

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«КРАСНОЯРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ ПРОФЕССОРА В. Ф. ВОЙНО-ЯСЕНЕЦКОГО»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Масленникова Надежда Анатольевна

**ПРО/АНТИОКСИДАНТНЫЙ СТАТУС И
КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА
ЭХИНОКОККОЗА ПЕЧЕНИ В КРАСНОЯРСКОМ КРАЕ**

14.01.09 – инфекционные болезни

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор
Тихонова Елена Петровна

Научный консультант:

доктор биологических наук, профессор
Михайлова Людмила Аркадьевна

Красноярск – 2018

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.	4
ГЛАВА 1 ЭХИНОКОККОЗ: ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ И МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	13
1.1 Эпидемиологические, диагностические и клинико-патогенетические аспекты эхинококкоза.	13
1.2 Роль про- и антиоксидантной систем в обеспечении метаболизма.	23
1.3 Особенности реакций свободно-радикального окисления при инфекционных и паразитарных заболеваниях.	33
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.	37
2.1 Материал и дизайн исследования.	37
2.2 Методы исследования.	41
2.2.1 Общеклинические методы обследования.	41
2.2.2 Лабораторные и инструментальные методы исследования.	43
2.2.3 Биохимические методы исследования.	45
2.3.4 Методы математической обработки материала.	46
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ.	48
3.1 Клинико-эпидемиологическая характеристика эхинококкоза печени в Красноярском крае.	48
3.2 Состояние про- и антиоксидантного статуса у больных эхинококкозом печени.	70
3.3 Влияние противопаразитарной и комплексной терапии на метаболические и свободно радикальные процессы у больных эхинококкозом печени.	85
3.4 Динамика интегральных индексов эндогенной интоксикации у больных эхинококкозом печени.	105
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.	113
ВЫВОДЫ.	123

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.	125
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.	126
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.	127
СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА.	150

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность избранной темы

По данным ВОЗ, на территории России встречается около 20 видов гельминтозов, из них наиболее распространенными являются нематодозы (аскаридоз, энтеробиоз, стронгилоидоз, токсокароз, трихинеллез). Не улучшается эпидемическая обстановка в очагах распространения таких биогельминтозов, как описторхоза, дифиллоботриоза и эхинококкозов. В структуре биогельминтозов в России на долю эхинококкозов приходится 1,2 % случаев, при этом ежегодно регистрируется свыше 500 новых случаев данного гельминтоза. За четверть века заболеваемость эхинококкозами возросла в 3 раза: с 0,1 случаев на 100 тыс. населения в 1991 году до 0,3 случаев на 100 тыс. населения в 2016 году [80].

В течение последних лет отмечается рост осложненных форм эхинококкоза печени, частота которых достигает 84,6 %, а также рецидивов в 54,0 % случаев [31, 79].

Диагностика эхинококкозов весьма затруднительна для клинициста на начальных стадиях развития болезни вследствие зачастую латентного течения патологического процесса и не специфичности клинической симптоматики [14, 30, 37, 49, 72].

Известно, что в патогенезе данного заболевания играют роль целый ряд типовых патологических процессов, связанных как с сенсibiliзирующими, так и механическими факторами [86]. Установлена активация свободно-радикального окисления, увеличение содержания нитритов и снижение антиоксидантной активности крови у инвазированных личинками эхинококка. Паразиты, выступая в роли экзогенных флогогенов, вызывают целый ряд явлений, характерных для воспаления [54]. Следовательно, еще во время первой, бессимптомной стадии заболевания, инициируется выработка пептидных медиаторов – цитокинов, с помощью которых соматические клетки организма получают сигнал о повреждении и агрессии. Во второй стадии заболевания, как правило, появляются такие симптомы как слабость, снижение работоспособности, ухудшение аппетита,

тошнота и рвота, иногда нарушение стула, кратковременные, проходящие эпизоды повышения температуры. Это клинические проявления, так называемого ответа острой фазы – быстрой координированной перестройки обмена веществ, нейроэндокринной регуляции и функции различных органов и систем, цель которой – интенсифицировать использование энергии, сдерживать масштабы альтерации, создавать неблагоприятные условия для внедрившегося агента, потенцируя действие стрессорных и иммунных стереотипов защиты. Таким образом, данный системный ответ предваряет выработку специфических антител и селекцию клонов специфических лимфоцитов. Характерным является также усиленное развитие соединительной ткани, образующей фиброзную стенку паразитарной кисты. Следовательно, патогенетическим базисом клинических проявлений общеинфекционного синдрома заболевания является развитие воспалительного и аллергического ответов организма на чужеродный агент [32].

Для многих гельминтозов, и эхинококкоза в частности, характерно сравнительно медленное развитие болезни, хроническое течение, нередко с длительной компенсацией [40]. При этом происходят сложные процессы в системе «паразит-хозяин», сопровождающиеся нарушением обмена веществ, в частности, липидного обмена, усилением свободно-радикальных и перекисных процессов, дефицитом образования компонентов антиоксидантной защиты. Эти нарушения приводят к неадекватности реакций внутренней среды организма, являются источником токсических влияний, что становится основой формирования эндогенной интоксикации. Критерии эндогенной интоксикации при эхинококкозе, а также состояние прооксидантного и антиоксидантного статуса при эхинококкозах ранее не были изучены.

Степень разработанности темы диссертации

Известно, что взаимоотношения в системе «паразит-хозяин» сопровождаются нарушением обмена веществ [92; 126; 130; 138]. Ткани, пораженные воспалением, образуют повышенное количество супероксидного радикала (O_2) и оксида азота (NO), приводящих к активированию

свободнорадикальных реакций. Этот процесс рассматривается как универсальный механизм повреждения клетки, приводящий к нарушению обмена белков и липидов в структуре клеточных мембран [1, 33]. Данные доступной литературы о характере свободнорадикального окисления у больных эхинококкозом являются малочисленными. Так, имеются сведения о том, что при эхинококкозе печени в пораженном органе и крови наблюдаются однотипные изменения в системе ПОЛ – АОЗ, что является показателем нарушения антиоксидантного статуса на органном и организменном уровнях, при этом у больных отмечается накопление диеновых конъюгатов и малонового альдегида, что приводит к нарушению метаболизма белков и липидов клеточных мембран [39, 40, 54, 101]. При этом в мембранах эритроцитов изменяется соотношение различных видов фосфолипидов: уменьшается содержание фосфатидилхолина, фосфатидилсерина, фосфатидилэтаноламина, кардиолипина, но возрастает доля лизофосфатидилхолина и фосфатидилинозитола [54; 60], что может приводить к серьезным нарушениям функциональной активности клеток. Имеются единичные сведения о состоянии антиоксидантной системы, при этом отмечается снижение активности супероксиддисмутаза, каталазы, глутатионпероксидазы [39], но эти исследования были ограничены только изучением ферментативного звена, без анализа наличия неферментативных антиоксидантов. В доступной литературе не встретилось работ, посвященных динамике показателей про/антиоксидантной системы на фоне проводимой противопаразитарной терапии у больных эхинококкозом печени. Вместе с тем, этот вопрос является актуальным, поскольку позволяет оценить возможности как этиотропного, так и комбинированного лечения в стабилизации процессов метаболизма. Следует отметить, что используемая в клинической практике комбинированная терапия чаще предполагает включение иммуномодулирующих препаратов [49; 74; 130; 186; 189; 190], а эффект использования метаболических препаратов на стабилизацию структуры клеточных мембран при лечении эхинококкоза печени не изучался. В связи с вышеизложенным, изучение состояния про/антиоксидантной системы, взаимоотношения между неферментативным звеном и активностью антиоксидантных ферментов у больных эхинококкозом

печени, а также исследование динамики изучаемых показателей на фоне проводимой этиотропной и комбинированной терапии, способствующей нормализации клеточного метаболизма, является актуальным, своевременным, имеющим важное теоретическое и научное значение.

Цель исследований

Выявить роль про- и антиоксидантных процессов в развитии эндогенной интоксикации и наиболее информативные клинико-эпидемиологические показатели эхинококкоза печени на территории Красноярского края.

Задачи исследования:

1. Изучить эпидемиологическую ситуацию по эхинококкозу в Красноярском крае за период 2009–2017 гг. с установлением «факторов риска», способствующих инвазированию населения.
2. Детализировать основные клинические синдромы проявления эхинококкоза печени в зависимости от длительности патологического процесса.
3. Исследовать основные показатели про/антиоксидантной системы и охарактеризовать процессы свободнорадикального окисления липидов у больных эхинококкозом печени.
4. Изучить влияние противопаразитарной и комплексной метаболической терапии на процессы перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты у больных эхинококкозом печени.
5. Оценить степень выраженности эндогенной интоксикации у больных эхинококкозом печени с использованием интегральных лейкоцитарных индексов.

Научная новизна

Впервые на территории Красноярского края анализ эпидемиологической ситуации по эхинококкозу проводился одновременно с комплексным исследованием крови с использованием дополнительных биохимических методов исследования.

Установлено, что эхинококкоз печени на территории Красноярского края может протекать как в типичной форме с выраженной клинической симптоматикой, так и со скрытой клинической картиной с преобладанием ряда неспецифических синдромов.

Впервые использована балльная оценка клинических синдромов у больных эхинококкозом печени, основным из которых является астенический, нарастающий по мере увеличения длительности инвазирования, и стабильно умеренно выраженные болевой и общетоксические синдромы.

Впервые у больных эхинококкозом печени проведено комплексное исследование показателей про/антиоксидантной системы крови. Установлено, что у больных эхинококкозом печени активированы процессы свободно-радикального окисления липидов, что сопровождается повышением продуктов перекисного окисления липидов и снижением общей активности антиоксидантной системы.

Впервые выяснено влияние противопаразитарной терапии Альбендозолом на состояние про/антиоксидантной системы у больных эхинококкозом печени, что проявляется в некотором снижении концентрации продуктов перекисного окисления липидов и может быть обусловлено снижением активности гельминта.

Установлено, что при использовании в комплексе с антигельминтной терапией препарата, действие которого направлено на нормализацию обменных процессов в клетке, приводит к относительной стабилизации про/антиоксидантной системы, что проявляется в значимом снижении уровня продуктов свободно-радикального окисления (малонового диальдегида) и активацией антиоксидантной системы.

Впервые на основе использования лейкоцитарных индексов показано, что эхинококкоз печени сопровождается эндогенной интоксикацией, приводящей к активации неспецифической и специфической иммунной защиты.

Теоретическая и практическая значимость работы

Полученные в результате исследований новые данные о состоянии про/антиоксидантной системы организма расширяют представления о патогенезе

заболевания, открывают перспективы для разработки более совершенных способов лечения эхинококкоза печени.

Результаты исследований являются основанием для рекомендации к включению в состав комплексной терапии больных эхинококкозом печени препаратов метаболического действия (в частности, Цитофлавина), способствующих также нормализации процессов свободно-радикального окисления.

Методология и методы диссертационного исследования

Для достижения цели и реализации поставленных задач было проведено ретроспективное аналитическое исследование, которое включало изучение данных о впервые выявленных в период 2009–2017 гг. больных с эхинококкозом печени. Были изучены данные опроса пациентов, результаты физикального обследования, лабораторных методов исследования (общего анализа крови, биохимического анализа крови, ИФА на антитела к эхинококку), а также инструментальные методы исследования (рентгенография органов грудной клетки, УЗИ, МРТ и МСКТ).

Положения, выносимые на защиту

1. Эпидемиологическая ситуация по эхинококкозу в Красноярском крае характеризуется ростом заболеваемости, неравномерным территориальным распространением с высоким и средним риском возникновения заболевания в северных и центральных районах края.
2. Основными клиническими проявлениями эхинококкоза печени являются нарастающий по мере хронизации паразитарного процесса астенический синдром, а также общетоксический и болевой синдромы.
3. Воспалительный процесс, протекающий при эхинококкозе печени, сопровождается накоплением продуктов перекисного окисления липидов и снижением активности неферментативного и ферментативного звена антиоксидантной системы.

4. Базисная этиотропная терапия Альбендазолом не оказывает прямого действия на состояние про/антиоксидантной системы пациентов с эхинококкозом печени, хотя изменяет активность её составляющих. Применение метаболического препарата Цитофлавина в курсовом лечении больных эхинококкозом печени сопровождается нормализацией процессов перекисного окисления липидов: снижается концентрация малонового диальдегида при изменении активности ферментативного и неферментативного звена изучаемой системы.

Степень достоверности

Достоверность и обоснованность результатов и выводов исследования подтверждается применением комплекса методов теоретического и эмпирического исследования, адекватных поставленной цели и задачам, а также репрезентативностью выборки и использованием общепринятых статистических методов обработки (программа IBM SPSS Statistics v.10.0) и анализа полученных данных.

Апробация работы

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на: Всероссийской научно-практической конференции «Дни иммунологии в Сибири» (Кызыл, 2013); Краевой научно-практической конференции «Инфекционные болезни: диагностика, лечение и профилактика» (Красноярск, 2014, 2017); научно-практической конференции «Вопросы санитарно-эпидемиологического благополучия населения Сибирского федерального округа» (Красноярск, 2014); 12-й региональной научно-практической конференции молодых ученых «Вопросы сохранения и развития здоровья населения севера и Сибири. Актуальные вопросы охраны здоровья населения регионов Сибири» (Красноярск, 2014); 7-ом Ежегодном Всероссийском Конгрессе по инфекционным болезням (Москва, 2015); научно-практической конференции по паразитарным инфекциям (Абакан, 2018).

Диссертационная работа апробирована на заседании проблемной комиссии «Инфекционные болезни. Фтизиатрия. Кожные и венерические болезни» ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России (Красноярск, 2018).

Диссертация выполнена в соответствии с комплексной темой научно-исследовательской работы «Клинико-эпидемиологическая характеристика эхинококкоза у жителей Красноярского края» в ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, номер государственной регистрации 01201461350.

Внедрение результатов исследования

Результаты исследования внедрены в практическую работу инфекционного отделения КГБУЗ «Красноярская межрайонная клиническая больница скорой медицинской помощи имени Н. С. Карповича», кабинета «Диагностики, лечения и профилактики эхинококкозов других паразитарных заболеваний» заболеваний Краевой клинической больницы (г. Красноярск), а также в учебный процесс на кафедре инфекционных болезней и эпидемиологии с курсом ПО в ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 11 научных работ, в том числе 7 статей в научных журналах и изданиях, которые включены в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, из них 1 статья в журнале, входящем в международную реферативную базу данных и систем цитирования (Scopus).

Объем и структура работы

Диссертация изложена на 153 страницах машинописного текста и состоит

из введения, 3 глав результатов исследований и их обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы и списка иллюстративного материала. Список литературы представлен 223 источниками, из которых 94 в зарубежных изданиях. Полученные результаты проиллюстрированы с помощью 17 таблиц и 25 рисунков.

Личный вклад автора

Представленная диссертационная работа является результатом 10-летних научных исследований автора. В рамках данной работы лично автором проведены: анализ данных литературы по теме диссертации, подбор и курация больных эхинококкозом и здоровых добровольцев, участвующих в исследовании, статистическая обработка и анализ полученных данных, сформулированы основные положения, выводы, написание и оформление диссертации.

Автор выражает искреннюю благодарность сотрудникам кафедры медицинской биологии Сибирского федерального университета – канд. биол. наук, профессору Н. М. Титовой и ассистенту Е. Ю. Алимовой, которые оказывали научно-методическую помощь в проведении дополнительных биохимических исследований состояния про/антиоксидантной системы у обследованных лиц.

ГЛАВА 1 ЭХИНОКОККОЗ: СОВРЕМЕННЫЕ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ И КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Эпидемиологические, диагностические и клинико-патогенетические аспекты эхинококкоза

Проблема эхинококкоза, тяжелейшего паразитарного заболевания людей и животных, до сих пор остается актуальной [7, 9, 31, 174, 182, 187, 198, 209, 219, 221]. Эхинококкоз относится к тяжелым паразитарным заболеваниям, характеризуется длительным течением, тяжелой органной и системной патологией, инвалидизацией и нередко летальным исходом. Согласно протокола ВОЗ, кистозный и альвеолярный эхинококкоз приносят значительный ущерб для здравоохранения и экономики всего мира [37, 215, 216]. Ежегодные затраты, обусловленные кистозным эхинококкозом и связанные с лечением пациентов, оцениваются в 3 миллиарда долларов США. Так, по оценкам созданной в 2015 г. справочной группы ВОЗ по эпидемиологии бремени болезней пищевого происхождения (FERG) во всем мире эхинококкоз ежегодно выступает причиной 19 300 случаев летальности и порядка 871 000 потерянных лет жизни, скорректированных на инвалидность (ДАЛИ).

Эхинококкоз широко распространён во всем мире. Показатель заболеваемости эхинококкозом в Европе составил 0,14–15,8 человек на 100 тысяч населения, в Центральной Азии – колебался от 2,7 до 14,5, в западном Китае заболеваемость эхинококкозом составляет от 0,39 до 30, в Южной Америке, а именно в Уругвае, при использовании специальных методов исследования установлено, что 3,5–5,6 % населения являются носителями гидатидных эхинококков [10, 30, 57, 64, 67, 88, 89, 99, 121, 124, 128, 139, 218].

По данным Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека известно, что эпидемиологическая ситуация по эхинококкозам в нашей стране остается сложной [100]. В структуре

биогельминтозов в Российской Федерации на долю эхинококкоза приходится 1,2 %, при этом ежегодно регистрируется свыше 500 новых случаев. За 25-ти летний период заболеваемость эхинококкозами возросла в 3 раза (с 0,1 в 1991 году до 0,3 на 100 тысяч населения в 2016 году) [80, 83].

В 2016 году заболеваемость населения эхинококкозом на территории Российской Федерации не изменилась по сравнению с 2015 годом. Всего было зарегистрировано 437 случаев (0,3 на 100 тысяч населения) гидатидного эхинококкоза в 63 субъектах Российской Федерации против 475 случаев (0,33 на 100 тыс. населения) в 66 субъектах Российской Федерации [98, 100]. С 1988 г. по 2016 г. отмечается рост заболеваемости эхинококкозом в Красноярском крае (296 случаев) от 0,02 до 0,69 на 100 тыс. населения.

Анализ многолетней заболеваемости населения эхинококкозом в некоторых субъектах Российской Федерации показал, что уровень заболеваемости паразитозом существенно превышает среднероссийские показатели – в Ямало-Ненецком (в 9,3 раза), Чукотском (в 13,2 раза) автономных округах, Ставропольском крае (в 1,4 раза), Кабардино-Балкарской (в 3,1 раза), Карачаево-Черкесской (в 7,1 раза) республиках, республиках Алтай (в 3,1 раза), Башкортостан (в 4 раза), Саха (Якутия) (в 2,4 раза). Коэффициент постоперационной смертности составляет в среднем от 2,2 % до 6,5 % случаев. В 2013 году зарегистрировано 5 летальных исходов (Алтайский и Красноярский края, Калининградская область), в 2014 году – 2 летальных исхода (Алтайский край, Свердловская область), в 2015 году – 1 летальный исход (Курганская область) [66, 96, 97, 146, 160, 161, 164, 165, 172, 176, 192].

Эхинококкозы – биогельминтозы, вызываемые паразитированием у человека личинок цестод рода *Echinococcus*, характеризующиеся хроническим персистирующим течением с тяжелым клиническим течением с множественными и сочетанными поражениями различных органов, приводящими к длительной потере трудоспособности, инвалидизации и к летальному исходу [3, 99, 194, 200]. Существует четыре формы эхинококкоза, патогенных для человека: 1 – кистозный эхинококкоз, известный также как гидатидная болезнь, или гидатидоз,

вызываемый *Echinococcus granulosus*; 2 – альвеолярный эхинококкоз, вызываемый *E. multilocularis*; 3 – поликистозный эхинококкоз, вызываемый *E. vogeli*; 4 – монокистозный эхинококкоз, вызываемый *E. Oligarthus*. Двумя основными формами, имеющими клиническое значение для человека, являются кистозный эхинококкоз и альвеолярный эхинококкоз. Цикл развития эхинококкового цепня, *Echinococcus granulosus* протекает со сменой двух хозяев. Дефинитивными хозяевами служат собаки и все представители семейства псовых. Яйца паразита попадают к промежуточному хозяину (около 70 видов млекопитающих: парно- и непарнокопытные травоядные, грызуны, обезьяны и человек). В тонком кишечнике человека онкосфера внедряется в стенку кишки и проникает в кровеносные сосуды. По системе воротной вены зародыши попадают в печень, где большая часть их задерживается. Поэтому многие авторы указывают на наиболее частую локализацию патологического процесса именно в печени [86, 94, 183]. Онкосферы могут также проникать через печеночный барьер по сосудам малого круга кровообращения в легкие. Однако, как отмечает Н. В. Чебышев, онкосферы могут попадать в легкие, минуя печень, по лимфатической системе. Иногда паразит проникает в другие органы (поджелудочная железа, легкие, почки) вплоть до головного мозга, проникая через гематоэнцефалический барьер [125].

Известно, что в патогенезе данного заболевания важную роль играет целый ряд типовых патологических процессов, связанных как с сенсibiliзирующими, так и механическими факторами. Установлена активация свободнорадикального окисления, увеличение содержания нитритов и снижение антиоксидантной активности крови у инвазированных личинками эхинококка [81]. Паразиты, выступая в роли экзогенных флогогенов, вызывают целый ряд явлений, характерных для воспаления.

Изучение патогенеза эхинококкоза показало, что формы взаимодействия паразита с организмом человека характеризуются четкой стадийностью процессов развития и прогрессирования заболевания [86, 99]. В бессимптомной стадии паразитарной инвазии (инкубационный период) инициируется выработка

пептидных медиаторов – цитокинов, с помощью которых соматические клетки организма получают сигнал о повреждении и агрессии. Во второй стадии заболевания (острая фаза) – макроорганизм, благодаря быстрой координированной перестройке обмена веществ, нейроэндокринной регуляции и функции различных органов и систем, пытается сдерживать масштабы альтерации, создать неблагоприятные условия для внедрившегося агента, потенцируя действие стрессорных и иммунных стереотипов защиты. Характерным является также усиленное развитие соединительной ткани, образующей фиброзную стенку паразитарной кисты.

Таким образом, данный системный ответ предваряет выработку каких-либо специфических антител и селекцию клонов специфических лимфоцитов. Следовательно, патогенетическим базисом клинических проявлений общеинфекционного синдрома заболевания и является развитие воспалительного и аллергического ответов организма на чужеродный агент.

Для клинической картины эхинококкоза характерна полиморфность симптомов, которые определяются особенностями локализации кисты, размером и скоростью роста, множественностью и степенью травматизации окружающих тканей [2, 86, 99, 105, 162, 164]. Латентный период от момента заражения до появления первых клинических симптомов может варьировать от нескольких месяцев до десятилетий. По данным ряда авторов, бессимптомный период достигал до 10 лет. Зачастую весь период протекает бессимптомно, и выявление кисты происходит случайно во время проведения инструментальных методов диагностики (УЗИ, МСК, МРТ) [86, 90].

Симптомокомплекс в виде астенического и болевого синдромов, кожного зуда, диспепсических явлений, субфебрилитета при эхинококкозе на ранних стадиях болезни малоспецифичен. Однако запущенные стадии заболевания могут проявляться под маской: механической желтухи, пневмонии, туберкулеза, сепсиса. Клиническая картина зависит от локализации патологического процесса, степени пораженности. Практически все работы по данной теме показывают, что основным орган «мишень» – печень [86, 99, 108]. При локализации эхинококковых

пузырей в печени может возникнуть механическая желтуха, биллиарный цирроз печени, сепсис. Наиболее частое расположение кисты в правой доле печени. Однако, по данным ряда авторов [113, 126, 166], в последнее время стали регистрироваться случаи локализации процесса в воротах печени, что приводит к неоперабельной форме заболевания. Субъективно пациенты отмечают давящие, острые боли в правом подреберье с иррадиацией в правое плечо или спину, тошноту, слабость, лихорадку. Диагностически важен симптом Любимова – выявление очень плотного (каменистой плотности) образования в области печени. В клинической практике описано, что больные обнаруживают узел у себя сами, но из-за небольших размеров он пальпаторно выявляется не сразу. Чаще пациенты самостоятельно определяли у себя узлы в левой доле печени.

Локализация эхинококка в других органах (брюшине, сальнике, селезенке, почках, костях, центральной нервной системе) встречается редко [48, 73, 127, 154, 184]. Важно отметить, что если эхинококкоз имеет редкую и нетипичную локализацию, то чаще процесс расценивается как опухоль с соответствующей симптоматикой. Так, И. А. Малышев описал случай локализации паразитарного поражения сердца, где основным клиническим проявлением была загрудинная боль и явления сердечной недостаточности [73, 151, 157, 168, 179, 180]. Группа авторов опубликовала данные о 6 случаях поражения поджелудочной железы. Описан случай впервые выявленного эхинококкоза головки поджелудочной железы [82, 86, 99, 201]. По мнению исследователей, эхинококкоз поджелудочной железы, как правило, протекает бессимптомно, поскольку увеличение объема паразитарной кисты происходит в сторону наименьшего сопротивления тканей, что не вызывает значительных функциональных нарушений [23]. Однако, по мере роста кисты, появляется ряд дополнительных симптомов: боль, рвота, механическая желтуха, признаки портальной гипертензии. Причем, клинические проявления могут быть схожи и при поражении эхинококком печени (болевой синдром в эпигастрии, правом подреберье, пальпаторно определялось объемное образование в проекции головки поджелудочной железы). Значительно реже

регистрируются поражение центральной нервной системы в виде объемного поражения головного мозга.

В селезенке ларвоцисты эхинококка выявляются в среднем в 3 % всех случаев инвазий [210]. При этом у пациентов отмечалась припухлость левой половины живота. Перкуторно и пальпаторно определялось увеличение селезенки. Больные жаловались на боль и давление в левой половине живота, иррадиирующую в левую лопатку, плечо. При неосложненных кистах заболевание, как правило, протекало длительно и практически бессимптомно.

Поражение почек также регистрируется крайне редко – до 5 % случаев и чаще поражается одна почка [127, 167]. Онкосферы, занесенные в почки, проходят свое развитие, в основном, в корковом слое. Пациенты отмечали боли в поясничной области вплоть до почечной колики и дизурические расстройства, сопровождающиеся головной болью, тошнотой и рвотой. В 0,4–3,2 % случаев зародыши эхинококка по кровеносным сосудам могут проникнуть и в кости позвоночника, плеча, голени, черепа [86, 99]. При росте кисты в костной ткани, происходит ее разрушение. Клинически это проявляется патологическими переломами и остеомиелитом. Локализация эхинококка в легких приводит к различной симптоматике, которая симулирует любое заболевание легких. Пациенты могут отмечать боли в грудной клетке, кашель, одышку. Клиника обусловлена сдавлением тканей легких, сосудов, бронхов растущей кисты. Грозным осложнением является нагноение и разрыв кисты с последующей диссеминацией процесса. В настоящее время, исследователи указывают на случаи поражения легких по всем полям с формированием множественных кист [86, 99, 125]. Чаще такие пациенты попадают в поле зрения к фтизиатрам. Генерализованных и тяжелых, запущенных форм становится довольно много, поэтому они являются, по-сути, пропущенными диагностическими случаями.

Диагностика эхинококкоза – трудная задача для клинициста [123, 185]. Однако, выявление заболевания на начальных стадиях затруднено из-за стёртости и не специфичности клинических проявлений, и основывается на анализе данных рентген-исследований, УЗИ, МСКТ, МРТ-диагностики. А. В. Холин и

Г. Т. Аманбаева утверждают, что ни один из применяемых методов не является специфичным и универсальным [49, 114].

Лабораторные методы исследования (развернутый анализ крови, биохимический анализ крови) при эхинококкозе также не являются специфичными и дают лишь вспомогательную общеклиническую информацию. При наличии живой эхинококковой кисты (в острый период болезни) в крови наблюдают характерные для глистной инвазии изменения (эозинофилия и ускорение СОЭ). Использование реакции непрямой гемагглютинации (РНГА) и иммуноферментный анализ (ИФА) не показали достоверный результат [65, 116]. В связи с развитием ложноположительных результатов, метод ИФА является методом косвенным, необходимым для контрольного динамического исследования [6]. Паразит включает в свой жизненный цикл белки хозяина (пациента), маскируя свое пребывание в организме и потому при серологическом исследовании антитела к эхинококку не определяются [59, 106]. Внутрикожную пробу с эхинококковым антигеном (реакции Касони) проводить на современном этапе также не целесообразно, ввиду частого развития тяжелых аллергических реакций, особенно при повторных исследованиях. С учетом отсутствия специфичности клинико-лабораторных проявлений эхинококкоза, приоритетными являются инструментальные методы диагностики, с дальнейшим морфологическим исследованием.

Стартовым и доступным методом для первичного звена здравоохранения является УЗИ – диагностика. Методика доступна, безвредная и высокочувствительна и позволяет выявлять различную патологию и дифференцировать образования: опухоль, гемангиома или киста. П. С. Ветшев, Г. Х. Мусаев отмечают, что методом УЗИ можно выявить наличие кист в печени, их размеры, расположение, наличие дочерних пузырей и выяснить характер кровотока в зоне кисты при доплеровском исследовании [30]. Эхинококковая киста представляет собой гипозоногенное (анэзоногенное) образование с двойным контуром. Это и есть хитиновая оболочка, которая выглядит как гиперэзоногенный внутренний слой

кисты. УЗИ применяют как метод – скрининг во время профилактических осмотров населения в эндемичных по эхинококкозу районах [79, 199, 202, 206].

Неоспоримым преимуществом обладают новые методы диагностики: магнитно-резонансной томографии (МРТ) и компьютерной томографии (КТ), которые помогают решить и многие тактические вопросы лечения. На современном этапе данные методики позволяют определить локализацию, характер патологического процесса, объем и диагностировать очаг, не только в брюшной полости, но в головном мозге, костях и других редких локализациях. Важно отметить, что широкое использование в нейрохирургии КТ и МРТ привело к ранней диагностике эхинококковых кист независимо от их величины, числа локализации в различных отделах головного мозга [72, 79]. С внедрением в широкую клиническую практику УЗИ и КТ такие инвазивные методы диагностики эхинококкоза, как целиакография, портогепатография, лапароскопии и радиоизотопное исследование печени, утратили своё значение. В то же время внедрение в стандарт профилактических осмотров в рамках диспансеризации населения Российской Федерации УЗИ и ФЛГ обеспечит раннюю диагностику эхинококкозов [82, 86].

Распространенным методом лечения больных с эхинококкозом является хирургическое вмешательство. При этом зачастую риск самой операции превышает ожидаемый лечебный эффект. Для хирургического лечения эхинококкоза разработано три типа вмешательств: традиционное открытое, лапароскопическое и миниинвазивные чрезкожные. Группа авторов отмечает, что приоритетной методикой является чрезкожная прицельная пункция кисты [46, 63, 67, 69, 72, 138, 140, 141, 142, 155]. В мире накоплен достаточный опыт чрезкожных вмешательств при хирургическом лечении эхинококкоза. П. С. Ветшев с соавт., акцентируют внимание на том, что при отсутствии специализированного оборудования и должного опыта можно получить достаточно серьезные осложнения (летальный исход, вследствие анафилактического шока на содержимое эхинококковой кисты, обсеменение и т. д.) [30, 31]. Чрескожная эхинококкэктомия получила широкое применение в

последние годы, но до настоящего времени сопровождается дискуссией. Причем, оппоненты подобных вмешательств в качестве основного из аргументов в пользу открытых операций приводят существование трещин в фиброзной капсуле, приводящих к обсеменению и развитию рецидива, и настаивают на полном удалении кисты. Хотя анализ данных средиземноморского региона, основанный на более чем 20 000 наблюдений, говорит о том, что частота рецидива заболевания после чрезкожных вмешательств и тотальной резекции практически одинакова [67, 69, 72].

К сожалению, хирургический метод лечения не всегда является радикальным и требует последующей химиотерапии. В связи с отсутствием алгоритма противорецидивного лечения, в Российской Федерации отмечается рост рецидивов заболевания, причем после операции наблюдаются рецидивы, требующие длительного восстановительного периода [173, 175, 191, 195]. Между тем, этот хронически протекающий гельминтоз, при отсутствии адекватного своевременного лечения является причиной развития тяжелых осложнений, требующих продолжительного многоэтапного лечения у 30–40 % больных [71, 112, 136, 137, 155, 158, 174].

Практическая медицина до сих пор не располагает быстродействующими и безвредными медикаментозными препаратами. В разные периоды времени применялись препараты: Мебендозол и Альбендозол. Наиболее распространенным средством для консервативной терапии цистного эхинококкоза в настоящее время является препарат Альбендазол, как наиболее эффективный и менее токсичный препарат [45, 171, 196]. Альбендозол относится к группе карбаматбензимидазолов. Механизм действия препарата – это способность нарушать активность микротубулярной системы клеток кишечного канала гельминтов, повреждает тубулиновый белок. Как следствие этого, угнетается транспорт глюкозы и фумараредуктозы, что приводит к подавлению деления клетки паразита. Альбендозол блокирует передвижение секреторных гранул и других органелл в мышечных клетках круглых червей, обуславливая их гибель.

И. В. Давыдова провела работу по оценке клинико-иммунологической переносимости Альбендозола у больных с эхинококкозами и отметила высокую эффективность и безопасность терапии Альбендозолом [45]. Данное заключение было подтверждено и другими авторами, которые указывали не только на удовлетворительную переносимость Альбендозола, но и провели исследование, позволившее доказать, что Альбендозол не оказывает токсического влияния на печень [13, 86]. В работах показано, что применение химиопрофилактики до операции и после снижает риск рецидива заболевания. Противорецидивное лечение Альбендозолом рекомендуется больным, страдающим цистным эхинококкозом, перенесшим хирургическое вмешательство, особенно при множественном поражении органа или органов, поскольку удаление кист в этих случаях нередко не является радикальным [16, 111, 112, 118]. Выбор дозы препарата, длительность и количество курсов химиотерапии выбирается строго индивидуально для каждого больного. Схема стандартная: т. Альбендозол 400 мг по 1 т. (при весе свыше 65 кг 2 т.) в сутки 28 дней 3 курса с интервалом в 2–4 недели [4, 16, 37, 152, 188, 204, 205].

Симптоматическая терапия является неотъемлемой частью противопаразитарного лечения. Так при наличии механической желтухи применяется наряду с дезинтоксикационной терапией, гепатопротекторы и ферменты [86]. При декомпенсации печеночного процесса и формировании цирроза печени базисная терапия включает в себя: дезинтоксикационную и антибактериальную терапии, ферменты, гепатопротекторы, диуретики, сорбенты и т. д. Наличие септического состояния вследствие абсцедирования или прорыва эхинококковой кисты, является основанием для оперативного лечения и назначения антибактериальных препаратов [48, 122, 119, 131, 223].

В современной литературе нет работ по применению Цитофлавина в комплексной терапии паразитарных заболеваний и эхинококкоза в том числе. Хотя все компоненты препарата Цитофлавин являются естественными метаболитами организма и стимулируют тканевое дыхание.

Метаболическая энергокоррекция, антигипоксическая и антиоксидантная активность препарата, определяющие фармакологические свойства и лечебную эффективность составляющих, обусловлена взаимодействующим действием янтарной кислоты, инозина, никотинамида и рибофлавина. Ряд авторов изучали проблемы комбинированной терапии с применением различных иммунных препаратов и противопаразитарного лечения [130, 186, 189, 190, 212, 214, 220]. В литературе существует устойчивое мнение о том, что необходимы стандарты противорецидивной терапии и профилактического лечения в очагах инфекции. Но, к сожалению, пока работа по изучению данной проблемы ведется только в некоторых регионах РФ: Красноярский край, Хабаровский край, Рязанская область и т. д. [57, 96, 99].

1.2 Роль про- и антиоксидантной систем в обеспечении метаболизма

Антиоксидантная система организма – совокупность механизмов, которые тормозят аутоокисления в клетке [1, 156, 197]. Молекулярный кислород сам по себе обычно не вступает в неконтролируемые химические реакции внутри организма, для его активации нужны ферментативные процессы; главные ферменты метаболизма кислорода у млекопитающих – оксидазы и оксигеназы [20, 213]. В каталитических центрах этих ферментов кислород испытывает превращения до конечных соединений, не выделяясь в среду и не подвергая опасности органические макромолекулы клетки. Повреждающими же агентами являются активные формы кислорода (АФК), образующиеся в ряде физико-химических процессов в организме. Главные активные формы кислорода: супероксидные радикалы ($O_2^{\cdot-}$), перекись водорода (H_2O_2), гидроксильные радикалы (OH^{\cdot}), гипогалоиды ($HOCl$ и $HOBr$), пероксинитрил ($ONOO^{\cdot}$), альдегиды, кетоны и продукты перекисного окисления липидов (ПОЛ) [11, 33]. В обычных условиях на генерацию АФК расходуется от 1 до 5 % потребляемого кислорода. Однако эта величина может существенно возрастать при изменении кислородного бюджета организма – при гипероксии или гипоксии [11, 12].

В результате последовательного восстановления молекулярного кислорода происходит образование супероксидного аниона, перекиси водорода, гидроксильного радикала. Супероксиданион-радикал ($O_2^{\cdot-}$) образуется при присоединении одного электрона к молекуле кислорода в основном состоянии. При взаимодействии с протоном $O_2^{\cdot-}$ переходит в гидроперекисный радикал. Кроме этого, именно он является потенциальным источником гидроксильного радикала и перекиси водорода [22, 28]. Из источников супероксиданион-радикала наибольший интерес представляет гемоглобин, миоглобин, восстановленный цитохром *c*, НАДФН-оксидазы фагоцитирующих клеток, ксантинооксидаза и др., [46, 53].

Супероксиданион-радикал – пусковое звено каскада свободнорадикальных реакций, приводящих к возникновению большинства активных форм кислорода и продуктов ПОЛ. Он участвует в синтезе хемотаксических пептидов, усиливает митогенстимулированную пролиферацию лимфоцитов, ингибирует действие эндотелиального фактора расслабления, может повреждать мембраны эритроцитов, ингибировать Ca^{2+} , Mg^{2+} АТФ-азу, синтез РНК и белка эндотелиальных клеток, окислять белки сыворотки, в то же время его непосредственная цитотоксичность невелика. Для регуляции уровня $O_2^{\cdot-}$ в клетках служит высокоспецифичный фермент антиоксидант – супероксиддисмутаза, которая обладает существенной способностью ускорять реакции дисмутации радикала в перекись водорода [24, 27, 39, 44, 132, 135].

Перекись водорода (H_2O_2) относят к окислителям средней силы; в отсутствие ферментных антиоксидантов и ионов металлов переменной валентности она относительно стабильна и может мигрировать в клетки и ткани. В организме ее источниками являются реакции с участием оксидаз (ксантинооксидаза, оксидаза L-аминокислот и др.), переносящих два электрона на молекулу кислорода, а также реакция дисмутации супероксиданион-радикала, катализируемая супероксиддисмутазой. Эта реакция является источником почти 80 % перекиси водорода в очаге воспаления [83].

Перекись водорода выступает промежуточным продуктом преобразования большинства АФК. H_2O_2 – один из источников возникновения наиболее токсичного из АФК – гидроксильного радикала. В присутствии миелопероксидазы из нее происходит образование высокореакционных гипогалоидов – $HOCl$, $HOBr$, HOI , $HOSCN$. В обычных условиях клетки млекопитающих достаточно устойчивы к воздействию перекиси водорода, благодаря наличию ферментов – глутатионпероксидазы и каталазы [34, 38].

Гидроксильный радикал (НО) является наиболее реакционноспособным и, соответственно, токсичным из всех АФК, образующихся в биологических системах. Радикал может разрывать любую органическую связь, например, гидроксильные радикалы вызывают повреждения нуклеиновых кислот, белков, а также других клеточных структур [5, 193, 222]. АФК являются активными участниками большого числа химических реакций в клетках, оказывая разнообразное физиологическое действие. Основные механизмы образования АФК: фагоцитоз, оксигеназные реакции, окислительное фосфорилирование в дыхательной цепи. Они не сопровождаются трансформацией энергии, выделяющейся при окислении, в энергию макроэргических связей.

Процессы свободнорадикального окисления (СРО) с участием АФК при достаточно низкой интенсивности относятся к нормальным метаболическим процессам. Для большинства патологических состояний, течение которых сопровождается участием АФК, присуще состояние окислительного стресса, характеризующееся интенсификацией продукции этих субстанций. Следует отметить, что состояние окислительного стресса характерно не только для заболеваний, но имеет место и при физиологических состояниях, близких к экстремальным, – интенсивных физических и психоэмоциональных нагрузках, переутомлении, а также при старении организма [21, 50, 51, 52, 93, 169, 170].

При всех заболеваниях, где в качестве обязательного компонента присутствует воспалительная реакция, ведущую роль в повреждении клеток и тканей организма выполняют АФК, продуцируемые лейкоцитами, главным образом, нейтрофилами. Хотя наиболее разрушительные формы АФК,

генерируемые миелопероксидазой, действуют в фаголизосомах лейкоцита, однако в очаге воспаления нейтрофилы способны секретировать этот фермент и во внеклеточное пространство. Уничтожение инфекционного агента при развитии воспалительного процесса может обеспечиваться и ценой попутного повреждения собственных тканей в очаге воспаления, при этом кислородзависимое повреждение тканей носит как прямой, так и опосредованный характер [35, 110, 144]. Последний реализуется при воздействии АФК на регуляторные и эффекторные молекулы, например, на протеиназы и ингибиторы протеиназ. АФК, генерируемые внутриклеточно, а также проникающие внутрь через клеточную мембрану, являются пусковыми факторами индукции апоптоза [68, 145]. Свободно-радикальный механизм повреждения плазматических, митохондриальных и ядерных мембран, ядерного и митохондриального генома, липопротеинов крови приводит к повреждению сосудов и гистогематических барьеров, что играет важнейшую, нередко решающую роль в патогенезе наиболее распространенных заболеваний воспалительной, токсической и аутоиммунной природы.

Процессы свободно-радикального окисления, протекающие в клетке, затрагивают все без исключения клеточные структуры и модифицируют работу многочисленных систем клеточного метаболизма. Реакциям свободно-радикального окисления с участием АФК подвергаются аминокислоты, белки, углеводы. Наиболее активным процессом, идущим на поверхности клеточных мембран, считается перекисное окисление липидов. Это сложный, зависящий от многих факторов процесс, который заключается во взаимодействии активных кислородных частиц с ацильными остатками липидов мембраны, липопротеинами различной плотности и свободными ненасыщенными жирными кислотами, присутствующими в клетке в свободном состоянии [33, 68, 51, 143, 149, 150].

Биологическая значимость процессов ПОЛ проявляется в обновлении состава и поддержании свойств биомембран, регуляции их проницаемости, активности мембраносвязанных ферментов, участии в энергетических процессах

клеточного деления, синтезе биологически активных веществ [75, 150, 159]. Реакции инициации ПОЛ осуществляются путем взаимодействия АФК с полиненасыщенными жирными кислотами (ПНЖК) гидрофобной части мембран. Это сложный многостадийный процесс, которому присуща разнообразная природа промежуточных продуктов.

Продукты, образующиеся в реакциях ПОЛ, условно можно разделить на несколько групп. Промежуточные продукты ПОЛ имеют радикальную природу и наиболее нестабильны. Алкоксильные и перекисные радикалы представляют собой чрезвычайно гетерогенный класс соединений. Биологический эффект реализуется как непосредственно, через их повреждающее действие на белки, ферменты, нуклеиновые кислоты, так и через продукты ПОЛ – органические перекиси, альдегиды, кетоны, эпоксиды, некоторые из которых высокотоксичны для клетки, являются очень активными [75, 77].

Первичные продукты ПОЛ. На стадии разветвления цепей продуктами ПОЛ являются гидроперекиси липидов, которые являются достаточно лабильными веществами, способными к самопроизвольному распаду на свободные радикалы. Этим и объясняется увеличение реакционной способности (в отношении перекисного окисления) жирных кислот с увеличением двойных связей. К первичным продуктам относятся и диеновые конъюгаты – молекулы с сопряженными двойными связями.

Вторичные продукты ПОЛ образуются при окислительной деструкции гидроперекисей липидов, к ним относятся триеновые конъюгаты и большое количество карбонильных соединений. Самыми характерными продуктами ПОЛ являются альдегиды. Высокая химическая активность альдегидной группы определяет ее участие в дальнейших окислительных процессах, протекающих через образование промежуточных свободно-радикальных форм. Одним из таких интермедиаторов служит малоновый диальдегид (МДА). Это летучее низкомолекулярное соединение, обладает поглощением в ультрафиолетовой области спектра.

Конечные продукты ПОЛ. Между карбонильными производными,

образовавшимися при окислении ПНЖК (в первую очередь MDA, а также другими альдегидами и кетонами), и аминоксодержащими компонентами (аминокислоты и их эфиры, белки, нуклеиновые кислоты, фосфатидилэтаноламин, фосфатидилфениланин) формируются ковалентные межмолекулярные сшивки. Изучение переокисления различных фракций липидов биомембран показало, что наиболее интенсивно свободнорадикальное окисление липидов происходит во фракции фосфатидилэтаноламина, кардиолипина и фосфатидилхолина.

Полиеновые жирные ацилы могут подвергаться СРО как после предварительного гидролиза фосфолипидов фосфолипазой типа A_2 , так и непосредственно в самих мембранных фосфолипидах. При окислении свободных полиеновых жирных кислот циклооксигеназами и липоксигеназами образуются физиологически активные соединения – эйкозаноиды (простагландины, тромбоксаны, простациклины) и лейкотриены. При окислении ацилов жирных кислот в составе фосфолипидов происходит образование первичных, вторичных и конечных продуктов ПОЛ. Появление в углеводородных цепочках ненасыщенных ЖК, входящих в ФЛ биомембран, таких полярных группировок, как перекисных кластеров, может привести к нарушению и ослаблению гидрофобных связей в мембранах. Жирнокислотные цепочки с возникшими в них гидрофильными кислородсодержащими группировками будут выталкиваться из гидрофобного окружения и приближаться или входить в контакт с внешней водной фазой. Также это приводит к взаимной переориентации жирнокислотных остатков и объединению их в перекисные кластеры, при этом разрыхляется гидрофобная область липидного бислоя и в нем образуются дефекты, гидрофильные «поры», вследствие чего белковые компоненты мембраны оказываются легкодоступными для протеолитических ферментов. Появление перекисных кластеров приводит к снижению текучести и повышению жесткости мембран, нарушению белок-липидных взаимодействий, что, соответственно, препятствует конформационным превращениям ферментов в ригидном матриксе и приводит чаще всего к снижению их активности. Инактивация белков усугубляется из-за

формирования шиффовых оснований. Появление зон с различной вязкостью может сопровождаться концентрированием рецепторов с образованием рецепторных кластеров и полимерных форм рецепторов с измененным сродством к гормонам. Сходные мембранные изменения касаются и внутриклеточных мембран: по новым каналам проводимости в клетку устремляются ионы кальция, которые активируют фосфолипазы, освобождающиеся из лизосом [101]. Образовавшиеся под действием фосфолипазы фосфолипиды и свободные жирные кислоты обладают детергентными свойствами, что еще более разупорядочивает мембраны (хаотропный эффект) и делает их более подверженными ПОЛ. Таким образом, замыкается порочный круг, цепь преобразований становится неуправляемой уже в том случае, когда реакциями ПОЛ подвергается всего 2–5 % от общего содержания фосфолипидов в мембранах [75, 101].

Процесс перекисного окисления липидов поддерживается в клетке на стационарном уровне, благодаря взаимодействию систем ингибиторов и промоторов свободнорадикального окисления. Ингибиторами ПОЛ являются витамины А, Е, С, В₅, биофлавоноиды, некоторые стероидные гормоны, серосодержащие аминокислоты. Важным неспецифическим фактором регуляции ПОЛ, действующим практически на всех стадиях процесса, выступает так называемый структурный антиоксидантный эффект, под которым понимают комплекс свойств мембранного бислоя, ограничивающих доступность кислорода и его активных интермедиатов, а также катализаторов ПОЛ к полиеновым жирнокислотным остаткам фосфолипидов.

Среди липидных мембранных АО ведущая роль принадлежит токоферолам, поскольку именно они находятся в липидах в устойчивой фенольной форме. Эффективность действия токоферола обусловлена его исключительно высокой антирадикальной активностью и стабилизацией липидного бислоя мембран путем образования прочных комплексов с полиеновыми жирными ациламилипидами. Токоферол взаимодействует с перекисными радикалами в качестве донора водорода и выполняет роль «ловушек» радикалов.

Наиболее известными и изученными гидрофильными АО являются глутатион, имеющий высокореакционную SH-группу, и аскорбат. Баланс между восстановленной и окисленной формами глутатиона служит одним из методов оценки окислительного стресса клетки. Присутствие в аскорбате двух двойных связей обуславливает ее способность к обратимому окислению (с образованием дегидроаскорбиновой кислоты), что лежит в основе широкого участия витамина С в обмене веществ: дыхании, фотосинтезе, транспорте электронов, окислении и восстановлении никотинамидных коферментов [85]. Антирадикальное ингибирование осуществляется цепью: глутатион (эрготионеин) – аскорбат, токоферол, транспортирующий электроны от NADH и NADPH к свободным радикалам. Конечным звеном антирадикальной цепи является основной липидный биоантиоксидант клеточных мембран α -токоферол, а окисленные формы токоферола восстанавливаются аскорбатом и некоторыми другими водорастворимыми антиоксидантами. Кроме того, важную роль в защите липидов от окислительного повреждения играют соединения, устраняющие избыток металлов с переменной валентностью.

Ключевым ферментом АОС является супероксиддисмутаза (SOD). SOD относится к классу окислительно-восстановительных ферментов и присутствует в значительных количествах практически во всех про- и эукариотических клетках. В организме человека SOD обнаружена во всех органах и тканях, причем особенно высока внутриклеточная концентрация [101, 120]. В крови фермент находится в следовых концентрациях, при экзогенном введении чрезвычайно быстро, в течение 5–10 мин выводится в неизменном виде почками.

Основной функцией SOD является ускорение реакции дисмутации супероксидных радикалов, образующихся в ходе биологического окисления. Фермент обеспечивает превращение супероксиданиона-радикала в менее активный окислитель – перекись водорода. Образующаяся перекись водорода элиминируется каталазой до двух молекул воды и молекулы кислорода.

Супероксиддисмутазы обладают узкой субстратной специфичностью, действие их направлено только на полувосстановленную молекулу кислорода.

Каталаза представляет собой гемсодержащий фермент. Так же, как и SOD, каталаза представлена во всех клетках организма, однако ее уровень в различных тканях не одинаков. Высокое содержание каталазы обнаружено в эритроцитах, почках, печени. В пероксисомах фермент составляет до 40 % всего белка. Активность каталазы зависит от соотношения числа дисульфидных связей к количеству сульфгидрильных групп в молекуле фермента, которые участвуют в образовании активного центра. По химическому составу является гемопротеином и состоит из четырех идентичных субъединиц, каждая из которых в качестве простатической группы содержит гем с трёхвалентным железом.

В эритроцитах фермент выполняет две основные функции. Во-первых, устраняя пероксид водорода, продуцируемый в течение спонтанной оксидации гемоглобина в метгемоглобин, он предотвращает дальнейшую оксидацию гемоглобина пероксидом водорода. Во-вторых, устраняя мембранные гидропероксиды, он поддерживает в функциональном стабильном состоянии биомембраны. Особенно важна роль GPO в условиях окислительного стресса – состояния, характеризующегося избыточным накоплением АФК и продуктов липопероксидации. Поскольку GPO предупреждает возникновение и развитие пероксидации, устраняет ее источники и продукты, GPO является одним из важнейших компонентов ферментативной АОС [85, 101, 120, 133, 134].

Глутатионтрансфераза (GST) входит в семейство ферментов, нейтрализующих токсическое влияние различных гидрофобных и электрофильных соединений путем их конъюгации с восстановленным глутатионом. GST служит интегральной частью биохимической защитной системы организма, детоксицирующей липофильные мутагенные, канцерогенные, токсические соединения и лекарства, включая противоопухолевые препараты. Глутатионтрансферазы обнаружены практически во всех животных клетках, в основном в их цитозоле, но в незначительном количестве и в субклеточных фракциях – микросомах и митохондриях, которые, вероятно, более защищены от проникновения ксенобиотиков и менее нуждаются в этом ферменте. В клетках большинства видов обнаружены множественные формы GST. В печени, почках и

кишечнике преобладают катионные формы, в головном мозге, селезенке, легких, молочной железе, плаценте, эритроцитах и тромбоцитах – анионные, в сердце главная форма близнеутральная. Эритроциты человека содержат две изоформы GST, отличающиеся субстратной специфичностью, физико-химическими, кинетическими, структурными и иммунологическими свойствами: анионную GST и катионную GST.

Церулоплазмин (СР) – медьсодержащий гликопротеид, относящийся к глобулиновой фракции плазмы крови млекопитающих. В состав молекулы СР входят по различным данным 6-7 ионов меди. В конце 1970-х годов появились первые сообщения о способности СР играть роль «чистильщика» супероксидных анион-радикалов (O_2^-). Показано, что СР может выступать как фактор роста, вследствие антиоксидантных свойств [115].

Церулоплазмин можно отнести также к белкам острой фазы, поскольку концентрация его увеличивается при воспалении. Церулоплазмин обладает также антиоксидантными свойствами, поскольку способен разрушать супероксидные радикалы кислорода, предотвращая, таким образом, активацию перекисного окисления липидов (ПОЛ).

Мочевая кислота (МК) – антиоксидант, который содержится в организме человека. Большинство млекопитающих экскретируют мочевую кислоту как основной продукт катаболизма пуринов. Пурины образуются в процессе метаболизма пищевых и эндогенных нуклеиновых кислот, у человека в конце деградируют под действием ксантиноксидазы до мочевой кислоты. У людей нет ферментов, способных к дальнейшему окислению МК, и она удаляется из плазмы главным образом за счет клубочковой фильтрации. Кроме антиоксидантных свойств МК, при определенных условиях, может увеличивать окислительное повреждение.

Проявление про/антиоксидантной активности МК зависит от концентрации Cu^{2+} . При высокой концентрации Cu^{2+} урат защищает ЛНП от окисления, если же уровень меди низкий, то такой защиты не наблюдается. Мочевая кислота действует также, как прооксидант в отношении незначительно предварительно

окисленных ЛНП, независимо от ее концентрации. Прооксидантная активность так же зависит от присутствия Cu^{2+} , гидропероксидов липидов и соотносится с молярным отношением Cu^{2+} /ЛНП.

К репаративной системе относятся липолитические ферменты (липазы, фосфолипазы), протеазы, пептидазы, ДНК-репазы, эндо- и экзонуклеазы, липазы. В процессах перекисного окисления липидов, инициированных АФК, происходит существенная модификация фосфолипидов плазматической и внутриклеточных мембран. В удалении поврежденных жирнокислотных ацилов мембранных липидов участвуют фосфолипазы A_1 и A_2 , а также фосфолипаза C . Выяснено, что перекисное окисление мембранных липидов может стимулировать липолитическое действие фосфолипазы A_2 . Исследования показали, что предпочтительными субстратами для данного фермента служат именно перекисные формы фосфолипидов [86, 87].

1.3 Особенности реакций свободно-радикального окисления при инфекционных и паразитарных заболеваниях

Согласно современным представлениям, нарушение баланса свободных радикалов и прооксидантной и антиоксидантной систем приводит к развитию окислительного стресса [15, 18]. Последний является одним из главных патогенетических звеньев воспалительного процесса любого генеза. В литературе имеется ряд работ по оценке показателей окислительного стресса при воспалительных заболеваниях в терапевтической практике. Так, некоторые авторы отмечают, что при внебольничной пневмонии у пациентов в разгар заболевания повышается генерация АФК в цельной крови [56, 84]. Как следствие, усиливается saniрующий эффект фагоцитирующих клеток в очагах воспаления путем продукции активных кислородных метаболитов и лизосомальных ферментов. В работе также отражена закономерность повышения концентрации токсичных продуктов перекисного каскада в сыворотке крови на фоне существенного снижения суммарной антиоксидантной активности. Группа

авторов [32] доказала о необходимости исследования всех компонентов АОС и ПОЛ. В работе показано, что введение экзогенных антиоксидантов вызывает резкое снижение собственной антиоксидантной активности тканей. При повышении содержания одного из факторов АОС неизбежно снижаются другие.

Показатели состояния АОС являются маркером здоровья и критерием качества жизни [26]. Например, З. О. Иванова (2008 г.) отмечает, что при инфекционных заболеваниях (острых вирусно-бактериальных и бактериальных пневмониях) наблюдается закономерное повышение уровня малонового диальдегида в плазме крови и показателя спонтанного НСТ-теста нейтрофилов с максимальным пиком подъема в период разгара заболевания и снижением до нормы в период поздней реконвалесценции [58].

Однако, при оценке состояния прооксидантной и антиоксидантной систем у пациентов с циррозом печени и вирусных гепатитов В и С [107], установлено увеличение содержания малонового диальдегида при одновременном снижении концентрации каталазы и супероксиддисмутазы.

В связи с тем, что любое инфекционное заболевание имеет четкую стадийность (острый период, период развития заболевания, периоды ранней и поздней реконвалесценции), во многих работах представлена связь АОС и ПОЛ с динамикой инфекционного процесса. Увеличение содержания малонового диальдегида, НСТ-теста в плазме крови, как показателей прооксидантной системы и угнетение церулоплазмينا и повышение активности каталазы эритроцитов, как показатель антиоксидантной защиты организма, является дополнительным критерием оценки степени тяжести заболевания, прогноза хронизации и рецидива [102, 103, 104, 129]. Для многих гельминтозов и эхинококкоза в частности, характерно сравнительно медленное развитие болезни, хроническое течение, нередко с длительной компенсацией [25]. При этом происходят сложные процессы в системе «паразит-хозяин», сопровождающиеся нарушением обмена веществ, в частности, липидного обмена, усилением свободно-радикальных и перекисных процессов, дефицитом образования компонентов антиоксидантной защиты [40, 102]. Эти нарушения приводят к неадекватности реакций внутренней

среды организма, являются источником токсических влияний, что становится основой формирования эндогенной интоксикации.

В литературе проблема свободно-радикальной патологии отражена в работах А. В. Ахоховой [15]. Процессы свободно-радикального окисления, лежащие в основе метаболизма всех клеток и определяющие адаптивную самостоятельность организма к действию повреждающих факторов, является не только необходимым звеном жизнедеятельности клетки, но вероятно, запускает механизм многих патологических процессов. Перекисное окисление идет с огромной скоростью, но стационарная концентрация перекисей мала в связи с активной работой многокомпонентной антиоксидантной системы. Срыв или нарушение физиологической антиоксидантной защиты организма ведет к чрезмерному накоплению активных форм кислорода и запускает каскад свободно-радикального окисления [14, 60, 62].

В нормальных условиях жизнедеятельности организма существует прооксидантное и антиоксидантное равновесие, которое и является важнейшим механизмом окислительного гомеостаза. Нарушение последнего приводит к формированию окислительного стресса. Это является основным процессом нарушения метаболического равновесия, который способствует развитию в организме человека морфофункциональных изменений [55, 62]. Недостаточно сведений о механизмах окислительного гомеостазиса при эхинококкозах, не изучено состояние перекисного окисления липидов при различных клинических формах и степени тяжести данного заболевания. На данный период времени, по литературным данным, нет работ по оценке и роли прооксидантной и антиоксидантной системы при паразитарных заболеваниях. В доступной литературе по изучаемой проблеме нам встретились лишь единичные работы. Проводилось исследование свободно-радикальных процессов и содержания цитокинов при эхинококкозе печени [40, 54]. По мнению авторов, вследствие сдавливания эхинококковыми кистами ткани печени происходит ишемия, которая приводит к нарушению обменных процессов в ней [60].

Известно, что одним из главных структурных элементов мембран являются фосфолипиды, участвующие во всех процессах: гидролиза, ресинтеза, окисления фосфолипидов. При эхинококкозе печени также происходят изменения содержания различных категорий липидов и активирование свободно-радикальных процессов мембран эритроцитов в послеоперационном периоде. Единичные исследования также указывают на определенную роль активирования свободно-радикальных реакций, увеличение содержания оксида азота и цитокинов в развитии патогенеза эхинококкоза печени. Комплексного исследования по изучению прооксидантной и антиоксидантной систем при паразитарных заболеваниях и эхинококкозах, в том числе в литературе, не представлено, что и подвигло нас на выполнение данной работы.

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Материал и дизайн исследования

Настоящее исследование проводилось с 2009 по 2017 годы на базе КГБУЗ «Краевая клиническая больница» (главный врач – Е. Е. Корчагин). Тема исследования была одобрена на заседании этического комитета ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России (протокол № 30/2011 от 25.02.2011). Все исследования выполнены с информированного согласия пациентов и добровольцев. В работе с обследуемыми лицами соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинской Декларацией Всемирной Медицинской Ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki 1964, 2000 ред.) и Правилами клинической практики в Российской Федерации, утвержденными Приказом Минздрава России от 19.06.2003 г. № 266.

Для решения задач, поставленных в работе, было обследовано 276 больных, жителей Красноярского края, находящихся на диспансерном учете в «Кабинете диагностики, лечения и профилактики эхинококкоза и других паразитарных заболеваний» на базе КГБУЗ «Краевая клиническая больница». Отбор больных в группы осуществлялся методом сплошного наблюдения по мере обращения на консультацию в поликлинику. Материалом для данной работы послужили наблюдения за 276 пациентами, половозрастная характеристика которых представлена в таблице 1.

Таблица 1 – Распределение обследованных больных по возрасту (годы) и полу

Возраст	Мужчины		Женщины		Всего
	n	%	n	%	
18–29 лет	15	5,43	13	4,71	28
30–39 лет	36	13,04	31	11,23	69
40–49 лет	42	15,22	40	14,49	82
50 лет и старше	40	14,49	52	18,84	92
Итого	133	48,19	143	51,81	276

Из приведенных данных видно, что в числе больных преобладают лица трудоспособного возраста (18–50 лет). Средний возраст пациентов этой группы составил $(37,6 \pm 0,07)$ лет.

Анализ распределения больных по полу не выявил значимого различия ($\chi^2 = 6,94$; $p > 0,1$): 133 (48,19 %) мужчин и 143 (51,81 %) женщин.

Изучение социального статуса больных эхинококкоза печени необходимо для решения вопроса о выявлении наиболее пораженных социальных групп и разработать мероприятия по профилактике.

Критериями отбора больных для исследования служили следующие показатели: подтвержденный диагноз «Эхинококкоз печени»; возрастной ценз (не младше 18 лет). *Из исследования исключались* пациенты с тяжелой сопутствующей органной патологией в анамнезе (сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания в стадии декомпенсации, онкологическая патология, аутоиммунные заболевания), другими паразитарными заболеваниями, способными повлиять на чистоту эксперимента. В исследование не включались беременные и лактирующие женщины, пациенты с психическими расстройствами, инвалиды по общему заболеванию.

Основными методами диагностики являлись: иммуноферментный анализ (определение антител к антигенам эхинококка) с детализацией титра антител у 23,18 % ($n = 64$) больных. Гистологическое исследование послеоперационного материала проводилось в 100 % случаев.

Кроме этого, при диагностике эхинококкоза учитывалось наличие ведущих клинических синдромов заболевания: общеинфекционного, астенического, синдрома холестаза, гепатомегалии, диспепсических расстройств, аллергических симптомов; а также сведений эпидемиологического анамнеза – наличие контакта с инфицирующим материалом (выделка шкур диких животных и/или фекалиями животных семейства псовых), посещение леса, сбор дикоросов (лесных ягод, трав пр.).

Все больные ($n = 276$), включенные в исследование, обследовались по общепринятой в практике методике. Дизайн проводимого исследования

представлен на рисунке 1.

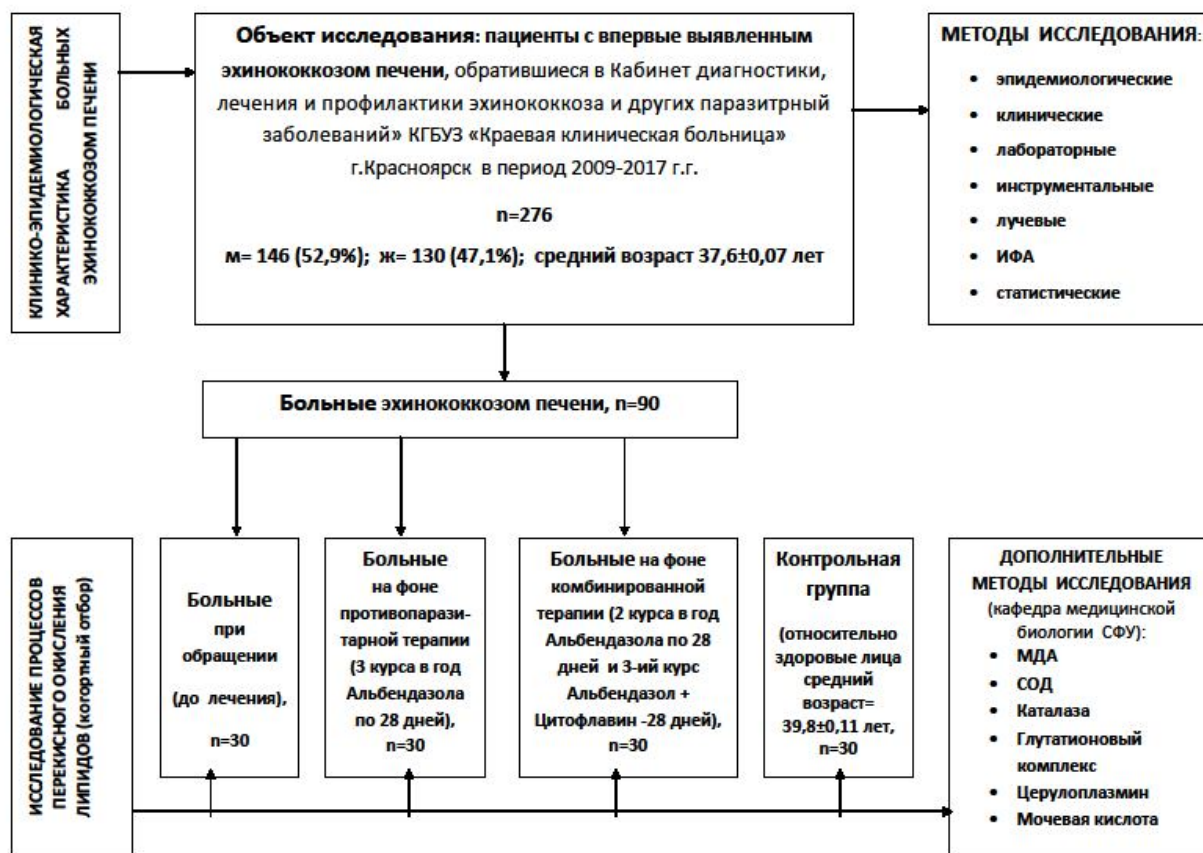


Рисунок 1 – Дизайн исследования

Оценка показателей процессов перекисного окисления липидов был проведен у 90 человек из 276 пациентов. Эти пациенты были разделены на следующие группы: I группа (n = 30) – пациенты с диагнозом «Эхинококкоз печени» (не получали антигельминтную терапию); II группа (n = 30) – пациенты с диагнозом «Эхинококкоз печени», получавшие курсовое лечение антигельминтной терапией (3 курса в год) и обследованные в конце полного курса лечения. III группа (n = 30) – пациенты с диагнозом «Эхинококкоз печени», получавшие комбинированное лечение (в год 2 курса Альбендазола и 3-ий курс включал Альбендазол в комплексе с Цитофлавином) и обследованные в конце полного курса лечения. IV группа (n = 30) – относительно здоровые лица обоего пола от 18 лет и старше. При составлении программы лечения больных

эхинококкозом учитывали период заболевания, размеры кист и их расположение, наличие осложнений. В качестве антигельминтной терапии использовали Альбендазол фирмы Ирса (Индия) в соответствии с рекомендациями ВОЗ от 2015 г. Альбендазол назначали больным в дозе 400 мг 2 раза в сутки по схеме в течение 28 дней, три курса в год с интервалом в 2–4 недели. В дополнение к назначению Альбендазола, в качестве пилотного исследования, проводили коррекцию нарушений антиоксидантной защиты и восстановления окислительного баланса клеток препаратом Цитофлавин по 2 табл. 2 раза/сутки за 30 мин до еды, не разжевывая с интервалом 8–10 ч (запивать 100 мл воды). Длительность курса – 28 дней.

Методика изучения эффективности Цитофлавина для коррекции антиоксидантной активности. Оценка эффективности Цитофлавина проводилась у 30 пациентов (из 276), включенных в исследование больных эхинококкозом печени с давностью патологического процесса до 6 лет. Критерием включения в исследование явилось наличие у больных эхинококкоза печени, с сопоставимыми лабораторными показателями у пациентов, получавших только антигельминтную терапию Альбендазолом (2-я группа сравнения) – 30 пациентов, 3-я группа сравнения (30 человек), пациенты, получавшие комбинированную терапию (Альбендазол + Цитофлавин). Пациенты сравниваемых групп были сопоставимы по возрасту и полу и другим факторам, способным влиять на течение заболевания. Анализ эффективности лечения проводили с учетом основных принципов рандомизированных исследований. Критериями эффективности служили динамика показателей перекисного окисления липидов, функции печени (АлАТ и АсАТ, билирубина). Исследование было простое, открытое, контролируемое.

2.2 Методы исследования

2.2.1 Общеклинические методы обследования

Анализ эпидемиологических показателей проводился на базе Управления Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Красноярскому краю (руководитель Горяев Д. В.) и Федерального бюджетного учреждения здравоохранения «Центр гигиены и эпидемиологии в Красноярском крае» (главный врач Филатова С. А.). В работе использованы аналитические обзоры заболеваемости паразитарными инфекциями на территории Красноярского края и в Российской Федерации за период с 2009 по 2017 годы.

Всем пациентам проводились стандартные комплексные обследования (клинический осмотр больного по органам и системам, общеклинические анализы крови и мочи), ультразвуковое исследование органов брюшной полости, компьютерная и магниторезонансная томография. Наряду с общепринятыми клиническими и лабораторными исследованиями, пациентам из числа эпидемиологических показателей учитывались: район инфицирования, в котором произошло заражение, факторы инфицирования (увлечение охотой, собирание лесных даров, собаководство). Проводилось детальное изучение анамнеза заболевания с учетом предположительного срока инфицирования или повторного инфицирования.

Для оценки качественных признаков ведущих симптомов заболевания нами была использована балльная оценка основных клинических симптомов эхинококкоза печени на начальных стадиях болезни, что позволило объективно оценить степень выраженности клинических проявлений и, соответственно, степень тяжести течения заболевания по схеме Г. И. Марчука (1991) в нашей модификации [76].

В основе балльной оценки клинических симптомов эхинококкоза печени лежит следующая градация по степени выраженности их проявлений: 1 балл

соответствовал легкой степени выраженности симптомов, 2 балла – умеренной и 3 балла – максимально интенсивной. Использование этой методики оценки с помощью интегрального индекса клинических симптомов (ИИКС) позволяет объективно оценить степень выраженности и тяжести течения заболевания [78]. Проводилась оценка баллов в целом по каждому больному для оценки тактики ведения пациента и дальнейшего прогноза (таблица 2).

Таблица 2 – Балльная оценка клинических симптомов

Клинические проявления	1 балл	2 балла	3 балла
Астенический синдром			
Быстрая утомляемость	незначительная	умеренная	выраженная
Снижение работоспособности	незначительная	умеренная	выраженная
Нарушение сна	незначительная	умеренная	выраженная
Депрессия	незначительная	умеренная	выраженная
Общетоксический синдром			
Головная боль	незначительная	умеренная	выраженная
Снижение аппетита	незначительная	умеренная	выраженная
Лихорадка	незначительная	умеренная	выраженная
Болевой синдром			
Боль в области живота	незначительная	умеренная	выраженная
Синдром холестаза			
Желтуха	незначительная	умеренная	выраженная
Кожный зуд	незначительная	умеренная	выраженная
Темная окраска моча	незначительная	умеренная	выраженная
Ахолия	незначительная	умеренная	выраженная

В дальнейшем производился расчет интегрального индекса клинических симптомов (ИИКС) по формуле:

$$\text{ИИКС} = [(A + B + C + D) \times 100] / 36,$$

где А – сумма баллов признаков астенического синдрома;

В – сумма баллов признаков общетоксического синдрома;

С – баллы болевого синдрома;

Д – сумма баллов синдрома холестаза;

36 – коэффициент, отражающий максимальную сумму баллов (степень выраженности) клинических симптомов.

Данная формула дает ИИКС = 100 %, если присутствуют все перечисленные симптомы и степень выраженности их максимальная, а ИИКС = 0 %, если симптомы отсутствуют.

Шкала ИИКС предусматривает три состояния:

1) ИИКС < 35 % – легкая степень;

2) ИИКС < 50 % – средняя степень;

3) ИИКС > 50 % – высокая степень выраженности клинических симптомов.

За больными осуществлялось динамическое диспансерное наблюдение. Данные клинических и лабораторных исследований заносились в индивидуальные карты наблюдения, параллельно формировалась компьютерная база данных для последующей статистической обработки материала.

2.2.2 Лабораторные и инструментальные методы исследования

Биохимическое исследование крови включало в себя определение уровня содержания билирубина и его фракций, активности АлАТ, АсАТ. Определение активности ферментов проводилось с использованием Биохимического анализатора AU 480 (производитель США). Границами нормы для женщин считались менее 31–35 Ед/л, для мужчин – менее 35–40 Ед/л. Развёрнутый анализ крови проводился на аппарате Sysmex ХТ-4000i (производство Япония). У всех обследованных исследовался биохимический анализ крови и определялись общие антитела к антигенам эхинококка методом ИФА. Иммуноферментный анализ для диагностики эхинококкоза проводили в иммунологической лаборатории Центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями

Министерства здравоохранения Красноярского края (главный врач – д-р. мед. наук С. Е. Скударнов) с использованием диагностических тест-систем «Вектор-Бест» (ЗАО «Вектор-Бест» г. Кольцово Новосибирской область). Референсным считали значение, равное – 1 : 200 и выше.

Инструментальные методы: ультразвуковые исследования брюшной полости производились на аппаратах AlokaProsoundAlpha 6 (производитель Япония), SamsungAccuvixXG (производитель Германия), МРТ и МСКТ исследования органов грудной и брюшной полости проводились на аппаратах SiemensTrio 3T, SiemensAvanto 1.5T (производитель Германия). Морфологическое исследование – гистология операционного материала проводилась в КГБУЗ «Красноярское краевое патологоанатомическое бюро», (главный врач С. С. Бекузаров).

Оценка наличия эндогенной интоксикации проводились по следующим показателям: индекса сдвига нейтрофилов (ИС), модифицированного индекса интоксикации (ЛИИм) В. К. Островский (1983), реактивного ответа нейтрофилов (РОН) Т. Ш. Хабилов (2000), индекса соотношения нейтрофилов и лимфоцитов (ИСНЛ), индекса соотношения лимфоцитов и эозинофилов (ИСЛЭ), соотношение СОЭ и лейкоцитов (ИЛСОЭ).

$$ИС = (\text{моноциты} + \text{юные} + \text{палочкоядерные}) / \text{сегментоядерные}$$

В норме индекс ИС составляет 0,05–0,08.

$$\text{ЛИИм} = \text{моноциты} + \text{плазматические} + \text{юные} + \text{палочкоядерные} + \\ + \text{сегментоядерные} / \text{лимфоциты} + \text{моноциты} + \text{эозинофилы} + \text{базофилы}$$

В норме индекс составляет 1,0–1,6. При легкой степени интоксикации индекс равен – 1,7–2,8; при средней степени интоксикации индекс – 4,3–8,0; при тяжелой – более 8,1.

$$\text{РОН} = (\text{моноциты} + \text{юные} + 1) \times \text{палочкоядерные} \times \text{сегментоядерные} / \\ / (\text{лимфоциты} + \text{базофилы} + \text{моноциты}) \times \text{эозинофилы}$$

В норме индекс составляет 10,6. На компенсирование эндогенной интоксикации указывают показатели РОН 15–25, на субкомпенсацию – 26–40, на декомпенсацию – более 40.

$$ИСНЛ = \text{палочкоядерные} + \text{сегментоядерные} / \text{лимфоциты}$$

В норме индекс составляет 2,47.

$$ИЛСОЭ = \text{лейкоциты} \times \text{СОЭ} / 100$$

В норме индекс составляет 1,87.

$$ИСЛЭ = \text{лимфоциты} / \text{эозинофилы}$$

В норме индекс составляет $8,73 \pm 1,26$.

2.2.3 Биохимические методы исследования

Ряд высокоспециализированных биохимических исследований определения про/антиоксидантного статуса был проведен под руководством и при участии сотрудников кафедры медицинской биологии СФУ канд. биол. наук, профессор Н. М. Титовой и ассистента Е. Ю. Алымовой.

Забор крови и предварительная подготовка проб для исследований. Кровь для исследования забиралась из локтевой вены утром, натощак в стерильные флаконы в объеме 20–25 мл, в которые предварительно вносился 2,7 % раствор антикоагулянта ЭДТА на физиологическом растворе NaCl из расчета 1 мл на 9 мл крови. Для получения плазмы и эритроцитов гепаринизированную кровь центрифугируют 15 мин при 3 000 об/мин. После центрифугирования отбирали плазму и сохраняли для дальнейших исследований. Тонкую белую лейкоцитарную пленку осторожно удаляли. Оставшуюся после отбора плазмы и удаления лейкоцитов эритроцитарную массу трижды отмывали физиологическим раствором (0,9 %-ным NaCl) и центрифугировали по 15 минут при 3 000 об/мин. Последнее центрифугирование проводили в течение 20 мин для более плотной

упаковки клеток.

Определение содержания малонового диальдегида (МДА) проводилось с использованием 2-тиобарбитуровой кислотой (ТБК) [109]. Определение содержания церулоплазмينا в плазме крови осуществлялось методом Ревина [109]. Концентрацию мочевой кислоты исследовали с помощью набора ООО «Ольвексдиагностикум» (производитель Санкт-Петербург).

Определение количества, восстановленного глутатиона [109], активности глутатион-S-трансферазы и глутатионпероксидазы проводили с использованием модельных субстратов [153].

Активность каталазы изучалась в ходе реакции перекиси водорода с молибдатом аммония [74]. Определение активности супероксиддисмутазы основывалось на действии (ингибировании) этого фермента на реакции аутоокисления адреналина [105].

2.3.4 Методы математической обработки материала

Статическая обработка материалов проводилась на ПК Pentium – MMX в среде WINDOWS XL с помощью пакета прикладных программ Microsoft Office 2008 (MS Excel) и программы STATISTICA 10.0 (StatSoftInc, США).

Для выяснения характера распределения рассчитывали среднее значение, величину среднеквадратичного отклонения и определяли доверительный интервал с учётом нормированного отклонения от средней арифметической по следующей формуле:

$$M - tmM \leq \text{истинное значение} \leq M + tmM,$$

где M – средняя арифметическая;

mM – её ошибка;

t – нормированное отклонение от средней арифметической.

Анализ распределения исследуемых величин показал отклонения от нормального. При распределении, отличным от нормального, сравнение в

независимых группах было проведено с помощью непараметрического критерия Манна – Уитни (для двух выборок) и Крускала – Уоллиса (более 2 групп).

Количественные переменные представлены в виде медианы и процентилей [25; 75], их сравнение в независимых группах выполнено с помощью критерия Вилкоксона для расчета коэффициентов достоверности различий между группами. Сравнение абсолютных и относительных частот бинарных признаков проводилось с помощью критерия χ^2 Пирсона с поправкой по Йейтсу или двустороннего точного критерия Фишера (при числе наблюдений в одной из ячеек 4-х полной таблицы < 5). Критический уровень значимости, при проверке статистических гипотез о существовании различий показателей между группами, (p) принимался равным 0,05 и менее.

При оценке результатов исследований использован метод факторного анализа, с получением уравнений регрессии и определением математического выражения для факторов, описывающих эти взаимовлияния. Рассчитывалась матрица факторных нагрузок после вращения методом *VARIMAX* (максимизации "дисперсии" квадратов факторных нагрузок для переменных). При $ri > 0,95$ предложенная модель хорошо описывает процесс и свидетельствует о наличии функциональной связи между анализируемыми показателями, при $0,8 < ri < 0,95$ модель удовлетворительно описывает процесс [43].

ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

3.1 Клинико-эпидемиологическая характеристика эхинококкоза в Красноярском крае

Ежегодно в Красноярском крае регистрируется от 14 428 до 19 486 случаев паразитарных болезней. Паразитарные болезни в общей структуре инфекционных и паразитарных заболеваний в крае стабильно занимали третье место и составили 2,5 %. В последние годы отмечается выраженная тенденция к росту данной инвазии, расширению ареала этого гельминтоза. Ежегодно в крае регистрируется от 8 до 20 новых случаев эхинококкозов. На протяжении последних 20 лет в Красноярском крае отмечается рост заболеваемости эхинококкозом и альвеококкозом от 0,02 до 0,69 на 100 тыс. населения. Среднеголетний уровень заболеваемости только за последние пять лет составил 0,5. За этот период показатель заболеваемости на 100 тыс. населения варьировал от 0,48 в 2009 году до 0,17 в 2017 году. Сравнительный анализ заболеваемости среди городского и сельского населения позволил установить, что в структуре заболевших в 85,7 % случаев были городские жители, в 14,3 % – сельские жители. Показатель заболеваемости среди городских жителей составил 0,14 (2016 год – 0,27; 2015 год – 0,27; 2014 год – 0,66), среди сельских жителей – 0,30 (2016 год – 0,15; 2015 год – 0,45; 2014 год – 0,45) соответственно [80].

По уровню заболеваемости выделены территории, в которых многолетние интенсивные показатели заболеваемости существенно отличаются. В ходе проведенного анализа была установлена неравномерность заболеваемости эхинококкозом в различных территориях Красноярского края (рисунок 2). Так, высокий риск возникновения заболеваний эхинококкозами регистрировался в северных территориях края (29 %), причиной заражения послужило занятие охотой и контакт с охотничьими собаками, выделка шкур диких животных, северных оленей.

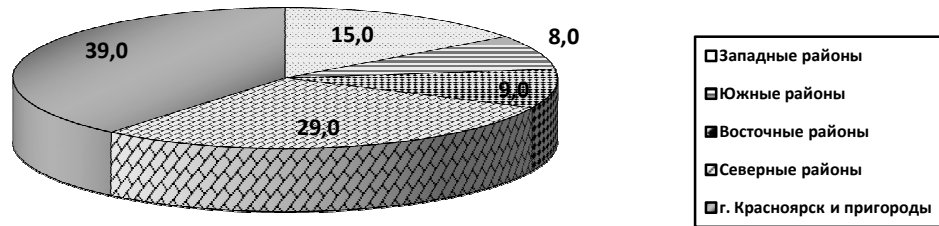


Рисунок 2 – Распространенность эхинококкоза в районах Красноярского края (%)

Неравнозначная распространенность эхинококкоза также отмечалась в других районах Красноярского края и в городе Красноярске: наибольшая заболеваемость регистрировалась в городе Красноярске и его пригородах. Вероятно, что в Красноярске (столице региона) – медицинская помощь более доступна.

Эхинококкозы у жителей восточных и западных районов края регистрировалось среди людей, проживающих в частных домах в сельской местности и имеющих длительные контакты с дворовыми и бродячими собаками, собирающими дикоросы (ягоды) в лесах. Так, высокий риск возникновения заболеваний эхинококкозами регистрировался в северных территориях края (29 %), причиной заражения послужило занятие охотой и контакт с охотничьими собаками, выделка шкур диких животных, северных оленей. Кроме этого, определенный вклад вносит и наличие более доступной медицинской помощи в плане лабораторного обследования на гельминтозы. Высокая выявляемость эхинококкозов в северных территориях края, несомненно, связана с традиционным ремеслом – охотоводством. Этим объясняются и случаи заболеваемости эхинококкозами в семьях охотников.

Приводим одно из наших наблюдений.

Больной Д., 1966 года рождения. Профессия – охотник, постоянного места работы не имеет, единственным источником дохода является охота и урожай с приусадебного участка (г. Туруханск). Манифестация заболевания мужчины

зафиксирована в 2012 г. после злоупотребления алкоголем и погрешности в диете. Был госпитализирован в ЦРБ с синдромом желтухи (желтушность кожи и склер, темная окраска мочи и светлый стул, выраженный кожный зуд). Суммарная балльная оценка клинических симптомов составила 19 баллов (таблица 3).

Таблица 3 – Балльная оценка клинических данных у больного Д., 46 лет

Признаки	Балльная оценка
А: астенический синдром	
Быстрая утомляемость	3 балла
Снижение работоспособности	2 балла
Нарушения сна	1 балла
Депрессия	1 балла
Итого: 7 баллов	
В: общетоксический синдром	
Головная боль	2 балла
Снижение аппетита	0 баллов
Лихорадка	1 балл
Итого: 3 балла	
С: болевой синдром	
Боль в области живота	3 балла
Д: Синдром холестаза	
Желтуха	2 балла
Кожный зуд	2 балла
Тёмная окраска мочи	1 балл
Ахолия	1 балл
Итого: 6 баллов	
ИИКС = $(7 + 3 + 3 + 6) \times 100 / 36 = 52,8 \%$ (высокая степень выраженности)	
Примечание: Клинические симптомы, как это было представлено выше, оценивались по интенсивности проявления с помощью балльной оценки (таблица 1).	

После проведенного обследования было выявлено объемное образование в правой доле печени и в воротах печени. Пациент был направлен в НИИ им. Вишневского, г. Москва. Диагностирован эхинококкоз печени. Случай

признан неоперабельным, больной внесен в реестр трансплантации печени. С 2012 г. наблюдается в кабинете «Диагностики, лечения и профилактики эхинококкозов» и получает химиотерапию (Альбендазол) по стандартной схеме.

Супруга больного Д. (34 года) была обследована по эпидемиологическим показаниям. По данным УЗИ, МСКТ в правой доле печени выявлено округлое образование до 6 см в диаметре. В условиях хирургического отделения Краевой клинической больницы г. Красноярск была проведена операция по поводу «эхинококкоз печени», с последующим назначением противорецидивной терапии.

Анализ распределения заболевших по полу не показал статистически значимого полового различия распространенности эхинококкозов, несмотря на то, что предполагается, что для мужчин характерен более частый контакт с источниками инвазирования, поскольку их трудовая активность связана с охотой, оленеводством, посещением леса (рисунок 3).

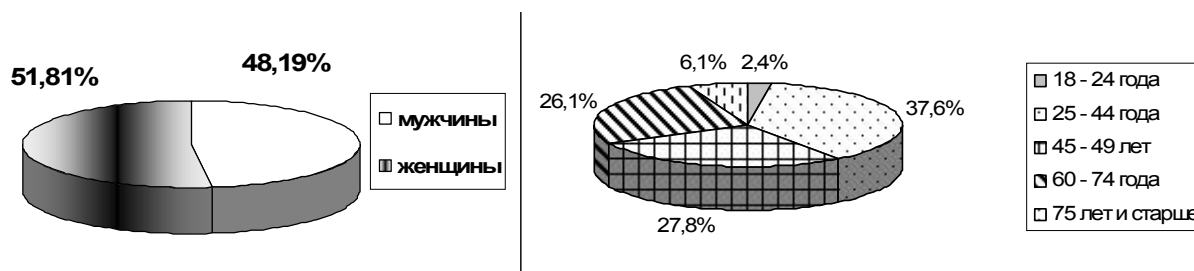


Рисунок 3 – Распределение впервые выявленных больных эхинококкозом по полу и возрасту (%)

Средний возраст больных составил $(49,9 \pm 1,2)$ лет, наиболее частый контакт с источником инвазии отмечен среди людей работоспособного возраста, что и определило «группу риска» именно в этой возрастной группе обследуемых пациентов (рисунок 3).

Распределение больных по контингентам выявило тот факт, что наиболее многочисленной группой было неработающее население, которое составило 35,1 % (рисунок 4). На втором месте по частоте регистрации среди больных была социальная группа, занимающаяся охотой 31,1 %. Студенты (4,7 %) и пенсионеры

(8,7 %) вовлекались в эпидемический процесс в меньшей степени. В ходе анализа установлена значимая социальная группа – безработные, риск инвазирования которых, по-видимому, связан с образом жизни, частыми выездами в лес для сбора дикоросов, ягод.

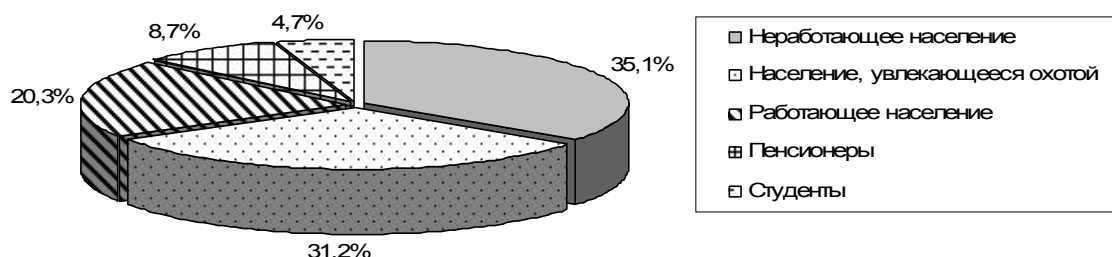


Рисунок 4 – Распределение инвазирования эхинококкозом печени по социальному фактору (%)

Для выяснения факторов инвазирования эхинококкозом в обследованных группах был проведен анализ в представленных выше социальных группах (таблица 4).

Таблица 4 – Распределение больных эхинококкозом печени с различным социально-территориальным статусом по факторам инвазирования (%)

Группы	Контакт с собаками		Собиратели лесных даров		Скорняки (выделка шкур)		n	%
	село	город	село	город	село	город		
Неработающее население	94	2	—	2	—	—	98	35,5
Охотники	63	20	—	—	2	—	85	30,8
Работающее население	14	42	—	—	—	—	56	20,3
Пенсионеры	—	—	14	10	—	—	24	8,7
Студенты	—	13	—	—	—	—	13	4,7
n	171	77	14	12	2	—	276	
%	61,96	27,89	5,07	4,35	0,7	—		100

Согласно полученным данным, ведущим фактором инвазирования эхинококкозом явился контакт с собаками, частота встречаемости этого фактора максимальная как среди жителей сельской местности, так и горожан, суммарно составляя 89,85 %, на втором месте – сбор лесных даров (9,42 %), что может быть связано с вероятностью контакта с продуктами жизнедеятельности домашних животных.

В связи со скудной симптоматикой и отсутствием специфических проявлений диагностика заболевания эхинококкозом затруднена. Клинические проявления эхинококкоза определяются локализацией кисты и темпами ее роста. Большинство больных 198 (71,7 %) обращались за медицинской помощью при появлении жалоб на боль, диспепсию, лихорадку, желтуху; только у 78 (28,2 %) пациентов диагностика эхинококкоза была осуществлена при диспансерном обследовании – в результате проведения в плановом порядке УЗИ печени или исследовании сыворотки крови методом ИФА на гельминтозы.

Следует отметить, что срок от момента инвазирования до появления первых клинических симптомов, составивший в среднем ($4,1 \pm 0,05$) лет по данным анамнеза, был выявлен только у 56 человек (20,3 %). В остальных случаях развития заболевания предполагаемая дата инвазирования была определена, согласно данным анамнеза, следующим образом: инвазирование от 5 до 8 лет назад – у 102 (36,95 %), более 9 лет – у 118 (42,75 %) пациентов. Таким образом, наиболее часто клиническая симптоматика эхинококкозов регистрировалась у больных с длительным сроком инвазирования ($F = 24,7$; $p < 0,05$).

Диагностика эхинококкозов весьма затруднительна для клинициста на начальных стадиях развития болезни вследствие латентного течения патологического процесса и неспецифичности клинической симптоматики.

Анализ анамнестических данных обследуемых больных показал, что симптомокомплекс в виде астенического и болевого синдромов, кожного зуда, диспепсических явлений, субфебрилитета при эхинококкозе на ранних стадиях болезни малоспецифичен. При запущенных стадиях заболевание проявлялось под маской вирусных гепатитов, механической желтухи. При первичном обращении

за медицинской помощью пациентам, как правило, выставлялись различные диагнозы: холецистит (12 %), холангит (73 %), опухоль или гемангиома (45 %). Однако чаще всего весь период болезни до момента ее проявления протекал бессимптомно, и выявление кисты происходило случайно во время проведения инструментальных методов диагностики (УЗИ, МСК, МРТ).

Клиническая картина зависит от локализации патологического процесса, степени пораженности. Условно благоприятный прогноз течения заболевания неразрывно связан со своевременной верификацией эхинококкоза и выбором адекватного лечения заболевания. Тщательный анализ клинических проявлений эхинококкоза в сочетании с инструментальными методами диагностики (УЗИ печени, рентгенография органов грудной клетки, МСКТ, МРТ) в подавляющем большинстве случаев обуславливает успех верификации заболевания. Сравнительная оценка клинической картины у больных эхинококкозами показала, что заболевание, особенно на начальных этапах его развития, протекало бессимптомно.

Приводим одно из наших наблюдений.

Больная М., 1963 года рождения, служащая. Обратилась за медицинской помощью в поликлинику по месту жительства в сентябре 2009 года. Пациентка предъявляла жалобы на давящие боли в правом подреберье, впервые появившиеся с 2002–2003 гг., слабость, постепенное снижение веса на 10 кг. В течение этих лет в медицинские учреждения она не обращалась, ничем не лечилась. Балльная оценка клинических симптомов на момент осмотра составила – 7 баллов, в т. ч. доля астенического синдрома составила 1 балл, общетоксического – 2 балла, болевого – 2 балла, а синдром холестаза составил 3 балла (таблица 5).

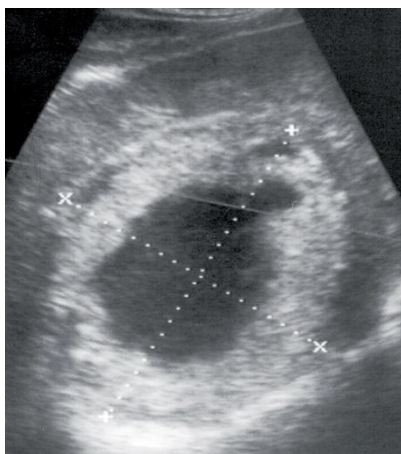


Рисунок 5 – Эхограмма эхинококкоза правой доли печени

Таблица 5 – Балльная оценка клинических данных у больного М., 55 лет

Признаки	Балльная оценка
А: астенический синдром	
Быстрая утомляемость	1 балл
Снижение работоспособности	0
Нарушения сна	0
Депрессия	0
Итого: 1 балл	
В: общетоксический синдром	
Головная боль	1 балл
Снижение аппетита	1 балл
Лихорадка	0
Итого: 2 балла	
С: болевой синдром	
Боль в области живота	2 балла
Д: Синдром холестаза	
Желтуха	0
Кожный зуд	3 балла
Тёмная окраска мочи	0
Ахолия	0
Итого: 3 балла	
ИИКС = $(1 + 2 + 2 + 3) \times 100 / 36 = 19,4 \%$ (легкая степень)	

При проведении УЗИ органов брюшной полости выявлено, что печень увеличена в размерах, эхоструктура неоднородная, эхогенность обычная, признаков портальной и биллиарной гипертензии нет. В правой доле печени, в проекции 5–8-го сегментов, визуализируется гиперэхогенное объемное образование размером 112×102 мм, в центре которого определяется неоднородный эхо-негативный участок с неровными контурами, окруженный как бы каймой ткани несколько повышенной эхогенности. Контур образования неровные, нечеткие. Позади образования отмечается четко выраженный эффект усиления. Желчный пузырь уменьшен в размерах, конкрементов не выявлено. *Заключение:* гепатомегалия, паразитарная киста правой доли печени (рисунок 5).

Данное обследование позволило заподозрить эхинококкоз печени. Для уточнения диагноза была проведена КТ брюшной полости, при которой диагноз был подтвержден. При этом в анализе крови количество эозинофилов соответствовало норме (до 3 %), но имелся нейтрофильный лейкоцитоз до $10,5 \times 10^9/\text{л}$, ускорение СОЭ до 21 мм/ч, снижение содержания эритроцитов до $3,8 \times 10^9/\text{л}$, и уровня гемоглобина до 85 г/л. Проведено оперативное лечение: удаление паразитарной кисты, после которого сформировался послеоперационный свищ. Больная наблюдалась хирургом по месту жительства, ей проводилась регулярная санация послеоперационного свища, но противогельминтная терапия не была назначена.

При динамическом обследовании УЗИ брюшной полости в июне 2011 г. выявлена киста в печени, а именно, в проекции ворот печени в виде неоднородного образования с неровным контуром 57×50 мм. При серологическом обследовании антитела к эхинококку методом ИФА были обнаружены антитела к эхинококку в титре 1 : 600 и пациентка направлена на консультацию к инфекционисту. На основании клинико-анамнестических данных, не исключался рецидив заболевания. Балльная оценка клинических симптомов составила – 6 баллов, в т. ч. доля астенического и общетоксического синдромов составляла по 2 балла, болевой и синдром поражения печени были незначительны.

Пациентке впервые был назначен курс Альбендозола 400 мг по 1 табл. 2 раза в сутки, 28 дней – 3 курса с интервалом 2 недели, так как оперативное вмешательство было не показано в связи с анатомическими особенностями расположения кист и их малыми размерами. На фоне антигельминтной терапии в динамике исследований отмечено уменьшение размеров кисты в печени.

Нами был проведен анализ клинических симптомов, у больных эхинококкозом печени с использованием балльной оценки степени выраженности основных составляющих синдромов: астенического, общетоксического, болевого и синдрома холестаза, что позволило выявить следующее.

Зависимость клинических проявлений заболевания на различных этапах развития паразитарного процесса. Согласно полученным данным на начальных этапах развития заболевания эхинококкоз у пациентов протекал бессимптомно. Только у 4 (1,4 %) больных отмечались периодические эпизоды аллергических явлений, характеризующиеся кожным зудом, заложенностью носа, экзантемой.

Астенический синдром, проявляющийся слабостью, недомоганием, снижением работоспособности, наблюдался у 30 (10,9 %) пациентов. Балльная оценка степени выраженности астенического синдрома наблюдалась в группе больных с давностью заболевания до 5 лет, в сравнении с таковым в группе пациентов с давностью инвазионного процесса 5–8 лет ($1,0 \pm 0,09$) vs. ($2,3 \pm 0,11$) балла; $p < 0,001$), и с давностью заболевания 9 лет и более ($1,0 \pm 0,09$) vs. ($1,9 \pm 0,14$) балла; $p < 0,05$). На фоне быстрой утомляемости, регистрируемой у 24 (8,7 %) пациентов, в 17 клинических случаях (6,2 %) отмечались *инверсия сна и депрессия*.

Снижение работоспособности, головные боли наблюдались у 229 больных ($82,9 \pm 2,3$ %), степень выраженности этих проявлений в группе больных с длительностью заболевания до 5 лет имела минимальное значение по сравнению с таковым при длительности болезни 5–8 лет ($1,3 \pm 0,10$) vs. ($1,7 \pm 0,14$) балла; $p < 0,05$), а также при сроке болезни 9 и более лет ($1,3 \pm 0,10$) vs. ($2,1 \pm 0,2$) балла; $p < 0,001$). У каждого третьего пациента ($33,6 \pm 1,2$ %) наблюдалось *снижение аппетита*, в сравнении с другими клиническими симптомами ($p < 0,05$), однако в

качественной оценке между группами в соответствии с длительностью заболевания, значимых различий не получено ($p > 0,05$).

Лихорадочная реакция, как проявление общеинфекционного синдрома, значительно чаще регистрировалась у пациентов с предполагаемым инвазированием более 9 лет ($41,5 \pm 3,5$ %) и составила ($3,9 \pm 0,08$) балла, что статистически значимо выше указанного показателя у пациентов с течением болезни до 5 лет ($1,1 \pm 0,12$) балла; $p < 0,01$). *Повышение температуры тела* у трети пациентов (33,3 %) достигало фебрильных цифр, субфебрилитет регистрировался у 143 (51,8 %) больных. Лихорадочная реакция, вероятнее всего, была обусловлена развитием осложнений в виде нагноения эхинококковой кисты при присоединении вторичной бактериальной микрофлоры при гибели эхинококка (6,3 %), развитием холангитов (73,0 %), при сдавлении эхинококковой кистой желчных путей с возникновением механической желтухи (19,8 %).

Головная боль наблюдалась в сопоставимом числе клинических случаев вне зависимости от длительности болезни ($p > 0,05$), и ее балльная оценка также не зависела от давности заболевания ($p > 0,05$). Головная боль в основном носила диффузный характер и легко купировалась анальгетиками (1–2 балла).

Важным критерием клинической диагностики эхинококкоза является *болевой синдром*, сопряженный с органным поражением, а его выраженность согласуется с размерами кисты и ее топографией. Выраженный болевой симптом регистрировался у пациентов с тотальным поражением печени при наличии кист больших размеров от 10,0 до 20,0 см.

Согласно полученным данным наибольшее число баллов, характеризующих интенсивность болевого синдрома, наблюдалось в группе больных с эхинококковой кистой и длительностью заболевания 9 и более лет. Этот показатель составил ($3,8 \pm 0,11$) балла, что значимо отличалось от аналогичного уровня у пациентов с единичными кистами (до 5,0 см) и давностью болезни до 5 лет ($1,1 \pm 0,14$) балла; $p < 0,05$) либо при длительности инвазирования в течение 5–8 лет ($2,0 \pm 0,29$) балла; $p < 0,05$).

Согласно полученным данным степень выраженности клинических

проявлений заболевания у больных эхинококкозом печени зависит от длительности патологического процесса (таблица 6).

Подводя итог оценке баллов, отражающих интенсивность клинического течения эхинококкоза, следует отметить, что в большинстве случаев сумма баллов не превышала 14 ($\chi^2 = 194,043$; $p < 0,01$), а именно до 4 баллов регистрировалось у 65 (23,5 %) пациентов, 5–9 баллов – у 95 (34,4 %) больных, 10–14 баллов – у 74 (26,8 %) пациентов, 15–19 баллов – у 26 (9,5 %) больных, 20–24 и 25 и более баллов – по 8 (2,9 %) пациентов.

Таблица 6 – Количественная оценка клинических проявлений эхинококкоза печени в зависимости от длительности заболевания

Количество баллов	Количество пациентов		Длительность болезни (лет)
	абсолютное число	%	
0–4	65	23,5	$3,4 \pm 0,2$
5–9	95	34,4	$4,2 \pm 0,3$
10–14	74	26,8	$6,7 \pm 0,5$
15–19	26	9,5	$7,3 \pm 0,5$
20–24	8	2,9	$9,7 \pm 0,4$
25 и более	8	2,9	$10,4 \pm 0,5$

Таким образом, незначительная или умеренная выраженность клинических симптомов у больных эхинококкозом печени (до 15 баллов) встречается у лиц с длительностью патологического процесса до $6,7 \pm 0,5$. Но, в то же время следует отметить, что выраженная симптоматика клинических проявлений (астенический, общетоксический, болевой синдром и синдром поражения печени) чаще встречается у лиц с давностью патологического процесса около 10 лет и более.

Представляет интерес анализ составляющих клинических синдромов в группах больных с различной давностью заболевания, т. е. оценка проявления заболевания не по выраженности клинических синдромов, а по доле роли отдельных синдромов у лиц с различным сроком инвазирования (таблица 7, рисунок 6).

Таблица 7 – Частота (%) и выраженность в баллах клинических синдромов у больных эхинококкозом печени с различным сроком инвазирования

Эхинококкоз/ длительность заболевания	до 5 лет (n = 56)			5–8 лет (n = 102)			Более 9 лет (n = 118)			Достоверность отличий между группами
	1			2			3			
Клинические проявления	абс	M ± m, %	балл	абс.	M ± m, %	балл	абс	M ± m, %	балл	
Астенический синдром										
Быстрая утомляемость	24	42,86 ± 6,21	1,0 ± 0,09	52	50,98 ± 0,54	2,3 ± 0,11	118	100 ± 0	1,9 ± 0,14	p ^{1-2,3} < 0,05
Снижение работоспособности	30	53,57 ± 2,36	1,3 ± 0,11	84	82,35 ± 0,45	1,7 ± 0,14	118	100 ± 0	2,1 ± 0,2	p ^{1-2,3} < 0,05; p ²⁻³ < 0,05
Нарушения сна	17	30,36 ± 2,55	2,3 ± 0,18	16	15,7 ± 2,7	2,2 ± 0,2	80	67,8 ± 9,2	2,3 ± 0,17	p ^{1-,2,3} > 0,05
Депрессия	17	30,36 ± 2,545	1,2 ± 0,16	28	27,45 ± 1,30	1,3 ± 0,09	38	32,2 ± 2,20	1,83 ± 0,11	p ^{1,2-3} < 0,05
Общетоксический синдром										
Головная боль	42	75,0 ± 2,3	1,3 ± 1,0	24	23,53 ± 1,08	1,7 ± 0,14	30	25,42 ± 1,59	1,8 ± 0,11	p ^{1-,2,3} < 0,05
Снижение аппетита	19	33,92 ± 1,2	2,4 ± 0,12	43	42,16 ± 5,0	1,95 ± 0,08	110	93,2 ± 2,08	3,1 ± 0,13	p ¹⁻² < 0,05; p ²⁻³ < 0,01
Лихорадка	19	33,92 ± 1,15	1,1 ± 0,15	42	41,5 ± 3,5	1,1 ± 0,12	61	51,8 ± 3,5	3,9 ± 0,8	p ^{1,2-3} < 0,01
Болевой синдром										
Боль в области живота	21	37,5 ± 2,58	2,3 ± 0,14	44	43,13 ± 3,16	2,4 ± 0,29	52	44,07 ± 3,46	2,2 ± 0,21	p ^{1-,2,3} > 0,05

Эхинококкоз/ длительность заболевания	до 5 лет (n = 56)			5–8 лет (n = 102)			Более 9 лет (n = 118)			Достоверность отличий между группами
	1			2			3			
Клинические проявления	абс	M ± m, %	балл	абс.	M ± m, %	балл	абс	M ± m, %	балл	
Синдром холестаза										
Желтуха	0	0	0	2	1,96 ± 0,34	1,3 ± 0,67	15	12,7 ± 0,68	1,06 ± 0,15	p ¹⁻² < 0,05
Кожный зуд	4	7,14 ± 0,84	1,3 ± 0,14	9	8,82 ± 0,76	1,8 ± 0,91	28	23,72 ± 1,09	3,0 ± 0,29	p ¹⁻² < 0,05; p ^{1,2-3} < 0,01
Тёмная окраска мочи	0	0	0	2	1,96 ± 0,34	1,2 ± 0,46	62	52,54 ± 3,56	2,6 ± 0,24	p ^{1-2,3} < 0,01
Ахолия	0	0	0	4	3,92 ± 0,46	1,0 ± 0,67	86	73,0 ± 5,93	1,16 ± 0,19	p ^{1-2,3} < 0,05
Примечание: Клинические симптомы оценивались по интенсивности проявления: 1 балл – легкая степень выраженности, 2 балла – умеренная и 3 балла максимально выраженная. Интегральный индекс клинических симптомов (ИИКС) по формуле: ИИКС = (A + B + C + D) × 100 / 36, где A – сумма баллов признаков астенического синдрома; B – сумма баллов признаков общетоксического синдрома; C – баллы болевого синдрома; D – сумма баллов синдрома холестаза; 36 – коэффициент, отражающий максимальную сумму баллов (степень выраженности) клинических симптомов.										

Согласно полученным данным, в наиболее неблагоприятном положении по степени выраженности клинических проявлений эхинококкоза печени находятся больные с давностью патологического процесса 9 лет и выше.

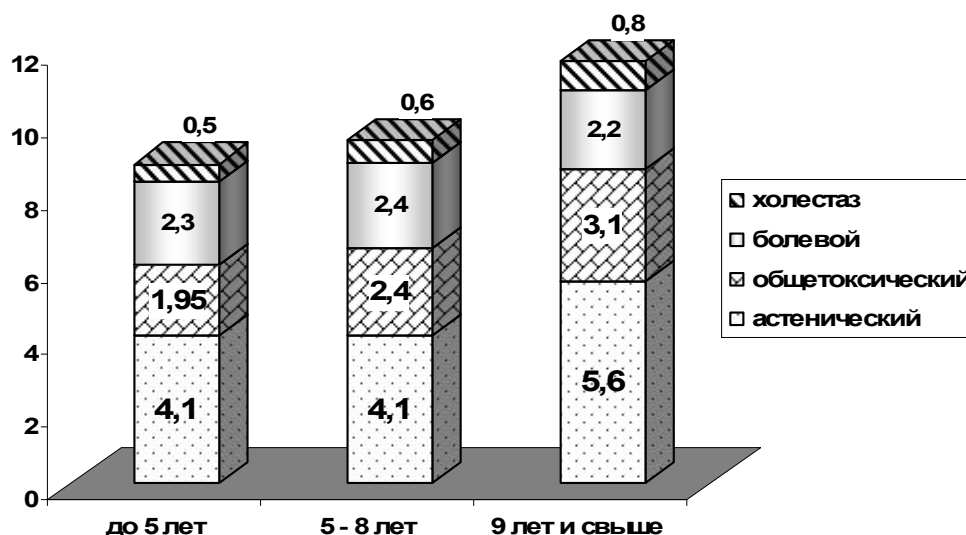


Рисунок 6 – Балльная оценка клинических проявлений у больных эхинококкозом печени с учетом выраженности рассматриваемых синдромов

Медиана суммарного коэффициента, выраженного в баллах, в этой группе составила 11,7 баллов, при этом отмечен большой интервал разброса показателей: значение 1-ой квартили равно 8,43, а 3-ей квартили 17,31. Следует отметить, что в данной группе больных значимо выше, чем в группах с меньшим сроком заболевания, отмечена степень выраженности астенического и общетоксического синдромов, проявляющееся в быстрой утомляемости, снижении работоспособности, нарушении сна, а также снижении аппетита и повышении температуры ($3,1 \pm 0,27$) балла vs. $1,95 \pm 0,11$; $p < 0,05$ и $(2,4 \pm 0,12)$ балла; $p < 0,05$).

Следует отметить, наличие умеренного болевого синдрома у больных эхинококкозом печени независимо от давности заболевания. Вместе с тем, наличие эхинококковых кист сопровождается значимыми изменениями в симптомах проявления поражения печени, что может отражаться на клинических

симптомах и клинических показателях. Изменения касаются показателей билирубина и активности печеночных ферментов (рисунок 7).

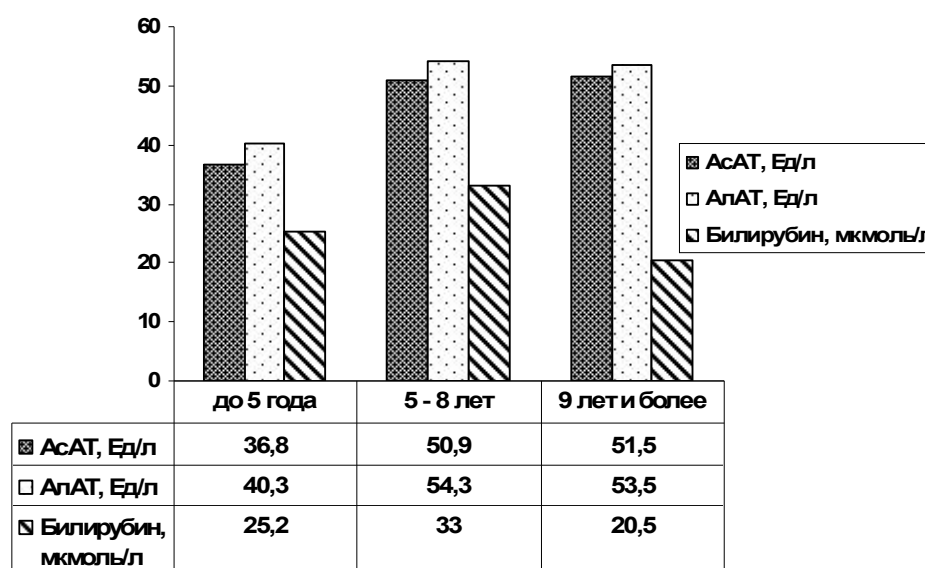


Рисунок 7 – Медианы концентрации билирубина, активности ферментов АлАТ и АсАТ у больных эхинококкозом печени с различной давностью заболевания

Во всех группах уровень билирубина выше нормативов, и максимальная концентрация отмечена у больных с давностью заболевания 5–8 лет, а активность печеночных ферментов значимо ($p < 0,05$) превышает верхнюю границу норматива в группах с давностью инвазирования 5–8 лет и 9 и более лет (на 25–80,0 % для АсАТ и АлАТ, соответственно).

Полученные результаты свидетельствуют о том, что при длительном течении заболевания у больных эхинококкозом печени изменяется метаболическая и синтетическая функция гепатоцитов, что может служить фактором, способствующим более выраженным клиническим проявлениям патологического процесса, что и наблюдается при проведенном анализе.

Таким образом, использованный способ балльной оценки качественных признаков клинических симптомов дает возможность количественно оценить степень выраженности этих проявлений.

Нами был использован подход балльной оценки степени выраженности клинических проявлений заболевания у больных эхинококкозом печени, получавших комбинированное лечение: противогельминтное и хирургическое. Данные представлены на рисунке 8.

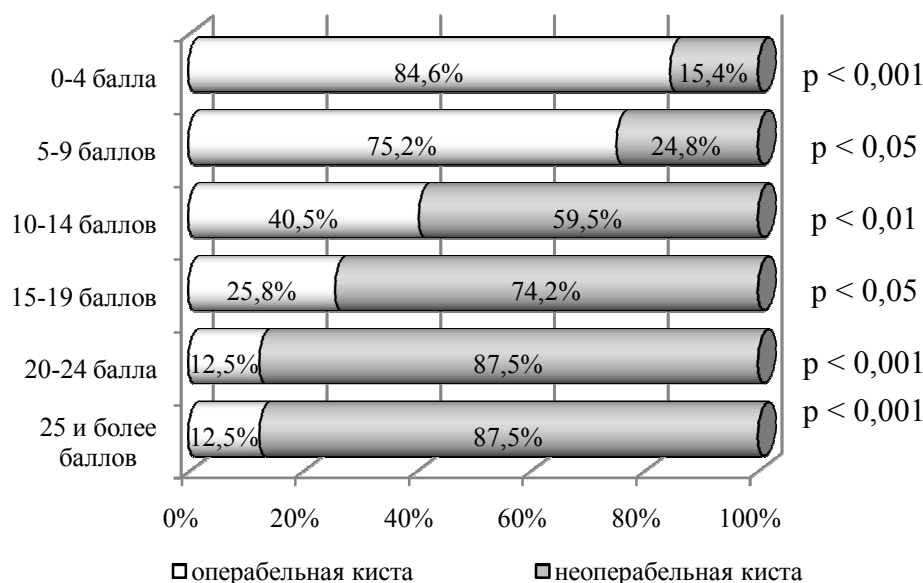


Рисунок 8 – Частота оперативного вмешательства в зависимости от клинического течения эхинококкоза по сумме баллов (%)

Установлена зависимость возможности проведения хирургического вмешательства от суммы баллов ($\chi^2 = 68,883$; $p < 0,01$): при менее интенсивном клиническом течении эхинококкоза, исчисляемым меньшей суммой баллов, чаще проводились операции по удалению эхинококковой кисты печени. Так, при сумме баллов до 9 оперативное вмешательство с успехом выполнено 134 больным (78,8 %). Напротив, при сумме баллов более 15 у 37 (78,7 %) пациентов операция не проводилась в виду неоперабельной кисты.

Приводим пример подобного комбинированного лечения.

Пациент Б., 1955 года рождения (57 лет), житель г. Красноярска. Наблюдается в центре «Диагностики, лечения и профилактики эхинококкозов» с 2012 г. с диагнозом: Эхинококкоз печени, цирроз печени паразитарного генеза,

класс «В» по Чайлд-Пью, ПГ (ВРВП 1-2 степени, спленомегалия). ПЭ 0-1 степени. Сопутствующий диагноз: ГБ 2 степени риск 3. Балльная оценка клинических симптомов составила – 10 баллов: астенический синдром и синдром холестаза по 3 балла, общетоксический и болевой синдромы по 2 балла.

Из эпидемиологического анамнеза известно, что до 1998 г. проживал в Армении, в селе имел приусадебный участок и занимался животноводством. С 2000 г. живет в г. Красноярск, приусадебного участка, собак нет. Но часто посещает тайгу, собирает лесные дары (грибы, ягоды, травы). В 2007 г. был оперирован в Краевом онкологическом диспансере по поводу эхинококкоза в правой доли печени. Гистологическое исследование материалов № 2456 от 12.05.2007 г. подтвердило диагноз «эхинококкоз печени». Причем, пациент полностью обследован и данных о наличии кист брюшной полости и других органов не было выявлено. Противопаразитарная терапия не проводилась. В течение 5 лет периодически отмечал боли в правом подреберье и выраженная слабость, но нигде не наблюдался и за медицинской помощью не обращался. После погрешности в диете, в сентябре 2012 г. появились выраженные боли в правом подреберье, тошнота и желтушность кожи, склер (умеренно выраженные болевой синдром и синдром холестаза). Обследован в поликлинике по месту жительства. Проведена УЗИ диагностика и выявлена киста печени правой доли, признаки механической желтухи. В развернутом анализе крови – обращает внимание умеренная анемия до Hb 100 г/л и ускоренная СОЭ до 35 мм/час, биохимический анализ крови: билирубин до 89 ммоль/л; АлАТ до 450 Ед/л; АсАТ до 230 Ед/л; ГГТ 239. Пациент был госпитализирован в гастроэнтерологическое отделение ФГБУ «НИИ Медицинских проблем Севера», где после проведенного обследования выставлен диагноз: Цирроз печени паразитарной этиологии (эхинококкоз); класс «А» по Чайлд-Пью, ПГ, ПЭ 0-1 степени. После проведенной терапии гепатопротекторами, дезинтоксикационной терапии состояние больного улучшилось, снизился цитолиз. В ноябре 2012 г. больной был оперирован в ЗАО «Институт хирургии Микаеляна» по поводу частичной резекции эхинококковой кисты, проведен дренаж. Заключение гистологического исследования № 870 871 12

– цирроз печени, эхинококкоз печени. Больному была рекомендована противопаразитарная терапия Альбендазолом, но пациент препарат не принимал.

В декабре 2012 г. пациент обратился к инфекционисту поликлиники с жалобами на выраженную постоянную боль в правом подреберье, горечь во рту, тошноту, слабость и бессонницу. Балльная оценка клинических симптомов составила – 14 баллов, при этом отмечались выраженные синдромы: астенический (3 балла), болевой (2 балла), общетоксический (4 балла) и синдром холестаза (5 баллов) (таблица 8).

Таблица 8 – Балльная оценка клинических данных у больного Б., 63 года

Признаки	Балльная оценка
А: астенический синдром	
Быстрая утомляемость	1 балл
Снижение работоспособности	1 балл
Нарушения сна	1 балл
Депрессия	0
Итого: 3 балла	
В: общетоксический синдром	
Головная боль	2 балла
Снижение аппетита	1 балл
Лихорадка	1 балл
Итого: 4 балла	
С: болевой синдром	
Боль в области живота	2 балла
Д: Синдром холестаза	
Желтуха	2 балла
Кожный зуд	2 балла
Тёмная окраска мочи	1 балл
Ахолия	0
Итого: 5 баллов	
ИИКС = $(3 + 4 + 2 + 5) \times 100 / 36 = 38,88\%$ (средняя степень)	

Проведено МСКТ брюшной полости с контрастированием, выявлена киста в правой доле и в воротах печени кисты до 11 см – 7 см – 12 см, с множественными перегородками и пристеночными образованиями, гепатоспленомегалия, эктазия селезеночной вены, конкременты желчного пузыря. Развернутый анализ крови – показатели в пределах нормы, СОЭ до 22 мм/час. В биохимическом анализе крови – цитолиз до АлАТ 156 Ед/л (норма 40 ед.), билирубинемия до 78 мкмол/л (норма 25 мкмол/л). Противорецидивная терапия начата: таблетки Альбендозола 400 мг по 1 табл. 1-2 раза в сутки 28 дней с интервалом в 3 недели в течение 2 лет. На фоне терапии прогрессирования заболевания нет. Оперативное лечение невозможно из-за локализации процесса в правой доле и в воротах печени. Пациент принимает по жизненным показаниям противопаразитарную терапию.

При эхинококкозе тяжелого течения с рецидивами наблюдаются множественные и полиорганные поражения. Важно также отметить, что генерализованная форма заболевания вторичного множественного эхинококкоза, обусловленная, вероятнее всего, диссеминацией возбудителя после разрыва кист в первично-пораженном органе. При этом зачастую рецидивная генерализованная форма заболевания является следствием отсутствия противопаразитарной терапии. Клинические проявления вторичного множественного эхинококкоза могут уже проявляться через 1–2 года, максимальная частота рецидивов и генерализации паразитарного процесса наступала, по нашим наблюдениям, у больных до 6–7 лет с момента инвазирования.

Анализ полученных данных показал, что за период наблюдения во время постановки на диспансерный учет было выявлено 66 (22,7 %) рецидивов заболевания. Наибольшее количество рецидивов было отмечено среди женщин – 37 (12,54 %), в сравнении с мужчинами – 30 (10,17 %) в возрасте 25–44 лет.

Известно, что Красноярский край является эндемичным районом с ярко выраженными синантропными очагами. Проведенный нами катamnестический анализ показал, что генерализованные формы чаще являются рецидивами и возникают у больных, оперированных по поводу поражения печени и не проходивших противорецидивную терапию. Однако, выявленные случаи заболевания спустя 6 лет и позже с момента инвазирования, на наш взгляд,

вероятно, являются реинвазированием.

Приводим одно из наших наблюдений.

Больная А., 1969 года рождения, не работает. Житель п. Бор, Туруханского района. Из анамнеза известно, что в 2009 г. было проведено оперативное лечение по поводу эхинококкоза печени, взята на диспансерный учет. Проведен курс противорецидивной терапии Альбендозола. В 2013 г. (через 4 года наблюдения) ИФА на эхинококк отрицательно ФЛГ и УЗИ (брюшной полости) – патологии нет, снята с диспансерного учета. Из эпидемиологического анамнеза известно, что супруг охотник. А пациентка перерабатывала шкуры и шила меховые изделия. Обратилась за медицинской помощью в поликлинику по месту жительства в сентябре 2017 году. Пациентка предъявляла жалобы на давящие боли в правом подреберье (появившиеся с 2015–2017 гг.), слабость. Балльная оценка клинических симптомов составила – 9 баллов, в т. ч. доля астенического синдрома составила 3 балла, общетоксического – 2 балла, болевого – 2 балла, а синдром холестаза составил 2 балла (таблица 9).

Таблица 9 – Балльная оценка клинических данных у больной А., 49 лет

Признаки	Балльная оценка
А: астенический синдром	
Быстрая утомляемость	1 балл
Снижение работоспособности	1 балл
Нарушения сна	1 балл
Депрессия	0
Итого: 3 балла	
В: общетоксический синдром	
Головная боль	1 балл
Снижение аппетита	1 балл
Лихорадка	0
Итого: 2 балла	
С: болевой синдром	
Боль в области живота	2 балла

Продолжение таблицы 9

Признаки	Балльная оценка
Д: Синдром холестаза	
Желтуха	0
Кожный зуд	2 балла
Тёмная окраска мочи	0
Ахолия	0
	Итого: 2 балла
ИИКС = $(3 + 2 + 2 + 2) \times 100 / 36 = 25 \%$ (средняя степень)	

При проведении УЗИ органов брюшной полости выявлено, что печень увеличена в размерах, эхоструктура неоднородная, эхогенность обычная, признаков портальной и биллиарной гипертензии нет. В правой доле печени, в проекции, визуализируется гиперэхогенное объемное образование размером 89×97 мм, в центре которого определяется неоднородный эхо-негативный участок с неровными контурами, окруженный как бы каймой ткани несколько повышенной эхогенности. Контур образования неровные, нечеткие. Позади образования отмечается четко выраженный эффект усиления. Желчный пузырь отсутствует.

Заключение: гепатомегалия, паразитарная киста правой доли печени.

Пациентка направлена в КГБУЗ «Краевая клиническая больница» где проведено оперативное лечение: удаление паразитарной кисты. Начата противопаразитарная терапия. При серологическом обследовании антитела к эхинококку методом ИФА были обнаружены антитела к эхинококку – положительно. На основании клинико-anamnestических данных не исключалось реинфицирование.

Таким образом, клиническая картина эхинококкоза печени характеризуется бессимптомным течением на начальных этапах развития паразитарного процесса, трудности ранней диагностики заболевания, связанные с отсутствием патогномоничных клинических проявлений, наличием только общепаразитарного синдрома диктуют необходимость оптимизации

своевременного клинического диагноза.

Использование балльной оценки клинических проявлений заболевания позволяет количественно оценить степень выраженности клинических симптомов, сопровождающих эхинококкоз печени, и тем самым служит дополнительным показателем, позволяющим оценить тяжесть патологического процесса.

3.2 Состояние про- и антиоксидантного статуса у больных эхинококкозом печени

Согласно данным литературы течение эхинококкоза печени сопровождается ростом паразита в пораженном органе, а также развитием различных структурных и функциональных нарушений клеточных мембран гепатоцитов. Это обусловлено повреждением клеток печени в результате механического сдавления их паразитарными кистами, что приводит к ишемии и нарушению обменных процессов. Кроме этого, определенное влияние на клеточные мембраны и процессы метаболизма оказывают продукты жизнедеятельности паразита. В этой связи, исследование состояния и механизмов нарушения регуляции кислородзависимых процессов предоставляет возможность выяснения общих закономерностей и уточнения патогенеза токсического повреждения печени при этом заболевании. Решение этих вопросов тесно связано с фундаментальными общебиологическими проблемами, такими как образование свободнорадикальных форм кислорода и азота, пероксидазная модификация липидов и белков, функционирование биомембран, компартментализация биохимических реакций.

При развитии патологических состояний баланс про-/антиоксидантной системы нарушается, образующиеся перекиси накапливаются в тканях, что приводит к серьезным повреждениям биомембран. Продукты перекисного окисления, как первичные (конъюгированные диены, перекиси, кетоны), так и вторичные (эпоксиды, гликоальдегиды, малоновый диальдегид), обладают выраженным токсическим эффектом. Перекиси липидов вызывают

полимеризацию ферментов (цитохрома и рибонуклеазы), а также оказывают разрушительное действие не только на узловое ферменты гликолиза и трикарбонового цикла в дыхательной цепи, но и на основное макроэргическое соединение организма – АТФ. Нарушение физико-химических свойств биологических мембран обусловлено преимущественными срывами в устойчивости липид-белковых комплексов этих образований, что вызывает инактивацию мембрансвязанных липидзависимых ферментов и, следовательно, изменение всего метаболического статуса клетки.

Исследования, проведенные рядом авторов [40, 54, 81], свидетельствуют о том, что эхинококкоз печени сопровождается структурно-функциональными перестройками клеточных мембран, которые могут проявляться в первую очередь, изменением их проницаемости как для ионов, так и других молекул. Центральным звеном патохимических нарушений при развитии эхинококковой цисты служит некомпенсированное нарастание процессов ПОЛ с последующими нарушениями липидного состава биомембран, изменением активности ключевых ферментов, путей метаболизма и угнетением ферментных систем, ответственных за процессы нормального функционирования клеток [40, 54, 60, 81]. Единичные исследования свидетельствуют об изменении фосфолипидного спектра мембран эритроцитов с увеличением доли лизофосфатидилхолинов и сфингомиелинов, в то время как доля фосфатидилхолинов, фосфатидилсеринов и фосфатидиэтаноламинов превышает уровень здоровых [54]. Авторы рассматривают подобные модификации эритроцитарных мембран как возможность индуцирования процессов апоптоза.

Анализ состояния ПОЛ -АОЗ (антиоксидантной защиты) при эхинококкозе печени позволит выяснить какие местные и системные звенья антиоксидантной системы, в какой степени и на какой срок нарушаются, что будет способствовать выяснению роли системы про/антиоксидантной системы в механизме развития эндогенной интоксикации при эхинококкозе печени. Как показали результаты наших исследований, при эхинококкозе печени нарушаются процессы ПОЛ с накоплением высокотоксичных для клеток метаболитов, что связано

с гипоксией и иммунным воспалением, развивающимся вследствие токсического действия составляющих компонентов паразитарной цисты, механической компрессии ткани органа, нарушением микроциркуляции. Установлено, что у больных эхинококкозом печени активированы процессы ПОЛ, о чем свидетельствует статистически значимое накопление *малонового диальдегида* (МДА) как в плазме крови, так и в мембранах эритроцитов; относительно здоровых это превышение составляет 2,4 раза и 4 раза соответственно (таблица 10).

Таблица 10 – Показатели продуктов ПОЛ в эритроцитах и плазме крови у больных эхинококкозом печени (медиана и [квартили 25 и 75])

Показатель	Больные, n = 30	Здоровые, n = 30	Достоверность различий
МДА плазма, мкмоль/л	3,00 [2,61–3,43]	1,25 [1,05–1,56]	p < 0,05
МДА эритроциты, мкмоль/г Нб	11,445 [9,215–12,960]	2,845 [2,430–3,785]	p < 0,001

Отмечалось, что МДА – конечный продукт окислительного повреждения полиненасыщенных жирных кислот, входящих в фосфолипиды плазматической мембраны эритроцитов, является высокореакционным соединением, способным модифицировать аминокислоты как в мембранных, так и в цитоплазматических белках, образуя с ними шиффовы основания и приводя к потере их биологической активности. Повышенный уровень МДА может быть косвенным подтверждением увеличения уровня активных форм кислорода (АФК), запускающих не только процессы ПОЛ, но и окислительную модификацию других биомолекул как в гепатоцитах, так и в эритроцитах.

Поскольку процессы ПОЛ контролируются единой системой про/антиоксидантной системой защиты, то встает вопрос о её активности у больных эхинококкозом печени. Был проведен анализ ведущих параметров, определяющих антиоксидантную защиту (АОЗ), как ферментативную, так и

неферментативную (кислоты и белки плазмы крови).

Неферментативная АОЗ оценивалась по концентрации двух веществ: церулоплазмينا и мочевого кислоты. Известно, что антиоксидантные белки (такие как церулоплазмин, альбумин, трансферрин и ферритин) защищают, прежде всего, липопротеины плазмы крови, а также клетки крови от окислительного повреждения. Церулоплазмин, вырабатываемый гепатоцитами, – это многофункциональный белок, участвующий в метаболизме меди и железа, он способен благодаря внутриклеточным механизмам регуляции изменять функциональное состояние клеток, и, в первую очередь, способствовать повышению устойчивости клеточных мембран, предотвращая окисление липидов [115]. Кроме этого, отмечено и его косвенное влияние на иммунные и кроветворные процессы (участие в переходе двухвалентного железа в трехвалентное и поступление его в красный костный мозг), протекающие в организме, а также он обладает противовоспалительным эффектом. Обладая мощным антиоксидантным эффектом, церулоплазмин разрушает свободные радикалы, устраняя их негативное влияние на организм. Концентрация этого белка у больных эхинококкозом печени статистически значимо ниже, по сравнению со здоровыми людьми на 39,05 %.

В то время как концентрация другого низкомолекулярного антиоксиданта плазмы – мочевого кислоты (МК) – превышает показатели контроля на 52,2 %. Принято считать, что высокая концентрация мочевого кислоты, с одной стороны, может свидетельствовать о повышенном уровне общей антиоксидантной способности сыворотки крови, а с другой стороны, при определенных условиях она может усиливать окислительное повреждение клеточных мембран. Двойное действие мочевого кислоты на процессы ПОЛ отмечают многие авторы, и этот процесс в печати широко обсуждается.

Ферментативная антиоксидантная защита клеточных мембран от повреждающего действия продуктов ПОЛ – второе мощное звено антиоксидантной защиты. Ферментативные антиоксиданты (АО) характеризуются высокой специфичностью действия, а также клеточной и органной локализацией,

и их активность находится под генетическим контролем. Основными ферментативными системами защиты от процессов ПОЛ являются: супероксиддисмутаза (СОД), глутатионовый комплекс, а также каталаза и пероксидаза. Активность этих систем у больных эхинококкозом печени отличается от показателей здоровых, данные представлены в таблице 11.

Таблица 11 – Показатели антиоксидантного статуса у больных эхинококкозом печени (медиана и [квартили 25 и 75])

Показатель	Больные, n = 30	Здоровые, n = 30	Достоверность различий
плазма			
GST, мкмоль/мин/л	22,06 [19,85–24,27]	15,44 [13,24–15,44]	p < 0,01
GPO, мкмоль/мин/ л	0,64 [0,45–0,74]	1,88 [1,82–2,01]	p < 0,01
СОД, ус.ед. × мин/л	399,50 [372,00–440,00]	502,00 [500,00–505,00]	p < 0,01
Церулоплазмин, мг/л	160,00 [131,50–198,50]	262,50 [193,50–302,50]	p < 0,01
Мочевая кислота, мкмоль/л	363,00 [263,50–452,50]	238,50 [177,00–263,50]	p < 0,01
эритроциты			
GSH, мкмоль/гНб	4,36 [3,96–5,41]	2,32 [1,64–3,00]	p < 0,01
GPO, мкмоль/мин/ гНб	119,00 [106,00–128,00]	77,2 [66,8–101,0]	p < 0,01
GST, ммоль/мин/гНб	4,64 [3,99–4,92]	2,34 [2,22–2,83]	p < 0,01
СОД, ус. ед. × мин/г Нб	2 757,50 [2 022,00–3 419,00]	4 011,00 [3 753,00–4 694,00]	p < 0,01
Каталаза, мкмоль × мин/г Нб	118,50 [86,50–128,50]	151,50 [142,00–158,50]	p < 0,01

Супероксиддисмутаза (СОД) – ключевой фермент АОЗ организма, непосредственно обеспечивающий обрыв цепей кислородзависимых свободнорадикальных реакций в клетках аэробных организмов, ускоряющий распад оксида кислорода в несколько раз. Супероксиддисмутаза превращает супероксид в перекись водорода, то есть является одним из первичных антиоксидантов. Наличие супероксиддисмутазы в организме человека позволяет поддерживать физиологическую концентрацию супероксидных радикалов в тканях, что обеспечивает возможность существования организма человека в кислородной атмосфере и использование им кислорода в качестве конечного акцептора электронов.

Согласно полученным данным, у больных эхинококкозом печени активность этого фермента, как в плазме, так и в эритроцитах, ниже уровня здоровых соответственно на 20,41 % и 31,25 % (таблица 11, рисунок 9).

Низкая активность антиоксидантных ферментов, и в т. ч. СОД, может быть связана и с токсическим действием МДА на молекулу фермента, приводя ее структуру к модификации, либо ингибированием её активными формами кислорода по принципу обратной связи [68, 101]. Важнейшим компонентом антиоксидантной системы эритроцитов является глутатионовое звено, включающее в себя не белковый тиол – глутатион, так и ферменты, использующие глутатион для устранения АФК и продуктов окислительной модификации липидов, белков и нуклеиновых кислот.

Глутатион (GSH), глутатионпероксидаза (GPO) и глутатионредуктаза (GST) образуют глутатионовую антиоксидантную систему, в которой глутатион не только защищает клетку от таких токсичных агентов, как свободные радикалы, но и в целом определяет редокс-статус внутриклеточной среды. Система глутатиона вносит существенный вклад в функционирование суммарной АОС эритроцитов.

Восстановленный глутатион действует как акцептор электронов от окисленных антиоксидантов, участвуя в их регенерации; как косубстрат или кофактор в реакциях, катализируемых глутатионзависимыми ферментами – GPO и GST. Согласно полученным данным, у больных эхинококкозом печени

активировано глутатионовое звено АОС: активность этих антиокислительных ферментов в эритроцитах превышает уровень здоровых на $(54,14 \div 98,29) \%$, но в то же время в плазме концентрация глутатионпероксидазы снижена практически на треть (таблица 11, рисунок 9).

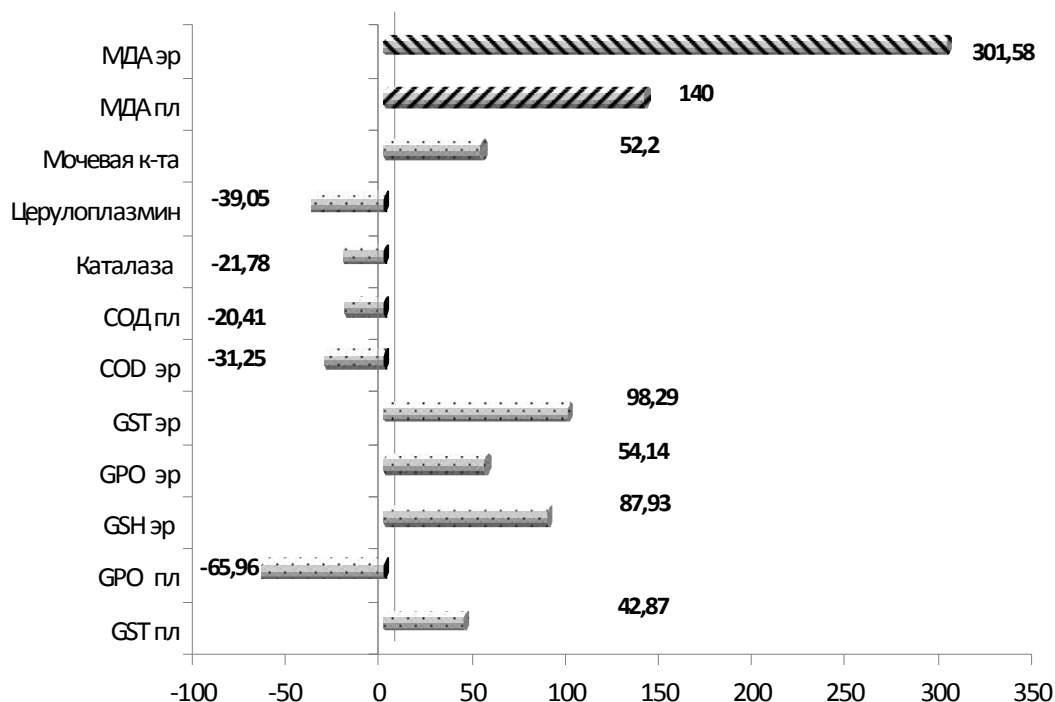


Рисунок 9 – Процентное отклонение основных показателей ПОЛ у больных эхинококкозом печени от уровня здоровых

Важным эшелонem защиты организма от АФК являются каталаза и пероксидаза, первая из них эффективно функционирует при малых концентрациях перекиси, вторая – при высоких. Каталаза расщепляет перекись водорода, до которой дисмутирует супероксидный радикал, до молекул воды и молекулярного кислорода, и является синергистом СОД. У человека высокое содержание каталазы обнаружено в эритроцитах. Ее активность в эритроцитах больных эхинококкозом печени снижена относительно уровня здоровых на 21,78 % (таблица 5, рисунок 9).

Таким образом, результаты наших исследований показали, что при

эхинококкозе печени нарушаются процессы ПОЛ с накоплением высокотоксичных для клеток метаболитов, что может быть связано с гипоксией и иммунным воспалением, развивающимся вследствие токсического действия составляющих компонентов паразитарной кисты, механической компрессии ткани печени, нарушением микроциркуляции. Об этом свидетельствуют и данные литературы, согласно которым при живом эхинококке в печеночной ткани имеет место иммуновоспалительная реакция на антигены эхинококка, а при II и III периодах жизнедеятельности паразита на фоне печеночного гемо- и лимфостаза развиваются внутрипеченочный токсикоз и гипоксия, в результате которых прогрессируют некробиотические альтеративные изменения в гепатоцитах и во всех остальных структурах печени [60]. Согласно полученным результатам у больных эхинококкозом печени увеличено содержание МДА в плазме (в 2,4 раза) и эритроцитах (в 4,0 раза). Активность ведущего фермента АОС – СОД – снижена, в то время как ферменты глутатионового звена, обеспечивающие связь с пентозофосфатным циклом, активны и тем самым поддерживают определенный уровень антиоксидантной защиты. Для интерпретации полученных данных и выяснения взаимообусловленности различных составляющих про/антиоксидантной системы был проведен факторный анализ, результаты этого решения представлены на графике (рисунок 9). Важной характеристикой главных компонент, полученных в результате анализа, является матрица «нагрузок» (см. таблицу 5). При построении главных компонент было проведено предварительное центрирование и нормирование анализируемых переменных. Элементы матрицы нагрузок определяют степень тесноты парной линейной связи между полученными главными компонентами и исходными признаками. Одновременно значения нагрузочных коэффициентов определяют удельный вес влияния нормированной главной компоненты на данный признак.

возникающими в результате развития патологического процесса.

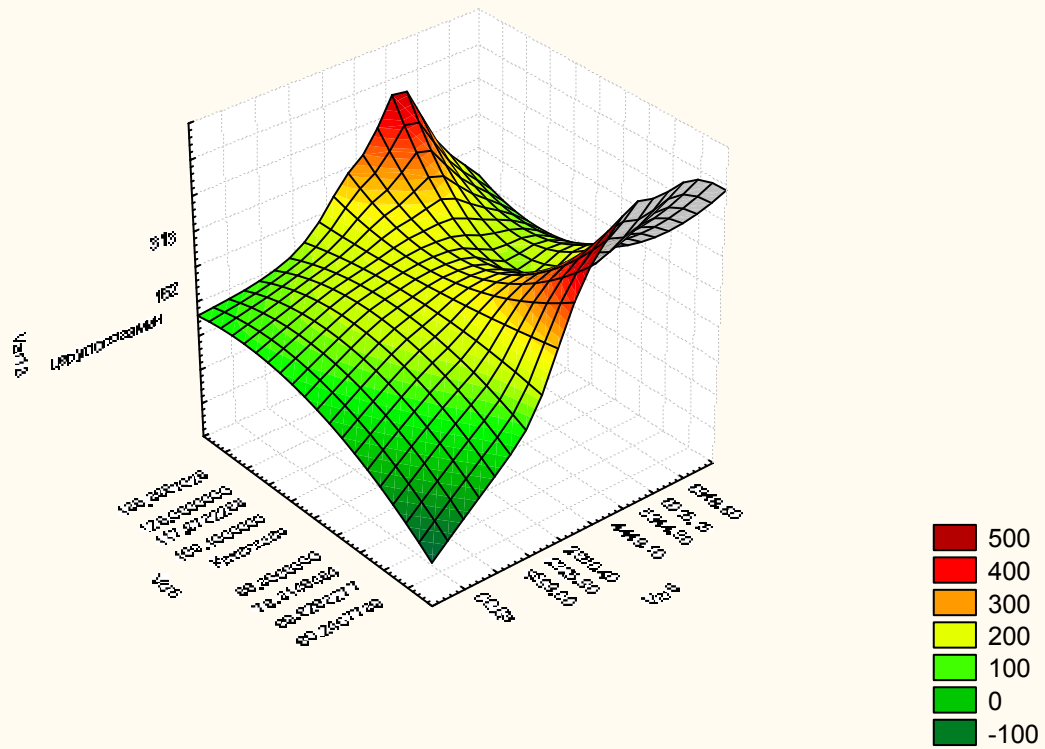
Вместе с тем, исследуемая система, как у здоровых, так и больных эхинококкозом печени, включает практически одинаковые исполнительные механизмы (ферментативные и неферментативные АОС; конечные продукты СРО), что позволяет ей обеспечивать оптимальное функционирование процессов пероксидации в конкретных условиях.

Таблица 12 – Факторные нагрузки показателей СРО у больных эхинококкозом печени и здоровых

Больные с ЭКП, n = 30			Здоровые, n = 30		
	Factor 1	Factor 2		Factor 1	Factor 2
GSHэ	–0,991211	–0,044471	GSHэ	0,994833	0,051050
GPOэ	0,230636	–0,287035	GPOэ	0,277462	–0,582166
GSTэ	–0,991050	–0,045205	GSTэ	0,994864	0,046588
МДАэ	–0,937895	–0,017932	МДАэ	0,993993	0,063124
СОДэ	0,426370	–0,580500	СОДэ	–0,881814	–0,162309
Каталаза	0,091988	–0,742355	Каталаза	–0,845014	0,325962
GSTпл	–0,979580	–0,046952	GSTпл	0,989240	0,113134
GPOпл	–0,993097	–0,043766	GPOпл	0,995353	0,036502
МДАпл	–0,992563	–0,055871	МДАпл	0,995377	0,033462
СОДпл	0,799732	–0,146006	СОДпл	–0,911641	0,166906
Мочевая кислота	0,426982	–0,346629	Мочевая кислота	–0,708249	0,624468
Церулоплазмин	0,259848	0,158444	Церулоплазмин	–0,471155	–0,360316
Expl.Var	6,741081	1,351610	Expl.Var	9,517655	1,329178
Prp.Totl	0,579151	0,103970	Prp.Totl	0,732127	0,102244
Примечание: В таблице жирным шрифтом отмечены элементы, для которых абсолютные значения факторных нагрузок $a > 0,7$.					

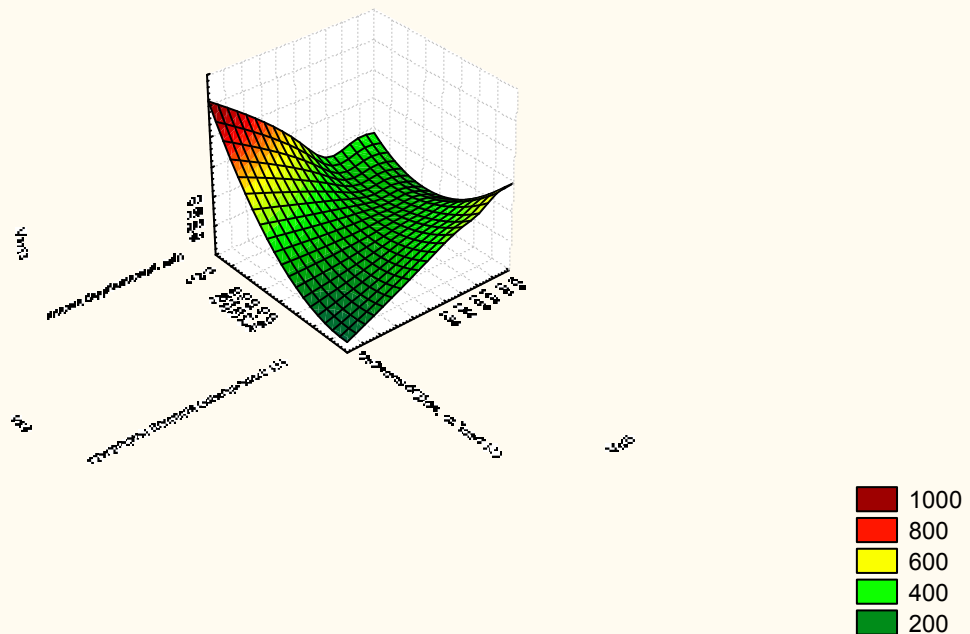
В качестве наглядной иллюстрации изменения взаимоотношения различных звеньев рассматриваемой системы, мы провели анализ их взаимообусловленных связей. В первом варианте в качестве независимых координат были выбраны СОД, каталаза и церулоплазмин (рисунок 11).

3D Surface Plot (Spreadsheet1 in Workbook1 14v*35c)
Var13 = Distance Weighted Least Squares



a)

3D Surface Plot (Spreadsheet2 in Workbook1_здоровые 25 13v*52c)
Var13 = Distance Weighted Least Squares



б)

Рисунок 11 – Графики рассеяния показателей, составляющих антиоксидантной системы в координатах {СОД, каталаза, церулоплазмин} у больных эхинококкозом печени (а) и здоровых (б)

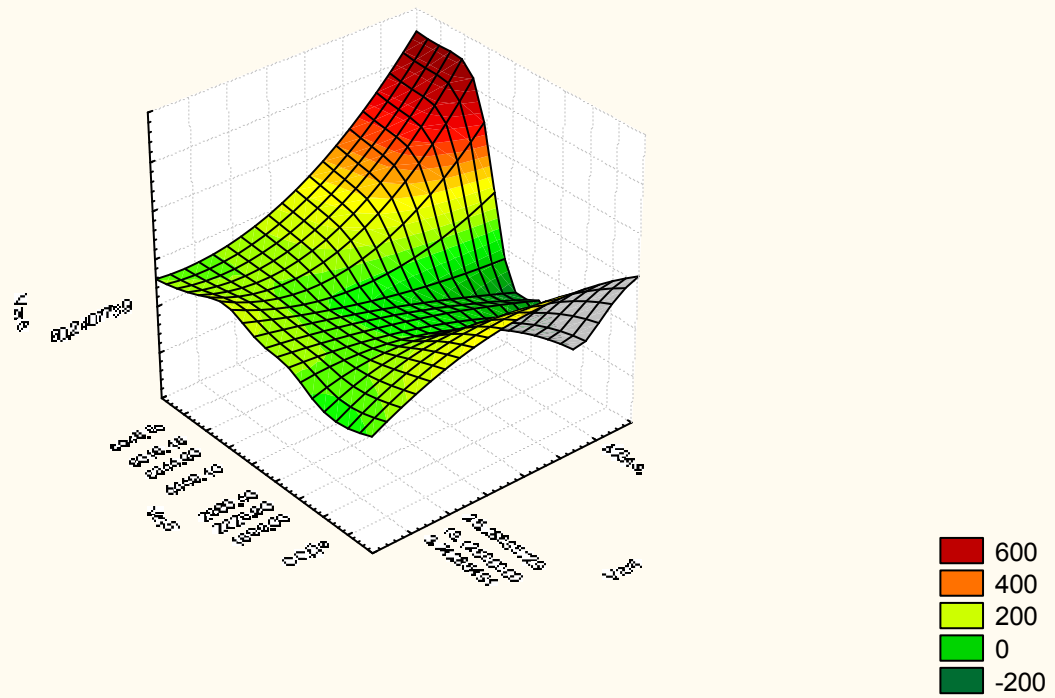
Графики рассеяния показателей про/антиоксидантной системы у больных эхинококкозом печени и здоровых в указанных координатах отличаются как по амплитудным значениям выбранных показателей, так и по характеру взаимообусловленности связей (наличие разного числа максимумов и минимумов). Это демонстрирует разную степень вовлеченности исследуемых компонентов в обеспечение и поддержание метаболических и процессов СРО в организме рассматриваемых групп.

Как показывают результаты наших исследований, а также других авторов [54, 81, 129], при эхинококкозе печени нарушаются процессы ПОЛ в печени с накоплением высокотоксичных для клеток метаболитов, что связано с гипоксией и иммунным воспалением, развивающимся вследствие токсического действия составляющих компонентов паразитарной кисты, механической компрессии ткани органа, нарушения микроциркуляции. В то же время известно, в условиях тканевой гипоксии образуется в избыточном количестве АФК, который при неполном восстановлении является пусковым фактором цепных свободнорадикальных реакций [20, 22].

С другой стороны, в воспалительном очаге активированные нейтрофилы в процессе фагоцитоза, а также воспаленные ткани образуют перекись водорода, АФК и протеазы, которые, повреждая эндотелий, увеличивают воспалительный ответ.

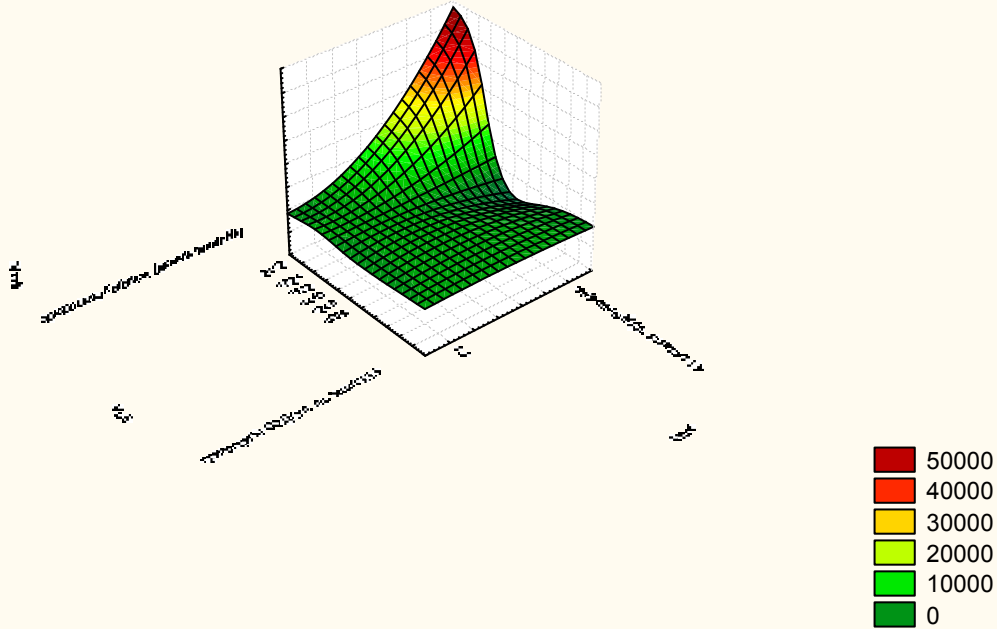
Взаимозависимость показателей про/антиоксидантной системы с учетом системообразующего фактора – малонового диальдегида – представлена на рисунке 12. Графики рассеяния демонстрируют взаимосвязь исследуемых параметров, отличия в группе больных эхинококкозом печени относительно здоровых, проявляются в различных числовых показателях исследуемых параметров. Исходя из полученной зависимости, можно заключить, что при различном уровне МДА степень вовлеченности антиоксидантных ферментов разная, что обеспечивает относительно надежную защиту клеточных мембран от продуктов перекисидации.

3D Surface Plot (Spreadsheet1 in Workbook1 14v*35c)
Var6 = Distance Weighted Least Squares



a)

3D Surface Plot (Spreadsheet2 in Workbook1_здоровые 25 13v*52c)
Var6 = Distance Weighted Least Squares



б)

Рисунок 12 – Графики рассеяния показателей про/антиоксидантной системы в координатах {СОД, каталаза, малоновый диальдегид} у больных эхинококкозом печени (а) и здоровых (б)

Уравнения регрессии, описывающие взаимоотношения между уровнем МДА и компонентами антиоксидантной системы выявили различную степень вовлеченности в процесс защиты составляющих этой системы.

Для здоровых уравнение зависимости выглядит следующим образом:

$$МДА = -0,99 \times \{глютатионовый\ комплекс\} + 0,88 \times СОДэ + 0,91 \times СОДпл + \\ + 0,71 \times МК$$

Для больных эхинококкозе печени соответственно:

$$МДА = -0,99 \times \{глютатионовый\ комплекс\} + 0,8 \times СОДпл + 0,85 \times Кат$$

При эхинококкозе печени число активных динамических компонентов АОЗ снижено, хотя и зависимость их также высокая, на уровне функциональной. Глутатионовый комплекс (GSH и GST в плазме и эритроцитах) является ведущим, но роль эритроцитарной СОД становится второстепенной, при этом повышается долевое участие другого фермента – каталазы. Видимо, инициация процессов СРО в клеточных мембранах у больных эхинококкозом печени и накопление МДА обусловлено недостаточно эффективной антиоксидантной защитой.

Проведенный анализ взаимообусловленности процессов СРО и иммунного ответа при эхинококкозе печени показал связь высокой тесноты (показатели факторных нагрузок, или корреляционных связей между показателями, превышали $> 0,7$) между показателями периферической крови (число эритроцитов, лейкоцитов и долевое соотношение различных видов лейкоцитов). Важность этого анализа заключается в следующем. Во-первых, интенсивность патологического процесса, приводит к нарушению метаболизма, и в частности, к активации процессов СРО и в т. ч. в мембранах клеточных элементов крови. Во-вторых, процесс воспаления поддерживается в результате неспецифического ответа со стороны иммунной системы – активированных нейтрофилов, которые в процессе фагоцитоза образуют перекись водорода, АФК и протеазы, которые, повреждая эндотелий, увеличивают воспалительный ответ.

Подтверждением взаимосвязи процессов СРО и изменений со стороны

клеток крови служат данные проведенного факторного анализа у больных эхинококкозом печени. Выявлены статистически значимые нагрузочные коэффициенты для фактора, описывающего показатели СРО и клеток крови:

$$F1 = 0,99 \times Er + 0,99 \times L + 0,98Эоз + 0,98 \times Мон + 0,74 \times Лимф + \\ + 0,99 \times (GSHэ, GSTэ) + 0,99 \times МДАэ$$

При этом независимый второй фактор описывает активность метаболических процессов, протекающих в печени, и представлен активностью ферментов АЛТ и АСТ:

$$F2 = -0,87 \times АЛТ - 0,91 \times АСТ$$

Таким образом, проведенные исследования основных показателей про/антиоксидантной системы и результаты регрессионного и факторного анализа позволяют заключить следующее. Патогенез эхинококкоза печени связан с развитием воспалительных реакций, активацией реакций ПОЛ, а свободные радикалы образуются вследствие сдавления ткани печени эхинококковыми кистами. У больных, по сравнению со здоровыми, концентрация промежуточного продукта свободно-радикального окисления МДА в мембранах эритроцитов возрастает в 4 раза, а в плазме – в 2,4 раза. Полученные данные позволяют сделать вывод, что центральным звеном патохимических нарушений при эхинококковых кистах печени является некомпенсированное нарушение процессов ПОЛ. Причиной активации ПОЛ может быть усиление активности систем, генерирующих липоперекиси, повышение содержания инициаторов и субстратов перекисного окисления, снижение уровня биоантиоксидантов, а также активности антирадикальных ферментов. Последнее влечет за собой развитие синдрома перекисной окисления и перекисного повреждения мембран. Следствием этого является нарушение липидного спектра мембран, изменение электролитного баланса клеток, активности ключевых ферментов, путей метаболизма и угнетением ферментных систем, ответственных за процессы нормального функционирования клеток. Согласно полученным данным, у больных эхинококкозом печени

антиоксидантный статус в системе ПОЛ-АОЗ изменен: уровень высокомолекулярного антиоксиданта, синтезируемого гепатоцитами (церулоплазмينا), статистически значимо ниже показателей контрольной группы. Снижена активность ключевых ферментов – СОД и каталазы, при возрастании роли глутатионового комплекса, при этом повышенный уровень GSH можно оценить как важный фактор для проявления активности глутатионпероксидазы. Полученные результаты могут служить основанием для назначения больным эхинококкозом печени антиоксидантной терапии.

3.3 Влияние противопаразитарной и комплексной терапии на метаболические и свободнорадикальные процессы у больных эхинококкозом печени

Как отмечалось выше, рост паразита в пораженном органе (печени) сопровождается механическим сдавлением эхинококковой кистой близлежащих клеток, а также влиянием продуктов жизнедеятельности паразита, как на клетки печени, так и на мембраны других клеток и тканей.

Основной механизм действия противогельминтных препаратов направлен непосредственно на паразита и деструкцию их клеточных структур, обуславливая их гибель. На сегодняшний день в РФ используется противогельминтное средство широкого спектра действия – Альбендазол, который преобразуется в печени в сульфоксид Альбендазола, который, согласно данным литературы, поражает не только взрослых гельминтов, но также их яйца и личинки [45].

Многочисленные исследования свидетельствуют о том, что продукты жизнедеятельности паразитов могут оказывать на организм человека различное действие: практически все гельминтозы сопровождаются аллергизацией организма, метаболическим нарушениям в липидном и углеводном обмене, гиповитаминозами и пр. Проведенные нами исследования показали, что у больных эхинококкозом усиливаются процессы перекисного окисления липидов в клеточных мембранах, что сопровождается напряжением в работе

антиоксидантной системы организма, перестройкой ее исполнительных механизмов, направленных на сдерживание процессов перекисидации.

В связи с этим возник вопрос о необходимости использования наряду с основной противопаразитарной терапии еще и метаболической, направленной на оптимизацию обменных процессов. Нами был выбран Цитофлавин. В лекарственное средство Цитофлавин входят вещества, каждое из которых участвует в обменных процессах: янтарная кислота, рибоксин, никотинамид, моноклеотид рибофлавина. Именно это обуславливает широкий спектр метаболических воздействий этого препарата: он стимулирует дыхание и энергообразование в клетках, улучшает процессы утилизации кислорода тканями, восстанавливает активность ферментов антиоксидантной защиты, активирует внутриклеточный синтез белка [122].

Сукцинатсодержащие препараты способствуют поддержанию энергетических субстратов клеток, способны предупреждать оксидативное повреждение глутатионредуктазы и глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы. Рибофлавин обладает прямым антигипоксическим действием, так как он входит в состав ферментов, принимающих участие в дыхании клетки, а также обладает и антиоксидантным действием. Биологическая роль рибофлавина определяется вхождением его производных FMN и FAD в состав большого числа важнейших окислительно-восстановительных ферментов в качестве коферментов. Флавиновые ферменты принимают участие в окислении жирных, янтарной и других кислот; инактивируют и окисляют высокотоксичные альдегиды, поддерживают в восстановленном состоянии глутатион. Никотинамид в качестве кофермента активизирует ферменты клеток, в том числе ферменты антиоксидантной системы. Рибоксин стимулирует процесс образования энергии из глюкозы без доступа воздуха и активизирует синтез из NAD ферментов, защищающих клетку от свободных радикалов. Следовательно, использование в терапии эхинококкоза метаболического препарата Цитофлавина направлено на нормализацию и стабилизацию обменных процессов в организме, изменение которых было вызвано паразитом.

Как отмечалось выше, у больных эхинококкозом печени, вследствие механической компрессии паразитарной кисты на ткани органа, нарушения микроциркуляции и токсического действия продуктов жизнедеятельности паразита, развивается гипоксия, активируются процессы СРО, накапливаются продукты перекисидации, что сопровождается перестройкой в работе про/антиоксидантной системы.

Нами были обследованы больные эхинококкозом печени, получившие только этиотропное лечение, и больные, которые в течение последнего курса получали комплексную терапию – противопаразитарную в сочетании с метаболической.

После проведенных курсов противопаразитарной терапии у обследованных групп больных отмечается относительно высокая активность процессов ПОЛ, что сопровождается повышенным образованием их продукции (таблица 13).

Таблица 13 – Показатели продуктов СРО в эритроцитах и плазме крови у больных эхинококкозом печени на фоне медикаментозной терапии (медиана и [квартили 25 и 75])

Показатель	Больные после курса Альбендазола, n = 30	Больные после курса Альбендазола + Цитофлавина, n = 30	Здоровые, n = 30	Достоверность различий
	1	2	3	
МДА плазма, мкмоль/л	3,10 [2,63–3,27]	2,10 [1,80–2,50]	1,25 [1,05–1,56]	$p_{1-2,3;2-3} < 0,01$ $p_{2-3} < 0,05$
МДА эритроциты, мкмоль/г Hb	11,10 [10,00–12,50]	5,52 [4,50–8,47]	2,845 [2,430–3,785]	$p_{1-2,3} < 0,01$ $p_{2-3} > 0,05$

Концентрация МДА в плазме и эритроцитах у этих лиц (I группа) превышает уровень здоровых на 148 % и 290 %, а в комплексе с Цитофлавином (II группа), нормализующим клеточный метаболизм, отличия этих показателей от уровня контроля значительно ниже, их отклонения составляют, соответственно, +68 % и +94 % (рисунок 13).

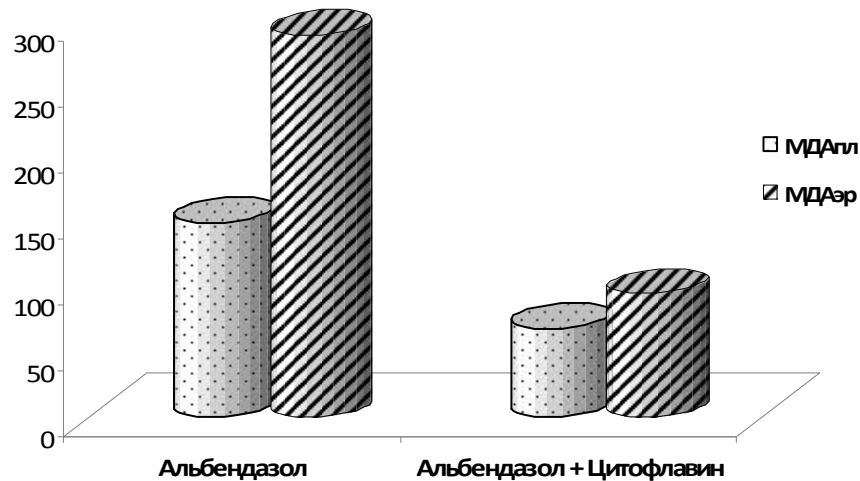


Рисунок 13 – Концентрации МДА в плазме и эритроцитах после проведенного лечения больных эхинококкозом печени (процент отклонения от уровня здоровых)

Высокий уровень продуктов СРО после проведенной терапии свидетельствует о сохраненной высокой активности процессов ПОЛ и недостаточной концентрации антиоксидантов и активности ферментов антиоксидантной системы. Так, концентрация антиоксидантных соединений – церулоплазмина и мочевой кислоты – у больных после проведенной терапии изменяется, и уровень этих веществ отличается как от группы больных эхинококкозом, так и от уровня здоровых.

Согласно полученным данным, концентрация церулоплазмина, вырабатываемого гепатоцитами, под действием проводимой противопаразитарной терапии возрастает (рисунок 14). Если у больных с первичным эхинококкозом концентрация этого антиоксиданта снижена, по сравнению со здоровыми практически на 40 %, то проведение этиотропного лечения снижает патологическое действие эхинококковых цист и способствует восстановлению функционального состояния гепатоцитов. И клетки печени начинают продуцировать церулоплазмин, но пока в меньшей концентрации, чем у здоровых (отклонение 25,1 %). Более значимый эффект по восстановлению

уровня этого антиоксиданта наблюдается при подключении метаболической терапии. Отмечено повышение концентрации церулоплазмينا после проведенной комбинированной терапии в сочетании с Цитофлавином, но процесс этот более яркий: по сравнению с группой больных с впервые выявленным паразитарным процессом этот показатель возрастает на 87,1 %, а от уровня здоровых отличается лишь на 10,6 %.

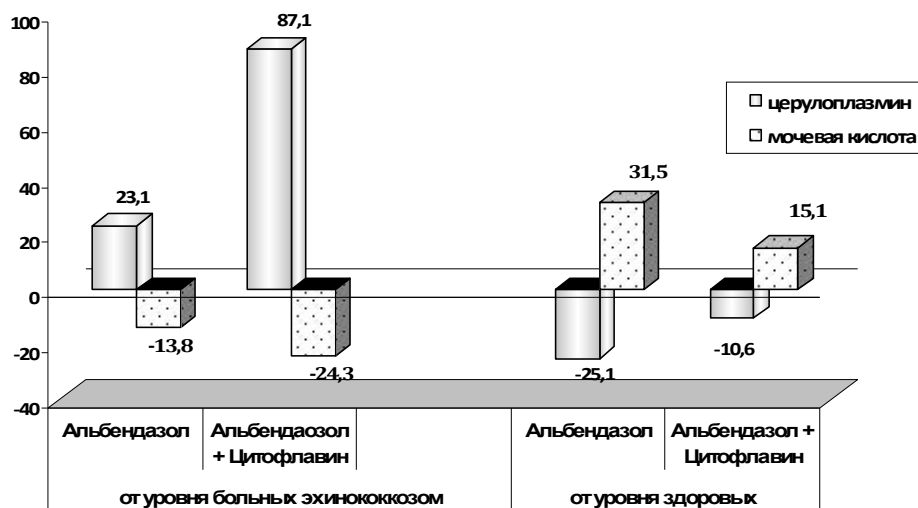


Рисунок 14 – Процентное отклонение концентрации церулоплазмينا и мочевой кислоты после проведенной противопаразитарной и комплексной терапии у больных эхинококкозом печени

Концентрация второго антиоксиданта – мочевой кислоты – после проведенной терапии снизилась в обеих группах на 13,8 % и 24,3 %, по сравнению с показателями больных эхинококкозом, но превысило показатели здоровых. Как отмечалось выше, мочевая кислота обладает как анти-, так и прооксидантными свойствами. Высокая концентрация этого метаболита, выявленная у больных эхинококкозом, может способствовать деструктивным изменениям клеточных мембран, поэтому снижение уровня мочевой кислоты в крови лиц, прошедших противопаразитарную или комбинированную терапию, можно расценивать как улучшение процессов метаболизма.

Таким образом, неферментативное звено антиоксидантной системы у

больных эхинококкозом печени изменяет свою функциональную активность как при развитии патологического процесса, так и под влиянием проводимой терапии: уровень церулоплазмينا – антиоксидантного продукта гепатоцитов – возрастает, приближаясь к уровню здоровых, а концентрация мочевой кислоты, оказывающей двоякое действие на процессы СРО, снижается. Показатели активности ферментативных антиоксидантных систем у больных эхинококкозом печени показали следующее (таблица 14). Согласно результатам исследований, активность ведущего фермента – СОД как при поступлении, так и после проведенного лечения, остается в обеих группах больных эхинококкозом печени, прошедшим курсы терапии, ниже уровня здоровых. Выявлена определенная динамика активности этого фермента в обеих группах.

Таблица 14 – Показатели антиоксидантного статуса у больных эхинококкозом печени после проведенного курса лечения (медиана и [квартили 25 и 75])

Показатель	Альбендазол, больные n = 30	Альбендазол + Цитофлавин, больные n = 30	Достоверность различий
Неферментативные антиоксиданты			
Церулоплазмин, мг/л	196,90 [149,23–295,30]	233,60 [182,00–301,00]	p > 0,05
Мочевая кислота, мкмоль/л	313,50 [291,00–332,00]	274,70 [243,60–349,00]	p > 0,05
Ферменты-антиоксиданты			
GSHэ, мкмоль/гНб	1,77 [1,33–4,52]	1,68 [1,24–2,17]	p < 0,05
GPOэ, мкмоль/мин/ гНб	80,5 [69,5–100,3]	88,80 [69,90–95,00]	p > 0,05
GSTэ, ммоль/мин/гНб	1,55 [1,26–2,24]	2,20 [1,82–2,58]	p > 0,05
СОДэ, усл. ед. × мин/г Нб	1376 [1368,00–1380,00]	1768,00 [1632,00–1768,00]	p < 0,05
Каталаза, мкмоль × мин/г Нб	227,7 [222,50–236,30]	216,00 [212,00–237,00]	p > 0,05

Так, после проведенного курса противопаразитарной терапии активность ведущих ферментов глутатионового звена у больных, в целом, снижена относительно уровня контроля. При этом роль глутатионового звена в осуществлении антиоксидантной защиты организма остается ведущей, о чем свидетельствуют данные факторного анализа, результаты которого будут представлены ниже. Вместе с этим, повышается активность каталазы и возрастает ее роль в регуляции процессов пероксидации (рисунок 15).

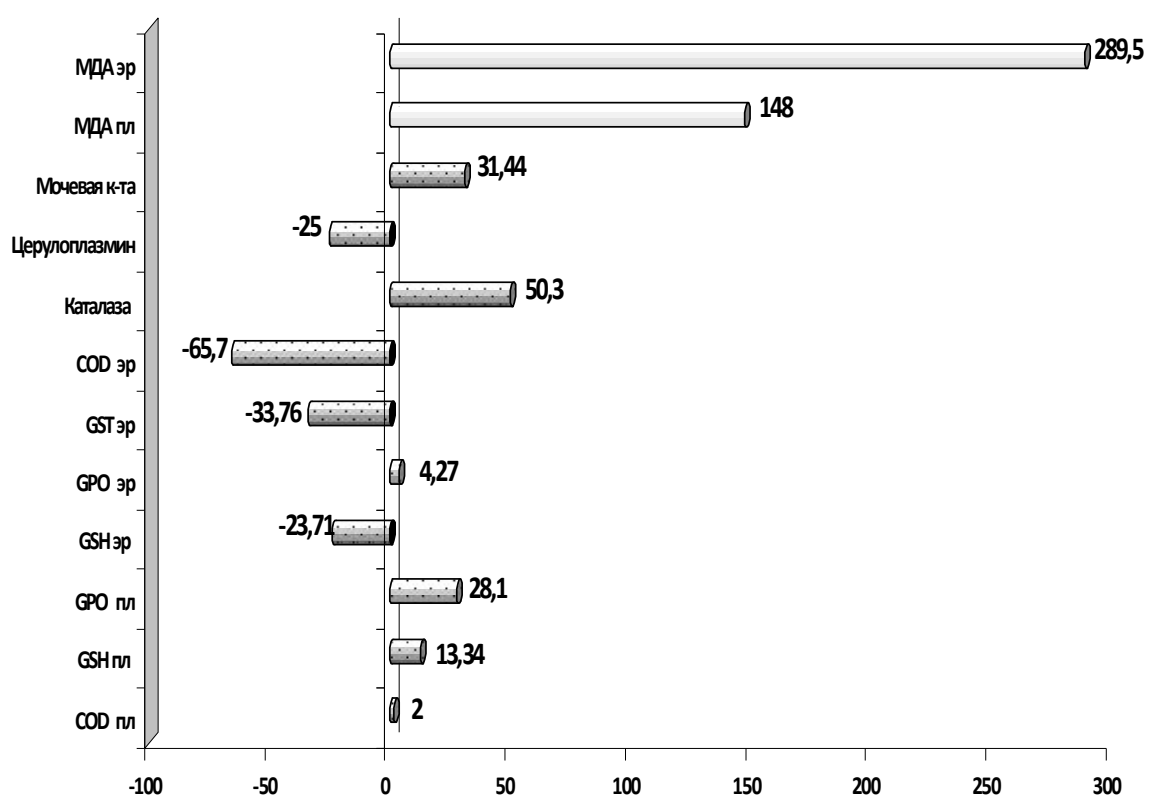


Рисунок 15 – Процентное отклонение от уровня здоровых показателей ПОЛ у больных эхинококкозом печени после проведенной противопаразитарной терапии Альбендазолом

Исходя из полученных данных, можно предположить, что после проведения противопаразитарной терапии работа антиоксидантной системы (как неферментативной, так и ферментативной) не обеспечивает должный уровень

реакций СРО, что сопровождается накоплением МДА (рисунок 15). На фоне лечения Альбендазолом активность СОД и ферментов глутатионового звена АОС снижается, по сравнению с исходным уровнем, приближаясь к показателям здоровых. Важнейшим ферментом, участвующим в дисмутации супероксидного радикала, является каталаза, её активность в эритроцитах на фоне противопаразитарной терапии значительно возрастает, превышая уровень контроля (до лечения её активность, наоборот, была сниженной), что обеспечивает достаточно высокую антиоксидантную защиту клеточных мембран, способствуя снижению концентрации МДА (рисунок 16).

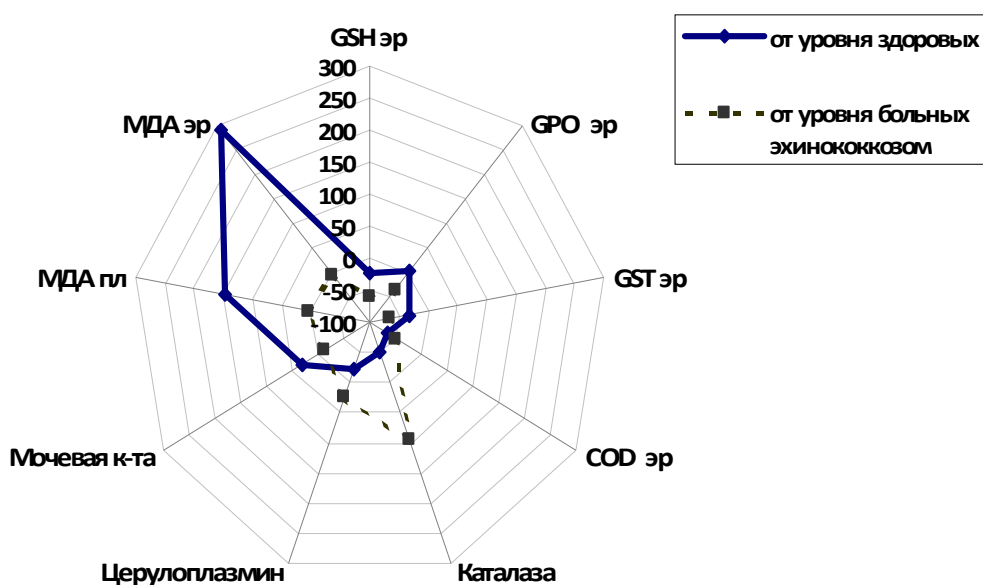


Рисунок 16 – Процентное отклонение концентрации показателей про/антиоксидантной системы после проведенной противопаразитарной терапии Альбендазолом у больных эхинококкозом печени

Таким образом, результаты проведенных исследований выявили определенную положительную динамику функционального состояния про/антиоксидантной системы у больных эхинококкозом печени после проведенной противопаразитарной терапии, которая приводит к прекращению механического сдавления органа и действия метаболитов паразита на организм

хозяина, но при этом процессы липопероксидации не нормализуются.

Вторая группа больных эхинококкозом печени получала комплексную терапию: наряду с противопаразитарным препаратом (Альбендазол) им назначался еще и Цитофлавин, роль которого заключается в нормализации метаболических процессов, в частности, СРО липидов. Это назначение и анализ состояния про/антиоксидантной системы обусловлены тем, что противопаразитарный препарат направлен только на уничтожение источника заболевания. Однако, согласно полученным результатам обследования, при длительном течении патологического процесса в клеточных мембранах и организме в целом процессы СРО превышают по своей интенсивности уровень здоровых.

Согласно полученным данным, подключение метаболического препарата приводит к более значимому снижению продуктов перекисного окисления липидов, а, следовательно, повышается роль и функциональная значимость антиоксидантной защиты. Результаты этого анализа представлены на рисунке 17.

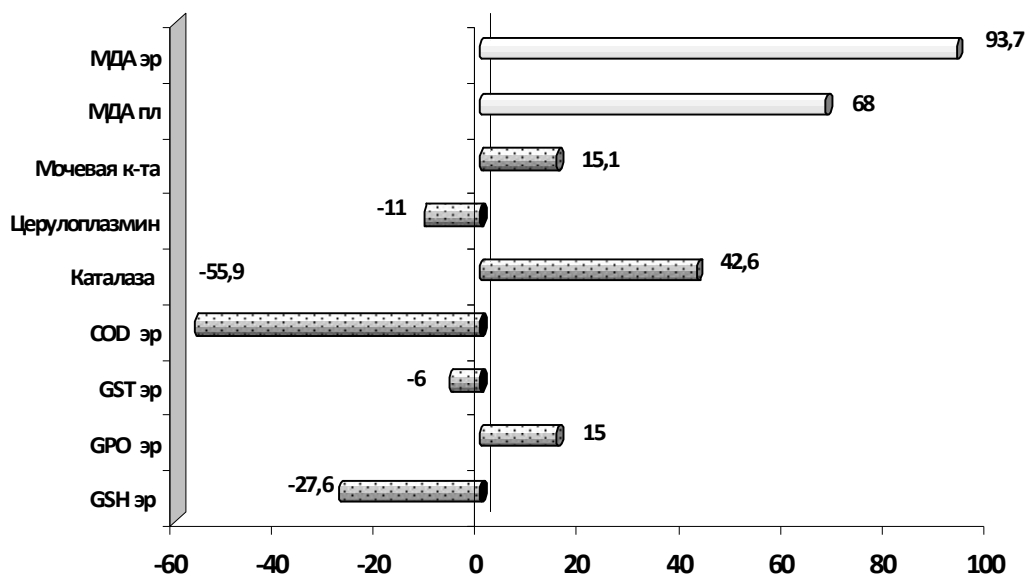


Рисунок 17 – Процентное отклонение от уровня здоровых показателей ПОЛ у больных эхинококкозом печени после проведенной комплексной терапии (Альбендазол и Цитофлавин)

Статистически значимых отличий в активности ферментов АОС у больных эхинококкозом печени на фоне проведенной только противопаразитарной и комплексной терапии не выявлено. Вместе с тем, уровень МДА как в плазме, так и эритроцитах, у них значимо ниже, чем в предыдущей группе и в целом, функциональное состояние про/антиоксидантной системы более благоприятное (рисунок 18).

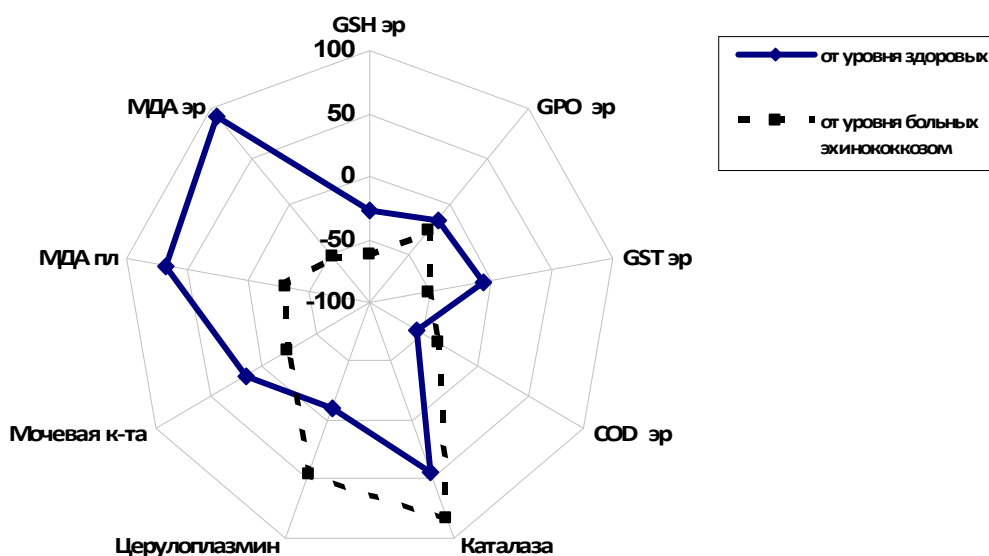


Рисунок 18 – Процентное отклонение основных показателей СРО у больных эхинококкозом печени после проведенной комплексной терапии

Проведенный факторный анализ позволил выявить взаимозависимости в про/антиоксидантной системе на фоне проводимой терапии (таблица 7). Согласно полученным данным, изменяется активность составляющих АОЗ: снижается роль глутатионового звена и СОД (для этих показателей в данной группе больных изменяется направленность факторных нагрузок при сохранении значимости связи), при этом активность каталазы возрастает. Неферментативная АОЗ также изменяется: после проведенного лечения Альбендазолом состояние клеток печени, продуцирующих важнейший высокомолекулярный антиоксидант-церулоплазмин- способствует повышению его концентрации, и появляется

значимая факторная нагрузка при анализе работы про/антиоксидантной системы (таблица 15).

Таблица 15 – Факторные нагрузки показателей СРО у больных ЭКП на фоне противопаразитарной и комплексной терапии

I группа (Альбендазол), n = 30			II группа (Альбендазол + Цитофлавин), n = 30		
	Factor 1	Factor 2		Factor 1	Factor 2
GSHэ	–0,990828	0,005480	GSHэ	0,982007	–0,031364
GPOэ	–0,224462	–0,866365	GPOэ	0,186632	–0,947053
GSTэ	–0,994036	0,017843	GSTэ	0,979354	–0,031348
МДАэ	–0,933889	–0,111265	МДАэ	0,975283	–0,024192
СОДэ	0,985156	–0,060611	СОДэ	–0,927395	0,156087
Каталаза	0,917719	–0,127728	Каталаза	–0,836477	–0,227660
GPOпл	–0,988434	0,010783	МДАпл	0,981641	–0,027864
МДАпл	–0,994990	0,019895	Мочевая кислота	–0,657848	–0,321563
СОДпл	–0,995281	0,024715	Церулоплазмин	–0,513612	–0,062266
Мочевая кислота	0,824391	–0,198774	Expl.Var	6,129417	1,083710
Церулоплазмин	0,776822	–0,279120	Prp.Totl	0,681046	0,120412
Expl.Var	0,321720	0,415455			
Prp.Totl	9,807783	1,129213			
Примечание: В таблице жирным шрифтом отмечены элементы, для которых абсолютные значения факторных нагрузок $a > 0,7$.					

Кроме этого, концентрация мочевой кислоты в плазме имеет тенденцию к снижению (приближению к уровню контроля), что может расцениваться как положительный эффект терапии, поскольку параллельно с этим снижается её деструктивное влияние на клеточные мембраны. Вместе с тем, у больных, получивших курс только противогельминтной терапии, работа антиоксидантной системы обеспечивается функциональными связями между неферментативным и ферментативным звеньями. Однако, в группе больных эхинококкозом печени, получивших и метаболическую терапию, значимого влияния неферментативной

составляющей не обнаружено.

Регрессионные уравнения, описывающие взаимоотношения между компонентами про/антиоксидантной системы выявили различную степень вовлеченности в процесс защиты клеточных мембран от действия продуктов СРО.

Для больных, получавших только этиотропную терапию, уравнение зависимости выглядит следующим образом:

$$\text{МДА} = -0,99 \times \{\text{глутатионовый комплекс}\} + 0,99 \times \text{СОДэ} + 0,82 \times \text{СОДпл} + \\ + 0,92 \times \text{Кат} + 0,77 \times \text{МК}$$

Для больных, получавших еще и метаболические препараты, соответственно:

$$\text{МДА} = -0,99 \times \{\text{глутатионовый комплекс}\} + 0,93 \times \text{СОДэ} + 0,85 \times \text{Кат}$$

Полученные уравнения позволяют уточнить значимость неферментативной и ферментативной составляющей в единой АОЗ клеточных мембран. Можно предположить, что на фоне только противопаразитарной терапии определенную роль играет мочевиная кислота, обладающая как про-, так и антиоксидантными свойствами. Причем, действие метаболического препарата Цитофлавина способствует статистически значимому ее снижению, и в обеспечении гомеостазиса СРО в этой группе больных это соединение не участвует. Изменяется знак факторной нагрузки для другого фермента – каталазы: при активном ЭКП в аналогичном уравнении регрессии он отрицательный, то в выражении для других исследуемых групп, прошедших курс лечения, он положительный.

Графики рассеяния изучаемых параметров после проведенного курса лечения иллюстрируют выявленные зависимости. В качестве независимых координат были выбраны те, которые статистически значимы для обеих групп больных, получавших специфическое лечение – СОД, каталаза и МДА (рисунок 19).

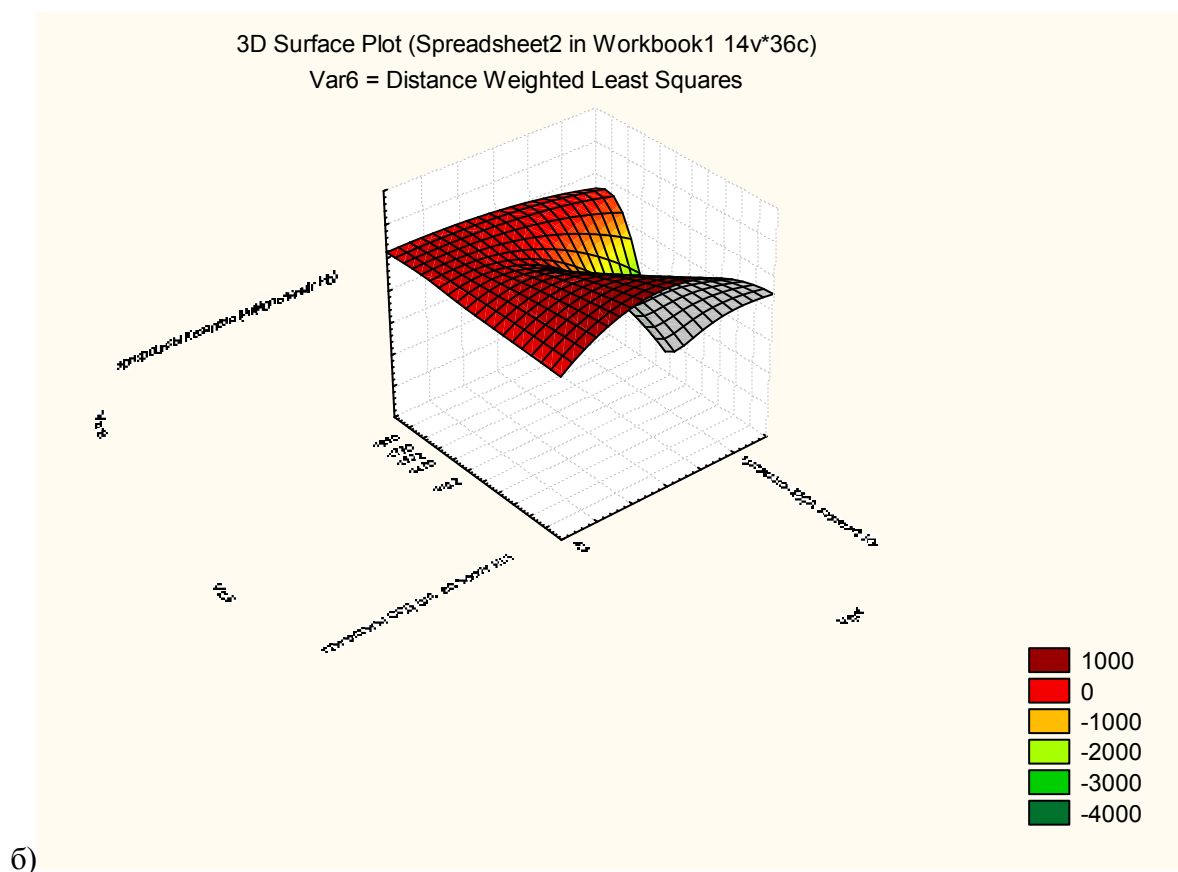
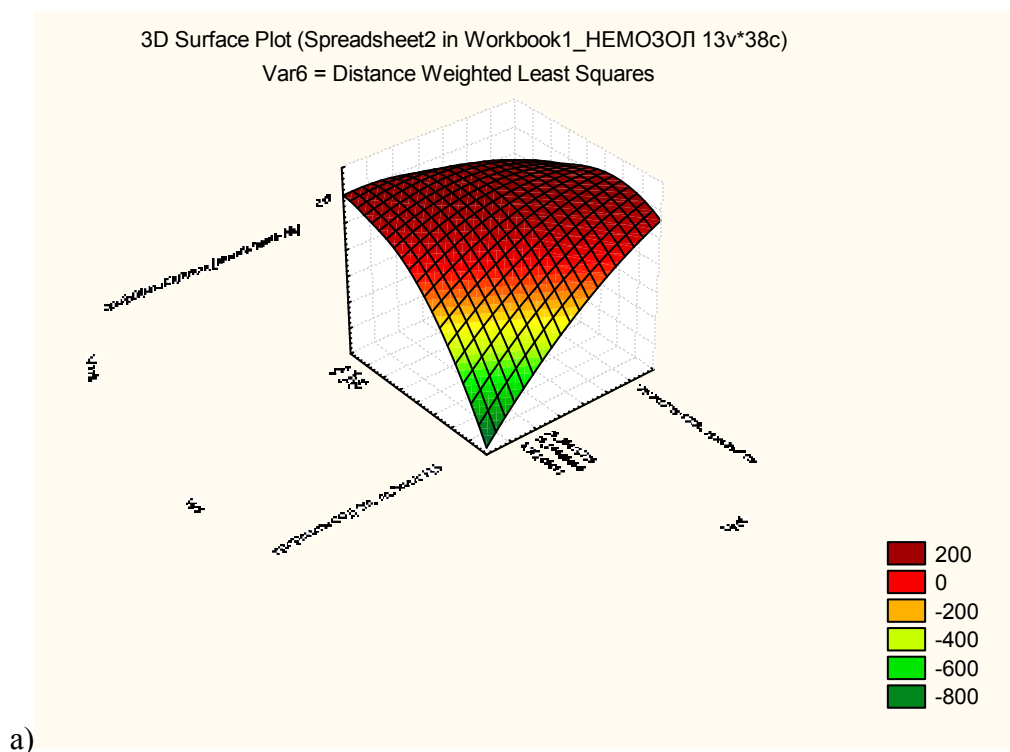


Рисунок 19 – Графики рассеяния показателей про/антиоксидантной системы в координатах {СОД, каталаза, малоновый диальдегид} у больных эхинококкозом печени, получившим курс противопаразитарной (а) и комбинированной терапии (б)

Полученные трёхмерные фигуры в обеих группах отличаются как по амплитудным значениям выбранных показателей, так и по характеру взаимообусловленности связей (наличие разного числа максимумов и минимумов). Это демонстрирует разную степень вовлеченности исследуемых компонентов в обеспечении и поддержании метаболических и свободнорадикальных процессов в организме рассматриваемых групп. Причем, у больных, получавших кроме Альбендазола еще Цитофлавин, выявлено, что при различных концентрациях МДА активность каталазы (степень ее участия как составного звена про/антиоксидантной системы) различна (рисунок 19а). В то время как в группе, находившейся только на противопаразитарной терапии, такой пластичности не наблюдается, поверхность графика рассеяния равномерна (рисунок 19б). В процессе проводимого лечения мы вправе ожидать, что у больных эхинококкозом печени жизнедеятельность паразита прекращается, и процессы непосредственного механического сдавления печени, нарушения печеночного гемо- и лимфостаза, а также образования АФК, наблюдающиеся при тканевой гипоксии, прекращаются. При этом действие продуктов метаболизма паразита на клеточные мембраны, в которых усиливаются процессы СРО липидов, снижается, что должно способствовать нормализации функционального состояния клеток.

Выражение для первого фактора, описывающего взаимосвязь показателей крови и процессов СРО для лиц, получавших только противопаразитарную терапию, имеет вид:

$$F1_{пт} = 0,71 \times \text{Лимф} + 0,99 \times \{\text{глутатионовый комплекс}\} - 0,92 \times \text{Кат} - \\ - 0,98 \times \{\text{СОДэ, СОДпл}\} - 0,78 \times \text{МК} + 0,99 \times \{\text{МДАэ, МДАпл}\}$$

А для лиц, находящихся на комплексной терапии, соответственно:

$$F1_{кт} = 0,74 \times \text{Лимф} + 0,98 \times \{\text{глутатионовый комплекс}\} - 0,83 \times \text{Кат} - \\ - 0,91 \times \text{СОДэ} + 0,98 \times \text{МДАэ}$$

Проведенный анализ взаимообусловленности процессов СРО и показателей

периферической крови показал следующее. Во-первых, из всех клеток крови зависимыми от процессов СРО, характер которых изменился под действием используемых видов терапии, оказались только лимфоциты. В то время как у больных эхинококкозом в выражении этого фактора присутствуют также эритроциты и лейкоциты (эозинофилы, моноциты). Роль последних обусловлена, скорее всего, развитием паразитарного процесса. При этом страдают не только гепатоциты, но и мембраны клеточных элементов крови, и в первую очередь, эритроцитов – клеток, непосредственно участвующих в стабилизации процессов ПОЛ. Наличие в выражении факторов лейкоцитов у лиц с первичным паразитарным процессом обусловлено ответной реакцией иммунной системы на присутствие живого гельминта. Во-вторых, выражение для фактора, описывающего взаимосвязь показателей про/антиоксидантной системы и клеток крови в группах, получавших противопаразитарную и комплексную терапию, отличается от группы больных эхинококкозом: изменяется теснота и направленность факторных нагрузок этих составляющих.

Полученные выражения являются подтверждением того, что проводимая этиотропная и патогенетическая терапия оказывает влияние на процессы ПОЛ в мембранах клеток крови. Необходимо отметить, что при наличии живого эхинококка в организме больного в выражении первого фактора присутствует в качестве составляющих больший набор клеток крови, в то время как проведенная терапия нормализует взаимоотношения в изучаемой системе, и число взаимообусловленных связей снижается. Этот факт следует рассматривать как положительное действие метаболического компонента лечения. Полученная информация важна для оценки эффективности проводимого лечения, поскольку при сравнении показателей периферической крови статистически значимых отличий по большинству параметров между рассматриваемыми группами выявлено не было (таблица 16).

Таблица 16 – Показатели периферической крови у больных первичным эхинококкозом печени и находящихся на этиотропной и метаболической терапии (медиана и [квартили 25 и 75])

Показатели	Больные эхинококкозом	Больные на этиотропной терапии	Больные на комбинированной терапии	Достоверность различий
	1	2	3	
Нб, г/л	112,00 [104,0–122,0]	121,50 [118,0–136,5]	132,00 [123,0–135,0]	$p_{1-2,3} < 0,01$; $p_{2,3} < 0,05$
Ег, $\times 10^{12}/л$	4,05 [3,80–5,00]	4,30 [4,00–5,00]	4,48 [4,00–4,60]	$p_{1-2,3} < 0,01$; $p_{2,3} > 0,05$
Цветовой показатель, отн.ед.	0,82 [0,78–0,90]	0,85 [0,80–0,95]	0,88 [0,82–0,97]	$p_{1-3} < 0,05$; $p_{2,3} > 0,05$
Тг, $\times 10^6/л$	242 [217–260]	250 [218–261]	243 [235–269,3]	$p_{1-2,3} > 0,05$; $p_{2,3} > 0,05$
L, $\times 10^9/л$	6,00 [4,80–7,20]	6,10 [4,35–7,30]	7,00 [5,00–8,60]	$p_{1-2,3} > 0,05$; $p_{2,3} > 0,05$
Эозинофилы, %	3,00 [1,00–5,00]	3,00 [2,00–5,00]	3,00 [1,00–6,00]	$p_{1-2,3} > 0,05$; $p_{2,3} > 0,05$
Нейтрофилы палочкоядерные, %	2,00 [1,00–3,00]	2,00 [1,00–5,00]	2,00 [1,00–5,00]	$p_{1-2,3} > 0,05$; $p_{2,3} > 0,05$
Нейтрофилы сегментоядерные, %	57,50 [25,00–61,00]	57,00 [22,50–63,50]	58,00 [18,00–67,00]	$p_{1-2,3} > 0,05$; $p_{2,3} > 0,05$
Лимфоциты, %	30,00 [25,00–41,00]	33,00 [26,50–37,50]	31,00 [26,00–37,00]	$p_{1-2,3} > 0,05$; $p_{2,3} > 0,05$
Моноциты, %	6,00 [4,00–8,00]	5,00 [3,50–6,00]	5,00 [4,00–6,00]	$p_{1-2,3} > 0,01$; $p_{2,3} > 0,05$
СОЭ, мм/час	27 [15–38]	22 [18–34]	24 [16–28]	$p_{1-2} < 0,05$; $p_{2,3} > 0,05$

Согласно полученным данным, на фоне паразитарного процесса ведущие показатели периферической крови соответствуют нормативам, а проводимое лечение не вносит значимых изменений от исходного уровня. Вместе с тем на фоне комбинированной терапии степень насыщенности эритроцитов гемоглобином (цветовой показатель, ЦП) значимо выше, что подчеркивает эффективность патогенетического лечения, демонстрируя восстановление функциональной активности красных клеток крови.

Известно, что заболевания, связанные с деструктивными клеточными процессами (продуктами СРО), сопровождаются изменением активности ряда ферментов, участвующих, в первую очередь, в регуляции белкового обмена. Согласно полученным данным на момент поступления у обследованных больных с давностью инвазирования до 5 лет концентрация билирубина и активность сывороточных аминотрансфераз находится на верхней границе нормативов (АсАТ) либо превышает их (АлАТ). После проведенной противопаразитарной или комбинированной терапии значения указанных показателей снижаются в обеих группах (рисунок 20).

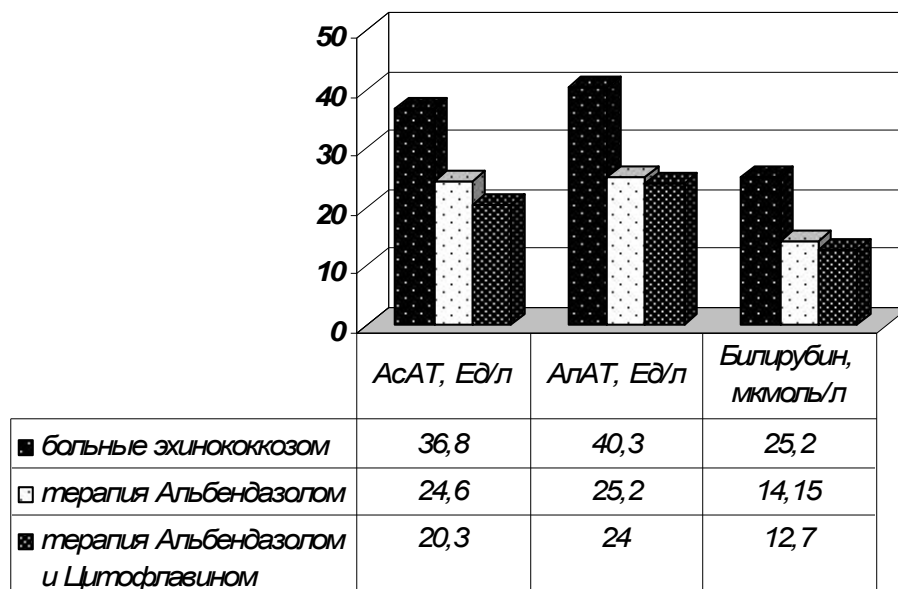


Рисунок 20 – Медианы концентрации билирубина, активности ферментов АлАТ и АсАТ у больных эхинококкозом печени до и после проведенной терапии

Вместе с тем, расчет коэффициента де Ритиса (АсАТ/АлАТ) показал, что его медиана во всех обследованных группах находится на нижней границе норматива и составляет у больных при поступлении – 0,91; в группе получивших курсовое лечение Альбендазолом – 0,97, а у пациентов, прошедших курс комбинированной терапии – 0,85. Значение этого коэффициента можно трактовать как свидетельство наличия механического повреждения гепатоцитов.

Предварительный анализ взаимозависимых связей между показателями периферической крови и активности ферментов, участвующих в белковом обмене, позволил определить ведущие координаты, с помощью которых мы получили иллюстрацию динамики влияния противопаразитарной и комбинированной терапии на обменные процессы в организме (рисунок 21).

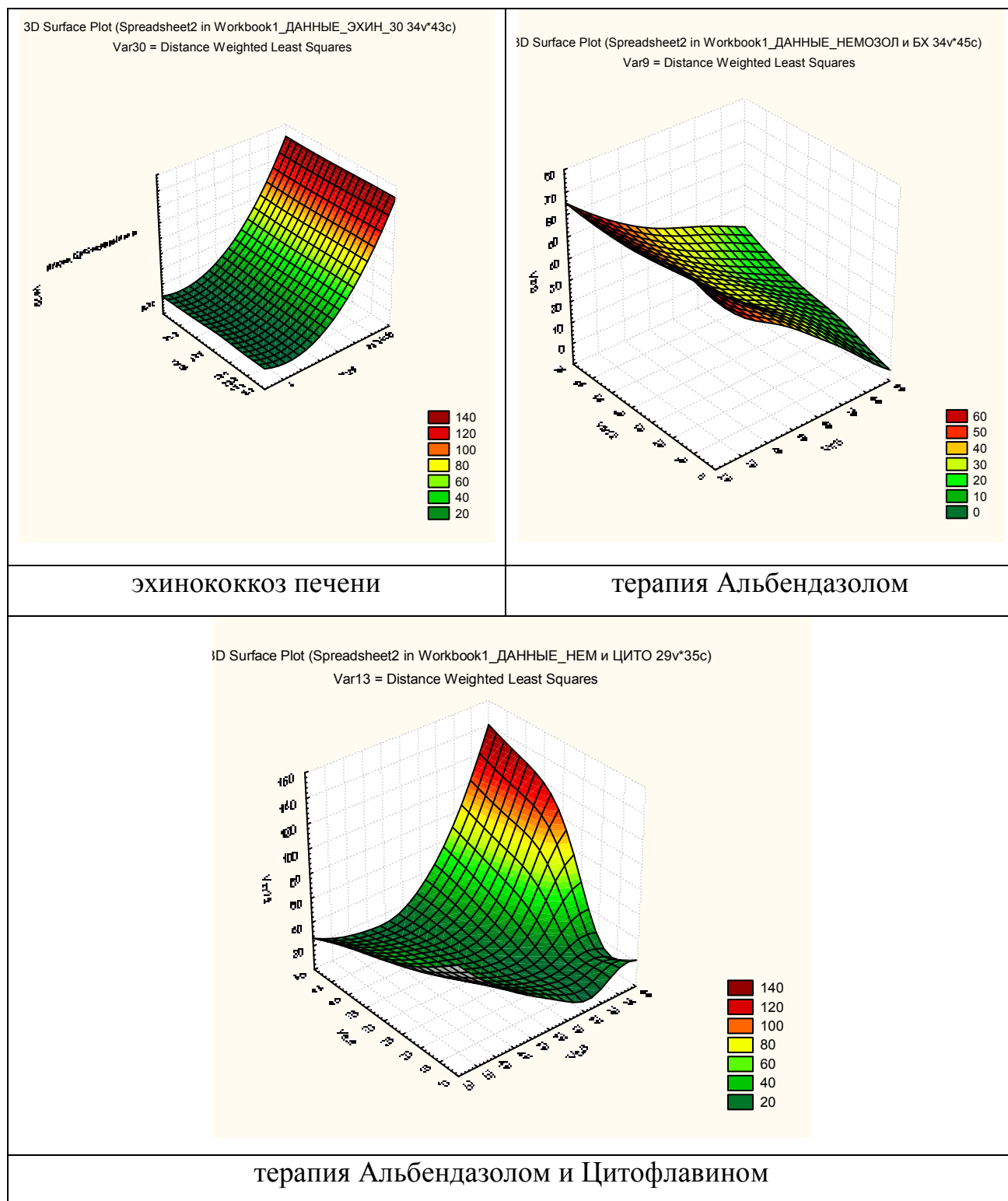


Рисунок 21 – Взаимообусловленность лейкоцитов (лимфоциты, сегментоядерные нейтрофилы) и концентрации АЛАТ у больных эхинококкозом печени и на фоне противопаразитарной и комплексной терапии (формат 3D)

Полученные уравнения регрессии устанавливают зависимость между клетками крови, участвующими в обеспечении неспецифического (нейтрофилы) и специфического (лимфоциты) иммунитета и биохимическим показателем, отражающим процессы клеточной деструкции.

Этот анализ косвенно подтверждает тот факт, что в развитии патогенеза эхинококкоза печени определенную роль играет активирование свободнорадикальных реакций, а также иммунной системы, состояние которых изменяется под действием, как базисной противогельминтной терапии, так и комбинированной, регулирующей метаболизм.

Таким образом, проведенные исследования основных показателей про/антиоксидантной системы и результаты регрессионного и факторного анализа позволяют сделать заключение относительно этиотропной и комплексной терапии больных эхинококкозом печени. После проведенного курса дегельминтизации Альбендазолом у пациентов концентрация МДА, конечного продукта ПОЛ, значимо не отличается от показателей группы больных, при этом стабилизация процессов перекисного окисления липидов осуществляется за счет возрастания активности как неферментативного, так и ферментативного звена антиоксидантной защиты. Отражением относительного восстановления функциональной активности гепатоцитов является повышенный синтез церулоплазмينا, который является антиоксидантом и, следовательно, участвует в обеспечении окислительного баланса мембранных липидов. Кроме этого, повышается активность каталазы, которая усиливает ферментативное звено системы, поскольку активность СОД остается на низком уровне. Динамику активности глутатионового комплекса в результате проведенного противопаразитарного лечения можно оценить, как реакцию, направленную на стабилизацию процессов СРО, что проявляется в повышении уровня GPO и GST в плазме на фоне нормализации активности этих ферментов в эритроцитах.

Поскольку многочисленные исследования ряда авторов [40, 60], а также проведенные нами исследования, свидетельствуют о развитии окислительного стресса у больных эхинококкозом. Это может приводить к изменению обменных

процессов и функционального состояния организма в целом и требует проведения соответствующей коррекции. Проведенное комбинированное лечение, включающее противопаразитарную и метаболическую терапию, способствует снижению интенсивности процессов перекисного окисления липидов. Это проявляется в значимом снижении концентрации малонового диальдегида, по сравнению с его уровнем у больных и лиц, получавших Альбендазол (на 30 % в плазме и 51,8 % в эритроцитах). Однако, концентрация церулоплазмينا, активность супероксиддисмутазы и ферментов глутатионового комплекса остаются на уровне, значимо ниже показателей здоровых. Результаты факторного и регрессионного анализа позволяют говорить о различном долевым участии отдельных составляющих звеньев антиоксидантной системы у больных эхинококком печени, а также лиц, прошедших курсы этиотропной и комбинированной терапии.

3.4 Динамика интегральных индексов эндогенной интоксикации у больных эхинококкозом печени

Развитие окислительного стресса у больных эхинококкозом печени, активации процессов СРО в клеточных мембранах и, как следствие этого накопление АФК, сопровождается развитием воспалительной реакции, что вызывает активацию ряда иммунопатологических защитных механизмов, как гуморальных, так и клеточных. Характер иммунного ответа, индуцированного наличием эхинококковых кист в печени, во многом определяется их морфологическими и биологическими особенностями, основанными на взаимодействии многих типов иммунокомпетентных клеток. Согласно данным литературы, у больных эхинококкозом печени выявлены характерные изменения клеточного и гуморального звеньев иммунологической защиты, которые приводят к развитию дисбаланса иммунологических показателей, нарушению нормальных соотношений клеточных субпопуляций, иммуноглобулинов, свидетельствующих о снижении резистентности организма и развитии иммунной депрессии при

паразитарной инвазии [17, 36, 42, 70, 95].

Вместе с тем, большинство исследователей отмечают, что значимых отклонений от нормативов показателей периферической крови у больных эхинококкозом не отмечается, именно этим объясняется позднее выявление этого заболевания и длительный латентный период. Так, только у каждого третьего больного эхинококкозом выявляется эозинофилия [49]. Вместе с тем, ответная реакция со стороны клеток крови белого ряда на внедрение и развитие паразита в организме ожидаема, что послужило поводом для проведенного анализа и расчета взаимоотношений различных видов лейкоцитов у данной категории больных.

Итак, ведущие показатели крови (число клеточных элементов крови, лейкоцитарная формула, показатели СОЭ) у обследованных больных находятся в пределах нормативов. Вместе с тем, согласно данным литературы и полученным нами в ходе исследования результатам, у больных эхинококкозом печени отмечается повышенный уровень продуктов перекисного окисления липидов, которые могут рассматриваться как один из повреждающих факторов клеточных мембран [54, 60, 81, 129]. Изменение фосфолипидного спектра мембран, активация реакций перекисного окисления липидов клеточных мембран вполне вероятно изменяет и функциональное состояние клеток крови и, в частности, тех, которые обеспечивают иммунитет организма больных паразитарной инфекцией. Это потребовало уточнений и привело к необходимости расчета лейкоцитарных коэффициентов, отражающих степень выраженности эндогенной интоксикации, поскольку её наличие отмечается всеми исследователями.

Рассчитывали следующие интегральные коэффициенты: индекс сдвига нейтрофилов (ИС), модифицированный индекс интоксикации (ЛИИм), реактивный ответ нейтрофилов (РОН), индекс соотношения нейтрофилов и лимфоцитов (ИСНЛ), индекс соотношения лейкоцитов и СОЭ (ИЛСОЭ), индекс соотношения лимфоцитов и эозинофилов (ИСЛЭ). Получены следующие результаты (рисунок 22).

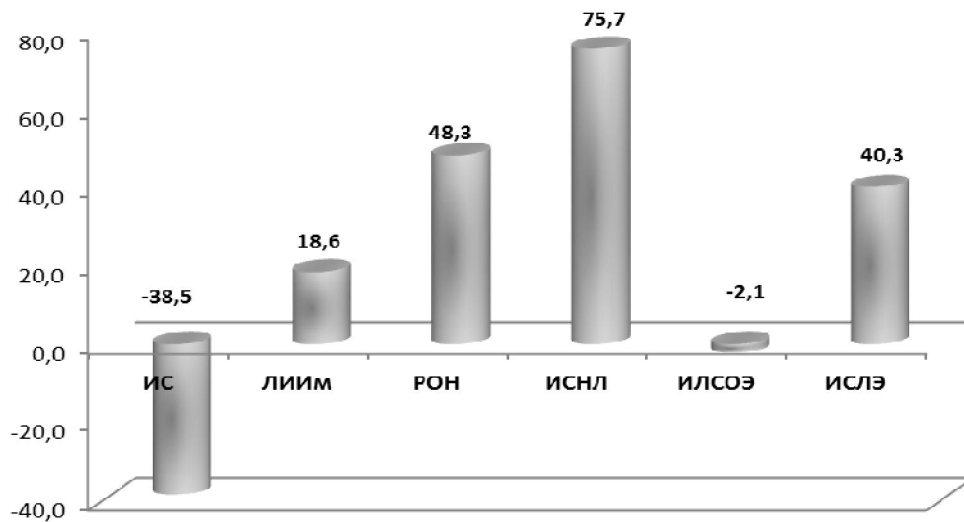


Рисунок 22 – Процентное отклонение лейкоцитарных индексов интоксикации у больных эхинококкозом печени от уровня здоровых

У больных с впервые выявленным эхинококкозом печени имеются признаки протекающего воспалительного процесса, характеристикой которого являются реактивный ответ нейтрофилов (РОН), а также индекс соотношения лимфоцитов и эозинофилов (ИСЛЭ), значения которых значительно превышают показатели здоровых. Обращает внимание высокое значение расчетного коэффициента. Кроме этого, необходимо отметить высокий уровень (на 75,7 % превышающих уровень контроля) индекса соотношения нейтрофилов и лимфоцитов (ИСНЛ), демонстрирующий повышение роли неспецифической защиты иммунной системы при данном гельминтозе. Ответ на наличие и продукцию жизнедеятельности гельминта у больных эхинококкозом печени является замедленным, о чем свидетельствует индекс соотношения лимфоцитов и эозинофилов (ИСЛЭ) (см. рисунок 22).

Был проведен сравнительный анализ лейкоцитарных индексов у лиц с первичной генерализованной формой эхинококкоза и при рецидиве заболевания (рисунок 23).

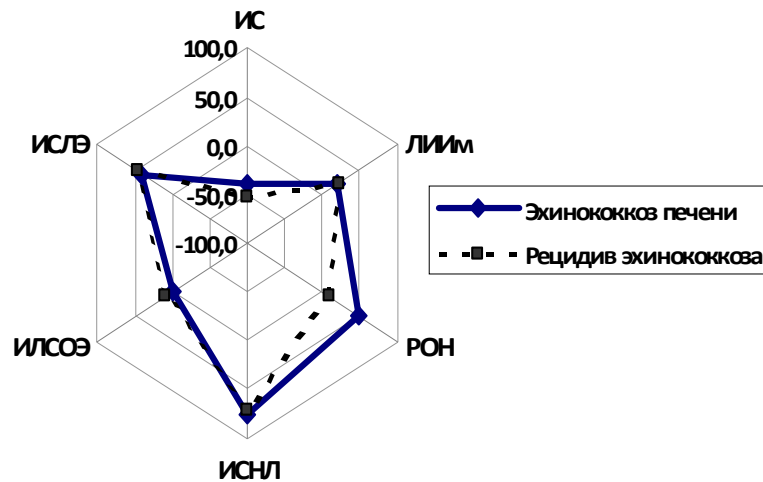
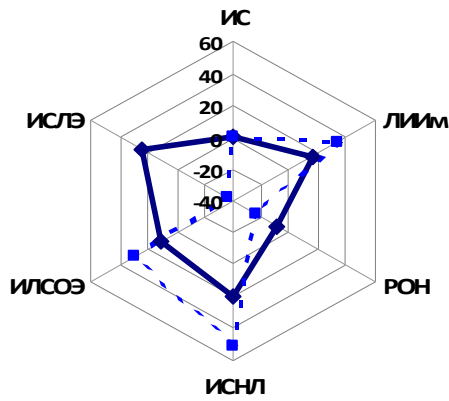


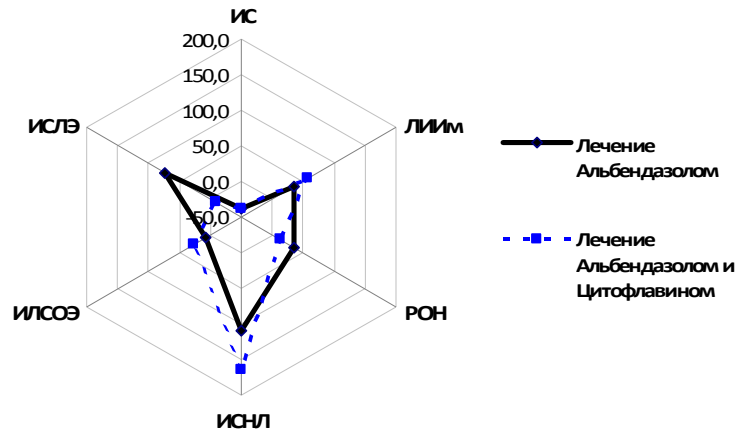
Рисунок 23 – Процентное отклонение индексов интоксикации у лиц с впервые выявленным и рецидивом эхинококкоза печени

Согласно полученным данным направленность изменений изучаемых коэффициентов в этих группах сравнения одинакова, выявлен лишь статистически значимо отличный уровень индекса РОН, свидетельствующий о том, что у больных при рецидиве эхинококкоза реактивный ответ со стороны нейтрофилов менее выражен, по сравнению с группой лиц с первичным заражением.

Проведенное противопаразитарное и комплексное лечение сопровождается изменением значений расчетных коэффициентов (см. рисунок 23). Динамика лейкоцитарных коэффициентов является отражением синтеза различных видов лейкоцитов. Согласно полученным данным, проведенное курсовое этиотропное лечение не сопровождается изменением числа циркулирующих лейкоцитов: медиана составляла $6,0 \times 10^9/\text{л}$ и $6,1 \times 10^9/\text{л}$ для больных эхинококкозом печени и лиц, получивших курс Альбендазола. Отмечается тенденция снижения доли сегментоядерных нейтрофилов и лимфоцитов. Следствием этого у пациентов, получавших курс Альбендазола, статистически значимо повышаются следующие лейкоцитарные индексы: ЛИИм, ИСНЛ и ИСЛЭ (рисунок 24а).



а) от уровня больных
эхинококкозом



б) от уровня здоровых

Рисунок 24 – Процентное отклонение лейкоцитарных коэффициентов у лиц, прошедших курс противопаразитарной и метаболической терапии

Причем, значения их превышают и показатели контроля (см. рисунок 24). Эти данные свидетельствуют о том, что проведенная этиотропная терапия значимо не снижает напряженности как в неспецифическом, так и специфическом звене лейкоцитарной защиты, что сопровождается относительно высоким долевым уровнем сегментоядерных нейтрофилов и лимфоцитов.

Комплексная терапия Альбендазолом в сочетании с Цитофлавином приводит к статистически значимому увеличению общего числа лейкоцитов в периферической крови до $7,0 \times 10^9/\text{л}$ (на 16,7 % от исходного уровня больных). У пациентов этой группы уровень индексов ЛИИм, ИСНЛ и ИЛСОЭ превышает исходный, а показатели РОН и ИСЛЭ снижены по отношению к уровню больных эхинококкозом печени (см. рисунок 24). Эти данные свидетельствуют о том, что проведенная комплексная противопаразитарная и метаболическая терапия способствует снижению реакционной способности нейтрофилов и лимфоцитов, что позволяет расценивать эту динамику как ответ на гибель гельминтов и снижение токсического действия продуктов их метаболизма. Согласно свойствам Цитофлавина, этот препарат имеет показания к применению при лейко- и

нейтропениях. Следовательно, использование Цитофлавина в терапии больных эхинококкозом направлено также на коррекцию нежелательных реакций на фоне приёма Альбендазола (как отмечалось выше, в этой группе наблюдалась лейкопения и нейтропения).

Вместе с тем, в организме этих пациентов нормализации показателей не наблюдается, уровень индексов ИСНЛ и ИСЛЭ превышает показатели здоровых, свидетельствуя о некотором напряжении в системе как неспецифической, так и специфической защиты.

Представляет интерес анализ взаимосвязи между различными видами лейкоцитов и синтетической активностью гепатоцитов в процессе проводимой терапии. С этих позиций был проведен факторный анализ реактивности лейкоцитов и активности печеночных трансфераз у больных эхинококкозом печени, учитывая их специфичность при проведении печеночных проб и оценки функциональной активности гепатоцитов (таблица 17). Этот интерес важен и тем, что уровень АлАТ, АсАТ и билирубина в этих группах соответствует нормативам. Вместе с тем, расчет коэффициента де Ритиса (АсАТ/АлАТ) свидетельствует о наличии механического повреждения клеток печени в организме представителей этих групп. Этот анализ дал ответ на вопрос о взаимосвязи состояния гепатоцитов и синтеза различных видов лейкоцитов.

Таблица 17 – Факторные нагрузки показателей лейкоцитов крови и ферментов белкового обмена у больных эхинококкозом до и после лечения

Больные эхинококкозом			Больные на Альбендазоле			Больные на Альбендазоле и Цитофлавине		
	Factor3	Factor4		Factor3	Factor4		Factor3	Factor4
L	-0,9741	-0,1574	L	-0,9845	0,0940	L	-0,5817	0,0966
палочки	-0,9720	-0,1765	палочки	-0,9813	0,1143	палочки	-0,2409	0,0051
сегменты	-0,4541	0,1169	сегменты	-0,6060	-0,5614	сегменты	-0,9255	0,1084
моноциты	-0,9700	-0,1590	моноциты	-0,9705	0,1591	моноциты	0,4057	-0,0489
эозинофилы	-0,9448	-0,1920	эозинофилы	-0,9676	0,1413	эозинофилы	0,2037	-0,1691
лимфоциты	-0,6242	-0,3314	лимфоциты	-0,7344	0,5825	лимфоциты	0,8631	-0,0414
билирубин	-0,4208	0,5323	билирубин	-0,6819	0,0038	билирубин	-0,4301	0,3891
АлАТ	-0,3989	0,8331	АлАТ	-0,6694	-0,3869	АлАТ	-0,1772	-0,8633
АсАТ	-0,2914	0,8851	АсАТ	-0,6259	-0,5229	АсАТ	-0,3173	-0,8264
Expl.Var	4,7446	2,0027	Expl.Var	6,0224	1,1451	Expl.Var	2,5214	1,6337
Prp.Totl	0,5271	0,2225	Prp.Totl	0,6691	0,1272	Prp.Totl	0,2801	0,1815

Примечание: В таблице жирным шрифтом отмечены элементы, для которых абсолютные значения факторных нагрузок $a > 0,7$.

Представленные результаты позволяют заключить, что в наблюдаемых группах пациентов зависимости уровня и вида циркулирующих лейкоцитов и активности ферментов, синтезируемых гепатоцитами, нет. Их динамика независима.

Таким образом, использование лейкоцитарных интегральных коэффициентов в качестве оценочных показателей наличия интоксикации организма больных эхинококком печени оправдано. Расчет этих индексов позволил заключить, что на фоне относительно нормальных показателей лейкоцитарной формулы у больных эхинококкозом развивается процесс воспаления, сопровождающийся эндогенной интоксикацией, не связанной с функциональной активностью клеток печени. Проведение противопаразитарной терапии сопровождается снижением выраженности эндогенной интоксикации, а подключение метаболической составляющей лечения обеспечивает более гармоничное соотношение лейкоцитов. Вместе с тем, у всех больных эхинококкозом печени, как при первичном процессе, так и после курсового этиотропного лечения, повышен индекс ИСНЛ, отражающий повышенную чувствительность быстрого реагирования на взаимодействие цепочки «паразит – хозяин».

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В структуре биогельминтозов в Российской Федерации на долю эхинококкозов приходится 1,2 %, при этом ежегодно регистрируется свыше 500 новых случаев. За 25-летний период заболеваемость эхинококкозами возросла в 3 раза (с 0,1 в 1991 году до 0,3 на 100 тыс. населения в 2016 году) [37, 80], с расширением географических границ болезни [9, 57, 64, 67, 80, 89, 98, 100, 128].

Проведенный анализ клинико-эпидемиологических данных по Красноярскому краю за последние 20 лет показал рост заболеваемости эхинококкозом от 0,02 до 0,69 на 100 тыс. населения. За последнее десятилетие показатель заболеваемости на 100 тыс. населения варьировал от 0,48 в 2009 году до 0,17 в 2017 году, среднегодовое значение за 5 последних лет составил 0,5. Высокий риск возникновения заболеваний эхинококкозами регистрировался в северных территориях края (29 %), причиной заражения послужило занятие охотой и контакт с охотничьими собаками. В ходе исследований было установлено, что частота встречаемости этого фактора максимальная как среди жителей сельской местности, так и горожан, суммарно составляя 89,85 %, на втором месте – сбор лесных даров (9,42 %), что может быть связано с вероятностью контакта с продуктами жизнедеятельности домашних животных, а также выделка шкур диких животных, северных оленей.

Проведенный в ходе исследований анализ клинических симптомов у больных эхинококкозом печени с использованием балльной оценки позволил выявить степень выраженности основных составляющих синдромов: астенического, общетоксического, болевого и синдрома холестаза, что позволило выявить зависимость клинических проявлений заболевания от длительности инвазирования. Установлено, что у больных эхинококкозом печени при длительном инвазировании эхинококком отмечается полиморфизм клинических симптомов в зависимости от длительности патологического процесса. Согласно полученным данным, в наиболее неблагоприятном положении по степени выраженности клинических проявлений эхинококкоза печени находятся больные

с давностью патологического процесса 9 лет и выше. В этой группе астенический симптомокомплекс выявлялся у всех пациентов; лихорадочная реакция, как проявление общеинфекционного синдрома, значительно чаще регистрировалась у пациентов с предполагаемым инвазированием более 9 лет ($41,5 \pm 3,5$ %), а также синдром холестаза (кожный зуд, желтуха, темный цвет мочи) отмечался значительно чаще, чем в других группах с более коротким сроком инвазирования.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что при длительном течении заболевания у больных эхинококкозом печени изменяется метаболическая и синтетическая функция гепатоцитов, что может служить фактором, способствующим более выраженным клиническим проявлениям патологического процесса, что и наблюдается при проведенном анализе.

Сложившаяся тенденция обусловлена рядом факторов, к которым, прежде всего, следует отнести рост миграционного процесса населения, ухудшение санитарно-эпидемиологической ситуации, в первую очередь, в регионах, эндемичных по эхинококкозу, и прекращение диспансеризации населения, в том числе в группах риска [7, 31, 37, 66, 88, 89, 98].

Интерес к эхинококкозу обусловлен не только увеличением числа больных, но и тем, что последний вызывает глубокие функциональные изменения в печени, приводящие к местным и общим осложнениям, связанным с недостаточностью её функции, что влечет за собой нарушения жизнедеятельности организма в целом [14, 30, 92, 97, 100, 106, 124].

Взаимоотношения в системе «паразит-хозяин» сопровождаются нарушением обмена веществ. Ткани, пораженные воспалением, образуют повышенное количество супероксидного радикала (O_2) и оксида азота (NO), приводящих к активированию свободнорадикальных реакций. Этот процесс рассматривается как универсальный механизм повреждения клетки, приводящий к нарушению обмена белков и липидов в структуре клеточных мембран [1, 12, 18, 33]. Данные доступной литературы о характере свободнорадикального окисления у больных эхинококкозом являются малочисленными [40, 54, 81], сведения о роли и доле участия отдельных составляющих звеньев (неферментативного и

ферментативного) антиоксидантной системы в поддержании окислительного баланса у этой категории больных отсутствуют. Вместе с тем, исследователи отмечают изменение фосфолипидного спектра мембран клеток, что позволяет предположить наличие дисфункциональных нарушений в ферментативной активности клеток и про/антиоксидантной системы в целом.

В связи с этим в данном исследовании была поставлена цель: выявить роль про- и антиоксидантных процессов в развитии эндогенной интоксикации и разработать рекомендации по проведению комплексной патогенетической терапии при эхинококкозах.

В ходе исследований было установлено, что у больных эхинококкозом печени активированы процессы свободно-радикального окисления липидов, что сопровождается повышением продуктов перекисного окисления липидов и снижением общей активности антиоксидантной системы. Нарушение процессов ПОЛ сопровождается накоплением высокотоксичных для клеток метаболитов: у больных эхинококкозом печени концентрация *малонового диальдегида* (МДА) как в плазме крови, так и в мембранах эритроцитов, превышает уровень здоровых в 2,4 раза и 4 раза, соответственно. Продукты липидной пероксидации играют важную роль в прогрессировании патологического процесса, оказывая повреждающее действие на мембраны клеток органов, омываемых кровью с повышенной концентрацией супероксидного радикала и оксида азота.

Поскольку процессы ПОЛ контролируются единой антиоксидантной системой, то встает вопрос о её активности у больных эхинококкозом печени. Был проведен анализ ведущих параметров, определяющих антиоксидантную защиту, как неферментативную, так и ферментативную.

Неферментативная АОЗ оценивалась по концентрации двух веществ: церулоплазмина и мочевой кислоты. Концентрация церулоплазмина у больных эхинококкозом печени статистически значимо ниже, по сравнению со здоровыми на 39,05 %, в то время как концентрация другого низкомолекулярного антиоксиданта плазмы – мочевой кислоты – превышает показатели контроля на 52,2 %. Принято считать, что высокая концентрация мочевой кислоты, с одной

стороны, может свидетельствовать о повышенном уровне общей антиоксидантной способности сыворотки крови, а с другой стороны, при определенных условиях она может усиливать окислительное повреждение клеточных мембран. Двойное действие мочевой кислоты на процессы ПОЛ отмечают многие авторы, и этот процесс в печати широко обсуждается. Следовательно, высокая концентрация мочевой кислоты может оказывать дополнительное повреждающее действие на мембраны клеток.

Ферментативная АОЗ клеточных мембран от повреждающего действия продуктов ПОЛ характеризуется высокой специфичностью действия, а также клеточной и органной локализацией, и их активность находится под генетическим контролем. Основными ферментативными системами защиты от процессов ПОЛ являются: супероксиддисмутаза (СОД), глутатионовый комплекс, а также каталаза и пероксидаза. Активность этих систем у больных эхинококкозом печени отличается от показателей здоровых. Согласно полученным данным, у больных эхинококкозом печени активность СОД как в плазме, так и в эритроцитах, ниже уровня здоровых, соответственно, на 20,41 % и 31,25 %. Низкая активность антиоксидантных ферментов, и в т. ч. СОД, может быть связана и с токсическим действием МДА на молекулу этого фермента, приводя ее структуру к модификации, либо ингибированием её активными формами кислорода по принципу обратной связи [101]. Важным компонентом защиты организма от АФК являются каталаза и пероксидаза, первая из них эффективно функционирует при малых концентрациях перекисей, вторая – при высоких. Каталаза расщепляет перекись водорода, до которой дисмутирует супероксидный радикал, до молекул воды и молекулярного кислорода, и является синергистом СОД. У человека высокое содержание каталазы обнаружено в эритроцитах. Ее активность в эритроцитах больных эхинококкозом печени снижена относительно уровня здоровых на 21,78 %.

Таким образом, проведенные исследования состояния про/антиоксидантной системы у больных эхинококкозом печени позволили оценить роль исследуемой системы в патогенезе заболевания. Итак, патологическое воздействие эхинококка

обусловлено механическим и сенсibiliзирующим факторами.

Сдавление печени эхинококковыми кистами, в которых происходит развитие паразита. Эхинококковая киста растёт медленно в течение ряда лет, отодвигая ткани пораженного органа, и в них постепенно развиваются дистрофические изменения, склероз стромы и атрофия паренхимы. Наличие деформаций (сдавление) приводит к нарушению жизнедеятельности гепатоцитов, изменению их метаболической активности. При длительном течении болезни может происходить нагноение и разрыв эхинококковых кист с тяжелыми последствиями вблизи фиброзной капсулы. Эти морфологические изменения могут приводить к мощным отрицательным воздействиям паразита на печень. Происходящие в ткани печени выраженные структурные изменения в виде атрофии гепатоцитов, их гидропической дистрофии, цитолиза, то есть ускоренного развития апоптоза, уменьшения массы печёночной паренхимы, вероятно, влекут за собой нарушение функции гепатоцитов. Этот процесс сопровождается активацией реакций свободно-радикального окисления [54].

Продукты жизнедеятельности гельминта, попадая в кровь, оказывают деструктивное влияние на клеточные мембраны органов, создавая среду, также способствующую активации процессов свободно-радикального окисления, накоплению продуктов перекисного окисления липидов и, соответственно, приводящие к повышению активности составляющих звеньев антиоксидантной системы. Однако, нарушение баланса между повышенным уровнем продуктов ПОЛ и недостаточной активностью антиоксидантной системы можно рассматривать как фактор эндогенной интоксикации при данном гельминтозе. Следовательно, можно заключить, что одним из центральных звеньев патохимических нарушений при эхинококковой кисте является некомпенсированное нарастание процессов ПОЛ с последующим нарушением липидного состава биомембран, изменением активности ключевых ферментов, путей метаболизма и угнетением ферментных систем, ответственных за процессы нормального функционирования клеток. Подтверждением полученных нами данных служат исследования фосфолипидного спектра эритроцитов у этих

больных, свидетельствующие о наличии воспалительного процесса и повышении доли лизофосфатидилхолинов, но при этом о снижении доли фосфатидилсеринов, фосфатидилэтаноламинов и кардиолипинов в эритроцитарных мембранах, что может приводить к серьезным нарушениям функциональной активности клеток [81].

При внедрении и развитии паразита в организме человека происходит *активация иммунной системы*, направленная на защиту от чужеродного биологического объекта, что сопровождается миграцией лейкоцитов в очаг воспаления, повышением фагоцитарной активности, изменением в лейкоцитарной формуле (эозинофилёз, нейтрофилёз, лимфоцитоз) [102, 111, 116]. Кроме этого, у больных эхинококкозом отмечается повышение концентрации ИЛ-6 и ИЛ-8, а также концентрации оксида азота [54]. При этом авторами отмечается дисбаланс иммунологических показателей, количественные и функциональные изменения лимфоцитов периферической крови. Это свидетельствует о снижении резистентности организма, развитии иммунной недостаточности вследствие способности гельминта длительное время сохраняться в организме из-за наличия у него сильных иммуносупрессивных свойств и антигенов, общих с антигенами хозяина.

В ходе наших исследований были получены данные, свидетельствующие об изменении соотношения отдельных видов лейкоцитов у больных эхинококкозом печени при соответствии их уровню нормативов. Проведенный факторный анализ позволил определить зависимые от паразитарного процесса клетки крови белого ряда – это сегментоядерные нейтрофилы и лимфоциты, т. е. клетки, участвующие в обеспечении и реализации неспецифической и специфической иммунной защиты.

В зависимости от распространенности и активности протекающего процесса, появляются *признаки эндогенной интоксикации*, изменение синтетической функции гепатоцитов и функционального состояния различных звеньев про/антиоксидантной системы. В условиях оксидантного стресса или усиленного образования активных форм кислорода (в результате фагоцитоза)

может происходить нарушение функционирования ферментов антиоксидантной системы и, как следствие, возникновение и накопление окислительных повреждений, что сопровождается ряд физиологических и патофизиологических феноменов – таких, как воспаление, реперфузное поражение тканей, канцерогенез, апоптоз [5, 12, 22, 32, 56].

Возникает так называемый порочный круг, провоцирующий накопление продуктов СРО, приводящий к нарушению обмена белков и липидов в структуре клеточных мембран не только гепатоцитов и клеток крови, но и метаболизма в целом, что указывает на важную роль окислительных процессов в патогенезе эхинококкоза (рисунок 25).

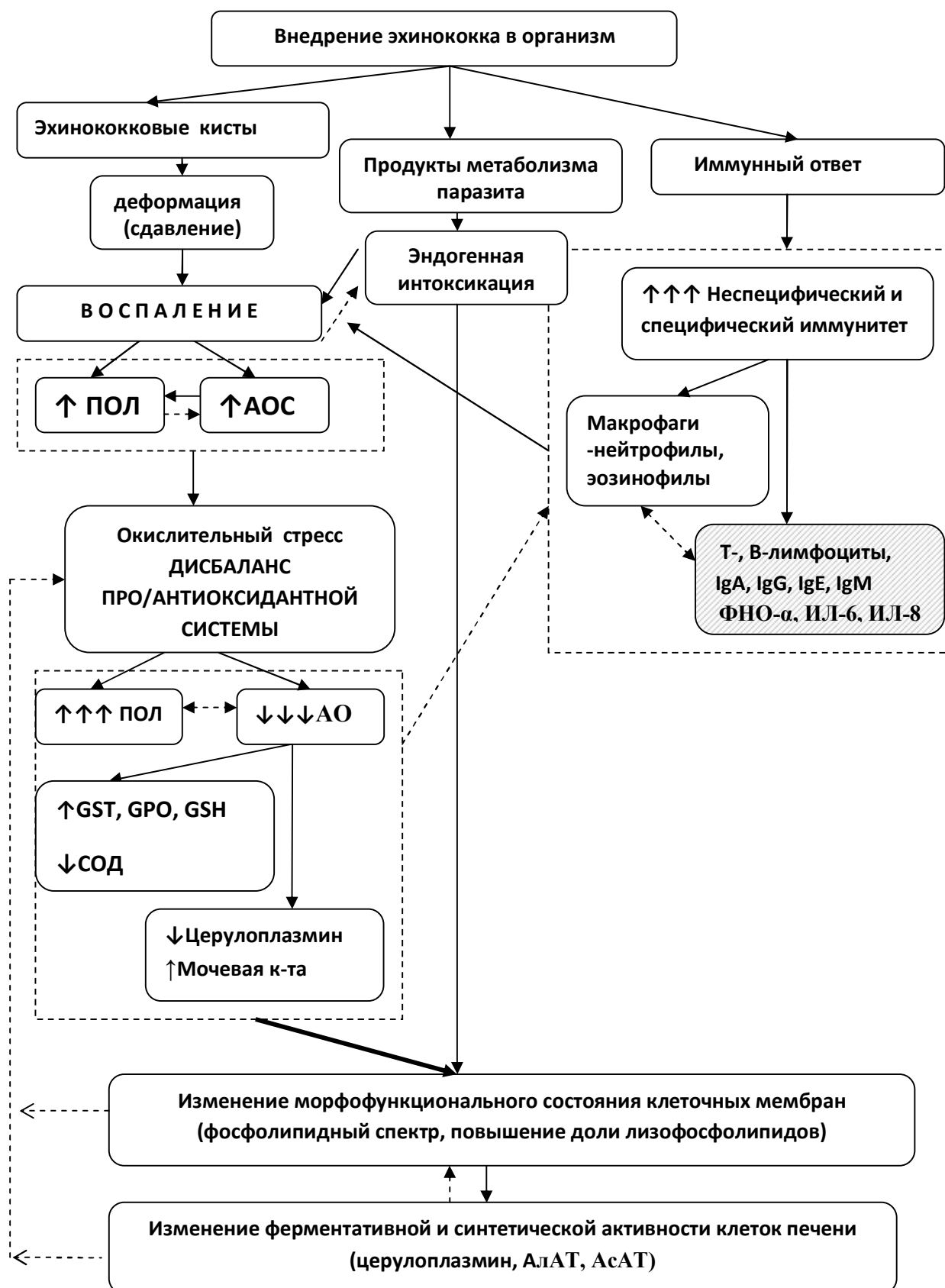


Рисунок 25 – Патогенетическая концепция активации процессов свободно-радикального окисления липидов у больных эхинококкозом

Как показали результаты факторного анализа, все перечисленные составляющие являются самостоятельными патогенетическими факторами эхинококкоза печени, хотя и опосредованно влияют на степень выраженности воспалительного процесса, протекающего в организме больных.

Использование курсовой этиотропной терапии с помощью препарата Альбендозола у больных эхинококкозом печени снижает степень деструктивных изменений гепатоцитов за счет уменьшения размеров или ликвидации эхинококковых кист, снижения токсического действия продуктов метаболизма паразита. Однако, восстановление баланса в изучаемой про/антиоксидантной системе не наблюдается.

После проведенного курса дегельминтизации Альбендазолом у пациентов концентрация МДА – конечного продукта ПОЛ – значимо не отличается от показателей группы больных с первично выявленным эхинококкозом. Однако, при этом отмечается повышение активности антиоксидантной системы, как ферментативного, так и неферментативного звена. Отражением относительного восстановления функциональной активности гепатоцитов является повышенный синтез церулоплазмينا, который является антиоксидантом и, следовательно, участвует в обеспечении окислительного баланса мембранных липидов. Кроме этого, повышается активность каталазы, которая усиливает ферментативное звено системы, поскольку активность СОД остается на низком уровне. Динамику активности глутатионового комплекса в результате проведенного противопаразитарного лечения можно оценить, как реакцию, направленную на стабилизацию процессов СРО, что проявляется в повышении уровня глутатионпероксидазы в плазме.

Многочисленные исследования ряда авторов [40, 60], а также проведенные нами исследования, свидетельствуют о развитии метаболического окислительного стресса у больных эхинококкозом. Это может приводить к изменению обменных процессов и функционального состояния организма в целом и требует проведения соответствующей коррекции в виде использования препаратов, нормализующих метаболизм и обладающих антиоксидантным действием.

При проведении комплексной терапии, сочетающей курсовое противопаразитарное лечение Альбендазолом и метаболический препарат Цитофлавин, у пациентов отмечена более выраженная динамика изучаемых показателей ПОЛ. Установлено, что комбинированная терапия способствует снижению интенсивности процессов перекисного окисления липидов. Это проявляется в значимом снижении концентрации малонового диальдегида, по сравнению с его уровнем у больных и лиц, получавших только Альбендазол (на 30 % в плазме и 51,8 % в эритроцитах). Однако, концентрация церулоплазмина, активность супероксиддисмутазы и ферментов глутатионового комплекса остаются на уровне, значимо ниже показателей здоровых. Результаты проведенного факторного анализа и полученные уравнения регрессии являются подтверждением взаимообусловленности составляющих про/антиоксидантной системы, обеспечивающей стабильность процессов ПОЛ, теснота и направленность которых изменяется, в зависимости от состояния организма и проводимой терапии, тем самым демонстрируется пластичность составляющих компонентов изучаемой системы.

Полученные в результате исследований новые данные о состоянии про/антиоксидантной системы организма расширяют представления о патогенезе заболевания, открывают перспективы для разработки более совершенных способов лечения эхинококкоза печени.

Результаты проведенных исследований являются основанием для рекомендации использования в качестве одного из факторов патогенетической терапии при эхинококкозе печени антиоксидантов с целью коррекции метаболических изменений, возникающих при данном заболевании.

ВЫВОДЫ

1. Распространенность эхинококкоза среди населения Красноярского края находится на верхней границе среднестатистических показателей по России, с высокой частотой выявления на территориях с развитым медицинским обслуживанием и средним риском возникновения заболевания в северных районах края (29 %) с преобладанием сельского населения (67,8 %). Ведущим фактором инвазирования эхинококкозом является контакт с собаками (89,85 %) и сбор лесных даров (9,42 %).

2. Для больных эхинококкозом печени характерным является полиморфизм клинических симптомов в зависимости от длительности патологического процесса: астенический симптомокомплекс (снижение работоспособности, быстрая утомляемость) выявлялся у всех пациентов с давностью более 9 лет и в $(42,86 \pm 6,21) \%$; $(53,57 \pm 2,36) \%$ при временном интервале до 5 лет ($p < 0,05$);. Лихорадочная реакция, как проявление общеинфекционного синдрома, значительно чаще регистрировалась у пациентов с предполагаемым инвазированием более 9 лет $(41,5 \pm 3,5) \%$, что статистически значимо выше указанного показателя у пациентов с течением болезни до 5 лет ($p < 0,01$). Синдром холестаза в виде только кожного зуда наблюдался в $(7,14 \pm 0,84) \%$ у больных с давностью заболевания до 5 лет, но при длительности инвазирования 9 лет и более полиморфизм симптомов (кожный зуд, желтуха, темный цвет мочи) отмечался значительно чаще и соответствовал $(23,72 \pm 1,09) \%$, $(12,7 \pm 0,68) \%$, $(52,54 \pm 3,56) \%$.

3. У больных эхинококкозом печени отмечена активация процессов перекисного окисления липидов: концентрация малонового диальдегида в мембранах эритроцитов и плазме крови превышает уровень здоровых в 4 и 2,4 раза ($p < 0,001$) на фоне снижения общей активности антиоксидантной системы, что проявляется уменьшением концентрации церулоплазмина на 39,05 % ($p < 0,05$), снижением активности ключевых ферментов – супероксиддисмутазы в эритроцитах (на 31,25 %, $p < 0,01$) и в плазме (на 20,4 %, $p < 0,01$).

$p < 0,01$) и каталазы в эритроцитах (на 21,2 %, $p < 0,01$) при повышенной активности ферментов глутатионового звена.

4. Противопаразитарная терапия Альбендазолом у больных эхинококкозом печени приводит к изменению функциональной активности гепатоцитов и определенной динамике свободно-радикальных процессов: увеличивается синтез церулоплазмينا (на 23,1 %, $p < 0,05$), повышается активность каталазы (на 92,2 %, $p < 0,01$), но остается на низком уровне активность ферментов глутатионового комплекса и супероксиддисмутазы.

5. Комплексная курсовая терапия Альбендазолом и Цитофлавином у пациентов с эхинококкозом печени сопровождается относительной стабилизацией процессов перекисного окисления липидов: концентрация малонового альдегида снижается на 52,6 % ($p < 0,01$) относительно лиц с впервые выявленным паразитарным процессом, значимым повышением активности каталазы, но неизменно низкой активностью ферментов глутатионового комплекса и супероксиддисмутазы.

6. Первичный эхинококкоз сопровождается эндогенной интоксикацией, приводящей к активации неспецифической и специфической иммунной защиты, о чём свидетельствует высокий уровень ряда лейкоцитарных индексов (ИСНЛ – соотношение сегментоядерных нейтрофилов и лимфоцитов – на 75,7 % ($p < 0,01$) и ИСНЭ – соотношение лимфоцитов и эозинофилов – на 40,3 % ($p < 0,01$) относительно контроля). Проведение этиотропной терапии сопровождается снижением выраженности эндогенной интоксикации, а подключение метаболической составляющей лечения обеспечивает оптимальное соотношение различных видов лейкоцитов.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Анализ клинической симптоматики эхинококкоза печени и расчет интегративного индекса клинических симптомов более эффективен при использовании балльной оценки степени выраженности патологического процесса, что позволяет объективно оценить клиническое течение и тяжесть заболевания в зависимости от длительности инвазирования.

2. В практической работе врачей-инфекционистов при лабораторном обследовании пациентов с эхинококкозом печени целесообразно проводить расчет лейкоцитарных индексов эндогенной интоксикации, наиболее чувствительными из которых являются повышение ИСНЛ (соотношение сегментоядерных нейтрофилов и лимфоцитов) и ИСНЭ (соотношение лимфоцитов и эозинофилов), что даст возможность выявить наличие эндогенной интоксикации.

3. Представляется перспективным и патогенетически обоснованным метод терапии, основанный на включении в противопаразитарную схему лечения больных эхинококкозом метаболического корректора (препарата Цитофлавин) при проведении третьего курса лечения. Введение метаболического корректора направлено на стабилизацию процессов перекисного окисления липидов, а также коррекцию нежелательных реакций (нейтропения, повышение активности трансаминаз) при длительном приеме Альбендазола, что позволит повысить эффективность лечения больных эхинококкозом и может быть рекомендовано для включения в медицинскую практику.

4. При осуществлении диспансерного наблюдения целесообразно усилить контроль за «группой риска» инвазирования эхинококкозом: охотники, собаководы в виде ежегодного обследования (проведение флюорографического исследования органов грудной клетки и ультразвуковой диагностики органов брюшной полости).

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АлАТ	аланинаминотрасфeрpаза
АсАТ	аспартатаминотpансфeрpаза
АОС	антиоксидантная система
АФК	активные формы кислорода
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
ИФА	иммуноферментный анализ
ИЛСОЭ	индекс соотношения лейкоцитов и СОЭ
ИСЛЭ	индекс соотношения лимфоцитов и эозинофилов
ИСНЛ	индекс соотношения нейтрофилов и лимфоцитов
ИС	индекс сдвига нейтрофилов
ЛИИм	модифицированный индекс интоксикации (В.К. Островский)
МСКТ	мультиспиральная компьютерная томография
МРТ	магниторезонансная томография
МДА	малоновый диальдегид
МК	мочевая кислота
ПНЖК	полиненасыщенные жирные кислоты
ПОЛ	перекисное окисление липидов
РОН	индекс реактивного ответа нейтрофилов (Т.Ш. Хабиров)
СОД	супероксиддисмутаза
СОЭ	скорость оседания эритроцитов
СРО	свободнорадикальное окисление
УЗИ	ультразвуковая диагностика
ЦП	церулоплазмин
Нб	гемоглобин
GPO	глутатионпероксидаза
GSH	восстановленный глутатин
GST	глутатионтрансфeрpаза
L	лейкоциты

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абатуров, О. Э. Эндогенные оксиданты и антиоксидантная система человеческого организма / О. Э. Абатуров, О. П. Волосовец, Е. И. Юлиш // Здоровье ребенка. – 2014. – № 8. – С. 88–93.
2. Абдуллаев, А. М. Психологические аспекты при выборе активной или выжидательной тактики лечения эхинококкоза печени при малых размерах кист / А. М. Абдуллаев, Р. А. Койчуев, И. Г. Ахмедов // Казанский медицинский журнал. – 2015. – Т. 96, № 2. – С. 144–149.
3. Абдуллаев, А. М. Сравнительная оценка качества жизни пациентов при активных и выжидательных тактиках лечения эхинококкоза печени при малых размерах кист / А. М. Абдуллаев, Р. А. Койчуев, И. Г. Ахмедов // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2015. – № 1. – С. 101–102.
4. Абрамович, М. Л. Новый подход к оценке эффективности и безопасности лекарственных средств при проведении клинических исследований у инфекционных больных / М. Л. Абрамович, А. А. Плоскирева // Архив внутренней медицины. – 2015. – № 2. – С. 15–19.
5. Активность эндогенной системы антиоксидантной защиты в процессе жизнедеятельности организма / М. А. Луцкий [и др.] // Успехи современного естествознания. – 2014. – № 12-1. – С. 20–23.
6. Актуальные аспекты лабораторной диагностики паразитарных болезней / Н. В. Головченко [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. – 2017. – № 5. – С. 49–55.
7. Актуальные биогельминтозы Юга России / Н. Ю. Пшеничная [и др.] // Проблемы современной медицины: актуальные вопросы : сб. науч. тр. по итогам междунар. науч.-практ. конф. – Красноярск, 2015. – Вып. II. – С. 49–52
8. Аловская, А. А. Роль фосфолипазы A[2] и эпоксигеназы в ингибировании респираторного взрыва нейтрофилов низкоинтенсивным электромагнитным излучением крайне высокой частоты / А. А. Аловская, А. Г. Габдулхакова, В. Г. Сафронова // Биофизика. – 2001. – Т. 46, № 2. – С. 291–297.

9. Альвеолярный эхинококкоз в европейской части России / Н. И. Тумольская [и др.] // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. – 2013. – № 2. – С. 36–37.
10. Андреянов, О. Н. Альвеолярный эхинококкоз у промысловых животных в Рязанской области / О. Н. Андреянов // Российский паразитологический журнал. – 2011. – № 3. – С. 7–11.
11. Антиоксидантная система как показатель оценки состояния и прогнозирования здоровья населения / Р. С. Рахманов [и др.] // Гигиена и санитария. – 2014. – № 6. – С. 91–94.
12. Антиоксидантные факторы организма как система естественной профилактики стрессорных повреждений // Физиология адаптационных процессов / Ф. З. Меерсон [и др.]. – М. : Наука, 1986. – С. 607–619.
13. Артюхов, В. Г. Олигомерные белки: структурно – функциональные модификации и роль субъединичных контактов / В. Г. Артюхов, О. В. Башарина, В. А. Вашанов. – Воронеж : ВГУ, 1997. – 264 с.
14. Ахмедов, Р. М. Роль комплексной диагностики в эффективности лечения эхинококкоза печени / Р. М. Ахмедов, Р. И. Исроидов, Б. Б. Муаззамов // Вестник Уральской медицинской академии наук. – 2011. – № 1. – С. 24–25.
15. Ахохова, А. В. Состояние прооксидантной и антиоксидантной системы крови у больных рожей : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.10 / Ахохова Азис Владимировна. – Ростов н/Д., 2008. – 23 с.
16. Бабакулов, К. К. Химиопрофилактика рецидива эхинококкоза / К. К. Бабакулов, М. Ж. Алиев, А. К. Каниетов // Вестник КГМА им. И.К. Ахунбаева. – 2014. – № 4. – С. 162–164.
17. Банзаракшеев, В. Г. Лейкоцитарные индексы как способ оценки эндогенной интоксикации организма / В. Г. Банзаракшеев // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2010. – № 3. – С. 390–391.
18. Барабой, В. А. Механизмы стресса и перекисное окисление липидов / В. А. Барабой // Успехи современной биологии. – 1991. – № 6. – С. 923–931.

19. Бинги, В. Н. Стохастический резонанс магнитосом, закрепленных в цитоскелете / В. Н. Бинги, Д. С. Чернавский // Биофизика. – 2005. – Т. 50, № 4. – С. 684–688.
20. Биохимические основы патологических процессов : учеб. пособие для студентов мед. вузов / под ред. Е. С. Северина. – М. : Медицина, 2000. – 302 с.
21. Блохин, Д. Ю. Программированная гибель клеток в механизмах циторедуктивной терапии опухолевых заболеваний / Д. Ю. Блохин // Патогенез. – 2004. – № 1. – С. 54–60.
22. Болдырев, А. А. Дискриминация между апоптозом и некрозом нейронов под влиянием окислительного стресса / А. А. Болдырев // Биохимия. – 2000. – № 7. – С. 981–990.
23. Буткевич, А. Ц. Эхинококкоз поджелудочной железы / А. Ц. Буткевич, С. Н. Богданов, Ю. С. Задоян // Анналы хирургической гепатологии. – 2016. – № 1. – С. 86–88.
24. Волыхина, В. Е. Супероксиддисмутазы: структура и свойства / В. Е. Волыхина, Е. В. Шафрановская // Вестник Витебского государственного медицинского университета. – 2009. – Т. 8, № 4. – С. 1–18.
25. Василевич, Ф. И. Паразитарные зоонозы / Ф. И. Василевич, В. Н. Шевкопляс // Ветеринария Кубани. – 2102. – № 3. – С. 5–11.
26. Васильева-Линецкая, Л. Я. Влияние лечебных физических факторов на оксидантную и антиоксидантную системы (лекция) / Л. Я. Васильева-Линецкая // Journal of Health Sciences. – 2013. – № 3. – С. 48–66.
27. Введение в биомембранологию : учеб. пособие для биол. спец. ун-тов / под ред. А. А. Болдырева. – М. : Изд-во МГУ, 1990. – 206 с.
28. Введение в молекулярную медицину / под ред. М. А. Пальцева. – М. : Медицина, 2004. – 496 с.
29. Велиева, Т. А. Проблемы диагностики и лечения эхинококкоза / Т. А. Велиева // Science Rise. – 2015. – № 5. – С. 8–11.
30. Ветшев, П. С. Эхинококкоз: основы диагностики и роль миниинвазивных технологий (обзор литературы) / П. С. Ветшев, Г. Х. Мусаев,

- А. С. Фатьянова // *Анналы хирургической гепатологии*. – 2015. – № 3. – С. 47–53.
31. Ветшев, П. С. Эхинококкоз: современное состояние проблемы / П. С. Ветшев, Г. Х. Мусаев, С. В. Бруслик // *Украинский журнал хирургии*. – 2013. – № 3. – С. 196–201.
32. Взаимосвязь параметров иммунной и прооксидантно-антиоксидантной систем при физиологическом старении / Т. А. Гвозденко [и др.] // *Клиническая геронтология*. – 2014. – Т. 20, №3-4. – С. 17–20.
33. Владимиров, Ю. А. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах / Ю. А. Владимиров, А. И. Арчаков. – М. : Наука, 1972. – 252 с.
34. Владимиров, Ю. А. Фотобиологические основы терапевтического применения лазерного облучения / Ю. А. Владимиров, А. Н. Осипов, Г. И. Клебанов // *Биохимия*. – 2004. – Т. 69, № 1. – С. 103–113.
35. Влияние ингибиторов цитоскелетных структур на развитие апоптоза, индуцированного фактором некроза опухолей / Л. В. Домнина [и др.] // *Биохимия*. – 2002. – Т. 67, № 7. – С. 890–900.
36. Волков, В. П. Интегральная статистическая оценка количественных показателей в морфологических исследованиях: скорректированный алгоритм [Электронный ресурс] / В. П. Волков // *Медицина и фармакология*. – 2016. – № 6. – Режим доступа : <http://7universum.com/ru/med/archive/item/3286>.
37. Всемирная организация здравоохранения. Шестидесят шестая сессия Всемирной ассамблеи здравоохранения. Пункт 16.2 предварительной повестки дня. А66/20. 15 марта 2013. [Электронный ресурс]. Забытые тропические болезни. Профилактика, борьба и полная или частичная ликвидация. Доклад Секретариата. – Режим доступа : http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA66/A66_20-ru.pdf
38. Габитова, Д. М. Антиоксидантная защитная система организма / Д. М. Габитова, В. О. Рыжикова, М. А. Рыжикова // *Башкирский химический журнал*. – 2006. – Т. 13, № 2. – С. 94–96.
39. Гаджиев, Н. Дж. Показатели перекисного окисления липидов печени, фиброзной капсулы и эритроцитов у больных эхинококкозом печени / Н. Дж. Гаджиев // *Вестник Санкт-Петербургского университета*. – 2007. – Серия 11,

Вып. 2. – С. 69–74.

40. Геворгян, А. Ш. Перекисное окисление липидов в печени и легких животных при эхинококкозе / А. Ш. Геворгян // Российский паразитологический журнал. – 2012. – № 3. – С. 74–79.

41. Гидатидозный эхинококкоз поднижнечелюстной слюнной железы: описания клинического случая / Х. О. Гафаров [и др.] // Актуальные вопросы современной медицины: взгляд молодого специалиста: материалы II Всероссийской научной конференции студентов и молодых специалистов. – Рязань, 2016. – С. 91–93.

42. Гирин, С. В. Интегральные гематологические показатели в оценке состояния организма / С. В. Гирин, И. В. Юрченко // Биологическая терапия. – 2010. – № 4. – С. 18–21.

43. Голиков, П. П. Оксид азота в клинике неотложных заболеваний / П. П. Голиков. – М. : Медпрактика-М, 2004. – 180 с.

44. Гордеева, А. В. Взаимосвязь между активными формами кислорода и кальцием в живых клетках / А. В. Гордеева, Р. А. Звягильская, Ю. А. Лабас // Биохимия. – 2003. – Т. 68, № 10. – С. 1318–1322.

45. Давыдова, И. В. Клинико-иммунологическая оценка переносимости терапии албендазолом больных цистным эхинококкозом : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.10 / Давыдова Ирина Владимировна. – М., 2007. – 24 с.

46. Дас, Д. К. Превращение сигнала гибели в сигнал выживания при редокс-сигналикации / Д. К. Дас, Н. К. Молик // Биохимия. – 2004. – Т. 69, № 1. – С. 16–24.

47. Двойственная роль нейтрофильных гранулоцитов в реализации противоопухолевой защиты / И. В. Нестерова [и др.] // Иммунология. – 2012. – № 5. – С. 281–287.

48. Диагностика и коррекция функциональных нарушений печени и легких у больных с поддиафрагмальным эхинококкозом печени / С. Р. Рафиков [и др.] // Вестник последипломного образования в сфере здравоохранения. – 2015. – № 2. – С. 50–55.

49. Домашенко, О. Н. Эхинококкоз печени: диагностика, лечебная тактика / О. Н. Домашенко, А. Д. Шаталов, Д. С. Паниева // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2016. – № 3. – С. 35–40.
50. Донор оксида азота повышает эффективность цитостатической терапии и задерживает развитие лекарственной резистентности / Н. П. Коновалова [и др.] // Вопросы онкологии. – 2003. – Т. 49, № 1. – С. 71–75.
51. Дубинина, Е. Е. Окислительная модификация белков / Е. Е. Дубинина, Д. А. Шугалей // Успехи современной биологии. – 1993. – Т. 113, № 1. – С. 71–81.
52. Еремин, А. Н. Соиммобилизация СОД, каталазы и пероксидазы / А. Н. Еремин // Прикладная биохимия и микробиология. – 2001. – № 1. – С. 53–62.
53. Заводник, И. Б. Процессы окисления гемоглобина человека / И. Б. Заводник, Е. А. Лапшина // Биохимия. – 1996. – № 1. – С. 27–34.
54. Зангинян, А. В. Исследование свободнорадикальных процессов и содержание цитокинов при эхинококкозе печени / А. В. Зангинян, Г. С. Казарян, Л. М. Овселян // Инфекция и иммунитет. – 2012. – Т. 2, № 3. – С. 661–664.
55. Зенков, Н. К. Активированные кислородные метаболиты в биологических системах / Н. К. Зенков, Е. Б. Меньщикова // Успехи современной биологии. – 1993. – Т. 113, № 3. – С. 286–295.
56. Иванишкина, Е. В. Оценка показателей окислительного стресса при воспалительных заболеваниях в терапевтической практике, возможности коррекции / Е. В. Иванишкина // Земский врач. – 2015. – № 2. – С. 24–27.
57. Иванов, И. Б. Эхинококкоз на территории Хабаровского края. Вопросы лабораторной диагностики / И. Б. Иванов / И. Б. Иванов // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. – 2012. – № 20. – С. 92–97.
58. Иванова, З. О. Состояние прооксидантной и антиоксидантной системы крови при пневмонии бактериальной и вирусно-бактериальной этиологии : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.09 / Иванова Залина Олеговна. – М., 2010. – 22 с.
59. Иммунохемилюминесценция в диагностике рецидивных форм

эхинококкоза / Н. Б. Касыев [и др.] // Казанский медицинский журнал. – 2017. – Т. 98, № 1. – С. 141–143.

60. Казарян, Г. С. Исследование свободнорадикальных процессов и содержание цитокинов при эхинококкозе печени / Г. С. Казарян, Л. М. Овсепян, А. В. Зангинян // Инфекция и иммунитет. – 2012. – Т. 2, № 3. – С. 661–664.

61. Камышников, В. С. Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике / В. С. Камышников. – 2-е изд., перераб. и доп. – М. : МЕДпресс-информ, 2004. – 911 с.

62. Канская, Н. В. Способ регуляции процессов перекисного окисления в клетках / Н. В. Канская // Сибирский медицинский журнал. – 2015. – № 3. – С. 58–61.

63. Канцерогенез : Руководство / Г. И. Абелев [и др.] ; под ред. Д. Г. Заридзе. – М. : Медицина, 2004. – 574 с.

64. Касыев, Н. Б. Заболеваемость гидатидозным эхинококкозом населения Кыргызской Республики / Н. Б. Касыев, Р. М. Баширов, А. Нурбекова // Вестник КГМА им. И.К. Ахунбаева. – 2014. – № 4. – С. 165–168.

65. Касыев, Н. Б. Иммунохемилюминесценция в диагностике эхинококкоза / Н. Б. Касыев, М. С. Айтназаров, А. Н. Нурбекова // Вестник науки и образования. – 2016. – № 7. – С. 96–99.

66. Клинико-эпидемиологическая характеристика эхинококкоза в Запорожской области / Е. В. Рябоконь [и др.] // Запорожский медицинский журнал. – 2013. – № 3. – С. 63–65.

67. Клинические аспекты резидуального эхинококкоза на юге России / Л. А. Ермакова [и др.] // Итоги и перспективы изучения проблем инфекционных и паразитарных болезней : сб. тр. конф. – Тюмень, 2015. – Т. 1. – С. 126–130.

68. Козлов, Ю. П. Роль мембранных генераторов активных форм кислорода в индукции перекисного окисления липидов / Ю. П. Козлов, В. Е. Каган // Биоантиоксиданты в регуляции метаболизма в норме и патологии : симпозиум. – Черноголовка, 1978. – С. 5–7.

69. Комбинированный подход к лечению гидатидного эхинококкоза

печени / Д. В. Пахнов [и др.] // Астраханский медицинский журнал. – 2017. – Т. 12, № 4. – С. 13–20.

70. Кулюцина, Е. Р. Особенности динамики интегральных иммунологических показателей у больных с различными формами туберкулеза / Е. Р. Кулюцина, Л. В. Курашвили, Ю. В. Булавкин // Клиническая лабораторная диагностика. – 2008. – № 9. – С. 81.

71. Лапина, Т. В. Диагностика и лечение рецидивного эхинококкоза легких и печени множественной и сочетанной локализации : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.27 / Лапина Татьяна Викторовна. – Душанбе, 2004. – 25 с.

72. Лотов, А. Н. Эхинококкоз: диагностика и современные методы лечения / А. Н. Лотов, А. В. Чжао, Н. Р. Черная // Трансплантология. – 2010. – № 2. – С. 18–27.

73. Малышев, И. А. Эхинококкоз сердца: стратегия диагностики и лечения / И. А. Малышев, С. Л. Сперанский, Т. Н. Пономаренко // Актуальные вопросы в научной работе и образовательной деятельности : сб. науч. тр. по материалам Междунар. науч.-практ. конф.: в 10 т. – Тамбов, 2015. – Т. 2. – С. 108–110.

74. Мамыкова, О. И. К вопросу о выборе дополнительных иммуноактивных средств комбинированной терапии гельминтозов / О. И. Мамыкова // Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями. – 2016. – № 17. – С. 231–234.

75. Мартиневич, Г. Г. Окислительно-восстановительные процессы в клетках: монография / Г. Г. Мартиневич, С. Н. Черенкевич. – Минск : БГУ, 2008. – 159 с.

76. Марчук, Г. И. Математические модели в иммунологии. Вычислительные методы и эксперименты / Г. И. Марчук. – М. : Наука, 1991. – 299 с.

77. Меньшикова, Е. Б. Оксид азота и NO-синтазы в организме млекопитающих при различных функциональных состояниях / Е. Б. Меньшикова, Н. К. Зенков, В. П. Реутов // Биохимия. – 2000. – Т. 65, № 4. – С. 485–503.

78. Нагорная, Н. В. Способ оценки степени тяжести герпетической инфекции при ВИЧ-инфекции : пат. 2609255 Рос. Федерация : МПК А61В / А. В. Нагорная, О. Л. Жданова, Л. Ф. Скляр. – № 217.015.97 ; заявл. ; опубл. 2017, Бюл. № 4.

79. Никитин, О. В. Применение лечебно-диагностического алгоритма у больных эхинококкозом печени : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.27 / Никитин Олег Викторович. – Омск, 2006. – 20 с.

80. О заболеваемости эхинококкозом и альвеококкозом в Российской Федерации : письмо от 20 июня 2016 года N 01/7782-16-27 [Электронный ресурс] / Федеральная служба по надзору в сфере прав потребителей и благополучия человека. – URL : http://rospotrebnadzor.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=1097.

81. Овсепян, Л. М. Исследование липидного спектра мембран эритроцитов и процесса перекисного окисления фосфолипидов при эхинококкозе печени / Л. М. Овсепян, А. В. Зангинян, Г. С. Казарян // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2012. – № 4. – С. 21–23.

82. Однокамерный (гидатидный) эхинококкоз / Н. В. Поляков [и др.] // Исследования и практика в медицине. – 2015. – № 1. – С. 27–35.

83. Окислительный стресс : прооксиданты и антиоксиданты / Е. Б. Меньщикова [и др.] ; Ин-т физиологии СО РАМН [и др.]. – М. : Слово, 2006. – 553 с.

84. Определение степени тяжести обострения хронической обструктивной болезни лёгких для выбора оптимального лечения пациентов / О. В. Великая [и др.] // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2011. – Т. 10, № 3. – С. 531–535.

85. Особенности процессов перекисного окисления липидов – антиоксидантной защиты в различных этнических группах восточной Сибири / Л. И. Колесникова [и др.] // Экология человека. – 2010. – № 2. – С. 26–29.

86. Паразитарные болезни человека : (протозоозы и гельминтозы) : учебное пособие для системы послевузовского и дополнительного

профессионального образования врачей / под ред. В. П. Сергиева, Ю. В. Лобзина, С. С. Козлова. – изд. 2-е, испр. и доп. – СПб. : Фолиант, 2011. – 606 с.

87. Патрушев, В. К. Роль оксида азота в иммуносупрессорной и противоопухолевой активностях естественных супрессорных клеток : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.16 / Патрушев Виктор Константинович. – Томск, 2004. – 22 с.

88. Пекло, Г. Н. Состояние проблемы эхинококкозов в условиях интенсивного освоения западной Сибири / Г. Н. Пекло, Т. Ф. Стефанова // Итоги и перспективы изучения проблем инфекционных и паразитарных болезней : сб. тр. конф. – Тюмень, 2015. – Т. 2. – С. 32–43.

89. Пекло, Г. Н. Эхинококкозы в Уральском федеральном округе России. Сообщение 2: Эпизоотологические аспекты проблемы / Г. Н. Пекло, Т. Ф. Степанова // Здоровье населения и среда обитания. – 2018. – № 1 (298). – С. 41–48.

90. Поляков, Н. В. Эхинококкоз многокамерный (альвеококкоз) / Н. В. Поляков, В. В. Ромих, В. Е. Поляков // Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. – 2016. – Т. 95, № 6. – С. 166–172.

91. Проблема оксида азота в биологии и медицине и принцип цикличности : Ретроспективный анализ идей, принципов и концепций / В. П. Реутов [и др.]. – М. : Едиториал УРСС (Рохос), 2003. – 94 с.

92. Прогнозирование эпизоотической и эпидемической ситуации по зоонозным инвазиям на юге России / Ж. А. Атабаева [и др.] // Ветеринарная патология. – 2012. – № 1. – С. 119–122.

93. Проскуряков, С. Я. Некроз – активная, управляемая форма программируемой клеточной гибели / С. Я. Проскуряков, В. Л. Габай, А. Г. Коноплянников // Биохимия. – 2002. – Т. 67, № 4. – С. 467–491.

94. Профилактика и лечение после операционных осложнений при эхинококкозе и альвеококкозе печени / М. А. Нартайлаков [и др.] // Вестник хирургии Казахстана. – 2017. – № 1. – С. 27–31.

95. Разнатовская, Е. Н. Интегральные индексы эндогенной интоксикации

у больных химиорезистентным туберкулезом легких / Е. Н. Разнатовская // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2012. – № 2. – С. 119–120.

96. Распространение, эпизоотология и опасность эхинококкоза для животных и людей / Ю. Ю. Рогальский [и др.] // Ветеринарный врач. – 2012. – № 1. – С. 64–67.

97. Рожин, К. А. Динамика эпизоотического процесса по эхинококкозу в Российской Федерации и Оренбургской области [Электронный ресурс] / К. А. Рожин, П. И. Христиановский // Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН. – 2014. – № 1. – Режим доступа : <http://elmag.uran.ru:9673/magazine/Numbers/2014-1/Articles/Rozhin-Christianovsky-2014-1.pdf>.

98. Романова, С. Н. Риск заражения эхинококкозом жителей Омской области (по материалам многолетних серологических исследований) / С. Н. Романова, О. Ю. Старостина // Национальные приоритеты России. – 2011. – № 2 (5). – С. 135–136.

99. Руководство по инфекционным болезням / под ред. Ю. В. Лобзина. – СПб. : Фолиант, 2000. – 931 с.

100. Рябоконь, Е. В. Эхинококкоз в Запорожской области: вопросы диагностики и лечения / Е. В. Рябоконь // Клиническая инфектология и паразитология. – 2012. – № 3-4. – С. 152–158.

101. Собиров, А. Д. Клиника, диагностика и хирургическое лечение поддиафрагмального эхинококкоза печени : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.17 / Собиров, Атобой Джурабоевич ; Таджикский гос. мед. ун-т им. Абуали ибни Сино. – Душанбе, 2015. – 24 с.

102. Слесаренко, А. С. Особенности изменений показателей клеточного звена иммунологической защиты у пациентов с эхинококкозом печени / А. С. Слесаренко, К. А. Курбанов // Сборник научных трудов по материалам международной научно-практической конференции. – 2010. – Т. 31, № 1. – С. 72–75.

103. Смирнова, Л. П. Зависимость активности антиоксидантных ферментов от выраженности процессов пролиферации и типа тканевой организации карциномы Эрлиха / Л. П. Смирнова, И. В. Кондакова // Биомедицинская химия. – 2004. – № 5. – С. 566–575.

104. Состояние показателей прооксидантной и антиоксидантной системы крови у больных хроническим бруцеллезом / Б. С. Нагоев [и др.] // Вестник ДГМА. – 2013. – № 4. – С. 21–23.

105. Сравнительная оценка качества жизни пациентов при активной и выжидательной тактиках лечения эхинококкоза печени при малых размерах кист / А. М. Абдуллаев [и др.] // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2015. – № 1. – С. 101–102.

106. Старостина, О. Ю. Серологический мониторинг за актуальными паразитарными инвазиями на территории Омской области / О. Ю. Старостина, А. Х. Нурпейсова // Национальные приоритеты России. – 2017. – № 4 (26). – С. 116–120.

107. Тадеева, А. К. Состояние прооксидантной и антиоксидантной системы при хроническом вирусном гепатите В+С и циррозе печени / А. К. Тадеева, Б. И. Отараева, Л. Я. Плахтий // Вестник новых медицинских технологий. – 2011. – Т. 18, № 4. – С. 157–159.

108. Токмалаев, А. К. Клиническая паразитология: протозоозы и гельминтозы: учебное пособие для системы послевузовского и дополнительного профессионального образования врачей / А. К. Токмалаев, Г. М. Кожевникова. – М. : Мед. информ. агентство, 2010. – 426 с.

109. Фесенко, Е. Е. Распад амилоидного β -протеина под действием слабых магнитных полей / Е. Е. Фесенко, В. В. Новиков, Н. В. Бобкова // Биофизика. – 2003. – Т. 48, № 2. – С. 217–220.

110. Фоменко, Е. Ю. Метаболические изменения в лимфоцитах и опухолевых клетках у мышей в динамике роста асцитной карциномы Эрлиха : автореф. дис. ... канд. биол. наук : 14.00.16 / Фоменко Евгений Юрьевич. – Иркутск, 2006. – 23 с.

111. Функционирование иммунной системы у людей с паразитарными заболеваниями / Г. А. Кальгина [и др.] // Итоги и перспективы изучения проблем инфекционных и паразитарных заболеваний : сб. тр. конф. – Тюмень, 2015. – С. 158–162.

112. Химиотерапия и проблемы рецидивного эхинококкоза печени / Ф. Г. Назыров [и др.] // Анналы хирургической гепатологии. – 2011. – Т. 16, № 4. – С. 19–24.

113. Хирургическое лечение гидатидозного эхинококкоза печени / А. С. Скакбаев [и др.] // Вестник хирургии Казахстана. – 2017. – № 2 (51). – С. 39–45.

114. Холин, А. В. Состояние проблемы и комплексная лучевая диагностика кист различных локализаций. Часть I: Состояние проблемы / А. В. Холин, Г. Т. Аманбаева, Ж. Э. Абдыкадырова // Профилактическая и клиническая медицина. – 2015. – № 1. – С. 78–85.

115. Церулоплазмин – эндогенный регулятор функционального состояния тромбоцитов / Е. Н. Ермолаева [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 7. – С. 492–495.

116. Чубирко, М. И. Использование метода иммуноферментного анализа в диагностике паразитарных заболеваний / М. И. Чубирко, Ю. А. Березина, И. К. Азаренкова // Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья. – 2014. – № 58. – С. 122–126.

117. Шадрина, В. Д. Ферменты антиоксидантной системы у человека на Севере в годовом цикле : автореф. дис. ... канд. биол. наук : 03.03.01 / Шадрина Вера Дмитриевна. – Сыктывкар, 2011. – 25 с.

118. Шангареева, Р. Х. Обоснование противопаразитарной химиотерапии при эхинококкозе печени у детей / Р. Х. Шангареева // Вестник Уральской медицинской академии наук. – 2012. – № 3. – С. 25–29.

119. Шанин, Ю. Н. Антиоксидантная терапия в клинической практике : [Теорет. обоснование и стратегия проведения] / Ю. Н. Шанин, В. Ю. Шанин, Е. В. Зиновьев. – СПб. : ЭЛБИ-СПб, 2003. – 121 с.

120. Эколого-биологические и лечебно-диагностические аспекты альвеококкоза / С. П. Ашихмин [и др.] // Теоретическая и прикладная экология. – 2011. – № 1. – С. 101–104.

121. Эпизоотический и эпидемиологические процессы эхинококкоза в Оренбургской области: влияние природных и социальных факторов на их интенсивность / М. В. Скачков [и др.] // Медицинский альманах. – 2011. – № 1. – С. 100–102.

122. Эффективность Цитофлавина в коррекции процессов перекисного окисления липидов в плазме крови больных с острым инфарктом миокарда / Д. И. Переверзев [и др.] // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2016. – Т. 9, № 5. – С. 42–45.

123. Эхинококкоз в практике врача / О. И. Удовиков [и др.] // Земский врач. – 2015. – № 2. – С. 51–54.

124. Эхинококкоз в республике Башкорстан / Н. А. Кучимова [и др.] // Гигиена и санитария. – 2010. – № 6. – С. 33–35.

125. Эхинококкоз органов грудной полости : монография / Н. В. Чебышев [и др.]. – М. : Медицина, 2002. – 412 с.

126. Эхинококкоз печени / С. А. Пышкин [и др.] // Клинические перспективы в гастроэнтерологии, гепатологии. – 2012. – № 4. – С. 23–28.

127. Эхинококкоз почки / М. Б. Пряничников [и др.] // Урология. – 2015. – № 5. – С. 94–96.

128. Эхинококкозы в Ивановской области: трудности диагностики и курации больных / Н. Н. Шибачева [и др.] // Инфекционно-воспалительные заболевания как междисциплинарная проблема : материалы межрегион. науч.-практ. конф., посвящ. 50-летию мед. ин-та ФГБОУ ВО «МГУ им. Н. П. Огарёва». – Саранск, 2017. – С. 256–262.

129. Янковая, Т. Н. Характеристика антиоксидантного статуса у больных с хроническими заболеваниями печени в амбулаторных условиях / Т. Н. Янковая // Справочник врача общей практики. – 2014. – № 2. – С. 49–51.

130. A Study of Cross-Reactivity Between Recombinant EPC1 Antigen of

Echinococcus granulosus in Serum from Patients with Confirmed Cystic Echinococcosis Infection and Other Parasitic Infections / S. Fathi [et al.] // Am. J. Trop. Med. Hyg. – 2016. – Vol. 94, № 6. – P. 1313–1317.

131. Abdominal Cystic Echinococcosis Treated with Albendazole. A Pediatric Cohort Study / S. Moroni [et al.] // PLoS One. – 2016. – Vol. 11, № 9. – P. t0160472.

132. Accumulation of hydrogen peroxide is an early and crucial step for paclitaxel-induced cancer cell death both in vitro and in vivo / J. Alexandre [et al.] // Int. J. Cancer. – 2006. – Vol. 119, № 1. – P. 41–48.

133. Activation of Akt (protein kinase B) in mammary epithelium provides a critical cell survival signal required for tumor progression / J. Hutchinson [et al.] // Mol. Cell. Biol. – 2001. – Vol. 21, № 6. – P. 2203–2212.

134. Activation of an MDM2-specific caspase by p53 in the absence of apoptosis / R. Pochampally [et al.] // J. Biol. Chem. – 1999. – Vol. 274, № 21. – P. 271–277.

135. Administration of a CO-releasing molecule at the time of reperfusion reduces infarct size in vivo / Y. Guo [et al.] // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. – 2004. – Vol. 286, № 5. – P. H1649–H1653.

136. Albendazole versus praziquantel in the treatment of neurocysticercosis: a meta-analysis of comparative trials / D. K. Matthaiou [et al.] // PLoS Negl. Trop. Dis. – 2008. – Vol. 2, № 3. – P. e194.

137. Albendazole-praziquantel interaction in healthy volunteers: kinetic disposition, metabolism and enantioselectivity / R. M. Lima [et al.] // Br. J. Clin. Pharmacol. – 2011. – Vol. 71, № 4. – P. 528–535.

138. Alveococcosis of the liver – strategy of surgical treatment with special focus on liver transplantation / W. Patkowski [et al.] // Transpl. Infect. Dis. – 2016. – Vol. 18, № 5. – P. 661–666.

139. Alveolar echinococcosis - a rare disease with differential diagnostic problems / V. Třeška [et al.] // Rozhl. Chir. – 2016. – Vol. 95, № 6. – P. 240–244.

140. Alveolar echinococcosis: Epidemiology, survey and management / F. Grenouillet [et al.] // Journal des Anti-infectieux. – 2013. – Vol. 15, № 4. –

P. 204–214.

141. Alveolar echinococcosis: how knowledgeable are primary care physicians and pharmacists in the Franche-Comté region of France? / B. Bourgeois [et al.] // *Acta Parasitol.* – 2015. – Vol. 60, № 4. – P. 682–690.

142. Analysis of the clinical value of 18F-FDG PET/CT in hepatic alveolar echinococcosis before and after autologous liver transplantation / Y. Qin [et al.] // *Exp. Ther. Med.* – 2016. – Vol. 11, № 1. – P. 43–48.

143. Angiotensin II induces carbon monoxide production in the perfused kidney: relationship to protein kinase C activation / P. Li [et al.] // *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* – 2004. – Vol. 287, № 5. – P. 914–920.

144. Antioxidant status and superoxide anion radical generation in acute myeloid leukemia / T. K. Er [et al.] // *Clin. Biochem.* – 2007. – Vol. 40, № 13-14. – P. 1015–1019.

145. Apoptotic signaling pathways induced by nitric oxide in human lymphoblastoid cells expressing wild-type or mutant p53 / C. Q. Li [et al.] // *Cancer Res.* – 2004. – Vol. 64, № 9. – P. 3022–3029.

146. Atypical polycystic echinococcosis without liver involvement in Brazilian patients / N. G. Siqueira [et al.] // *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* – 2010. – Vol. 104, № 3. – P. 230–233.

147. Borvinskaya, E. V. Purification and properties of glutathione S-transferase from the pike liver / E. V. Borvinskaya, N. N. Nemova, L. P. Smirnov // *Dokl. Biol. Sci.* – 2013. – Vol. 448, № 1. – P. 22–24.

148. Cancer statistics, 2006 / A. Jemal [et al.] // *CA Cancer J. Clin.* – 2006. – Vol. 56, № 2. – P. 106–130.

149. Carbon monoxide differentially modulates STAT1 and STAT3 and inhibits apoptosis via a phosphatidylinositol 3-kinase/Akt and p38 kinase-dependent STAT3 pathway during anoxia-reoxygenation injury / X. Zhang [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2005. – Vol. 280, № 10. – P. 8714–8721.

150. Carbon monoxide protects against hyperoxia-induced endothelial cell apoptosis by inhibiting reactive oxygen species formation / X. Wang [et al.] // *J. Biol.*

Chem. – 2007. – Vol. 282, № 3. – P. 1718–1726.

151. Cardiac echinococcosis: case report of unusual echocardiographic appearance / E. Klodas [et al.] // Mayo Clin. Proc. – 1995. – Vol. 70, № 7. – P. 657–661.

152. Chemoprophylactic activity of flubendazole in cystic echinococcosis / L. Ceballos [et al.] // Chemotherapy. – 2010. – Vol. 56, № 5. – P. 386–392.

153. Cisplatin-induced ototoxicity in pediatric solid tumors: The role of glutathione S-transferases and megalin genetic polymorphisms / W. Choeprasert [et al.] // J. Pediatr. Hematol. Oncol. – 2013. – Vol. 35, № 4. – P. e138–e143.

154. Clinical and serological outcomes with different surgical approaches for human hepatic hydatidosis / A. Abdelraouf [et al.] // Rev. Soc. Bras. Med. Trop. – 2015. – Vol. 48, № 5. – P. 587–593.

155. Comparative Evaluation of Liposomal Albendazole and Tablet-Albendazole Against Hepatic Cystic Echinococcosis: A Non-Randomized Clinical Trial / H. Li [et al.] // Medicine (Baltimore). – 2016. – Vol. 95, № 4. – P. e2237.

156. Complexes of horseradish peroxidase with formate, acetate and carbon monoxide / G. H. Carlsson [et al.] // Biochemistry. – 2005. – Vol. 44, № 2. – P. 635–642.

157. Complicated hydatid cyst of the right atrium simulating myxoma of the tricuspid valve / G. Jeridi [et al.] // Ann. Cardiol. Angeiol. (Paris). – 1997. – Vol. 46, № 3. – P. 159–162.

158. Continuous albendazole therapy in alveolar echinococcosis: long-term follow-up observation of 20 cases / Y. H. Liua [et al.] // Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg. – 2009. – Vol. 103, № 8. – P. 768–778.

159. Continuous inhalation of carbon monoxide attenuates hypoxic pulmonary hypertension development presumably through activation of BKCa channels / E. Dubuis [et al.] // Cardiovasc. Res. – 2005. – Vol. 65, № 3. – P. 751–761.

160. Control programme for cystic echinococcosis in Uruguay / P. Irabedra [et al.] // Mem. Inst. Oswaldo Cruz. – 2016. – Vol. 111, № 6. – P. 372–377.

161. Could the domestic cat play a significant role in the transmission of

Echinococcus multilocularis? A study based on qPCR analysis of cat feces in a rural area in France / J. Knapp [et al.] // *Parasite*. – 2016. – Vol. 23. – P. 42.

162. Current interventional strategy for the treatment of hepatic alveolar echinococcosis / D. A. Vuitton [et al.] // *Expert Rev. Anti Infect. Ther.* – 2016. – Vol. 14, № 12. – P. 1179–1194.

163. Cystic Echinococcosis Epidemiology in Spain Based on Hospitalization Records, 1997-2012 / Z. Herrador [et al.] // *PLoS Negl. Trop. Dis.* – 2016. – Vol. 10, № 8. – P. e0004942.

164. Cystic echinococcosis in children - the seventeen-year experience of two large medical centers in Serbia / S. M. Djuricic [et al.] // *Parasitol. Int.* – 2010. – Vol. 59, № 2. – P. 257–261.

165. Cystic echinococcosis: Future perspectives of molecular epidemiology / A. Ito [et al.] // *Acta Trop.* – 2017. – Vol. 165. – P. 3–9.

166. Development and evaluation of real-time loop-mediated isothermal amplification assay for rapid detection of cystic echinococcosis / M. E. Ahmed [et al.] // *BMC Vet. Res.* – 2016. – Vol. 12. – P. 202.

167. Development of a cell line from Echinococcus granulosus germinal layer / C. M. Albani [et al.] // *Acta Trop.* – 2013. – Vol. 128, № 1. – P. 124–129.

168. Diagnosis and treatment of cardiac echinococcosis / S. Kahlfuß [et al.] // *Heart*. – 2016. – Vol. 102, № 17. – P. 1348–1353.

169. Differential modulation of normal and tumor cell proliferation by reactive oxygen species / C. Nicco [et al.] // *Biomed. Pharmacother.* – 2005. – Vol. 59, № 4. – P. 169–174.

170. Doxorubicin increases intracellular hydrogen peroxide in PC3 prostate cancer cells / B. A. Wagner [et al.] // *Arch. Biochem. Biophys.* – 2005. – Vol. 440, № 2. – P. 181–190.

171. Dvorožnáková, E. Immune response of mice with alveolar echinococcosis to therapy with transfer factor, alone and in combination with albendazole / E. Dvorožnáková, J. Porubcová, Z. Sevcíková // *Parasitol. Res.* – 2009. – Vol. 105, № 4. – P. 1067–1076.

172. *Echinococcus granulosus sensu lato* genotypes infecting humans--review of current knowledge / C. A. Alvarez Rojas [et al.] // *Int. J. Parasitol.* – 2014. – Vol. 44, № 1. – P. 9–18.
173. Effects of albendazole treatment on neurocysticercosis: a randomised controlled trial / A. Carpio [et al.] // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* – 2008. – Vol. 79, № 9. – P. 1050–1055.
174. Efficacy and safety of single and double doses of ivermectin versus 7-day high dose albendazole for chronic strongyloidiasis / Y. Suputtamongkol [et al.] // *PLoS Negl. Trop. Dis.* – 2011. – Vol. 5, № 5. – P. e1044.
175. Enhanced chemoprophylactic and clinical efficacy of albendazole formulated as solid dispersions in experimental cystic echinococcosis / P. E. Pensel [et al.] // *Vet. Parasitol.* – 2014. – Vol. 203, № 1-2. – P. 80–86.
176. Epidemic factors and control of hepatic echinococcosis in Qinghai province / A. Luo [et al.] // *J. Huazhong Univ. Sci. Technolog. Med. Sci.* – 2014. – Vol. 34, № 1. – P. 142–145.
177. Fedets, O. Comparison of activities of glutathione enzymes in ceacum and liver of cattle, horse, pig, rabbit and sheep / O. Fedets // *Bulg. J. Agric. Sci.* – 2015. – Vol. 21, № 3. – P. 698–702.
178. Fifteen year surveillance of echinococcal heart disease from a referral hospital in Greece / F. Kardaras [et al.] // *Eur. Heart J.* – 1996. – Vol. 17, № 8. – P. 1265–1270.
179. Heart echinococcus cyst as an incidental finding: early detection might be life-saving / G. Tsigkas [et al.] // *J. Cardiothorac. Surg.* – 2010. – Vol. 5. – P. 124.
180. Hegglin, D. Control of *Echinococcus multilocularis*: strategies, feasibility and cost-benefit analyses / D. Hegglin, P. Deplazes // *Int. J. Parasitol.* – 2013. – Vol. 43, № 5. – P. 327–337.
181. Hepatectomy for patients with alveolar echinococcosis: Long-term follow-up observations of 144 cases / C. Du [et al.] // *Int. J. Surg.* – 2016. – Vol. 35. – P. 147–152.
182. Histopathological, serological, and molecular confirmation of indigenous alveolar echinococcosis cases in Mongolia / A. Ito [et al.] // *Am. J. Trop. Med. Hyg.* –

2010. – Vol. 82, № 2. – P. 266–269.

183. Hydatid cyst of the pancreas. An experience with six cases / O. J. Shah [et al.] // JOP. – 2010. – Vol. 11, № 6. – P. 575–581.

184. Hydatid disease of the central nervous system: a review of literature with an emphasis on Latin American countries / A. Nourbakhsh [et al.] // Neurol. Res. – 2010. – Vol. 32, № 3. – P. 245–251.

185. Identification of novel CAP superfamily protein members of *Echinococcus granulosus* protoscoleces / M. C. Silvarrey [et al.] // Acta Trop. – 2016. – Vol. 158. – P. 59–67.

186. Immunization of rhesus macaques with *Echinococcus multilocularis* recombinant 14-3-3 antigen leads to specific antibody response / K. Lampe [et al.] // Parasitol. Res. – 2017. – Vol. 116, № 1. – P. 435–439.

187. Impact of increased economic burden due to human echinococcosis in an underdeveloped rural community of the People's Republic of China / Y. R. Yang [et al.] // PLoS Negl. Trop. Dis. – 2010. – Vol. 4, № 9. – P. e801.

188. Improvement of the therapeutic index of anticancer drugs by the superoxide dismutase mimic mangafodipir / J. Alexandre [et al.] // J. Natl. Cancer Inst. – 2006. – Vol. 98, № 4. – P. 236–244.

189. In vitro and in vivo efficacy of carvacrol against *Echinococcus granulosus* / J. Fabbri [et al.] // Acta Trop. – 2016. – Vol. 164. – P. 272–279.

190. Kern, P. Clinical features and treatment of alveolar echinococcosis / P. Kern // Curr. Opin. Infect. Dis. – 2010. – Vol. 23, № 5. – P. 505–512.

191. Liver Transplantation for Incurable Alveolar Echinococcosis: An Analysis of Patients Hospitalized in Department of Tropical and Parasitic Diseases in Gdynia / M. Sulima [et al.] // Transplant. Proc. – 2016. – Vol. 48, № 5. – P. 1708–1712.

192. Mathematical modelling and control of echinococcus in Qinghai province, China / L. Wu [et al.] // Math. Biosci. Eng. – 2013. – Vol. 10, № 2. – P. 425–444.

193. Mechanism of apoptosis induced by doxorubicin through the generation of hydrogen peroxide / H. Mizutani [et al.] // Life Sci. – 2005. – Vol. 76, № 13. – P. 1439–1453.

194. Metastatic and prognostic factors in patients with alveolar echinococcosis / H. Wang [et al.] // *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* – 2015. – Vol. 8, № 9. – P. 11192–11198.
195. Namwanje, H. A randomised controlled clinical trial on the safety of co-administration of albendazole, ivermectin and praziquantel in infected schoolchildren in Uganda / H. Namwanje, N. Kabatereine, A. Olsen // *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* – 2011. – Vol. 105, № 4. – P. 181–188.
196. Personalized management of patients with inoperable alveolar echinococcosis undergoing treatment with albendazole: usefulness of positron-emission-tomography combined with serological and computed tomography follow-up / J. Crouzet [et al.] // *Clin. Microbiol. Infect.* – 2010. – Vol. 16, № 6. – P. 788–791.
197. Pervaiz, S. Superoxide anion: oncogenic reactive oxygen species? / S. Pervaiz, M. Clement // *Int. J. Biochem. Cell Biol.* – 2007. – Vol. 39, № 7-8. – P. 1297–1314.
198. Populations at risk for alveolar echinococcosis, France / M. Piarroux [et al.] // *Emerg. Infect. Dis.* – 2013. – Vol. 19, № 5. – P. 721–728.
199. Potential Risk Factors Associated with Human Cystic Echinococcosis: Systematic Review and Meta-analysis / A. Possenti [et al.] // *PLoS Negl. Trop. Dis.* – 2016. – Vol. 10, № 11. – P. 51–54.
200. Primary cerebral alveolar echinococcosis: mycology to the rescue / A. Debourgogne [et al.] // *J. Clin. Microbiol.* – 2014. – Vol. 52, № 2. – P. 692–694.
201. Primary pancreatic echinococcosis / P. Yarlagaadda [et al.] // *Trop. Parasitol.* – 2013. – Vol. 3, № 2. – P. 151–154.
202. Pulmonary hydatid cysts: the naturally occurring models for rupture / M. H. Ashour [et al.] // *Asian Cardiovasc. Thorac. Ann.* – 2016. – Vol. 24, № 7. – P. 670–675.
203. Ramsay, E. E. Glutathione S-conjugates as prodrugs to target drug-resistant tumors / E. E. Ramsay, P. J. Dilda // *Front. Pharmacol.* – 2014. – Vol. 5. – P. 181.
204. Reuter, S. Combined albendazole and amphotericin B against *Echinococcus multilocularis* in vitro / S. Reuter, T. Beisler, P. Kern // *Acta Trop.* – 2010. – Vol. 115, № 3. – P. 270–274.

205. Scolicidal and apoptotic activities of albendazole sulfoxide and albendazole sulfoxide-loaded PLGA-PEG as a novel nanopolymeric particle against *Echinococcus granulosus* protoscoleces / M. Naseri [et al.] // *Parasitol. Res.* – 2016. – Vol. 115, № 12. – P. 4595–4603.
206. Shyam Prasad, G. Microbial transformation of albendazole / G. Shyam Prasad, S. Girisham, S. M. Reddy // *Indian. J. Exp. Biol.* – 2010. – Vol. 48, № 4. – P. 415–420.
207. Simple method for visual detection of glutathione S-transferase activity and inhibition using cysteamine-capped gold nanoparticles as colorimetric probes / S. Ren [et al.] // *Gold Bull.* – 2015. – Vol. 48, № 3-4. – P. 147–152.
208. Systematic identification and characterization of glutathione S-transferases in cynomolgus macaque / Y. Uno [et al.] // *Biochem. Pharmacol.* – 2013. – Vol. 86, № 5. – P. 679–690.
209. Sotiraki, S. Cystic echinococcosis in Greece. Past and present / S. Sotiraki, I. Chaligiannis // *Parasite (Paris, France)*. – 2010. – Vol. 17, № 3. – P. 205–210.
210. Spleen cystic echinococcosis: clinical manifestations and treatment / D. M. Culafić [et al.] // *Scand. J. Gastroenterol.* – 2010. – Vol. 45, № 2. – P. 186–190.
211. Substrate profiling of glutathione S-transferase with engineered enzymes and matched glutathione analogues / S. Feng [et al.] // *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* – 2014. – Vol. 53, № 28. – P. 7149–7153.
212. Support for targeted sampling of red fox (*Vulpes vulpes*) feces in Sweden: a method to improve the probability of finding *Echinococcus multilocularis* / A. L. Miller [et al.] // *Parasit. Vectors.* – 2016. – Vol. 9, № 1. – P. 613.
213. Tafazoli, S. Prooxidant and antioxidant activity of vitamin E analogues and troglitazone / S. Tafazoli, J. S. Wright, P. J. O'Brien // *Chem. Res. Toxicol.* – 2005. – Vol. 18, № 10. – P. 1567–1574.
214. Taxy, J. B. Echinococcosis: Unexpected Occurrence and the Diagnostic Contribution of Routine Histopathology / J. B. Taxy, W. E. Gibson, M. W. Kaufman // *Am. J. Surg. Pathol.* – 2017. – Vol. 41, № 1. – P. 94–100.
215. The Eagle-like effect of echinocandins: what's in a name? / K. Vanstraelen

[et al.] // *Expert Rev. Anti Infect. Ther.* – 2013. – Vol. 11, № 11. – P. 1179–1191.

216. The global burden of alveolar echinococcosis / P. R. Torgerson [et al.] // *PLoS Negl. Trop. Dis.* – 2010. – Vol. 4, № 6. – P. e722.

217. Torgerson, P. R. The emergence of echinococcosis in central Asia / P. R. Torgerson // *Parasitology.* – 2013. – Vol. 140, № 13. – P. 1667–1673.

218. Tradition and transition: parasitic zoonoses of people and animals in Alaska, northern Canada, and Greenland / E. J. Jenkins [et al.] // *Adv. Parasitol.* – 2013. – Vol. 82. – P. 33–204.

219. Transmission ecosystems of *Echinococcus multilocularis* in China and Central Asia / P. Giraudoux [et al.] // *Parasitology.* – 2013. – Vol. 140, № 13. – P. 1655–1666.

220. Wang, J. Immunoregulation in larval *Echinococcus multilocularis* infection / J. Wang, B. Gottstein // *Parasite Immunol.* – 2016. – Vol. 38, № 3. – P. 182–192.

221. Wang, Z. Echinococcosis in China, a review of the epidemiology of *Echinococcus* spp. / Z. Wang, X. Wang, X. Liu // *Ecohealth.* – 2008. – Vol. 5, № 2. – P. 115–126.

222. Wu, L. Carbon monoxide: endogenous production, physiological functions, and pharmacological applications / L. Wu, R. Wang // *Pharmacol. Rev.* – 2005. – Vol. 57, № 4. – P. 585–630.

223. Zheng, Y. Strategies of *Echinococcus* species responses to immune attacks: implications for therapeutic tool development / Y. Zheng // *Int. Immunopharmacol.* – 2013. – Vol. 17, № 3. – P. 495–501.

СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА

1. Рисунок 1 – Дизайн исследования. С. 39
2. Рисунок 2 – Распространенность эхинококкоза в районах Красноярского края (%). С. 49
3. Рисунок 3 – Распределение впервые выявленных больных эхинококкозом по полу и возрасту (%). С. 51
4. Рисунок 4 – Распределение инвазирования эхинококкозом печени по социальному фактору (%). С. 52
5. Рисунок 5 – Эхограмма эхинококкоза правой доли печени. С. 55
6. Рисунок 6 – Балльная оценка клинических проявлений у больных эхинококкозом печени с учетом выраженности рассматриваемых синдромов. С. 62
7. Рисунок 7 – Медианы концентрации билирубина, активности ферментов АлАТ и АсАТ у больных эхинококкозом печени с различной давностью заболевания. С. 63
8. Рисунок 8 – Частота оперативного вмешательства в зависимости от клинического течения эхинококкоза по сумме баллов (%). С. 64
9. Рисунок 9 – Процентное отклонение основных показателей ПОЛ у больных эхинококкозом печени от уровня здоровых. С. 76
10. Рисунок 10 – Факторное решение для анализа параметров про/антиоксидантной системы. С. 78
11. Рисунок 11 – Графики рассеяния показателей составляющих антиоксидантной системы в координатах {СОД, каталаза, церулоплазмин} у больных эхинококкозом печени (а) и здоровых (б). С. 80
12. Рисунок 12 – Графики рассеяния показателей про/антиоксидантной системы в координатах {СОД, каталаза, малоновый диальдегид} у больных эхинококкозом печени (а) и здоровых (б). С. 82
13. Рисунок 13 – Концентрации МДА в плазме и эритроцитах после проведенного лечения больных эхинококкозом печени (процент

- отклонения от уровня здоровых). С. 88
14. Рисунок 14 – Процентное отклонение концентрации церулоплазмينا и мочевой кислоты после проведенной противопаразитарной и комплексной терапии у больных эхинококкозом печени. С. 89
15. Рисунок 15 – Процентное отклонение от уровня здоровых показателей ПОЛ у больных эхинококкозом печени после проведенной противопаразитарной терапии Альбендазолом. С. 91
16. Рисунок 16 – Процентное отклонение концентрации показателей про/антиоксидантной системы после проведенной противопаразитарной терапии Альбендазолом у больных эхинококкозом печени. С. 92
17. Рисунок 17 – Процентное отклонение от уровня здоровых показателей ПОЛ у больных эхинококкозом печени после проведенной комплексной терапии (Альбендазол и Цитофлавин). . . С. 93
18. Рисунок 18 – Процентное отклонение основных показателей СРО у больных эхинококкозом печени после проведенной комплексной терапии. С. 94
19. Рисунок 19 – Графики рассеяния показателей про/антиоксидантной системы в координатах {СОД, каталаза, малоновый диальдегид} у больных эхинококкозом печени, получившим курс противопаразитарной (а) и комбинированной терапии (б). С. 97
20. Рисунок 20 – Медианы концентрации билирубина, активности ферментов АлАТ и АсАТ у больных эхинококкозом печени до и после проведенной терапии. С. 101
21. Рисунок 21 – Взаимообусловленность лейкоцитов (лимфоциты, сегментоядерные нейтрофилы) и концентрации АлАТ у больных эхинококкозом печени и на фоне противопаразитарной и комплексной терапии (формат 3D). С. 103
22. Рисунок 22 – Процентное отклонение лейкоцитарных индексов

	интоксикации у больных эхинококкозом печени от уровня здоровых.	С. 107
23.	Рисунок 23 – Процентное отклонение индексов интоксикации у лиц с впервые выявленным и рецидивом эхинококкоза печени.	С. 108
24.	Рисунок 24 – Процентное отклонение лейкоцитарных коэффициентов у лиц, прошедших курс противопаразитарной и метаболической терапии.	С. 109
25.	Рисунок 25 – Патогенетическая концепция активации процессов свободно-радикального окисления липидов у больных эхинококкозом.	С. 120
26.	Таблица 1 – Распределение обследованных больных по возрасту (годы) и полу.	С. 37
27.	Таблица 2 – Балльная оценка клинических симптомов.	С. 42
28.	Таблица 3 – Балльная оценка клинических данных у больного Д., 46 лет.	С. 50
29.	Таблица 4 – Распределение больных эхинококкозом печени с различным социально-территориальным статусом по факторам инвазирования (%).	С. 52
30.	Таблица 5 – Балльная оценка клинических данных у больного М., 55 лет.	С. 55
31.	Таблица 6 – Количественная оценка клинических проявлений эхинококкоза печени в зависимости от длительности заболевания. .	С. 59
32.	Таблица 7 – Частота (%) и выраженность в баллах клинических синдромов у больных эхинококкозом печени с различным сроком инвазирования.	С. 60
33.	Таблица 8 – Балльная оценка клинических данных у больного Б., 63 года.	С. 66
34.	Таблица 9 – Балльная оценка клинических данных у больной А., 49 лет.	С. 68
35.	Таблица 10 – Показатели продуктов ПОЛ в эритроцитах и плазме	

	крови у больных эхинококкозом печени (медиана и [квартили 25 и 75]).	С. 72
36.	Таблица 11 – Показатели антиоксидантного статуса у больных эхинококкозом печени (медиана и [квартили 25 и 75]).	С. 74
37.	Таблица 12 – Факторные нагрузки показателей СРО у больных эхинококкозом печени и здоровых.	С. 79
38.	Таблица 13 – Показатели продуктов СРО в эритроцитах и плазме крови у больных эхинококкозом печени на фоне медикаментозной терапии (медиана и [квартили 25 и 75]).	С. 87
39.	Таблица 14 – Показатели антиоксидантного статуса у больных эхинококкозом печени после проведенного курса лечения (медиана и [квартили 25 и 75]).	С. 90
40.	Таблица 15 – Факторные нагрузки показателей СРО у больных ЭКП на фоне противопаразитарной и комплексной терапии.	С. 95
41.	Таблица 16 – Показатели периферической крови у больных первичным эхинококкозом печени и находящихся на этиотропной и метаболической терапии (медиана и [квартили 25 и 75]).	С. 100
42.	Таблица 17 – Факторные нагрузки показателей лейкоцитов крови и ферментов белкового обмена у больных эхинококкозом до и после лечения.	С. 111