

Бодня К.И., Вәлиева Т.Ә.

EXINOKOKKOZUN GEDİŞİNİN KLİNİK-LABORATOR XÜSUSİYYƏTLƏRİ

Xarkov Diplomdansonrakı Tibb Təhsili Akademiyasının Tibbi parazitologiya və tropik təbabət kafedrası, Xarkov, Ukrayna

Xülasə. Məqalədə qaraciyər exinokokkozunun klinik-laborator və instrumental müayinələrindən alınmış nəticələrin əsas xüsusiyyətləri haqqında məlumat verilir. Xəstələrdə ümumi qəbul edilmiş klinik müayinələr aparılmış, anamnez məlumatları toplanmış, subyektiv və obyektiv müayinələr, laborator analizlər (qanın və sidiyin ümumi analizi, qanın biokimyəvi analizi, immunoloji status, exinokokkozu aşkar etməyə imkan verən immunferment analizi, alfa-şiş nekrozu amili (TNF- α), interleykin-6, interleykin-4), instrumental müayinələr (daxili orqanların ultrasəs müayinəsi) həyata keçirilmişdir. Müəlliflər belə nəticəyə gəlmişlər ki, qan serumunda TNF- α -nın, İL-4-ün və İL-6-nın qatılığının müəyyənəşdirilməsi exinokokkozu xəstələrdə patoloji prosesin intensivliyini müəyyənəşdirməyə və müalicənin nəticəsini proqnozlaşdırmağa imkan verə bilər.

Açar sözlər: exinokokkoz, alfa-şiş nekrozu amili (TNF- α), İL-4, İL-6

Ключевые слова: эхинококкоз, альфа-фактор некроза опухолей (ФНО), ИЛ-4 и ИЛ-6.

Key words: echinococcosis, tumor necrosis factor-alpha (TNF), IL-4 and IL-6

Бодня К.И., Велиева Т.А.

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ЭХИНОКОККОЗА ПЕЧЕНИ

Кафедра медицинской паразитологии и тропической медицины Харьковской академии последипломного медицинского образования, Харьков, Украина

В статье представлены результаты клинико-лабораторных и инструментальных особенностей течения эхинококкоза печени. Клиническое исследование больных проводили по общепринятой методике, которая включала данные тщательно собранного анамнеза, субъективных и объективных данных, данных лабораторного (анализ крови, анализ мочи, биохимический анализ крови, иммунологический статус, иммуноферментный анализ на эхинококкоз, фактор некроза опухоли альфа (TNF- α), интерлейкин-6, интерлейкин-4), инструментального исследования (ультразвуковое исследование внутренних органов). Определение концентрации ФНО- α , ИЛ-4 и ИЛ-6 в сыворотке крови больных эхинококкозом печени в клинической практике является дополнительным критерием для оценки активности патологического процесса в печени и прогноза результатов лечения.

Всемирная организация здравоохранения называет эхинококкоз забытой болезнью пастухов, но начиная с 2006 года в отчетах по зоонозным болезням статистика по эхинококкозу растет. Произошел трехкратный рост заболеваемости эхинококкозами, причем 14,4% среди больных составляют дети [1, 2].

Эхинококкоз человека – зоонозное паразитарное заболевание, вызываемое ленточным червем *Echinococcus granulosus*,

представляющее собой серьезную медицинскую проблему ввиду тяжелого течения. Летальность эхинококкоза может варьировать в пределах 2-23% в зависимости от локализации поражения [1, 3]. В мировом масштабе наиболее высокие уровни заболеваемости отмечаются в Китае, России, Западной, Южной и Юго-Западной Европе, на Ближнем Востоке, в странах Северной Африки, в Центральной и Южной Америке [4].

По данным различных источников интенсивность эпидемического процесса эхинококкоза зависит от таких факторов, как наличие и количество собак в хозяйствах населения, контакт с собаками [5], употребление потенциально контаминированной воды [6], скормливание собакам внутренностей убитых животных и бесконтрольный выгул собак [6]. Отмечается низкая осведомленность населения эпидемически неблагополучных территорий о путях передачи эхинококковой инвазии: Watson-Jones D.L. и соавт. (1997) показали, что среди пастухов лишь 5% обследованных могли распознать эхинококковые пузыри во внутренних органах животных. Данные, касающиеся осведомленности населения в Украине об эхинококкозе и путей его передачи, отсутствуют.

Как показывают данные современной литературы, в том числе и наши, иммуноферментный анализ в диагностике эхинококкоза не обладает высокой специфичностью. Лабораторные методы исследования при эхинококкозе не являются специфичными и позволяют получить лишь вспомогательную информацию для уточнения диагноза. Реакция Casoni потеряла свою актуальность в связи с малой информативностью и побочными, порой достаточно тяжелыми анафилактическими реакциями. Частое отсутствие антител объясняется особенностями жизнедеятельности паразита: эхинококк включает в свой жизненный цикл белки хозяина, маскируя свое пребывание в организме. Зашите от иммунной атаки способствует утрата клетками гитидаты части рецепторов и выработка паразитом веществ, обладающих иммуносупрессивной активностью.

Новый этап развития диагностики эхинококкоза связан с разработкой более информативных средств диагностики ультразвукового исследования, компьютерной томографии, спиральной компьютерной томографии и магнитно-резонансной томографии. Главным достоинством этих методов является то, что они позволяют диагностировать эхинококкоз в доклинической стадии, когда паразитарные кисты имеют небольшие размеры [6, 7].

Круг перечисленных нерешенных воп-

росов определяет актуальность и необходимость проведенного исследования.

Цель исследования – оценить клинико-лабораторные особенности течения эхинококкоза печени, которые развиваются в ответ на инвазию.

Материалы и методы исследования. Для выполнения поставленной цели обследовано 253 больных эхинококкозом в возрасте от 20 до 70 лет (115 мужчин и 138 женщин), которые находились на амбулаторном обследовании и лечении на кафедре медицинской паразитологии и тропических болезней Харьковской медицинской академии последипломного образования в 2013-2018 гг.

С целью оценки состояния циткиновой системы у больных эхинококкозом обследовано 53 человека в возрасте от 20 до 70 лет, были исследованы циткиновый фактор некроза опухоли альфа (TNF- α), интерлейкин-6, интерлейкин-4. Для исключения и контроля обследовано 30 практически здоровых лиц соответствующего пола и возраста.

Диагноз «эхинококкоз» у всех больных основной группы и его отсутствие в контрольной группе подтверждено в соответствии с критериями диагностики на основании совокупности клинической картины, клинико-лабораторных показателей и результатов инструментального исследования. Критерии включения: в группу исследование включались пациенты после полученной информированного согласия пациента с достоверно установленным диагнозом «эхинококкоз».

Клиническое исследование больных проводили по общепринятой методике, которая включала данные тщательно собранного анамнеза, субъективных и объективных данных, данных лабораторного обследования (анализ крови, анализ мочи, биохимический анализ крови, иммунологический статус, иммуноферментный анализ на эхинококкоз, фактор некроза опухоли альфа (TNF- α), интерлейкин-6, интерлейкин-4) [8, 9], инструментального исследования (ультразвуковое исследование внутренних органов). Концентрация ИЛ-6, TNF- α и ИЛ-4 не зависела от возраста и пола пациентов. За нормальный уровень концентрации ИЛ-6, TNF- α и ИЛ-4 в сыворотке крови приняты показатели, полученные в контрольной группе, в среднем: ИЛ-6=41,52 \pm 0,70 пкг/мл TNF- α =47,61 \pm 0,72 пкг/мл ИЛ-4 = 46,6 \pm 1,17 пкг/мл.

Клинико-лабораторные исследования проводены на базе областной клинической инфекционной больницы. Харьков (свидетельство о Аккредитация № 100-129/2011), а также медицинской лабораторией «Аналитика» (лицензия № 554074 от 20.05.2010 г., свидетельство аттестации № 100-4203/2011 от 14.10.2011 г.). Инструментальные методы исследования выполнялись с целью диагностики эхинококкоза печени и определения динамики ликвидации остаточной полости кисты.

Среди инструментальных методов исследования применялись рентгенография, УЗИ и КТ. Обзорная рентгенография грудной клетки проводилась с целью исключения эхинококкового поражения легких. Одновременно с этим оценивали высоту

стояния купола диафрагмы, наличие участков обызвествления в проекции печени, выявляя косвенные признаки объемного образования в печени [10].

Серологические исследования проводились по стандартным методикам.

Специфическое лечение больных эхинококкозом проводили препаратом альбендазол в дозе 400 мг 2 раза в сутки после еды курсами по 28 дней с 14-дневными перерывами [11, 12]. Вместе со специфической терапией проводили патогенетическую и симптоматическую терапию.

Для оценки полученных результатов проводилась статистическая обработка материала общепринятыми методами вариационной статистики. Для характеристики вариационного ряда были использованы статистические показатели: средняя арифметическая, стандартное отклонение, ошибка средней арифметической, коэффициент корреляции.

Статистический анализ данных проводился с использованием пакета прикладных программ «Statistica for Windows» 10.0, с определением достоверности различий с помощью критерия Стьюдента-Фишера.

Результаты исследования. Анализ распределения больных по полу и возрасту показал, что женщин было больше, чем мужчин, и соотношение между мужчинами (45,3%) и женщинами (54,7%) составило 1:1,2 (табл. 1).

Всем больным проводился комплекс клинических, лабораторных и инструментальных исследований. При сборе клинической информации уделяли внимание характеру проявлений заболевания, их динамике в процессе развития болезни, выявляли признаки возможных осложнений (болевой синдром, температурная реакция, кожные высыпания, желтуха и др.), а также признаки сочетанных поражений и сопутствующих заболеваний.

При осмотре акцентировали внимание на выраженности общих и местных симптомов, таких как внешние контуры, размеры печени и печеночной тупости, характер ее красв.

Клинический симптомокомплекс при эхинококкозе, как и при других очаговых образованиях печени, состоит из болевых, общих и местных симптомов. Наиболее характерным клиническим проявлением эхинококкоза оказался болевой синдром, выявленный у 217 (85,8%) пациентов.

У 22 из них боль имела приступообразный характер, у 197боль была тупой, у 85-имела ноющий характер. При этом специфической иррадиации боли нами не было отмечено. Далее по частоте проявлений шла тяжесть в правом подреберье, наблюдавшаяся у 41,5% пациентов, а также признаки компрессии эхинококковой кистой соседних органов у 19,9%. Учитывая то, что в большинстве случаев происходило поражение правой доли печени, обычно происходило сдавление выходного отдела желудка и двенадцатиперстной кишки. Это проявлялось чувством тяжести в эпигастральной области после обильного приема пищи, периодической тошнотой и рвотой, что приносило облегчение. Частота этих симптомов зависела от дигнетического строения больного. Аллергическая реакция в виде кожных высыпаний, которые трудно поддавались медикаментозной терапии, отмечалась у 3 больных.

Из общих клинических признаков наличие желтухи было отмечено у 19 (5,2%) больных. Из них в 13 (3,6%) случаях желтуха сопровождалась кожным зудом со следами расчесов. Местный симптомокомплекс при эхинококкозе зависел от локализации и размеров кисты.

У 74,7% больных были солитарные кисты, и в 25,3% множественные кисты, причем чаще (43,4%) имел место первично-солитарный характер поражения.

Анализируя данные о локализации эхино-

Таблица 1. Распределение больных эхинококкозом по полу и возрасту

Пол	Возраст больных (лет)											
	21-30		31-40		41-50		51-60		61-70		Всего	
	чел.	%	чел.	%	чел.	%	чел.	%	чел.	%	чел.	%
Муж.	7	29,2	11	45,8	3	12,5	3	12,5	-	-	24	100
Жен.	9	31,0	4	13,8	8	27,6	4	13,8	4	13,8	29	100
Всего	16	30,2	15	28,3	11	20,8	7	13,2	4	7,5	53	100

ковковых кист, мы, как и многие другие исследователи, отметили более частое поражение правой доли печени. Эхинококкоз центральной локализации, под которым мы имели в виду локализацию кист в области ворот печени (4-5,8 сегменты) наблюдался в 6,6% пациентов.

Следует акцентировать внимание на том, что у 64 (25,3%) больных были множественные эхинококковые кисты. Среди больных с множественным поражением у 32 (50%) было по 2 кисты, у 20 (31,2%) – по 3 и у 12 (18,8%) пациентов – по 4 кисты в печени и более.

В зависимости от локализации эхинококковых кист больные были распределены следующим образом: правая доля печени – 134 человек (53,0%), левая доля – 38 больных (15,0%); центральная локализация 17 больных (6,7%), множественные эхинококковые кисты – у 64 больных (26,3%).

Большинство больных (178) обратилось за медицинской помощью в течение первых двух лет после появления клинических симптомов заболевания. У 12 (4,7%) больных эхинококкоз был обнаружен случайно в бессимптомной стадии при проведении УЗИ.

Сопутствующие заболевания выявлены у 67 (26,5%) из 253 больных. Сопутствующие заболевания обременяли общее состояние больных. Особого внимания заслуживали пациенты с сахарным диабетом, гипертонической и ишемической болезнью сердца. У больных были выявлены нижеследующие сопутствующие заболевания:

- гипертоническая болезнь 13 (19,4%);
- ишемическая болезнь сердца 9 (13,4%);
- сахарный диабет 3 (4,6%);
- пиелонефрит 7 (10,4%);
- хронический бронхит 8 (11,9%);
- язвенная болезнь 2 (3,0%);
- желчнокаменная болезнь 6 (8,9%);
- хронический гастрит 18 (26,9%);
- киста яичника 1 (1,5%);
- Всего: 67 (100%).

Для окончательной верификации диагноза после инструментальных методов иногда приходилось прибегать к проведению серологических реакций при эхинококкозе. Несмотря на применение всего

арсенала имеющихся диагностических методов, в 2 наблюдениях оставались сомнения в этиологии кистозного образования печени.

Для оценки общего иммунитета была изучена неспецифическая реактивность иммунной системы у 53 больных эхинококкозом печени. Как видно из представленных данных в группе контроля среднее количество нейтрофилов в периферической крови составляло $3,19 \pm 0,87 \times 10^9/\text{л}$ ($55 \pm 3,5\%$).

У больных эхинококкозом печени до лечения среднее количество нейтрофилов было выше ($12,65 \pm 0,33 \times 10^9/\text{л}$; $76,18 \pm 2,61\%$), чем в группе контроля ($3,19 \pm 0,87 \times 10^9/\text{л}$; $55 \pm 3,5\%$), постепенно снижалось после проведения специфической терапии ($10,32 \pm 4,19 \times 10^9/\text{л}$) и через 3 месяца достигало уровня контроля – $3,11 \pm 0,67 \times 10^9/\text{л}$; $52,12 \pm 0,87\%$).

С целью определения функциональной активности нейтрофилов оценивалась их фагоцитарная активность.

У больных эхинококкозом до лечения, а так же через 3 месяца после лечения среднее значение фагоцитарной активности нейтрофилов было $59,65 \pm 2,61\%$ и $71,01 \pm 2,17\%$ соответственно, что несколько ниже по сравнению с контролем – $78,90 \pm 1,14\%$.

Таким образом, у больных эхинококкозом печени в периферической крови обнаружены достоверные изменения фагоцитарной активности нейтрофилов до лечения в виде снижения показателей. После лечения количественные и функциональные характеристики нейтрофилов претерпевают существенные изменения: нейтрофилы крови продолжают находиться в состоянии гиперреактивности, а фагоцитарное звено иммунитета характеризуется сниженными показателями антибактериальной функции.

Абсолютное количество моноцитов в периферической крови у больных эхинококкозом до лечения не отличалась от нормы ($0,18 \pm 0,05 \times 10^9/\text{л}$).

У больных после лечения на третьи сутки количество моноцитов достоверно возросло ($0,36 \pm 0,06 \times 10^9/\text{л}$; $p < 0,05$) по сравнению с нормой и показателями до лечения. При диспансерном наблюдении через 3 месяца после лечения установлена нормализация абсолютного количества моноцитов ($0,13 \pm 0,04 \times 10^9/\text{л}$).

Таблица 2. Продукция ИЛ-4 и ИЛ-6 мононуклеарными клетками периферической крови при эхинококкозе печени до и после лечения

Показатель (пкг/мл)	Контроль (n=30)	До лечения (n=53)	После лечения с альбендазолом (n=27)	После лечения са-2-интерфероном (n=26)
ИЛ-4	46,6 ± 1,17	0,87 ± 0,33	44,55 ± 7,27	49,06 ± 11,13
ИЛ-6	41,52 ± 0,70	90,07 ± 0,01	325,24 ± 70,71	89,12 ± 7,07

С целью изучения функциональной активности фагоцитов периферической крови у больных эхинококкозом печени до и после лечения определялась продукция TNF-α как цитокина, который отражает неспецифическую цитотоксичность макрофагов.

Продукция TNF-α мононуклеарными клетками периферической крови в норме составляла $47,61 \pm 0,72$ пг/мл.

У больных эхинококкозом печени до лечения наблюдалось достоверное увеличение продукции TNF-α в несколько раз ($1203,6 \pm 248,17$ пг/мл), что указывает на увеличение прямой цитотоксичности макрофагов. При диспансерном наблюдении продукция TNF-α через 3 месяца после лечения продолжала оставаться высокой, по сравнению с контролем – $430,13 \pm 133,3$ пг/мл ($p > 0,05$).

Таким образом, у больных эхинококкозом печени выявлено достоверное увеличение цитотоксической активности моноцитов, на что указывает повышенная продукция TNF-α. При диспансерном наблюдении установлено, что через 3 месяца после лечения количество и функциональная активность моноцитов периферической крови больных эхинококкозом печени оставалась выше нормы.

Лечение больных эхинококкозом проводили путем применения комплексной терапии альбендазола с гепатопротекторами (1 группа) и с добавлением интерферонов (2 группа).

Через 3 месяца после комплексной терапии с добавлением интерферонов было установлено, что положительная динамика общего состояния больных и клинико-лабораторных показателей чаще наблюдалась у больных, получавших дополнительно α-2-интерферон. При контрольном клинико-лабораторном обследовании больных после комплексной противогельминтной терапии с добавлением интерферонов было установ-

лено, что состояние больных значительно улучшалось, скорее исчезали симптомы астензации и интоксикации, нормализовались или заметно улучшались объективные клинико-лабораторные и инструментальные характеристики.

Уровень продукции ИЛ-4 у больных эхинококкозом печени до лечения в 4,5 раза был ниже нормы и в среднем составил $0,87 \pm 0,33$ пкг/мл, $p > 0,05$. После специфического лечения через 3 месяца продукция ИЛ-4 достоверно повышалась до $49,06 \pm 11,13$ пкг/мл ($P < 0,05$) у пациентов, которые получали лечение с α-2-интерфероном, но оставалась стабильно ниже нормы у больных, которые получали только альбендазол ($44,55 \pm 7,27$ пкг/мл; $p < 0,05$) (табл. 2). С целью выявления активности В-лимфоцитов оценивалась продукция ИЛ-6 в норме продукция ИЛ-6 мононуклеарными клетками периферической крови составляет $41,52 \pm 0,70$ пкг/мл (таблица 2).

Уровень продукции ИЛ-6 эхинококкозом печени до лечения достоверно был выше по сравнению с нормой – $90,17 \pm 0,01$ пкг/мл ($p < 0,05$). После лечения продукция ИЛ-6 в группе больных, получавших только альбендазол, достоверно оставалась повышенной по сравнению с нормой ($325,24 \pm 70,71$ пкг/мл).

Продукция ИЛ-6 во 2 группе после лечения не превышала норму ($89,12 \pm 7,07$ пкг/мл). Продукция ИЛ-6 возрастает, что, наряду с нормальным уровнем продукции ИЛ-4, является компенсаторным механизмом, направленным на снижение продукции TNF-α, антагонистом которого является ИЛ-6.

Выводы:

1. Определение концентрации TNF-α, ИЛ-4 и ИЛ-6 в сыворотке крови больных эхинококкозом печени в клинической практике является дополнительным критерием для оценки активности патологического процесса