

## ОСОБЛИВОСТІ НЕСПЕЦИФІЧНОЇ ЛАНКИ ІМУНІТЕТУ У ПЕРИФЕРИЧНІЙ КРОВІ ПРИ ЕХІНОКОКОЗИ ПЕЧІНКИ ДО І ПІСЛЯ ЛІКУВАННЯ

Т.А. Велієва

Харківська медична академія післядипломної освіти МОЗ України, м. Харків, Україна.

У роботі представлені результати оцінки неспецифічної реактивності імунної системи в периферичній крові у хворих на ехінококоз печінки. Виявлено достовірні зміни неспецифічної реактивності імунної системи в периферичній крові, що може бути використано в якості додаткового критерію для оцінки активності патологічного процесу в печінці і прогнозу результатів лікування ехінококозу.

**Ключові слова:** ехінококоз, фагоцитарна активність нейтрофілів, абсолютна кількість моноцитів, альфа-фактор некрозу пухлин (ФНП).

## ОСОБЕННОСТИ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОГО ЗВЕНА ИММУНИТЕТА В ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ ПРИ ЭХИНОКОККОЗЕ ПЕЧЕНИ ДО И ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ

Т.А. Велиева

Харьковская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины, г. Харьков, Украина.

В работе представлены результаты оценки неспецифической реактивности иммунной системы в периферической крови у больных эхинококкозом печени. Выявлены достоверные изменения неспецифической реактивности иммунной системы в периферической крови, что может быть использовано в качестве дополнительного критерия для оценки активности патологического процесса в печени и прогноза результатов лечения эхинококкоза.

**Ключевые слова:** эхинококкоз, фагоцитарная активность нейтрофилов, абсолютное количество моноцитов, альфа-фактор некроза опухолей (ФНО).

## PECULIARITIES OF NON-SPECIFIC BRANCH OF IMMUNITY IN PERIPHERAL BLOOD IN LIVER ECHINOCOCCOSIS BEFORE AND AFTER TREATMENT

T.A. Velieva

Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education of Ukraine, Kharkiv, Ukraine

The paper presents the results of the evaluation of non-specific response of the immune system in the peripheral blood of patients with liver echinococcosis. Significant changes in non-specific response of the immune system in the peripheral blood have been found which can be used as an additional criterion for assessing the activity of the pathological process in the liver, and prognosis of outcomes of echinococcosis treatment.

**Key words:** echinococcosis, phagocytic activity of neutrophils, absolute number of monocytes, alpha tumor necrosis factor (TNF $\alpha$ ).

Ехінококоз печінки відноситься до паразитарних захворювань і є ендемічним для деяких регіонів України. На ехінококоз хворіють люди працездатного віку, що визначає і високу соціально-економічну значущість проблеми. Ехінококоз – тяжке паразитарне захворювання, яке найчастіше вражає печінку і легені, рідше спостерігається ураження інших органів [1, 2, 3]. При цьому частота ураження ехінококом печінки коливається в межах 44-84%. Захворювання супроводжується розвитком об'ємних кістозних утворень [4, 5]. Дослідження багатьох авторів показують, що в останні роки збільшилася кількість хворих на ехінококоз не тільки в загально визнаних ендемічних вогнищах, але також і серед жителів центральної і західної Європи [6, 7]. Проте, дослідження, присвячені вивченню поширеності, діагностики, лікування і профілактики ехінококозу серед населення України

проводяться явно недостатньо [1, 8]. Зважаючи на відсутність патогномічних симптомів, а також тривалого безсимптомного перебігу ехінококоз діагностується в ряді хворих випадково при обстеженні з приводу інших захворювань. Часто захворювання розпізнається при приєднанні до нього різних ускладнень, частота яких коливається від 15 до 52%, що значно погіршує перебіг захворювання та результати лікування [9, 10].

Паразитарна киста, що росте в печінці, впливає на організм хазяїна різноманітно, що можна визначити як токсико-алергічний і механічний вплив [11, 12, 13]. Коли здавленіми виявляються магістральні судини і протоки, настає розлад кровообігу в тих чи інших відділах печінки, порушується венозний відтік від неї і приплив ворітної крові. При компресії жовчних шляхів порушується пасаж жовчі в кишечник. В кров і тканинну

рідину через хітинову оболонку постійно проникають чужорідні білки, які ведуть до алергізації організму. Все це знаходить своє клінічне вираження.

Співвідношення токсико-алергічного і механічного факторів в кожному конкретному випадку визначається кількістю пухирів, їх локалізацією, розмірами, тривалістю паразитування [14, 15].

З перших годин інвазії ехінокока в організмі проміжного хазяїна починається процес імунного опору, який перебігає за загальними законами з включенням клітинних і гуморальних механізмів імунітету.

Формування імунної відповіді – захисна реакція, і в той же час це головний механізм патогенезу ехінококозу печінки. Імунологічні реакції, переходячи межі адекватної фізіологічної відповіді, стають імунопатологічними, будучи причиною тяжких органних уражень [15, 16, 17]. Паразитарна імуносупресія вибірково порушує окремі ланки імуногенезу – активність Т-лімфоцитів, В-клітин і можливість кооперації між різними видами імунокомпетентних клітин. Імунна система нездатна повністю знищити паразита, але намагається ізолювати від нього тканини організму шляхом створення запального бар'єра за допомогою клітин зони запалення.

Паразитарний антиген стимулює секрецію цитокінів. Макрофаги акумулюють і виділяють фіброгенні фактори, що стимулюють утворення гранульоматозної тканини і, зрештою, розвиток фіброзу тканини печінки,

що становить основу змін структури печінки, які набувають характеру незворотних і призводять до порушення або втрати печінкою своїх функцій [18-21]. У відсутності Т-клітин гранульоми не утворюються, і подальшої фіброзної інкапсуляції не відбувається. Цитокини хазяїна, виконуючи захисну роль при імунній відповіді на паразитарну інвазію, одночасно сприяють розвитку паразитів.

З таких позицій дослідження ролі медіаторів імунного запалення при ехінококозі печінки представляє безперечний науковий і практичний інтерес. З одного боку, ці дослідження дозволяють уточнити механізми імунних порушень при ехінококозі печінки, а з іншого, можуть виявитися корисними при розробці на їх основі додаткових прогностичних критеріїв, що дозволяють диференційовано підходити до проблеми ехінококової інвазії і поліпшити як безпосередні, так і віддалені результати лікування ехінококозу печінки.

**Мета дослідження.** Визначити достовірні зміни неспецифічної реактивності імунної системи в периферичній крові у хворих на ехінококоз печінки до лікування і в динаміці диспансерного спостереження після лікування через 3 місяці.

**Матеріали і методи дослідження.**

Для виконання поставлених завдань обстежено 53 хворих на ехінококоз у віці від 20 до 70 років (24 чоловіків і 29 жінок), які перебували на амбулаторному обстеженні та лікуванні на кафедрі медичної паразитології та тропічних хвороб Харківської

медичної академії післядипломної освіти в 2013-2016 рр. Для порівняння і контролю обстежено 30 практично здорових осіб відповідної статі й віку.

Діагноз «ехінококоз» у всіх хворих основної групи і його відсутність у контрольній групі підтверджено відповідно до критеріїв діагностики на підставі сукупності клінічної картини, клініко-лабораторних показників і результатів інструментального дослідження на ехінококоз. Критерії включення: до групи дослідження включалися пацієнти після отриманої інформованої згоди пацієнта з достовірно встановленим діагнозом «ехінококоз».

Клінічне дослідження хворих проводили за загальноприйнятою методикою, яка включала дані ретельно зібраного анамнезу, суб'єктивних та об'єктивних даних, даних лабораторного (аналіз крові, аналіз сечі, біохімічний аналіз крові, імунологічний статус, імуноферментний аналіз на гідатидний ехінококоз (ІФА), фактор некрозу пухлини альфа (ФНП- $\alpha$ ) та інструментального дослідження (ультразвукове дослідження внутрішніх органів) [22-24]. Клініко-лабораторні дослідження проведено на базі обласної клінічної інфекційної лікарні м. Харкова під керівництвом завідувача лабораторії

Добродецької А.Л., а також медичною лабораторією «Аналітика». Інструментальні методи дослідження виконувалися з метою діагностики ехінококозу печінки і визначення динаміки ліквідації залишкової порожнини кісти.

Специфічне лікування хворих на ехінококоз проводили препаратом альбендазол в дозі 400 мг x 2 рази на добу після їжі курсами по 28 днів з 14-денними перервами [25, 26]. Разом зі специфічною терапією проводили патогенетичну та симптоматичну терапію.

При оцінці отриманих результатів проводилася статистична обробка матеріалу загальноприйнятими методами варіаційної статистики. Для характеристики варіаційного ряду були використані статистичні показники: середня арифметична, середнє квадратичне відхилення, помилка середньої арифметичної, коефіцієнт кореляції.

Статистичний аналіз даних проводився з використанням пакету прикладних програм «Statistica for Windows» 8.0, з визначенням достовірності відмінностей за допомогою критерію Стьюдента-Фішера.

#### Результати дослідження.

Аналіз розподілу хворих за статтю та віком показав, що жінок було біль-

Таблиця 1

#### Розподіл хворих на токсокароз за статтю та віком

Стать	Вік хворих (років)											
	21-30		31-40		41-50		51-60		61-70		Всього	
	осіб	%	осіб	%	осіб	%	осіб	%	осіб	%	осіб	%
Чол.	7	29,2	11	45,8	3	12,5	3	12,5	–	–	24	100
Жін.	9	31,0	4	13,8	8	27,6	4	13,8	4	13,8	29	100
Всього	16	30,2	15	28,3	11	20,8	7	13,2	4	7,5	53	100

ше, ніж чоловіків, і що співвідношення між чоловіками (45,3%) і жінками (54,7%) склало 1: 1,2 (табл.1).

У 58,5% хворих були солітарні кісти, і у 41,5% – множинні кісти, причому частіше (43,4%) мав місце первинно-солітарний характер ураження.

На першому етапі оцінки загального імунітету була вивчена неспецифічна реактивність імунної системи в периферійній крові у 53 хворих на ехінококоз печінки.

Як видно з представлених даних, у групі контролю середня кількість нейтрофілів у периферичній крові складала  $3,19 \pm 0,87 \times 10^9$  /л (табл. 2).

У хворих на ехінококоз печінки до лікування середня кількість нейтрофілів була вища ( $12,65 \pm 0,33 \times 10^9$  /л), ніж в групі контролю ( $3,19 \pm 0,87 \times 10^9$  /л), поступово знижувалася після проведення специфічної терапії ( $10,32 \pm 4,19 \times 10^9$  /л) і через 3 місяці досягала рівня контролю.

З метою визначення функціональної активності нейтрофілів оцінювалася їх фагоцитарна активність (табл. 3).

У хворих на ехінококоз до лікування, а так само через 3 місяці після лікування, середнє значення фагоцитарної активності нейтрофілів було  $59,65 \pm 2,61\%$  і  $71,01 \pm 2,17\%$  відповідно, що трохи нижче в порівнянні з контролем –  $78,90 \pm 1,14\%$ .

Таким чином, у хворих на ехінококоз печінки у периферійній крові виявлено достовірні зміни фагоцитарної активності нейтрофілів до лікування у вигляді зниження показників. Після лікування кількісні та функціональні характеристики нейтрофілів зазнають суттєвих змін: нейтрофіли крові продовжують перебувати в стані гіперреактивності, а фагоцитарна ланка імунітету характеризується зниженими показниками антибактеріальної функції.

Таблиця 2.

**Абсолютна кількість нейтрофілів у периферичній крові при ехінококозі печінки до і після лікування**

Показник		Норма	Контроль (n=30)	До лікування (n=53)	Через 3 місяці (n=53)
Нейтрофіли	абс.	2,02-5,5 (x10 <sup>9</sup> /л)	3,19±0,87	12,65±0,33	3,11±0,67
	%	45-70 %	55±3,5	76,18±2,61	52,12±0,87

Достовірність відмінностей між групами: P>0,05.

Таблиця 3 .

**Фагоцитарна активність нейтрофілів крові при ехінококозі печінки до і після лікування**

Показник	Норма	Контроль (n=30)	До лікування (n=53)	Через 3 місяці (n=53)
Фагоцитарна активність (%)	47,5-79,1	78,90±1Д4	59,65±2,61	71,01±2,17

Достовірність відмінностей між групами: P>0,05.

Абсолютна кількість моноцитів в периферійній крові у хворих на ехінококоз до лікування не відрізнялася від норми ( $0,18 \pm 0,05 \times 10^9 / \text{л}$ ) (табл. 4).

У хворих після лікування на третю добу кількість моноцитів достовірно зростала ( $0,36 \pm 0,06$ ;  $P < 0,05$ ) в порівнянні з нормою і показниками до лікування. При диспансерному спостереженні через 3 місяці після лікування встановлена нормалізація абсолютної кількості моноцитів ( $0,13 \pm 0,04 \times 10^9 / \text{л}$ ).

З метою вивчення функціональної активності фагоцитів периферійної крові хворих на ехінококоз печінки до і після лікування визначалася продукція ФНП-а як цитокину, що відображає неспецифічну цитотоксичність макрофагів (табл. 5).

Як видно з таблиці, в нормі продукція ФНП-а мононуклеарними клітинами периферійної крові становила  $47,61 \pm 0,72$  пкг / мл.

У хворих на ехінококоз печінки до лікування спостерігалось достовірне збільшення продукції ФНО-а у кілька разів ( $1203,6 \pm 248,17$  пкг/мл), що вказує на збільшення прямої цитотоксичності макрофагів.

При диспансерному спостереженні продукція ФНО-а через 3 місяці після лікування продовжувала залишатися високою в порівнянні з контролем –  $430,13 \pm 133,3$  пкг / мл ( $P > 0,05$ ).

#### Висновки.

Таким чином, у хворих на ехінококоз печінки виявлено достовірне збільшення цитотоксичної активності моноцитів, на що вказує підвищена продукція ФНП-а. При диспансерному спостереженні встановлено, що через 3 місяці після лікування кількість і функціональна активність моноцитів периферійної крові хворих на ехінококоз печінки залишалася вищою в порівнянні з нормою.

Таблиця 4.

#### Абсолютна кількість моноцитів у периферійній крові при ехінококозі печінки до і після лікування

Показник		Норма	Контроль (n=30)	До лікування (n=53)	Через 3 місяці (n=53)
Моноцити	абс.	0,09-0,6 ( $\times 10^9 / \text{л}$ )	0,13 $\pm$ 0,04	0,18 $\pm$ 0,05	0,13 $\pm$ 0,04
	%	2-9 %	2,5 $\pm$ 0,25	3,11 $\pm$ 0,34	3,33 $\pm$ 0,15

Достовірність відмінностей між групами:  $P > 0,05$ .

Таблиця 5.

#### Продукція ФНО-а мононуклеарними клітинами периферійної крові при ехінококозі печінки до і після лікування

Показник	Норма	Контроль (n=30)	До лікування (n=53)	Через 3 місяці (n=53)
ФНО-а (пкг/мл)	0-50	47,61 $\pm$ 0,72	1203,6 $\pm$ 248,17	430,13 $\pm$ 133,3

Достовірність відмінностей між групами:  $P > 0,05$ .

## ЛИТЕРАТУРА

1. Ветшев П. С. Эхинококкоз : современное состояние проблемы / П. С. Ветшев, Г. Х. Мусаев, С. В. Бруслик // Украинский журнал хирургии. – 2013. – Т. 22. – № 3. – С. 196-201.
2. Лейкина Е. С. Эхинококкозы (этиология, эпидемиология, профилактика) / Е. С. Лейкина // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. – 1985. – № 6. – С. 62-70.
3. Магомедов А. З. Изолированный эхинококкоз правой доли печени / А. З. Магомедов, С. П. Гайбатов, М. М. Махатиллов // Хирургия. – 1995. – № 4. – С. 49-50.
4. Аvasов, Б. А. Объемные образования печени – возможности их инструментальной диагностики / Б. А. Аvasов // Вестник кыргызско-российского славянского университета. – 2013. – Т. 13. – № 11. – С.20-22.
5. Nychytailo M. Y. Classification, differentiated and topic diagnosis, and treatment of hepatic cystic lesions / M. Y. Nychytailo, O. M. Lytyvnyenko, H. Y. Moshkiv's'kyi, M. S. Zahriichuk, I. I. Bulyk, A. V. Homan, A. V. Stokolos, V. V.Prysiashniuk // Klinichna khirurgiia. – 2014. – Vol. 9. – P. 5-9.
6. Galindo F. Hidatidosis hepatica / F. Galindo, A. Sanches // Cirugia Digestiva. – 2009. – Vol. 422. – № 4. – P.1-16.
7. Horton R. J. Albendazole in treatment of human cystic echinococcosis: 12 years of experience / R. J. Horton // Acta tropica. – 1997. – Vol. 64. – № 2. – P.79-93.
8. Бодня Е. И. Инструментальная диагностика эхинококкоза печени / Е. И. Бодня, Т. А. Велиева // Клиническая инфектология и паразитология. – 2014. – Т. 9. – № 2. – С. 124-132.
9. Ахмедов Р. М. Роль комплексной диагностики в эффективности лечения эхинококкоза печени / Р. М. Ахмедов, Р. И. Исроилов, Б. Б. Муаззамов // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2011. – Т. 33. – № 1. – С. 24-25.
10. Глумов В. Я. Классификация эхинококкоза печени / В. Я. Глумов // Казанский медицинский журнал. – 1980. – Т. 61. – № 3. – С. 13-17.
11. Салимов Д. С. Актуальные проблемы диагностики доклинических форм эхинококковой болезни / Д. С. Салимов, О. С. Боймуродов, А. М. Каримов, Н. Г. Курбонов, Б. Д. Рахмонов // Известия Академии наук Республики Таджикистан. Отделение биологических и медицинских наук. – 2011. – № 2. – С. 100-105.
12. Шангареева Р. Х. Эхинококкоз печени у детей. Роль консервативной терапии / Р. Х. Шангареева // Практическая медицина. – 2014. – Т. 77. – № 1. – С. 78-83.
13. Шевченко Ю. Л. Эхинококкоз сердца / Ю. Л. Шевченко, Г. Х. Мусаев, И. А. Борисов // Хирургия. – 2006. – № 1. – С. 11-16.
14. Ахмедов И. Г. Сравнительная оценка выжидательной и активной тактики лечения эхинококкоза печени при малых размерах кист / И. Г. Ахмедов, А. М. Абдуллаев, А. И. Курбанова, К. С. Патахова // Медицинский Вестник Северного Кавказа. – 2009. – Т. 14. – № 2. – С. 66-70.
15. Lioyd J. B. Hepatic cystic echinococcosis / J. B. Lloyd, L. J. Коер, E. Yu, L. A. Jensen // The Journal of the American Osteopathic Association. – 2014. – Vol. 114. – № 6. – P. 505.
16. Лотов А. Н. Эхинококкоз : диагностика и современные методы лечения / А. Н. Лотов, А. В. Чжао, Н. Р. Черная // Трансплантология. – 2010. – № 2. – С. 18-27.
17. Черникова Е. А. Эхинококкозы : подходы к лечению / Е. А. Черникова, Л. А. Ермакова, С. С. Козлов // Инфекционные болезни : новости, мнения, обучение. – 2014. – № 1. – С. 52-56.
18. Блохин Б. М. Клиническое значение фактора некроза опухоли / Б. М. Блохин, Е. С. Дубровина, А. Ю. Щербина // Гематол. и трансфузиол. – 1995. – Т. 40. – № 5. – С. 34-35.
19. Лукина Е. А. Система мононуклеарных фагоцитов и биологические эффекты провоспалительных цитокинов / Е. А. Лукина // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол. – 1998. – Т. 9. – № 5. – С. 13-17.
20. Нестерова И. В. Цитокиновая регуляция и функционирующая система нейтрофильных гранулоцитов / И. В. Нестерова, Н. В. Колесникова // Гематол. и трансфузиол. – 1999. – Т. 44. – № 2. – С 43-47.

21. Потапнев М. П. Цитокиновая сеть нейтрофилов при воспалении / М. П. Потапнев // Иммунология. – 1995. – № 4. – С. 34-40.
22. Харнас С. С. Ультразвуковая семиотика и классификация эхинококкоза печени / С. С. Харнас, Г. Х. Мусаев, А. Н. Лотов, А. В. Пахомова, П. С. Харнас // Медицинская визуализация. – 2006. – № 4. – С. 46-51.
23. Щепеткин И. А. Регуляция функциональной активности нейтрофилов цитокинами / И. А. Щепеткин, Н. В. Чердынцева, Н. В. Васильев // Иммунология. – 1994. – № 1. – С. 4-6.
24. Pendse H. A. Radiologic features of hydatid disease: the importance of sonography / H. A. Pendse, A. J. Nawale, S. S. Deshpande, S. A. Merchant // Journal of ultrasound in medicine. – 2015. – Vol. 34. – № 5. – P. 895-905.
25. Аничкин В. В. Применение жидкой лекарственной формы альбендазола при сочетанном лечении эхинококкоза печени / В. В. Аничкин, В. В. Мартынюк // Медико-биологические проблемы жизнедеятельности. – 2013. – Т. 10. – № 2. – С. 96-101.
26. Миносян Б. А. Фармакодинамика альбендазола / Б. А. Миносян, М. Н. Ивашев, А. В. Сергиенко // Современные наукоемкие технологии. – 2014. – № 10. – С. 77-78.