пределах 0,118–0,145 мм, рулек темно-бурого цвета, 0,065–0,078 мм в длину (рис. 6.29).



Рис. 6.28. Самка *T. colubriformis*



**Рис. 6.29.** Самец *T. colubriformis*. Задний конец: а — тела самца; б — тела самки



**Рис. 6.30.** Яйцо *T. colubriformis*

Основными хозяевами являются различные травоядные животные (жвачные и грызуны). Половозрелые гельминты обычно обитают в двенадцатиперстной кишке, реже в желудке. При интенсивной инвазии (свыше 1000 червей) могут расселиться по всей тонкой кишке. Самки трихостронгилид откладывают бесцветные, вытянутые в длину, сегментированные яйца размерами 0,073–0,076 мм в длину и 0,040–0,043 мм в ширину, покрытые тонкой оболочкой (рис. 6.30).

С испражнениями окончательного хозяина яйца попадают на почву и при благоприятных условиях в течение 1,5–2 сут в них развиваются рабдитовидные личинки. Они обитают в почве, где в течение 5–10 дней дважды линяют, превращаясь в инвазивные филяриевидные личинки. Следует отметить, что если высушивание губительно для яиц, то филяриевидные личинки к нему более устойчивы и при умеренной температуре и слабой инсоляции сохраняют жизнеспособность на протяжении нескольких месяцев. Во влажные и пасмурные дни личинки могут заползать на растительность, а также мигрировать вертикально в грунте и горизонтально на довольно значительные расстояния на поверхности почвы (в пределах 10–15 см).

Окончательные хозяева заражаются, заглатывая их с травой, реже с контаминированными кормами и водой. Достигнув двенадцатиперстной кишки, личинки плотно фиксируются на слизистой оболочке и превращаются во взрос-

лых червей. Еще через 20–25 сут они достигают половой зрелости. Человек заражается при употреблении в пищу сырых овощей, зелени, ягод. Также инвазивные личинки могут быть занесены руками, загрязненными при контакте с почвой. Личинки проникают в двенадцатиперстную или тонкую кишку, прикрепляются к слизистой оболочке и высасывают кровь из кишечных капилляров. При этом в ранку они выделяют антикоагулянты, вырабатываемые специальными железами. Насосавшиеся крови гельминты приобретают интенсивно розовую или красноватую окраску.

#### **Патогенез поражений**

Обусловлен проникновением в слизистую оболочку двенадцатиперстной и тощей кишки, их травматизацией с развитием хронического воспаления. Хроническое паразитирование трихостронгилоидид способствуют развитию дискинезии кишечника, энтерита и холецистопатий. Определенный вклад вносит сенсбилизация организма метаболитами гельминта.

#### **Клинические проявления**

Инвазии чаще протекают бессимптомно. Признаки инвазии проявляются при паразитировании большого количества гельминтов. Пациенты предъявляют жалобы на расстройство аппетита, тошноту, запоры или понос, боли в верхней половине живота (выраженные в том числе при пальпации), астению. Отмечают бледность кожи и слизистых оболочек, в крови выявляют выраженную эозинофилию, а также иногда гипохромную анемию.

#### **Диагностика**

Основу составляет обнаружение в фекалиях или дуоденальном содержимом яиц гельминтов в толстом мазке по Като–Катцу либо с привлечением флотационных методов обогащения. Эффективность копроовоскопии повышает предварительное выдерживание образцов при 37 °С в течение 1–3 сут.

#### **Лечение**

Для изгнания гельминтов обычно назначают Вермокс<sup>®</sup>, Пирантела памоат<sup>®</sup> (эмбовин<sup>®</sup>, комбантрин<sup>®</sup>) или Декарис<sup>®</sup>. Вермокс<sup>®</sup> назначают взрослым в дозе 100 мг 2 раза в сутки курсом 3 дня. Детям до 7 лет — по 25 мг 2 раза в день, в возрасте 7–9 лет — по 50 мг 2 раза в день, детям 10 лет и старше — по 100 мг 2 раза в сутки курсом 3 дня. Рекомендовано применять препарат через 1 ч после еды. Пирантела памоат<sup>®</sup> назначают взрослым и детям старше 10 лет по 10 мг/кг массы тела в сутки в 1–2 приема во время еды курсом 2–3 дня. Детям младшего возраста рекомендовано назначать однократно. Декарис<sup>®</sup> назначают однократно по 100 мг на ночь, детям дозу назначают из расчета по 2,5 мг/кг массы тела.

#### **Профилактика**

Основу составляет соблюдение правил личной гигиены, особенно после ухода за животными или проведения земляных работ, также следует тщательно мыть овощи, зелень и ягоды перед употреблением в пищу. Весьма существенным фактором является выявление больных животных среди крупного и мелкого рогатого скота и проведение адекватной дегельминтизации и обеззараживания навоза.

## 6.7. СЕМЕЙСТВО TOXOCARIDAE

Объединяет сравнительно крупных, близких к аскаридам, нематод, паразитирующих в желудочно-кишечном тракте различных животных. Включает роды *Neoascaris*, *Paradujardinia*, *Porrocaecum* и *Toxocara*. В качестве резервуарного, тупикового хозяина человек может вовлекаться в жизненные циклы различных токсокар: *T. canis*, *T. cati*, *T. malaysiensis*, *T. vitulorum* и *T. leonina*. Наиболее часто инвазии у человека вызывает токсокара собачья (*T. canis*) и значительно реже токсокара кошачья (*T. cati*). В ряде случаев паратеническими хозяевами токсокар могут быть самые различные животные: дикие и домашние животные (мелкий и крупный рогатый скот, свиньи, кролики), птицы (куры, перепелы, страусы, утки и др.) и даже беспозвоночные, например, земляные черви, хищные сухопутные американские улитки (*Rumina decollata*).

### 6.7.1. Токсокара собачья (*Toxocara canis*)

Гельминт был впервые описан П. Вернером в 1782 г. как собачья аскарида (*Ascaris canis*). Позднее (1907) Р. Ляйпер включил ее в состав рода *Belascaris* под названием *B. mystax*, но в 1916 г. Т. Джонстон под наименованием *T. canis* отнес ее к роду *Toxocara*. Название рода происходит от греч. *τόξον* (*toxon* — «лук, арка») + *κάρᾶ* (*cara* — «голова»). Первый случай инвазии человека был ретроспективно зафиксирован в главном госпитале Филадельфии в 1944 г. В 1950 г. были непосредственно диагностированы случаи поражения печени и сетчатки глаза, вызванные этими гельминтами. Позднее (1952) была установлена связь подобных поражений с заражением от собак. Следует отметить, что клинически выраженный токсокароз довольно редок, и, несмотря на то что ежегодно гельминты инвазируют около 10 тыс. лиц, лишь у нескольких десятков развиваются серьезные осложнения. Большинство инвазий человека зарегистрировано среди владельцев собак, при этом чаще заражаются дети и подростки. Клинически выраженные поражения наиболее часто отмечают на юго-востоке США, на Гавайях, в Мексике, в Европе, Австралии, Южной Африке и на Филиппинах. При этом в различных регионах отмечают значительное число лиц, в крови которых циркулируют антитела к антигенам токсокар. Несмотря на свою убиквитарность, токсокары более распространены в регионах с теплым климатом. В частности, на о. Реюньон число серопозитивных лиц среди обследованных старше 15 лет достигает 90%, тогда как в Дании оно составляет около 2,5%. С начала официальной регистрации токсокароза в РФ (1991) отмечен рост заболеваемости населения, составляющий в среднем 2,1 на 100 тыс. населения. Наиболее высокие ее уровни отмечены в Уральском, Сибирском и Приволжском федеральных округах

Токсокары — крупные раздельнополые гельминты белого или желтоватого цвета. *T. canis* паразитирует в тонкой кишке собак и практически всех представителей семейства Псовые (*Canidae*). Веретенообразное тело покрывает жесткая поперечно исчерченная кутикула. В области шеи она образует широкие закругленные крыловидные выросты, или алы, 1,68 мм в длину и 0,13 мм в ширину, что придает гельминту отдаленное сходство с коброй (рис. 6.31).

Взрослых особей токсокар отличает выраженный половой диморфизм, а их размеры зависят от размеров окончательного хозяина. Длина самок составляет в среднем 13,8 (6,1–27,50) см в длину и 0,18 (0,09–0,25) см в ширину в середине тела. Длина самцов составляет в среднем 9,1 (5,6–13,1) см в длину и 0,14 (0,06–0,2) см в ширину в середине тела. Важной морфологической особенностью самцов является заостренный и вентрально загнутый хвост, снабженный на конце конусовидным придатком (рис. 6.32).



Рис. 6.31. Головной конец *T. canis*

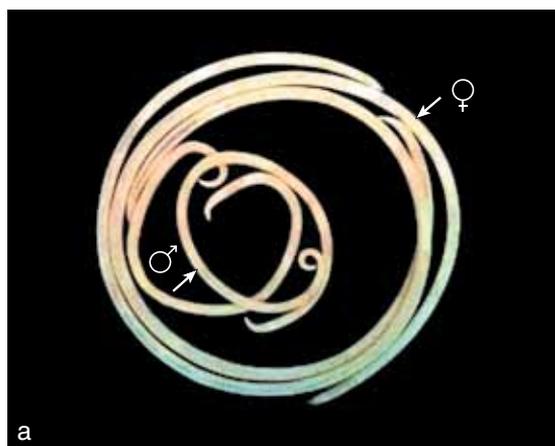


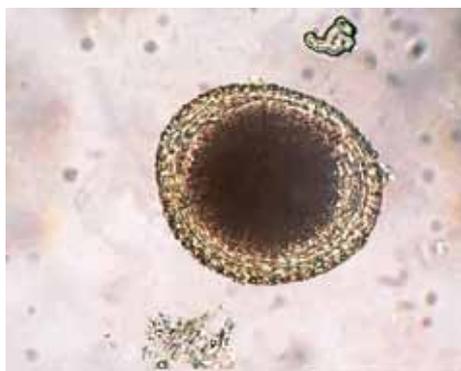
Рис. 6.32. Самка и самец *T. Canis* (а). Хвостовой конец тела самца (б)

В хвостовой части имеется пара фазмид, расположенных по одной с каждой стороны. Ротовое отверстие окружено тремя губами: одной дорсальной и двумя латерально-вентральными. Дорсальная губа несет два больших сосочка-папиллы и две амфициальные поры, на латерально-вентральных также расположены по две папиллы (большая и маленькая), а также поры амфид. Края губ снабжены плотной каймой, образованной мелкими хитиновыми выростами, напоминающими мелкие зубчики. Между пищеводом и кишечником расположен небольшой железистый бульбус-желудочек, отделяющий их друг от друга. У самок анальное отверстие имеет форму поперечной щели и расположено на брюшной стороне ближе к хвосту, у самцов оно открывается в клоаку. На вентролатеральной поверхности хвостового отдела самцов имеется 20–30 пар предклоачных папилл, расположенных в 22 ряда. Непосредственно около клоаки также находится медиальная папилла. Половая система самки дидельфная, состоит из трубковидных правого и левого яичников, отходящих яйцеводов и двух маток, соединяющихся в общее влагалище. Вульва открывается на брюшной стороне в конце первой / в начале второй четверти длины тела. Половая система самца монодельфная, состоит из семенника, семяпровода, переходя-

щего в семяизвергательный канал, открывающийся в клоаку. Копуляции способствуют две слегка изогнутые спикулы длиной 1,5–2 мм. Самки, готовые к спариванию, выделяют половые феромоны, служащие аттрактантами для самцов. При копуляции самцы охватывают самку загнутым хвостом в области вульвы, а спикулы удерживают самку и расширяют влагалище. Размножаются токсокары половым путем, оплодотворение внутреннее, происходит в матке. Каждая самка выделяет более 200 тыс. яиц в сутки. Наибольшей плодовитости она достигает на втором месяце жизни, но уже к четвертому месяцу утрачивает способность к овуляции. Средняя продолжительность жизни взрослых особей составляет 4–6 мес.

Яйца слегка овальной формы (0,06–0,08×0,06–0,07 мм). Оболочка толстая, снаружи имеет ячеистое строение и внешне напоминает поверхность наперстка (что типично для представителей этого рода). Ее цвет варьирует от желтовато-коричневого до темного. Внутри незрелого яйца находится округлый бластомер, заполняющий почти всю его полость. Незрелые яйца попадают в окружающую среду с испражнениями собак (рис. 6.33).

Яйца довольно устойчивы во внешней среде и могут даже перезимовывать под снегом в умеренно холодных условиях. Их отмирание начинается при падении температуры ниже –15 °С. Для них губительны также повышение температуры свыше 38–40 °С и инсоляция. Существенное значение имеют влажность и структура почвы, нижним пределом влажности являются 6–8%. В оптимальных условиях (при 25 °С и высокой влажности) в течение 2 нед в яйцах образуется личинка, которая дважды линяет, последовательно превращаясь в личинки стадий L2 и L3 длиной 0,5 и шириной 0,02 мм. После этого яйца токсокар становятся инвазионными. При снижении температуры до 10–12 °С развития личинок не происходит (рис. 6.34).



**Рис. 6.33.** Незрелое яйцо *T. canis*



**Рис. 6.34.** Зрелое яйцо *T. canis* с личинкой

Человек (чаще всего дети младше 6 лет) заражается фекально-оральным путем, случайно заглатывая яйца гельминта при тесных контактах с собаками, землей и при несоблюдении элементарных правил гигиены (через грязные руки, невымытые овощи, фрукты, ягоды или контаминированную воду). Обычно подобные случаи чаще происходят весной. Определенную (незначительную) роль могут играть мухи, переносящие яйца на лапках с испражнений собак на

пищевые продукты, а также тараканы, питающиеся яйцами токсокар, при этом до 25% из них сохраняют в жизнеспособность.

Другой путь заражения человека связан с употреблением в пищу недостаточно термически обработанного мяса паразитических хозяев токсокар. В их организмах личинки осумковываются в мышцах, висцеральных органах и, сохранив жизнеспособность при приготовлении пищи, реактивируются в организме человека. Также известны случаи заражения после употребления в пищу устриц либо других двухстворчатых моллюсков и плохо помытых овощей и съедобных трав.

После попадания в организм человека белковая оболочка яиц токсокар подвергается воздействию секретов желудка, двенадцатиперстной кишки и поджелудочной железы, начинает разрушаться, и в проксимальном отделе тонкой кишки из них высвобождаются личинки. Они проникают в кровеносные сосуды стенки кишки и с кровотоком заносятся в печень и правую половину сердца. Попав в легочную артерию, личинки мигрируют дальше и из легочных капилляров переходят в легочную вену, достигая тем самым левой половины сердца. В ходе миграции личинки дважды линяют (рис. 6.35).

Далее они диссеминируют с кровотоком по различным органам и тканям. Достигнув мелких капилляров, чей диаметр не пропускает их, личинки покидают кровяное русло и оседают в печени, легких, сердце, почках, поджелудочной железе, головном мозге, глазах и других органах и тканях. Миграция личинок сопровождается повреждением тканей с развитием кровоизлияний, некротических и воспалительных реакций. Осевшие в органах и тканях личинки стадии L3 длительное время остаются жизнеспособными, пребывая в «дремлющем» состоянии. Большая часть из них постепенно инкапсулируется и погибает с последующей петрификацией, давая основание для множества диагностических ошибок. Другие способны вновь активизироваться и снова мигрировать по организму. В организме человека личинки токсокар сохраняют жизнеспособность в течение длительного времени (месяцы, годы).



Рис. 6.35. Личинка *T. canis* стадии L3

### Патогенез поражений

Определяет комплекс реакций, развивающихся в ходе циркуляции гельминта в организме человека. При своей миграции личинки повреждают кровеносные сосуды и ткани, вызывая воспалительные процессы, геморрагии и микронекрозы. Ведущее место занимают аллергические реакции немедленного и замедленного типов, индуцированные метаболитами личинок и соматическими антигенами, высвобождающимися при их разрушении. Как правило, реакции немедленного типа, обусловленные первичным контактом с антигенами личинок, не вызывают видимых изменений. Основные проявления сенсибилизации связаны с гиперпродукцией IgE в реакциях поздней фазы, обуславливающей дегрануляцию базофилов, активацию и рекрутирование ЭФ.

Существенным моментом считают повреждение эпителия воздухоносных путей легких мигрирующими личинками, что в совокупности с реакциями поздней фазы может приводить к развитию бронхоспазмов. Но основным патоморфологическим проявлением токсокароза является формирование гранулем вокруг личинок стадии L3, обусловленное реакциями замедленного типа. Они могут дислоцироваться в печени, легких, поджелудочной железе, миокарде, лимфатических узлах, головном мозге и других органах. Гранулемы сформированы эозинофилами, моноцитами, лимфоцитами, фибробластами и гигантскими клетками. Внутри гранулем личинки могут сохранять жизнеспособность в течение нескольких лет, что обусловлено способностью личинок выделять маскирующие субстанции, защищающие их от действия факторов защиты организма.

### **Клинические проявления**

Инкубационный период может варьировать от 2 нед до нескольких месяцев и даже лет. Заболевший не представляет опасности для контактирующих с ним. Как было указано выше, чаще заражаются дети младшего возраста (1,5–3 года). Для заболевания характерно длительное рецидивирующее течение, обусловленное периодическим высвобождением личинок гельминта из гранулем и возобновлением их миграции, что приводит к изменению их местоположения в организме. На характер клинических проявлений токсокароза влияет массивность инвазии, частота реинфекции и особенности иммунологического реагирования. В целом симптоматика токсокароза малоспецифична и сходна с клиническими проявлениями острой фазы прочих аскаридозов.

Кожный синдром «блуждающей личинки» проявляется аллергическими реакциями в виде покраснения и зуда, уртикариями, отеками, особенно по ходу миграции личинок.

При массивных инвазиях развивается висцеральный токсокароз. Органную патологию определяет распределение и локализация гранулем с личинками токсокара. Заболевание обычно развивается внезапно и остро либо после короткой продромы. Чаще проявляется в виде легкого недомогания: температура тела чаще субфебрильная, но в тяжелых случаях может быть высокой (до 39 °С и выше). Висцеральный синдром «блуждающей личинки» также могут сопровождать кожные высыпания в виде зудящих уртикарий или полиморфной сыпи, иногда отек Квинке. При миграции личинок в легкие в остром периоде развивается синдром Лёффлера различной степени тяжести: от катаральных явлений до острого бронхита и пневмонита, сопровождаемого сухим кашлем, одышкой с астматическим дыханием, особенно яркими в ночное время. Рентгенологически выявляют усиление легочного рисунка и «летучие» инфильтраты. Нередко можно отмечать лимфаденопатию, гепато-, а иногда и спленоmegалию, абдоминальные боли и метеоризм, тошноту (реже рвоту) и диспептические расстройства. При миграции личинок в другие органы с формированием гранулем возможны клинические проявления панкреатита, миокардита, поражения почек и других органов. Известны редкие случаи образования гранулем в щитовидной железе, проявляющегося симптомами опухоли. Также они могут локализоваться в мышцах в виде болезненных инфильтратов по ходу мышц. При миграции личинок в головной мозг развиваются симптомы

поражения ЦНС: упорные головные боли, эпилептиформные приступы, парезы, параличи. Чаще у детей заболевание сопровождается слабостью, легкой возбудимостью, нарушениями сна.

Своеобразной формой инвазии является глазной токсокароз, обусловленный своеобразием иммунного ответа организма ребенка. Поражения чаще наблюдают у детей более старшего возраста (5–10 лет). Как правило, развивается при инвазии небольшого количества личинок (чаще одной). Болезнь длится от нескольких месяцев до нескольких лет. Поражения имеют односторонний характер, обусловлены проникновением личинок в сетчатку и образованием солитарных гранулем, хронических экссудативных эндофтальмитов. Клинически поражения проявляются косоглазием, снижением зрения, лейкокорией, иридоциклитами, увеитами, кератитами, невритами зрительного нерва вплоть до полной потери зрения. Также возможны периорбитальные отеки и абсцессы в стекловидном теле. В то же время при глазном токсокарозе отсутствуют висцеральные поражения.

### **Диагностика**

Прижизненный паразитологический диагноз практически невозможен, хотя известны случаи обнаружения личинок в биоптатах гранулем (а также их идентификации в секционном материале). Но подобный метод трудоемок, требует привлечения специалистов и визуализирующей диагностической аппаратуры, поэтому ограничен в применении на практике. Наиболее характерным лабораторным показателем является выраженная (70–80% и более) эозинофилия в периферической крови. В пунктатах костного мозга выявляют гиперплазию зрелых ЭФ, а в периферической крови также лейкоцитоз ( $20\text{--}30 \times 10^9$  клеток в 1 л) и умеренную анемию. Характерно увеличение СОЭ и повышенное содержание IgM, IgG и IgE в сыворотке. На фоне гипергаммаглобулинемии отмечают высокие титры IgE/анти-IgE иммунных комплексов. При поражении печени можно наблюдать повышение уровней сывороточного билирубина и гиперферментемию. Следует отметить, что в хронической стадии инвазии лабораторные признаки затухают и наиболее стабильным лабораторным показателем остается гиперэозинофилия.

Ведущими в специфической диагностике токсокароза являются серологические реакции на выявление антител в сыворотке крови (ИФА, реакция иммунодиффузии, РНГА) с секреторно-экскреторным антигеном L2-личинок токсокар (коммерческий диагностикум выпускается в РФ). Обнаружение в ИФА антител в титрах 1:800 и выше свидетельствует о заболевании, титры, равные 1:200 и 1:400, указывают на носительство токсокар. Кроме того, они будут иметь диагностическое значение при глазном токсокарозе. Следует помнить, что многие коммерческие тест-системы способны давать перекрестные реакции с антигенами различных аскарид. Поэтому рекомендуют преадсорбировать сыворотку пациентов с соматическими антигенами человеческой аскариды. Помимо этого, обнаружение IgG<sub>2</sub> и IgG<sub>4</sub>, образование которых в высоких титрах весьма специфично для токсокароза, поможет избежать ошибок в диагностике. В диагностике инвазий у пациентов с иммунодефицитами либо страдающих хронической формой токсокароза предпочтительно использование иммуноблоттинга как более чувствительного метода. Кроме того, у некоторых подоб-

ных больных реакции могут быть ложноположительными, что требует проведения более тщательного сбора данных анамнеза. Также необходимо обращать внимание и на тот факт, что величина титров антител не всегда коррелирует с уровнем эозинофилии. При проведении адекватной дегельминтизации прогноз благоприятный, однако при интенсивной инвазии у лиц с иммунодефицитами и миграции личинок в жизненно важные органы возможен и летальный исход.

### **Лечение**

Препаратами выбора выступают тиабендазол (минтезол<sup>®</sup>), мебендазол (Вермокс<sup>®</sup>) и диэтилкарбамазин (дитразин<sup>®</sup>). К сожалению, эти препараты эффективны только в отношении мигрирующих личинок и слабо действуют на личинки, находящиеся в гранулах. Тиабендазол назначают по 25–50 мг/кг в сутки курсом 5–7 дней (в настоящее время препарат не поступает в аптечную сеть РФ). Мебендазол применяют по 100 мг 2 раза в сутки курсом 2–4 нед. Диэтилкарбамазин назначают по 2–6 мг/кг в день курсом 2–4 нед. Также возможно назначение албендазола по 10 мг/кг в сутки курсом 5 дней. Но на фоне его применения необходимо контролировать периферическую кровь из-за возможности развития агранулоцитоза и учитывать уровни аминотрансфераз в ней, что связано с гепатотоксическим действием препарата. При необходимости курс дегельминтизации повторяют через 3–4 мес. При упорном течении инвазии может потребоваться до 4–5 курсов. Одновременно с этиотропной терапией назначают антигистаминные препараты и витамины. Критериями эффективности дегельминтизации следует считать положительную динамику симптомов заболевания, снижение уровней эозинофилии и титров антител. Но следует помнить, что клинический эффект лечения обычно опережает положительную динамику гематологических и иммунологических показателей.

### **Профилактика**

Поскольку основным источником инвазии являются собаки и заражению особенно подвержены дети во время игры в песке или с собаками, профилактика токсокароза представляет комплексную медико-ветеринарную проблему. Именно поэтому важнейшим из подобных мероприятий считают обследование и своевременную при необходимости дегельминтизацию собак. Следует ограничивать популяции бродячих животных и оборудовать специальные площадки для выгула домашних собак. Предупреждению инвазии также способствуют тщательное соблюдение личной гигиены, мытье рук после контакта с почвой или животными, тщательная обработка овощей и других пищевых продуктов, которые могут содержать частицы почвы. Также необходимо уделять внимание санитарно-просветительной работе среди населения с информированием о возможных источниках инвазий и путях их распространения.

## **6.8. СЕМЕЙСТВО DRACUNCULIDAE**

Семейство включает крупных нематод, длина некоторых достигает 1 м. Самки намного крупнее самцов, что является отличительной особенностью представителей семейства. Все виды — биогельминты, и их жизненный цикл реализуется с участием промежуточных хозяев, в роли которых выступают различные веслоногие рачки-копеподы. Взрослые особи обитают в основном

хозяине (животном или человеке). Заражение происходит при заглатывании личинок с промежуточными хозяевами либо их тканей. Самки дракункулид являются живородящими и воспроизводят личинок I поколения. В настоящее время в состав семейства включены гельминты родов *Anguillicola* (паразиты рыб) и *Dracunculus* (паразиты человека, различных плотоядных и реже травоядных, а также рептилий).

### 6.8.1. Пушта (*Dracunculus medinensis*)

Самые ранние сведения о заболевании, вызываемом риштой, присутствуют в Туринском папирусе (XVII в. до н.э.), что указывает на то, что в те далекие времена дракункулез был эндемичным для Египта и остается таковым и в настоящее время. Подробные описания клиники дракункулеза обнаружены на глиняных табличках библиотеки царя Ашшурбанипала в Ниневии (VII в. до н.э.). Вполне возможно, что ветхозаветные «огненные змеи», нападавшие в пустыне на детей иудеев во время их исхода из Египта, были не чем иным, как заражениями этим гельминтом. Об этом упоминал географ Агатархид Книдский (II в. до н.э.), оригинальная рукопись которого была утеряна, но на нее ссылался Плутарх в своих «Застольных беседах» (*Symposiaca*). Есть предположение (!), что древний символ врачевания — посох Асклепия (Эскулапа), обвитый змеей, появился благодаря именно этому гельминту, что было связано с традиционной методикой его изгнания (рис. 6.36).

Описания заболевания можно найти в трудах Плиния, Сорана Эфесского, Юлия Поллукса, Клавдия Галена. Более поздние и глубокие наблюдения клиники дракункулеза сделаны Разесом и Авиценной. Европейцы впервые увидели больных дракункулезом в XVI в., и первые описания заболевания принадлежат перу Аматуса Лузитанского (Жуан Родриго), Алексия де Абреу, Эдварда Уоттона, Джироламо Меркуриале и др. (рис. 6.37).

Строение самки гельминта впервые описал Г.И. Велш (1674). В своей *Systema Naturae* Карл Линней поместил его в класс червей (*Vermes*) и назвал *Gordius medinensis*, от Гордиума, столицы Фригии, где в храме Зевса находился знаменитый узел, с которым так решительно «разобрался» Александр Македонский. Видовое название происходит от аравийского города Медины, где, согласно записям Авиценны, дракункулез был чрезвычайно распространен. В то же время инвазии ришты были также часты в области Западной Африки, исторически известной как Гвинея, что обусловило вто-

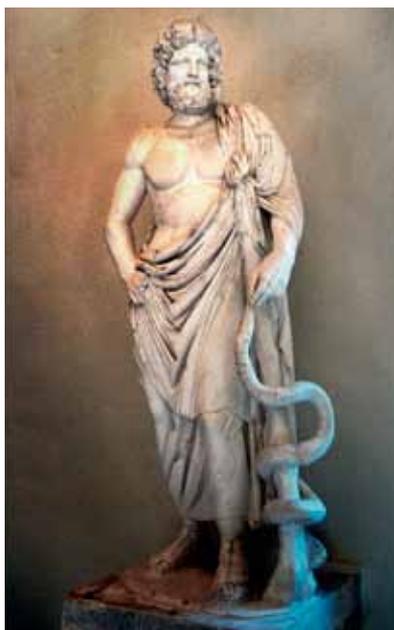


Рис. 6.36. Статуя Асклепия с посохом, обвитым змеей



**Рис. 6.37.** Святой Рох — покровитель больных тяжелыми заболеваниями, паломников и хирургов. Картина неизвестного итальянского художника конца XV — начала XVI века (галерея Бари). По преданию, Святой Рох исцелял людей от чумы и обычно на изображениях он указывает на чумную язву или бубон на левой ноге — жест, означающий, что святой приветствует болезнь как Богом посланную возможность воплотить память о страданиях Христа. Однако на этой картине неизвестный художник изобразил Святого, явно зараженного рожой, что свидетельствует о широком распространении этой инвазии в те времена

рое название гельминта — «гвинейский червь». В ходе ревизии 13-го издания классификации Линнея, И.Ф. Гмелин (1788) перенес гельминта в состав рода *Filaria* под названием *F. medinensis*. Позднее Г.Ч. Бастиан (1863) подверг сомнению уместность этого перемещения и предложил назвать его *Dracunculus medinensis* (то есть маленький мединский дракон, или змей). Эпидемиология дракункулеза была выяснена благодаря исследованиям А.П. Федченко (1869), установившего роль рачков-циклопов как промежуточных хозяев гельминта. В 1923 г. в Туркестане (Бухара) было начато изучение дракункулеза с целью ликвидации его на территории СССР, которая успешно завершилась в 1932 г. В результате планомерной борьбы с заболеванием число инвазированных лиц в мире снизилось с 15 млн в 1980 г. до 4 млн в 1986 г. и 60 тыс. в 1997 г. К началу XXI в. случаи дракункулеза регистрировали в Центральной (Центрально-Африканская Республика, Камерун, Чад), Восточной (Кения, Уганда, Эфиопия, Южный Судан) и Западной (Бенин, Буркина-Фасо, Гана, Кот-д'Ивуар, Нигерия, Того, Сенегал, Мавритания, Мали) Африке, Индии, Пакистане и Йемене. Отдельные случаи также отмечены на Новой Гвинее, в Индонезии, Центральной и Южной Америке, на островах Фиджи. В результате мероприятий, направленных на профилактику заболевания, к настоящему времени в Африке остается 4 эндемичных очага дракункулеза: в Южном Судане, Гане, Мали и Эфиопии. Окончательными хозяевами гельминта являются человек, собака и некоторые другие млекопитающие, промежуточными — пресноводные веслоногие рачки.

Взрослые особи ришты, или гвинейского червя, нитевидной формы белого цвета. Самки могут достигать в длину более 100 см, но обычно их размеры в пределах 30–60 см. При этом ширина тела самки составляет 0,5–1,7 мм. Хвостовой отдел тела самки прямой, заканчивается небольшим шиповидным придатком. Самцы значительно мельче, и в длину их тела достигают не более 12–30 мм, в ширину — 0,2–0,4 мм (рис. 6.38).

Задний конец тела самца конической формы и загнут на брюшную сторону. На нем расположены 4 пары преанальных и 6 пар постанальных сосочков-папилл. На закругленном переднем конце находится четырехугольный кутикулярный щиток. Ротовое отверстие треугольной формы, окружено 8 осязательными сосочками, позади которых расположены амфиды. Пищевод короткий, состоит из мышечного и железистого отделов. Кишечник цилиндрический, короткий. У самок он заканчивается анальным отверстием, расположенным вблизи заднего конца тела. У самцов анальное отверстие открывается в клоаку. Половая система самок дидельфная и представлена парными трубковидными яичниками, из которых выходят яйцеводы, открывающиеся в 2 трубковидные матки, расположенные поочередно.

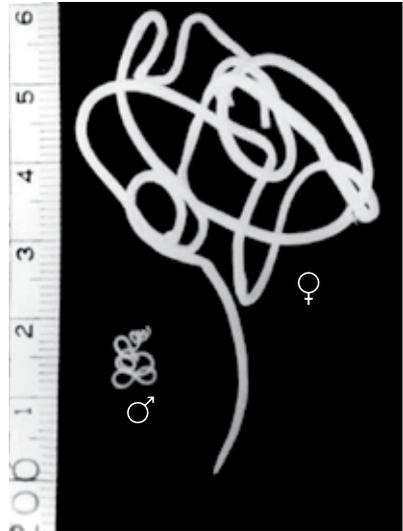


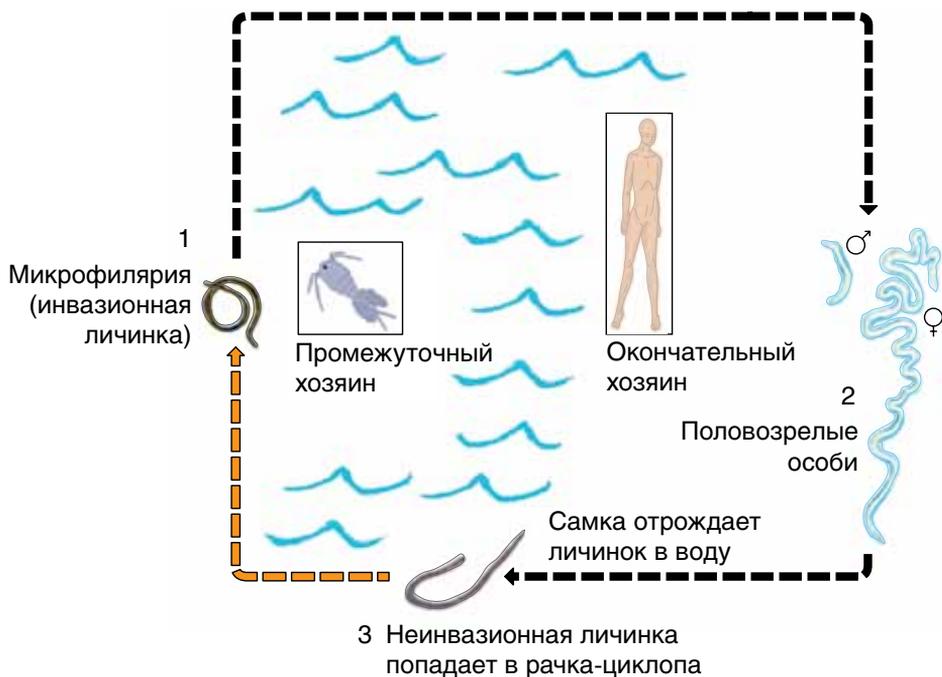
Рис. 6.38. Самка и самец ришты

Вульва и влагалище расположены на уровне окончания первой трети длины тела. У оплодотворенных самок гипертрофированные матки, содержащие до 5–8 млн эмбрионов, направлены соответственно вперед и назад и занимают почти всю полость тела. Половая система самцов монодельфная, семяизвергательный канал открывается в клоаку. Копуляции помогают две темно-коричневые спикулы 0,49–0,75 мм длиной, которые направляет хитиноидный рулек 0,17 мм длиной. Место спаривания ришт в организме основного хозяина остается неизвестным, предположительно, оно происходит в глубоких отделах рыхлой соединительной ткани. Самки выделяют феромоны, привлекающие самцов, и последние охватывают самок загнутым хвостом таким образом, чтобы клоака находилась над вульвой, чему также способствуют многочисленные папиллы. С помощью спикул самец раздвигает вульву и вводит свои сперматозоиды во влагалище самки. После копуляции самцы теряют подвижность, постепенно их покрывает капсула, образованная соединительнотканью элементами организма хозяина, внутри которой они погибают, поэтому живых самцов практически невозможно обнаружить в организме зараженного человека. К настоящему времени имеется только один достоверный случай обнаружения самца гельминта у пациента в Индии. Обычно самцов обнаруживают при экспериментальном заражении различных животных. В организме человека развитие гельминта происходит очень медленно, и с момента заражения до момента выделения личинок

во внешнюю среду проходит в среднем 9–12 мес и более. В организме самки развитие эмбрионов протекает в течение 5–7 мес. При этом происходит постепенная трансформация ее тела: первичная полость практически полностью заполняет матки, наполненные эмбрионами; пищеварительный тракт атрофируется, и кишечная трубка сморщивается и сдвигается в сторону, а отверстия влагалища и вульвы облитерируются. К этому времени оплодотворенные самки достигают максимальных размеров и мигрируют в подкожно-жировую клетчатку, чаще всего нижних конечностей. Движения гельминта сопровождаются сильными болями. Под кожей самка скручивается в комок, образуя под кожей плотный, сильно зудящий узел, на поверхности которого образуется заполненный серозной жидкостью пузырь до 5–8 см в диаметре. Значительное облегчение больному приносит погружение ног в воду. При этом контакт с водой приводит к разрыву пузыря, обусловленного действием секрета специальных желез, расположенных на переднем конце самки, и передняя часть тела червя высовывается наружу. Практически одновременно разрушаются матки и стенки тела гельминта, и в воду выпускается облако молочно-белой жидкости, содержащей сотни тысяч крошечных извитых рабдитовидных личинок первой (L1) стадии. В длину они составляют в среднем 0,64 мм (0,5–0,74), из которой одну треть составляет длинный нитевидный хвост. Несмотря на то что они не питаются, у них есть вполне сформированный пищеварительный тракт. Интересной особенностью *D. medinensis* является то, что в одном эндемичном очаге развитие самок происходит синхронно у всех инвазированных лиц и, соответственно, практически одновременно в окружающую среду попадает масса личинок. Такая особенность жизненного цикла резко повышает вероятность заражения огромного количества промежуточных и окончательных хозяев в течение небольшого промежутка времени, что особенно важно в аридных регионах с редкими и кратковременными сезонами дождей. После того как зараженный человек вынимает пораженную конечность из воды, язва подсыхает, и выход личинок прекращается. Личинки, оказавшиеся в воде, активно перемещаются в ее толще, где их заглатывают промежуточные хозяева — различные рачки-копеподы родов *Mesocyclops* (*M. aequatorialis*, *M. kieferi*), *Metacyclops* (*M. margaretae*) и *Thermocyclops* (*T. crassus*, *T. incisus*, *T. inopinus* и *T. oblongatus*). В организме промежуточного хозяина личинка дважды линяет и превращается в инвазивную личинку (L3) третьей стадии. При температуре воды 26 °С их полное развитие происходит в течение 2 нед. Если этого не происходит, то личинки первой стадии выживают в воде в течение 3–6 сут, а затем отмирают.

Человек заражается дракункулезом при случайном заглатывании рачков-циклопов, содержащих инвазивные личинки при питье воды из стоячих открытых водоемов (рис. 6.39).

Под действием желудочного сока хитиновые покровы промежуточного хозяина начинают разрушаться. В тонкой кишке личинка окончательно высвобождается и внедряется в ее стенку. Затем личинка мигрирует через кишечник, брюшную полость и за 14–15 сут достигает подкожно-жировой клетчатки живота или грудной клетки. За это время она дважды линяет и в течение 2–3 мес превращается в половозрелую особь, способную к спариванию. После копуляции самцы отмирают, а самки начинают двигаться по соединительным тканям



**Рис. 6.39.** Жизненный цикл ришты

вдоль длинных костей конечностей, и приблизительно через год они достигают подкожно-жировой клетчатки обычно нижних конечностей (около 90%) инвазированного человека, и жизненный цикл гельминта повторяется.

### Патогенез поражений

Основные механизмы связаны с механическим повреждением тканей личинками и взрослыми червями с развитием воспалительных процессов в мышцах и подкожной клетчатке, а также сенсибилизацией организма их антигенными субстанциями. Они проявляются только во время миграции оплодотворенных самок к поверхности кожи больного.

### Клинические проявления

До тех пор пока самка *D. medinensis*, готовая к высвобождению личинок, не достигнет поверхности кожи, инвазия протекает бессимптомно. О наличии в организме гельминта больные обычно узнают за 7–12 сут до образования пузыря на коже, что обусловлено как механической травматизацией, так и выделением гистаминаподобных веществ, **медирующих** воспалительные и аллергические реакции. Первые симптомы проявляются болями, отеками мягких тканей и регионарными лимфаденитами, возникающими в конечностях по ходу движения самки. При этом в воспалительный процесс вовлекаются суставы, вблизи которых она перемещается. Развиваются отеки и артралгии, нередко сопровождаемые лихорадочным состоянием. Через 24–38 ч проявляются симптомы сенсибилизации: зуд, крапивница, иногда астматические явления. Также возможны признаки интоксикации в виде тошноты и рвоты. Отмечают

одутловатость лица, одышку, головокружение и слабость. Обычно отеки мягких тканей держатся от нескольких дней до 2,5 мес, после появления гельминта из-под кожи они исчезают или значительно уменьшаются. В ходе миграции в месте выхода самки на поверхности кожи появляется эритема, затем плотный инфильтрат, а позднее пузырь. Последний заполнен серозной жидкостью, содержащей нейтрофилы, моноциты, ЭФ и множество неинвазивных рабдитовидных личинок стадии L1. Формирование пузыря сопровождается сильной болью (рис. 6.40).

Через 5–7 сут пузырь прорывается, и на его месте образуется эрозия диаметром 1–2 см. В ее центре видно маленькое круглое отверстие 5 мм, которым открывается канал в подкожной клетчатке, где расположена самка. Через него каждый раз при контакте с водой происходит выделение личинок. Они могут скапливаться в постепенно разрушающейся передней части тела, либо в результате пролапса матка высовывается из раневого отверстия наружу, и из нее личинки непосредственно попадают в воду (рис. 6.41).



**Рис. 6.40.** Пузырь в месте будущего выхода самки ришты



**Рис. 6.41.** Эрозия на стопе и раневое отверстие, из которого высовывается матка самки ришты

Из одной самки при повторных контактах с водой в течение 2–3 нед может высвободиться более 3 млн личинок. При этом высвобождение последних имеет нестабильный характер, их количество может сильно варьировать, уменьшаясь со временем по мере отмирания самки. Если в организме паразитирует единственная особь, то через 4–6 нед она погибает, и клинические проявления стихают. Главной проблемой является своевременное удаление мертвого червя, так как его разложение способствует присоединению вторичных бактериальных инфекций — наиболее частого осложнения. Они могут приводить к развитию абсцессов, флегмон и даже гангренозных или септических процессов. В их отсутствие могут развиваться артриты, синовиты, контрактуры и анкилозы суставов. Также известны и более редкие осложнения в виде маститов, эпидидимитов, перикардитов, плевритов и сдавления спинного мозга. Обычно наблюдают инвазию одним гельминтом, однако известны случаи множественного дракункулеза с одновременным паразитированием до 50 гельминтов, что существенно осложняет течение заболевания и может приводить к летальным осложнениям.

## Диагностика

В эндемичных районах распознавание дракункулеза не представляет больших проблем: наличие характерных кожных проявлений, выявление шнуrowидных образований под кожей при пальпации и обнаружение на месте разрыва волдыря переднего конца гельминта не оставляет сомнений. Личинки ришты можно обнаружить в отделяемом вскрывшихся пузырей микроскопией под малым увеличением. При рентгенологическом исследовании можно увидеть петрифицированные остатки гельминтов в тканях. Для уточнения диагноза возможно прибегнуть к кожно-аллергической пробе либо попытаться вывить антитела (особенно IgG<sub>4</sub>) методом ИФА или точечного ИФА. Однако широкое применение иммунохимических методов, а также кожных проб ограничивает малая доступность коммерческих препаратов, в наличии которых особой необходимости нет.

## Лечение

Относительно необходимости проведения химиотерапии при дракункулезе имеются достаточно противоречивые мнения. Предложены курсы применения метронидазола по 0,25 г 3 раза в день в течение 7–10 сут либо назначение тиабендазола по 50, 75 или 100 мг на 1 кг веса (в зависимости от возраста пациента) курсом 1–3 дня. Общеупотребительным является осторожное наматывание появившегося из раны головного конца гельминта на палочку или марлевый валик (рис. 6.42).

Иногда удается извлечь червя одноментно, однако чаще за 1 раз удается извлечь 5–10 см его тела. Обычно процесс извлечения паразита занимает 2–3 нед. При появлении ощущения сопротивления процедуру прекращают во избежание разрыва тела гельминта, что практически обязательно приводит к присоединению вторичных инфекций. При появлении гельминта на нижних конечностях необходимо проводить мероприятия по профилактике столбняка. Следует отметить, что на фоне применения антигельминтных препаратов извлечение гельминта происходит более легко. При разрыве тела червя производят его хирургическое извлечение под прикрытием антибиотиков. Аллергические явления купируют назначением антигистаминных препаратов.

## Профилактика

Индивидуальные меры включают запрещение употребления сырой воды в очагах дракункулеза. Общая профилактика состоит в проведении мероприятий по оздоровлению водоемов, обеспечению населенных пунктов централизованным водоснабжением. Особое значение имеет своевременное выявление и лечение инвазированных лиц. Оздоровление водоемов можно проводить посредством борьбы с промежуточным хозяином гельминта биологическими (разведение рыб, питающихся циклопами) или химическими (обработка во-



**Рис. 6.42.** Извлечение ришты из раневого отверстия традиционным способом

доемов инсектицидами) методами. Также большое значение имеет санитарно-просветительная работа о мерах личной и общественной профилактики дракункулеза.

## 6.9. СЕМЕЙСТВО TRICHINELLIDAE

Семейство включает 4 рода мелких живородящих нематод, паразитирующих преимущественно у теплокровных животных: различных представителей семейств свиней (*Suidae*), псовых (*Canidae*), кошачьих (*Felidae*), медвежьих (*Ursidae*), куньих (*Mustelidae*), ежовых (*Erinaceidae*), а также у птиц и крокодилов (*Trichinella zimbabwensis*). Паразитизм большинства подобных видов достиг высокой специализации, и все стадии развития они проходят в организме одного хозяина, не выходя во внешнюю среду. Незначительное число гельминтов паразитирует у морских млекопитающих — ластоногих (*Pinnipedia*) и китообразных (*Cetacea*). Резервуаром подобных видов являются морские звезды, моллюски и ракообразные. Тело гельминтов цилиндрической формы, рот не имеет губ. Половая система монодельфная, самцы лишены спикул, у самок вульва расположена в передней половине тела. В настоящее время показано, что у человека заболевания различной степени тяжести, вплоть до летальных исходов, способны вызывать представители рода *Trichinella* — *T. spiralis*, *T. nativa*, *T. britovi*, *T. murrelli*, *T. nelsoni*, *T. pseudospiralis*, *T. zimbabwensis* и *T. papuae*. При этом первые пять видов инкапсулируются в мышцах, а *T. papua*, *T. pseudospiralis* и *T. zimbabwensis* — нет. Основным возбудителем инвазий у человека считают *T. spiralis*, в просторечии трихинеллу, или трихину.

### 6.9.1. Трихинелла (*Trichinella spiralis*)

Согласно молекулярно-генетическим исследованиям филогенеза трихинеллид, их история началась еще 50 млн лет назад в эоцене, а отдельные виды трихинелл появились в середине позднего миоцена (20 млн лет назад). В последующие этапы неогенового периода кайнозойской эры трихинеллы начали свою глобальную экспансию и научились менять хозяев, существенно расширив свои возможности по выбору носителей. Считается, что человек столкнулся с *T. spiralis* около 7 тыс. лет тому назад, одомашнив свиней. Правда, инвазии человека и до настоящего времени остаются максимальным «успехом» гельминта, так как обычно он возвращается в более скромных кругах, чаще всего среди грызунов и свиней.

Одно из древнейших свидетельств заражений человека датируется XIII в. до н.э., о чем свидетельствуют находки инкапсулированных личинок гельминтов в мышечных тканях мумий знатных египтян Хнум-Нахта и Нахта-Анахта. Менее явные следы цист обнаружены и в более старых мумиях. При этом чем богаче были жители страны Большого Хапи, то есть могли чаще есть свинину, тем больше цист находят в их мумиях. Позднее личинки были обнаружены и в мумиях из Южной Америки. Можно полагать, запрет на свинину у некоторых религий, основанный на наблюдениях, имел под собой предупреждение различных глистных инвазий. «Дурные свойства» трихинелл дали повод Господу

заповедовать Моисею и Аарону: «...только сих не ешьте — не жующих жвачку и имеющих раздвоенные копыта... нечисты они для вас, мяса их не ешьте, к трупам их не прикасайтесь, нечисты они для вас...» (Книга Левит, глава 11). В Коране о запрете употребления свинины упоминается в пяти аятах: аль-Бакара (2/173), ан-Нахль (16/115), аль-Маида (5/3), аль-Анам (6/145) и Бухари, Бюйу (112). Кроме того, нечестивцев, особо прогневавших Аллаха, ждала неминуемая трансформация в свиней.

В 1821 г. анатом и физиолог из Гейдельберга Фридрих Тидеманн при вскрытии трупа обнаружил белые плотные образования в большинстве мышц, особенно в конечностях. Позднее (1828) британский кардиолог Томас Пикок на секции также обнаружил в мышцах гортани «мелкие костные точки».

Собственно научная история изучения трихинеллеза человека берет свое начало с января 1835 г., когда в Лондонской клинике Св. Варфоломея скончался пациент Паоло Бьянчи. На вскрытии, помимо туберкулезных каверн в легких, жировой дистрофии печени и хронического нефрита и многочисленных язв в тонкой кишке, была обнаружена «песчаная диафрагма» — хорошо известная патология, когда ткань мышцы бывает испещрена белыми твердыми, как камень, узелками. На секции присутствовал студент первого курса, 21-летний Джеймс Педжет, которого заинтересовали эти образования. Поскольку в клинике не было микроскопа, то Педжет направился в отдел зоологии Британского музея, где, с трудом уговорив его персонал, рассмотрел их через самый мощный в стране микроскоп и в каждом из этих узелков обнаружил свернувшихся спиралью микроскопических червей. Педжету было предложено опубликовать это наблюдение, и он подготовил к опубликованию в лондонской медицинской газете статью под названием *Description of a peculiar animalcule observed in human muscle* («Описание необычного мелкого животного, обнаруженного в мышцах человека»). Автор полагал, что, скорее всего, это представитель нематод, весьма близкий к роду *Capsularia*. Но статья не была напечатана и почти 150 лет (до 1979 г.) пребывала в забвении. Вместо этого история предоставила шанс Ричарду Оуэну, преподававшему сравнительную анатомию в клинике Св. Варфоломея, обессмертить свое имя. Вечером 24 февраля 1835 г. на заседании Лондонского зоологического общества он сделал доклад «Описание микроскопического паразита, обитающего в мышцах человеческого тела». Это доклад с незначительными изменениями был 4 раза опубликован в 1836 г. Оуэн затруднился классифицировать, но в конце концов отнес его к классу *Entozoa* под названием *Trichina spiralis*, что указывало на форму паразита. В 1896 г. А. Райе изменил родовое название гельминта на *Trichinella*, так как наименование *Trichina* было ранее принято для обозначения рода мух. В 1844 г. К. фон Зибольд предположил, что инкапсулирующийся в мышцах гельминт является промежуточной формой и для реализации полного жизненного цикла должен попасть в основного хозяина. В 1850 г. врач из Геттингена Э. Хербст, кормивший ручного барсука обрезками мяса, после смерти своего питомца обнаружил в его мышцах аналогичные цисты и предположил, что передача гельминта возможна через сырое мясо. Он скормил барсучье мясо собаке и позднее обнаружил подобные узлы в ее мышцах. В 1860 г. Ф.А. фон Ценкер доказал возможность заражения гельминтом людей при употреблении полусырой сви-

нины. Исследования трихинелл продолжил Рудольф Вирхов, изучавший секционный материал умерших людей и зараженных собак. В кишечнике собак он обнаружил взрослых червей, морфологически отличных от личинок *T. spiralis*. Он же установил, что термическая обработка мяса убивает инкапсулированных личинок. С этими исследованиями связан почти анекдотический случай. Как бывший участник революции 1848 г., Вирхов был активным членом фракции Прогрессистской партии (Deutsche Fortschrittspartei) в прусском ландтаге и частенько конфликтовал с его министром-председателем Отто фон Бисмарком. События достигли своей кульминации в 1865 г., когда во время дебатов по поводу финансирования военно-морского флота Вирхов прилюдно усомнился в честности Бисмарка. Будущий «железный канцлер» потребовал сатисфакции, но ученый-прогрессист, воспользовавшись правом выбора оружия как вызываемая сторона, избрал довольно необычный способ защиты чести и достоинства. Вирхов взял две одинаковые колбаски, заявив, что одна из них содержит трихинеллы, что смертельно, а другая чиста. «Пусть Его Превосходительство окажет мне честь: выберет одну из них и съест. Я съем другую». На что Бисмарк, ранее дравшийся на 27 дуэлях, сказал, что это слишком опасное дело, предпочел помириться и завязать долговую дружбу с «отцом патологии». Опираясь на данные Вирхова, Р. Лейкарт начал кампанию по разработке правил контроля сырого мяса на зараженность трихинеллами. Опираясь на дружбу с Бисмарком, Вирхов смог продвинуть закон «О райхс-инспекции мяса». Следствием этого явилась американо-германская «свинская» война 1880 по 1891 г., запретившая импорт звездно-полосатых хрюшек. Организованный санитарный надзор выявил, что американцы поставляют в Германию зараженных свиней, содержание которых не соответствовало райхс-идеалам о качестве свинины. Позднее к санкциям против американцев присоединились Австро-Венгрия (1879), Франция (1880), а затем и целый ряд европейских стран.

Установлено, в настоящее время хозяевами *T. spiralis* могут быть не менее 150 видов животных. При этом могут быть не только хищники и всеядные (в первую очередь кабаны, лисы, волки, медведи, барсуки, хорьки, норки, куницы), а также различные грызуны (мыши, крысы, полевки и др.). Другие виды трихинелл способны паразитировать у более узкого спектра животных, с чем и связана их меньшая распространенность. В частности, в Китае отмечены случаи инвазий человека *T. native*, обусловленные употреблением мяса собак. Также хозяевами могут быть и травоядные, например, лошади, которые могут поедать забитых копытами грызунов, и за последние 25 лет выявлено около 3000 случаев инвазий человека в Италии и во Франции после употребления в пищу конины. В США, помимо инвазий *T. spiralis*, также фиксируют случаи заражений, вызванные *T. pseudospiralis* и *T. murrelli*. В последние годы обнаружено, что трихинеллы, не образующие капсулу в мышечной ткани хозяина, способны вызвать заражение 13 видов птиц, а также рептилий. Следует отметить, что трихинеллы распространены там, где обитают их природные хозяева, начиная от полярных областей до регионов с экваториальным климатом. Наиболее убикуитарным видом является *T. spiralis*, обнаруживаемая везде, где обитают дикие свиньи либо в регионах с развитым свиноводством. С 1986 по 2009 г. зафиксировано 65 818 случаев трихинеллеза в 41 стране,

из которых 42 закончились смертью пациентов. При этом, по данным ВОЗ, 87% случаев приходилось на европейские страны, и из них 50% зарегистрировано в Румынии. В настоящее время трихинеллами инвазировано не менее 10 тыс. человек, и случаи инвазий отмечены в 55 странах мира. Наиболее часто заболевание регистрируют в Мексике, Аргентине, Чили, Китае, Лаосе, Камбодже, Мьянме, Вьетнаме и Таиланде. В Европе трихинеллез выявляют в Боснии-Герцеговине, Сербии, Румынии, Болгарии, Польше, Грузии, Латвии, Литве, Белоруссии и Украине. В РФ ежегодно выявляют от 30 до 200 случаев инвазий человека. Наибольшее число заболевших отмечено в Сибирском и Дальневосточном федеральных округах. В соответствии с эпидемиологией заражения выделяют природные и синантропные очаги трихинеллеза, но их границы крайне нечетки, и на многих территориях гельминт циркулирует между дикими и домашними животными.

Взрослые особи *T. spiralis* — мелкие нитевидные гельминты белого цвета со слегка суженным кпереди телом. Снаружи тело покрыто жесткой прозрачной кутикулой с нежной кольцевидной исчерченностью, под которой расположены продольные слои мышечных клеток. Длина тела самцов составляет в среднем 1,4–1,6 мм, ширина 0,04–0,06 мм. Самки более крупные и могут достигать 3–4 мм в длину и 0,06–0,09 мм в ширину (рис. 6.43).

Ротовое отверстие лишено губ и ведет в ротовую капсулу, вооруженную стилетом. Пищевод разделен на 2 отдела: первый представляет простую трубку, переходящую в первой трети в псевдобульбус, за которым находится железистый отдел. Последний окружен рядом гранулированных клеток-стихоцитов, выделяющих секрет в просвет пищевода. На границе пищевода и кишечника также расположены 2 крупные железистые клетки. Кишечник простирается до конца тела и заканчивается отдельным анальным отверстием у самок либо открывается в клоаку у самцов. Половая система трихинелл монодельфная. У самок она представлена трубковидным яичником, расположенным в задней части тела, яйцеводом, открывающимся в широкую матку, расположенную перед яичником. Вульва находится на границе первой и второй четвертей тела. У самцов имеется один извитой семенник, от которого отходит семяизвергательный канал, заканчивающийся семенным пузырьком. Последний открывается в клоаку. Спикюлы отсутствуют, поэтому при копуляции специальные мышцы выворачивают клоаку, и она выполняет функцию копулятивного органа. Также у самцов по обеим сторонам кончика хвоста есть 2 конусовидных сосочка, фиксирующих самку при спаривании. Через 3 дня после спаривания в организме самки начинают формироваться личинки. При этом задний отдел матки заполняют эмбрионированные яйца, а передний — развивающиеся личинки, то есть самки живородящие (рис. 6.44).

Их число в значительной степени зависит от степени выраженности инвазии, а также от размеров хозяина. Например, у крыс самка при слабом заражении отрождает до 200 личинок, при сильном — до 400 личинок. У обезьян их число может достигать 1500. Жизненный цикл трихинелл весьма своеобразен, что обусловлено тем, что любое животное или человек, у которого они паразитируют, становится для них промежуточным и окончательным хозяином. В организме хозяина личинки изначально расселяются по всей тонкой кишке и в



**Рис. 6.43.** Самец и самка *T. spiralis*



**Рис. 6.44.** Отрождение личинок самкой *T. spiralis*

начальных отделах толстой кишки, где достигают половой зрелости. В тонкой кишке они расположены между ворсинками, обвиваясь вокруг них. Передними концами личинки внедряются в слизистую оболочку и проникают в толщу эпителия ворсинок и реже крипт. При этом задние концы их тел обычно свободно лежат в просвете кишечника. В толстой кишке личинки проникают в основание эпителиального слоя слизистой оболочки или крипт. Личинки очень мелкие (0,6–0,8 мм) и вооружены буравящим стилетом (рис. 6.45).

Чаще всего с лимфотоком (через мезентериальные лимфатические сосуды и узлы, грудной лимфатический проток, полую вену) они заносятся в поперечнополосатую мускулатуру. Также часть личинок может мигрировать непосредственно по кровотоку, депонируясь в скелетных мышцах в зависимости от интенсивности их кровоснабжения: больше личинок встречают в мышцах, выполняющих интенсивную нагрузку и имеющих, соответственно, более обильное кровоснабжение. Наиболее частыми местами локализации личинок выступают ножки диафрагмы, брюшные, дельтовидные, межреберные, икроножные и жевательные мышцы, бицепсы, язык и мышцы гортани. Уровни инвазии могут быть просто впечатляющими — до 1000 личинок в 1 г мышечной ткани. При интенсивной инвазии в капсулах можно обнаружить две и даже три личинки. Личинка выделяет гиалуронидазу, разрушающую соединительные ткани миофибрилл, и с помощью стилета внедряется под сарколемму, где и начинает расти. Через 16–18 дней личинка достигает 0,8 мм в длину, начинает закручиваться и в течение 3–4 нед окончательно приобретает характерную спиралевидную форму. В ответ на ее инвазию организм хозяина постепенно формирует вокруг личинки эллипсоидную капсулу (в среднем 0,4×0,25 мм), в которой различим внутренний гиалиновый слой и наружный фиброзный. При этом продольная ось капсулы параллельна мышечным волокнам. Полное формирование капсулы обычно происходит в течение 3 мес. За время роста внутри капсулы личинка увеличивает свою длину до 1,0 мм, достигая своего наибольшего размера к 35-м суткам. При этом к 18–20 дню личинки становятся инвазионными, а на 21–30-е сутки образовавшиеся капсулы становятся хорошо видимыми при микроскопии (рис. 6.46).



**Рис. 6.45.** Инкапсулированная личинка *T. spiralis* в мышце



**Рис. 6.46.** Личинки *T. spiralis* в мышце

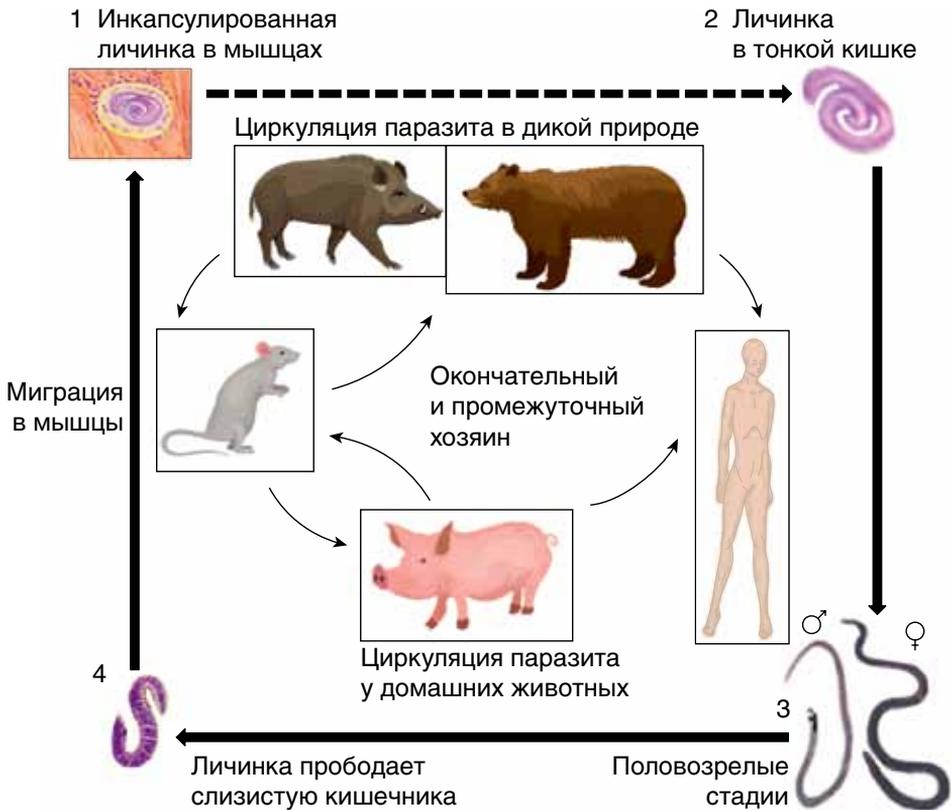
Через 6–6,5 мес после заражения, начиная с полюсов, капсула постепенно импрегнируется солями кальция. Полная петрификация капсулы происходит в течение 10–18 мес. Мышечные волокна, расположенные по периферии кальцинированной капсулы, утолщаются и утрачивают поперечную исчерченность. В обызвествленных капсулах большинство личинок погибает, но некоторые могут сохранять жизнеспособность в течение 25 лет и более.

Реже они могут локализоваться в головном мозге, миокарде, легких и других органах, но там вокруг них образуются инфильтраты, и они сравнительно быстро погибают. Наиболее часто человек заражается при употреблении в пищу сырой или не прошедшей надлежащей термической обработки зараженной свинины (реже мяса других животных). Под действием пищеварительных соков в течение одного часа стенка капсулы разрушается, и высвободившиеся личинки внедряются в слизистую оболочку тонкой кишки, где в течение двух суток достигают половой зрелости. В процессе развития самки трихинелл линяют четыре раза: дважды перед копуляцией, третья линька происходит спустя 2 сут и четвертая — через 72 ч после первичной инвазии. За это время самцы переносят три линьки. После спаривания самцы быстро отмирают, а продолжительность жизни самок не превышает 3–5 нед. После спаривания оплодотворенные самки внедряются между ворсинками слизистой оболочки и проникают в них своими передними, несколько утонченными концами. Уже через 5 сут после копуляции самки начинают отрождать личинок, и каждая может дать жизнь до 2000 штукам (рис. 6.47).

### **Патогенез поражений**

Представляет комплекс патологических реакций, запускаемых продуктами метаболизма и распада личинок и ювенильных форм червей. В соответствии с этим выделяют несколько фаз патогенеза трихинеллеза.

Ферментативно-токсическая, или кишечная, фаза развивается в течение 1–2 нед после заражения. Ее выраженность прямо зависит от интенсивности инвазии. Проникновение личинок в слизистую оболочку кишечника и их дальнейшее развитие в половозрелых особей сопровождается выделением токсических метаболитов и ферментов, повреждающих эпителий кишечника. В результате в стенке кишки развивается острый воспалительный ответ, который может сопровождаться тошнотой, диареей, рвотой, болями и чувством дискомфорта в животе.



**Рис. 6.47.** Жизненный цикл *T. spiralis*

Миграционная фаза изначально протекает бессимптомно, так как перемещение личинок по лимфоток и кровотоку маскируют метаболиты зрелых особей, проявляющих иммуносупрессивную активность. Приблизительно к 14–16-м суткам иммуносупрессивные факторы постепенно элиминируются, и накопившиеся в сыворотке крови и тканях метаболиты мигрирующих личинок, проявляющие высокую сенсibiliзирующую активность, провоцируют аллергическую фазу патогенеза.

Обычно она протекает довольно бурно и сопровождается общими реакциями, обусловленными активацией системы комплемента и гемокоагуляционными сдвигами с повышением проницаемости стенок кровеносных сосудов.

Указанное приводит к распространенным тканевыми отекам, а также катаральным воспалениям, отекам и гиперсекреции слизистых оболочек. В мускулатуре вокруг личинок развивается продуктивное воспаление с развитием отеков и формированием массивных клеточных инфильтратов. Вокруг личинок, задержавшихся в паренхиматозных органах, также образуются клеточные инфильтраты, и при интенсивных инвазиях возможно развитие обширных инфильтратов висцеральных органов, сердца и ЦНС, проявляющихся формированием пневмонических очагов, дистрофией печени, системными васкулитами,

диффузно-очаговыми эозинфильными миокардитами и менингоэнцефалитами. Развившиеся бурные воспалительные и иммунные реакции приводят к гибели трихинелл, обитающих в тонкой кишке.

Через 1,5 мес аллергическую фазу сменяет стадия дистрофических процессов вплоть до жировой дистрофии печени, обширной дистрофии слизистой оболочки желудка и тонкой кишки, а также облысения, чаще наблюдаемых при интенсивных инвазиях.

### **Клинические проявления**

Следует обратить внимание на тот факт, что у коренного населения районов, эндемичных по трихинеллезу, инвазии часто протекают бессимптомно и их обнаруживают только серологическими исследованиями. В прочих случаях продолжительность инкубационного периода зависит от интенсивности инвазии. В тяжелых случаях он может не превышать 1–3 сут, но также может варьировать от 1 нед до 1 мес, но чаще находится в пределах 14–20 сут. Продромальный период не выражен, и лишь у части больных отмечают астению и субфебрилитет. Довольно часто при повторном многократном употреблении мяса, зараженного *T. nativa*, можно наблюдать диспептические расстройства, кратковременные послабления без абдоминальных болей.

Для клиники трихинеллеза характерны проявления трех основных синдромов:

- лихорадочного;
- мышечного;
- отечного.

По тяжести клинического течения, осложнениям и числу летальных исходов инвазии *T. spiralis* могут быть отнесены к группе наиболее опасных паразитарных заболеваний человека. В то же время при одной и той же дозе заражения инвазия *T. spiralis* протекает легче, чем заражение *T. nativa*.

По степени выраженности клинических проявления выявляют следующие формы.

- Стертую форму, сопровождаемую субфебрильной температурой тела, патозностью лица и легкой миалгией. При отсутствии лечения проявления длятся около 1 нед.
- Легкую форму с более высокой температурой, более выраженной отечностью лица и миалгиями. При отсутствии лечения проявления длятся около 2 нед.
- Среднетяжелую форму, сопровождаемую лихорадкой перемежающегося типа с подъемом температуры тела до 38–40 °С и последующим постепенным снижением в течение 2 нед до субфебрильных значений. Отечный и мышечный синдромы резко выражены. Характерны отеки век и всего лица, распространяющиеся на шею, туловище и конечности (что обусловило название заболевания «одутловатка»). Отмечают мышечные боли тянущего или стреляющего характера (возникают через 1–3 дня после появления отеков) чаще в глазных, жевательных и икроножных мышцах, сгибателях конечностей. Они болезненны при пальпации, при попытке открыть рот появляется тризм. Также отмечают диспепсические явления, уртикарии на коже, синдром Лёффлера. Нередко к ним присоединяются

поражения глаз в виде конъюнктивитов. При отсутствии лечения проявления длятся около 3 нед.

- Тяжелую форму сопровождает ремиттирующее повышение температуры тела до 39–40 °С в течение 2–4 нед.

В целом клиника довольно нетипична: отмечают органичные поражения, генерализованные мышечные боли, которые нередко часто сопровождаются контрактурами, и отеки. С первых дней отмечают выраженные абдоминальные боли и диспептические расстройства. Живот болезненный при пальпации в мезогастральной области, стул жидкий, несколько раз в сутки, иногда с примесью слизи и крови. Неориентированного специалиста могут смутить макулопапулезные и геморрагические высыпания на туловище и внутренней поверхности конечностей, конъюнктивиты и блефариты, а также функциональные нарушения ЦНС, проявляющиеся возбуждением, бессонницей и галлюцинациями, что является следствием отека паренхимы и оболочек мозга. Обычно им предшествуют нарастающие признаки сердечно-сосудистой недостаточности. Позднее к ним могут присоединиться нефриты и гепатиты аллергического генеза. Реже также можно наблюдать гепатоспленомегалию. Воспалительные реакции при выздоровлении проходят бесследно, дистрофические изменения восстанавливаются до 6–12 мес, иногда дольше.

### Диагностика

Основу составляют данные эпидемиологического анамнеза: групповой, чаще семейный, характер заболевания, обусловленный употреблением термически плохо обработанного мяса, а также довольно типичная клиника (лихорадка, одутловатость и отечность лица и миалгии, сопровождаемые эозинофилией в периферической крови). В периферической крови отмечают лейкоцитоз и эозинофилию, гипоальбуминемию, гипокальциемию и гипокалиемию. Информативность исследований повышается увеличение содержания в сыворотке мышечных ферментов креатинфосфокиназы и лактатдегидрогеназы в сочетании с постепенно нарастающей эозинофилией. При **стертой форме** отмечают умеренную эозинофилию (до 7–10%) на фоне нормального уровня лейкоцитов. Для **легкой формы** характерна более выраженная эозинофилия (до 10–20%), достигающая 30–40% при среднетяжелой форме инвазии. Для тяжелой формы типичны высокая эозинофилия (до 80–90%) и выраженный лейкоцитоз. В динамике заболевания отмечают нарастание титров антител с помощью серологических реакций (РСК, РНГА, иммунофлюоресценции, реакция микропреципитации на живых личинках). Также вполне эффективно применение ИФА. Максимальные титры выявляют на 4–12-й неделе болезни. При массовых сероэпидемиологических обследованиях сыворотку крови исследуют только в одном диагностическом разведении: 1:200 — в ИФА и 1:160 — в РНГА.

В случаях смерти пациента для окончательного подтверждения диагноза, а также эпидемиологических и судебных целей проводят микроскопическое исследование фрагмента левой дельтовидной мышцы, отобранного при патологоанатомическом вскрытии, на наличие личинок трихинелл. Следует помнить, что метод неприемлем в случаях инвазии видов трихинелл, не образующих капсул в мышцах.

Трихинеллез следует дифференцировать с синдромом висцеральной *larva migrans*, характерного для других гельминтозов. В таких ситуациях следует обращать внимание на данные анамнеза, семейный характер заболевания, сочетание лихорадки, миалгий и отечного синдрома. Для дифференцировки с острой фазой некоторых трематодозов следует обращать внимание на значительно менее выраженный отечный синдром и миалгии. Последние локальные, что обусловлено нахождением возбудителя. Органные поражения также имеют локальный характер (для описторхоза, фасциолеза, клонорхоза характерны диффузные поражения печени, для парагонимоза — легких). Следует также помнить, что при аллергических реакциях, сопровождаемых отеками, отсутствует ремиттирующая лихорадка, ограничены общетоксические проявления и нет признаков поражения органов и мышц.

### **Лечение**

Следует помнить, что в амбулаторных условиях можно проводить лечение больных только стертой и легкой формой, остальных необходимо госпитализировать в стационары. Этиотропную терапию следует начинать как можно раньше, так как более выраженный эффект препараты оказывают в первые 2–3 нед инвазии за счет уничтожения взрослых особей в кишечнике и циркулирующих неинкапсулированных личинок. Обычно назначают мебендазол (Вермокс<sup>®</sup>) по 300–600 мг (в зависимости от предполагаемой интенсивности инвазии) 3 раза в сутки в течение 3 дней, затем по 500 мг 3 раза в сутки курсом на 10 дней. Также возможно назначение албендазола (Немозол<sup>®</sup>) по 10 мг/кг 3 раза в сутки курсом на 10–14 дней. При необходимости назначают антигистаминные средства: дифенгидрамин (Димедрол<sup>®</sup>) по 50 мг 1–3 раза в сутки, хлоропирамин (Супрастин<sup>®</sup>) по 25 мг 3 раза в сутки, клемастин (Тавегил<sup>®</sup>) по 1 мг 2 раза в сутки. Также показано назначение нестероидных противовоспалительных препаратов. При тяжелом течении заболевания с развитием угрожающих для жизни синдромов (инфекционно-токсический шок, энцефалопатия), а также возникновении инфекционно-аллергического миокардита показаны глюкокортикоиды (преднизолон до 30–60 мг/сут в течение 5–7 дней внутрь с последующим снижением дозы и отменой через 1–2 нед).

Лица, перенесшие трихинеллез, приобретают устойчивость, проявляющуюся полной невосприимчивостью к повторным заражениям либо значительным снижением их интенсивности и тяжести болезни.

### **Профилактика**

Основу составляет предупреждение заноса гельминтов из природных очагов. Наиболее часто природно-синантропные очаги формируются в поселениях с развитым охотничьим промыслом, где отходы добытых животных и птиц скармливают свиньям и другим домашним животным, или они становятся доступны грызунам. При свободном выгуле свиньи могут поедать диких грызунов и их трупы. Также необходимо предупреждать доступ свиней и грызунов к скотомогильникам и к помещениям, где производится забой скота. Формирование новых очагов может происходить при освоении территорий, являющихся природными очагами трихинеллеза.

Мясо забитых свиней и диких животных должно проходить ветеринарную проверку, на что указывает специальное клеймо на тушах. Зараженные туши подлежат обязательному сжиганию. Не следует приобретать мясо и мясопродукты у неизвестных лиц вне специальных торговых точек.

Личинки трихинелл, находящиеся в мышцах животных, устойчивы к действию неблагоприятных факторов среды. В крупных кусках мяса они сохраняют жизнеспособность при  $-15-17^{\circ}\text{C}$  в течение одного, а при  $-10-14^{\circ}\text{C}$  — до 2 мес. Личинки других трихинелл (особенно *T. nativa*) более устойчивы к замораживанию и сохраняют инвазионные свойства в течение 40 дней при  $-20-35^{\circ}\text{C}$ . Именно поэтому не следует при приготовлении не пробовать на вкус мясной фарш. Высокие температуры действуют на личинки трихинелл губительно. При  $70^{\circ}\text{C}$  они погибают, но следует учитывать, что при термической обработке мяса в глубине больших кусков температура поднимается недостаточно высоко, и личинки могут сохранить жизнеспособность. При варке куска мяса толщиной 8 см и более все личинки трихинелл погибают лишь через 2–2,5 ч. При солении и копчении мяса личинки гибнут только в поверхностных слоях. При вакуумной сушке ( $+55-58^{\circ}\text{C}$ ) личинки погибают в течение 4 ч. В свином сале нередко прожилки мышечных волокон, в которых могут присутствовать живые личинки трихинелл, что определяет длительное выдерживание сала в рассоле. Также следует помнить, что холодное копчение не способно гарантированно уничтожить все личинки.

## 6.10. СЕМЕЙСТВО CAPILLARIDAE



## 6.11. СЕМЕЙСТВО ANGIOSTRONGYLIDAE



## 6.12. СЕМЕЙСТВО ANISAKIDAE

Одно из самых больших семейств нематод, объединяющих сравнительно крупных биогельминтов, значительная часть которых экологически связана с водной средой. Кутикула плотная, поперечно исчерченная. Ротовое отверстие окружено тремя хорошо развитыми губами, у некоторых видов они могут быть снабжены хитиноидными зубчиками или гребнями. Взрослые особи парази-

руют в кишечнике рыб, земноводных, пресмыкающихся, птиц и млекопитающих. Личиночные стадии циркулируют среди представителей практически всех групп беспозвоночных и позвоночных водных животных. Личинки представителей родов *Anisakis*, *Contracaecum* и *Pseudoterranova* способны инвазировать человека и вызывать анисакидоз. Также имеются отдельные сообщения о способности представителей родов *Hysterothylacium* (*Thynnascaris*) и *Terranova* спорадически вызывать у человека висцеральный синдром «блуждающей личинки».

### 6.12.1. Сельдяной червь (*Anisakis simplex*)

Род *Anisakis* был создан Ф. Дюжарденом (1845) для нематод, паразитирующих в желудках различных китообразных. Изучение их биологии показало, что их жизненный цикл включает промежуточных хозяев, которыми служат различные ракообразные, рыбы и головоногие моллюски. Долгое время эти гельминты являлись объектами исследования морских зоологов и ихтиологов, основным из которых считают *A. simplex* как самый распространенный вид. Систематическое положение близких к нему видов остается малоизученным, поэтому подобных нематод принято обозначать как гельминты комплекса *A. simplex* или *A. simplex* s.s. На основании изучения ДНК был установлен факт генетической дивергенции этих гельминтов. В частности, *A. simplex* представляет комплекс репродуктивно изолированных, родственных видов, обозначенных *A. simplex* А, В и С (так называемые *Sibling species*). При этом типовому виду *A. simplex* соответствует только *A. simplex* В, а *A. simplex* А является собственно *A. pegreffii*, который долгое время рассматривали как синоним *A. simplex*. Позднее таксономический статус был восстановлен и у ряда других видов, ранее сведенных в синонимы *A. simplex* или же *A. physeteris*. В настоящее время к числу достоверных видов в составе рода *Anisakis* относят *A. simplex*, *A. brevispiculata*, *A. paggiae*, *A. physeteris*, *A. schupakovi*, *A. simplex* С, *A. typica* и *A. ziphidarum*. Кроме того, в его составе числится еще 16 видов, таксономический статус которых пока не ясен. Личинки анисакисов чаще всего паразитируют у рыб семейств Сельдевых (*Clupeidae*), Тресковых (*Gadidae*), Скумбриевых (*Scombridae*), Камбаловых (*Pleuronectidae*), Нототениевых (*Nototheniidae*), Лососевых (*Salmonidae*), Волосохвостых (*Trichiuridae*), Конгеровых (*Congridae*) и многих других, а также у кальмаров и каракатиц. Поскольку основными возбудителями поражений у человека являются личинки *A. simplex*, то ниже мы остановимся на более детальном рассмотрении этого гельминта.

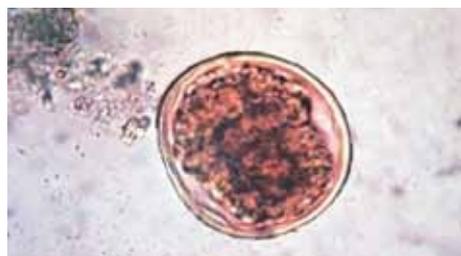
Взрослые особи *A. simplex* обитают в желудках и кишечнике различных китообразных и ластоногих, где при массивных инвазиях они могут вызывать язвенно-некротические процессы. Размеры взрослых особей переменны и зависят от величины окончательного хозяина. К примеру, в обыкновенной морской свинье (*Phocaena phocaena*) они бывают в среднем 5–7 см в длину при ширине, равной 0,5 мм. В более крупной по размерам гринде (*Globicephala melas*) они могут достигать 8–10 см в длину, а в малом полосатике (*Balaenoptera acutorostrata*) некоторые особи могут вырастать до 20 см и более. Тело гельминта цилиндрической формы, с округлым передним и коническим задним концами, покрыто плотной, поперечно исчерченной кутикулой и обычно изог-

нуто. Рот окружен тремя хорошо развитыми губами, каждая губа с двудольчатым выступом, снабженным зубчиками. На дорсальной губе расположены 2 сопочка-папиллы, на обеих вентролатеральных — по одной. Экскреторная пора открывается на вершине между вентролатеральными губами. Пищевод состоит из мышечной передней части, выстланной крупными железистыми клетками и более широкой железистой задней части (желудочка), прямой или иногда сигмовидной формы. Кишечник имеет вид прямой трубки, выстлан цилиндрическим эпителием. Половая система дидельфная, трубковидная, напоминает таковую у аскарид. Вульва расположена в средней части тела. Самцы несколько меньше, до 5,5 см в длину. Хвост может быть слегка загнут в вентральную сторону, на нем располагаются 3–4 пары сенсорных папилл (рис. 6.50).

Спикулы сравнительно короткие. После копуляции самка отрождает большое количество эллипсоидных неэмбрионированных яиц  $0,045-0,58 \times 0,041-0,053$  мм, покрытых гладкой прозрачной оболочкой (рис. 6.51).



**Рис. 6.50.** Взрослые особи *A. simplex* на слизистой желудка и пищевода карликового кашалота (*Kogia breviceps*)

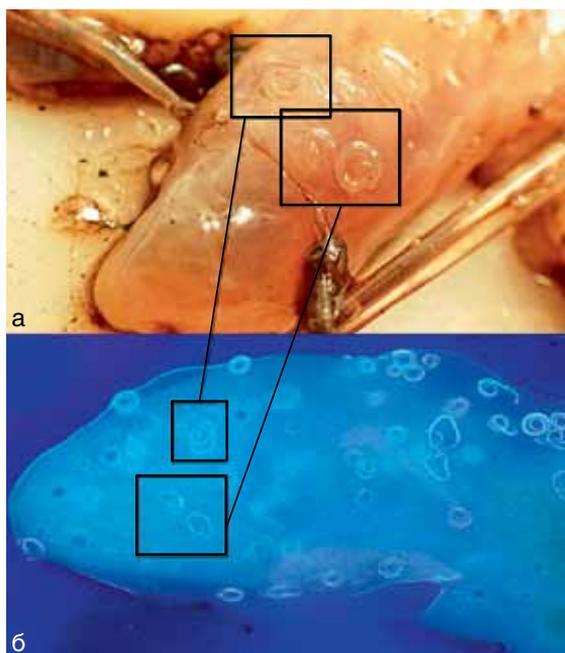


**Рис. 6.51.** Эмбрионированное яйцо *A. simplex*

Яйца выделяются в воду с фекалиями основного хозяина. Дальнейшее их развитие происходит в интервале температур от 2 до 27 °С. Чем теплее вода, тем быстрее происходит в ней развитие эмбрионов. В частности, при 13–14 °С морула появляется через 3 дня, гастрюла — к концу пятых суток, а подвижность эмбриона можно наблюдать на 7–8-й день. Наиболее оптимальными для развития эмбриона являются 17–25 °С. Постепенно в яйцах формируется личинка первого (L1) поколения, она линяет и превращается в личинку второго (L2) поколения, высвобождающуюся из оболочки яйца. В длину они составляют 0,25–0,3 мм; они вооружены сверлильным зубом-стиллетом, и в них хорошо различим пищевод с желудочком. Высвободившись из яйца, личинки II поколения поверх своих кутикулярных покровов сохраняют в виде дополнительного чехлика тонкую оболочку личинки I поколения. Их собственная кутикула прочная, исчерченная, снабжена двумя боковыми выступами, способствующими перемещению в толще воды. Они активно перемещаются в толще воды и постепенно опускаются на дно, прикрепляясь хвостовой частью к различным субстратам. Выживаемость личинок составляет в среднем 90–115 сут, она увеличивается с повышением солености воды, но уменьшается с повышением ее температуры. Далее они должны попасть в организм первого промежуточного хозяина. Их могут заглатывать планктонные эвфаузиевые рачки (*Euphausiidae*) либо бокоплавы (*Amphipoda*), являющиеся основной составляющей криля, которыми питаются многие морские животные. Реже личинки II поколения мо-

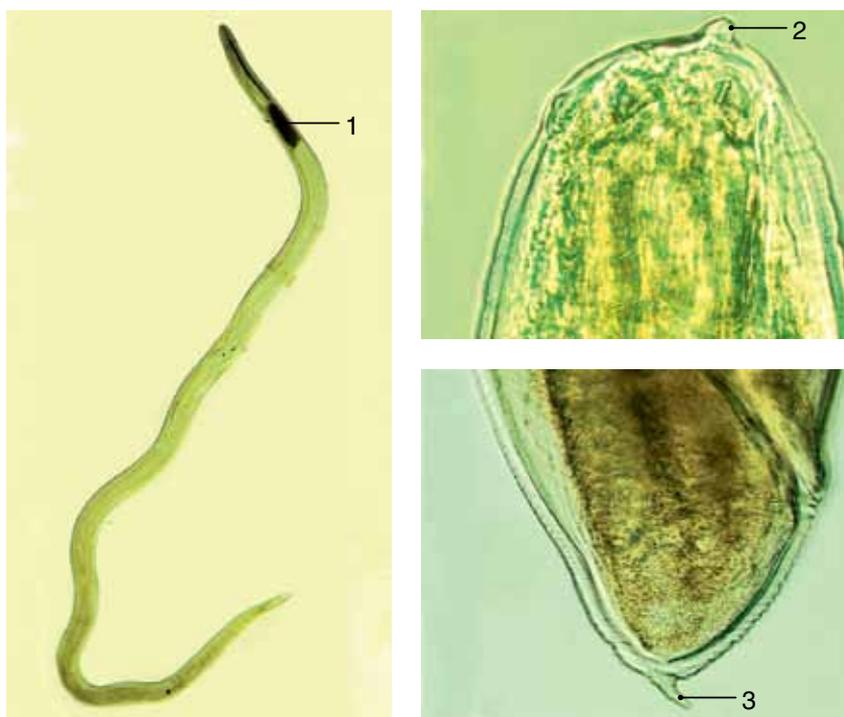
гут заглатывать креветки или крабы. Ротовой аппарат ракообразного разрушает чехлик из кутикулы I стадии личинки, используя стилет, пенетрируют стенку кишки и попадают в гемоцель. Там они линяют второй раз и превращаются в личинок III поколения (L3). Они желтоватого цвета либо вообще прозрачны (что затрудняет их обнаружение), покрыты более прочной исчерченной кутикулой толщиной 0,012–0,016 мм, плотность которой увеличивается на концах тела. Ротовое отверстие треугольной формы, окружено тремя губами, между ними выступает хитиновый зуб-стиллет 0,003 мм длиной, расположенный на вентральной части ротовой полости. У них имеется полностью сформированная пищеварительная и нервная система. В хвостовой части расположены 3 ректальных железы. В ходе этого этапа жизненного цикла возможны некоторые вариации. В частности, личинок II поколения могут съесть веслоногие рачки (*Sopropoda*), становящиеся их транспортными хозяевами. В них метаморфоза личинок не происходит, и, став жертвой эвфаузиид или других ракообразных, они передают личинок им. Также имеются сообщения, что в яйцах *A. simplex* личинки проходят 2 линьки и из яиц высвобождаются непосредственно личинки III стадии, покрытые чехликом из прочной кутикулы личинок II стадии, способствующей сохранению их в толще воды.

В любом случае дальнейший этап жизненного цикла включает проникновение во вторых промежуточных хозяев — различных рыб и головоногих моллюсков, питающихся крилем. В них личинки мигрируют из кишечника в брюшную полость и вырастают до 2,5–3 см в длину (рис. 6.52).



**Рис. 6.52.** Личинки *A. simplex* в слепой кишке европейского летающего кальмара (*Todarodes sagittatus*): а — нативный образец с видимыми личинками третьей (L3) стадии; б — личинки после визуализации в ультрафиолетовом свете

Они не линяют и пребывают в покоем состоянии. Часто они находятся внутри полупрозрачных капсул, свернутыми в спираль. Кутикула с тонкой поперечной исчерченностью. Губы слабо выражены. Нервное кольцо сдвинуто к головному концу. Экскреторная пора открывается на головном конце между латероventральными губами, ниже стилета. В передней части тела виден контур крупного желудочка удлиненной формы. Кишечный и желудочный выросты отсутствуют. Хвост короткий, конический, заканчивается острым кутикулярным выступом-мукроном (рис. 6.53).



**Рис. 6.53.** Личинка *A. simplex* третьей (L3) стадии: 1 — желудочек; 2 — сверлильный зуб-стилет; 3 — мукрон

Для промежуточных хозяев инвазия нередко сопровождается развитием воспалительно-дистрофических процессов в паренхиматозных органах, что приводит к их истощению и ослаблению. Указанное делает их довольно легкой добычей, и, если такого хозяина съест более крупный хищник, они быстро проникнут в мышцы и оттуда в нового промежуточного хозяина. Так личинки могут перемещаться по пищевой цепи от одного промежуточного хозяина к другому. Если он погибает естественным путем, то личинки III стадии могут оказываться в окружающей среде и в свободном состоянии перемещаются в планктоне в течение 4–6 нед (в зависимости от температуры воды). Отсюда они снова могут попадать в организм вторичных промежуточных хозяев. По сути жизненный цикл *A. simplex* представляет не круговорот, а некую трофическую

паутину, вовлекающую разнообразных промежуточных хозяев, что может его значительно удлинить. Как было указано выше, окончательными хозяевами *A. simplex* выступают различные морские млекопитающие, заражающиеся при поедании криля, рыб или головоногих, инвазированных личинками III стадии. В их организме личинки проходят третью и четвертую линьки и превращаются в личинок четвертой (предвзрослой стадии), а затем во взрослых червей.

Следует отметить, что личинки *A. simplex* могут долго сохранять жизнеспособность в мертвых промежуточных хозяевах. В рыбе или кальмарах, охлажденных до  $-4\text{ }^{\circ}\text{C}$ , они выживают в течение нескольких месяцев. В малосольной сельди, хранящейся при  $-3\text{ }^{\circ}\text{C}$ , остаются живыми около месяца. При более низкой температуре ( $-18\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) в мышцах они отмирают за 10–11 сут.

Помимо инвазий *A. simplex*, также отмечены спорадические случаи заражения человека личинками *A. physeteris*, а также, предположительно, *A. schupakovi* (на основании чего он включен в СанПиН 2.3.2.1078-01 «Гигиенические требования безопасности и пищевой ценности пищевых продуктов»). Очевидно, этот список неполон в связи со сложностью дифференцирования анизакисов. Тем не менее для всех них человек является тупиковым хозяином, так как в его организме до половой зрелости они не развиваются, а срок жизни личинок составляет от нескольких недель до 2–3 мес. Первые случаи заболевания человека был зарегистрирован в Голландии (1955) у пациента, употреблявшего в пищу малосольную сельдь. Заболевание получило название green-herring disease (буквально «болезнь зеленой селедки»), так как малосольную селедку называют «зеленой» (то есть молодой, полусырой), а сам гельминт прозвали сельдяным червем. С этого времени появилось множество сообщений о заболеваниях человека, вызванных личинками подобных нематод. Наибольшее число случаев анизакидоза отмечено в Японии, которую многие исследователи рассматривают как своеобразный «эндемичный очаг». С 2000 г. в мире зарегистрировано около 15 000 случаев анизакидоза, при этом 95% — в Японии, что связано с особенностями национальной кухни, включающей блюда из сырых, слабомаринованных или малосольных рыб, икры и морепродуктов. Спорадические случаи также отмечают в Корее, Голландии, Германии, Испании, Италии, Чили, США, а с недавних пор и в РФ (в том числе и в Москве). Следует отметить, что риск заразиться существует повсеместно, что связано с модой на употребление суши, сасими, намасу, суномоно, хе, гравлакса, севиче и т.д. Во многих, особенно приморских, регионах РФ местная кухня также включает подобные блюда, хотя эти гельминты нередки в омывающих морях. К примеру, в Белом море личинки *A. simplex* выявлены у 23, в Баренцевом море — у 28, в дальневосточных — у 97 видов рыб. При этом интенсивность инвазии также весьма впечатляюща, например, у лососевых Дальнего Востока она достигает 60–100%, зараженность сельдевых в Балтийском море составляет 30%, в Северном море — 55–100%.

### **Патогенез поражений**

Определяется механическим воздействием личинок, внедрившихся в слизистые оболочки желудочно-кишечного тракта, и аллергическими реакциями организма на метаболиты и продукты распада личинок. Попад в организм че-

ловека с рыбой или рыбопродуктами, личинки внедряются головным концом в подслизистую оболочку любого отдела желудочно-кишечного тракта, чаще всего желудка (90%). В единичных случаях личинки могут внедряться в стенку пищевода, в ткани печени, желчевыводящие пути, протоки поджелудочной железы и легкие, вызывая в этих органах воспалительные реакции и образование гранулем. Пенетрации личинок стадии L3 способствуют как хитиноидный стилет, так и секрет дорсальной железы пищевода, разрушающий внеклеточный матрикс. В его составе идентифицирован комплекс белков, проявляющих протеолитическую активность, аналогичную трипсину. В месте внедрения в желудочно-кишечный тракт развиваются очаги воспаления с отеком слизистой оболочки, фибриноидным пропитыванием и множественными геморрагиями. В течение первой недели в них формируются инфильтраты, образованные эозинофилами, макрофагами и гигантскими клетками. Позднее они могут некротизироваться, изъязвляться и приводить к развитию эозинофильной флегмонозной язвы желудка или энтеритов, обусловленных реализацией феномена Артюса. В благоприятном случае через 0,5–1 год абсцессы и инфильтраты замещаются грануляционной тканью с небольшой примесью ЭФ.

У *A. simplex* выделены термостабильные соматические и секреторные ES аллергенов, устойчивые также к замораживанию и действию пищеварительных ферментов. Продукты ES также обладают антикоагулянтной активностью. Кроме того, сенсибилизирующие свойства проявляют белки кутикулы взрослых особей. Принято считать, что для сенсибилизации необходима инвазия живыми личинками, а реакции гиперчувствительности обусловлены активностью молекул ES. В то же время известны случаи профессиональных аллергий (гиперреактивность бронхов, дерматиты и конъюнктивиты), связанных с обработкой рыбы, зараженной гельминтом. Большинство подобных продуктов присутствуют у личинок стадии L3. Всего у *A. simplex* выявлены следующие аллергены: от Ani s1 до Ani s10, Ani s11.0201, Ani s13, Ani s14, Ani s с массой 24 кДа, Ani s CCOS3, Ani s цитохром B, Ani s FBPP, Ani s NADHDS4L, Ani s NARaS, Ani s PEPB и Ani s тропонин. Установлено, что Ani s1, Ani s2, Ani s7, Ani s11.0201, Ani s12, Ani s13 и Ani s14 являются основными продуктами, провоцирующими развитие реакций немедленного типа.

### **Клинические проявления**

Продолжительность инкубационного периода зависит от места внедрения личинок и составляет 1–12 ч (при локализации в желудке) до 7–12 дней (при локализации в кишечнике). Инвазивный анизакидоз желудка отличает бурное начало. Пациенты жалуются на резкую, схваткообразную боль в животе, тошноту, рвоту (иногда кровавую). Также возможны диарея либо признаки неполной непроходимости кишечника. Заболевание легко спутать с обострением гастрита, язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, панкреатитом, холециститом и болезнями злокачественного роста. Поэтому особое внимание следует уделить тщательному сбору анамнеза. Инвазии тонкой кишки нередко имитируют болезнь Крона и проявляются болями внизу живота и признаками обструкции. Практически у всех пациентов отмечают субфебрильную или фебрильную лихорадку. Симптомы могут сохраниться в течение мно-

гих месяцев, редко в течение многих лет. Грозными осложнениями считают прободение кишок и острую кишечную непроходимость. В редких случаях болезнь приобретает хроническое течение.

Аллергические реакции немедленного типа (крапивница, отек Квинке, анафилаксия) могут развиваться как на фоне симптоматики поражений желудочно-кишечного тракта, так и без таковых, что более характерно для работников рыбоперерабатывающих предприятий.

Симптомы заболевания, обусловленные повреждающим и токсико-аллергическим воздействием личинок гельминта, можно наблюдать на протяжении нескольких месяцев и даже лет. В то же время нередко отмечают развитие доброкачественной формы заболевания, известной как «транзиторный анизакидоз», проявляющийся катаральными воспалением в горле, в ходе которого личинки элиминируются при кашле.

### **Диагностика**

Поскольку в организме человека личинки гельминта не достигают половой зрелости, то проводить копроовоскопию не имеет смысла. Заболевание распознают на основании данных анамнеза, при обнаружении личинок при проведении фиброгастродуоденоскопии и тщательном обследовании очагов отеков слизистой оболочки с множественными точечными эрозиями в местах внедрения гельминтов (при этом личинок можно удалить, что приводит к излечению). Также можно проводить контрастную рентгенографию пораженных отделов желудочно-кишечного тракта. Нередко подобные пациенты поступают с диагнозом «острый живот», и заболевание распознают морфологическим изучением биопсионного материала. Иногда личинок анизакид можно обнаружить в рвотных массах или в испражнениях больного. В периферической крови отмечают умеренный лейкоцитоз и эозинофилию.

Определенную ценность представляют методы на выявление антител к антигенам гельминта, особенно при внекишечных поражениях и развившихся реакциях гиперчувствительности. Среди разработанных методов вполне доступны твердофазный ИФА и тест латекс-агглютинации, а также и серологические РНГА и связывания комплемента на выявление IgM и IgG. Однако нередко ложноположительные реакции в результате перекрестного реагирования с антигенами аскарид и токсокар, а также с тараканов и креветок.

### **Лечение**

В большинстве случаев пациенты не нуждаются в проведении этиотропной терапии, хотя есть сообщения об эффективности албендазола (400 мг 2 раза в сутки курсом на 21 день). Личинок, присутствующих в желудке, удаляют эндоскопически. В тяжелых случаях показано хирургическое вмешательство. При развитии аллергических реакций назначают антиаллергические препараты.

### **Профилактика**

Для предупреждения анизакидоза необходимо проводить правильную кулинарную обработку рыбы и морепродуктов: при 80 °С и выше личинки погибают в течение 20 мин, при посоле рыбы концентрация соли должна быть не ниже 14%, и ее следует выдерживать в рассоле 10–12 дней. Выловленную

рыбу необходимо максимально быстро потрошить для предотвращения внедрения личинок анизакид в мускулатуру. Рыбу следует выдерживать в морозильных камерах (при температуре  $-15^{\circ}\text{C}$  в течение 50 ч; при  $-20^{\circ}\text{C}$  — 36 ч, при  $-30^{\circ}\text{C}$  — 6 ч). Если при паразитологическом исследовании выявлена хотя бы одна живая личинка в рыбе и продуктах ее переработки, то партия не допускается к реализации. Такую продукцию переводят в категорию «условно пригодная» и направляют для обеззараживания замораживанием либо термической обработкой или стерилизацией (изготовление консервов) в соответствии с технологическими инструкциями. Особое значение имеет разъяснительная работа по предотвращению заражений среди рыбаков и потребителей морепродуктов.

#### 6.12.2 Тресковый червь (*Pesudoterranova decipiens*)



#### 6.12.3. Балтийский тресковый червь (*Contracaecum osculatum*)



### 6.13. СЕМЕЙСТВО GNATHOSTOMATIDAE



### 6.14. СЕМЕЙСТВО DIOSTOPHYMATIDAE



## 6.15. СЕМЕЙСТВО GONGYLONEMATIDAE



## 6.16. ФИЛЯРИИ

Филярии образуют особую группу мелких нематод-биогельминтов надсемейства *Filarioidea*, семейства *Onchocercidae*, паразитирующих практически у всех позвоночных животных, исключая рыб. Они образуют уникальную группу нематод, передающихся только трансмиссивным путем через кровососущих переносчиков, одновременно являющихся их облигатными промежуточными хозяевами. Для подавляющего числа филярий таковыми служат самки комаров, реже — других представителей отряда Двукрылые (*Diptera*). В качестве исключения у незначительного числа видов их роль могут выполнять вши (*Anoplura*), блохи (*Siphonaptera*) или аргасовые клещи (*Argasidae*). Все филярии представлены нитевидными гельминтами белого цвета, а в местах обитания самцы и самки обычно переплетаются между собой, образуя клубок (от лат. *filarium* — «клубок ниток»). В отечественной практике для названия семейства чаще используют термин *Filariidae*, но современные классификации разделяют филярий на 2 отдельные таксономические единицы. Согласно им, семейство *Filariidae* включает 2 подсемейства с 5 родами, объединяющих виды, самки которых откладывают яйца в прилегающие ткани основных хозяев (грызунов, плотоядных, свиней, антилоп, лошадей, крупный рогатый скот, слонов и носорогов). Среди филярид есть несколько видов родов *Stephanofilaria* и *Parafilaria*, имеющих важное ветеринарное значение. Семейство *Onchocercidae* включает 8 подсемейств и 78 родов, некоторые представители которых способны инвазировать также и человека. Оно образовано исключительно живородящими видами, самки которых отрождают личинки-микрофилярии. Взрослые черви чаще всего обитают в серозных покровах, различных полостях тела и лимфатической системе основного хозяина и лишь некоторые паразитируют собственно в коже и подкожной клетчатке.

Циркуляция в периферическом кровотоке или под кожей дает микрофиляриям возможность попадать в промежуточных хозяев, каковыми являются кровососущие членистоногие. Последние составляют важнейший этап жизненного цикла, так как в них развиваются инвазивные микрофилярии третьего (L3) возраста, способные заражать основных хозяев. Морфологически взрослые особи филярий, особенно самцы, довольно похожи, и внешне они различаются по локализации и числу хвостовых сосочков-папилл, а также по наличию кутикулярных крыловидных выростов, гребней или шипов на кутикуле (если таковые имеются). У некоторых филярий отсутствуют губы, в том числе ложные, ротовая капсула редуцирована и действует как насос. У других рот снаб-

жен губами и часто окружен своеобразными эпителиальными орнаментациями. Половая система у самок дидельфная, у самцов — обычно монодельфная. Пожалуй, как характерные признаки взрослых особей можно рассматривать расположение у самок вульвы в передней трети тела и неодинаковую длину спиккулы у самцов. Пищеварительная система не имеет особых отличий от прочих нематод. Существенным эволюционным достижением филлярий является быстрое созревание самок и их высокая плодовитость, коррелирующая с размерами и особенностями строения промежуточного хозяина. Их мускулатура представлена четвертью наполовину сформировавшимися волокнами, а клетки мезенхимы пребывают в покоящемся состоянии и начинают делиться только после попадания в организм промежуточного хозяина. Но у них уже сформировалось нервное кольцо, сенсорный аппарат, состоящий из пары амфид и фазмид, да и внутреннее строение в целом характерно для полностью развившихся первых (L1) личиночных стадий типичных нематод. Микрофиллярии некоторых видов сохраняют яичную оболочку, или экзувий, после рождения, и она служит чехлом для личинок первого возраста, тогда как другие теряют ее в родовых путях самки. Они способны самостоятельно активно мигрировать в периферический кровоток, чтобы затем попасть в организм кровососущих промежуточных хозяев. За эту способность перемещаться в капиллярах микрофилляриям пришлось «заплатить» размерами, в первую очередь, диаметром своего тела. Все их внутренние примордиальные клетки редуцированы, а нуклеи (особые крупные клетки с ядром) покрывает тонкий слой цитоплазмы. По характеру расположения нуклей, выступающих при окраске, производят видовую дифференцировку микрофиллярий. Но в организме основного хозяина их развитие идет с утроенной скоростью, на что указывает, например, наличие в крови больных сравнительно большого числа микрофиллярий *Brugia malayi*. Не менее важной явилась адаптация личиночных стадий некоторых филлярий к обитанию в лимфатической системе основных хозяев. Даже виды, паразитирующие в коже и подкожной клетчатке, изначально порождают личинок в соединительных тканях, дренируемых соответствующим лимфатическим сосудом. Во-первых, лимфа является менее агрессивной средой по сравнению с кровью, которая, с ее системой комплемента, гранулоцитами, тромбоцитами и прочими субстанциями, способна создать множество проблем микрофилляриям. Во-вторых, скорость течения лимфы не столь быстра по сравнению с кровотоком. Следует отметить, что в лимфатической (да и в кровеносной) системе микрофиллярии локализуются в определенных местах, а не «плавают» по всему телу хозяина. Более того, после выхода в периферический кровоток разные виды микрофиллярий выбирают разные области тела, где они могут быть с наибольшей вероятностью «доступными» для кровососущих насекомых. Можно полагать, что эта разница в локализации различных видов во многом зависит от размеров кровеносных капилляров. Свое местоположение микрофиллярии определяют с помощью амфид, распознающих различные физико-химические стимулы. За счет мускулатуры и внутреннего осмотического давления, поддерживаемого экскреторными клетками, они вполне успешно способны противостоять противоположному току крови и лимфы. Интересно то, что микрофиллярии, подобно прочим нематодам, могут совершать движения только в одной

плоскости, что обусловлено отсутствием кольцевой мускулатуры. Но они перемещаются не «на боку» в поперечной плоскости, а изгибаются в дорсовентральном направлении, как это делают дельфины. Микрофилярии некоторых видов способны циркулировать по глубоким и периферическим кровеносным сосудам с определенной периодичностью, подчиняясь физиологическим циркадным ритмам хозяина и, что не менее важно, времени активности кровососущих переносчиков.

В соответствии с особенностями миграций в периферический кровоток микрофилярии разделяют на следующие группы.

- Периодичные, когда наибольшее число личинок в крови можно обнаружить только днем или только ночью. В другое время суток микрофилярии «откочевывают» в глубокие сосуды внутренних органов.
- Субпериодичные, когда они циркулируют в периферической крови круглые сутки (хотя в определенное время их численность существенно возрастает).
- Апериодичные, когда количество микрофилярий, циркулирующих в периферическом кровотоке, всегда одинаковое.

Периодичность микрофилярий зависит от множества факторов, включая изменение температуры тела в период сна и бодрствования, а также изменения парциального давления кислорода в артериальной крови. Но ведущей, по-видимому, остается зависимость от циркадного ритма хозяина, выступающего сигналом для регулирования циркадного ритма микрофилярий. При этом она должна согласовываться со временем активности переносчиков для обеспечения проникновения в них максимально большого количества микрофилярий, что увеличивает шансы на их выживание. На пути к кишечнику переносчика микрофилярии должны преодолеть ряд небезопасных для них барьеров. В частности, ротовое вооружение, представленное мелкими хитиновыми зубчиками, присутствующими у некоторых видов комаров и в глотке, может повредить их нежную оболочку. Кроме того, существенно важно время свертывания крови в средней кишке насекомого, которое различно у разных видов переносчиков, и если кровь свернется до их миграции в мальпигиевы сосуды, то они не смогут проникнуть в гемоцель и останутся в брюшной полости комара.

В случае благоприятствования упомянутых факторов микрофилярии, оказавшиеся в пищеварительном тракте переносчика, мигрируют в мальпигиевы сосуды. Затем с помощью стилета, расположенного на левой стороне головного конца в амфидиальном кармане, они пенетрируют эпителий мальпигиевых сосудов (либо энтероциты у некоторых видов) и базальную пластинку, попадая в гемоцель. Далее, используя стилет, личинки проникают в грудные мышечные клетки. При этом сарколемма миоцита во время этого обычно не повреждается, а как бы «оттягивается», и микрофилярия проникает в саркоплазму, где сворачивается в тугую спираль. Аналогичный механизм проникновения используют личинки трихин. Находясь внутри саркоплазмы, личинки второго (L2) возраста, как правило, неподвижны, и в них закладываются зачатки пищеварительной системы, и начинают активно делиться мезенхимальные R1-клетки. При этом размеры личинок этой стадии практически не увеличиваются. После

линьки они превращаются в интенсивно растущих подвижных микрофилярий третьего (L3) возраста. Они выходят в гемоцель и мигрируют в ротовой аппарат членистоногого переносчика. В это время у части микрофилярий начинают формироваться женские половые органы, в частности, примордий соединяется с гиподермой в месте будущей вульвы. У будущих самцов появляются зачатки спикул, образующихся из дорсальной стенки прямой кишки, из-за чего тело слегка «раздуто» ближе к хвосту.

В организме окончательного хозяина микрофилярии изначально пребывают в очаге воспаления, вызванного укусом переносчика. В результате значительная их часть погибает в месте проникновения под действием гуморальных и клеточных факторов защиты. Однако некоторым удается достичь периферийных лимфатических сосудов. В лимфотоке смертность микрофилярий незначительна, так как стенка лимфатического сосуда существенно затрудняет быструю миграцию гранулоцитов и различных противовоспалительных молекул, значительная часть которых аккумулирована в первичном очаге воспаления в коже. Даже в случае развития воспаления и тромбоза в определенном участке сосуда микрофилярии всегда имеют возможность переместиться в другое место. В организме основного хозяина микрофилярии третьего возраста изменяют морфологию своего головного конца, происходят изменения химического состава эпикутикулы, в первую очередь, за счет изменения типа углеводов. При этом на фоне интенсивного роста и происходящих метаморфозов личинки не испытывают особой потребности в питательных веществах. В организме окончательного хозяина они проходят очередную линьку, но этот процесс реализуется в разное время, например, микрофилярии подсемейства *Onchocercinae* (*Wuchereria*, *Brugia*, *Acanthocheilonema* и др.) линяют через 7–10 сут после инвазии, тогда как личинки *Loa loa* (подсемейство *Dirofilarinae*) линяют уже через 2–3 дня.

После последней линьки в организме окончательного хозяина (приблизительно на 20–50-е сутки после инвазии, в зависимости от вида) у самок продолжают развиваться остальные органы репродуктивного аппарата четвертого возраста, и у них можно наблюдать формирование парных трубковидных яичников, яйцеводов и маток. При этом самки значительно увеличиваются в длину, исключая молодых особей *Loa loa*, чьи размеры в предвзрослом (L4) возрасте составляют лишь 4,5 мм в длину. Самцы также растут в длину, их спикулы достигают своих окончательных форм и размеров, а также образуются сенсорные хвостовые сосочки-папиллы.

Кульминацией жизненного цикла филярий является воспроизведение потомства, чему отнюдь не способствует гладкая и скользкая кутикула обоих партнеров. Поэтому у многих самцов нематод (например, у стронгилид или оксиурид) развились различные анатомические структуры — сосочки, бursy и др., помогающие удерживать самку во время копуляции. Самцы филярий, в первую очередь в силу их размеров и образа жизни, были «ограничены» в эволюции органов, способствующих «крепости любовных объятий», и ограничились образованием многочисленных складок и небольших гребней на вентральной поверхности тела, известной как «морщинистая область» (*area rugosa*). С помощью этого «рифленого» участка кутикулы они обвивают и удерживают

живают самку. Следует отметить, что строение этой области довольно специфично и позволяет дифференцировать не только близкие виды, но и географические «расы», например, филярий *Brugia malayi*, обнаруживаемых в Китае и Корее, от бругий, циркулирующих в Индии.

Механизмы, вовлеченные в процесс отрождения микрофилярий, остаются во многом неизвестными. В частности, у самок филярий *Litomosoides sigmodontis* они скапливаются во влагалище небольшими группами по 5–6 штук и в таком виде выводятся наружу. Однако морфологическое разнообразие влагалищ у самок филярий предполагает существование различных способов отрождения дочерних популяций. Перед началом клинических проявлений инвазии у основного хозяина плотность популяции циркулирующих микрофилярий обратно пропорционально количеству взрослых особей. С началом манифестирования болезни число самок и их плодовитость несколько снижаются, позднее эти соотношения становятся чрезвычайно сложными, поскольку в большой степени зависят от выраженности иммунных реакций организма.

Особая роль в репродукции и, соответственно, поддержании популяции филярий принадлежит симбионтным бактериям *Wolbachia pipientis*. Очевидно, эти мутуалистические взаимосвязи развились довольно давно, вполне возможно, что на уровне общего предка филярий, так как вольбахии обнаружены у самых различных видов этих гельминтов, эволюционировавших независимо друг от друга. Вольбахии как представители порядка *Rickettsiales* являются облигатными внутриклеточными паразитами, обнаруживаемыми у различных членистоногих. Среди филярий вольбахии групп С и D обнаружены среди представителей подсемейств *Onchocercinae* и *Dirofilarinae*. У взрослых самцов и самок бактерии особенно многочисленны в вакуолях клеток, окружающих спинной нервный ствол, в складках боковых валиков гиподермы, а также в яичниках, ооцитах и развивающихся эмбрионах. При этом до настоящего времени вольбахии не обнаружены в органах репродуктивной системы самцов. У микрофилярий бактерии присутствуют на всех стадиях развития. При инвазии млекопитающих количество бактерий в микрофиляриях может существенно (почти в 600 раз) возрастать и нарастает в течение всех стадий развития. У взрослых самцов оно остается достаточно стабильным, но продолжает увеличиваться у самок, что определяет возможность инфицирования вольбахиями все новых поколений личинок. Установлено, что геном бактерий содержит все гены, необходимые для синтеза гема, являющегося простетической группой для ферментов, участвующих в биосинтезе стероидных гормонов и белков цепи переноса электронов гельминтов. При этом у филярий отсутствуют гены для образования гема. Предположительно, он необходим для синтеза экдизонов, что подтверждает блокирование линек у микрофилярий на фоне антибиотикотерапии. Установлено, что в ходе симбиотических взаимоотношений гельминт снабжает бактерии рядом необходимых аминокислот, а вольбахии «в обмен» предоставляют ему гем и глутатион. Кроме того, вольбахии ответственны за «половой геноцид» через феномены цитоплазматической несовместимости, отработанные ими, очевидно, ранее на членистоногих. В частности, бактерии, наследуемые вертикально только по материнской линии, являются полезными для дочернего поколения самок, но не самцов, которые не способны к передаче

бактерий потомству. Вольбахии, живущие в половой системе самца, неким образом «метят» хромосомы спермиев, и, если инфицированный самец оплодотворит незараженную самку, отцовские хромосомы в яйце будут быстро разрушаться, яйцо станет гаплоидным, и эмбрион погибнет. Если зараженный самец спаривается с зараженной самкой, то гибели хромосом не происходит, и рождается нормальная, но зараженная бактериями личинка. Тем самым вольбахии повышают плодовитость зараженных самок, снижают ее у незараженных и сдвигают соотношение в популяции филярий в сторону преобладания самок. Уничтожение бактерий посредством внесения антибиотиков или облучением приводят к стерилизации самок филярий и последующей их гибели.

Кроме того, бактериальные антигены (поверхностный белок WSP и шапероны GroEL, но не липополисахарид, которого у вольбахий нет), высвободившиеся после гибели микрофилярий и взрослых особей, взаимодействуют с TLR и стимулируют высвобождение комплекса провоспалительных цитокинов и супероксидных радикалов. Следствием этого бывает развитие мощного воспалительного ответа в месте локализации филярий, миграция в его очаг нейтрофилов, ЭФ, лимфоцитов и других клеток воспаления. Кроме того, антигены бактерий индуцируют избыточный синтез VEGF, нарушая тем самым функционирование эндотелия лимфатических сосудов. На важную, если не ведущую, роль вольбахий во многих звеньях патогенеза филяриозов указывает тот факт, что на фоне приема антибиотиков выраженность воспалительных реакций существенно снижается. Казалось бы, стимулирование воспалительных и иммунных реакций должно, по логике, негативно сказываться на выживании филярий. Однако было установлено, что при развитии выраженного лимфостаза бактерии индуцируют синтез противовоспалительных цитокинов: ИЛ-4 и -10, а также TGF  $\beta$ . Показано, что экстракты микрофилярий и цистатины взрослых червей стимулируют образование NO *in vitro* и *in vivo*, что может вызывать NO-опосредованный апоптоз активированных Т-лимфоцитов в очагах воспаления. С другой стороны, WSP филярий предотвращает апоптоз нейтрофилов человека и стимулирует их миграцию к инфильтратам вокруг микрофилярий и взрослых особей, что снижает выраженность противопаразитарных реакций, опосредованных активностью ЭФ.

В то же время эти удивительные взаимоотношения являются ахиллесовой пятой филярий, и именно они дали новый ключ к стратегии борьбы с филяриозами.

## 6.17. СЕМЕЙСТВО ONCHOCERCIDAE

В настоящее время семейство включает 34 рода филярий, в том числе виды, способные инвазировать человека. Промежуточными хозяевами могут быть не только комары и москиты, что характерно для представителей семейства *Filariidae*, но также мухи, блохи, вши и клещи. Основными хозяевами являются амфибии, рептилии, птицы и млекопитающие. У человека представители семейства могут вызывать поражения кожи и подкожной клетчатки (*Dirofilaria*, *Onchocerca*), поражения сердца и кровеносных сосудов (*Dirofilaria*), лимфатической системы (*Wuchereria bancrofti* и виды *Brugia*), глаз — виды (*Dipetalonema*,

*Loa loa*, *Mansonella*, *Onchocerca*) и ЦНС (*Meningonema peruzzii*). Подобные гельминтозы распространены преимущественно в регионах с теплым и тропическим климатом, а эндемичные очаги зарегистрированы в 72 странах, где проживают 1100 млн человек, из которых, по данным ВОЗ, филяриями заражены 120 млн человек. Кроме того, существуют многочисленные факты обнаружения у человека и других филярий, в настоящее время считающихся непатогенными для человека, например, видов *Dirofilaria*, *Microfilaria*, *Brugia*, *Mansonella*, *Meningonema* и *Setaria*. Эти виды, паразитирующие у различных животных, способны не только случайно инвазировать человека, но даже использовать его в качестве позвоночного хозяина. Диагностику подобных инвазий чаще всего проводят по находкам микрофилярий в крови или биоптатах. Видовую дифференцировку микрофилярий производят по их морфологии, наличию или отсутствию экзувия, а также специфическому расположению нуклей (особых больших клеток с ядром), проявляющихся при окрашивании.

### 6.17.1. *Acanthocheilonema (Dipetalonema) reconditum*

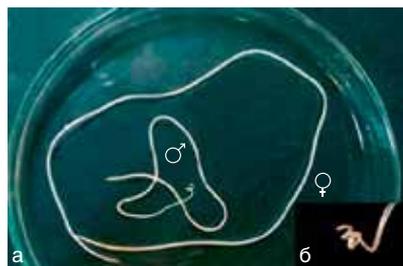


### 6.17.2. *Dirofilaria immitis* (собачий сердечный червь)

Впервые гельминт описал Джозеф Лейди (1856), обнаруживший его в сердце собаки, павшей в Филадельфии. Следует отметить, что об обнаружении микрофилярий в крови собак ранее сообщали Д. Груби и А. Деляфон (1843), и вполне возможно, что ранее открытая ими *Filaria papillosa haematica canis domestica* могла быть *D. immitis*. Но если быть более точным, то впервые (1626) его упомянул ломбардский аристократ Франческо Бираго в своем Trattato cinegetico ovvero della saccia («Трактат о псовой охоте»), указав, что «собака производит двух червей, длиной в полруки, более толстых, чем палец и красных как огонь». Правда, Бираго ошибочно идентифицировал червей как личиночную стадию другого паразита, гигантского свайника (*Diocotophyme renale*). Позднее там же, в Ломбардии, было опубликовано первое наблюдение диروفилариоза глаза у человека, сделанное миланским офтальмологом К. Аддарио (1885). Правда, видовую принадлежность гельминта установить тогда не удалось. В 1911 г. А. Райе и А. Анри создали новый род *Dirofilaria*, произведя его название от лат. *dirus* — «злой» + *filarium* — «клубок ниток», и реклассифицировали гельминта в его составе под названием *D. immitis*. Естественными хозяевами *D. immitis* являются различные представители семейства Псовые (*Canidae*), в первую очередь собаки, лисы и койоты. Также многочисленные случаи инвазий отмечены у Кошачьих (*Felidae*) и даже пингвинов Гумбольдта (*Spheniscus humboldti*). У природных хозяев гельминт поражает в первую очередь сердечно-сосудистую систему (откуда его англоязычное название «сер-

дечный червь», heartworm). Паразитирование в сердце вызывает механические повреждения эндокарда и воспалительные процессы. Следствием этого являются постепенно развивающиеся патологии легких, печени и почек. Что интересно, пес породы акита-ину по кличке Хатико, являющийся в Японии символом верности и преданности, история которого экранизирована в Голливуде, также был инвазирован *D. immitis*. Первый случай инвазии человека *D. immitis* впервые зафиксировали в Новом Орлеане Эрнест Фауст с коллегами (1941), обнаружившие червя в нижней полой вене пациентки. Ареал циркуляции гельминта включает всю территорию США (кроме Аляски), Канады, Южной Америки (кроме Чили), Западной и Южной Африки, а также всю Европу (включая Великобританию), Ближний Восток, Китай, Индию, Таиланд, Индонезию, Филиппины, Японию, Австралию и острова Полинезии. Соответственно в этих регионах всегда есть риск заражения человека. На территории стран бывшего СНГ подобные заболевания нередки на Украине и в Молдавии. Дирофиляриоз — единственный трансмиссивный гельминтоз, постоянно регистрируемый на территории РФ. С 2006 по 2008 г. зарегистрирован 101 случай дирофиляриоза, с 2009 по 2011 г. — 186, а в 2012 г. — 143, учитывая тот факт, что большинство врачей не ориентированно на это заболевание и множество случаев проходят под другими диагнозами. Инвазии человека зафиксированы в 31 субъекте РФ, при этом наибольшее число случаев отмечено в Москве, Нижегородской, Пензенской и Ивановской областях, Хабаровском крае и Приморье. К настоящему времени известно около 1800 случаев дирофиляриоза человека, из которых около 400 вызвано инвазиями *D. immitis*.

Взрослые особи представляют нитевидных червей белого или кремового цвета с цилиндрическим телом. Тело покрыто хорошо выраженной исчерченной кутикулой. Ротовое отверстие округлое, лишено губ. Окружено восемью сосочками-папиллами и парой латеральных амфид. Пищевод цилиндрический, слегка расширяется в дистальной части. Размеры самок составляют 250–300 мм в длину и 1–1,3 мм в диаметре. Репродуктивная система дидельфная, вульва расположена в передней трети тела, матка ближе к середине тела и направлена назад. В ней находятся яйца, содержащие личинок. Они покрыты тонким экзувием, который по мере роста личинки превращается в ее собственный покров. Самцы достигают в длину 120–200 мм и 0,7–0,9 мм в диаметре. Их также отличает спирально закрученный хвостовой отдел, тупо закругленный на конце и снабженный двумя узкими боковыми крыловидными выростами. Здесь же расположены хвостовые сосочки, расположенные перед и за клоакой, число которых варьирует от 3 до 6. На вентральной поверхности спиралевидного участка хвоста субтерминально расположено отверстие клоаки, к которой прилегает складчатая зона, образованная длинными продольными кутикулярными гребнями, с их помо-



**Рис. 6.60.** Взрослые особи *D. immitis* (а), характерный спирально закрученный хвост самца под увеличением (б)

щит спирально закрученный хвостовой отдел, тупо закругленный на конце и снабженный двумя узкими боковыми крыловидными выростами. Здесь же расположены хвостовые сосочки, расположенные перед и за клоакой, число которых варьирует от 3 до 6. На вентральной поверхности спиралевидного участка хвоста субтерминально расположено отверстие клоаки, к которой прилегает складчатая зона, образованная длинными продольными кутикулярными гребнями, с их помо-

щью самец прикрепляется к самке во время копуляции. Спиккулы неравные, расширены на проксимальном конце, рулек отсутствует. Ротовое отверстие лишено губ, окружено четырьмя парами рецепторных сосочков-папилл и парой амфид. Самка достигает половой зрелости через 6–9 мес после попадания в организм основного хозяина, а жизнеспособность в его организме взрослые особи могут сохранять до 7 лет. После копуляции самка отражает личинок-микрофилярий 0,29–0,33 мм длиной и 0,005–0,007 мм в диаметре с прямым и тонким хвостовым отделом, конец которого заострен. Головной конец веретенообразный, темно окрашенный, вооружен стилетом, на окрашенных препаратах в нем видно ядро. Кроме того, они лишены экзувия. Микрофилярии циркулируют в кровотоке животных (преимущественно собак), совершая ночные миграции в периферические сосуды, где их должны заглотить кровососущие переносчики — самки комаров-кулицид родов *Culex*, *Aedes*, *Anopheles*, *Culiseta* и *Coquilletidia*, выступающие промежуточными хозяевами. Если такового не произойдет, то микрофилярии-«неудачники» продолжают циркулировать в организме хозяина в течение 2 лет, а затем отмирают. Попав в кишечник комара, микрофилярии мигрируют в мальпигиевы сосуды, проникают внутрь клеток их дистальных концов, где трансформируются в личинок первого (L1) возраста 0,07 мм длиной. Далее они последовательно превращаются в личинок второго (L2) и, наконец, инвазивных личинок третьего (L3) возраста 1,1 мм длиной. Затем они разрывают стенку мальпигиевых сосудов и оказываются свободными в лакунарной сосудистой системе насекомого и устремляются к хоботку. Метаморфоз личинок внутри комара при 28–30 °С происходит за 8–10 дней, при 24 °С — за 11–12 сут и за 16–20 дней при 22 °С. Снижение температуры ниже 14 °С этот процесс блокирует. Следует отметить, что инвазия комара микрофиляриями небезопасна для него самого. Если она будет массивной, то множественные повреждения клеток и перфорации стенок мальпигиевых сосудов могут убить насекомое. Во время кровососания инвазивные личинки в капле гемолимфы (что предупреждает высыхивание) попадают на кожу и мигрируют в ранку, нанесенную комаром при кровососании. Там они попадают в капилляры кожи, где в течение 1 нед превращаются в личинок четвертого (L4) возраста. Затем они мигрируют через подкожную клетчатку и попадают в периферический кровоток, где через 2–3 мес превращаются в личинку предвзрослого (L5) возраста. С венозным кровотоком они заносятся в правый желудочек (рис. 6.61).

Окончательное превращение во взрослых червей происходит в легочных артериях и правом желудочке. Жизненный цикл и патогенез поражений, вызываемых *D. immitis*, тесно связан с бактерией-эндосимбионтом *Wolbachia pipientis*. Вольбахии, передаваемые вертикально, обнаружены у всех особей на всех стадиях развития и особенно многочисленны у личинок стадий L3 и L4.

Дирофиляриоз человека наиболее часто выявляют у мужчин в возрас-

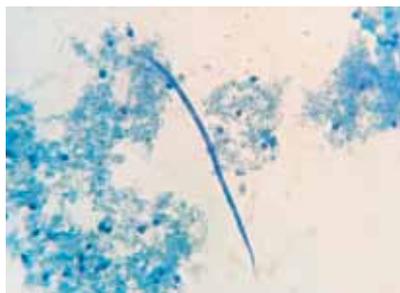


Рис. 6.61. Микрофилярия *D. immitis* предвзрослого (L5) поколения

те 35–55 лет. Однако человек является тупиковым хозяином, поскольку в нем самки не достигают половой зрелости и, предположительно, большинство микрофилярий, попавших в организм человека, все-таки отмирает. Пик заражений наблюдают весной и летом (в период активности переносчиков), а клинически выраженные заболевания регистрируют соответственно в апреле и марте, затем в октябре и ноябре (рис. 6.62).

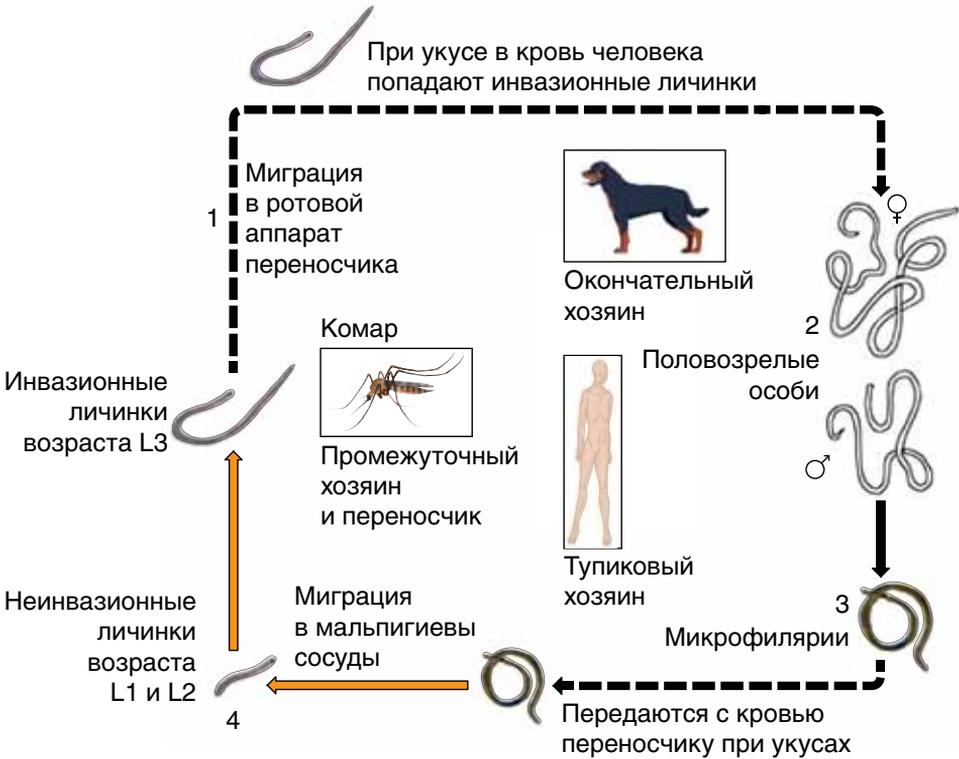


Рис. 6.62. Жизненный цикл *D. immitis*

### Патогенез поражений

Дирофиляриоз — зоонозный трансмиссивный личиночный тканевой гельминтоз, где человек является тупиковым хозяином, так как в нем личинки не развиваются во взрослых червей. Человек заражается при укусе комаров (реже блох, слепней и других кровососущих насекомых), инвазированных микрофиляриями стадии L3. Попав в кровоток, личинка *D. immitis* обычно попадает в левый желудочек сердца, а оттуда в легочные артерии. В большинстве случаев там она и остается, но также может паразитировать и в правом желудочке сердца, а при значительной инвазии — в полых венах и в правом предсердии. В месте локализации формируется гранулема с центральной зоной коагуляционного некроза, где находится личинка. По периферии гранулемы располагаются лимфоциты, ЭФ и плазматические клетки. Снаружи она окружена капсулой, состоящей из фиброзной ткани. Длительность формирования гранулем

составляет в среднем 2–8 мес. В дальнейшем гранулема обычно петрифицируется. При массивной инвазии основу патогенеза составляют поражение сердца и прилежащих к нему сосудов. Располагаясь около полулунных клапанов с «захватом» правой и левой ветви легочной артерии, личинки *D. immitis* представляют серьезное препятствие для тока крови из правого желудочка в легочные артерии. Развившиеся гемодинамические нарушения могут привести к увеличению давления в правом желудочке и, соответственно, к развитию правосторонней сердечной недостаточности. Кроме того, живые личинки дирофилярий могут быть причиной развития тромбозов небольших легочных артерий, а мертвые — эмболии сосудов.

#### **Клинические проявления**

Как правило, они неспецифичны и иногда могут отсутствовать у некоторых заболевших. В клинически выраженных случаях наблюдают признаки плеврита, кашель с гнойной мокротой, сопровождаемые болью в грудной клетке, субфебрилитет. Реже отмечают одышку, лихорадку, общее недомогание и миалгии. При аускультации легких, как правило, не выявляют каких-либо характерных особенностей. Реже можно выслушивать мелкопузырчатые или крепитирующие хрипы либо стерторозное дыхание. При полной закупорке ветви легочной артерии клубком микрофилярий можно наблюдать клинику инфаркта легкого с болями в груди, напоминающими таковые при стенокардии, усиливающиеся при кашле, интенсивном дыхании либо при наклоне туловища. В случае реакции диафрагмальной плевры может происходить развитие клинической картины, типичной для острого живота. Примерно у 50% больных развивается кровохарканье, а у 6% — легочное кровотечение. Также известны редкие внелегочные локализации гранулем: в мочевом пузыре, перикарде и портокавальном шунте. Взрослых червей и микрофилярий извлекали из периорбитальных и субконъюнктивальных пространств, а также передней камеры глаза.

#### **Диагностика**

Инструментальные исследования легких выявляют округлые «монетовидные» или яйцевидные, некальцинированные узелки диаметром 1,5–2,5 мм с четко очерченными границами и однородной плотностью. Обычно они расположены периферически в субплевральных областях правого легкого. Чаше узелки единичные, но отмечены случаи обнаружения 5 гранулем у одного пациента. Подобное сочетание инфаркта легочной ткани округлой формы с эозинофильным пневмонитом и пролиферативным эндартериитом должно насторожить врача в отношении возможного паразитарного заболевания. Исследования, проведенные на поздних сроках, могут выявить постепенное кальцинирование узелков и их последующую инволюцию. Предположительно, многие из недифференцированных легочных гранулем и легочных инфарктов могут представлять старые инволютивные дирофилярные узелки. Иногда можно обнаружить незначительный плевральный выпот. Эозинофилию в периферической крови регистрируют лишь у 10–15% больных.

Окончательным подтверждением диагноза выступают результаты паразитологического исследования легочных гранулем, полученных при биопсии. Личинки *D. immitis* у людей отличаются от других нематод (аскариды, стронги-

лоиды, личинки анкилостомы) большими размерами и типичным расположением (паразитируют преимущественно в легочных артериях, тогда как другие нематоды обнаруживают в трахеобронхиальном дереве). Морфологически личинки дирофилярий демонстрируют наличие толстой многослойной кутикулы с поперечной исчерченностью, выступающие внутренние продольные гребни, образованные боковыми хордами, и толстую полосу мускулатуры. Их распознавание затрудняет начавшееся разложение мертвых особей. Помимо прочего гистологическое исследование гранулем позволяет отличить их от злокачественных новообразований.

### **Лечение**

Основным методом терапии считают удаление гранулематозных узелков из легких и подкожных тканей, а также осторожное извлечение взрослых червей из внелегочных мест (глаз, мочевого пузыря, грудной клетки и пр.). Назначение этиотропной терапии не показано, так как антигельминтные препараты могут усугубить состояние пациента, вызванное гибелью паразитов и развитием воспалительного ответа на продукты разложения гельминтов.

### **Профилактика**

В весенне-летний период необходимо проводить борьбу с комарами, обследовать и лечить зараженных домашних животных, а также предупреждать их инвазии. При посещениях мест, излюбленных переносчиками, необходимо соблюдать меры индивидуальной защиты: носить темную плотную одежду и применять репелленты.

### **6.17.3. *Dirofilaria repens***

Несмотря на то что первое описание взрослого гельминта принадлежит А. Райе и А. Анри (1911), нашедших его в подкожных тканях собаки, впервые он был обнаружен у человека. В 1566 г. португальский врач и писатель Амато Лузитано (Жуан Родригес) в своем труде *Curatationum Medicinalium Centuriae Septem* («Семь лечебных медицинских центурий») описал опухоль в углу глаза трехлетней девочки, в которой обитал неизвестный червь. Случай инвазии человека в СССР впервые описали К.И. Скрябин с коллегами (1930), нашедшие червя в подкожном узле около верхнего века. *D. repens* является основным возбудителем дирофиляриоза в Европе, заболеваемость которым также постоянно возрастает: если в первой половине XX в. были известны единичные случаи, то к 2016 г. в Европе было зарегистрировано более 3500 случаев заболевания людей дирофиляриозом, обусловленным *D. repens*, значительное число которых приходится на РФ. В отличие от *D. immitis*, ареал дирофиляриоза человека, вызванный *D. repens*, более узок и заболевание регистрируют преимущественно в Европе, Азии и Африке, но потепление климата и, соответственно, рост числа переносчиков, а также благоприятные условия для развития личинок гельминта в комарах способствуют его расширению. В настоящее время аутохтонные случаи дирофиляриоза репенс выявляют практически во всех регионах РФ, в том числе и в Московской области. Инвазии выявляют среди лиц разных возрастов, чаще всего в период 30–40 лет, однако статистически значимых различий при сравнении разных возрастных групп нет, за исключением детей до

10 лет (лишь единичные наблюдения). Среди инвазированных преобладают женщины (64,6%). Основными природными хозяевами гельминта являются различные представители семейств Псовые (*Canidae*), кошачьи (*Felidae*) и Виверровые (*Viverridae*). В эпидемиологии инвазий человека важнейшая роль принадлежит собакам.

Взрослые особи представлены белыми или желтоватыми червями с тонким, цилиндрическим, суженым к концам телом. Размеры самок составляют 140–150 мм в длину и 0,45–0,55 мм в ширину. Хвостовой конец с тупым кончиком и загнут вниз в виде ручки зонтика. Самцы достигают 58–60 мм в длину и 0,41 мм в ширину. Хвостовой конец тупо закруглен (рис. 6.63).



Рис. 6.63. Взрослая особь *D. repens*

Тело покрыто плотной поперечно исчерченной кутикулой. Ротовое отверстие без губ, ротовая капсула рудиментарная. Вокруг него расположено несколько пар сосочков-папилл, у самцов также имеются шейные сосочки, расположенные на расстоянии 0,34 мм от головного конца. Пищевод разделен на две примерно одинаковые мускульную и железистую части, отделен от кишечника тремя клапанами. Кишечник более или менее прямой. У самок анальное отверстие расположено почти терминально, у самцов открывается в клоаку, расположенную в 0,4 мм от хвостового конца тела. Половая система самки дидельфная, трубковидная. Извитые, скрученные яичники расположены в заднем отделе тела. Яйцеводы петлистые, тянутся сначала вперед, затем назад и соединяются с матками, занимающими почти всю полость тела. Вульва окаймлена слегка выступающими губами, расположена в передней трети тела, на расстоянии 1,84–1,92 мм от головного конца. Половая система самцов монодельфная. Половые сосочки расположены асимметрично: справа имеется 4 крупных преанальных и 2 постанальных сосочка; с левой стороны — только 3 преанальных сосочка. Спикулы имеют желобовидную форму неравной длины и неодинаковой структуры. Левая спикула более тонкая и длинная (0,45 мм), ее дистальный конец заострен. Правая — толстая и короткая (0,18 мм), ее дистальный конец тупо закруглен.

Жизненный цикл напоминает таковой у *D. immitis*. Промежуточными хозяевами и переносчиками являются самки около 70 видов комаров-кулицид родов *Culex*, *Anopheles*, *Aedimorphus*, *Armigeres*, *Ochlerotatus*, *Aedes*, *Coquillettidia*, *Mansonia* и *Taeniorhynchus*. В Европе основную роль играют *Aedes vexans*, *Culex pipiens pipiens* и *Aedes albopictus being*.

В организме окончательного хозяина личинки третьего возраста мигрируют в подкожную клетчатку, где дважды линяют, в течение 2 мес превращаясь в личинок четвертого (L4) и пятого (L5) возраста, а затем и во взрослых червей. Продолжительность жизни последних составляет 2–4 года. Жизненный цикл *D. repens* также тесно связан с бактерией-эндосимбионтом *Wolbachia pipientis*.

Человек заражается случайно при укусах инвазированных комаров и является тупиковым хозяином, то есть в его организме личинки не превращаются во взрослых червей.

### **Патогенез поражений**

Попав в организм человека, личинки *D. repens*, в отличие от личинок *D. immitis*, не мигрируют, а локализуются недалеко от места укуса зараженного переносчика. Обычно личинки располагаются в подкожной клетчатке на лице, куда кусают комары, нередко в области глаз. Лишь в редких случаях они могут заноситься кровотоком в легкие, молочные железы, мошонку и другие органы. Вокруг личинки формируется воспалительный инфильтрат, состоящий из ЭФ, лимфоцитов, плазматических клеток, гистиоцитов, и гигантских клеток. В его центре расположена личинка, продолжающая расти. При отсутствии лечения внутри гранулемы она может оставаться жизнеспособной в течение 1,5 лет. Со временем личинка отмирает, и вокруг ее остатков развивается гнойно-некротический процесс.

### **Клинические проявления**

Инкубационный период составляет в среднем от 1–2 мес до года. Обычно в месте локализации микрофилярии возникает небольшое уплотнение размером с просыное зерно. Его появление могут сопровождать зуд, чувство жжения, локальная гиперемия и отек. Характерным симптомом является подвижность «опухоли», опосредованная миграцией личинки. При этом в течение суток после ее перемещения на старом месте никаких следов не остается. В месте уплотнения пациент ощущает шевеление, ползание, боль различной интенсивности, нередко с иррадиацией по ходу нервных стволов. У многих пациентов заболевание имеет рецидивирующее течение с фазами затихания и обострения. При развитии выраженных иммунных реакций уплотнение нагнаивается, спонтанно вскрывается, и личинка либо ее фрагменты выходят наружу. Местные изменения могут сопровождаться общей симптоматикой: цефалгией, слабостью, повышением температуры тела, тошнотой.

Около 30–35% всех зарегистрированных случаев связаны с поражением органов зрения с вовлечением век, конъюнктивы, склеры и передней камеры глаза. При поражении кожи век возникает ограниченное уплотнение со слабой воспалительной реакцией. Локализацию личинки под конъюнктивой сопровождает выраженная гиперемия слизистой оболочки, слезотечение, ощущение инородного тела и другие типичные признаки конъюнктивита. Некоторые больные отмечают чувство «шевеления» в глазу. При этом через конъюнктиву можно увидеть тело микрофилярии. Поражения глазного яблока характеризуются возникновением боли, отека, гиперемии, экзофтальма и иногда диплопии. Описаны случаи обнаружения паразита в стекловидном теле, что представляет серьезную опасность, поскольку приводит к прогрессирующему ухудшению зрения. Также в Европе и Азии было зарегистрировано как минимум 4 случая микрофиляриемических дирофиляриозов, сопровождавшихся клиникой менингита, артрита и бронхиальной астмы.

### **Диагностика**

Диагностические подходы к распознаванию инвазий *D. repens* зависят от локализации микрофилярии и клинической симптоматики. Если проявления имеют характер, типичный для синдрома «блуждающей личинки», особенно

в субконъюнктиве, то можно с уверенностью предполагать инвазию *D. repens*. Разумеется, следует установить факт возможного посещения большим областью, эндемичных по другим филяриозам, например, таким, как лоаоз в Африке. При внутриглазном расположении личинок либо их подкожной локализации диагностика более сложна, впрочем, подвижную личинку можно визуализировать с помощью УЗИ высокого разрешения. Окончательно диагноз устанавливают микроскопическим изучением личинки, извлеченной хирургически. Наиболее значимыми признаками личинок *D. repens* являются продольные гребни на кутикуле, отсутствующие у других микрофилярий. К сожалению, в связи с гибелью микрофилярии к моменту операции не всегда удается идентифицировать гельминта по останкам.

Серологические исследования не нашли применения, так как при инвазии иммунные реакции обычно слабо выражены. Кроме того, высок риск получения артефактов, обусловленных перекрестным реагированием с антигенами других филярий. В связи с этим разработан метод молекулярно-генетического анализа с использованием праймеров *cox1* (митохондриальная область), внутреннего транскрибированного ядерного спейсера 2 (ITS2) и 16S-rРНК-идентификации эндосимбионтных бактерий *W. pipientis*, обычно сосуществующих с дирофиляриями. Инструментальные методы диагностики включают УЗИ, КТ, биомикроскопию тканей глаза с помощью щелевой лампы и пр. Эозинофилию в периферической крови (в пределах 8–11%) регистрируют нечасто.

### **Лечение**

Основу составляет хирургическое удаление микрофилярий. Дополнительная этиотропная терапия не показана. Тем не менее некоторые авторы рекомендуют назначение албендазола (по 400 мг 2 раза в день *per os* 10-дневным курсом). Диэтилкарбамазин либо ивермектин внутрь дополнительно к хирургическому иссечению. В качестве симптоматической терапии показано назначение противовоспалительных и десенсибилизирующих препаратов. В последнее время предложено новое направление лечения филяриозов. Показана эффективность применения антибактериальных препаратов (доксциклин), активных в отношении *Wolbachia* и способных влиять на выживаемость филярий.

### **Профилактика**

Мероприятия по профилактике распространения дирофиляриоза в РФ регламентированы МУ 3.2.1880-04 «Профилактика дирофиляриоза» и включают несколько направлений: истребление комаров, выявление и дегельминтизацию инвазированных домашних собак, ликвидацию бродячих животных, предотвращение контакта комаров с домашними животными и человеком. Так как передачу возбудителя осуществляют комары, в том числе переносчики малярии, то все нормативные и методические документы по методам борьбы с переносчиками малярии действительно и для дирофиляриоза.

## **6.17.4. *Wuchereria bancrofti* (нитчатка Бэнкрофта)**

В 1866 г. Отто Вухерер, исследуя мочу пациентов, страдающих гематурией и хилурией, обнаружил множество мелких червей, описания которых отсутствовали в трудах Г.Ф. Кюхенмайстера, Т.Ф. Коббольда и К. Давэна. Однако он не

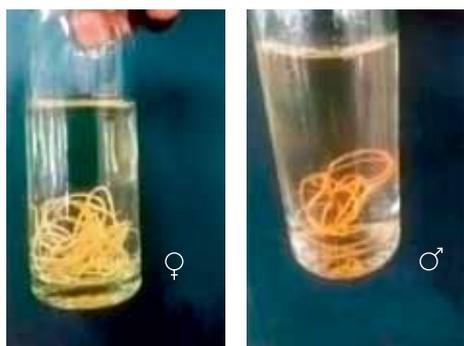
стал сообщать об открытии нового вида гельминтов, а поместил их в Глицерин<sup>♦</sup> и переслал Р. Лейкарту в Ляйпциг, но последний, впрочем, не придавал «посылке» особого значения и счел присланных червей за обычных паразитических стронгилид. Несколько позже аналогичные находки в моче и крови пациентов сделали Джон Солбери в Южной Каролине, Тимоти Льюис в Калькутте, Жюль Крево во французской Гвиане. Наконец, сам Т.Ф. Коббольд (1872) сообщил, что обнаружил подобных червей в моче девушки из Южной Африки, страдающей шистосомозом. Два года спустя об обнаружении подобных гельминтов в крови австралийцев сообщил Джозеф Бэнкрофт. Коббольд порекомендовал Бэнкрофту попытаться найти взрослых червей, которые, как он полагал, также должны были присутствовать в организме человека. Наконец, в 1876 г. при вскрытии абсцесса подмышечного лимфатического узла Бэнкрофт обнаружил взрослых особей. После многолетних систематических «путешествий» таксономия этих филярий была окончательно установлена в 1921 г., и в настоящее время они известны как *Wuchereria bancrofti*.

Вухерериоз является самым распространенным филяриозом, поражающим лимфатическую систему. Ареал циркуляции *W. bancrofti* включает тропические и субтропические регионы, расположенные между 42° северной и 28° южной широт в Восточном полушарии и 30-й параллелью северной и 30-й параллелью южной широт в Западном полушарии — в Африке, Индии, Юго-Восточной Азии, островах Океании, Японии, Китае, Австралии в Южной и Северной Америке. Заболевание эндемично в 78 странах, и им страдают около 128 млн человек. Чаще случаи вухерериоза регистрируют в областях с высокой влажностью — в прибрежных районах и долинах рек. Человек является единственным окончательным хозяином гельминта.

Взрослые особи *W. bancrofti* представлены нитевидными червями белого цвета. Средние размеры самок составляют 65–85 мм в длину и 0,24 мм в диаметре; самцов — 25–40 мм в длину и 0,1–0,2 мм в диаметре (рис. 6.64).

Половозрелые филярии локализуются в лимфатических сосудах и лимфатических узлах, при этом они переплетаются между собой, образуя клубки. Кутикула гладкая, головной конец тела слегка вздутый и снабжен двумя рядами чувствительных сосочков-папилл. Ротовое отверстие без губ, ведет в ротовую капсулу, переходящую в простой пищевод, лишенный бульбусов или перетяжек. Хвост у самок прямой, у самцов — заостренный и загнут в вентральном направлении, что способствует обхватыванию тела самки при копуляции. Половая система самцов монодельфная. Бурса не выражена, спикулы неравной величины. Хвостовой конец снабжен 8 парами преанальных и 4 парами постанальных сосочков-папилл. Половая система самок дидельфная, трубковидная, вульва расположена в передней трети тела в проекции середины пищевода. Вскоре после копуляции самцы погибают. Оплодотворенная самка ежедневно отрождает огромное количество (до 50 000) микрофилярий.

Размеры микрофилярий составляют 0,25–0,30 мм в длину и 0,005–0,008 мм в диаметре. Их головной конец имеет округлую форму, хвост заострен. Снаружи микрофилярии покрыты прозрачной яичной оболочкой-экзuviем, слегка выступающим за края тела личинки, а все их тела заполняют мелкие ядра-нуклеи, особенно многочисленные вдоль центральной оси тела, но отсутствующие в хвостовой части (рис. 6.65).



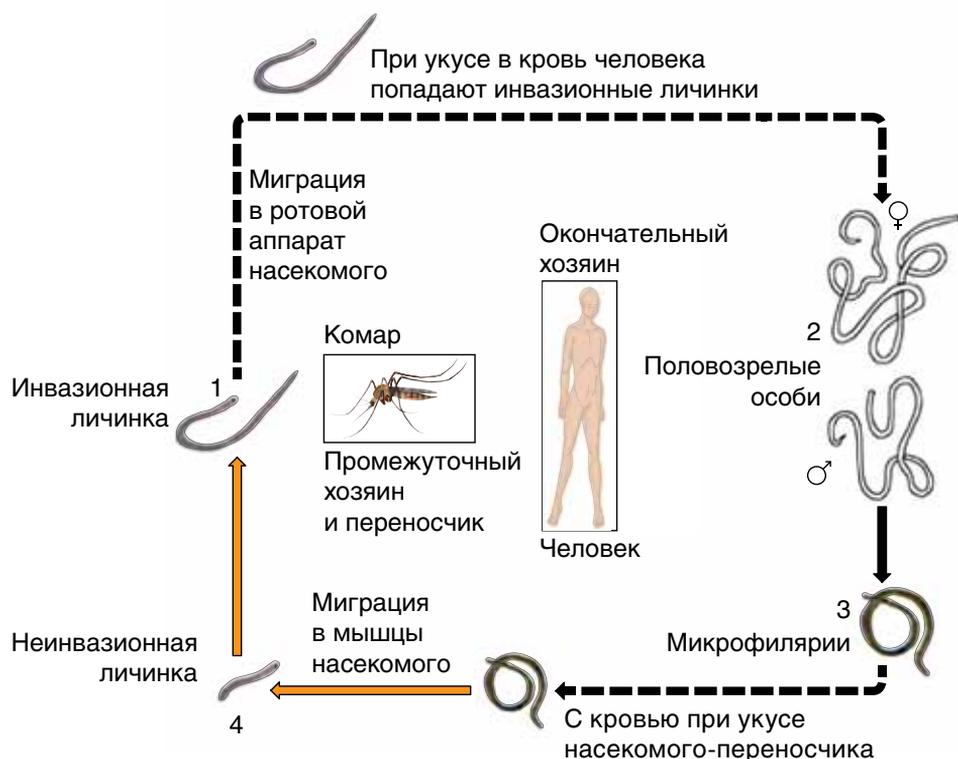
**Рис. 6.64.** Взрослые особи *W. bancrofti*



**Рис. 6.65.** Микрофилярия *W. Bancrofti*: 1 — нервное кольцо; 2 — нуклеи в центральной оси тела, не распространяющиеся на кончик хвоста; 3 — G-клетки; 4 — экзувий

Головной отдел закруглен и снабжен хитиноидным стилетом. В верхней его части имеется область, лишенная гранул и представляющая зачаток нервного кольца. Приблизительно на середине тела, также в верхней части, имеется V-образное образование, являющееся зачатком выделительной системы. Аналогичная V-образная структура, расположенная в хвостовой части, представляет будущую клоаку. Перед ней дислоцированы зачатки половых клеток (G-клетки). Важной дифференцирующей особенностью микрофилярий *W. bancrofti* является отсутствие нуклей в конце хвостовой отдела. Если взрослые особи *W. bancrofti* обитают в лимфатических узлах и сосудах, то микрофилярии предпочитают кровоток, где они могут пребывать до 70 сут, циркулируя между глубокими и периферическими сосудами. В зависимости от характера этих миграций выделяют периодичный (*W. bancrofti* var. *nocturna*) и субпериодичный (*W. bancrofti* var. *pacifica*) штаммы личинок. Микрофилярии периодичного штамма распространены в большинстве эндемичных стран Африки и Азии (включая Индию). Днем они находятся в капиллярах легких и почек, коронарных сосудах сердца и в крупных кровеносных сосудах, а ночью в соответствии с активностью членистоногих переносчиков мигрируют в периферический кровоток, где в значительных количествах циркулируют с 22:00 до 04:00 (отчего их называют «ночные микрофилярии»). Интересно то, что на периодичность микрофилярий могут влиять и особенности поведения человека. Показано, что при полном изменении режима сна с ночного на дневной вслед за ним микрофилярии также изменяют свою периодичность с ночи на день. Переносчиками и промежуточными хозяевами микрофилярий периодичного штамма являются самки различных комаров. В городах и пригородных районах в первую очередь таковыми являются представители рода *Culex* (*C. annulirostris*, *C. bitaeniorhynchus*, *C. quinquefasciatus* и *C. pipiens*). В сельских районах (особенно в Африке) — комары рода *Anopheles* (*A. arabinensis*, *A. bancroftii*, *A. farauti*, *A. funestus*, *A. gambiae*, *A. koliensis*, *A. melas*, *A. merus*, *A. punctulatus* и *A. wellcomei*). На севере Африки, в Австралии и на островах Океании — виды *Aedes* (*A. aegypti*, *A. aquasalis*, *A. bellator*, *A. cooki*, *A. darlingi*,

*A. kochi*, *A. polynesiensis*, *A. pseudoscutellaris*, *A. rotumae*, *A. scapularis* и *A. vigilax*). Для микрофилярий тихоокеанских штаммов (*W. bancrofti* var. *pacifica*), встречающихся на островах Океании, характерен субпериодический тип миграции, а в периферической крови в наибольшей концентрации они появляются в дневное время суток. При этом комары *Aedes* нападают на человека в любое время суток. Также циркуляцию паразита могут поддерживать комары родов *Mansonia* (*M. pseudotitillans*, *M. annulifera* и *M. uniformis*) и *Coquillettidia* (*C. juxtamansonia*). Подсчитано, что для комара инфицирующей дозой является 15 микрофилярий в капле крови, хотя известны случаи высочайшей микрофиляремии, когда их число в крови человека достигало 20 тыс. в 1 мл (рис. 6.66).



**Рис. 6.66.** Жизненный цикл *W. bancrofti*

Кусая больного человека, комар вместе с кровью засасывает микрофилярий. В течение 1–2 ч в желудке (средней кишке) комара они сбрасывают экзувий, внедряются в мальпигиевы сосуды и через их стенки проникают в гемоцель и мигрируют в грудные мышцы. Там в саркоплазме мышечных клеток в течение 2 дней они теряют подвижность и превращаются в «сигаровидные» личинки первого (L1) возраста длиной 0,124–0,250 мм, свернутые в тугую спираль. Затем они линяют и в течение 2–7 дней (в зависимости от температуры) превращаются в личинок второго (L2) возраста. При этом их размеры практически не изменяются. Через 10–11 сут они линяют еще раз и превращаются в

более крупных (1,5–2,0 мм) инвазивных личинок третьего (L3) возраста. Они устремляются в хоботок комара, при кровососании разрывают его стенку и со слюной попадают в область укуса. Следует отметить, что проникновение микрофилярий в организм промежуточного хозяина является для него серьезным «испытанием», так как при массивной инвазии множественные разрывы стенок мальпигиевых сосудов могут привести к его гибели. Относительно «безопасным» является проникновение 1–2 микрофилярий, и в этом случае цикл их развития нормально реализуется в организме комара без его гибели. Таким образом, большие с высокой микрофиляриемией в плане передачи заболевания являются менее опасными, поскольку в таких случаях комары не в состоянии выжить до развития в них инвазионных личинок третьего возраста.

Далее через ранку инвазивные микрофилярии проникают в капилляры кожи, отсюда в более крупные сосуды, кровоток и, наконец, попадают в лимфатическую систему. Там они линяют последний раз, превращаются в личинок четвертого (L4) предвзрослого возраста и в течение 4–18 мес — во взрослые особи. В организме человека они могут выживать до 10–15 лет (обычно 4–6 лет).

### **Патогенез поражений**

Обусловлен токсико-аллергическими реакциями, индуцированными метаболитами и продуктами распада паразитов, а также механическим воздействием взрослых гельминтов на стенки лимфатических сосудов и воспалительными реакциями, развивающимися вокруг них. В большинстве случаев большое значение имеют и присоединяющиеся инфекции. Изначально циркуляция личинок в кровотоке протекает бессимптомно, что обусловлено выделением иммуносупрессивных факторов. Позднее продукты распада погибших личинок, а также метаболиты взрослых самок, проявляющих сенсибилизирующую активность, приводят к развитию местных и общих аллергических и воспалительных реакций. Клинически они могут проявляться различными кожными высыпаниями, зудом, эозинофилией в периферической крови и пр. Взрослые особи *W. bancrofti* также способны выделять растворимые лимфангиогенные факторы, проявляющие иммуносупрессивную активность и вызывающие расширение стенок лимфатических узлов и сосудов без развития значимых воспалительных реакций. Их активность лежит в основе формирования субклинических форм лимфангиэктазии. Впоследствии расширение лимфатических сосудов приводит к дисфункции их клапанов и затруднению или невозможности оттока интерстициальной жидкости. В межклеточных пространствах стенок лимфатических сосудов накапливаются крупнодисперсные, осмотически высокоактивные белки и продукты белкового метаболизма. Количество белка (преимущественно альбуминов) в застойной лимфе может повышаться до 5–6%. Кроме того, в межклеточной ткани накапливаются кислые мукополисахариды, связывающиеся с белками при распаде коллагенового комплекса. Они являются пластическим материалом для развития соединительной ткани и необратимых морфологических изменений стенок лимфатических узлов и лимфатических сосудов.

Смерть взрослых червей приводит к накоплению продуктов распада и запуску иммунных и воспалительных реакций с высвобождением провоспалительных

тельных цитокинов: TNF  $\alpha$ , ИЛ-2, -6 и -8, растворимого рецептора TNF, эндотелина-1, макрофагальный белок воспаления-1 $\alpha$ , макрофагальный белок воспаления-1 $\beta$ , MCP-1, TARC, ИФН  $\gamma$ -индуцибельного белка и др., что способствует развитию острого филяриального лимфангита. В динамике заболевания хронические лимфангиты и аденолимфангиты приводят к формированию грубых рубцовых изменений стенок лимфатических узлов и лимфатических сосудов и сужению их просвета. Нередко лимфоток перекрывают клубки взрослых червей. Указанное в конце концов приводит к развитию элевантиаза. Выраженность патологического процесса во многом связана с локализацией паразитов, и наиболее часто морфологические изменения наблюдают в нижних конечностях и половых органах. Развитию и интенсивности воспалительных реакций в коже и подкожной клетчатке также способствуют вторичные бактериальные и грибковые инфекции, что увеличивает прогрессирование лимфедемы. Следует отметить, что в большинстве случаев (70%) паразитирование вухерерий может протекать бессимптомно, что возможно при низком реагировании организма зараженного на антигены гельминтов и при отсутствии нарушений лимфотока, вызываемых скоплениями гельминтов. Такие случаи выявляют при случайном обнаружении микрофилярий в периферической крови.

Подобно прочим филяриям, важное значение в жизнедеятельности вухерерий имеют бактерии *Wolbachia*. Антигенные субстанции вольбахий через взаимодействие с TLR-4 стимулируют высвобождение макрофагами большинства из вышеупомянутых провоспалительных цитокинов. Помимо обычной политики дискриминации мужской части популяции гельминтов, эти эндосимбиотические бактерии неким образом повышают уровень VEGF, нарушающих нормальную физиологию лимфатического эндотелия, внося этим вклад в развитие лимфангиэктазии. Во всяком случае показано, что на фоне терапии доксициклином, эффективным в отношении вольбахий, выявлено снижение изначально высоких уровней VEGF C и sVEGF R3 у больных вухерериозом, что привело к клиническому улучшению.

### **Клинические проявления**

Инкубационный период может растягиваться от 3 до 18 мес. Как правило, заболевание дебютирует в подростковом возрасте, часто в виде аденолимфангита с лихорадкой и отеком ног, рук или мошонки. Продолжительность этих первых эпизодов составляет в среднем 4–7 дней. В начальный период болезни возможно появление аллергической сыпи, чаще уртикарной, сопровождающейся зудом, развитие регионарных ангионевротических отеков. У 1% зараженных отмечают поражение легких по типу тропической легочной эозинофилии, обусловленное гиперчувствительностью к антигенам вухерерий. Клинически эта форма проявляется ночными приступами малопродуктивного кашля и бронхоспазмом. Рентгенологически выявляют усиление легочного рисунка, рассеянные милиарные инфильтраты, преимущественно локализованные в прикорневых областях. В периферической крови определяют гиперэозинофилию (до 20% и более). При отсутствии лечения в большинстве случаев легочные поражения заканчиваются формированием фиброза с гистиоцитарной инфильтрацией.

Практически у всех больных с клинически выраженными формами вухерериоза регистрируют регионарное воспаление лимфатических путей, обычно прогрессирующее ретроградно от подмышечных или паховых лимфатических узлов. Указанное отличает лимфатические филяриозы от острых лимфангиоаденитов бактериальной этиологии, при котором воспаление прогрессирует в направлении лимфатического узла от периферического участка кожи. Частота эпизодов аденолимфангитов в ранней стадии варьирует от 1–2 в год до нескольких за месяц.

Начальный период также может проявляться субфебрильной либо фебрильной и высокой фебрильной лихорадкой (так называемая филяриальная лихорадка) в сочетании с общемозговой симптоматикой (головные боли, бред, галлюцинации), не сопровождаемые местными изменениями. Дифференциальный диагноз с другими лихорадочными состояниями в этом случае крайне сложен.

При хронизации заболевания (в среднем через 2–7 лет от момента инфицирования) разворачивается полная клиническая картина. На первое место выходит поражение лимфатических путей с развитием клиники гранулематозных лимфангитов и лимфаденитов. Кожа над лимфатическими узлами становится гиперемированной, отечной, болезненной при пальпации, над лимфатическими сосудами — в виде красных полос, болезненных шнуровидных утолщений. Чаще наблюдают нарушения лимфотока в нижних конечностях и мошонке (фуникулит, орхит, эпидидимит, гидроцеле). Реже отмечают поражения верхних конечностей и брюшной полости, у женщин может развиваться лимфангит молочных желез.

Повторные эпизоды лимфангитов часто предшествуют развитию хронической патологии лимфатической системы, включающих лимфедему конечностей и хроническое обезображивание мужских половых органов, что типично для клиники вухерериоза и крайне редко встречается при прочих лимфатических филяриозах.

Со временем воспалительные реакции в сосудистой стенке в месте скопления взрослых вухерерий прогрессируют, приводя к развитию облитерирующего лимфангита. Облитерация может спровоцировать разрыв лимфатических сосудов и истечение лимфы в прилежащие ткани. Клиника зависит от места поражения: при повреждении лимфатических сосудов почек и мочевого пузыря развивается хилурия (моча становится молочно-белого цвета), при повреждении сосудов кишечника появляются признаки хилезной диареи, брюшины — хилезного асцита. Пропитывание лимфой тканей мошонки приводит к значительному увеличению ее размеров (лимфоскротум). Также возможно истечение лимфы под капсулу регионарного лимфатического узла и увеличение его размеров (лимфаденоцеле). Наиболее часто лимфаденоцеле наблюдают в паху, реже в подмышечной и эпитрохлеарной (район локтевых лимфатических узлов) областях.

У 10–12% больных обструктивная стадия хронического вухерериоза проявляется развитием слоновости. Размеры пораженных конечностей, половых органов, молочных желез могут увеличиваться в 2–3 раза и более. Описан случай, когда вес мошонки у больного достигал 102 кг. Со временем кожа над

пораженной слою кожей конечностью покрывается трофическими язвами, трещинами, папилломатозными бородавчатыми образованиями, участками гиперкератоза, очагами гиперпигментации и пр.

Хронический отек и нарушение лимфотока приводят к нарушениям резистентности ткани, что способствует присоединению вторичных инфекций с развитием абсцессов, склероза, а также к рубцовым изменениям кожи. Через поврежденные участки кожи и лимфатические сосуды бактерии и грибки могут проникать в кровяное русло и вызывать генерализованные инфекции и сепсис.

### **Диагностика**

Заболевание распознают на основании эпидемиологического анамнеза, клинических данных, результатов инструментальных и лабораторных методов исследований. Основным методом лабораторной диагностики, подтверждающим диагноз, является обнаружение микрофилярий при микроскопии нативного мазка или препарата толстой капли крови, окрашенных по Романовскому–Гимзе. При подозрении на заражение периодическим штаммом забор крови проводят ночью (в 22:00), при подозрении на субпериодический – в дневное время. При наличии хилурии проводят микроскопию мочи. Чувствительность выявления микрофиляриемии повышают с помощью фильтрации крови через поликарбонатные фильтры либо методом центрифугирования с 2% раствором Формалина\* в соотношении 1:10, что особо рекомендовано при развитии элевантиаза, когда личинок в крови немного. Также можно проводить постановку провокационного теста Маззотти. Для этого больной принимает 50 мг диэтилкарбамазина, а через час отбирают кровь из пальца и проводят поиск микрофилярий. При этом личинок можно и не обнаружить, но как положительный результат рассматривают повышение температуры тела, головную боль, проявление или усиление выраженности аллергических реакции (усиление кожного зуда, выраженную эозинофилию) вследствие массивного лизиса микрофилярий.

Тест Маззотти рекомендован для подтверждения манифестных форм заболевания, для выявления бессимптомных и субклинических форм в эндемичных зонах, а также для оценки эффективности лечения. При интенсивных инвазиях в связи с возможностью тяжелых аллергических реакций, осложняющих состояние больного, тест Маззотти не применяют.

Взрослые черви могут быть визуализированы с помощью ультразвуковой доплерографии.

Возможна постановка РСК с антигеном из *Dirofilaria immitis*, в начальном периоде инвазии чувствительность метода составляет около 94%. Но при развитии элевантиаза, реакция, как правило, отрицательная. Также можно проводить кожно-аллергические пробы с аллергенами *D. immitis*, дающий высокий процент положительных результатов на ранних стадиях болезни. Высокоспецифичными являются иммунохроматографический экспресс-тест для антигенов *W. bancrofti* и молекулярная диагностика с помощью ПЦР. В качестве альтернативы можно применять ИФА на обнаружение IgG<sub>1</sub> и IgG<sub>4</sub> к антигенам *W. bancrofti*.

Вухерериоз следует дифференцировать от туберкулеза лимфатических узлов, лимфолейкоза, инфекционного мононуклеоза, бубонной чумы и других филиариозов.

## Лечение

Проводят в стационаре, поскольку высока вероятность развития различных реакций в ответ на гибель паразитов (кожные аллергические высыпания, зуд, лихорадка, головная боль, головокружение, артралгия, миалгия, лимфаденит, гепатоспленомегалия и пр.). Препаратами выбора являются ивермектин и диэтилкарбамазин, эффективные в отношении микрофилярий, которые погибают в первые дни лечения. Взрослые особи более устойчивы к действию этих лекарственных средств и погибают частично в течение 2–3 нед. В связи с этим по клиническим показаниям возможно назначение повторных курсов. При хорошей переносимости диэтилкарбамазин назначают в дозе 300 мг в сутки в 3 приема курсом 10 дней. Проводят 3–5 курсов с перерывами в 10–12 дней. При лечении тропической легочной эозинофилии курс продлевают до 21 сут. Детям диэтилкарбамазин назначают в дозе 2 мг/кг 3 раза в сутки курсом 10–14 дней. Также эффективно сочетанное применение албендазола (400 мг) с ивермектином либо диэтилкарбамазином. Эффективность антипаразитарных препаратов повышается при одновременном назначении доксициклина (200 мг/сут в течение 4–6 нед), активного в отношении эндосимбионта *Wolbachia*, что, по данным исследователей, приводит к гибели более 85% взрослых червей.

Симптоматическая терапия направлена на предотвращение или уменьшение выраженности аллергических реакций (антигистаминные препараты). Для борьбы с отеками назначают глюкокортикоиды. При развитии элевантиаза применяют эластичный бандаж. Также широко проводят хирургическое лечение с иссечением пораженных тканей в сочетании с последующей кожной пластикой.

## Профилактика

Для предупреждения инвазий разработаны меры первичной, вторичной и третичной профилактики. Первичная профилактика включает меры по уничтожению переносчиков, индивидуальную защиту от укуса комаров (применение репеллентов). Вторичная профилактика предусматривает ежегодное массовое применение этиотропных лекарственных препаратов.

Согласно рекомендации ВОЗ, схема терапии зависит от присутствия/отсутствия других эндемичных филяриозов:

- только албендазол (400 мг), дважды в год для районов с эндемичным лоаозом;
- ивермектин (200 мкг/кг) в комбинации с албендазолом (400 мг) в странах, где регистрируют онхоцеркоз;
- диэтилкарбамазина цитрат (6 мг/кг) в комбинации с албендазолом (400 мг) в странах, где онхоцеркоз не регистрируют.

Отмечено, что сочетание всех трех препаратов может надежно элиминировать микрофилярии из кровотока и лимфотока за несколько недель, в то время как при применении обычной комбинации из двух препаратов на это требуется несколько лет.

Результативность химиопрофилактики зависит от эффективности схемы и охвата (доли всего населения, получающей препараты). Двухкомпонентная схема прерывает цикл передачи гельминтов при ежегодном повторении в течение 4–6 лет и обеспечении эффективного охвата всего населения, подвер-

женного риска. На некоторых территориях для прерывания цикла передачи инфекции используют также соль, обогащенную диэтилкарбамазином.

Важнейшим превентивным фактором является выявление и лечение больных вухерериозом. Предполагают, что широкое использование антибиотиков тетрациклинового ряда, активных в отношении бактерий *Wolbachia*, может дать дополнительное преимущество в профилактике нитчатых нематодозов, поскольку вольбахии оказывают значимое влияние на репродуктивную продолжительность жизни взрослых червей.

#### 6.17.5. *Brugia malayi* (нитчатка малайская)



#### 6.17.6. Прочие представители рода *Brugia*, способные инвазировать человека



#### 6.17.7. *Onchocerca volvulus* (возбудитель «речной слепоты»)

В 1874 г., во время стационарной стоянки в Кейп-Кост на Золотом Берегу (Гана) корабля Его Величества «Ловец», корабельный хирург Джон О'Нил заинтересовался природой кожного заболевания «кро-кро» (сraw-craw), напоминавшего чесотку, от которого страдали аборигены этой части западного побережья Африки. Микроскопия содержимого пустул и везикул, покрывающих кожу пациентов, выявила лишь лейкоциты, но при исследовании папул он обнаружил мелкие нитевидные организмы, которые справедливо посчитал источником болезни. Годом позже аналогичные организмы в коже больного негра обнаружил доктор А. да Сильва Аруйо в Байе (Бразилия), назвавший обнаруженных паразитов *Filaria dermatemica*. Обнаружение же взрослых особей гельминта было довольно необычным. В 1890 г. неизвестный немецкий доктор, работающий на Золотом Берегу, вскрыл две довольно большие поверхностные опухоли у одного из местных жителей. При исследовании их содержимого он обнаружил клубки червей, которых было практически невозможно отделить друг от друга. При этом размеры червей были очень разными — от 6 до 50 см. Доктор отослал их для идентификации Р. Лейкарту. Последний не опубликовал информацию об этой находке, но приватно сообщил о ней П. Мэнсону, который, со ссылками на Лейкарта, дал описание

взрослых червей и их личинок в главе о кожных тропических болезнях в книге Э. Дэвидсона «Гигиена и болезни жаркого климата» (1893). В ней Мэнсон назвал гельминта *Filaria volvulus*. Последнее было явно ошибкой транскрипции *volvulus* (от лат. *volvo, volvere* — «вращаться, сматываться»). В 1910 г. А. Райе и А. Анри реклассифицировали гельминтов в составе рода *Onchocerca* [от греч. *ὄγκος* (*ónkos* — «колючка») + *κέρκος* (*kerkos, cerkos* — «хвост»)], созданного К. Дизингом в 1841 г.

Онхоцеркоз — хронически протекающий филяриатоз, характеризующий преимущественным поражением кожи, подкожной клетчатки и, что наиболее опасно, глаз, отчего заболевание также известно как «речная слепота». Заболевание распространено главным образом в тропических районах, и более 99% инвазированных проживают в 31 африканской стране к югу от Сахары. Не менее 13 очагов онхоцеркоза также имеется в Латинской Америке. Также отдельные случаи зафиксированы в Йемене. В рамках Программы по борьбе с онхоцеркозом с 1974 по 2002 г. онхоцеркоз был взят под контроль, и 40 млн человек были излечены, у 600 тыс. была предотвращена потеря зрения. В севооборот были возвращены 25 млн гектаров заброшенных пахотных земель, что позволило накормить 17 млн человек в год. В 2013 г. ВОЗ опубликовала официальное письмо, подтверждающее, что в Колумбии ликвидировали онхоцеркоз, и она стала первой страной в мире, освободившейся от угрозы этого заболевания. В 2014 г. таковым стал Эквадор, в 2015 — Мексика, а в 2016 г. — Гватемала. В 2016 г. в странах Африки более 129 млн человек получили специфическое лечение (примерно 65,3% глобального охвата). Тем не менее онхоцеркоз остается второй, после трахомы, основной причиной потери зрения в мире. Подсчитано, что, невзирая на предпринимаемые усилия, около 90 млн африканцев пребывают в эндемичных зонах, 30 млн из них реально могут стать жертвами онхоцеркоза и около 1 млн потеряют зрение. Об уровне распространенности заболевания в эндемичных районах Африки говорит и такой факт, что ВОЗ определяет как низкую эндемичность наличие микрофилярий в коже у 33% обследованных, как среднюю — у 34–66% и высокую — при обнаружении микрофилярий у 67% обследованных и более.

Основным хозяином гельминта является человек, кроме того, инвазиям *O. volvulus* также подвержены шимпанзе и гориллы. Другие виды рода *Onchocerca* являются паразитами домашних животных, 8 видов инвазируют крупный рогатый скот, 2 вида — лошадей. Не исключено, что некоторые из них способны спорадически заражать и человека. В частности, в 1965 г. подобный гельминт (предположительно, *O. gutturosa*) был обнаружен в подколенной опухоли молодой жительницы Швейцарии. В том же году неидентифицированный вид был извлечен из конъюнктивы и роговицы девочки в Крыму. А в 1973 г. один из видов *Onchocerca* был извлечен из опухолей запястья у жительниц провинции Онтарио (Канада) и в Иллинойсе (США).

Взрослые особи *O. volvulus* представлены нитевидными нематодами кремово-белого цвета. Тело гельминтов утончается к концам и там округло заканчивается. Кутикула имеет хорошо выраженную поперечную исчерченность и кольцевые утолщения. У самцов кутикула более тонкая, а исчерченность выражена несколько меньше. Губы и ротовая капсула отсутствуют. Ротовое отвер-

стие окружают 8 сосочков-папилл, расположенных в 2 ряда. С обеих латеральных сторон головного отдела расположены 2 более крупных сосочка. Самки довольно крупные и достигают 190–500 мм в длину и 0,3–0,4 мм в ширину. Половая система самки трубковидная, дидельфная. Вульва расположена на границе первой и второй трети тела, сразу за окончанием пищевода. Самцы значительно меньше, их размеры составляют 20–40 мм в длину и 0,2 мм в ширину. Хвостовой конец загнут вентрально и снабжен 4 парами преанальных и 6–8 парами постанальных сенсорных папилл. Половая система монодельфная.



**Рис. 6.68.** Микрофилярия *O. volvulus*

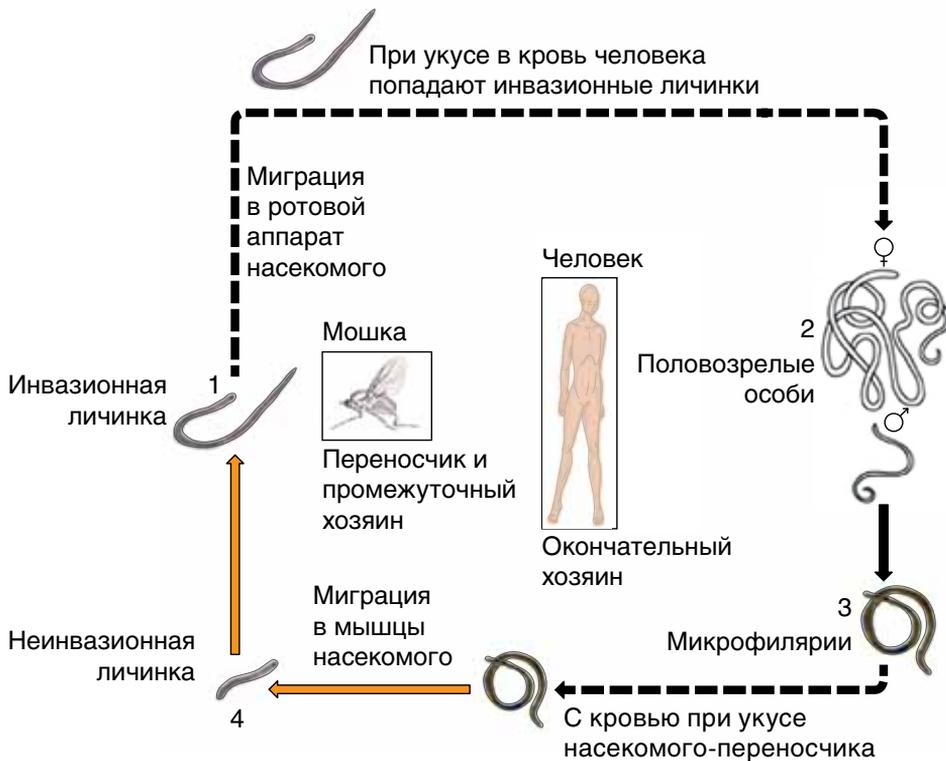
Размеры микрофилярий варьируют в пределах 0,15–0,35 мм в длину и 0,05–0,09 мм в ширину. Их отличает немного сплюснутый, лопатовидный головной конец и заостренный и изогнутый на конце крючком хвост. Экзувий и нуклеи в хвосте отсутствуют (рис. 6.68).

Микрофилярии способны активно перемещаться и выходить из онхоцерком, мигрируя не только в прилежащие ткани, но в соединительные ткани и кожные по-

кровы, глаза, реже в лимфатические узлы. В случае тяжелых инвазий их можно обнаружить в глазах, в моче, крови и даже в слюне. Продолжительность жизни микрофилярий в организме основного хозяина составляет 6–30 мес (обычно до 2 лет).

Промежуточными хозяевами и переносчиками *O. volvulus* являются самки различных видов мошек рода *Simulium*. В Южной и Мезоамерике таковыми выступают *S. ochraceum*, *S. callidum* и *S. metallicum* (предположительно, определенную роль могут играть и другие виды). В Африке основное значение имеет *S. damnosum*, несколько меньше — *S. neaveia*. Мошки предпочитают обитать по берегам быстротекущих рек и ручьев, так как для развития их личинкам требуется хорошо аэрированная вода, поэтому численность переносчиков наиболее высока во влажный сезон. Самки мошек чаще нападают на свои жертвы утром и вечером, а в жаркие часы предпочитают скрываться в прибрежной растительности. В жилые помещения они обычно не залетают. В плане риска инвазий более опасны западноафриканские саванные очаги бассейна реки Вольта в Гане, где зараженность мошек может достигать 6%. В Новом Свете очаги онхоцеркоза не столь интенсивны и относительно немногочисленны. Они расположены в холмистых районах на высоте 600–1200 м над уровнем моря и чаще всего ассоциированы с кофейными плантациями (рис. 6.69).

После кровососания больного человека или примата микрофилярии с кровью попадают в кишечник мошки и через мальпигиевы сосуды проникают в гемоцель, откуда мигрируют в грудные мышцы. Там они в течение 1–2 нед дважды линяют и превращаются в инвазивных личинок третьего (L3) возраста, которые затем мигрируют в подглоточник (гипофаринкс) насекомого. При очередном кормлении микрофилярии разрывают нижнюю губу мошки и попадают на кожу с каплями слюны. У мошек сравнительно мощный режуще-сосущий



**Рис. 6.69.** Жизненный цикл *O. volvulus*

ротовой аппарат, повреждающий ткани и оставляющий после укусов воспаленные ранки, куда и проникают микрофилярии. В подкожной клетчатке основного хозяина они снова линяют, превращаясь в личинок предвзрослого (L4) возраста, и в течение 12–18 мес превращаются во взрослых червей. В организме человека взрослые черви могут перемещаться по тканям хозяина со скоростью 1 см/мин, но обитают преимущественно в лимфатических сосудах и соединительной ткани кожи, а также под мышечными апоневрозами. Первая генерация микрофилярий появляется через 10–15 мес после заражения, а оплодотворенные самки могут отрождать до 1000–1500 микрофилярий в сутки, сохраняя плодовитость на протяжении 9–10 лет. Микрофилярии скапливаются в эпидермисе кожи, средах глаза, лимфатических узлах. Продолжительность жизни микрофилярий составляет от 6 до 30 мес. Взрослые особи живут 10–15 лет.

### Патогенез поражений

Основу патогенеза составляют сенсибилизация и интоксикация организма человека метаболитами гельминтов (преимущественно микрофилярий), повреждение тканей и воспалительные реакции, развивающиеся в ответ на инвазию. Важную роль в патогенезе заболевания играют иммунные реакции на антигенные субстанции бактерий рода *Wolbachia*. От места отрождения микрофилярии мигрируют в соединительную ткань, кожу, лимфатические узлы, гла-

за. Ответная реакция организма хозяина проявляется появлением высыпаний на коже, сопровождаемых выраженным зудом, лимфаденопатией паховых или подмышечных узлов. В ходе воспалительного ответа и развивающихся иммунных реакций жизнедеятельность микрофилярий угнетается, и часть из них погибает. В то же время образующиеся иммунные комплексы, депонирующиеся в лимфатических узлах, провоцируют развитие обструктивного лимфаденита и последующего фиброза. Морфологические изменения стенок лимфатических сосудов и лимфатических узлов также обуславливают протеазы, выделяемые личинками, и, опосредованно, липополисахариды вольбахий, активирующие VEGF, нарушающие нормальные функции лимфатического эндотелия. Со временем в результате хронического воспаления и развития реакций гиперчувствительности замедленного типа наблюдают развитие стойкого дерматита, внутрикожные отеки, прогрессирующую потерю эластических волокон, гипертрофию эпидермиса и пахидермию (утолщенная морщинистая кожа) с явлениями атрофии. У больных, проживающих в Африке, можно наблюдать депигментацию кожи, напоминающую проказу, тогда как гиперпигментация распространена среди зараженных в Йемене.

Вокруг взрослых червей формируется фиброзная соединительнотканная капсула, окруженная инфильтратами, образованными эозинофилами, лимфоцитами, нейтрофилами и гигантскими клетками. В результате образуются плотные, подвижные, редко болезненные узлы, постепенно увеличивающиеся в размерах от горошины до голубиного яйца. В таких узлах, или онхоцеркомах, могут находиться несколько самок и самцов, соединившихся в клубок. Онхоцеркомы могут располагаться под кожей, вблизи мышц и суставов, но чаще над костными выступами. В Латинской Америке они дислоцируются главным образом на верхней части тела: на голове (затылочная и височная области), шее, в подмышечной впадине, на ребрах, около позвоночника (болезнь Роблеса). В Африке узелки чаще локализованы в нижней части тела, особенно в области паха, а также около коленного или тазобедренного суставов. В Йемене и Северном Судане, где заболевание известно под названием «свада», поражения чаще расположены только на нижних конечностях.

При заносе микрофилярий в глаза появляются симптомы хронического конъюнктивита; в месте перехода роговицы в склеру образуется валик гиперемизированной конъюнктивы толщиной 2–3 мм. Важный вклад в развитие воспалительного ответа также вносят аутоиммунные реакции, развивающиеся в результате нарушения сосудисто-тканевого барьера и высвобождения физиологически изолированных антигенов тканей глаза. При гибели личинок (в том числе после химиотерапии) в роговице появляются отдельные области помутнения в виде серо-белых пятен (точечный кератит). Постепенно поражения распространяются от периферии к центру роговицы, вызывая стойкое ее помутнение. Характерно развитие паннуса (поверхностный диффузный кератит) треугольной формы с основанием, расположенным на периферии и вершиной у центра зрачка. Обычно радужная оболочка депигментируется и атрофируется. В передней камере глаза выявляют экссудат коричневого цвета. В конечном итоге к склерозирующему кератиту присоединяются склероз кровеносных сосудов, атрофия сетчатки и зрительного нерва, приводящая к необратимой потере зрения.

### Клинические проявления

Продолжительность инкубационного периода составляет в среднем около 12 мес, но он может удлиняться до 1,5–2 лет и более. У зараженных лиц, не относящихся к коренному населению эндемичных районов, первые симптомы могут появиться уже через 1,5–2 мес. Ранние стадии болезни характеризуются преимущественно кожными поражениями по типу диффузного папулезного дерматита, которые обусловлены поступлением в ткани аллергенов микрофилярий при их линьке. Основным симптомом является постоянный зуд, усиливающийся в ночное время, что приводит к нарушениям сна и снижению трудоспособности («филяриозная чесотка»). Он особенно интенсивен в области бедер и голеней. Папулы трансформируются в везикулы и пустулы, которые со временем превращаются в медленно заживающие язвы. Их появление, а также расчесы воспаленных участков, способствует присоединению вторичных бактериальных и грибковых инфекций с образованием отеков и изъязвлений, приводящих к рубцеванию. В Латинской Америке у больных моложе 20 лет дерматит, протекающий по типу рецидивирующего рожистого воспаления, известен как «приморская рожа» (*erisipela de la costa*). Характерно появление на коже головы, шеи, груди и верхних конечностей темно-бордовых уплотненных и отечных участков кожи, отеков подкожно-жировой клетчатки, сопровождаемых выраженным зудом и общей температурной реакцией (до 38–40 °С) с исходом в грубые рубцовые деформации. Характерно увеличение ушных раковин, иногда они загибаются кпереди. Довольно типичны отеки век, светобоязнь, конъюнктивиты и явления общей интоксикации. Для этой формы также характерны появление небольших серо-белых пятен в поверхностных слоях роговицы, фотофобия, слезотечение, блефароспазм.

На фоне периодических обострений длительностью от нескольких дней до нескольких недель кожа пораженных участков становится отечной, утолщается и покрывается тонкими морщинками, приобретая сходство с коркой лимона. Ранним признаком онхоцеркоза также является гиперпигментация кожи. Как правило, очаги имеют неправильные очертания, напоминая географическую карту, и обычно располагаются на шее и спине. Для хронического течения заболевания характерны поражения кожи по типу лихенизации. У части больных наблюдают прогрессирующую гипертрофию кожи с потерей ее эластичности («кожа слона») либо явления ксеродермы, проявляющейся сухостью и шелушением кожи, приобретающей на пораженных участках мозаичный рисунок («кожа ящерицы»). Со временем формируется стойкая пятнистая депигментация кожи («кожа леопарда»), наиболее часто отмечаемая на нижних конечностях, в паху, на половых органах и в подмышечной областях. Пятна имеют диаметр от нескольких миллиметров до нескольких сантиметров. При хроническом течении часто развиваются паховые и бедренные грыжи. Нередко у мужчин наблюдают псевдоаденокисты, похожие на большие висячие мешки, содержащие подкожные ткани и лимфатические узлы, также известные как «висячий пах» или «висячая подмышка». У женщин за счет увеличения и растяжения тканей большие половые губы выглядят как свисающие складки кожи, из-за чего получили название «готтентотский передник». Следует отметить, что женщинам кой-коин (более корректное название — «готтенто-

тов»), проживающим на юге Африке, онхоцеркоз не досаждают. Основанием для этого определения послужила их генетически детерминированная особенность — непомерно развитые малые половые губы (до 15–18 см), свисающие наподобие фартука перед промежностью. Нарушения лимфотока проявляются лимфостазом и лимфатическими отеками кожи. При этом лимфатические узлы увеличены, уплотнены и безболезненны. Возможно развитие лимфангита, лимфаденита, в редких случаях — орхита и водянки яичек.

Как было указано выше, у большинства больных онхоцеркозом образуются онхоцеркомы, но нередко у лиц, заразившихся при посещении эндемичных районов, даже при длительном течении болезни (более 5 лет), образования онхоцерком не происходит, а гельминтов нередко находят свободно лежащими в подкожной клетчатке.

Клинически офтальмопатология при инвазии *O. volvulus* может проявляться патологическими процессами в задней или передней камерах глаза. Поражение задних отделов характеризуется развитием атрофии пигментного эпителия сетчатки и субретинального фиброза. При миграции микрофилярий в передние отделы глаза образуются участки помутнения роговицы. Наиболее распространенным вариантом поражения является горизонтальный точечный кератит, вызванный реакцией ткани роговицы на антигены микрофилярий. Изначально кератит заметно не влияет на остроту зрения. При прогрессировании процесса развиваются дегенеративные изменения в роговице, образуются эпителиальные кисты, ксероз и кератомалации. В хрусталике глаза возможны вторичные изменения дегенеративного типа, связанные с экссудацией фибрина и лейкоцитов в переднюю камеру глаза. Образующиеся в результате воспалительной реакции вокруг гибнущих личинок спайки (синехии) приводят к грушевидной эктопии зрачка, развитию вторичной глаукомы, помутнению и смещению хрусталика. При проникновении микрофилярий в стекловидное тело развиваются нарушения зрения (мельтешение «мушек» либо мелькание «языков пламени»), появляются светобоязнь и слезотечение. К тяжелым глазным осложнениям относят катаракту, глаукому, хориоретинит и атрофию зрительного нерва. Все эти процессы могут привести к необратимой потере зрения, давшей название болезни — «речная слепота».

### **Диагностика**

Наличие фиброзных узлов под кожей, поражение органов зрения в сочетании с данными анамнеза (пребывание в эндемичных районах) должно навести специалиста на мысль о вероятности заражения онхоцеркозом. К сожалению, распознавание завозных случаев онхоцеркоза часто устанавливается со значительным запозданием. В частности, до настоящего времени в РФ период от возвращения инвазированных из эндемичных регионов до постановки диагноза онхоцеркоза составляет в среднем 30 мес. Следует помнить, что при онхоцеркозе обнаружить в периферической крови микрофилярии довольно трудно. Можно воспользоваться методами концентрации, центрифугированием крови, лизированной 2% раствором Формалина\*, с последующей микроскопией мазков осадка, окрашенных по Романовскому–Гимзе, либо использовать поликарбонатные фильтры с размером пор 3–5 мкм. На более поздних сроках личинки можно обнаружить в биоптатах тонкого слоя кожи. Для этого над пораженной

поверхностью тонкой иглой приподнимают небольшой участок кожи, быстро отрезают острой бритвой или скальпелем кусочек длиной около 3 мм и инкубируют в течение 30 мин в капле теплого изотонического раствора натрия хлорида. Микрофилярии выявляют инверсионным микроскопированием при малом увеличении. Видовую принадлежность определяют в мазках, окрашенных по Романовскому–Гимзе. Метод обычно не эффективен на ранних стадиях, так как требуется в среднем 1,5 года до достижения самкой половой зрелости и отрождения ею микрофилярий в количестве, достаточном для микроскопии. Взрослых паразитов можно обнаружить в удаленных и вскрытых онхоцеркомах.

При глазной форме онхоцеркоза погибшие микрофилярии могут быть выявлены в роговице и передней камере с помощью щелевой лампы либо с помощью офтальмоскопа в сетчатке.

При отрицательных результатах исследований, направленных на обнаружение микрофилярий, применяют тест Маззотти. При положительном результате после приема 50 мг диэтилкарбамазина цитрата внутрь в течение 24–36 ч проявляются кожные аллергические реакции (зуд, эритема, высыпания, отеки). Также типичны инъекция сосудов склер, лихорадочные состояния, головная боль, миалгии, тахикардия, кашель и одышка. При интенсивной инвазии, а также у лиц с гиперреактивностью к аллергенам *O. volvulus* эти реакции могут начать проявляться уже через 10–20 мин. Затем можно повторно провести забор биоптата и исследовать его с большей вероятностью обнаружения микрофилярий. Даже при отсутствии находок личинок проявление или усиление выраженности аллергических реакций, вызванных массивным лизисом микрофилярий, рассматривают как положительный результат. Тест Маззотти рекомендован для подтверждения манифестных форм заболевания, для выявления бессимптомных и субклинических форм в эндемичных зонах, а также для оценки эффективности лечения. При массивных инвазиях в связи с возможностью тяжелых аллергических реакций, осложняющих состояние больного, тест Маззотти не применяют.

Серологические методы диагностики не нашли широкого применения вследствие их низкой специфичности. Определенные перспективы имеет твердофазный ИФА с набором рекомбинантных антигенов. Основным его недостатком является относительно невысокая чувствительность (возможность перекрестных реакций) и невозможность определить сроки инфицирования, так как антитела циркулируют в крови длительное время после перенесенной инфекции. Другим методом выступает обнаружение ДНК паразитов в кожных биоптатах, основанное на амплификации определенных последовательностей ДНК микрофилярий с использованием ПЦР. Его практическое применение ограничивает труднодоступность коммерческих праймеров.

Кожные поражения при онхоцеркозе следует отличать от проказы, микозов кожи, гиповитаминозов А и В, а также от других филяриозов.

### **Лечение**

Препаратом выбора выступает ивермектин, назначаемый однократно внутрь в дозировке 0,15–0,2 мг/кг. Лечение повторяют каждые 6–12 мес. Однократная доза ивермектина эффективно убивает микрофилярии и парали-

зует нематоду. По-видимому, он также усиливает иммунный ответ макроорганизма против *O. volvulus*. Ивермектин обладает недостаточным макрофилярицидным действием (он не убивает взрослых самок червей, но кумулятивные дозы снижают их плодовитость). Через год после получения лечения ивермектином микрофиляриальная плотность кожи восстанавливается как минимум на 20% от уровня перед предыдущим лечением. Это требует повторных курсов терапии как минимум в течение жизни взрослого червя (от 10 до 14 лет). Такое длительное лечение, как правило, не проводят. Критериями излечения считают прекращение зуда и отсутствие микрофилярий в биоптатах кожи или при офтальмологическом обследовании.

Современные схемы лечения онхоцеркоза включают ежедневный прием одной дозы ивермектина (0,15 мг/кг) в течение 1 нед и доксициклина по 100 мг внутрь 1–2 раза в день в течение 6 нед; затем продолжают прием ивермектина с интервалом 1 год, как указано выше.

Некоторые эксперты рекомендуют назначение разовых доз ивермектина 150 мкг/кг каждые 3 мес, что связано с наличием свидетельств снижения частоты реакций после лечения (например, отека, зуда и боли в спине) с течением времени по сравнению с ежегодным введением дозы. Считают, что это связано с высвобождением большого объема антигенных и сенсибилизирующих продуктов, высвобождаемых массово отмирающими микрофиляриями на фоне более частых курсов приема препарата.

Показано, что высокие дозы ивермектина (800 мкг/кг) не более эффективны, чем введение дозы 150 мкг/кг, а высокие дозы могут быть токсичными и усиливать побочные реакции.

В настоящее время стараются избегать назначения диэтилкарбамазина цитрата, поскольку он может вызывать развитие тяжелых аллергических реакций с повреждением кожи и глаз, а также сердечно-сосудистой недостаточности. Тем не менее при слабой или умеренной сенсибилизации для уничтожения микрофилярий можно рассматривать возможность его применения в первый день в разовой дозе 0,5–1 мг/кг, в последующие 7 дней — по 2–3 мг/кг 3 раза в сутки. В настоящее время единственным препаратом, уничтожающим взрослых червей, является сурамин натрия (антрипол<sup>®</sup>, байер 205<sup>®</sup>, моранил<sup>®</sup>, германин<sup>®</sup>), но его токсичность и неудобство использования (необходимость внутривенных вливаний 10 мл 10% свежеприготовленного раствора дважды в день в течение нескольких недель) практически исключают его клиническое применение для лечения онхоцеркоза. Схемы сочетанного применения ивермектина и албендазола, к сожалению, не показали высокой эффективности. Предложено новое многообещающее лекарственное средство моксидектин, которое обладает значительной антифиляридной активностью в исследованиях на животных, безопасное для применения на людях и уже прошло испытания II фазы.

Одновременно с этиотропной терапией показано назначение антигистаминных препаратов, глюкокортикоидов и других десенсибилизирующих препаратов, так как массовый распад микрофилярий часто приводит к обострению аллергических реакций и поражений глаз. Онхоцеркомы обычно иссекают хирургически.

### Профилактика

Основной стратегией по ликвидации онхоцеркоза в Африке является лечение ивермектином на уровне отдельных сообществ и племенных групп, а в Латинской Америке дважды год проводят крупномасштабные кампании применения препарата. Лицам, временно пребывающим в районах, эндемичным по онхоцеркозу, рекомендована химиопрофилактика ивермектином по 0,2 мг/кг внутрь 1 раз в 6 мес.

В качестве основного мероприятия для предупреждения инвазий и уменьшения интенсивности очагов онхоцеркоза проводят уничтожение личинок мошек в местах выплода с помощью инсектицидов (ларвицидов). Личинки высокочувствительны к водорастворимым инсектицидам и погибают даже при их концентрациях 0,05–0,1 мг/л, что во много раз ниже допустимых санитарных норм. Обработка воды в течение 20–30 мин приводит к гибели личинок на протяжении более 200 км вниз по течению от места их внесения. Обработку следует повторять еженедельно. Несмотря на то что мошки неспособны прокусить любую ткань, они могут проникать в любые отверстия между одеждой и кожей, поэтому необходимо обрабатывать одежду репеллентами (правда, мошки значительно менее чувствительны к обычным репеллентам, чем другие кровососущие двукрылые).

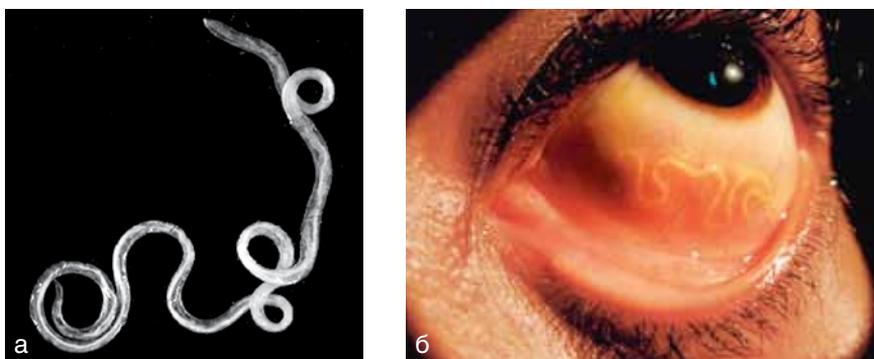
### 6.17.8. *Loa loa* (африканский глазной червь)

Принимая во внимание размеры взрослых особей гельминта и его способность передвигаться в тканях, прилежащих к конъюнктиве, можно полагать, что он был известен аборигенам с очень давних времен. Вопрос же о том, кто из европейцев первым увидел и описал его, остается предметом дискуссий. В 1778 г. военно-морской хирург Ж. Гюйон наблюдал случаи лоаоза среди рабов, доставленных из Африки в Вест-Индию. Изучив все имевшиеся на то время источники, он установил, что гравюра, изображающая процесс извлечения гельминта из глаза, впервые была сделана Йоханом де Бри (1598) и опубликована во втором томе *Collectiones peregrinationum in Indiam orientalem et occidentalem* («Путевые заметки о Восточной и Западной Индии»), частично включающего наблюдения голландца Яна Гюйгена ван Линсхотена. Но позднее было доказано, что ни в этих регионах Индии, ни на берегах Персидского залива лоаоз не встречается. Первое и бесспорное упоминание гельминта принадлежит хирургу М. Монжену (1770), обнаружившему его в глазу чернокожей невольницы в Санто-Доминго (Гаити). Несмотря на то что и до и после многие хирурги наблюдали и даже делали записи об обнаружении червей в глазу, более или менее приемлемая информация об их морфологии отсутствовала до 1895 г., когда офтальмолог Дуглас Аргайл Робертсон в соавторстве с Патриком Мэнсоном сделал детальное описание строения самок и самцов этих гельминтов. До этого Мэнсон впервые обнаружил микрофилярий гельминта во время исследования мазков крови одного из пациентов доктора С. Маккензи, лечившего его от конголезской сонной болезни (1890). Позднее Д. Аргайл Робертсон установил связь между «калабарским отеком» — безболезненными опухолями, сопровождающимися зудом и жжением, которые периодически появляются

ся на тыльной поверхности кистей рук, запястьях и других открытых частях тела, с инвазиями этого паразита (1895). Следует отметить, что еще в 1845 г. Ф. Дюжарден классифицировал их в составе рода *Filaria* под названием *Filaria oculi humani*. Позднее гельминтов также предлагали называть *F. lacrymalis*, *F. subconjunctivalis* и др. Один из пионеров изучения гельминта, Ж. Гюйон, во время плаваний у берегов Анголы (1777), узнал, что у аборигенов, страдающих от этой напасти, паразит назван «лоа» — «червь». Это название использовал Т. Коббольд, назвав гельминта *Dracunculus loa*, однако многие специалисты отрицали его сходство с риштой и считали гельминта филарией. Точку в их спорах поставили А. Кастеллани и А.Д. Чамберс (1913), классифицировавшие червя как *Loa loa*.

Окончательным хозяином гельминта является человек. Лоаоз распространен в зоне дождевых тропических лесов Центральной и Западной Африки, расположенной между Бенином на западе, Угандой на востоке и Замбией на юге. На севере он ограничен десятой параллелью. Всего эндемичными по лоаозу признаны 11 стран (Ангола, Камерун, Конго, Демократическая Республика Конго, Центрально-Африканская Республика, Экваториальная Гвинея, Нигерия, Чад, Габон, Судан, Эфиопия). Также спорадические случаи регистрируют в большинстве регионов восточной части южных склонов Гималаев в Индии, что связывают с проникновением и распространением в них переносчиков микрофиларий. Следует отметить, что завозные случаи отмечены в США, Канаде, в некоторых европейских странах, а также в РФ. По данным разных авторов заболеванием страдают от 3 до 13 млн человек, а риск развития поражения глаз варьирует в пределах 20–40%.

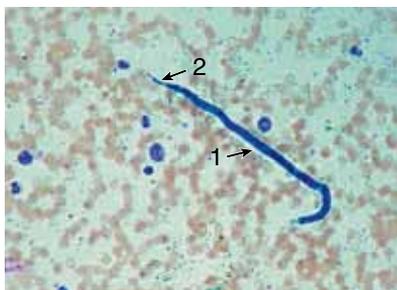
Взрослые особи *Loa loa* представлены небольшими белыми или пепельно-серыми полупрозрачными червями. Размеры самок составляют 40–70 мм в длину и 0,5 мм в ширину; самцов — 30–34 мм в длину и 0,35–0,43 мм в ширину (рис. 6.70).



**Рис. 6.70.** Взрослая особь *Loa loa* (а). Червь в нижней субконъюнктивной части глаза (б)

В передней части тела кутикула самцов покрыта множеством мелких округлых выростов, напоминающих бородавки. У самок они менее выражены либо вообще отсутствуют. Половая система самок дидельфная, трубковидная. Вульва расположена в конце первой трети тела. Хвост самки закруглен и снаб-

жен двумя преанальными папиллами. Половая система самцов монодельфная, спикулы неравной длины, бурса отсутствует. Хвост заострен и загнут вентрально. В хвостовом конце расположены несколько пар пре- и постанальных папилл. Взрослые гельминты живут между слоями соединительной ткани (например, связок, сухожилий) под кожей, подкожной клетчатке, под конъюнктивой глаза, между мышцами и фасциями и серозными оболочками различных органов человека. После спаривания самки могут отрождать тысячи микрофилярий 0,25–0,30 мм длиной и 0,006–0,008 мм шириной в день. Снаружи они покрыты экзувием, плохо окрашиваемым по Романовскому–Гимзе. Головной конец плоский и закругленный, хвост короткий и заостренный, все тело заполнено ядрами. Отличительной их особенностью является то, что в хвостовом отделе 5–6 нуклей продолжают ядерную колонку в виде сплошной линии, без выраженных промежутков между ними, и доходящую до кончика хвоста (рис. 6.71).



**Рис. 6.71.** Микрофилярия *Loa loa*: 1 — экзувий; 2 — нуклеи, переходящие в кончик хвоста, что является отличительной особенностью микрофилярий *Loa loa*

По лимфатическим и кровяным сосудам микрофилярии достигают легочных капилляров, где могут сохраняться длительное время. Через несколько недель из легких начинают периодически мигрировать в периферический кровоток. Обычно микрофилярии можно обнаружить в крови через 5 мес и более после заражения *Loa loa*. Обычно это происходит в середине дня, около полудня (дневная периодичность), что обусловлено временем активностью переносчика. Переносчиками и промежуточными хозяевами являются самки слепней-пестряков рода *Chrysops* — *C. silacea* и *C. dimidiata*, обитающие преимущественно в лесистых и болотистых местностях. При кровососании микрофилярии попадают в желудок (среднюю кишку) насекомого, где сбрасывают экзувий и через мальпигиевы сосуды проникают в гемоцель. Там они дважды линяют и в течение 7–10 сут (в зависимости от температуры и влажности воздуха) превращаются в инвазивных личинок третьего (L3) возраста. Последние мигрируют в подглоточник (гипофаринкс) насекомого. При очередном кормлении микрофилярии разрывают нижнюю губу слепня и с каплями слюны попадают в область ранки, оставленной укусом насекомого. Далее они перемещаются в ранку и проникают в подкожно-жировую клетчатку, где превращаются в личинок четвертой (L4) предвзрослой стадии. Взросление и превращение в половозрелых особей происходит медленно и требует в среднем не менее 5 мес (рис. 6.72).

При этом довольно четко отмечают зависимость развития от пола червя: самцы достигают максимальной длины в среднем в течение 120 дней, самки — за 280–300 сут. Взрослые черви могут жить в организме человека до 17 лет, периодически отрождая новые микрофилярии в течение большей части этого времени. Интересной особенностью гельминтов является отсутствие каких-либо симбионтных связей с бактериями рода *Wolbachia*.

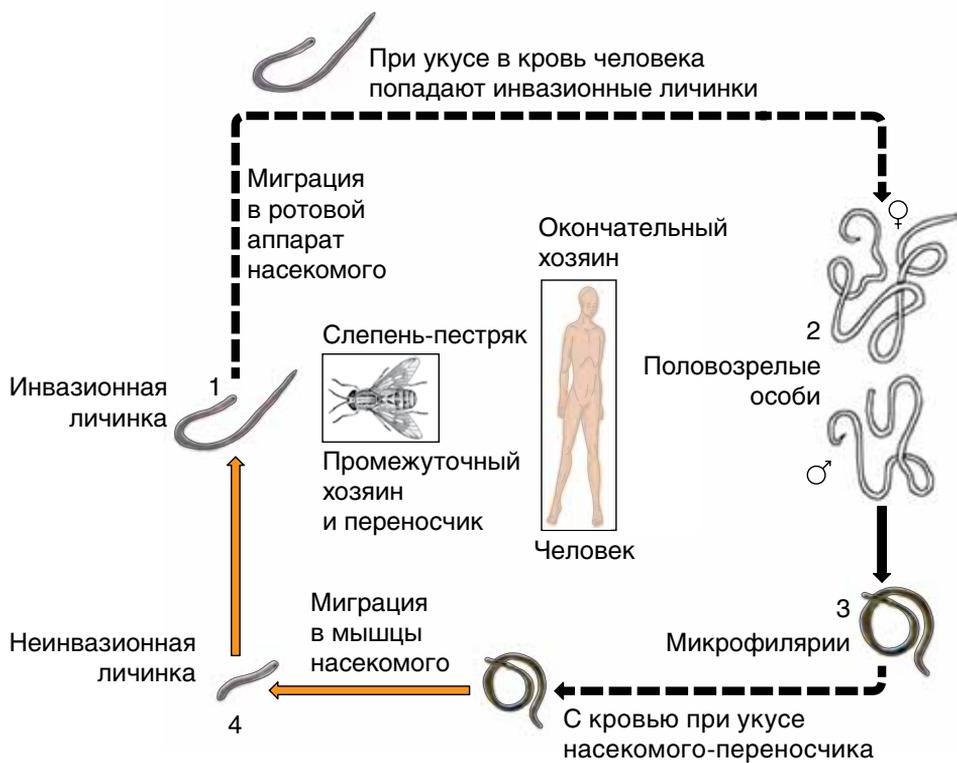


Рис. 6.72. Жизненный цикл *Loa loa*

### Патогенез поражений

Основу составляют интоксикация и сенсибилизация организма человека метаболитами и продуктами распада гельминтов, а также механическое раздражение и повреждение тканей мигрирующими гельминтами. Определенную роль могут играть присоединяющиеся вторичные грибковые и бактериальные инфекции. Следует отметить, что характер патологических процессов существенно различается у аборигенов эндемичных регионов и лиц, временно пребывающих в них, что связывают с «проэпидемичиванием» коренного населения. В частности, у них практически отсутствуют реакции гиперчувствительности либо они слабо выражены, несмотря на очень высокие уровни микрофиляремии. В то же время у инвазированных «приезжих» преобладает «аллергическая» симптоматика, включая крапивницу, зуд и характерные самоограничивающиеся **подкожные отеки (калабарский отек), обусловленный** реакциями гиперчувствительности на продукты жизнедеятельности взрослого паразита и/или микрофилярий. У таких пациентов обычно выявляют очень высокие титры IgE в сыворотке крови и выраженную эозинофилию (до 40% и более). При этом нередко в крови микрофилярии присутствуют в небольшом числе либо совсем отсутствуют, но именно у них могут развиваться редкие для лозоза осложнения. Однако травматические повреждения, вызываемые подкожной миграцией взрослых особей (до 1 см в минуту), чаще встречаются у жи-

телей эндемичных районов (до 70%), чем у «пришельцев». Активное передвижение филярий может вызывать механическое повреждение тканей. Больные ощущают сами перемещения, а также чувствуют жгучую боль и зуд. Иногда взрослые черви могут мигрировать через субконъюнктиву или склеру глаза, вызывая сильную боль и реактивное воспаление. В среднем у 70% инвазированных отмечают офтальмопатологию, обусловленную механическим воздействием на ткани глаз, что принципиально отличает ее от таковой, наблюдаемой при онхоцеркозе, при котором доминируют аутоиммунные воспалительные процессы. В редких случаях отмечают поражения сердечно-сосудистой системы, обусловленные циркулирующими иммунными комплексами и гиперергическими реакциями. Также известны случаи вовлечения ЦНС и мочевыводящих путей.

### **Клинические проявления**

У большинства жителей эндемичных районов лоаз протекает бессимптомно. При развитии клинической симптоматики классическими проявлениями являются локализованные подкожные отеки и реакции на миграции взрослых червей под конъюнктиву глаза. Заболевание имеет хронический характер, с чередованием периодов обострений и ремиссий.

Ангионевротические отеки (калбарский отек) могут возникать на любой части тела, но чаще всего на верхних конечностях, реже на ногах и лице. Они могут располагаться вдоль периферических нервов либо распространяться на близлежащие суставы, иногда — на всю конечность. Их появлению часто предшествуют местная боль или зуд. Обычно кожа над ними не гиперемирована, но иногда может быть слегка эритематозной, их размеры варьируют от 5 до 20 см в диаметре. Отеки безболезненны, при надавливании на них ямки не остается. Как правило, отеки самопроизвольно исчезают через 2–4 дня, но иногда могут сохраняться до нескольких недель. Также возможны рецидивы на том же или в другом месте. В редких случаях под кожей в области отека можно рассмотреть червя.

При проникновении червя под конъюнктиву глаза у пациента развивается односторонний конъюнктивит или экзофтальм, сопровождающийся резкой болезненностью, локализованной отечностью конъюнктивы и опуханием век. Нередко движущегося червя можно увидеть непосредственно через конъюнктиву, время «прохода» *L. loa* через глаз занимает от 10 до 20 мин. Пациенты жалуются на ощущение инородного тела в глазу, астенопию и боль при движении глаза. После того как червь покидает глаз, происходит спонтанное разрешение симптомов, осложнения, как правило, не развиваются. Иногда мертвые черви могут кальцифицироваться непосредственно в глазнице. Внутриглазные поражения встречаются сравнительно редко, и до настоящего времени механизм проникновения червей в глаз остается невыясненным. С одной стороны, взрослые особи способны проникать в склеры, но более вероятна миграция микрофилярий через сосочек зрительного нерва либо занос с кровотоком. При проникновении в переднюю камеру глаз симптоматика может включать отек роговицы, повышение внутриглазного давления, признаки субкапсулярной катаракты и дисфункции цилиарного тела. Внутриглазные проявления встречаются редко. В подобных ситуациях чаще отмечают тотальную отслойку сетчатки,

отеки радужки и цилиарного тела, а также геморрагическую экссудацию в субретинальное пространство. Реже наблюдают иридодиализ, супрацилиальную и супрахориоидальную отслойки.

Проникновение червей в уретру сопровождаются постоянными болями, не зависящими от мочеиспускания. У мужчин вследствие нарушения оттока лимфы может развиться гидроцеле.

Описаны случаи поражений ЦНС с развитием клиники энцефалопатии, а в тяжелых случаях и энцефалитов, обусловленных проникновением личинок. Благоприятным фактором для развития энцефалопатии является высокая микрофиляриемия ( $>30\,000$  в 1 мл). Тем не менее складывается впечатление, что личинки способны пересекать гематоэнцефалический барьер в исключительно редких случаях, тогда как большинство подобных проявлений, вероятно, связано с интоксикацией ЦНС продуктами их распада, так как поражения чаще наблюдают на фоне применения диметилкарбамазина или ивермектина. Симптомы проявляются постепенно, начиная со вторых суток после приема, а через 3–5 дней состояние пациента обычно становится угрожающим.

Для легочных поражений характерны одышка и непродуктивный кашель. Рентгенологически можно выявить увеличение плотности корней и легочного рисунка. При появлении плеврального выпота его исследование может выявить присутствие микрофилярий. На фоне этиотропной терапии легочные процессы разрешаются.

При вовлечении сердца наиболее часто наблюдают эндомикардиальный фиброз. Поражения наиболее часто отмечают в Камеруне, гиперэндемичном по лоаозу. Также возможны нарушения ритма и перикардиты.

Миграция личинок в почки и депонирование в них иммунных комплексов может спровоцировать клинику гломерулонефрита, иногда с гематурией и протеинурией. Подобные состояния могут существенно усугубить проводимое лечение, что требует контроля уровней микрофиляриемии и проведения модифицированной этиотропной терапии.

На фоне гиперэозинофилии ( $2500\text{--}3500$  в  $\text{мм}^3$ ) и анемии возможны увеличение и фиброз селезенки. Спленомегалия и эозинофилия также характерны для злокачественных лимфом, что определяет необходимость исследований на наличие гельминтов перед спленэктомией у любого пациента, ранее посещавшего эндемичные регионы.

Присоединяющиеся суперинфекции могут провоцировать развитие гнойно-воспалительных процессов вокруг погибших червей, что может серьезно усугубить состояние больного и вызвать его гибель.

### **Диагностика**

При распознавании заболевания следует уделить особое внимание сбору анамнеза. Проблемы с установлением диагноза в значительной степени снимаются после извлечения взрослого червя из-под кожи либо из субконъюнктивального пространства с последующей его идентификацией. На вероятность инвазии также могут указать гиперэозинофилия в периферической крови и безболезненные, зудящие, локализованные отеки с характерной бледностью кожных покровов подкожной клетчатки. Поскольку часто поражаются веки,

то офтальмоскопия выявит отечность и гиперемию конъюнктивы, обильное слезотечение. В подслизистой оболочке и передней камере можно обнаружить экссудат и двигающегося червя.

Особенно важным является определение количества микрофилярий в крови, поскольку доказано, что для пациентов с высокими уровнями микрофиляриемии (>8000 в 1 мл) проведение этиотропной терапии чревато развитием потенциально смертельной энцефалопатии, обусловленной массивным выделением антигенов погибших личинок. Поскольку проба Маззотти будет положительной при любом филяриатозе, ее результаты нельзя считать ни доказательством, ни опровержением диагноза.

В настоящее время широкое применение нашел метод определения ДНК гельминта в пробе крови с помощью количественной ПЦР. Также предложен твердофазный ИФА и иммунохроматографический тест на определение антигенов, но они не обладают достаточной специфичностью. Кроме того, обнаружение высоких титров IgG и IgG<sub>4</sub> не позволяет дифференцировать активную и перенесенную инфекции. Тем не менее выявление антигенов имеет значение для диагностики у лиц, посещавших эндемичные регионы, для исключения инфекции *Loa loa* у больных с микрофиляриемией.

Инструментальные методы позволяют дифференцировать лозоз от других глистных инвазий. Проводят рентгенографию органов грудной клетки, МРТ, КТ и УЗИ тканей глаза **помогает** визуализировать гельминта в ретробульбарной клетчатке. Также вполне эффективно УЗИ подкожной клетчатки и органов брюшной полости.

В периферической крови можно наблюдать гиперэозинофилию (до 50–70%), признаки анемии различной степени, высокие титры IgE и незначительное повышение СОЭ. Также отмечают увеличение активности аланинаминотрансферазы, аспаратаминотрансферазы, содержания креатинина и мочевины на фоне гипергаммаглобулинемии и гипоальбуминемии. В общем анализе мочи возможна гематурия, протеинурия.

### **Лечение**

Пациентам с офтальмопатологией, с заболеваниями средней и тяжелой степени показано стационарное лечение. Стандартная терапия лозоза включает назначение диэтилкарбамазина цитрата, активного в отношении микрофилярий и взрослых червей. Препарат применяют в суточной дозе 8–10 мг/кг, разделенной на 3 приема курсом не менее 3 нед. Пациентам с уровнем микрофилярий в крови <8000/мл диэтилкарбамазин назначают по схеме: 50 мг перорально в первые 2 дня, 100 мг в третий день, затем 2,7–3,3 мг/кг с 4 по 21-й день. При распознавании заболевания на ранних стадиях достаточно ограничиться назначением препарата в суточной дозе 6 мг/кг трижды в день курсом 12 сут.

Следует помнить об опасности применения препарата у пациентов с высокой микрофиляриемией, способной вызывать тяжелые побочные эффекты, обусловленные массовой гибелью личинок гельминта с высвобождением токсинов и продуктов распада. Для лечения таких пациентов предложено применять албендазол (200 мг внутрь курсом 21 сут) либо ивермектин в аналогичной дозировке. Однако оба менее эффективны по сравнению с терапией диэтилкар-

бамазином. Поскольку применение глюкокортикоидов, десенсибилизирующих и дезинтоксикационных средств не влияло на появление побочных эффектов, то предложена модификационная терапия лоаоза у пациентов с высокой микрофиляриемией. Для этого сначала проводят максимально возможное удаление микрофилярий с помощью гемодиализа, а затем начинают этиотропную терапию диэтилкарбамазином. При развитии выраженных отеков назначают глюкокортикоиды, диуретики и препараты альбумина. При присоединении инфекционных осложнений проводят антибиотикотерапию и при необходимости хирургические вмешательства. Офтальмопатологии требуют оперативного лечения, объем которого определяют индивидуально; в тяжелых случаях приходится прибегать к энуклеации глаза.

Лоаоз следует отличать от трихинеллеза, для которого характерны отеки лица и выраженная миалгия, а также от филяриозов, которые проявляются кожными высыпаниями, лимфангитами, лимфаденитами и элевантиазом. Также заболевание следует дифференцировать от проявлений пищевой и лекарственной аллергии, укусов насекомых и сывороточной болезни, которая может развиваться через 1–2 нед после введения гетерологичных сывороток и иммуноглобулинов.

#### **Профилактика**

Основные превентивные меры включают ношение одежды, полностью закрывающей открытые участки тела, и использование репеллентов. Также следует избегать мест обычного обитания слепней (заболоченные, затененные берега рек, места бывших лесных пожарищ или вырубки). Москитные сетки не эффективны, поскольку слепни активны днем, но тем не менее могут защитить от многих других неприятностей. Существенное значение имеет раннее выявление и изоляция больных. Также следует проводить мелиоративные работы по осушению болот и обработку мест выплода переносчиков. В случае длительного пребывания в эндемичном районе рекомендована химиопрофилактика диэтилкарбамазином (по 300 мг 1 раз в неделю).

#### **6.17.9. *Mansonella ozzardi***



#### **6.17.10. *Mansonella streptocerca***



### 6.17.11. *Mansonella perstans*



В заключение следует отметить, что авторы сочли для себя возможным не включать в данную главу сведения о нематодах, способных вызывать единичные, порой казуистические, случаи инвазий человека в РФ, например, представителей родов *Thelazia* или *Echinostoma*. Следует отметить, что таковые, к сожалению, тоже достаточно распространены в местах, часто посещаемых российскими туристами, что диктует необходимость соблюдать разумную осторожность для предотвращения экзотических нематодозов.

## Глава 7

### Скребни

Скребни, или колючеголовые (*Acanthocephala*), — тип первичнополостных червей, облигатных паразитов кишечника водных и наземных позвоночных животных. Размеры большинства видов не превышают нескольких сантиметров, но длина самки скребня-великана (*Macracanthorhynchus hirudinaceus*), паразитирующего у различных представителей семейства Свины (*Suidae*), грызунов и некоторых других млекопитающих, достигает 65 см. Инвазии человека чрезвычайно редки, зачастую носят казуистический характер и происходят при случайном заглатывании зараженных промежуточных хозяев, реже продуктов, загрязненных их выделениями или останками (тараканы). Случаи заражения зафиксированы в Судане, Иране, Италии, Израиле, на Мадагаскаре, Сицилии и в РФ. Впервые факт инвазии человека зафиксировал В.Д. Лямбль (1859), изгнавший скребня-великана (*M. hirudinaceus*) из кишечника мальчика в Праге. На довольно широкую распространенность подобных инвазий в РФ, связанных с контаминацией муки, хлебопродуктов, круп, гороха и других продуктов зерна мучными хрущачами родов *Tenebrio* и *Tribolium*, указывал К.Э. Линдемманн (1865). Клинику заболевания у человека описал Сальваторе Каладруччо в опыте с самозаражением, когда он проглотил 50 личинок скребня-великана, извлеченных из жуков-чернотелок (*Tenebrionidae*). К настоящему времени зафиксирована способность 8 видов скребней *M. hirudinaceus*, *M. ingens*, *Moniliformis moniliformis*, *Acanthocephalus rauschi*, *Pseudoacanthocephalus bufonis*, *Corynosoma strumosum* и видов *Bolbosoma* инвазировать человека. Среди них наиболее часто отмечают заражения *C. strumosum*, *M. moniliformis* и *M. hirudinaceus*. Следует еще раз подчеркнуть казуистический характер заражений, действительно, далеко не каждый хоть раз в жизни проглатывал таракана или майского жука. Но иная ситуация возможна с *C. strumosum*, резервуарными хозяевами которого выступают различные рыбы, в том числе имеющие промысловое значение (палтус, камбала, навага и др.), что представляет угрозу здоровью человека, на основании чего контроль над ним включен в СанПиН 2.3.2.1078-01 «Гигиенические требования безопасности и пищевой ценности пищевых продуктов».

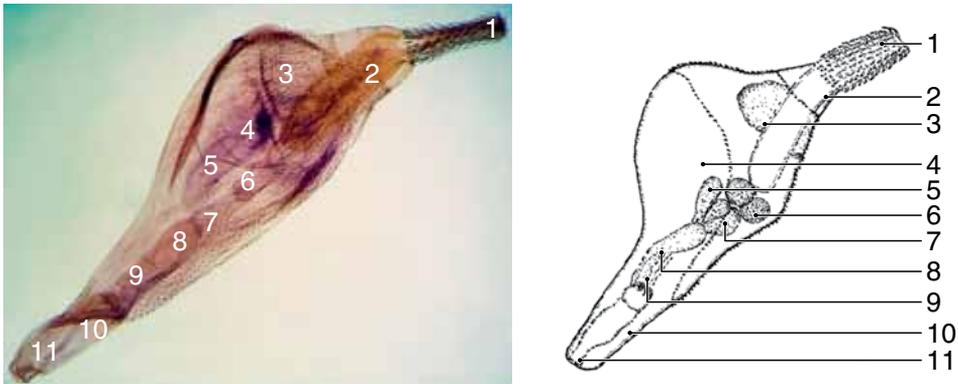
#### Дополнительная информация



## 7.1. ВОЗБУДИТЕЛЬ КОРИНОСОМОЗА (*CORYNOSOMA STRUMOSUM*)

*C. strumosum* является одним из наиболее распространенных в Голарктике паразитических червей. Облигатными окончательными хозяевами считают множество видов морских млекопитающих, а также рыбадных млекопитающих, хищных морских и околородных птиц. Промежуточными хозяевами выступают различные морские рачки-бокоплавы. Для этого вида характерен паратенический (резервуарный) паразитизм, спектр паратенических хозяев чрезвычайно широк и включает множество видов морских, проходных и пресноводных рыб, обитающих в Ладожском озере, Балтийском, Каспийском, Северном и других морях. Гельминты могут вызывать заболевание (кориносомоз) домашних и клеточных животных (черно-бурые лисицы, песцы, норки), которым скармливают отходы рыбной промышленности. Также известны случаи инвазий человека.

Размеры взрослых червей зависят от величины окончательного хозяина, в среднем они составляют 5–7,5 мм в длину и 1,3–1,6 мм в ширину. Самки несколько крупнее самцов. Хоботок цилиндрический, 0,6–0,75 мм длиной и 0,25–0,3 мм шириной, покрыт хитиноподобными крючьями, расположенными в 18 продольных рядов, по 10–11 крючьев в каждом. Первые (от кончика хоботка) 7–9 крупные, остальные крючья несколько меньшего размера. Шейка трапециевидная и не имеет крючьев или шипов. Передняя часть тела вооружена шипами, на вентральной стороне они простираются дальше, чем на дорсальной, но не достигают половых пор (рис. 7.2).



**Рис. 7.2.** Строение самца *C. strumosum*: 1 — хоботок; 2 — влагалище хоботка; 3 — лемниски; 4 — центральный ганглий; 5 — семенной пузырек; 6 — семенники; 7 — цементные железы; 8 — цементный резервуар; 9 — пенис; 10 — бурса; 11 — гонопор

Взрослые особи паразитируют в кишечнике рыбадных птиц и морских млекопитающих, обычно нерп и тюленей, которые выделяют яйца с испражнениями. Яйца *C. strumosum* удлинённые, 0,12–0,125 мм длиной и 0,03–0,04 мм шириной (рис. 7.3).



**Рис. 7.3.** Яйцо *C. strumosum*

В них находятся вполне сформировавшиеся аканторы. Попавшие в воду яйца заглывают морские и реликтовые рачки-бокоплавы, в кишке которых аканторы высвобождаются из оболочек яиц и через стенку кишки проникают в гемоцель промежуточного хозяина. Там происходит дальнейший метаморфоз личинки, и через стадию преакантеллы она превращается в инвазивную акантеллу. После заглатывания зараженного бокоплава рыбой личинка пенетрирует стенку кишечника, проникает во внутренние органы либо располагается на их серозных оболочках, а также проникает в мускулатуру, икру и молоки. Там она превращается в цистаканта, заключенного в беловатые, часто полупрозрачные цисты. Длина личинок 1,9–5,0 мм, ширина 0,8–1,5 мм, тело расширено на переднем конце и сужено к заднему концу, передняя часть вооружена шипами, которые на брюшной стороне простираются дальше, чем на спинной. Хоботок цилиндрический, несколько расширен в средней части. Человек заражается при употреблении в пищу малосольной рыбы или икры, а также рыбных продуктов, не прошедших надлежащую термическую обработку. Следует помнить, что зараженность морских рыб этими личинками может быть очень высокой и местами достигает 80–100% всей популяции с интенсивностью свыше 300–700 паразитов и более на одну рыбу. К примеру, в районе антарктического сектора Атлантического океана зараженность антарктического клькяча (*Dissostichus mawsoni*) достигала 1500 паразитов на одну рыбу.

#### **Патогенез поражений**

В кишечнике человека паразитируют личинки кориносом, которые при этом не развиваются в половозрелых червей. В значительной степени характер патологических процессов зависит от уровня инвазии. Заражение несколькими личинками не вызывает выраженных изменений слизистой оболочки. При массивных инвазиях в стенках тонкой и толстой кишок развивается острая воспалительная реакция слизистой оболочки, возникают очаговые эрозии и кровотечения.

#### **Клинические проявления**

Больные отмечают схваткообразные боли в животе, диспептические расстройства. Также отмечают поносы с примесью крови.

#### **Диагноз**

Существенное значение имеет правильный сбор эпидемиологического анализа. На вероятность глистной инвазии может навести умеренная эозинофилия в периферической крови. Поскольку в кишечнике человека обитают только личинки, то проведение копроовоскопии не имеет смысла. Тем не менее в испражнениях пациента можно обнаружить погибших личинок либо их останки, наиболее часто хоботки с крючьями.

**Лечение**

Этиотропную терапию не проводят, ограничиваются симптоматическим лечением.

**Профилактика**

Мероприятия, направленные на предупреждение инвазий, принципиально не отличаются от таковых, проводимых для профилактики описторхоза и подобных трематодозов.

## Глава 8

# Особенности иммунных реакций при глистных инвазиях

*С.В. Бойчук, О.К. Поздеев*

Представляется логичным предположение о том, что закономерности развития иммунного ответа на инвазии гельминтов не должны отличаться от таковых, наблюдаемых при бактериальных и вирусных инфекциях. С другой стороны, сложность жизненных циклов гельминтов, включающих несколько стадий их развития, сопровождающихся тропизмом к определенным органам и тканям (как у личинок, так и взрослых особей), а также самый разнообразный репертуар антигенов затрудняют систематизацию знаний об общих механизмах иммунологических реакций в ответ на глистную инвазию. Все же с точки зрения развития защитных реакций можно заключить, что для гельминтов, пусть даже столь разнообразных по строению, поведению и жизненным циклам, характерна одна общая особенность — они представляют слишком большие объекты для поглощения профессиональными фагоцитами, составляющими первую линию обороны. В то же время они восприимчивы к ряду эффекторных механизмов, качественно или количественно отличных от таковых при прочих инфекциях либо направленных против нормальных или трансформированных клеток хозяина. К примеру, различные типы цитотоксических лимфоцитов практически неактивны в отношении гельминтов, а наибольшая защитная роль при многих гельминтозах отводится IgE-опосредованным реакциям и ЭФ.

ЭФ представляют терминально дифференцированные гранулоциты, преимущественно дислоцированные в слизистых оболочках, и составляют важнейшее звено защиты хозяина при глистных инвазиях. Их предшественниками являются CD34<sup>+</sup> клетки костного мозга, экспрессирующие ИЛ-5R $\alpha$ . Покинув костный мозг, они циркулируют в периферической крови в течение 3–8 ч, после чего перераспределяются в ткани, где начинают выделять ферменты, обладающие высокой протеолитической активностью. Принимая во внимание тот факт, что жизненные циклы некоторых возбудителей (например, аскаридоз, трихинеллез, филяриозы и др.) подразумевают процессы миграции их личинок, становится очевидным, что именно эозинофилия может являться одним из факторов, участвующим в уничтожении преимущественно личиночных форм вышеуказанных видов паразитов. Напротив, их активность существенно ниже, если гельминты обитают в просвете кишечника (например, ленточные

черви) или внутри цист (эхинококк). После хемотаксиса ЭФ в ткани происходит их последующая активация за счет взаимодействия с белками матрикса соединительной ткани, такими как фибронектин и ламинин, а затем цитокинами, среди которых следует выделить ИЛ-3 и -5, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, а также некоторые хемокины (эотаксины, галектины), повышение концентрации которых часто наблюдают при глистных инвазиях. При этом ЭФ дополнительно активируют различные воспалительные стимулы, способные вносить вклад в патогенез воспалительных реакций, опосредованных ими. Кроме того, сами гельминты секретируют галектиноподобные хемотактанты, специфичные для ЭФ. Подвергшиеся этим воздействиям ЭФ высвобождают активные формы кислорода, генерированные никотинамидадениндинуклеотидфосфат-оксидазами, а также производные оксида азота, цианидов и галогенов. Это приводит к развитию мощнейшего окислительного стресса, вызывающего гибель клеток тканей личинок посредством запуска запрограммированной клеточной гибели (апоптоза) или некроза. Кроме того, образование вышеуказанных продуктов также непосредственно стимулируют цистеиновые протеазы самих гельминтов. Дегрануляция ЭФ также приводит к высвобождению коллагеназы, эластазы и гиалуронидазы, повреждающих соединительные ткани гельминтов.

Важно подчеркнуть, что активированные ЭФ также секретируют целый комплекс гранулярных белков, к которым относят основной щелочной белок MBP (от англ. Major Basic Protein), эозинофильный катионный белок ECP (от англ. Eosinophil Cationic Protein), эозинофильная пероксидаза EPO (от англ. Eosinophil Peroxidase) и нейротоксин EDN (от англ. Eosinophil Derived Neurotoxin), оказывающих цитолитическое действие на личинки гельминтов. Основной щелочной белок и эозинофильный катионный белок встраиваются в мембраны клеток, нарушая их целостность. Следует отметить, что гранулярные белки, особенно основной щелочной белок, эозинофильный катионный белок и эозинофильная пероксидаза токсичны не только для клеток паразитов, но также оказывают дисрегуляторное действие на клетки хозяина. Так, провоспалительный цитокин MCP обладает способностью подавлять пролиферацию Т-клеток и продукцию антител, а основной щелочной белок вызывает дегрануляцию базофилов и тучных клеток, внося тем самым существенный вклад в характер течения воспалительного ответа при глистных инвазиях. Кроме того, ЭФ продуцируют эйкозаноиды, основным из которых является лейкотриен С<sub>4</sub>, быстро конвертирующийся во внеклеточной среде в лейкотриены D<sub>4</sub> и E<sub>4</sub>. Помимо стимуляции воспалительного ответа, они способствуют сужению бронхов, повышают чувствительность дыхательных путей, проницаемость сосудов и секрецию слизи в респираторном тракте пациентов с бронхиальной астмой.

Кроме описанных выше периферических эффекторных функций, ЭФ способны модулировать характер иммунного ответа посредством высвобождения различных цитокинов, хемокинов и факторов роста.

Спектр цитокинов включает ИЛ-1 $\alpha$ , ИЛ-2–6, ИЛ-9, ИЛ-11–13, ИЛ-16, ИЛ-17, ИФН  $\gamma$ , TNF  $\alpha$  и гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор. Интересно, что два провоспалительных цитокина, высвобождаемых ЭФ (ИЛ-12 и ИФН  $\gamma$ ), подавляют Th<sub>2</sub>-опосредованный иммунный ответ,

индуцированный аллергенами. Разнообразные хемокины включают: пептид эпителиальных клеток, активирующий нейтрофилы (ENA-78), эотаксины, ИЛ-8, ИФН  $\gamma$ -индуцибельный белок (IP-10), ИФН  $\gamma$ -индуцибельный хемоаттрактант Т-клеток (I-TAC), макрофагальный белок воспаления  $\alpha$  (MIP  $\alpha$ ), моноцитарный хемоаттрактантный белок-1 (MCP-1) и др. При этом некоторые из них, например, ИЛ-2, ИЛ-4–6, эотаксины, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, хранятся в качестве предварительно синтезированных медиаторов в эозинофильных кристаллических гранулах.

Дальнейшая активация ЭФ может происходить в ответ на медиаторы, высвобождающиеся из тучных клеток, в результате их IgE-зависимой дегрануляции. Вазоактивные амины (например, гистамин), выделяемые тучными клетками, усиливают проницаемость сосудов, способствуя проникновению антител в пораженную зону, а также обуславливают развитие аллергических воспалительных реакций немедленного типа, также задействованных в защитных реакциях организма хозяина. В настоящее время есть все основания считать, что протективный эффект при гельминтозах обеспечивают аллергические реакции не только немедленного, но и замедленного типов. К их числу следует отнести формирование гранул вокруг личинок и яиц гельминтов в тканях.

Следует отметить, что роль IgE-антител в дегрануляции ЭФ остается спорной. Установлено, что ЭФ, выделенные из периферической крови лиц, страдающих аллергиями, экспрессируют не более 0,5% Fc $\epsilon$ RI, экспрессируемых базофилами, и что клетки, стимулированные человеческими IgE или анти-IgE, не вырабатывают лейкотриены, активные формы кислорода, и им не свойственна дегрануляция. Можно полагать, что индуцированная гельминтами продукция IgE не критична для дегрануляции ЭФ. Собственно IgE, а также IgG и компоненты комплемента могут опосредовать их прикрепление к клеткам поверхности личинок.

Таким образом, можно утверждать, что ось «ЭФ–тучные клетки» образует основную систему защиты организма хозяина от гельминтов. В свою очередь, IgE-антитела также могут опосредовать уничтожение некоторых гельминтов макрофагами. Несмотря на то что эффектам, обусловленным активностью ЭФ и IgE-зависимых макрофагов, принадлежит основная защитная роль, в определенных обстоятельствах нейтрофилы и обычно активированные макрофаги также могут принимать самое активное участие в уничтожении личинок гельминтов. Активность нейтрофилы проявляют, по всей видимости, исключительно через механизмы «респираторного взрыва», при этом их способность образования супероксиданты примерно в 10 раз выше, чем у ЭФ (для которых наиболее важны процессы дегрануляции и высвобождения токсичных ферментов и белков, о которых говорили выше). Безусловно, различные стадии гельминтов по-разному восприимчивы к токсическому действию нейтрофилов и ЭФ. К примеру, нейтрофилы более активны в отношении личинок нематод юных стадий, тогда как ЭФ проявляют большую активность в отношении личинок стадии L4 и молодых форм взрослых особей.

Так как процессы миграции и метаморфозы личиночных стадий происходят в течение самого различного времени (от нескольких недель до лет в зависимости от вида), активация процессов иммунного ответа также может су-

ществственным образом различаться друг от друга в зависимости от характера и свойств резидентной ткани и, очевидно, продолжительности жизни гельминта. Так, личинки третьей стадии (L3) человеческой аскариды высвобождаются из яиц в кишечнике и мигрируют с кровотоком сначала через портальную систему в печень, а затем в легкие. Там через легочную паренхиму они проникают в альвеолярные пространства, вызывая развитие симптомокомплекса, известного как синдром Лёффлера. На модели экспериментального аскаридоза у мышей было показано, что эти события сопровождаются развитием ответа Th<sub>2</sub>-типа с преобладанием образования ИЛ-4, -13 и -5. В легких животных также отмечают увеличение концентрации TNF α и ИЛ-1β. На пике миграции личинок (~8 сут) наблюдают повышенную продукцию ИЛ-6, обусловленную выраженной инфильтрацией легочной ткани нейтрофилами. Когда личинки начинают покидать легочную ткань, чтобы мигрировать в тонкий кишечник, инфильтрация легких нейтрофилами замещается альтернативно активированными (или M<sub>2</sub>) макрофагами (Fizz1<sup>+</sup>, Arg-1<sup>+</sup>) и ЭФ. Как было указано выше, последние играют важную роль в первичном ответе на проникновение личинок и репарации легочной ткани. Вернувшиеся в кишечник личинки превращаются во взрослых особей, вызывая хроническую инвазию, отличающуюся низким специфическим ответом.

На протяжении длительного времени полагали, что иммунные ответы, индуцированные гельминтами, преимущественно направлены на ES-продукты гельминтов. Список этих молекул, вызывающих ответы врожденных и адаптивных иммунокомпетентных клеток, включает уже десятки наименований. Однако относительно недавно открытые внеклеточные микровезикулы, секретируемые гельминтами, предложили новую парадигму во взаимоотношениях паразит-хозяин. В их составе были выявлены ингибиторы цистеиновых протеаз (цистатины), ингибиторы сериновых протеаз (серпины), енолаза, альдолаза, глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназа (GAPHD), а также компоненты экзосом Hsp70, Hsp90 и аннексины.

Известно, что в ответ на различные антигенные стимулы происходит активация иммунной системы, начинающаяся с синтеза и секреции так называемых сигналов опасности, генерируемых различными клетками иммунной системы и барьерных тканей, таких как высокоподвижный белок HMGB1, мочевая кислота, Ca<sup>2+</sup>-связывающий белок S100, а также комплекс цитокинов-аларминов и более общих провоспалительных цитокинов. Их появление обусловлено распознаванием антигенов, как специфичных для каждого отдельно взятого возбудителя, так и экспрессией новых антигенов в результате повреждения тканей. Первая группа факторов, известная как патоген-ассоциированные молекулярные паттерны, PAMP (от англ. Pathogen-Associated Molecular Patterns), в дальнейшем эффективно распознается антиген-презентирующими клетками, в первую очередь дендритными клетками и макрофагами. К ней относят патоген-специфичные лиганды, распознаваемые TLR. Вторая группа факторов, обозначенная как DAMP, молекулярные паттерны, связанные с повреждением молекул (от англ. Damage-associated molecular patterns), обеспечивает их активацию и эффективную презентацию антигена. Эту группу молекул, сигнализирующих о надвигающейся опасности вторжения того или иного возбудителя, секретируют клетки,

выполняющие барьерную функцию, например, эпителиальные, активируемые и/или повреждаемыми внедряющимся в организм патогеном.

Развитие иммунных реакций у человека, направленных против кишечных нематод (анкилостом, аскарид, власоглавов и эхиностом), обычно связано с Th<sub>2</sub>-опосредованным иммунным ответом. При гельминтозах человека ответ ранней/острой фазы инвазии включает продукцию цитокинов, ассоциированных с Th<sub>2</sub>-ответом (ИЛ-4, -5, -9, -13, -33), в данный процесс в первую очередь оказываются вовлечены врожденные лимфоидные клетки 2-го типа, а затем и антиген-специфические CD4<sup>+</sup> лимфоциты. В этой фазе также синтезируются высокие уровни специфичных IgG<sub>4</sub> и IgE-антител, индуцируется высокая тканевая и периферическая эозинофилия и увеличивается популяция макрофагов второго типа (M<sub>2</sub>). В периферической крови этот поляризованный Th<sub>2</sub>-опосредованный иммунный ответ возникает при прохождении через ткани яиц шистосом Мэнсона или выплода микрофилярий вухерерий Бэнкрофта. Указанное также приводит к значительному снижению активности Th<sub>1</sub>-опосредованного иммунного ответа, что сопровождается снижением продукции ИЛ-2 и ИФН γ. В то же время активация реакций Th<sub>2</sub>-звена приводит к активации естественных и индуцированных антигенами гельминтов естественных регуляторных Т-клеток (nT<sub>reg</sub>), регуляторных дендритных клеток и моноцитов, которые все являются источниками ИЛ-10. Запуск программы Th<sub>2</sub>-ответа цитокинами приводит к стереотипному каскаду эффекторных механизмов, потенциально включая и IgE, переключаемый изотипом В-клеток, тучные клетки, базофилы и ЭФ. Важнейшую роль играют алармины ИЛ-25 и -33, а также тимический стромальный лимфопоэтин (TSLP), способствующие активации и дифференцировке врожденных и адаптивных Th<sub>2</sub>-клеток, что приводит к выделению комплекса цитокинов (ИЛ-4, -5, -9 и -13). Эти факторы индуцируют гиперплазию бокаловидных клеток, гиперпродукцию слизи, повышают проницаемость, усиливают контрактильные характеристики гладких мышц, активируют тучные клетки, а также стимулируют дифференцировку M<sub>2</sub>-макрофагов и миграцию ЭФ в стенку кишечника. Сравнительно недавно в тонкой кишке была идентифицирована новая группа хемосенсорных эпителиоцитов, получивших название «пучковые клетки» (от англ. Tuft Cells), конститутивно экспрессирующих ИЛ-25. Появление последнего активирует врожденные лимфоидные клетки 2-го типа (ILC2), продуцирующие ИЛ-13, стимулирующий клетки-предшественники эпителиальных крипт к ускоренной дифференцировке и пролиферации в пучковые и бокаловидные клетки. Следствием влияния ИЛ-13 и резистиноподобной молекулы RELM β является увеличенное образование слизи, затрудняющей движение нематод.

Th<sub>2</sub>-ответы также запускаются при наличии тканевых гельминтов — шистосом и филярий, хотя неясно, насколько важны эффекторные механизмы, управляемые Th<sub>2</sub>, в защите от подобных инвазий. В подобных случаях могут включаться и механизмы Th<sub>1</sub>-ответа, что, возможно, играет роль в уничтожении мигрирующих через ткани личиночных стадий. В то же время Th<sub>2</sub>-ответ играет важную роль в формировании очагов фиброза вокруг яиц шистосом, а также микрофилярий *Onchocerca volvulus*, в результате чего образуются фиброзные узелки (онхоцеркомы), окружающие взрослых червей.

В динамике развития  $Th_2$ -ответов происходит постепенное переключение В-клеток на синтез  $IgG_4$ . Подобную ситуацию отличает низкая пролиферация антиген-специфичных лимфоцитов, более высокие соотношения  $IgG_4/IgE$  и повышенные уровни регуляторных цитокинов (ИЛ-10 и ИФН  $\gamma$ ), что является признаком бессимптомной хронической инвазии. В целом гуморальные иммунные реакции острой фазы характеризуются изначальным синтезом четырех основных классов иммуноглобулинов —  $IgG$ ,  $IgM$ ,  $IgE$ ,  $IgA$ , хотя роль некоторых из них остается до конца не изученной. В ранний период инвазии в периферической крови обычно преобладают  $IgM$ , затем под влиянием ИЛ-4R и взаимодействия основных популяций лимфоцитов поляризованные  $Th_2$ -ответы переключают В-клетки на синтез  $IgE$  и  $IgG_4$ . Как было указано выше, тучные клетки и базофилы активируются через взаимодействие FcεRI-связанного  $IgE$  с антигенами гельминтов, что запускает их дегрануляцию и высвобождение медиаторов. Сам  $IgE$ , по-видимому, существенной роли в защите не играет.

Помимо специфического ответа, гельминты способны стимулировать продукцию иммуноглобулинов всех классов (до 80% общего количества) низкой специфичности. При этом наблюдают очень высокие уровни неспецифических  $IgE$ , особенно при аскаридозе, токсокарозе, трихинеллезе, шистосомозе, филяриозах. Именно поэтому в диагностической практике высокие уровни  $IgE$  при отсутствии атопии с большой степенью вероятности свидетельствуют о наличии гельминтоза.

Однако в ходе эволюции гельминты выработали сложный комплекс механизмов, способствующих выживанию на фоне постоянного противодействия со стороны иммунной системы хозяина. К этим механизмам относят высокую антигенную вариабельность экспонируемых паразитарных белков, феномен «сбрасывания» поверхностных белков, синтез протеаз, способных нарушить функционирование различных компонентов иммунной системы человека. При этом важной особенностью иммунных ответов при глистных инвазиях (особенно при кишечных гельминтозах) является их достаточно слабая специфичность, обусловленная гетерогенностью антигенного комплекса гельминтов, молекулярная мимикрия и способность модулировать иммунные реакции хозяина. Весь этот репертуар молекулярных механизмов обеспечивает им способность эффективно избегать влияния факторов иммунологического надзора и в ряде случаев способствует их длительной персистенции в организме.

Как было указано выше, множество гельминтов, способных колонизировать организм человека, имеют большие различия жизненных циклов и тропизм к разным органам и тканям. Эта разница отражается в характере клиник и исходов гельминтозов. При этом сопровождающие их патоморфологические изменения обусловлены как интенсивностью инвазии, так и характером (острым или хроническим) ее течения. В определенном смысле гельминтов можно сравнить с успешными «ксенотрансплантатами», нейтрализующими иммунные механизмы либо снижающими их пороговые значения, которые в противном случае изгоняли бы их. При этом на фоне многих гельминтозов отмечают ослабление ответов на вакцины, а также аллергены и аутоантигены, в результате чего они, с определенным допуском, приносят пользу своему «прокормителю».

Несмотря на то что в ходе эволюции своих паразитических потенций гельминты освоили самые разнообразные ниши в организме человека, очень немногие из них приобрели способность полностью реализовывать жизненный цикл в одном хозяине, что определяет их свойства вызывать хронические инвазии, способные длиться у отдельного хозяина удивительно долго (до 20–30 лет). В подобных условиях почти все аспекты иммунологической реактивности модифицируются либо повторно «переформатируются», а инвазированные хозяева демонстрируют состояние иммунной гипореактивности, которую можно рассматривать как форму иммунологической толерантности.

Принципиально взаимоотношениям «гельминт–иммунная система» реализуются на 5 основных уровнях:

- внедрение гельминтов в организм хозяина;
- распознавание и процессинг паразитарных антигенов;
- развитие адаптивного иммунного ответа;
- действие эффекторных механизмов, направленных на уничтожение паразита;
- репарация и заживление тканей, поврежденных гельминтами или их личинками.

На каждом из этих этапов взаимоотношений между гельминтом и факторами врожденного и приобретенного иммунного ответа паразит пытается (порой крайне успешно) манипулировать факторами иммунной защиты, нейтрализуя и в некоторых случаях обращая их против самого хозяина. Ниже будут рассмотрены основные механизмы подобного «оперирования» активностью иммунной системы.

#### **Нейтрализация факторов, секретируемых в ответ на инвазию гельминтов**

Как было указано выше, алармин ИЛ-33, являющийся одним из наиболее ранних и ключевых цитокинов, секретируемых эпителиальными клетками и фибробластами в ответ на инвазию. Его связывание с растворимым рецептором ST-2 обладает плейотропными эффектами в отношении функционирования многих звеньев иммунной системы, включая активацию регуляторных Т-лимфоцитов дендритными клетками, повышение функциональной активности макрофагов, усиление хемотаксиса, а также дегрануляции и выживаемости ЭФ. И главное, поляризует иммунный ответ в сторону Th<sub>2</sub>-звена, что подтверждается усиленной продукцией ИЛ-4, -5 и -13 Th<sub>2</sub>-лимфоцитами и подавлением активности Th<sub>1</sub>-клеток. Было показано, что при гибели эпителиальных клеток по механизму некроза существенным образом увеличивается продукция ИЛ-33, который в дальнейшем быстро окисляется и инактивируется. Это позволяет рассматривать данный цитокин как один из ведущих факторов, обеспечивающих развитие иммунного ответа в ответ на паразитарную инвазию и вызванную ею первичную альтерацию тканей. Именно поэтому многочисленные факты, свидетельствующие о способности различных видов гельминтов ингибировать синтез и секрецию ИЛ-33, не являются удивительными. Так, кишечная нематода *Heligmosomoides polygyrus*, паразитирующая у мышей, эффективно и весьма специфично подавляет высвобождение ИЛ-33 за счет секреции соответствующего белка-ингибитора HpARI (от англ. Alarmin Release

Inhibitor). Селективность его действия обусловлена способностью его первого домена связывать ДНК, что «удерживает» ИЛ-33 в ядре и препятствует его секреции из некротизированных клеток. Одновременно с этим второй и третий домены HpARI связываются с восстановленной (активной), но не окисленной (инактивированной) формой ИЛ-33, что препятствует связыванию цитокина с соответствующим рецептором ST-2. Введение HpARI мышам, зараженным *Nippostrongylus brasiliensis*, приводило к утяжелению течения инвазии, усилению паразитарной «нагрузки», в то время как аналогичная процедура, проведенная для экспериментальных животных, использованных для моделирования бронхиальной астмы, вызванной аллергеном грибка *Alternaria*, приводила к существенному снижению признаков Th<sub>2</sub>-опосредованного воспаления в легких, что сопровождалось улучшением дыхательной функции. Способность *H. polygyrus* ингибировать ИЛ-33-сигнальный путь не ограничивается секрецией HpARI, и продукты, выделяемые этой трематодой, а также другими гельминтами, индуцируют выработку ИЛ-1β, что, в свою очередь, подавляет синтез и секрецию ИЛ-33 и -25 и приводит к хронизации инвазии. Помимо этого, обнаружено, что микровезикулы, секретируемые различными нематодами и содержащие микроРНК (менее 30 нуклеотидов), подавляют уровень экспрессии ST-2, являющегося рецептором к ИЛ-33, модулируя тем самым реакции врожденного иммунитета. Принимая во внимание тот факт, что стимулом для секреции ИЛ-33 выступают стрессорные воздействия на клетки или их гибель, повышение уровня внеклеточного АТФ также может усиливать секрецию данного цитокина, что было показано для эпителиальных и тучных клеток. Этот адаптивный механизм стимуляции иммунного ответа гельминты тоже не оставили без «внимания», и некоторые из них (трихинеллы, анкилостомы, шистосомы и др.) продуцируют ферменты-апиразы, расщепляющие АТФ до аденозинмонофосфата и тем самым снижая сигналинг, опосредованный молекулярными паттернами, связанными с повреждением молекул, что ослабляет реакции иммунного ответа на паразитарную инвазию. Следует также отметить, что гельминты могут активно секретировать белки, стимулирующие развитие данного сигналинга. К примеру, к ним относят специфический белок, имеющий сходства с клеточными белками, регулирующими процессы ремоделирования хроматина, транскрипции, репликации и репарации ДНК. По данной причине их называют белками высокой мобильности HMGB. Некоторые гельминты, например, шистосомы и эхинококки, выделяют белок HMGB1, аналогичный по свойствам вышеописанному белку клеток эукариот. Следствием этого является развитие воспалительного ответа, что подтверждает повышенная секреция NO и провоспалительных цитокинов (TNF α, ИЛ-1β и ИФН γ).

#### **Модуляция процессов распознавания и процессинга антигенов гельминтов**

Реализация данной задачи подразумевает ослабление функций антигенпредставляющих клеток. Ключевым фактором, влияющим на развитие реакций врожденного иммунитета, является распознавание антигена посредством взаимодействия клеток иммунной системы с патогенными молекулами или молекулами, появляющимися при повреждении тканей в результате проникновения инфекционного возбудителя. Эти молекулы, относящиеся к патоген-ассоции-

рованным молекулярным факторам и молекулярным паттернам, связанным с повреждением молекул, распознаются соответствующими рецепторами, экспрессируемыми клетками миелоидного происхождения, среди которых основными являются TLR и лектиновые рецепторы типа С. Взаимодействия между данными рецепторами и антигенами возбудителей инвазий составляют одну из основных «сфер интересов» гельминтов, блокирующих TLR-опосредованную активацию дендритных клеток и макрофагов, что позволяет им активно «дирижировать» процессами презентации антигенов и экспрессией соответствующих рецепторов.

Одним из факторов, нарушающих процессы TLR-опосредованного сигналинга, является гликопротеин ES-62, секретируемый, в частности, филяриями *Acanthocheilonema viteae*. Данный гликопротеин взаимодействует со специфическим адаптерным белком MyD88, обеспечивающим проведение активационного сигналинга со всех типов TLR (исключая TLR-3), а также цитокиновых рецепторов семейства ИЛ-1 (в том числе цитокина ИЛ-33). Секвестрация данного адаптерного белка в результате воздействия на него ES-62 ингибирует вышеуказанные сигнальные пути и приводит к иммуносупрессии. Этот эффект подтверждает способность ES-62 и его синтетических аналогов снижать интенсивность воспалительных реакций *in vivo* у животных с экспериментальными моделями ревматоидного артрита, бронхиальной астмы и фиброза легких. Аналогичные свойства из семейства ES проявляет белок Fh12 и его рекомбинантная форма Fh15, продуцируемые печеночной двуусткой. Установлена их способность блокировать активацию макрофагов, вызываемую лигандами к TLR-2, TLR-4, TLR-5 и TLR-8, а также ингибировать секрецию провоспалительных цитокинов. Помимо этого, данные белки связывают молекулы CD14, являющиеся ко-фактором TLR-4-сигнального пути, что снижает уровень экспрессии и подавляет TLR-4-опосредованный сигналинг. Кроме того, наличие у печеночной двуустки цистеиновой протеазы FhCL1 ослабляет TLR-опосредованный сигналинг за счет усиления внутриклеточной деградации TLR-3 и -4. Аналогичный механизм ослабления TLR-опосредованного сигналинга был обнаружен и у шистосом Мэнсона благодаря наличию цистеиновой протеазы SmCB1.

Напротив, ряд молекул, секретируемых гельминтами, способен усиливать развитие TLR-опосредованного иммунного ответа с различными, порой прямо противоположными последствиями. К примеру, повышенная экспрессия фосфолипида лизофосфатидилсерина (лизо-ФС), являющегося лигандом к TLR-2, обнаружена на поверхности взрослых нематод *S. mansoni*. Фосфолипид лизофосфатидилсерина повышает способность дендритных клеток стимулировать продукцию Т-лимфоцитами цитокина ИЛ-10, обладающего иммуносупрессивными свойствами. В противоположность этому муциноподобный полипептид Fhmuc, продуцируемый печеночной двуусткой, не являясь лигандом к TLR-4, стимулирует индуцированную липополисахаридом и TLR-4-опосредованную активацию дендритных клеток, усиливая тем самым Th<sub>1</sub>-опосредованный иммунный ответ *in vitro* и *in vivo*.

Сигнальный путь, опосредованный лектиновыми рецепторами С-типа, является чрезвычайно важным с точки зрения патогенеза глистных инвазий, что

обусловлено наличием в тегументе гельминтов большого количества гликанов, являющихся лигандами для данного типа рецепторов. В частности, LacdiNAc-гликаны шистосом связываются с галектином-3, входящим в состав семейства  $\beta$ -галактозид-связывающих лектинов, в то время как их фукозилированные производные (LDN-F) связываются с неинтегриновой молекулой ICAM-3 на поверхности дендритных клеток (DC-SIGN). Аналогичные гликановые лиганды для лектиновых рецепторов С-типа обнаруживают на поверхности многих других трематод, включая печеночную двуустку. Гликаны шистосом обладают выраженным иммуномодулирующим эффектом и способностью вызывать поляризацию иммунного ответа в сторону  $Th_2$ -звена. Многочисленные исследования свидетельствуют о вовлеченности дендритных клеток в развитие  $Th_2$ -опосредованного иммунного ответа на растворимый гликановый антиген яиц трематод SEA. Дальнейшие исследования показали, что лактозный фрагмент LNFPIII SEA шистосомы *Мэнсона* способен активировать дендритные клетки и индуцировать  $Th_2$ -опосредованный иммунный ответ, аналогичный цельным SEA, и его можно применять как адъювант для индукции  $Th_2$ -опосредованного ответа. LNFPIII также обладает способностью активировать В-лимфоциты мышей, стимулируя выработку ИЛ-10, обладающего иммуносупрессорным действием. Выработка иммуносупрессорных цитокинов ИЛ-10 и TGF  $\beta$  также осуществляется макрофагами, активированными другим типом гликана шистосом — LNnT, что в конечном итоге подавляет пролиферацию Т-клеток, приводя тем самым к иммуносупрессии. Помимо этого, гликаны шистосом связываются с лектиновыми рецепторами С-типа дектином-1 и -2, «настраивая» тем самым дендритные клетки для поляризации иммунного ответа в сторону  $Th_2$ -звена. Этот сдвиг реализуется за счет стимуляции выработки ими простагландина E2, который в свою очередь аутокринным путем индуцирует экспрессию лиганда OX40 (OX40L) на дендритных клетках, что в конечном счете обеспечивает вышеуказанную поляризацию иммунного ответа на инвазию *S. mansoni*. Кроме описанных выше гликанов, в составе тегументов шистосом и прочих гельминтов присутствует хитин, также известный своей способностью вызывать выраженную поляризацию иммунного ответа в сторону  $Th_2$ -звена.

Известно, что после распознавания антигена через один из вышеуказанных рецепторов в антигенпредставляющих клетках начинаются процессы протеолитического процессинга поглощенного антигена для последующего «представления» его фрагментов на поверхности и индукции адаптивного иммунного ответа. Для обеспечения оптимального выживания в организме-хозяине гельминты располагают достаточно широким спектром биологически активных веществ (ингибиторы протеолитических ферментов, лиганды, взаимодействие с рецепторами и др.), нарушающих течение этого процесса, тем самым влияя на запуск эффективного адаптивного иммунного ответа. В частности, цистатины гельминтов являются одним из примеров ингибиторов лизосомальных катепсинов и аспарагиновой эндопептидазы, относящихся к группе цистеиновых протеаз, активно вовлекаемых в процессинг антигенов. Наиболее яркими представителями данных ингибиторов выступают цистатины СР1-2 филиарий *Brugia malayi*, ингибирующие активность фермента и нарушающие

механизмы процессинга антигенов, Ls-цистатин *Litomosoides sigmodontis*, нарушающий процессы антиген-зависимой пролиферации Т-клеток, а также онхоцистатин *Onchocerca volvulus*, снижающий экспрессию молекул гистосовместимости II класса (МНСII) и молекул CD86, обеспечивающих проведение эффективного стимулирующего сигнала, на поверхности антигенпредставляющих клеток. Кроме того, онхоцистатин обладает ярко выраженной способностью стимулировать в моноцитах выработку иммуносупрессивного цитокина ИЛ-10, что также нарушает течение реакций адаптивного иммунного ответа. Сходный эффект проявляет цистатин другой филярии *Acanthocheilonema viteae*, повышающий продукцию ИЛ-10 макрофагами. Известны и другие цистатины гельминтов, способные модулировать развитие иммунного ответа *in vivo*. К ним относятся цистатины *S. japonicum*, *Ascaris lumbricoides*, *Clonorchis sinensis*, *Necator brasiliensis* и др. Мишени для их действия до настоящего времени не установлены. Не исключено, что спектр их активности может быть гораздо шире, чем влияние на процессинг антигена. Предположительно, они способны влиять на образование и активацию инфламмасом — многобелкового олигомерного комплекса, отвечающего за активацию воспалительного ответа.

Помимо этого, гельминты могут вырабатывать комплекс биологически активных веществ, имитирующих эффекты различных медиаторов и цитокинов, что влияет на течение воспалительных и иммунных реакций. В частности, нематоды секретируют фактор, являющийся гомологом MIF — фактора, ингибирующего миграцию макрофагов. Подобные факторы, секретируемые *Brugia malayi* и *Trichinella spiralis*, активируют моноциты и способствуют продукции ИЛ-8. В то же время фактор, продуцируемый нематодой *Anisakis simplex*, обладает четко выраженным противовоспалительным эффектом, улучшающим течение экспериментальных аллергических реакций и колитов *in vivo*. Указанное свидетельствует о том, что гомология веществ, продуцируемых гельминтами, не всегда является фактором, свидетельствующим об их одинаковой биологической активности *in vivo*.

Активность макрофагов могут модулировать и другие продукты гельминтов. К примеру, у *F. hepatica* идентифицирован защитный фактор FhHDM-1, являющийся гомологом кателицидина — антимикробного пептида CAP18/LL-37, проявляющего широкий спектр антимикробной и иммуномодулирующей активности за счет способности повреждать клеточные стенки бактерий и подавлять провоспалительный ответ клеток макрофагально-моноцитарной системы. Нарушение иммунного ответа при инвазиях *F. hepatica* также может быть обусловлено тем, что FhHDM-1 связывается с липополисахаридами, предотвращая тем самым связывание последнего с макрофагами. Более того, FhHDM-1 поглощают сами макрофаги, что приводит к негативным, с точки зрения развития иммунного ответа, последствиям. После захвата макрофагами данный пептид расщепляется катепсином лизосом, что приводит к высвобождению С-пептида, нарушающего процессы закисления лизосом, что в свою очередь нарушает процессинг антигена, предотвращает активацию инфламмасом NLRP3 и секрецию ИЛ-1 $\beta$ .

В более широком смысле, помимо влияния на процессы внутриклеточного сигналинга и процессинга антигенов, гельминты выделяют достаточно широ-

кий спектр веществ, ингибирующих уровень экспрессии различных молекул на поверхности антигенпредставляющих клеток, влияя, в частности, на процессы транскрипции. К примеру, яйца *S. mansoni* вырабатывают белок  $\omega$ -1, являющийся T2-рибонуклеазой (РНКазой), распознаваемый и захватываемый дендритными клетками через лектиновый рецептор, что в конечном итоге ингибирует в клетках синтез белка посредством деградации рибосомальной и матричной РНК. Согласно общему мнению,  $\omega$ -1 не нарушает в клетках транскрипцию каких-либо специфических факторов, а вызывает деградацию и снижение экспрессии общего пула РНК. Используя данный механизм,  $\omega$ -1 и его ближайший гомолог CP1412, выделяемый *S. japonicum*, подавляют активацию и созревание дендритных клеток, нарушая процессы транскрипции молекул главного комплекса гистосовместимости II класса и CD86, а также продукцию ИЛ-12 в результате связывания с CD40L. В конечном итоге происходит поляризация иммунного ответа в сторону Th<sub>2</sub>-звена и модулируется созревание пулов регуляторных Т-клеток. Известно, что антигенная стимуляция Т-клеток при отсутствии сигналинга со стороны ИЛ-12 и эффективной ко-стимуляции способствует генерации Th<sub>2</sub>-опосредованного иммунного ответа. Также показана способность  $\omega$ -1 регулировать активность инфламмасом в антигенпредставляющих клетках, выраженная в повышенной продукции ИЛ-1 $\beta$  макрофагами, стимулированными лигандами к TLR-2 в присутствии данного гликопротеина *S. mansoni*.

Весьма интересной представляется способность рекомбинантного гликопротеина  $\omega$ -1 и цельных SEA усиливать скорости метаболических процессов в организме. Известно, что поляризация иммунного ответа в сторону Th<sub>2</sub>-звена в жировой ткани практически всегда сопровождается снижением веса и усилением скорости метаболизма глюкозы, а наличие так называемого метаболического синдрома, сопровождаемого ожирением, является чрезвычайно редким спутником глистных инвазий. Усиление скорости метаболизма может быть объяснено именно повышением чувствительности к инсулину у лабораторных животных, страдающих ожирением, после введения рекомбинантного  $\omega$ -1, поляризирующего иммунный ответ в сторону Th<sub>2</sub>-звена. Основным молекулярным механизмом данного явления выступила обнаруженная способность  $\omega$ -1 связываться с макрофагальным маннозным рецептором CD206.

Некоторые белки гельминтов содержат участки, известные как сигналы ядерной локализации NLS, обеспечивающие их быструю транслокацию в ядро, следствием которой является нарушение процессинга и презентации антигена. Одним из таковых примеров является молекула Sj16, секретлируемая *S. japonicum*. Транслокация Sj16 в ядро стимулирует выработку иммуносупрессорного цитокина ИЛ-10 и подавляет созревание дендритных клеток.

Таким образом, в результате манипулирования функциями антигенпредставляющих клеток гельминты получают несомненное преимущество, позволяющее контролировать формирование адаптивного иммунного ответа на самом начальном его этапе. Тем не менее оружие гельминтов против иммунокомпетентных клеток не ограничивается вышеизложенными факторами, и они используют чрезвычайно широкий арсенал своих средств борьбы с иммунной системой хозяина в дальнейшем, в том числе для подавления уже развивших-

ся антиген-специфических иммунных реакций, которые будут рассмотрены в следующей главе.

### **Манипуляция адаптивным иммунным ответом**

В результате взаимодействия «наивных» Т-лимфоцитов с антигенпредставляющими клетками, экспрессирующими антиген на своей поверхности, Т-лимфоциты получают возможность «сделать выбор» и дифференцироваться в различные популяции лимфоцитов: Th<sub>1</sub>, Th<sub>2</sub>, Th<sub>17</sub> либо в регуляторные Т-лимфоциты (T<sub>reg</sub>). В общих чертах манипулирование адаптивным иммунным ответом каким-либо агентом означает развитие в его отношении иммунологической толерантности со стороны клеток памяти. Гельминты не являются исключением из этого правила и в процессе их эволюции выработали мощную и многофакторную систему подавления эффекторных иммунных механизмов, а также активации регуляторных иммунных механизмов, модулирующих функцию Th- и В-лимфоцитов. Другими словами, они приобрели возможность эффективно воздействовать практически на каждое из вышеперечисленных путей дифференцировки и созревания лимфоцитов.

Одним из наиболее ярких примеров является стимуляция гельминтами сигнального пути, активируемого TGF β, оказывающего самые разнообразные, преимущественно иммуносупрессивные, эффекты на активность факторов иммунной системы. К таковым относят генерацию пула T<sub>reg</sub>, подавление активации антигенпредставляющих клеток и Т-лимфоцитов, а также переориентацию синтеза антител в сторону выработки IgA. Механизм активации TGF β-сигнального пути гельминтами выглядит простым: в силу достаточно высокой гомологии между различными белками гельминтов и лигандами, активирующими высококонсервативный TGF β-сигнальный путь в клетках эукариот, некоторые продукты гельминтов, являющиеся TGF β-рецепторами, могут связываться с лигандами данного пути на клетках человека и фактически выступать в качестве агонистов данного пути, индуцируя тем самым развитие иммуносупрессии. Способность к связыванию с TGF β-лигандами человека была обнаружена у *S. mansoni* и *Echinococcus multilocularis*. Аналогичным образом гельминты могут связываться непосредственно с рецепторами данного пути, а именно TGF βR. Данная возможность была доказана в отношении *B. malayi*, *Litomosoides sigmodontis* и *F. hepatica*. О специфичности данного взаимодействия свидетельствуют результаты экспериментов с использованием блокирующих анти-TGF β-антител, существенным образом снижавших активацию данного сигнального пути продуктами вышеназванных гельминтов.

Удивительные свойства активировать TGF β-сигнальный путь были обнаружены у нематоды *H. polygyrus*. Продукты, секретлируемые гельминтом, способны активировать вышеуказанный сигнальный путь и приводить к генерации пула регуляторных Т-лимфоцитов (T<sub>reg</sub>) даже в присутствии провоспалительных цитокинов. Данный эффект был сопоставим с непосредственным внесением в культуру лимфоцитов человеческого TGF β. Также установлена способность гельминта секретировать специфический фактор, существенно отличающийся от эндогенного TGF β своим размером (в 3 раза большим) и способностью связываться с обоими типами рецепторов TGF βRI и II (в отличие от TGF β человека, связывающегося исключительно со вторым типом данного рецепто-

ра). Данный фактор был обозначен как TGM. Иммуносупрессивные свойства данного фактора были зафиксированы *in vivo*, в пользу чего свидетельствовало значительное увеличение продолжительности времени, предшествующего отторжению аллогенных кожных трансплантатов в группах экспериментальных животных, получавших инъекции данного фактора паразитарного происхождения.

В то время как часть гельминтов оказалась способной активировать TGF  $\beta$ -сигнальный путь для прямой индукции пула  $T_{reg}$ , другие паразиты используют не прямые пути модуляции иммунного ответа и функции Т-клеток. В частности, некоторые нематоды-круглоголовки продуцируют факторы, гомологичные тканевому ингибитору металлопротеиназ, модулирующих функцию дендритных клеток, что приводит к развитию иммунологической толерантности. Эти факторы, обозначенные как AIP-1 и AIP-2, способны снижать интенсивность аллергического воспаления в дыхательных путях лабораторных животных, а также выраженность экспериментального колита, вызванного введением тринитробензолсульфоновой кислоты. Эти эффекты были обусловлены повышением функциональной активности  $T_{reg}$ , а также гиперпродукцией иммуносупрессивного цитокина ИЛ-10, что подавляло функциональную активность дендритных клеток и снижало уровни синтеза провоспалительных цитокинов.

Способность к регуляции функции  $T_{reg}$  была также выявлена в отношении белка PAS-1, секретлируемого *Ascaris suum*, способного снижать интенсивность воспалительных процессов в дыхательных путях у мышей, сенсibilизированных овальбумином. Основным механизмом его действия связан с увеличением количества и функциональной активности CD25-позитивных  $T_{reg}$ -клеток, играющих одну из ключевых ролей в супрессии аллергического воспаления. Поддержанию численности и функциональной активности  $T_{reg}$  способствуют галектины человека, и эту возможность гельминты «не обделили своим вниманием». В частности, *Toxascaris leonina* секретируют гомолог человеческого галектина 9-го типа, что приводит к гиперпродукции ИЛ-10 и TGF  $\beta$  и снижению интенсивности воспалительного процесса при экспериментальном колите у мышей.

Помимо воздействия на  $T_{reg}$ , некоторые гельминты способны оказывать (порой даже разнонаправленное) влияние на эффекторное звено адаптивного иммунного ответа. К примеру, продукт шистосом глутатион-S-трансферазный белок P28GST индуцирует достаточно сильный  $Th_2$ -иммунный ответ с выраженным эозинофильным компонентом, что в свою очередь препятствует развитию  $Th_1$ - и  $Th_{17}$ -опосредованного воспаления при экспериментальном колите у мышей. В противоположность этому продукты *Echinococcus multilocularis*, являющиеся гомологом TIR (EmTIR), индуцируют продукцию ИФН  $\gamma$  CD4<sup>+</sup> Т-клетками *in vitro*, что может выступать объяснением, почему данный паразит (в отличие от подавляющего большинства гельминтов) индуцирует развитие  $Th_1$ -опосредованного иммунного ответа *in vivo*.

Важную роль в гомеостазе Т-клеток играют потенциал-зависимые калиевые каналы (например, Kv1.3), регулирующие их активацию и пролиферацию. Именно поэтому их ингибиторы в настоящее время рассматривают в качестве

одного из перспективных лекарственных средств для терапии аутоиммунных заболеваний. Одним из наиболее известных ингибиторов является ShK, представляющий полипептидный токсин морских анемонов *Stichodactyla helianthus*. И конечно же, гельминты вновь не упустили возможность воздействовать на функциональную активность Т-лимфоцитов, синтезируя гомологи ShK. В настоящее время известно два таких гомолога: АсК1, обнаруженный у круглоголовки *Ancylostoma caninum* и *A. ceylanicum*, и ВmК1, продуцируемый филяриями *B. malayi*. Было показано, что данные пептиды подавляют развитие реакций замедленного типа у крыс и ингибируют пролиферацию Т-клеток памяти, не оказывая при этом значимого ингибирующего эффекта в отношении «наивных» популяций лимфоцитов.

Гельминты не обходят своим «вниманием» и В-клетки, ответственные за гуморальное звено иммунной системы. Так, *N. americanus* секретирует Na-ASP-2, связывающий молекулу CD79A, являющуюся компонентом В-клеточного рецептора BCR, что снижает уровень транскрипции факторов, регулирующих многочисленные сигнальные пути в В-лимфоцитах и их трансэндотелиальную миграцию. Филярия *Acanthocheilonema viteae* секретирует белок ES-62, нарушающий BCR-сигнальный путь, и приводит тем самым к анергии В-лимфоцитов. Другие механизмы, используемые гельминтами для вмешательства в гуморальное звено иммунной системы, включают «переключение» изотипов иммуноглобулинов, синтезируемых В-лимфоцитами (например, с IgE на IgG4), а также селекцию пула регуляторных В-лимфоцитов, продуцирующих иммуносупрессивный ИЛ-10. К примеру, продукты, секретируемые яйцами *S. mansoni*, индуцируют накопление вышеуказанного пула В-клеток посредством выделения растворимого гликопротеина IPSE. Захват данного гликопротеина является ключевым для синтеза ИЛ-10 В-лимфоцитами и генерации пула регуляторных В-клеток *in vitro*. Кроме того, данный гликопротеин участвует в формировании Th<sub>2</sub>-опосредованного иммунного ответа за счет индукции IgE-опосредованной секреции ИЛ-4 базофилами, протекающей без захвата данными клетками данного гликопротеина.

Таким образом, воздействуя на процессы дифференцировки CD4-позитивных Т-клеток, индукции пулов регуляторных T<sub>reg</sub> и регуляторных В-лимфоцитов, а также переключению изотипов иммуноглобулинов, продуцируемых В-лимфоцитами, гельминты оказывают существенное влияние на адаптивное звено иммунной системы и создают тем самым наиболее благоприятные условия для своего существования в организме хозяина. От эффективности проведенной гельминтами на данном этапе «работы» во многом зависит их дальнейшая судьба — разовьется ли эффективный иммунный ответ на их вторжение, приводящий к их уничтожению, либо выработается иммунологическая толерантность, позволяющая им остаться в живых и в дальнейшем паразитировать в организме хозяина.

#### **Манипуляция эффекторными механизмами, направленными на уничтожение гельминтов**

Несмотря на то что формирование иммунологической толерантности является, безусловно, ключевым событием, обеспечивающим выживание паразита в организме хозяина, у гельминтов еще имеются дополнительные «ресурсы» для ослабления эффекторных механизмов хозяина, направленных непосред-

ственно на их уничтожение. Речь идет в первую очередь о гранулоцитах (ЭФ и в меньшей степени нейтрофилы), активно привлекаемых к местам инвазии гельминтов и высвобождающих биологически активные вещества и ферменты, приводящие в конечном счете к гибели паразита. Следовательно, выживание гельминтов будет возможным в случае нарушения хемотаксиса (миграции) указанных гранулоцитов и/или ослаблению их функции.

Хемокины играют одну из ключевых ролей в привлечении эффекторных клеток к месту повреждения (альтерации), обусловленного воздействием патогенного фактора любой природы. Гельминты, словно «зная» об этом, выделяют факторы, нарушающие функции ряда хемокинов, ослабляя тем самым процессы хемотаксиса гранулоцитов. К примеру, некоторые круглоголовки подавляют хемокиновый ответ за счет продукции металлопротеиназ, расщепляющих эотаксин-1 (CCL11); *S. mansoni* секретирует белок SmCKBP, связывающийся с хемокинами ИЛ-8, CCL2, CCL3, CCL5 и CX3CL1, селективно нарушая процессы хемотаксиса нейтрофилов, но не ЭФ. Помимо хемокинов, миграция клеток в очаг воспаления во многом зависит от их взаимодействия с интегринами, такими как CD11b/CD18, обеспечивающими трансэндотелиальную миграцию клеток. Некоторые гельминты преуспели в этом, эффективно связывая данные молекулы. Так, белок NIF, продуцируемый *Ancylostoma caninum*, связывается с интегринами вместе с фибриногеном и предотвращает тем самым взаимодействие нейтрофилов с клетками эндотелия сосудов. А конъюгат, состоящий из NIF и Fc-фрагмента IgE (NIF-IgHE-CH4), обладает способностью подавлять их миграцию при некоторых экспериментальных аутоиммунных заболеваниях.

В свою очередь, ES гельминтов, как это показано для *P. westermani* и *F. hepatica*, способны индуцировать апоптоз ЭФ через активацию прокаспаз. Более того, ES *F. hepatica* деполаризует мембраны митохондрий, приводя к высвобождению цитохрома С и внутриклеточному генерированию активных форм кислорода. Присутствие ИЛ-3, -5, -9, -13, -33, гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора, простагландина E2 способствует увеличению выживания ЭФ, однако термолabileные ES *P. westermani* способны губительно действовать на клетки, стимулированные большинством указанных цитокинов.

Следует отметить, что это действие полностью устраняет термическая обработка ES, и вполне возможно, что подобные термолabileные неспецифические проапоптотические факторы могут быть тесно связаны с оркестровкой опосредованного клетками тканевого воспаления в ходе защиты от мигрирующих личинок. Противостоя этому, пептид *Anisakis simplex* ингибирует опосредованные ЭФ воспалительные реакции в респираторном тракте, ES *Heligmosomoides polygyrus* снижают концентрацию эотаксина и экспрессию CCR3 в ЭФ, протеазы *P. westermani* ингибируют эффекторную активность ЭФ, запускаемую IgG-антителами, протеиназа катепсина L, секретируемая *F. hepatica*, блокирует антителозависимое прикрепление ЭФ к юным формам гельминта, а металлопротеиназы анкилостом расщепляют эотаксин. Кроме того, ES филярий ингибируют IgE-опосредованные ответы тучных клеток. Указанное позволяет утверждать, что сами гельминты способны существенно снижать воспаление тканей в ходе миграции личинок.

После развития адекватного воспалительного ответа на вторжение гельминтов в организме должны пройти процессы восстановления (репарации) и ремоделирования поврежденных органов и тканей. Эти процессы могут также находиться под контролем иммунной системы и, следовательно, регулироваться продуктами, выделяемыми паразитами (см. ниже).

### **Влияние метаболитов гельминтов на процессы гемостаза и репарации поврежденных тканей**

В процессе инвазии гельминты выделяют достаточно широкий спектр протеаз, расщепляющих соединительнотканые волокна, что обеспечивает их процесс миграции в тканях. Помимо этого, инвазия некоторых из них (особенно шистосом) сопровождается выделением факторов, оказывающих влияние на гемостаз, а также тонус сосудистой стенки. К примеру, в тегументе взрослых особей *S. mansoni* содержатся протеазы из семейства кальпайнов SmCalp-1 и SmCalp-2, инактивирующие факторы свертывания фибронектин и высокомолекулярный кининоген. На процессы гемостаза также влияют апиразы, выделяемые гельминтами и участвующие в деградации внеклеточной АТФ, что подавляет активацию тромбоцитов. Также в тегументе шистосом обнаружены ферменты АТФ-дифосфогидролаза (SmATPDase1) и гомолог эктонуклеотид пиродифосфатазы/фосфодиэстеразы SmNPP5, расщепляющие АТФ и аденозиндифосфат до аденозинмонофосфата, не обладающего прокоагулянтной активностью. *S. mansoni* способна секретировать сериновую протеазу-2 (SmSP-2) способную активировать тканевой активатор плазминогена и плазминоген, являющиеся основными компонентами фибринолитической системы. Весьма сходной биологической активностью обладают и другие гельминты. Так, *F. hepatica* выделяют катепсиновые L-пептидазы нескольких типов (FhCL-1, -2, и -3), участвующие в деградации фибриногена и фибринового сгустка, в то время как у *O. volvulus* была обнаружена  $\alpha$ -енолаза OvENO, связывающаяся с плазминогеном, что инициирует протеолиз и деградацию внеклеточного тканевого матрикса, необходимого для миграции филярии в тканях хозяина.

Метаболиты гельминтов также способны повреждать и эпителиальные клетки. Наиболее ярким примером является трематода беличья двуустка, паразитирующая в желчных протоках и вызывающая выраженное воспаление *in situ*. Это достигается за счет способности гельминта секретировать гомолог гранулина (Ov-GRN-1), приводящий к усиленной пролиферации клеток эпителия. Несмотря на то, что эти свойства Ov-GRN-1, безусловно, имеют определенные перспективы при терапии длительно незаживающих ран, его гиперпродукция паразитом может привести к опухолевой трансформации и развитию холангиокарциномы, являющейся довольно частым спутником данной инвазии.

Все вышеуказанное свидетельствует о наличии у гельминтов чрезвычайно богатого репертуара воздействий на самые различные стадии инвазий, влияющих на эффективность различных этапов иммунного ответа, начиная от процессов распознавания паразитов до их полного уничтожения. Столь богатый арсенал позволяет им достаточно эффективно манипулировать иммунной системой хозяина, «скрываясь» от многоэшелонированной системы защиты от различного рода вторжений, что дает им неплохие шансы на выживание в организме человека.

## Глава 9

### Гельминты и аллергия

Р.С. Фассахов, О.К. Поздеев

В ходе миллионов лет своей эволюции гельминты имели возможность развить уникальные взаимоотношения с иммунной системой человека, обусловленные многообразием жизненных циклов, сложностью строения и продолжительностью их паразитирования. При этом разные виды, способные инициировать совершенно разные защитные реакции, разработали сложные стратегии для обхода либо прямого манипулирования иммунным ответом до такой степени, что фактически защищают своего «прокормителя» от иммунологических нарушений, таких как аллергия, аутоиммунные болезни и дисметаболии. Однако следует отметить, что постепенная ликвидация гельминтозов в большинстве промышленно развитых стран сопровождается постоянным ростом частоты аллергических заболеваний. И в этом плане связь гельминтозов и аллергии представляет интерес из-за наличия несомненных иммунологических параллелей между ними, так как в обеих ситуациях определяют индукцию Th<sub>2</sub>-ответа, высокие уровни сывороточных IgE и вовлечение тучных клеток, базофилов и ЭФ, что так характерно для нематодозов. Разумеется, несмотря на существующие иммунологические параллели, клинические проявления этих состояний различны. Гельминты модулируют иммунный ответ, способствуя общей гипореактивности Т-клеток, снижению выраженности воспалительных ответов и хронизации инвазии.

Проведено множество когортных исследований, оценивавших статус аллергических заболеваний и иммунный ответ на антигены паразитов или аллергены окружающей среды у инвазированных гельминтами людей в эндемичных районах. В частности, показана отрицательная корреляция между инвазиями трематод, власоглавы и анкилостом в Африке и Латинской Америке и реактивностью кожных проб на различные ингаляционные аллергены, а также между очень высокими уровнями IgE и данными кожных проб. Аналогичные результаты были зафиксированы при изгнании аскарид и власоглавы у детей, когда эффективная антигельминтная терапия сопровождалась резким нарастанием выраженности кожной чувствительности к аллергенам клещей домашней пыли (*Dermatophagoides pteronyssinus*). Также отмечено, что изгнание из кишечника гельминтов, с одной стороны, может приводить к значительному снижению уровня общего сывороточного IgE, но, с другой стороны, реактивность кожных проб и уровни специфических IgE против распространенных аллергенов

может значительно увеличиваться после проведения антигельминтной терапии. Подобные данные указывают на необходимость присутствия живых червей для подавления аллергических реакций собственно при инвазиях, а также предотвращения аллергии в более позднем возрасте.

Следует отметить, что определенную роль могут играть генетические особенности хозяина, поскольку варианты генов, участвующих в Th<sub>2</sub>-ответах, такие как *IL13* или *STAT6*, связаны с повышенным риском развитием астмы и гиперчувствительности. Полиморфизм в генах-кандидатах, ассоциированных с развитием астмы, чаще встречаются среди определенных этнических групп, у которых развиваются выраженные Th<sub>2</sub>-ответы (например, среди афроамериканцев). Указанное позволяет предположить, что гены, продукты которых в ходе эволюции иммунной системы изначально отвечали за индукцию ответов Th<sub>2</sub>-типа и за изгнание паразитов, способны вызывать atopические заболевания у лиц, проживающих в современных развитых обществах.

### **Гельминтозы, способствующие аллергическим реакциям**

Иммунные механизмы защиты при гельминтозах имеют свои особенности и зависят от вида паразита, стадии его развития, локализации и различных «стратегий», применяемых им для выживания. Ткани и метаболиты гельминтов являются источником большого числа антигенов, в том числе сенсибилизирующих организм человека, и их обычно разделяют на экзо- и эндогенные. Экзогенные выделяются в процессе жизнедеятельности как в личиночной, так и половозрелой стадиях и перманентно сенсибилизируют хозяина. Эндогенные образуются и действуют на его организм после гибели и распада паразита. Особенностью иммунных реакций на антигены взрослых гельминтов является их слабая специфичность, обусловленная гетерогенностью паразитарного антигенного комплекса и использованием молекулярной мимикрии как основной стратегии выживания. В целом при инвазиях наиболее выражены реакции на личиночные стадии, совершающие сложную и продолжительную миграцию в кровотоке, серозных оболочках и различных тканях, что обусловлено как повреждением тканей хозяина, так и высокой иммуногенностью метаболитов личинок, особенно в период линьки. Собственно, миграция личинок, независимо от того, что вышли они их яиц в кишечнике, проникли через кожу или слизистые оболочки, определяет острую, раннюю фазу инвазии, проявляющуюся в том числе аллергическими реакциями немедленного или замедленного типа. Длительность этой фазы варьирует в пределах 2–4 нед, в большинстве случаев ее отличает однотипность изменений, не зависящих от вида возбудителя, его локализации и путей миграции по организму.

Антигены гельминтов представляют сложные белково-полисахаридные комплексы, в которых насчитывают до 70 антигенных фракций, а белковые экстракты тел гельминтов могут содержать до 10 фракций антигенов. Соединяясь с белками хозяина, они образуют иммунные комплексы, запускающие аллерген-специфичные реакции, инициированные преимущественно CD4<sup>+</sup> Th<sub>2</sub>-клетками, что приводит к гиперпродукции IgE и IgG с последующей сенсибилизацией организма хозяина. При очередном поступлении в кровоток аллергены гельминтов, фиксируясь на связанных с мембраной тучных клеток IgE-антителах, провоцируют высвобождение из клеток медиаторов аллер-

гического воспаления, что весьма характерно для острой фазы многих гельминтозов.

Кроме того, иммунные комплексы либо сами антитела могут фиксироваться на поверхности яиц, тел личинок или взрослых особей. Следствием этого является запуск комплементарного каскада, привлекающий в очаг воспаления клетки-эфффекторы (ЭФ, нейтрофилы, макрофаги, лимфоциты, тромбоциты и др.).

Разнообразие антигенов гельминтов в значительной мере определяет и широкий спектр проявлений реакций гиперчувствительности, развивающихся в организме человека при инвазии гельминтами. Наиболее часто наблюдают сопровождающиеся эозинофилией крапивницу, бронхиальную астму, тканевые отеки. Системные реакции могут развиваться при разрывы эхинококковой цисты, а если ее содержимое изольется в сосудистое русло или во внутренние полости организма больного, возможен анафилактический шок, который может привести к летальному исходу. При менее выраженных реакциях возможны только уртикарные высыпания. У сотрудников профильных лабораторий, а также работников мясокомбинатов нередко наблюдают сенсibilизацию к аллергенам человеческих или свинных аскарид. Контакт с ними может провоцировать ангионевротический отек и даже приступы бронхиальной астмы. У детей с подтвержденным наличием IgE-антител к антигенам аскарид отмечают более высокие уровни общего IgE и высокую частоту проявлений аллергического ринита и астмы. Особую роль играют именно IgE к антигенам аскарид, а не само наличие аскаридоза, и их циркуляция ассоциирована с выраженной одышкой, обострениями астмы и другими проявлениями аллергии. У аскарид основным аллергенам являются полипротеин Asc 1 (ABA-1) и тропомиозин Asc I, перекрестно реагирующие с белками других гельминтов, тараканов и креветок, связанных с гиперчувствительностью к тропомиозину. При нанесении на кожу тропомиозин аскарид вызывает раздражение и образование волдырей за счет высвобождения гистамина из базофилов. Сенсibilизацию к тропомиозину гельминтов также связывают с развитием гиперчувствительности к клещам домашней пыли *D. pteronyssinus*, *D. farinae*, *Blomia tropicalis* и последующим возникновением бронхиальной астмы у инвазированных лиц. Также отмечены аллергические реакции на аэрогенное попадание антигенов аскарид среди сотрудников профильных лабораторий.

До сих пор не ясно, стимулирует ли аскаридоз непосредственное развитие гиперреактивности или инвазия вынуждает организм отвечать подобным образом. Как было указано выше, ингаляционные аллергены и некоторые белки гельминтов имеют сходную антигенную структуру, в связи с чем может развиваться так называемый перекрестный IgE-ответ на основные аллергены за счет стимулирования иммунной системы антигенами гельминтов. С другой стороны, инвазию, особенно при высокой паразитарной нагрузке и хроническом течении, можно рассматривать как защиту от развития атопии, поскольку назначение глистогонных препаратов длительно инвазированным детям способствует развитию гиперреактивности.

Аллергические реакции различной степени тяжести также характерны для трихинеллеза, токсокароза, стронгилоидоза и некоторых других инвазий. А при шистосоматидных церкариозах («зуд купальщиков»), вызываемых ли-

чиночными стадиями шистосом млекопитающих и птиц, аллергические реакции часто являются единственными клиническими проявлениями.

Характер и выраженность аллергических реакций зависят от места локализации гельминтов, характера миграции их личиночных стадий и уровней инвазии. К примеру, аллергические дерматозы, обусловленные миграцией личинок, часто наблюдаются при трихинеллезе, токсокарозе и различных филиариозах. Миграция личинок аскарид или угриц провоцирует развитие эозинофильной пневмонии (синдрома Лёффлера).

Менее выраженной сенсibilизирующей активностью обладают антигены гельминтов с зоонозным механизмом передачи, где человек не является окончательным хозяином, например, в случаях инвазий *Toxocara canis* или *Anisakis simplex*. Аллергия на *A. simplex* признана профессиональным заболеванием с широким спектром аллергических реакций (ринит, крапивница, аллергический контактный дерматит, обострение бронхиальной астмы и анафилактический шок). Поскольку оба паразита вызывают случайные и нечастые инфекции, в случае инфекции иммунная система может подвергаться воздействию Th<sub>2</sub>-индуцирующих факторов, а не иммуномодулирующих механизмов, возникающих при хронических инфекциях. В подобных случаях человек выступает тупиковым хозяином, к организму которого гельминты плохо адаптированы и не способны полностью реализовать свой жизненный цикл и/или подавить его иммунологическую реактивность. Напротив, распространенные гельминты, паразитирующие у человека, достаточно часто вызывают сенсibilизацию.

Основные принципы и механизмы реагирования иммунной системы при гельминтозах были изучены при моделировании аллергических реакций у животных. Установлено, что они реализуются на нескольких уровнях врожденного и адаптивного иммунитета.

Защитные меры организма при глистных инвазиях включают привлечение клеток врожденной и адаптивной иммунной системы, инициирующих ответ Th<sub>2</sub>-типа, ключевые игроки которого CD4<sup>+</sup> Th<sub>2</sub>-клетки продуцируют ИЛ-4, -5, -9, -10 и -13. Все эти факторы способствуют привлечению и вовлечению в воспаление ЭФ, базофилов и тучных клеток, а также пролиферации альтернативно активированных макрофагов.

### **Иммуномодулирующая активность гельминтов**

В ходе противостояния защитным системам хозяина гельминты выработали различные стратегии регулирования иммунных реакций и в конечном итоге подавления Th<sub>2</sub>-ответа, например, посредством индукции врожденных и адаптивных регуляторных клеток, противовоспалительных цитокинов и специфических ингибирующих изотипов антител. Эта способность обеспечивает им существование в организме хозяина на протяжении всей жизни. Впервые факт подавления аллергических реакций на фоне глистной инвазии был зафиксирован в 1999 г. в Габоне, где у детей, инвазированных *Schistosoma haematobium*, отмечали заметное снижение выраженности гиперчувствительности замедленного типа к аллергену клеща домашней пыли. В то же время дегельминтизация часто приводила к развитию атопии по сравнению с группой нелеченых детей (группа сравнения). Позднее было проведено множество исследований, в целом подтвердивших наличие отрицательной связи реакций гиперреактивности

и различного рода инвазий. В число «стратегий выживания» входит и секреция широкого спектра миметиков иммунорегуляторных молекул, модулирующих активность различных клеток, что приводит к развитию так называемого модифицированного Th<sub>2</sub>-ответа. Он предназначен для ограничения нанесения ущерба организму хозяина, возможного при индукции Th<sub>2</sub>-ответа, сдерживая тем самым нежелательные симптомы, часто наблюдаемые при аллергических заболеваниях или некоторых гельминтозах, таких как фиброзные процессы, индуцированные инвазией шистосомами Мэнсона.

Модифицированный Th<sub>2</sub>-ответ характеризует состояние гипореактивности, проявляющееся появлением специфических изотипов антител, включая IgG<sub>4</sub>, снижение продукции IgE, а также ИЛ-4 и ИЛ-5 и увеличение выработки ИЛ-10. Эти механизмы подавляют интенсивность патологических процессов и клинических проявлений, что в конечном итоге обеспечивает длительное выживание паразита в организме хозяина, реализацию жизненного цикла и успешное размножение.

Впервые феномен гипореактивности был зафиксирован более 30 лет назад среди аборигенов островов Кука, инвазированных филяриями *Wuchereria bancrofti*. Позднее в многочисленных исследованиях при гельминтозах животных и человека было показано снижение выраженности иммунного ответа на антигены червей. Более того, в популяциях, где распространены глистные инвазии, наблюдают сравнительно низкую частоту иммунопатологий (например, аутоиммунных заболеваний), связанных с Th<sub>1</sub>-ответом, а также aberrантные заболевания, обусловленные Th<sub>2</sub>-ответом (например, астма или аллергический ринит). Указанное свидетельствует о наличии обратной связи между частотой аллергии и/или аутоиммунных патологий и гельминтозов, из которых первые — растущая проблема для развитых стран, вторые — характерная черта стран третьего мира. Подобные наблюдения подтверждают гипотезу о том, что иммунная система человека эволюционировала в постоянном присутствии гельминтов, модулирующих ее реакции, тогда как в отсутствие этих «нахлебников» ослабляются иммунорегуляторные механизмы, предотвращающие сенсibilизацию и аутоиммунные заболевания.

Эпидемиологические исследования инвазированных лиц выявили различные клинические проявления, зависящие от характера иммунорегуляции, индуцированной паразитом, в сочетании с генетическим фоном хозяина. У устойчивых лиц, постоянно подвергающихся воздействию антигенов гельминтов, не наблюдают какой-либо клиники. В этом случае развивается иммунный ответ, определяемый равными пропорциями клеток Th<sub>1</sub>, Th<sub>2</sub> и T<sub>reg</sub> с балансом уровней IgG<sub>4</sub> и IgE. У других лиц развивается гипореактивный фенотип, характеризующийся бессимптомной инвазией, во время которой развиваются половозрелые плодовые особи. У подобных индивидов отмечают высокие уровни регуляторных клеток и синтеза ИЛ-10, что приводит к модифицированному Th<sub>2</sub>-ответу. Наконец, у небольшой части пациентов развивается гиперреактивный фенотип, характеризующийся развитием иммунопатологии, что наблюдают при инвазиях, вызванных *S. mansoni*, *W. bancrofti* и *Brugia malayi*. В подобных ситуациях наблюдают интенсивное воспаление и повреждение тканей хозяина, связанные с чрезмерной активацией Т-клеток. При этом отмечают высо-

кие титры IgE антител и значительное уменьшение доли Treg. При инвазиях *W. bancrofti* и *B. malayi* наблюдают массовую гибель филярий, высвобождение большего объема антигенного материала, что провоцирует обструкцию лимфатических сосудов, хроническое воспаление и, как следствие, элевантиаз. Вторым, редким, проявлением подобных инвазий бывает тропическая легочная эозинофилия, характеризующаяся хронической обструкцией легких, эозинофилией периферической крови и чрезвычайно высоким уровнем IgE. Своеобразным течением клиники онхоцеркоза является редкая хроническая гиперреактивная форма, известная как Sowda, также отличающаяся интенсивным Th<sub>2</sub>-ответом с высокими титрами IgE и гиперпродукцией ИЛ-4, -5 и -13.

Весьма интересны результаты изучения влияния глистных инвазий на течение различных инфекций. Установлено, что на их фоне подавляется защитный воспалительный иммунный ответ, который обычно развивается при заражении бактериями или простейшими, что приводит к повышенной восприимчивости хозяина к ним. К примеру, у лиц с латентным туберкулезом, инвазированных *W. bancrofti*, отмечают более низкие уровни противотуберкулезных провоспалительных цитокинов *in vitro*, чем у неинвазированных пациентов. Аналогичный эффект отмечали при коинфекциях несколькими видами филярий и *Plasmodium falciparum*, а также инвазий *Ascaris lumbricoides* на эффективность пероральной вакцинации от холеры.

Основными популяциями иммунокомпетентных клеток, подверженных модулирующим влияниям антигенов гельминтов, являются дендритные клетки, альтернативно активированные макрофаги (особенно M2a-фенотипа), регуляторные Т-клетки и В-лимфоциты.

*Дендритные клетки.* К настоящему времени получен большой объем доказательств способности дендритных клеток модулировать иммунный ответ при инвазиях через подавление воспалительных реакций хозяина. Показано, что на фоне гельминтозов избирательно коммитируются только дендритные клетки специфического фенотипа либо происходит нарушение распознавательной активности TLR. Поскольку они являются основными клетками-мессенджерами для Т-клеток, вмешательство в их функции составляет ключевой механизм для выживания гельминтов. На моделях *in vitro* и *in vivo* четко установлены подобные свойства у растворимых ES-антигенов *S. mansoni*, *Brugia malayi*, *Nippostrongylus brasiliensis*, *Taenia crassiceps*, *Heligmosomoides polygyrus* и др. В сочетании с подавлением продукции провоспалительных цитокинов ключевым аспектом модуляции дендритных клеток является подавление костимулирующих молекул (таких как CD80, CD86, CD40, OX40L и главного комплекса гистосовместимости класса II), запускающих Th<sub>2</sub>-ответ.

*Альтернативно активированные макрофаги.* Стимуляция макрофагов цитокинами Th<sub>2</sub>-ответа ИЛ-4 и ИЛ-13 приводит к развитию альтернативно активированного фенотипа клеток, играющих существенную роль при гельминтозах. Альтернативно активированные макрофаги в больших количествах рекрутируются в места инвазии и размножения гельминтов. Альтернативно активированные макрофаги мышей отличает экспрессия специфических маркеров, включая аргиназу-1, резистиноподобную молекулу α (RELМ α), Ym-1, Ym-2, кислую хитиназу млекопитающих (AMC-ase) и рецептор маннозы С I типа

(MRC-1). Помимо защиты против гельминтов, альтернативно активированные макрофаги играют важную роль в гомеостазе тканей, регуляции метаболизма глюкозы и жира, инициации воспаления и участвуют в регенеративных процессах.

Установлено, что при инвазии *B. malayi* альтернативно активированные макрофаги стимулируют CD4<sup>+</sup> Th<sub>2</sub>-ответ, снижая тем самым выраженность провоспалительного Th<sub>1</sub>-ответа, способного повредить филяриям, а моноциты пациентов, бессимптомно инвазированных *B. malayi*, экспрессируют маркеры, специфические для альтернативно активированных макрофагов: аргиназу-1, MRC-1, RELM  $\alpha$  и CCL18, а также супрессирующие цитокины, TGF  $\beta$  и ИЛ-10. Экспрессирующие аргиназу макрофаги мышей, зараженных *S. mansoni*, подавляют проявления классических воспалительных цитокинов ИЛ-12 и ИЛ-23, а элиминация этих клеток приводит к накоплению яиц паразитов в кишечнике и кишечному кровотечению, препятствуя их выведению. Несколько иные эффекторные функции альтернативно активированные макрофаги реализуют при инвазиях гельминтами, паразитирующими в кишечнике. Большое количество альтернативно активированных макрофагов, накапливающихся в кишечнике, синтезирует аргиназы-1, RELM  $\alpha$  и Ym-1, зависимые от ИЛ-4 и ИЛ-13. Снижение функциональной активности клеток приводит к нарушению перистальтики и изгнания червей из тонкой кишки.

*Регуляторные Т-клетки.* Трудно переоценить при гельминтозах роль CD4<sup>+</sup>T<sub>reg</sub>, вовлеченных в управление врожденным и адаптивным иммунитетом. Наивные CD4<sup>+</sup>T<sub>reg</sub> развиваются в тимусе и экспрессируют фактор транскрипции Foxp3,  $\alpha$ -цепь рецептора ИЛ-2 (CD25), CTLA-4 и ряд иммуносупрессивных белков, включая ИЛ-10 и TGF  $\beta$ . Кроме того, на периферии существуют другие адаптивные популяции CD25<sup>+</sup>T<sub>reg</sub>, развивающиеся из субпопуляций нерегулирующих Т-клеток, причем уровень их экспрессии ИЛ-10 и TGF  $\beta$  отличается от таковых у активированных CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>-нерегулирующих Т-клеток. Они играют важную роль в снижении выраженности патологических процессов у хозяина посредством подавления как Th<sub>1</sub>-, так и Th<sub>2</sub>-ответов, предотвращая тем самым проявления Th<sub>2</sub>-опосредованных аллергических, а также Th<sub>1</sub>-опосредованных аутоиммунных реакций.

Экспериментальное заражение мышей шистосомами показало, что CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> Т-клетки, экспрессирующие высокие количества ИЛ-10, подавляют синтез ИЛ-12 дендритными клетками, снижая тем самым воспалительные Th<sub>1</sub>-ответы и модулируя ответы Th<sub>2</sub> для предотвращения Th<sub>2</sub>-опосредованной иммунопатологии. В периферической крови лиц, инвазированных филяриями, выявлены как естественные, так и адаптивные T<sub>reg</sub>. При этом популяция адаптивных T<sub>reg</sub> продуцировала высокие уровни ИЛ-10, что снижало выраженность иммунопатологических реакций. Таким образом, при инвазиях гельминтами T<sub>reg</sub> можно рассматривать как эффекторные клетки, необходимые для предотвращения или снижения повреждения тканей хозяина путем модуляции Th<sub>2</sub>-ответа, но тем самым одновременно обеспечивая хронизацию процесса.

*В-клетки.* Гуморальные иммунные реакции являются важным компонентом Th<sub>2</sub>-ответов при гельминтозах. При острой инвазии мышей *S. mansoni* доминирующими изотипами выступают IgG<sub>1</sub> и IgE, а блокада антителообра-

зования сопровождалась синтезом больших количеств провоспалительных цитокинов ИФН и ИЛ-12, но низким уровнем цитокинов Th<sub>2</sub>-ответа — ИЛ-4 и ИЛ-10. Фактически продемонстрировано, что изотипы антител играют важную роль в определении исхода заражения гельминтами у хозяина. Цитокины ИЛ-4 и ИЛ-13 действуют на В-клетки, индуцируя выработку как IgG<sub>1</sub>, так и IgE у мышей и IgG<sub>4</sub> и IgE у людей. Высокие уровни IgG<sub>4</sub>, но низкие уровни IgE обнаруживают в крови гипореактивных бессимптомных лиц, инвазированных *B. malayi*, *W. bancrofti* и *O. volvulus*. IgG<sub>4</sub> коррелирует с высоким уровнем ИЛ-10 и наличием взрослых червей у гипореактивных людей. При вухерериозе высокие уровни IgG<sub>4</sub>, но низкие уровни IgE были обнаружены у лиц, позитивных по наличию микрофилярий, в сравнении с пациентами с клинически выраженными заболеваниями (слоновость или тропическая легочная эозинофилия). Известно, что IgE активирует дегрануляцию тучных клеток, базофилов и ЭФ и индуцирует антителозависимую клеточно-опосредованную цитотоксичность. IgG<sub>1</sub> у мышей и IgG<sub>4</sub> у человека конкурируют с IgE за сайты связывания и, следовательно, могут ингибировать такие процессы. Фактически IgG<sub>4</sub> оказывает подавляющее действие «ниже по течению», например, подавляя комплементарный каскад. Таким образом, IgG<sub>4</sub> может предотвращать иммунопатологические реакции у лиц, бессимптомно инфицированных гельминтами, и одновременно указывать на исход при клинически выраженных инвазиях.

Регуляторные В-клетки были впервые описаны при аутоиммунных заболеваниях, где основным медиатором подавления выступает ИЛ-10. Гельминтные инвазии также могут индуцировать специфические фенотипы В-клеток с регуляторными свойствами, как показано при заражении *S. mansoni* и *H. polygyrus*. При инфекции *S. mansoni* выявлена конкретная субпопуляция В-клеток (CD1dhigh), экспрессирующая высокие уровни ИЛ-10 (определяемые как CD19 + ИЛ-10 + CD1dhighCD5 + CD21highCD23 + IgD + IgMhighcells). Перенос этих клеток мышам, сенсibilизированным овалбумином, снижает овалбумин-индуцированное воспаление дыхательных путей за счет индукции Foxp3<sup>+</sup> T<sub>regs</sub>, и этот эффект не зависит от TGF β. Кроме того, перенос В-клеток, продуцирующих ИЛ-10, от мышей с дефицитом ИЛ-4, зараженных *S. mansoni*, обеспечивает полную устойчивость к экспериментально индуцированной анафилактики при применении к наивным мышам. Таким образом, отсутствие ИЛ-4 необходимо для предотвращения обострения этого аллергического ответа.

Эти и другие исследования привели к открытию специфических иммуномодулирующих молекул и продуктов гельминтов, снижающих выраженность Th<sub>2</sub>-ответов, что создает благоприятную для них микросреду. В ходе Th<sub>2</sub>-ответа антигенпредставляющие клетки (например, дендритные клетки) представляют антигены гельминтов CD4<sup>+</sup> Т-клеткам, дифференцирующимся в поляризованные Th<sub>2</sub>. Последние продуцируют ИЛ-4, -5 и -13, активирующие и привлекающие макрофаги, ЭФ и другие клетки врожденного иммунитета, а также В-клетки. ИЛ-4 и ИЛ-13 запускают дифференцировку антиген-специфичных В-клеток в плазмциты и синтез высоких титров антител (прежде всего IgE). Они обуславливают антителозависимые цитотоксические реакции ЭФ, нейтрофилов и макрофагов, направленные против опсонизированных гельминтов и их личинок. IgE связываются с Fcε-рецепторами (FcεRI) на тучных клетках,

приводя к высвобождению гистамина и другие медиаторов, что способствует дополнительному привлечению фагоцитов. Модуляция гельминтами иммунокомпетентных клеток реализуется через индукцию модифицированных Th<sub>2</sub>-ответов с участием популяций дендритных клеток, альтернативно активированных макрофагов, T<sub>reg</sub> и В-клеток. Альтернативно активированные макрофаги у мышей экспрессируют среди прочего аргиназу-1 (Arg-1), резистин-подобную молекулу α (RELM α), хитиназа-подобные лектины Ym-1 и Ym-2, ИЛ-10 и TGF β. T<sub>reg</sub> продуцируют ИЛ-10 и TGF β, тогда как В-клетки регулируют их активность ИЛ-10. Подобные модификации способствуют выживанию личинок, а также подавляют и прочие воспалительные реакции, включая и аллергические.

Механизм подавления аллергических реакций немедленного типа реализуется следующим путем: дендритные клетки представляют пептиды, производные от аллергена, Т-клеткам. Стимуляция аллерген-специфических Т-клеток приводит к дифференцировке CD4<sup>+</sup> Т-клеток в Th<sub>2</sub>-клетки, продуцирующие цитокины Th<sub>2</sub>-ответа. ИЛ-4 направляет дифференцировку Т-клеток по Th<sub>2</sub>-фенотипу, ИЛ-5 регулирует продукцию и дифференцировку ЭФ и стимулирует высвобождение ими медиаторов. Кроме того, ИЛ-4 и ИЛ-13 индуцируют переключение В-клеток на дифференцировку в плазмоциты, секретирующие IgE. Молекулы IgE связываются с высокоаффинным FcεRI на тучных клетках. Сенсибилизация активированных ИЛ-9 и созревших тучных клеток приводит к высвобождению медиаторов, включая гистамин, лейкотриены и простагландины. Этот каскад реакций приводит к сокращению гладких мышц в легких, увеличению выработки слизи, эозинофилии, что способствует гиперреактивности дыхательных путей, воспалению дыхательных путей и приступам бронхиальной астмы.

Впрочем, при хронизации инвазии для сохранения паразита в более позднем возрасте снижение выраженности аллергических проявлений не обязательно. Более того, эти функционально и структурно разнообразные молекулы экспрессируются на протяжении всего жизненного цикла паразита и напрямую взаимодействуют с клетками-хозяевами. Ниже более подробно рассмотрим стимулы, связанные с аллергическими реакциями человека к определенным молекулам, подавляющим Th<sub>2</sub>-ответы.

#### **Гомологи цитокинов и хемокинов**

Способность к образованию подобных продуктов отражает длительную эволюционную борьбу между гельминтом и хозяином, в результате чего паразит развил механизмы для формирования хронической инфекции. Показано, что экстракты аллергенов и ES-продукты гельминтов часто обладают схожими свойствами и способны индуцировать Th<sub>2</sub>-ответы. В частности, они богаты протеазами, способствующими дифференцировке Th<sub>2</sub> через активируемый протеазой рецептор непосредственно на Т-клетках или косвенно, индуцируя продукцию ИЛ-33 или стромального лимфопоэтина тимуса тканевыми клетками либо через выделение ИЛ-13 макрофагами. К примеру, Vm-tgh-2 — гомолог TGF β, обнаруженный у видов *Brugia*, — представляет продукт взрослых филярий, связывающийся с человеческим рецептором TGF β, и таким образом потенциально влияя на развитие T<sub>reg</sub>. Самцы *S. mansoni* экспрессируют SmRK-1

гомологичный семейству рецепторов TGF  $\beta$ , для которого TGF  $\beta$  млекопитающих может быть лигандом, участвующим в развитии шистосом. ES *H. polygyrus* проявляют TGF  $\beta$ -подобную активность, индуцируя экспрессию Foxp3 в наивных Т-клетках и модулируя иммунные функции, тем самым способствуя хронизации инвазии. Кроме того, аллергены, как и продукты гельминтов, увеличивают количество и активность врожденных лимфоидных клеток 2-го типа, активирующих дендритные клетки для стимуляции Th<sub>2</sub>-прайма в лимфатических узлах.

Менее очевидна роль фактора ингибирования миграции макрофагов (MIF), гомологи которого выявлены у многих видов гельминтов. У человека фактор ингибирования миграции макрофагов выполняет множество функций, в том числе провоспалительного цитокина. Гомолог гельминтов оказывает прямое хемотаксическое действие на моноциты человека, но, по-видимому, связан с противовоспалительными модифицированными ответами Th<sub>2</sub>-типа. На модели бронхиальной астмы на мышах рекомбинантный фактор ингибирования миграции макрофагов-подобный белок *Anisakis simplex* (As-MIF) проявлял защитный эффект и подавлял Th<sub>2</sub>-ответ, снижая уровни ИЛ-4, -5 и -13, что выразилось в уменьшении гиперреактивности легких. В бронхоальвеолярных смывах отмечено снижение эозинофилии и гиперплазии бокаловидных клеток. Другим продуктом, структурно сходным с хемокинами млекопитающих, является белок-2 (Na-ASP-2), секретлируемый инфекционными личинками *Necator americanus*. Рекомбинантный Na-ASP-2 рекрутирует большое количество нейтрофилов при введении мышам, и приток нейтрофилов повышает проницаемость сосудов, облегчая тем самым миграцию личинок.

**Ингибиторы протеаз.** Наиболее изученными ингибиторами протеаз гельминтов являются цистатины и серпины, проявляющие иммуномодулирующее действие. Цистеиновые протеазы млекопитающих обеспечивают эффективный процессинг и презентацию антигена в ассоциации с главным комплексом гистосовместимости класса II для индукции соответствующего адаптивного ответа Т-клеток. Цистатины *Acanthocheilonema viteae*, *B. malayi*, *N. brasiliensis* и *Onchocerca volvulus* вмешиваются в этот процесс, подавляя антиген-зависимые иммунные реакции. В частности, цистатин Vm-CPI-2 *B. malayi* нарушает процессинг антигена, приводя к уменьшению числа эпитопов, представленных Т-клеткам *in vitro*. Онхоцистатин (rOv17) *O. volvulus* снижает антигензависимую пролиферацию мононуклеаров периферической крови, а рекомбинантный авцистатин (rAv17) из *A. viteae* снижает антиген-специфические и неспецифические Т-клеточные ответы. Авцистатин распознают макрофаги, и после поглощения он индуцирует фосфорилирование митоген-активируемых сигнальных путей протеинкиназы ERK1/2 и p38 в них, что приводит к тирозинкиназозависимой продукции ИЛ-10 в макрофагах. Можно полагать, что ИЛ-10 выступает ключевым элементом иммуномодулирующей активности авцистатина, поскольку блокирование ИЛ-10 с помощью моноклональных антител против рекомбинантного ИЛ-10 положительно влияет на рекрутинг клеток и продукцию IgE. Более того, истощение макрофагов липосомами клондроната перед провокацией аллергеном дыхательных путей уменьшало его «противоаллергический» эффект. В экспериментах на мышах показана его способность

снижать гиперреактивность дыхательных путей через ингибирование миграции ЭФ, уменьшение титров овальбумин-специфичных антител, общего IgE и выработку ИЛ-4.

Филярии *L. sigmodontis*, паразитирующие у грызунов, экспрессируют цистатин на различных этапах жизненного цикла, инъекции в брюшную полость инвазированных мышей значительно снижают выработку NO и пролиферацию антиген-специфических спленоцитов. Рекомбинантный цистатин из ES-комплекса *N. brasiliensis* (NbCys) ингибирует катепсины L и B и подавляет процессинг антигена антигенпредставляющими клетками. Кроме того, у мышей, сенсibilизированных овальбумином и получивших инъекции NbCys, отмечено снижение специфической пролиферации спленоцитов, снижение уровней специфических IgE и продукции цитокинов, обусловленных ингибированием катепсина B и L-зависимого процессинга антигена.

Подобно цистатинам, серпины (ингибиторы сериновой протеазы) играют важную роль в биологических процессах животных и человека, включая регуляцию активации компонентов комплемента, воспалительных путей и клеточных взаимодействий. Серпин, экспрессируемый филяриями *B. malayi* (Vm-SPN-2), ингибирует протеазы нейтрофилов человека, что способствует выживанию паразитов в кровотоке.

*Экскреторные/секреторные продукты гельминтов.* Одним из наиболее изученных продуктов этой группы, проявляющих иммуномодулирующие свойства, является секретлируемый гликопротеин 62 кДа из *A. viteae* (ES-62). Он проявляет выраженную противовоспалительную активность, обусловленную наличием фрагментов фосфорилхолина. После введения мышам сенсibilизированных овальбуминов отмечено снижение овальбумин-специфичных CD4<sup>+</sup> Т-клеток и продукции ИЛ-2, а также ингибирование ИЛ-4 и ИЛ-13. Также ES-62 ингибирует синтез ИЛ-12 макрофагами, подавляет активность дендритных клеток и нарушает взаимодействие между Т- и В-клетками, что снижает воспалительный ответ, индуцированный липополисахаридом. Кроме того, ES-62 влияет на FcεRI-опосредованные ответы тучных клеток, непосредственно подавляя FcεRI-опосредованное высвобождение медиаторов, избирательно блокируя передачу ключевых сигналов *in vitro*. На модели гиперчувствительности немедленного типа к оксазолону у мышей ES-62 уменьшал выраженность отеков ушей, а также дегрануляцию тучных клеток *ex vivo* у животных, которым ранее вводили ES-62. Более того, ES-62 уменьшал вызванную овальбумином гиперреактивность дыхательных путей у мышей и эозинофилию за счет подавления функции тучных клеток.

ES шистосом и растворимые SEA шистосом обладают мощной Th<sub>2</sub>-индуцирующей и иммуномодулирующей активностью. Было показано, что сам по себе SEA *S. mansoni* является чрезвычайно сильным индуктором Th<sub>2</sub>-ответов и не требует заражения живыми шистосомами или добавления адъюванта. Одна из ключевых ролей подобной активности принадлежит гепатотоксичной РНКазе ω-1-гликопротеину, поляризирующему моноциты человека и дендритные клетки 11c<sup>+</sup> мыши в направлении, поддерживающем Th<sub>2</sub>-ответы даже в присутствии липополисахаридов. Фактически SEA, лишенные ω-1, не способны в достаточной степени индуцировать Th<sub>2</sub>-ответ *in vitro*. Однако

Th<sub>2</sub>-супрессивные действия антигенов, происходящих из шистосом, четко подчеркивают способность этого гельминта модулировать иммунные ответы хозяина. Обработанные ES или ω-1 дендритные клетки демонстрируют типичный модулированный фенотип, являющийся критическим для индукции Th<sub>2</sub>-ответа, включая сниженную экспрессию костимулирующих молекул и пониженную эффективность участия во взаимодействиях Т-лимфоцитов с дендритными клетками за счет изменения морфологии последних.

Дополнительно в ES и SEA также выявлен IPSE/α-1 —гликопротеин, способный индуцировать продукцию ИЛ-4 базофилами человека. *S. mansoni* также экспрессирует гликаны, проявляющие иммуномодулирующие свойства. Этот гликансодержащий компонент SEA может индуцировать высокие уровни выработки ИЛ-5, IgE и эозинофилию при интраназальном введении мышам. SEA *S. mansoni* также содержат углеводную лакто-N-фукопентаозу III (LNFP III), индуцирующую образование высоких уровней ИЛ-4, -5 и -10 в лимфоцитах. Кроме того, лизофосфатидилсерин (Lyso-PS), присутствующий в SEA, действует на дендритные клетки через TLR-2, что делает их способными индуцировать T<sub>reg</sub>-клетки, продуцирующие ИЛ-10, ослабляя тем самым Th<sub>2</sub>-ответ.

Цельные SEA, а также производные SEA увеличивают продукцию ИЛ-10 и экспрессию Foxp3 на CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> Т-клетках, и в то же время оба снижают экспрессию Th<sub>2</sub>-цитокинов (ИЛ-4 и ИЛ-5), подавляют индуцированное антигеном привлечение воспалительных клеток в легкие и развитие бронхообструктивного компонента. На модели контактной гиперчувствительности хемокин-связывающий белок (smCKBP), секретируемый яйцами *S. mansoni*, значительно уменьшает отек ушей у гаптен-сенсibilизированных мышей. Кроме того, три антигена *S. mansoni* Sm22.6 (растворимый белок, связанный с тегументом *S. mansoni*), PIII (поливалентный антиген взрослых особей) и Sm29 (связанный с мембраной гликопротеин на тегументе взрослых особей) подавляют воспаление дыхательных путей, снижают приток ЭФ в легкие и уровни овальбумин-специфического IgE и синтез Th<sub>2</sub>-специфических цитокинов.

Несмотря на то что, как было отмечено, инвазии аскаридами вызывают сенсibilизацию организма и поддерживают выраженность аллергических реакций, продукты из *A. suum* также проявляют иммуномодулирующую активность. В частности, белок PAS-1 гельминтов подавляет миграцию нейтрофилов и синтез ИЛ-1β, ИЛ-6 и TNF α у мышей, предварительно сенсibilизированных липополисахаридами. При этом *A. suum* также продуцирует белок APAS-3, способствующий выработке IgE, но на модели астмы у мышей, вызванной APAS-3, у животных, получавших PAS-1, отмечено подавление миграции ЭФ в легкие, снижение выработки ИЛ-4, ИЛ-5, CCL11 и RANTES, а также снижение гиперреактивности дыхательных путей. Более того, после обработки PAS-1 была значительно увеличена продукция ИЛ-10 по сравнению с контрольными животными, иммунизированными APAS-3. Ингибирующий эффект PAS-1 также был установлен при вызванном овальбумином воспалении дыхательных путей посредством снижения эозинофилии, выработки Th<sub>2</sub>-ассоциированных цитокинов и овальбумин-специфических IgE и IgG<sub>1</sub>. Иммуномодулирующий эффект PAS-1 опосредован CD4<sup>+</sup>, CD25<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> Т-клетками и у мышей-реципиентов этих примированных PAS-1 Т-клеток, отмечали повышение продукции

ИЛ-10, TGF  $\beta$  и ИФН  $\gamma$ . Известно, что эти три цитокина играют важную роль в подавлении аллергических реакций I типа, и их синтез заметно увеличивается при успешной аллерген-специфической иммунотерапии у людей. Таким образом, *A. suum* содержит как продукты, стимулирующие аллергические реакции, так и факторы, их подавляющие.

Все вышеуказанное позволяет поставить вполне резонный вопрос: так есть ли связь между ликвидацией инвазий и неуклонным увеличением аллергии населения? Гипотезу о наличии подобной связи впервые высказали Р. Мейзелс, Г. Максорли и Д. Смит (1968). Спустя 21 год Д. Страчан предположил, что низкий уровень инвазий у маленьких детей с возрастом оборачивается ростом частоты аллергических заболеваний. В последние десятилетия появилось большое количество исследований, связывающих их частоту с факторами окружающей среды, диетой, широким спектром бактерий (от микобактерий до кишечных комменсалов) и, наконец, гельминтами, каждый из которых может явно оказывать серьезное влияние на развитие иммунитета. Подобные исследования легли в основу «гигиенической гипотезы», полагающей, что отсутствие контакта детей с гельминтами (что наблюдают в развитых странах) может приводить к увеличению частоты аллергических заболеваний. К настоящему времени сформулированы две «гигиенические гипотезы», не исключающие друг друга, но основанные на концептуально различных механизмах.

Первая основана на том, что в раннем возрасте на формирующуюся иммунную систему оказывают влияние факторы окружающей среды, прежде всего различные инфекционные агенты (включая гельминты), что способствует нормальной регуляции иммунного ответа, подавлению аллергических и аутоиммунных реакций и т.д. При этом основной эффект гельминтов состоит в определении дифференцировки иммунной системы, а не в специфическом ответе на какой-либо антиген.

Вторая состоит в том, что полностью сформированная иммунная система у детей школьного возраста и взрослых может быть «откалибрована» воздействием инфекционных агентов, в том числе и гельминтами. Важным вопросом, возникающим относительно второй формулировки гипотезы, считают то, что раннее и даже пренатальное воздействие гельминтов и гельминтных антигенов может влиять на «точку отсчета» формирования иммунной системы с пожизненными последствиями.

Следует отметить, что к настоящему времени есть достаточно исследований, результаты которых ставят под сомнение правомочность «гигиенической теории». В идеале организм был бы в состоянии полностью контролировать свою иммунную систему при любой комбинации инфекционных воздействий и антигенных стимулов. Однако организм несовершенен, и для оптимальной работы отбирались в рамках набора условия, с которыми сталкивались их предки. У людей одним из этих прошлых состояний является воздействие разнообразных гельминтов. Но за прошедшее время отдельные линии гельминтов могли разойтись, переключиться на новых хозяев либо вымерли, да и организм современного человека весьма отличается от самых недалеких своих предков.

## ПРЕДМЕТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ

### T

TLR-активация клеток  
дендритных  
белок Fh12 362  
ослабление 362

### A

Абамектин 45  
Абсцессы  
исследование 32  
Авермектины 43  
Авцистатин  
рекомбинантный 380  
Акантохейлонема  
вольбахии 317  
гранулемы 318  
личинки 317  
метаморфоз 317  
миграция 317  
микрофилярии 317  
морфология 316  
обнаружение 315  
распространенность 316  
самки 317  
самцы 316  
система  
пищеварительная 316  
половая 316  
хозяева 315, 317  
Активация клеток  
дендритных  
гликопротеин ES-62 362  
лектиновая 362  
лизо-ФС 362  
Активность инфламмасом  
365  
Алармин ИЛ-33  
белок-ингибитор H<sub>p</sub>ARI  
360  
индукция ИЛ-1 $\beta$  361  
подавление 360  
поляризация ответа  
иммунного 360  
эффекты 360  
Албендазол 41  
Аллергены  
аскарид 373

Альвеококк  
диссеминация 213  
история 210  
киста 213  
метастазирование 216  
морфология 211  
открытие 211  
система  
нервная 212  
половая  
женская 212  
мужская 212  
экскреторная 212  
хозяева 213, 214  
членики 212  
яйца 213  
Альвеококкоз  
анализ  
иммуноферментный 216  
крови 216  
биопсия 217  
диагностика 216  
исследование  
ультразвуковое 216  
клиника 215  
лечение  
паллиативное 217  
осложнения 215  
осмотры  
профилактические 218  
очаги эндемичные 214  
патогенез 215  
патоморфология 215  
прогноз 217  
профилактика 218  
распространенность 214  
реакция  
гемагглютинации 216  
латекс-агглютинации 216  
стадии 215  
томография 217  
узел  
формы 216  
форма  
инфильтративная 217  
смешанная 217  
узловая 217  
Анализ  
иммуноферментный 34

Ангиогенез  
роль для гельминтов 60  
Анизакидоз  
анализ  
иммуноферментный 307  
диагностика 307  
клиника 306  
контроль  
эпидемиологический 308  
лечение  
консервативное 307  
эндоскопическое 307  
патогенез 305  
профилактика 307  
распространенность 305  
рентгенография 307  
транзиторный 307  
фиброгастроудоденоскопия 307  
Анкилостомидоз  
анализ  
иммуноферментный 257  
крови 257  
анемия 256  
диагностика 257  
клиника 256  
копроовоскопия 257  
кровопотеря 256  
культивирование личинок  
257  
лечение 257  
методы флотации 257  
осложнения 256  
патогенез 255  
патоморфология 255  
профилактика 257  
распространенность 250  
хозяева 255  
эпидемиология 255  
Антигены гельминтов  
высвобождение  
медиаторов  
воспаления 372  
гиперчувствительность 373  
ответ перекрестный 373  
характеристика 372  
шок  
анафилактический 373  
экзогенные 372  
эндогенные 372

- Антигены яиц растворимые  
ангиогенез 60  
влияние на клетки  
иммунокомпетентные 61  
действие 60  
компоненты 61  
подавление генов 62  
факторы  
профибротические 63  
цитокины 62
- Апиразы гельминтов 370
- Аскаридоз  
диагностика 242  
заболеваемость 235  
инфильтраты летучие 241  
исследование  
копрологическое 242  
клиника 240  
лечение 242  
методы серологические 242  
микроскопия мазка  
толстого 242  
нарушения обмена 240  
непроходимость  
кишечная 241  
осложнения 239, 240  
патогенез 238  
фазы 239  
патоморфология 239  
профилактика 243  
распространенность 235  
реакции аллергические 239  
рентгенография 240, 242  
симптомы  
гематологические 241  
кишечные 241  
фаза  
поздняя кишечная 239  
ранняя миграционная 239  
холангиопанкреато-  
графия 242  
эпидемиология 237
- Аскариды  
история 235  
миграция 240  
самки 236  
самцы 236  
система  
выделительная 236  
нервная 236  
пищеварительная 236  
половая  
женская 236  
мужская 236  
спаривание 236  
условия развития 237  
характеристика 235
- цикл жизненный 237  
яйца 236
- АТФ-дифосфогидролаза 370
- Б**
- Белок  
высокой мобильности 361  
гельминтов  
APAS-3 382  
ES-62 368  
Na-ASP-2 380  
PAS-1 367, 382  
ω-1 365  
глутатион-S-  
трансферазный 367
- Бензимидазолы 41
- Биопроба 31
- Болезнь  
Берже 81  
Виноградова 115  
Катаямы 85
- В**
- Вещества активные для  
выживания  
гельминтов 363
- В-клетки  
антителообразование 378  
блокада  
антителообразования 378  
исследования 378  
регуляторные 378
- Власоглав  
история 267  
обнаружение 268  
распространенность 267  
самки 269  
самцы 269  
спаривание 269  
условия среды 270  
характеристика 269  
хозяева 269  
цикл жизненный 270  
яйца 269
- Влияние гельминтов на  
В-лимфоциты 368
- Возбудитель  
коринсомоза  
диагностика 352  
клиника 352  
крючья 351  
лечение 353  
морфология 351  
патогенез поражений 352  
профилактика 353
- характеристика 351  
хозяева 351  
цикл жизненный 352  
цистакант 352  
эпидемиология 352  
яйца 351
- мезоцестодозов  
плероцеркоид 151  
процеркоид 151  
тетраперидии 150  
наофиетоза  
история 141  
метацеркарии 144  
мирацидий 143  
морфология 142  
открытие 142  
подвид дальневосточный  
мирацидии 146  
морфология 145  
распространенность 145  
редии 146  
система 145  
хозяева 146  
церкарии 146  
цикл жизненный 146  
яйца 145  
присоски 142  
проникновение 144  
редии 143  
система  
пищеварительная 142  
половая 142  
хозяева 142, 143  
церкарии 144  
цикл жизненный 143  
цисты 144  
яйца 142
- спарганоза  
история 168  
морфология 168  
система  
половая 168  
характеристика 168  
хозяева 168  
цикл жизненный 169  
яйца 169
- Вольбахии  
антигены  
бактериальные 314  
гены 313  
несовместимость  
цитоплазматическая 313  
роль в размножении 314  
симбионтные  
у филярий 313  
цитокины  
противовоспалительные 314

Вухерериоз  
реакция связывания  
комплемента 330  
анализ  
крови 330  
мочи 330  
диагностика 330  
заболеваемость 324  
лечение  
консервативное 331  
результативность 331  
симптоматическое 331  
хирургическое 331  
лимфаденоцеле 329  
лимфангит 329  
осложнения 327, 329  
патогенез 327  
патофизиология 329  
период  
начальный 329  
хронический 329  
профилактика  
медикаментозная 331  
первичная 331  
распространенность 324  
слоновость 329  
тест  
иммунохромато-  
графический 330  
Маззотти 330  
провокационный 330  
эозинофилия  
легочная 328

## Г

Гельминтозы  
особенности 359  
Гельминты  
выживаемость  
в организме 359  
и аллергия 371  
Гемозоин 79  
Ген  
онкосупрессор  
мутации 70  
особенности  
географические 71  
характеристика 70  
Гибель клеточная  
механизмы 70  
мутации 70  
программирование 70  
Гименолепидоз  
анализ крови 229  
диагностика 228  
диета 229

клиника 228  
контроль лечения 229  
копроскопия 228  
лечение 229  
методы обогащения 228  
патоморфология 228  
профилактика 229  
Гипореактивность  
изотипы антител 375  
исследования 375  
Гистология 31  
Гликопротеин  
IPSE 368  
секретируемый ES-62  
исследования 381  
эффекты 381  
Глоссит Гунтера 164  
Гомолог  
Bm-tgh-2 379  
SmRK-1 379  
галектина человеческого  
367, 370  
гельминтов  
CP 1412 365  
ShK 368  
TIP 367  
гранулина 370  
кателицидина 364

## Д

Двуустка  
кошачья  
история 115  
канцерогенез 121  
мариты 118  
метацеркарии 118  
миграция 118  
мирацидий 118  
морфология 116  
обнаружение 115  
редии 118  
система  
пищеварительная 116  
половая 117  
спороциста 118  
факторы защиты 121  
хозяева 115  
церкарии 118  
цикл жизненный 119  
цисты 118  
яйца 117  
кровяная  
выделение в среду 68  
метаболиты  
канцерогенные 72  
морфология 66  
открытие 66  
система  
пищеварительная 66  
половая 66  
хозяева 67  
церкарии  
миграция 68  
морфология 67  
подвижность 67  
церкарий  
метаморфоз 68  
цикл жизненный 66  
яйца 67  
ланцетовидная  
история 107  
марита 110  
паразитизм ложный 112  
распространенность 107  
система  
пищеварительная 110  
половая 110  
хозяева 108  
цикл жизненный 108  
яйца 110  
печеночная  
адолюскарии 101  
история 92  
марита 101  
места обитания 101  
миграция 102  
мирацидий  
морфология 97  
проникновение 98  
редии 99  
созревание 97  
хемотаксис 98  
морфология 94  
открытие 93  
партениты 99  
перемещение 102  
питание 102  
продолжительность  
жизни 103  
система  
выделительная 95  
нервная 95  
пищеварительная 94  
половая 95  
спороциста 98  
хозяева 97  
церкарий  
характеристика 100  
цикл жизненный 100  
цистогония 101  
яйца 96  
Деградируемый  
биогельминтоз 226

- Дерквантел 45  
 Дигенеи 48  
 Дикроцелиоз  
 в путях желчных 112  
 диагностика 113  
 клиника 112  
 копроовоскопия 113  
 лечение 113  
 микроскопия мазков желчи 113  
 патогенез 112  
 профилактика 114  
 фаза  
 острая 113  
 хроническая 113  
 эпидемиология 112  
 Дирофиляриоз  
 анализ  
 крови 319  
 диагностика 319  
 заболеваемость 316, 317  
 исследование  
 гранулем 319  
 легких 319  
 клиника 319  
 лечение  
 хирургическое 320  
 патогенез 318  
 патофизиология 319  
 профилактика 320  
 репенс  
 анализ  
 крови 323  
 молекулярно-генетический 323  
 биомикроскопия 323  
 глазной 322  
 гранулема 322  
 диагностика 322  
 заболеваемость 320  
 исследование  
 личинки 323  
 серологическое 323  
 ультразвуковое 323  
 клиника 322  
 лечение 323  
 осложнения 322  
 патогенез 322  
 профилактика 323  
 распространенность 320  
 хозяева 321  
 симптомы 319  
 эпидемиология 318  
 Дирофилярия репенс  
 вольбахия 322  
 история 320
- система  
 пищеварительная 321  
 половая 321  
 характеристика 321  
 хозяева 321  
 цикл жизненный 321  
 Дифиллоботриды  
 хозяева 155  
 Дифиллоботриоз  
 анализ  
 крови 165  
 анамнез  
 эпидемиологический 165  
 анемия В12-дефицитная 164  
 дестробилияция 164  
 диагностика 165  
 заболеваемость 155, 163  
 клиника 164  
 копроовоскопия 165  
 лечение  
 анемии 166  
 схемы 165  
 наблюдение 166  
 обследование  
 гельминтологическое 167  
 осложнения 165  
 охрана среды 166  
 патогенез 163  
 патофизиология 163  
 профилактика 166  
 распространенность 163  
 реакция  
 полимеразная цепная 165  
 Дифференцировка  
 лимфоцитов 366  
 Диэтилкарбамазин 44  
 Дракункулез  
 диагностика 289  
 клиника 287  
 лечение  
 извлечение червя 289  
 консервативное 289  
 хирургическое 289  
 осложнения 288  
 патогенез 287  
 проба кожно-аллергическая 289  
 профилактика 289  
 рентгенография 289  
 симптомы 287  
 эпидемиология 284, 286
- И**  
 Ивермектин 44  
 Имидотиазолы 42  
 Иммунодиагностика 32
- Иммунорегуляция  
 гельминтами 375  
 Иммуносупрессия  
 индукция 363  
 Ингибиторы протеаз  
 цистатины 380  
 Инфламмосомы 364  
 Испражнения  
 время исследования 21  
 забор 21  
 методы  
 макроскопические 22  
 Испражнения  
 консервация 21  
 методы  
 микроскопические 22  
 Исследование  
 воды  
 коагулированной 37  
 метод Романенко 37  
 осадка вод сточных 37  
 питьевой 36  
 сточной 37  
 фильтрованной 36  
 мышц 30  
 почвы  
 гельминтологическое 38  
 метод  
 Бермана 39  
 Васильковой 39  
 Корта 39  
 Романенко 38  
 Супряги 39  
 реакций аллергических 371  
 санитарно-гельминтологическое 36
- К**  
 Каналы калиевые потенциал-зависимые 367  
 Канцерогенез  
 мутации 88  
 патофизиология 88  
 факторы 88  
 Киста  
 гидатидная 202  
 зоны 203  
 капсула фиброзная  
 назначение 202  
 патоморфология 202  
 старение 203  
 оболочка хитиновая 203  
 оболочки 203  
 Клетки  
 антигенпрезентирующие  
 ослабление функции 361

- дендритные
  - роль в иммунитете 363
- иммунные 374
- иммунокомпетентные
  - виды 376
  - В-клетки 377
  - дендритные 376
- макрофаги
  - альтернативно активированные 376
- модуляция
  - гельминтами 379
- регуляторные
  - Т-клетки 377
- сенсibilизация 379
- Ито 60
  - пучковые 358
- Комплексы иммунные 372
- Консерванты 38
- Кривоголовка
  - кишечная
    - история 250
  - личинки
    - линька 255
    - питание 255
    - рабдитные 252
    - стадии 252
    - филяриевидные 253
  - миграция 254
  - открытие 250
  - путь
    - контактный 253
  - распространенность 250
  - самки 251
  - самцы 251
  - секреты 251
  - система
    - пищеварительная 251
    - половая 251
    - половая мужская 252
  - спаривание 252
  - условия среды 252
  - факторы инвазии 254
  - характеристика 251
  - хозяева 250
  - цикл жизненный 253
  - яйца 252
- Криоконсервация
  - растворы 21
- Кровь
  - исследование 29
- Л**
- Ларвоциста
  - песок гидатидный 204
  - стерильная 204
- Левамизол 43
- Лентец
  - широкий
    - диссеминация 162
    - заражение 162
    - история 156
    - корацидий 160
    - морфология 157
    - паразитирование 156
    - плероцеркоид 162
    - проглоттиды 158
    - процеркоид 161
    - система
      - половая 158
    - факторы
      - патогенности 164
    - характеристика 156
    - хозяева
      - основные 162
      - промежуточные 161
    - эпидемиология 159
    - яйца 159
- Лентецы
  - группы 154
  - классификация 156
  - присоски 154
  - хозяева 156
- Лиганды для рецепторов
  - лектиновых 363
- Лимфопозтин тимический
  - стромальный 358
- Лоаоз
  - анализ
    - крови 347
  - диагноз
    - дифференциальный 348
  - диагностика 346
  - заболеваемость 342
  - исследование
    - ультразвуковое 347
  - калабрийский отек 345
  - клиника 345
  - лечение
    - особенности 347
    - офтальмологическое 348
    - схемы 347
  - патогенез 344
  - поражение
    - глаз 345
    - легких 346
    - почек 346
    - селезенки 346
    - системы нервной 346
    - уретры 346
  - профилактика 348
  - распространенность 342
- реакция полимеразная
  - цепная 347
  - симптомы 345
  - томография 347
  - фиброз эндомиокардиальный 346
- М**
- Макрофаги альтернативно активированные
  - гомеостаз 377
  - иммуностимуляция 377
  - маркеры 376
  - синтез 377
- Маритогония 50
- Мебендазол 42
- Металлопротеиназы,
  - расщепляющие
  - эотаксин-1 369
- Метастоды
  - типы 150
- Метод
  - Белла фильтрационный 30
  - Бермана 26
  - Горячева 24
  - закручивания 23
  - Калантарян 24
  - компрессионный 30
  - Кофоида-Барбера 24
  - Красильникова 25
  - мазка
    - нативного 22
    - толстого
      - на бумаге 23
      - под целлофаном 23
  - Нотта 30
  - отсеивания 22
  - отстаивания 22
  - переваривания в соке
    - желудочном 30
  - переваривания
    - предварительного 31
  - препарата
    - нативного 29
    - обогащенного 29
  - соскобов перианальных
    - по Грэму 27
  - Столла 26
  - тампонов ватных
    - по Кеворковой 27
    - по Торгушину 27
  - Телеманна 25
  - Харады-Мори 26
- Методы
  - копроовоскопические
  - количественные 26

овоскопические  
обогащения 24  
седиментации 24  
серологические 22  
флотации 24  
Микрофилярии  
вольбахии 313  
в системе  
лимфатической 310  
группа  
апериодичная 311  
периодичная 311  
субпериодичная 311  
группы 311  
линька 312  
локаизация 310  
нуклеи 310  
отрождение 313  
перемещение 311  
самцы 312  
условия среды 311  
цикл жизненный 312  
Миметики молекул  
иммунорегуляторных 375  
Мокрота  
исследование 28  
сбор 28  
Моксидектин 44  
Молекулы гельминтов  
иммуномоду-  
лирующие 378  
Монепантел 44  
Морантел 43  
Моча  
исследование 28  
концентрация 28  
фильтрация 28  
центрифугирование 29

## **Н**

Нанофиетоз  
диагностика 147  
клиника 147  
лечение 147  
осложнения 147  
патогенез 146  
патоморфология 146  
профилактика 147  
распространенность 142  
эпидемиология 144  
Нейроцистицеркоз  
диагноз окончательный 194  
критерии  
абсолютные 194  
большие 194  
малые 194

лечение  
консервативное 195  
оперативное 195  
локация финн 192  
патофизиология 190  
распространенность 189  
симптомы 191  
эпилепсия 191  
Нейрошистосомоз 90  
Нейтрофилы  
активность  
противоглистная 356  
роль при инвазиях  
глистных 356  
синтез супероксидантов 356  
Нематоды  
Аденофорей  
паразитирование 234  
биогельминты 232  
группы 233  
заглатывание 233  
трансмиссия 233  
цикл жизненный 233  
геогельминты  
без миграции 232  
виды 232  
с миграцией 233  
характеристика 232  
цикл жизненный 232  
кутикула 232  
особенности 231  
распространенность 231,  
234  
Никлозамид 45  
Нитазоксанид 46  
Нитчатка  
Бэнкрофта  
вольбахия 328  
выживаемость 325  
история 323  
клиника 327, 328  
лимфангит 328  
личинки 326  
линька 326  
миграция 327  
миграция 325  
микрофилярии 324  
обнаружение 324, 328  
осложнения 327  
отрождение 324  
реакции иммунные 327  
система  
выделительная 325  
пищеварительная 324  
половая 324  
характеристика 324  
хозяева 325

цикл жизненный 326  
элефантиаз 328  
вращающаяся  
личинки 334  
миграция 334, 335  
обнаружение 333  
паразитирование 333  
патогенез поражений  
335  
патоморфология 336  
распространенность 334  
самки 334  
самцы 333  
узлы 336  
характеристика 333  
хозяева 333

## **О**

Оксантел 43  
Онхоцерк  
морфология 332  
Онхоцеркоз  
анализ  
иммуноферментный 339  
биопсия кожи 339  
вращающийся  
эпидемиология 333  
гиперпигментация кожи  
337  
глаз 336  
грыжи 337  
диагностика 338  
зуд кожный 337  
клиника 337  
ксеродерма 337  
лечение  
консервативное 339  
симптоматическое 340  
схемы 340  
хирургическое 340  
методы концентрации 338  
микроскопирование  
инверсионное 339  
осложнения 337  
офтальмоскопия 339  
поражение глаз 338  
применение инсектицидов  
341  
профилактика 341  
реакция полимеразная  
цепная 339  
рожа приморская 337  
тест Маззотти 339  
фильтрация крови 338  
Онхоцеркомы  
расположение 336

Онхоцистатин 364, 380  
Описторхоз  
анализ  
иммуноферментный 125  
крови 125  
вариант  
гастроэнтероколический 122  
гепатохолангитический 122  
респираторный 122  
тифоподобный 122  
варианты 122  
в железе  
поджелудочной 120  
в пузыре желчном 120  
диагностика 124  
заболеваемость 119, 124  
зондирование  
дуоденальное 126  
исследование  
ультразвуковое 125  
клиника 121  
копроовоскопия 124  
лечение 125  
онкогенез 120  
осложнения 125  
острый 122  
очаги эндемичные 119  
патогенез 120  
проба  
провокационная 125  
профилактика 126  
распространенность 119  
томография 125  
у детей  
острый 123  
проявления 123  
хронический 124  
фаза  
поздняя 120  
ранняя 120  
холангиография 125  
хронический 122  
изменения протоков 123  
проявления  
аллергические 122  
прочие 123  
синдром  
астенический 122  
эпидемиология 119  
Острицы  
аутоинвазия 246  
жизнеспособность 246  
инфицирование 246  
история 244  
распространенность 244

самки 244  
самцы 244  
система  
нервная 245  
половая  
женская 245  
мужская 245  
спаривание 245  
условия обитания 245  
характеристика 244  
цикл жизненный 246  
яйца 246  
Ответ иммунный  
алармины 358  
гены 372  
гиперреактивный 376  
каскад эффекторный 358  
подавление при  
гельминтозах 376  
поляризация 363  
при гельминтозах 358  
роль  
иммуноглобулина Е 359  
стимуляция  
адаптивная 361  
Т-хелперы типа  
второго 358  
первого 358  
фаза  
острая 358  
иммуноглобулины 359  
ферменты-апиразы 361  
Ответ иммунный на инвазию  
глистную 354

## П

Парагонимоз  
анализ  
иммуноферментный 139  
крови 139  
выпот  
абдоминальный 139  
плевральный 139  
гранулемы 136  
диагностика  
дифференциальная 139, 140  
исследования 138  
заболеваемость 134  
клиника 137  
ларвальный 135  
диагностика 139  
клиника 136, 138  
лечение 140  
патогенез 136  
патоморфология 136  
лечение  
консервативное 140  
хирургическое 140  
методы концентрации 139  
овоскопия 139  
осложнения 138  
патогенез 135  
патофизиология 136  
плеврит 136  
прогноз 140  
профилактика 141  
проявления кожные 138  
районы эндемичные 129  
распространенность 129  
рентгенография 138  
системы нервной 136  
стадии 137  
стадия  
острая 137  
хроническая 137  
фаза  
острая 135  
форма  
генерализованная 138  
легочная 137  
церебральная 138  
формы 137  
эпидемиология 129, 135  
Партеногония 50  
Паттерны  
патоген-ассоциированные  
молекулярные 357  
связанные с повреждением  
молекул 357  
Пептидазы  
катепсиновые 370  
Пиперазины 44  
Пирантел 43  
Пневмония  
эозинофильная 374  
Празиквантел 45  
Препараты  
противопаразитарные  
бензимидазолы 41  
действие 40  
история 40  
разработка 40  
Пробы  
кожно-аллергические 35  
Продукты гельминтов  
экскреторно-секреторные 357  
IPSE-гликопротеин 382  
иммуномодуляция 381  
свойства 381  
состав 382  
фенотип  
модулированный 382  
эффекты 382

Производные  
амиоацетонитрила 44  
аминофениламидинов 46  
нитротиазола 46  
пиразиноизохинолинов 45  
салициланилидов 45  
спироиндолов 45  
циклодепептидов 46  
Протеаза  
кальпаиновая 370  
сериновая 370  
Процессинг  
протеолитический 363  
Путь сигнальный TGF β  
блокада 366  
стимуляция 366

## Р

Рак  
колоректальный  
онкогенез 81  
Раствор  
Като 23  
Реакции  
эозинофилов  
антителозависимые 378  
Реакции аллергические 356  
гипотезы 383  
заболеваемость 383  
исследования 383  
моделирование 374  
подавление  
гельминтами 374  
при гельминтозах 382  
типа немедленного  
подавление 379, 382  
Реакция  
амплификации петлевой  
изотермической 35  
гемагглютинации  
непрямой 33  
Казони 35  
кольцепреципитации 33  
латекс-агглютинации 33  
микропреципитации 33  
полимеразная цепная 34  
преципитации в геле 33  
связывания  
комплемента 34  
Регуляторные Т-клетки  
адаптивные 377  
естественные 377  
иммуносупрессия 377  
экспрессия 377  
Ришта  
история 283  
личинки 286

обнаружение 283  
распространенность 284  
самец 285  
самка 285  
система  
пищеварительная 285  
половая  
женская 285  
мужская 285  
спаривание 285  
узел с пузырьком 286  
характеристика 285  
хозяева 286  
цикл жизненный 286

## С

Связь гельминта и системы  
иммунной  
изменения 360  
уровни 360  
Семейство  
Анизакиды  
характеристика 300  
Анкилостоматиды  
паразитизм 249  
распространенность 249  
характеристика 249  
эпидемиология 250  
Аскариды  
миграция 234  
паразитирование 234  
характеристика 234  
Гименолепидиды  
оплодотворение 221  
система  
половая 221  
характеристика 221  
цикл жизненный 222  
Дикроцелиды  
морфология 107  
характеристика 107  
Дифиллоботрииды  
виды 154  
классификация 155  
морфология 154  
характеристика 154  
цикл жизненный 155  
эпидемиология 154  
Дифиллоботриоз  
профилактика 155  
распространенность 155  
Дракункулиды  
характеристика 282  
Оксиуриды  
характеристика 244  
хозяева 244  
Онхоцерки  
характеристика 314  
хозяева 314  
эпидемиология 315  
описторхииды  
виды 114  
морфология 115  
характеристика 114  
Парагонимиды  
характеристика 127  
Стронгилоидиды  
характеристика 258  
Тенииды  
история 173  
паразитирование 173  
характеристика 172  
Токсокары  
представители 276  
характеристика 276  
Трихинеллиды  
представители 290  
характеристика 290  
Трихостронгилиды  
подсемейства 272  
характеристика 272  
Трихуриды  
характеристика 267  
Троглотрематиды  
характеристика 141  
Фасциолиды  
морфология 92  
характеристика 92  
Шистосоматиды  
классификация 53  
морфология 54  
Серпины  
эффекты 381  
Сигналы локализации  
ядерной 365  
Сигналы опасности 357  
Симптом  
Неменова–Эскудеро 209  
Синдром  
Брун-Секара 192  
Катаямы 63, 73, 82, 89  
Лёффлера 357  
Стивенса–Джонсона 121  
Халазун 104  
Скорость процессов  
метаболических 365  
Скребни  
паразитирование 350  
распространенность 350  
характеристика 350  
хозяева 350  
Слепота речная 338

- Содержимое дуоденальное исследование 27
- Сосальщики
- железы поджелудочной 53
  - кишечные 53
  - кровяные 53
  - легочные 53
  - выделение 135
  - история 128
  - классификация 128
  - метацеркарии 134
  - миграция 135
  - мирацидий 131
  - подвиды 130
  - полиплоидность 130
  - присоски 131
  - редии 132
  - система
    - выделительная 131
    - пищеварительная 131
    - половая 131
  - характеристика 130
  - хозяева 131
  - церкарии 133
  - цикл жизненный 131
  - цисты 135
  - яйца 131
- печеночные 53
- формы 130
- Соскобы перианальные исследования 27
- Спарганоз
- анализ
    - иммуноферментный 171
  - биопсия 171
  - диагностика
    - дифференциальная 171
  - заражение 170
  - клиника 170
  - лечение
    - консервативное 171
    - хирургическое 171
  - окулярный 171
  - патогенез 170
  - пролиферативный 170, 171
  - профилактика 172
  - распространенность 168
  - томография 171
  - церебральный 170, 171
  - эпидемиология 170
- Стронгилоидоз
- анамнез
    - эпидемиологический 265
  - диагностика 265
  - клиника 265
  - лечение 267
- метод
- Бермана 266
  - культивирования на агаре 266
  - метод закручивания 266
  - нарушения
    - метаболизма 264
  - окрашивание мазков 266
  - осложнения 264
  - патогенез 264
  - патоморфология 264
  - профилактика 267
  - распространенность 259
  - симптомокомплексы 264
  - синдром личинки
    - блуждающей 264, 265
  - холецистография 265
  - эпидемиология 259
- Т**
- Тельце Мелиса 96
- Тениаринхоз
- авитаминоз 181
  - диагностика 182
  - клиника 181
  - копроовоскопия 182
  - лечение
    - консервативное 182
    - патогенетическое 183
  - микроскопия 182
  - осложнения 182
  - охрана среды 183
  - очаги эндемические 181
  - патогенез 181
  - профилактика 183
  - распространенность 180
  - симптомы 181
  - соскоб перианальный 182
- Тенииды
- история 174
  - классификация 174
  - открытие 174
  - паразитирование 153
- Тениоз
- анализ
    - иммуноферментный 193
    - крови 193
  - анамнез
    - эпидемиологический 192
  - аутоинвазия 188
  - гиповитаминоз 191
  - диагностика 192
  - заболеваемость 188
  - иммуноблоттинг 194
  - клиника 191
  - контроль
    - ветеринарный 195
  - копроовоскопия 193
  - лечение 195
  - методы обогащения 193
  - наблюдение
    - диспансерное 195
    - осмотр фекалий 193
  - очаги эндемические 187
  - патогенез 189
  - патоморфология 191
  - профилактика 195
    - личная 196
  - распространенность 188
  - реакция полимеразная цепная 193
  - томография 194
- Тетрагидропиримидины 43
- Тиabendазол 42
- Токсокара
- собачья
    - гранулемы 280
    - диссеминация 279
    - инкапсуляция 279
    - история 276
    - особенности 276, 277
    - проявления
      - клинические 280
    - размножение 278
    - реакции
      - аллергические 279
    - самка 277
    - система
      - пищеварительная 277
      - половая 277, 278
    - условия среды 278
    - цикл жизненный 278
    - яйца 278
  - Токсокароз
    - анализ
      - иммуноферментный 281
    - анализ
      - крови 281
    - висцеральный 280
    - глазной 281
    - диагностика 281
    - железы щитовидной 280
    - заболеваемость 276
    - иммуноблоттинг 281
    - лечение 282
    - патоморфология 279
    - прогноз 282
    - профилактика 282
    - распространенность 276
    - реакции
      - серологические 281
    - рентгенография 280
    - синдром
      - личинки
        - блуждающей 280

- Толерантность  
иммунологическая 360
- Трематодозы  
заболеваемость 49  
классификация 53
- Трематоды  
виды 51  
в системе  
пищеварительной 51  
в сосудах кровеносных 52  
в среде  
безводной 52  
водной 52  
морфология 49  
определение 48  
патогенные 49  
питание 50  
присоски 50  
с двумя хозяевами 52  
хозяева 50  
цикл жизненный 50  
экспансия 50
- Триклабендазол 42
- Трихинелла  
жизнеспособность 300  
инвазия 294  
история 290  
капсула  
петрификация 295  
строение 294  
лялька 295  
личинки 294  
миграция 294  
обнаружение 291  
самки 293  
самцы 293  
система  
пищеварительная 293  
половая  
женская 293  
мужская 293  
хозяева 292  
цикл жизненный 294
- Трихинеллез  
анализ  
крови 298  
анамнез  
эпидемиологический 298  
диагноз  
дифференциальный 299  
диагностика 298  
заболеваемость 293  
исследование патолого-  
анатомическое 298  
клиника 297  
лечение 299  
патоморфология 296
- проверка  
ветеринарная 300  
профилактика 299  
распространенность 292  
реакции  
серологические 298  
симптомы 298  
синдромы 297  
устойчивость 299  
фаза  
аллергическая 296  
дистрофическая 297  
миграционная 296  
ферментативно-  
токсическая 295  
фазы 295  
форма  
легкая 297  
среднетяжелая 297  
стертая 297  
тяжелая 298  
формы 297
- Трихинеллоскопия  
компрессионная 30
- Трихостронгилины  
история 272  
личинки  
рабдитовидные 274  
филяриевидные 274  
представители 273  
распространение 273  
самки 273  
самцы 273  
условия среды 273  
характеристика 273  
хозяева 274  
цикл жизненный 274  
яйца 274
- Трихостронгилоидоз  
диагностика 275  
клиника 275  
копроовоскопия 275  
лечение 275  
патогенез 275  
профилактика 275
- Трихуроз  
аппендицит 271  
диагностика 271  
клиника 271  
колоноскопия 272  
лечение 272  
патогенез 271  
патоморфология 271  
профилактика 272  
распространенность 268  
симптомы 271
- условия среды 268  
эпидемиология 268
- Трубочка Шахматова 27
- ## У
- Угрица кишечная  
аутогиперинвазия 264  
аутоинвазия 263  
история 258  
личинки  
рабдитовидные 262  
филяриевидные 262  
миграция 263  
обнаружение 259  
самки  
паразитические 260  
свободноживущие 260  
самцы  
свободноживущие 261  
система  
пищеварительная 260  
половая 260  
условия 262  
условия среды 263  
характеристика 260  
хозяева 261  
цикл жизненный 262  
эпидемиология 263  
яйца 260
- ## Ф
- Фаза инвазии  
ранняя  
аллергия 372
- Фактор  
гельминтов  
AIP 367  
TGM 367  
ингибирования миграции  
макрофагов 364, 380
- Фарш мышечный 31
- Фасциолез  
диагностика 105  
клиника 103  
лечение 105  
осложнения 104  
панкреатохолангиография  
ретроградная 105  
патогенез 103  
прогноз 106  
профилактика 106  
распространенность 92, 94  
реакция  
иммунофлюорес-  
ценции 105

связывания  
комплемента 105  
стадия  
поздняя 103  
ранняя 103  
фаза  
острая 104  
хроническая 104  
фазы 103  
холестаз 105  
эктопический 104  
эпидемиология 92  
Фенотип  
гиперреактивный 375  
гипореактивный 375  
нормальный 375  
Фиброз Симмерса 80  
Филярии  
система  
нервная 310  
пищеварительная 310  
половая 310  
таксономия 309  
характеристика 309  
хозяева 309  
Флубендазол 42

## Х

Хемокины  
нарушение функции 369

## Ц

Цепень  
бычий  
заражение 180  
морфология 174  
онкосфера 178  
оплодотворение 177  
подвижность 179  
проглотиды 177  
система  
половая 176  
спаривание 177  
устойчивость 179  
финны 180  
хозяева  
окончательные 180  
промежуточные 179  
цикл жизненный 179  
членики зрелые 177  
яйца 178  
карликовый  
аутоинвазия 227  
выживаемость 224  
заболеваемость 227

история 222  
онкосфера 226  
открытие 222  
патофизиология 228  
распространенность 227  
система  
выделительная 223  
мышечная 223  
нервная 223  
половая 223  
фаза  
кишечная 227  
тканевая 227  
характеристика 222  
хозяева 225, 226  
цикл жизненный  
непрямой 226  
прямой 223  
цистицеркоид 227  
членики 223  
эпидемиология 226  
яйца 224  
свиной  
выживаемость 186  
диссеминация 186  
история 183  
локализация 189  
модуляция ответа  
иммунного 190  
онкосфера 186  
система  
половая 185  
факторы защиты 190  
финна 187  
кальцинирование 190  
характеристика 183  
хозяева 186  
цикл жизненный 187  
цистицерк 188, 190  
членики 184  
эпидемиология 151  
яйца 186

## Цепни

особенности системы  
половой 172  
финны-ларвоцисты 196  
характеристика 172  
хозяева 172  
Цестоды  
группы 149  
классификация 149  
ларвоцисты 150  
миграция в организме  
человека 150  
патогенные 154  
финны 150  
характеристика 149

цикл жизненный  
без воды 149  
в воде 149  
в организме  
человека 150  
с участием человека 150

## Циклофиллиды

финны  
отпочковывание 153  
размножение 153  
стробилоцерк 151  
типы 151  
ценур 152  
цистицерк 151  
цистицеркоид 152  
эхинококк 152  
ценур  
характеристика 152  
цистицерк  
образование 151  
рацемозный 152  
характеристика 152  
цикл жизненный 152  
цистицеркоид  
характеристика 152  
эхинококк  
ацефалокисты 153  
песок гидатидный 153  
пузыри 153  
распространение 152  
строение 152

## Цистатин

Ls 364  
прочий 364  
рекомбинантный 381  
эффекты у мышей 381

## Цистицеркоз

глаз 193, 194

## Цистогония

50

## Цитокины

в кишечнике 62

## Ч

### Червь

африканский глазной  
история 341  
личинки 343  
миграция 343  
обнаружение 341  
особенности 343  
переносчики 343  
система  
половая 342  
характеристика 342  
хозяева 342

- цикл жизненный 343
- яйца 343
- сельдяной
- выживаемость 305
- история 301
- личинки
  - поколения 303
  - стадия 303, 304
  - характеристика 302
- продукты экскреторно-секреторные 306
- система
  - выделительная 302
  - пищеварительная 302
  - половая 302
- таксономия 301
- условия среды 302
- факторы инвазии 306
- характеристика 301
- хозяева 301
- цикл жизненный 302
- сердечный
  - собачий
    - история 315
- Чесотка земляная 256
- Ш**
- Шистосома
  - Мэнсона
    - инвазия 79
    - морфология 78
    - обнаружение 77
    - онкогенез 81
    - спаривание 79
    - хозяева 77
    - церкарии 79
    - цикл жизненный 78
    - шистосомулы 79
    - яйца 78
  - японская
    - марита 86
    - морфология 86
    - проникновение 87
    - спаривание 87
    - хозяева 86
    - цикл жизненный 86
    - шистосомула 87
    - яйца 86
- Шистосомоз
  - гепатосплено-мегалический 82
  - гранулемы
    - осложнения 69
    - патофизиология 68
    - фазы 68
  - интерстициальный 82
- инфильтрин 72
- мочеполовой
  - бактериурия 71
  - гранулемы 68
  - группы лечения 76
  - диагностика 73
  - иммунохроматография 75
  - исследование 73
  - история 64
  - лечение 75
  - микроскопия мочи 74
  - нитрозокомплексы 71
  - овоскопия 74
  - осложнения 64
  - патогенез 68
  - пробы аллергические 75
  - профилактика 75
  - проявления 73
  - распространенность 64, 65
  - реакция
    - иммунофлюоресценции 75
    - полимеразная цепная 75
    - серологическая 75
  - стадия
    - острая 73
    - хроническая 73
  - цистоскопия 74
  - цистоуретрография 74
- Мэнсона
  - анамнез 83
  - биопсия 84
  - гранулемы 80
  - диагностика 83
  - исследования 81
  - история 76
  - клиника 82
  - лечение 84
  - мирацидиоскопия 83
  - овоскопия 83
  - осложнения 81
  - патогенез 80
  - проба кожно-аллергическая 84
  - профилактика 84
  - распространенность 76
  - реакции
    - серологические 84
  - реакция
    - полимеразная цепная 84
    - серологическая 84
  - стадия
    - острая 82
    - хроническая 82
  - формы 82
  - онкогенез 69
  - осложнения 64, 69
- патология почек 83
- повреждение тканей 63
- предрасположенность
  - генетическая 69
- рецепторы эстрогенные 72
- фаза
  - миграционная 63
  - хроническая 63
- фазы 63
  - острая 63
- эпидемиология 67
- японский
  - анализ крови 91
  - анамнез 90
  - биопсия 90
  - гранулемы 87
  - диагностика 90
  - история 85
  - клиника 89
  - копроовоскопия 90
  - лечение 91
  - методы
    - инструментальные 91
  - механизм
    - канцерогенеза 88
  - мирацидиоскопия 90
  - онкогенез 87
  - осложнения 87
  - патогенез 87
  - профилактика 91
  - распространенность 85
  - реакция
    - полимеразная цепная 90
    - серологическая 91
  - симптомы 89
  - формы 89
- Шистосомозы
  - распространенность 53
- Шистосомулы 58
- Шистосомы
  - гранулемы 60, 61
  - индукция
    - ангиогенеза 60
    - фиброза 60
  - мариты
    - тромболизис 64
    - ферменты 64
  - мирацидий
    - инвазия 56
    - метаморфоз 56
    - подвижность 55
    - рецепция 56
    - устойчивость 55
  - морфология 58
  - репродукция 58
  - слияние особей 58
  - созревание 58

- спаривание 59
  - спороциста
    - дочерняя 57
    - материнская 56
  - фиброз 63
  - церкарий
    - морфология 57
    - пенетрация 57
    - подвижность 57
  - цикл жизненный 55
  - яйца
    - выделение в среду 62
    - миграция 59
    - морфология 59
- Э**
- Экдисозои
    - обитание 231
    - типы 231
    - характеристика 231
  - Эмбриогония 50
  - Эмодепсид 46
  - Энтеробиоз
    - диагностика 248
    - зуд перианальный 248
    - лечение 248
    - овоскопия отпечатка 248
    - осложнения 248
    - патогенез поражений 246
    - патоморфология 247
    - профилактика 249
    - реакция полимеразная
      - цепная 248
    - симптомы 247
  - Эозинофилы
    - активность
      - ферментативная 354
    - дегрануляция 356
    - инициация апоптоза 369
    - предшественники 354
    - роль при инвазиях
      - глистных 354
    - синтез
      - белков 355
      - хемокины 356
      - цитокинов 355
      - эйкозаноидов 355
  - Эпидермис
    - исследование 29
  - Эстрогены
    - активность онкогенная 71
  - Эхинококк
    - G5
      - эпидемиология 219
    - G6
      - эпидемиология 218
    - G6–G10
      - эпидемиология 218
    - G7
      - эпидемиология 219
    - G8
      - эпидемиология 218
    - G10
      - эпидемиология 218
  - биовары патогенные 205
  - жизнеспособность 199
  - история 196
  - капсулы выводковые 204
  - киста
    - вторичная 207
    - живая 200
    - нагноение 207
    - нагноение 201
    - периоды 200
    - с червем 201
  - миграция 201
  - онкосферы 199
  - открытие 197
  - рост
    - инфильтративный 203
  - система
    - нервная 198
    - половая
      - женская 198
      - мужская 198
  - Фогеля
    - история 219
    - открытие 219
    - распространенность 220
    - характеристика 219
    - хозяева 220
      - цикл жизненный 220
  - характеристика 198
  - хозяева 197, 205
  - цикл жизненный 200
  - членики 199
  - яйца 199
  - Эхинококкоз
    - анализ
      - иммуоферментный 208
    - крови 208
    - варианты
      - генетические 205
    - гранулема 202
    - диагностика 207
    - заболеваемость 204
    - иммуноблоттинг 208
    - иммуноэлектрофорез 208
    - исследование
      - ультразвуковое 208
    - клиника 206
    - контроль санитарный 210
    - ларвоциста
      - особенности 201
    - легких 207
    - лечение
      - консервативное 209
      - хирургическое 209
    - осложнения 207
    - патогенез 206
    - патоморфология 206
    - печени 207
    - почек 207
    - профилактика 210
    - распространенность 204
    - реакция
      - гемагглютинации
        - непрямой 208
    - рентгенография 209
    - сканирование
      - радиоизотопное 209
    - стадии 206
    - стадия
      - бессимптомная 206
      - недифференцированная 206
    - тест Казони 208
    - томография 208
    - шок
      - анафилактический 206
    - эпидемиология 201

## **ПРИГЛАШЕНИЕ К СОТРУДНИЧЕСТВУ**

Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа» приглашает к сотрудничеству авторов и редакторов медицинской литературы.

**ИЗДАТЕЛЬСТВО СПЕЦИАЛИЗИРУЕТСЯ НА ВЫПУСКЕ**  
учебной литературы для вузов и колледжей, атласов,  
руководств для врачей, переводных изданий.

По вопросам издания рукописей обращайтесь в отдел по работе с авторами.  
Тел.: 8 (495) 921-39-07.

*Научно-практическое издание*

# **МЕДИЦИНСКАЯ ПАРАЗИТОЛОГИЯ**

## **ГЕЛЬМИНТЫ**

### **Практическое руководство**

Под редакцией  
Оскара Кимовича **Поздеева**

Главный редактор издательства *О.В. Агафонова*  
Зам. главного редактора *О.В. Кириллова*  
Зав. редакцией *А.В. Андреева*  
Научный редактор издательства *И.В. Кислицына*  
Менеджер проекта *А.М. Страхова*  
Выпускающий редактор *Н.В. Белова*  
Редактор *Е.В. Маличенко*  
Корректор *Л.И. Базылевич*  
Компьютерная верстка *Е.М. Трещалина*  
Дизайн обложки *Д.Т. Халмурзина*

Подписано в печать 28.02.2022. Формат 70×100<sup>1/16</sup>.  
Бумага офсетная. Печать офсетная. Объем 25 усл. печ. л.  
Тираж 000 экз. Заказ №

ООО Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа».  
115035, Москва, ул. Садовническая, д. 11, стр. 12.  
Тел.: 8 (495) 921-39-07.  
E-mail: [info@geotar.ru](mailto:info@geotar.ru), <http://www.geotar.ru>.

Отпечатано в АО «Первая Образцовая типография».  
Филиал «Чеховский Печатный Двор».  
142300, Московская обл., г. Чехов, ул. Полиграфистов, д. 1.

ISBN 978-5-9704-7685-7



9 785970 476857 >