

Alveolārās ehinokozes gadījumu analīze pacientiem Latvijā

Sniedze Laivacuma^{1,2}, *Ludmila Vīksna*¹

Rīgas Stradiņa universitāte, Latvija

¹ *Infektoloģijas un dermatoloģijas katedra,*

² *Doktora studiju programma*

Kopsavilkums

Slimībai, ko apzīmē ar terminu “ehinokoze”, ir divi varianti: cistiskā ehinokoze, ko ierosina *Echinococcus granulosus* un alveolārā ehinokoze, kuru ierosina *Echinococcus multilocularis*. Lai gan infekciozie aģenti abām parazitozēm ir līdzīgi, slimības gaita ir atšķirīga gan klīniski, gan prognozes ziņā.

Apskatītajā laikā periodā kopējais atlasīto pacientu skaits bija 95, no tiem 14 laboratoriski apstiprināti alveolārās ehinokozes gadījumi. Ultrasonogrāfiski izvērtējot ehinokozes perēkļa lokalizāciju, noskaidrots, ka visiem pacientiem bija patoloģija aknās, bet diviem pacientiem bija skarti arī citi orgāni – nieres un plaušas. Norādes par parazitārā procesa ieaugšanu aknām piegulošās struktūrās – žultsvados un asinsvados, kas ir raksturīgi *Echinococcus multilocularis*, – bija 6 pacientiem. Tika analizēti 4 bioķīmiskie rādītāji, lai novērtētu aknu šūnu bojājuma pakāpi šīs parazitozes gadījumā – alanīnaminotransferāze (ALAT), aspartātaminotransferāze (ASAT), gammaglutamiltransferāze (GGT) un sārmainā fosfatāze (SF).

No 14 gadījumiem 11 bija sievietes, pacientu vecums bija variabls, diagnozes noteikšanas brīdī jaunākais pacients bija 13 gadus jauns, bet vecākais – 63 gadus vecs. Nosakot pacientu dzīvesvietu un mēģinot atrast korelāciju starp dzīvnieku un cilvēku saslimšanu, no apgabala, kur ir visvairāk inficēto savvaļas dzīvnieku – Ventspils, Saldus, Talsi –, bija tikai 3 pacienti, kas liek domāt, ka nozīmīgs rezervuārs varētu būt šobrīd neapzinātie inficētie mājdzīvnieki.

Ehinokozes slimnieku diagnozes verifikācija Latvijā nereti ir novēlota, un būtu nepieciešama praktiska sistēma, kur ģimenes ārsti, attēldiagnostikas speciālisti un ķirurgi cieši sadarbotos ar infektiologiem, lai laikus diagnosticētu un veiksmīgi ārstētu ehinokozē.

Atslēgvārdi: Echinococcus multilocularis, alveolārā ehinokoze.

Ievads

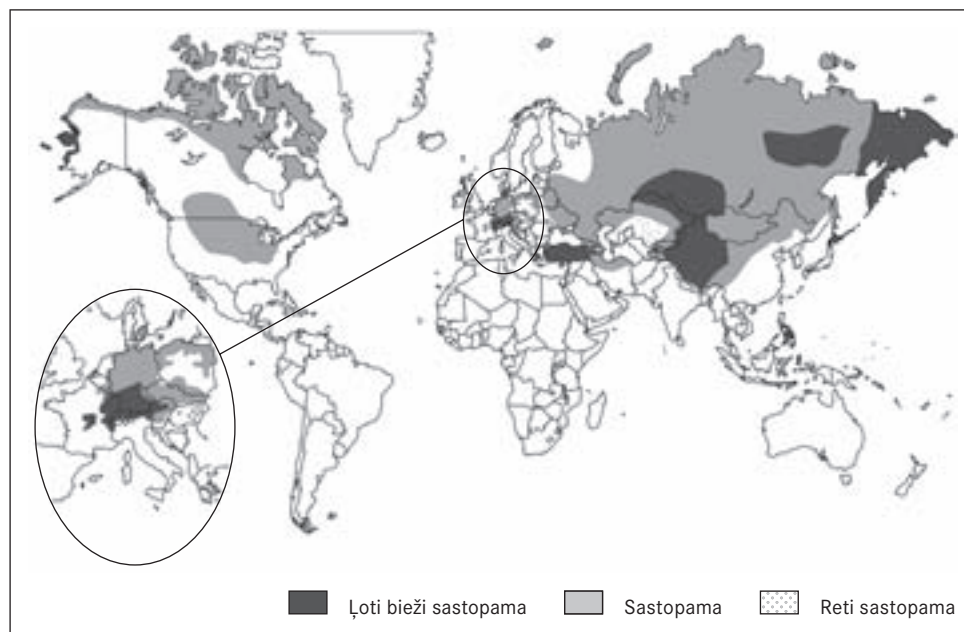
Ehinokozei ir raksturīgi divi varianti – cistiskā ehinokoze, ko ierosina *Echinococcus granulosus*, un alveolārā ehinokoze, ko ierosina *Echinococcus multilocularis*, – ar dažādu klīnisko norisi. Atšķirīga ir arī prognoze, jo, ja cistiskā ehinokoze attīstās kā labdabīgs veidojums, kas ir atrodams aknās vai plaušās, un parasti ir iespējama radikāla ārstēšana, tad alveolārās ehinokozes gadījumā attīstība notiek līdzīgi kā ļaundabīga audzēja gadījumā, jo primārā lokalizācija ir aknas, bet parazitāro audu izplatīšanās jeb metastazēšanās var notikt jebkurā orgānā, visbiežāk plaušās un galvas smadzenēs, kā arī prognoze parasti ir slikta, jo nav radikālas ārstēšanas iespēju [McManus, 2012].

Ir zināms, ka šī parazīta īstie saimnieki dabā ir lapsas, bet starpsaimnieki – dažādi mazie grauzēji. Literatūrā atrodami fakti liecina, ka pēdējos gados alveolārās ehinokokozes gadījumu skaits pasaulē pieaug, un jādomā, ka tās izplatībā arvien lielāka nozīme ir mājdzīvniekiem – galvenokārt suņiem. Cilvēks parasti inficējas ar parazīta oļiņām, kas atrodas dzīvnieka kažokā, kā arī no dažādiem kontaminētiem augļiem un dārzeņiem, kas ir bijuši kontaktā ar augsni, bet netiek mazgāti. Pēdējos gados kā varbūtējs infekcijas avots tiek minēts kontaminēts ūdens [Torgerson, 2010].

Ģeogrāfiski *E. multilocularis* infekcija galvenokārt tiek konstatēta ziemeļu puslodē, arvien jauni gadījumi tiek atklāti arī Latvijā, un mūsu valsts austrumdaļa ir ietverta endēmisko reģionu sarakstā (sk. 1. att.). Līdzīgu gadījumu skaita pieaugumu novēro arī citās Eiropas daļās [Jorgensen, 2008], un, neskatoties uz to, vai parazitoze patiešām izplatās vai arī ir uzlabojusies diagnostika un monitorings, un līdz ar to gadījumu ir vairāk, jautājuma aktualizācija var būtiski uzlabot slimības diagnostiku un ārstēšanu. Šveicē veikta pētījuma dati liecina par gadījumu skaita pieaugumu valstī, kas saistīts ar lapsu populācijas pieaugumu [Schweiger, 2007].

Latvijā dzīvnieku populācijā *Echinococcus multilocularis* ir sastopams biežāk nekā *Echinococcus granulosus*, kas ir pretrunā ar konstatēto pacientu vidū, jo no vairāk nekā 100 Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas stacionāra Latvijas Infektoloģijas centra datu bāzē esošajiem pacientiem tikai 14 ir apstiprināta *Echinococcus multilocularis* infekcija.

1. attēls. Alveolārās ehinokokozes izplatība pasaulē
The global burden of alveolar echinococcosis



Attēls adaptēts no: Torgerson P. R., Keller K., Magnotta M., Ragland N. The global burden of alveolar echinococcosis // *Neglected Tropical Diseases*, June 22, 2010, DOI: 10.1371/journal.pntd.0000722.

Darba mērķis

Darba mērķis bija analizēt Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas stacionāra Latvijas Infektoloģijas centra datu bāzē esošos alveolārās ehinokokozes slimniekus, lai konstatētu raksturlielumus, kas ļautu laikus diagnosticēt šo parazitozi.

Materiāls un metodes

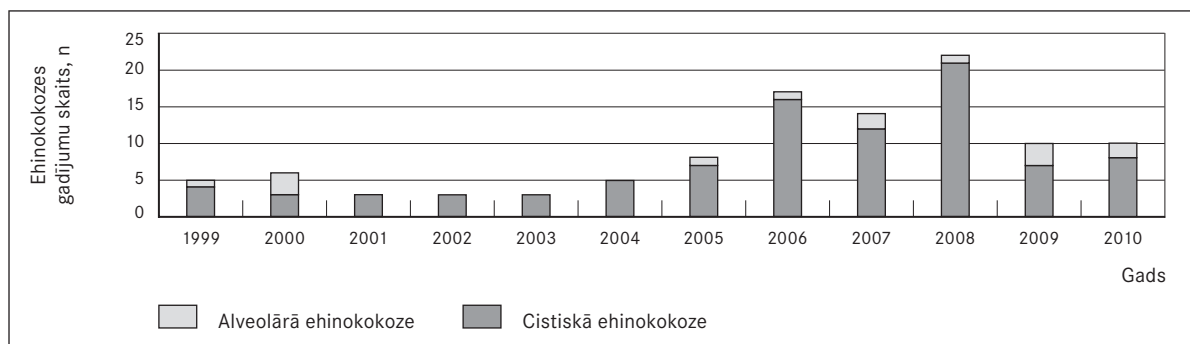
Tika analizētas ambulatorās un stacionārās medicīniskās kartes pacientiem ar apstiprinātu alveolārās ehinokokozes diagnozi par laika periodu no 1999. gada līdz 2010. gadam.

Rezultāti

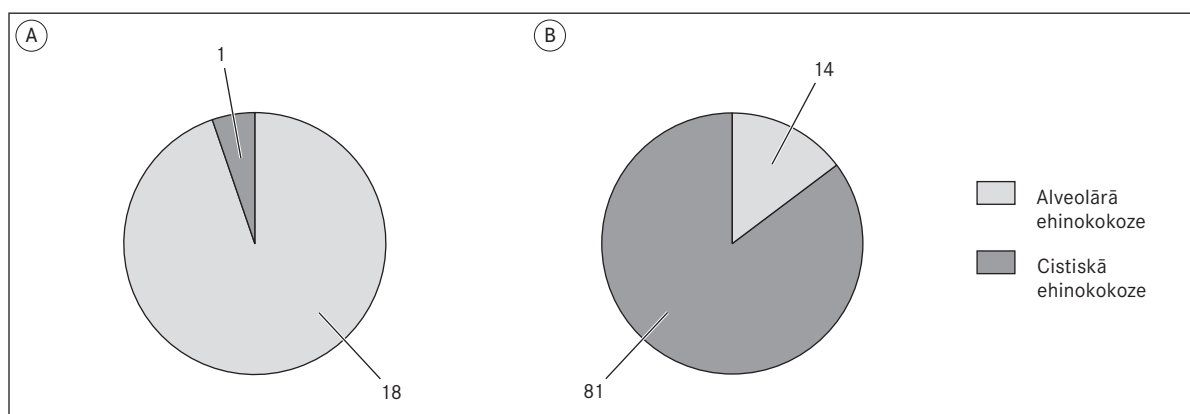
Kopējais atlasīto pacientu skaits bija 95, no tiem 14 apstiprināti alveolārās ehinokokozes gadījumi – pa trīs gadījumiem 2000. gadā un 2009. gadā, pa diviem gadījumiem 2007. un 2010. gadā, pa vienam gadījumam 1999., 2005., 2006. un 2008. gadā, savukārt 2001.–2004. gadā jauni gadījumi netika apstiprināti (sk. 2. att.). Analizējot šos datus, var pieļaut, ka ne visiem ehinokokozes slimniekiem diagnoze ir noteikta, jo saskaņā ar pēdējo gadu pētījumu datiem seroloģiskās analīzes nav pietiekami jutīgas un tās var būt ticamas tikai 40% gadījumu [Li, 2010; Zhang, 2006], tādēļ uzsvars tiek likts uz attēldiagnotikas metodēm kā vedinošām uz ehinokokozes apstiprinājumu.

Mūsu valsts dzīvnieku populācijā *Echinococcus multilocularis* ir sastopams biežāk nekā *Echinococcus granulosus* [Bagrade, 2008], kas neatbilst konstatētajam pacientu vidū, jo no vairāk nekā 100 pacientiem, kuriem ir apstiprināta ehinokokozes diagnoze, tikai 14 ir apstiprināta *Echinococcus multilocularis* infekcija (sk. 3. att.).

2. attēls. Ehinokokozes gadījumu skaits Latvijā no 1999. līdz 2010. gadam
Cases of echinococcosis in Latvia from 1999 until 2010



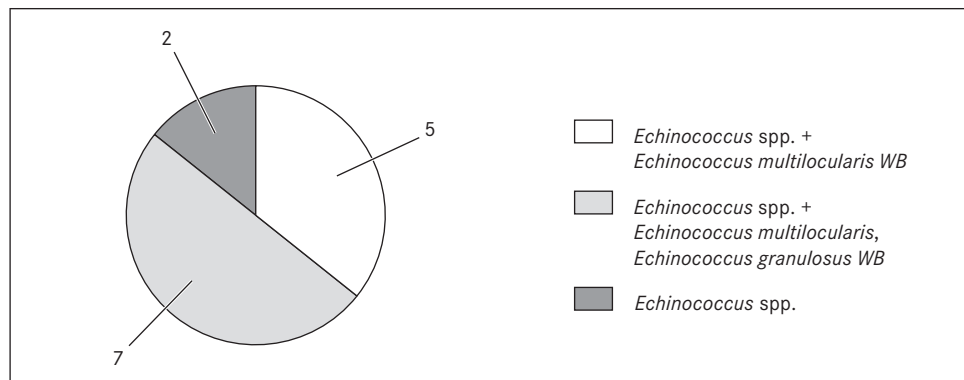
3. attēls. Ehinokokozes gadījumu skaits dzīvniekiem (A) un cilvēkiem (B) Latvijā no 1999. līdz 2010. gadam
The number of echinococcosis cases in animals (A) and humans (B) in Latvia from 1999 until 2010



Diagnozes apstiprinājumam bija 3 veidi: pozitīvas antivielas pret *Echinococcus species* un pozitīvs *Echinococcus* WB (*Western Blot*) pret konkrētu *Echinococcus* sugu – 5 pacientiem, pozitīvas antivielas pret *Echinococcus species* un pozitīvs WB pret abām *Echinococcus* sugām, bet, analizējot attēl-diagnostikas datus, ticamāka ir alveolārās ehinokokozes diagnoze – 7 pacientiem un pozitīvas antivielas pret *Echinococcus species* un negatīvas antivielas pret *Echinococcus granulosus* – diviem pacientiem (sk. 4. att.).

4. attēls. Analizēto pacientu diagnozes seroloģiskais apstiprinājums

Serological confirmation of patient diagnosis



Analizējot ultrasonogrāfisko atradi, proti, ehinokokozes perēkļa lokalizāciju, konstatēts, ka visiem pacientiem bija skartas aknas, bet diviem pacientiem bija skarti arī citi orgāni – nierēs un plaušās. Visbiežāk bija skarta labā aknu daiva – 8 gadījumos, abas daivas – 4 gadījumos, bet divos gadījumos – tikai kreisā daiva. Alveolārās ehinokokozes perēklis visbiežāk bija solitārs – 8 gadījumos, multipli perēkļi bija atrodami trīs pacientiem, kā arī trīs pacientiem ultrasonogrāfiski bija izdalāmi divi atsevišķi perēkļi. Norādes par parazitārā procesa ieaugšanu aknām piegulošās struktūrās – žultsvados un asinsvados, kas ir raksturīgi *Echinococcus multilocularis*, – bija 6 pacientiem. Jāpiebilst, ka šie dati ir iegūti no ultrasonogrāfijas aprakstiem un par patieso perēkļu skaitu un aknām piegulošo struktūru iesaisti labāk varētu spriest, tikai izmantojot precīzākas metodes, piemēram datortomogrāfiju vai kodolmagnētisko rezonansi.

Analizējot 4 bioķīmiskos rādītājus – alanīnaminotransferāzi (ALAT), aspartātaminotransferāzi (ASAT), gammaglutamiltransferāzi (GGT) un sārmaino fosfatāzi (SF), lai aprakstītu aknu šūnu bojājuma pakāpi šīs parazītozes gadījumā, – konstatējām paaugstinātu (25%) ALAT un ASAT līmeni *E. multilocularis* infekcijas gadījumā. ALAT līmenis vidēji bija 50,0 U/l, bet ASAT – 60,13 U/l. SF līmenis virs normas bija 62,5% gadījumu, vidēji sasniedzot 372 U/l. GGT paaugstinājums tika novērots 18,9% pacientu, un tās līmenis vidēji bija 220,6 U/l.

No 14 gadījumiem 11 pacientes bija sievietes. Pacientu vecums bija variabls – diagnozes noteikšanas brīdī jaunākais pacients bija 13 gadus jauns, bet vecākais 63 – gadus vecs. Izvērtējot pacientu dzīvesvietu, ņemot vērā Latvijas teritoriju, no apgabaliem, kur ir zināms visvairāk inficēto savvaļas dzīvnieku – Ventspils, Saldus, Talsi – bija tikai trīs pacienti, kas liek domāt, ka nozīmīgs rezervuārs varētu būt šobrīd neapzinātie inficētie mājdzīvnieki (sk. 5. att.).

5. attēls. Pacientu izvietojums atkarībā no viņu dzīvesvietu Latvijā
Geographic distribution of echinococcosis in Latvia



Diskusija

Apskatītājā 12 gadu laika periodā no 95 pacientiem 14 bija apstiprināta *Echinococcus multilocularis* infekcija. Tas nozīmē, ka gadā tiek konstatēts vismaz viens jauns saslimšanas gadījums, un, ņemot vērā datus par kaimiņvalstīm, Lietuvā un Igaunijā ik gadu konstatē vidēji 9 jaunus gadījumus, Baltkrievijā – 6 gadījumus [Torgerson, 2010], jāsecina, ka Latvijā ehinokokoze diagnostika varētu būt nepilnīga. Mūsu valstī šobrīd diagnostika galvenokārt ir balstīta uz pozitīvu seroloģisko atradi. Jādomā, ka arī Latvijā ir vairāk pacientu, kuriem nav noteikta pareiza diagnoze un seroloģiskie rezultāti būtu jāanalizē kontekstā ar attēldiagnostikas rezultātiem. Neskaidros gadījumos būtu jāveic aknu perēkļa punkcijas biopsija, ko šobrīd izdara diezgan reti.

Attēldiagnostikas analīze parādīja, ka visiem pacientiem primāri skartais orgāns bija aknas, kas atbilst datiem no citām Eiropas valstīm, un primāra ārpus aknu iesaiste ir reta – ~ 2% [Vuitton, 2010]. Aknām piegulošās struktūras bija iesaistītas 6 pacientiem, kas procentuāli ir vairāk nekā citu valstu pētījumos, kur apkārtesošo orgānu iesaisti konstatē ~ 30% pacientu [Vuitton, 2010], lai gan jāpiebilst, ka mūsu dati ir par nelielu pacientu skaitu, tādēļ statistiski nav pārliecinoši; analizējot lielāku pacientu skaitu, attiecība varētu būt līdzīga. Iespējami arī citi varianti, jo, tā kā Latvijā ehinokokoze diagnostika ne vienmēr ir pilnīga un nereti vēlīna, parazitārais process diagnozes noteikšanas brīdī ir vairāk progresējis. Ir būtiski piebilst, ka mūsu valstī pietrūkst attēldiagnostikas speciālistu ar pieredzi parazitāro slimību diagnostikā, jo slimības gadījumu ir salīdzinoši maz [Tennert, 2010].

Analizējot aknu bioķīmiskos rādītājus var secināt, ka aknu šūnu bojājums alveolārās ehinokokoze gadījumā ir mērens, jo ALAT un ASAT līmeņa paaugstinājums nav izteikts, bet būtiskāki ir paaugstinātie ar holestāzi saistītie marķieri – GGT un SF, kas liecina par to, ka pacientiem diagnozes noteikšanas laikā jau ir izveidojies dažādas pakāpes žults ceļu nosprostošanās. Literatūrā nav atrodams plaša analīze par aknu bioķīmiskajiem rādītājiem ehinokokoze gadījumā [Yoshida, 2010], tas liek domāt, ka problēma varētu būt aktualizējama un pētāma.

Analizējot pacientu dzimuma un vecuma struktūru, var secināt, ka vairāk slimo sievietes, pacientu vecums ir dažāds un tas atbilst datiem no pētījumiem citās Eiropas valstīs. Agrāk uzskatīja, ka vairāk slimo vecāka gadagājuma pacienti, bet pēdējo gadu datu analīze liecina, ka slimo arī jauni cilvēki, vecuma grupā līdz 40 gadiem [Vuitton, 2010].

Analizējot pacientu dzīvesvietu, var secināt, ka visvairāk alveolārās ehinokokozes slimnieku ir Jēkabpils novadā, lai gan šajā novadā un tam apkārtesošos reģionos arī kopumā ir samērā daudz ehinokokozes gadījumu cilvēkiem. Tas liek domāt, ka šeit varētu būt lielāka inficēto dzīvnieku populācija, iespējams, vairāk lauku saimniecību, kur mājdzīvniekiem ir lielāks kontakts ar savvaļas dzīvniekiem. Var secināt, ka mūsu valsts ziemeļu daļā ir neliels ehinokokozes gadījumu skaits, jo gan cilvēkiem, gan dzīvniekiem konstatētie parazītozes gadījumi ir reti.

Ņemot vērā šobrīd pieejamos datus, var secināt, ka alveolārā ehinokokoze Latvijā nav bieži sastopama un sastāda mazāko daļu no ehinokokozes gadījumiem. Atkārtoti gribētu uzsvērt, ka ir nepieciešams praktisks algoritms un attēldiagnostikas speciālistu cieša sadarbība ar infektologu, izmeklējot ehinokokozes slimnieku, lai panāktu pozitīvu rezultātu – agrīni noteiktu precīzu diagnozi.

Secinājumi

1. Analizējot divpadsmit gadu periodu, 14 pacientiem no 95 ir tikusi apstiprināta *Echinococcus multilocularis* infekcija, kas nozīmē, ka gadā tiek konstatēts vismaz viens jauns saslimšanas gadījums, un tas ir būtiski mazāk nekā kaimiņvalstīs.
2. Analizējot attēldiagnostikas rezultātus, secinājām, ka visiem pacientiem primāri skartais orgāns bija aknas, bet aknām piegulošās struktūras bija iesaistītas mazāk nekā pusei – 6 pacientiem.
3. Visbiežāk bija skarta aknu labā daiva – 8 gadījumos, abas daivas – 4 gadījumos, bet divos gadījumos – tikai kreisā daiva. Alveolārās ehinokokozes perēklis visbiežāk bija solitārs – 8 gadījumos, multipli perēkļi bija atrodami 3 pacientiem, bet 3 pacientiem ultrasonogrāfiski bija izdalāmi divi atsevišķi perēkļi.
4. Aknu šūnu bojājums alveolārās ehinokokozes gadījumā ir mēreni izteikts, jo ALAT un ASAT paaugstinājums ir minimāls, bet būtiskāki ir paaugstinātie ar holestāzi saistītie marķieri – gammaglutamiltransferāze un sārmainā fosfatāze.
5. Nepieciešams veselības aprūpes algoritms vai protokols, kas noteiktu, kādā veidā attēldiagnostikas speciālistam jāsadarbojas ar infektologu vai ģimenes ārstu, izmeklējot pacientu ar iespējamu ehinokokozi.



Case Analysis of Alveolar Echinococcosis in Latvian Population

Abstract

There are two subtypes of echinococcosis in Europe: cystic echinococcosis, caused by *Echinococcus granulosus* and alveolar echinococcosis, caused by *Echinococcus multilocularis*, and although the transmission of infectious agents is similar, both diseases behave very differently both in terms of clinical presentation and prognosis.

Total number of recruited patients was 95, of which 14 laboratory-confirmed cases of alveolar echinococcosis. Ultrasonographic evaluation of echinococcosis lesions showed that all patients had abnormalities in liver, but in two patients, other organs were affected. In 6 patients, liver adjacent structures – bile ducts and blood vessels, were affected by the parasitic process, which is characteristic to *Echinococcus multilocularis* infection. In addition, the study involved analysis of 4 biochemical parameters – ALT, AST, GGT and AP to assess the degree of liver cell damage in case of this parasitosis.

The patients were women in 11 of 14 cases, the age of patients was variable, at time of diagnosis, the youngest patient was 13 years old, and the oldest was 63 years old. Determining patients' place of residence and trying to find a correlation between animal and human disease, it was discovered that only 3 patients were from the area where the most infected wild animals had been detected, which suggests that a significant reservoir could be currently unidentified infected pets.

Echinococcosis diagnosis is often delayed and there is need for a practical system where general practitioners and imaging specialists work closely with infectologists for the timely diagnosis of echinococcosis.

Keywords: Echinococcus multilocularis, alveolar echinococcosis.

Literatūra

1. Bagrade G. Latvijas kaķu un suņu dzimtas savvaļas sugu helmintofauna / Promocijas darbs. - Rīga: Latvijas Universitāte, 2008.
2. Jorgensen P., Heiden M., Alpers K. Underreporting of human alveolar echinococcosis, Germany // Emerging Infectious Diseases, Jun 2008; 14 (6): 935-937 // doi: 10.3201/eid1406.071173.
3. Li T., Ito A., Chen X., Sako Y., et al. Specific IgG responses to recombinant antigen B and em18 in cystic and alveolar echinococcosis in China // Clinical and Vaccine Immunology, 2010; 17: 470-447.
4. McManus P. D., Gray J. D., Zhang W., Yurong Yang G. Diagnosis, treatment, and management of echinococcosis // British Medical Journal, 2012; 344: e3866 // doi: 10.1136/bmj.e3866.
5. Schweiger A., et al. Human alveolar echinococcosis after fox population increase, Switzerland // Emerging Infectious Diseases, 2007, 13: 878-882.
6. Tennert U., et al. Pitfall alveolar echinococcosis in non-endemic areas. Alveolar echinococcosis migrating northward // Annals of Hepatology, 2010 Jan-Mar; 9 (1): 99-103.
7. Torgerson P. R., Keller K., Magnotta M., Ragland N. The global burden of alveolar echinococcosis // Neglected Tropical Diseases, June 22, 2010, DOI: 10.1371/journal.pntd.0000722.
8. Vuitton D. A., Pavlos E. Echinococcosis in Western Europe, a risk assessment / risk management approach // WHO Collaborating Centre for Prevention and Control of Echinococcosis, 2010.
9. Yoshida T. Alveolar echinococcosis of the liver in children // Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences, 2010; 17 (2): 152-157.
10. Zhang W., McManus D. P. Recent advances in the immunology and diagnosis of echinococcosis // FEMS Immunology and Medical Microbiology, 2006; 47: 24-41.