На правах рукописи

Масленникова Надежда Анатольевна

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

14.01.09 – инфекционные болезни

Автореферат диссертации на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Новосибирск – 2019

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор **Тихонова Елена Петровна**

Научный консультант:
доктор биологических наук, профессор **Михайлова Людмила Аркадьевна**

Официальные оппоненты:
доктор медицинских наук, профессор **Карбышева Нина Валентиновна**
(Алтайский государственный медицинский университет, кафедра инфекционных болезней и фтизиатрии, заведующий)

кандидат медицинских наук **Ермакова Лариса Александровна**
(Ростовский научно-исследовательский институт микробиологии и паразитологии, клиника инфекционных и паразитарных болезней, заведующий)

Ведущая организация: Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов» (г. Москва)

Защита состоится «_____»_____2019 г. в __ : ___ часов на заседании диссертационного совета Д 208.062.01 на базе Новосибирского государственного медицинского университета (630091 г. Новосибирск, Красный проспект, д. 52; тел. 8 (383) 229-10-83)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте Новосибирского государственного медицинского университета (630091 г. Новосибирск, Красный проспект, д. 52; тел. 8 (383) 229-10-83); http://ngmu.ru/dissertation/448)

Автореферат разослан «___»_____2019 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета И. В. Куимова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

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. В течение последних лет отмечается рост осложненных форм эхинококкоза печени, частота которых достигает 84,6 %, а также рецидивов в 54,0 % случаев [Ветшев П. С., 2013; Ермакова Л. А. с соавт., 2015; Казарян Г. В., 2012; Пекло Г. Н., Стефанова Т. Ф., 2015; Siqueira N. G., 2010; Patkowski W. et al. 2016]. До настоящего времени эхинококкоз органов брюшной полости остается одним из распространённых заболеваний в некоторых регионах мира, к числу которых относится и Российская Федерация. Клинико-эпидемиологические данные последних лет отражают выраженную тенденцию к росту данной инвазии, расширению ареала этого гельминтоза [Скачков М. В., Пекло Г. Н., Стефанова Т. Ф., 2015; Шибачева Н. Н. с соавт., 2017; Vanstraelen K., 2013; Miller A. L. et al., 2016].

Взаимоотношения в системе «паразит-хозяин» сопровождаются нарушением обмена веществ [Атабаева Ж. А. с соавт., 2012; Пышкин С. А. с соавт., 2012; Fathi S. et al., 2016; Patkowski W. et al., 2016]. 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 [Владимиров Ю. А., Арчаков А. И., 1972; Абатуров О. Э. с соавт., 2014]. Данные доступной литературы о характере свободнорадикального окисления у больных эхинококкозом являются малочисленными, сведения о роли и долевом участии отдельных составляющих звеньев (неферментативного и ферментативного) антиоксидантной системы в поддержании окислительного баланса у этой категории больных отсутствуют, что послужило поводом для проведения настоящих исследований.

Степень разработанности темы диссертации. Известно, что взаимоотношения в системе «паразит-хозяин» сопровождаются нарушением обмена веществ [Атабаева Ж. А., 2012; Пышкин С. А., 2012, Пряничников М. Б., 2015; Fathi S., 2016; Patkowski W., 2016]. 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 [Абатуров О. Э, 2014; Владимиров Ю. А., 1972]. 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 [Гаджиев Н. Дж., 2007; Геворгян А. Ш., 2012; Зангинян, А. В., 2012; Собиров А. Д., 2015]. При этом в мембранах эритроцитов изменяется соотношение различных видов фосфолипидов: уменьшается содержание фосфатидилхолина, фосфатидилсерина, фосфатидилэтаноламина, кардиолипина, но возрастает доля лизофосфатидилхолина и фосфатидилинозитола, что может приводить к серьезным нарушениям функциональной активности клеток. Имеются единичные сведения о состоянии антиоксидантной системы, при этом отмечается снижение активности супероксиддисмутазы, каталазы, глутатионпероксидазы, 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 [Домашенко О. Н, 2016; Мамыкова О. И., 2016; K. Lampe et al., 2017; S. Fathi et al., 2016; Fabbri J., 2016; Kern P., 2010], 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 исследования. 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. 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

Основные 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 результатов. 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.7.0) и анализа полученных данных.

Апробация результатов работы. Основные положения диссертации доложены и обсуждены на Всероссийской научно-практической конференции «Дни иммунологии в Сибири» (Кызыл, 2013), на научно-практической конференции «Вопросы санитарно-эпидемиологического благополучия населения Сибирского федерального округа» (Красноярск, 2014), на 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), на краевой научно-практической конференции «Инфекционные болезни: диагностика, лечение и профилактика» (Красноярск, 2014, 2017), на 7-ом Ежегодном Всероссийском конгрессе по инфекционным болезням (Москва, 2015), на 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. 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 материалам 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 ученых степеней кандидата и 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. Автор лично определил цель и задачи исследования, выбрал объекты и методы исследования, участвовал в лабораторных исследованиях. Весь материал, представленный в диссертации, собран, обработан, проанализирован и интерпретирован лично автором.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В течение 2009–2017 г.г. проведены комплексные лабораторно-клинические иследования 276 человек, находящихся на диспансерном учете в «Кабинете диагностики, лечения и профилактики эхинококкоза и других паразитрный заболеваний» на базе КГБУЗ «Краевая клиническая больница» (главный врач, канд. мед. наук Е. Е. Корчагин) (г. Красноярск). Отбор больных в группы осуществлялся методом сплошного наблюдения по мере обращения на консультацию в поликлинику. Обследование проводилось в соответствии с юридическими и этическими принципами медико-биологических исследований у человека (заключение локального этического комитета ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого; протокол № 30/2011 от 25.02.2011 г.), от всех обследованных лиц было получено информированное согласие. Диагностика эхинококкоза осуществлялась на основании наличия ведущих клинических синдромов заболевания, а также сведений эпидемиологического анамнеза. Иммуноферментный анализ (ИФА, определение антител к антигенам эхинококка) с детализацией титра антител проведен 64 (23,18 %) больным. Гистологические исследования послеоперационного материала проведены в 100 % случаев. Все больные эхинококкозом печени (n = 276), включенные в исследование, обследовались по общепринятой в практике методике. Дизайн проводимого исследования представлен на рисунке 1.

Оценка показателей процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) была проведена 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;

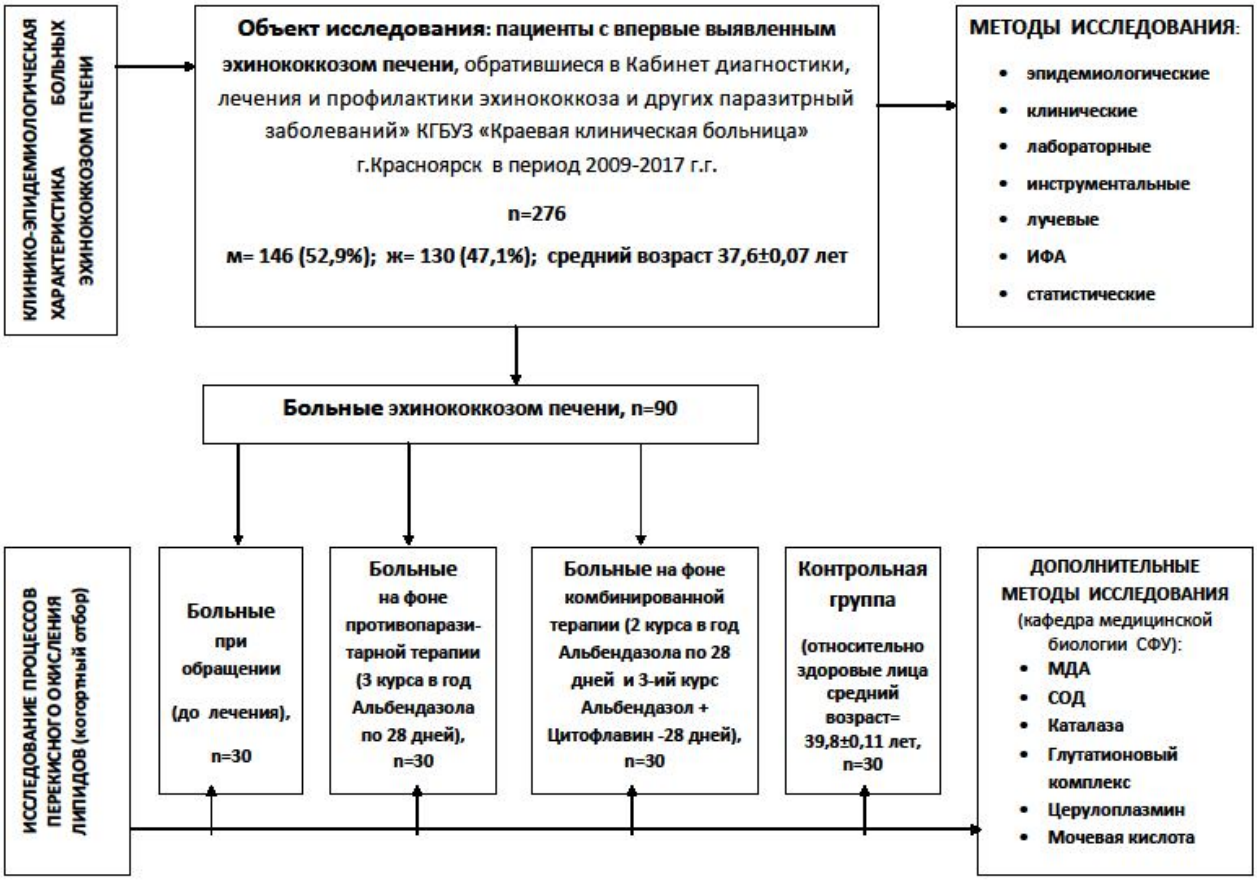


Рисунок 1 – Дизайн исследования

III группа (n = 30) – пациенты с диагнозом «Эхинококкоз печени», получавшие комбинированное лечение (в год 2 курса Альбендазола и 3-й курс сочетал Альбенздозол 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 Ipca (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 недели. В дополнение к назначению Альбендазола, в качестве пилотного исследования, проводили коррекцию нарушений процессов ПОЛ и восстановления окислительного баланса клеток препаратом Цитофлавин по 2 таб. 2 раза/сутки за 30 мин до еды, не разжевывая с интервалом 8–10 ч (запивать 100 мл воды). Длительность курса – 28 дней.

ИФА 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 области). Референсным (диагностический титр) считали значение, равное – 1 : 200 и выше.

Инструментальные методы: УЗИ брюшной полости производилось на аппаратах Aloka Prosound Alpha 6 (производитель Япония), Samsung Accuvix XG (производитель Германия), МРТ и МСКТ исследования органов грудной и брюшной полости проводилось на апппаратах Siemens Trio 3T, Siemens Avanto 1.5T (производитель Германия). *Морфологическое исследование* – гистология операционного материала – проведено в КГБУЗ «Красноярское краевое патолого-анатомическое бюро», главный врач С. С. Бекузаров.

Оценка наличия эндогенной интоксикации проводились по коэффициентам, предложенным В. К. Островским (1983) и Т. Ш. Хабировым (2000): индексу сдвига нейтрофилов (ИС), модифицированному индексу интоксикации (ЛИИм), реактивному ответу нейтрофилов (РОН), индексу соотношения нейтрофилов и лимфоцитов (ИСНЛ), индексу соотношения лимфоцитов и эозинофилов (ИСЛЭ), соотношению СОЭ и лейкоцитов (ИЛСОЭ).

Определение активности ферментов АлАТ, АсАТ проводилась с использованием Биохимического анализатора AU 480 (производитель США). Развёрнутый анализ крови проводился на аппарате Sysmex XT-4000i (производство Япония).

Изучение продуктов и ферментов про-/антиоксидантной системы проведены под руководством и при участии сотрудников кафедры медицинской биологии СФУ канд. биол. наук. проф. Н. М. Титовой и ассистента Е. Ю. Алымовой. Определение содержания малонового диальдегида (МДА) определяли с помощью тиобарбитуровой кислоты; церулоплазмина в плазме крови – с помощью метода Ревина; концентрацию мочевой кислоты определяли с помощью набора ООО «Ольвексдиагностикум». Активность супероксид дисмутазы (СОД) в эритроцитах крови определяли спектрофотометрически. Активность глутатионпероксидазы осуществляли по изменению содержания восстановленного глутатиона в пробах до и после инкубации с модельным субстратом – трет-бутилгидропероксидом. Активность каталазы определяли с использованием молибдата аммония.

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 7.0 (StatSoftInc, США). Проверка гипотезы о нормальности распределения количественных признаков проводилась с помощью критерия Шапиро – Уилка. Данные представлены в виде медианы и межквартильного интервала Me $[Q_1–Q_3]$. Сравнение достоверности отличий в независимых группах проведено с помощью непараметрического U-критерия Манна – Уитни (для двух выборок) и Крускала – Уоллиса (для 3 групп сравнения). Критический уровень

значимости, при проверке статистических гипотез о существовании различий показателей между группами, (p) принимался равным 0,05 и меньше. 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.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эпидемиологическая характеристика эхинококкоза печени в Красноярском крае. Проведенный анализ клинико-эпидемиологических данных по Красноярскому краю за последние 20 лет показал рост заболеваемости эхинококкозом и альвеококкозом от 0,02 до 0,69 на 100 тыс. населения. Среднемноголетний 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 год.

По уровню заболеваемости выделены территории, в которых многолетние интенсивные показатели заболеваемости существенно отличались. Высокий риск возникновения заболеваний эхинококкозами регистрировался в северных (29 %) и западных (15 %) территориях края, а также жителей краевого центра и пригородов (39 %). Распределение больных по контингентам выявило тот факт, что наиболее многочисленной группой было неработающее население (35,1 %); затем – социальная группа, занимающаяся охотой (31,1 %); пенсионеры (8,7 %) и студенты (4,7 %). 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.

Проведенный анализ сопутствующих клинических симптомов у больных эхинококкозом печени показал, что клиническая картина этого заболевания характеризуется бессимптомным течением на начальных этапах развития паразитарного процесса, трудности ранней диагностики связаны с отсутствием патогномоничных клинических проявлений, наличием только общеинфекционного синдрома, что диктует необходимость оптимизации своевременного клинического диагноза.

Для оценки степени выраженности клинических симптомов и тяжести течения болезни была использована балльная оценка основных клинических симптомов (схема Г. И. Марчука в нашей модификации). Каждому симптому присваивались следующие *баллы*: 1 балл соответствовал легкой степени выраженности симптомов, 2 балла – умеренной, и 3 балла – максимально интенсивной. Клинические проявления

включали четыре синдрома: *астенический* (быстрая утомляемость, снижение работоспособности, нарушение сна, депрессия); *общетоксический* (головная боль, снижение аппетита, лихорадка); *болевой* синдром (боль в эпигастральной области и правом подреберье); синдром *холестаза* (желтуха, кожный зуд, тёмная моча, светлый стул).

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 инфекционного процесса 5–8 лет (1,0 ± 0,09) vs. (2,3 ± 0,11) балла; $p < 0,001$), и с давностью заболевания 9 лет и более (1,0 ± 0,09) vs. (1,9 ± 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 %), 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 ± 0,10) vs. (1,7 ± 0,14) балла; $p < 0,05$), а также при сроке болезни 9 и более лет (1,3 ± 0,10) vs. (2,1 ± 0,2) балла; $p < 0,001$). У каждого третьего пациента (33,6 ± 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 нет ($p > 0,05$).

Лихорадочная реакция, как проявление общеинфекционного синдрома, значительно чаще регистрировалась у пациентов с предполагаемым инфицированием более 9 лет (41,5 ± 3,5) % и составила (3,9 ± 0,08) балла, что статистически значимо выше указанного показателя у пациентов с течением болезни до 5 лет (1,1 ± 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 холангита (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 и носила диффузный характер ($p > 0,05$).

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 и в группе больных с 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 инфицирования 5–8 лет $(2,0 \pm 0,29)$ балла; $p < 0,05$).

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 2). В данной группе больных значимо выше, чем в группах с меньшим сроком заболевания, выражены астенический и общетоксический синдромы, проявляющиеся 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; $p < 0,05$).

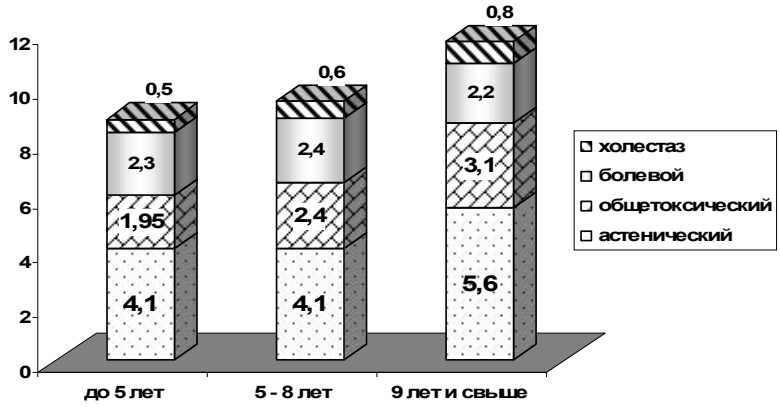


Рисунок 2– Балльная оценка клинических проявлений у больных эхинококкозом печени с учетом выраженности рассматриваемых синдромов

Таким образом, использование балльной оценки клинических проявлений заболевания позволило количественно оценить степень выраженности клинических симптомов. Установлено, что для больных эхинококкозом печени характерны умеренная степень выраженности болевого и общетоксического синдромов, незначительная выраженность синдрома поражения печени, но нарастающий (по мере хронизации паразитарного процесса) от умеренной до выраженной степени астенический синдром, сопровождающийся чаще всего быстрой утомляемостью, снижением работоспособности, нарушением сна.

Про- и антиоксидантный статус у больных эхинококкозом печени. 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. Концентрация *малонового диальдегида* (МДА) как в плазме, так и в мембранах эритроцитов превышает уровень здоровых в 2,4 и 4,0 раза соответственно. *Неферментативная* антиоксидантная система (*АОС)* оценивалась по концентрации двух веществ: церулоплазмина и мочевой кислоты. Концентрация церулоплазмина у больных эхинококкозом печени статистически значимо ниже уровня здоровых на 39,05 %, в то время как концентрация другого низкомолекулярного антиоксиданта плазмы – *мочевой кислоты (МК)* – превышает показатели контроля на 52,2 % (таблица 1).

Таблица 1 – 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 Hb	11,445 [9,215–12,960]	2,845 [2,430–3,785]	P < 0,001

Ферментативная АОС клеточных мембран от повреждающего действия продуктов ПОЛ характеризуется высокой специфичностью действия. Согласно полученным данным у больных эхинококкозом печени активность супероксиддисмутазы (СОД) как в плазме, так и в эритроцитах ниже уровня здоровых соответственно на 20,41 % и 31,25 %, а активность каталазы ниже на 21,78 % (рисунок 3).

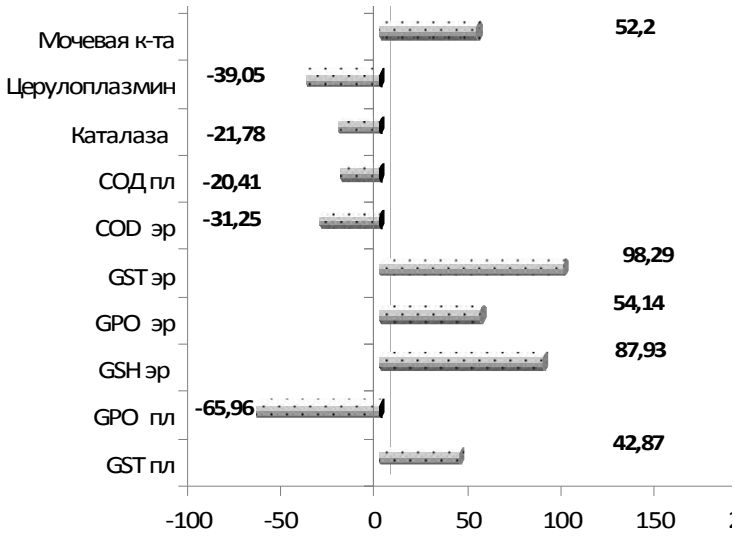


Рисунок 3 – Процентное отклонение основных показателей ПОЛ у больных эхинококкозом печени от уровня здоровых (%)

Низкая активность антиоксидантных ферментов 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. Согласно полученным данным, у больных эхинококкозом печени активировано глутатионовое звено АОС: активность этих антиокислительных ферментов в эритроцитах превышает уровень здоровых на (54,14 ÷ 98,29) %, но в то же время в плазме концентрация глутатионпероксидазы снижена практически на треть.

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

Для здоровых уравнение зависимости выглядит следующим образом:

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

Для больных эхинококкозе печени соответственно:

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

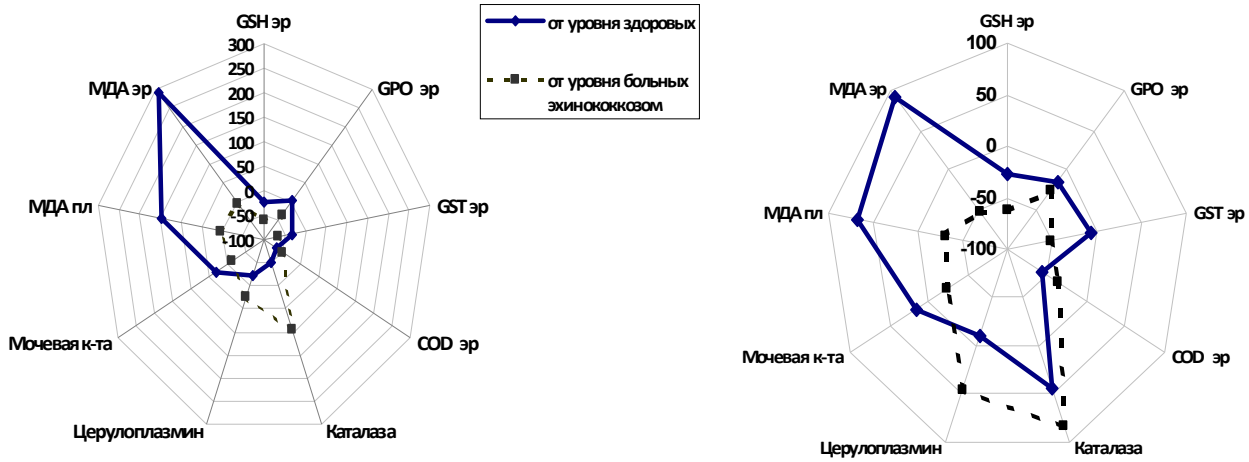
При эхинококкозе печени число активных динамических компонентов АОЗ снижено, хотя и зависимость их также высокая, на уровне функциональной. Глутатионовый комплекс (GSH и GST в плазме и эритроцитах) является ведущим, но роль эритроцитарной СОД становится второстепенной, при этом повышается долевое участие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

Влияние противопаразитарной и комплексной терапии на метаболические и свободно-радикальные процессы у больных эхинококкозом печени. Основной механизм действия противогельминтных препаратов направлен непосредственно на паразита и деструкцию их клеточных структур, обусловливая их гибель. На сегодняшний день в РФ используется противогельминтное средство широкого спектра действия – Альбендазол, который, согласно данным литературы, поражает не только взрослых гельминтов, но также их яйца и личинки (Давыдова И. В., 2007).

Согласно проведенным исследованиям, у обследованных больных эхинококкозом печени балльная оценка клинического проявления астенического синдрома (повышенная утомляемость, снижение работоспособности, нарушение сна, депрессия, головная боль) составляла в среднем 4,1–5,6 баллов (от умеренного до выраженного), что послужило основанием назначения метаболического препарата Цитофлавина как составляющего комплексной терапии.

После проведенного курса лечения Альбендазолом у пациентов сохраняется высокий уровень МДА, его концентрация в плазме и эритроцитах у этой группы

превышает уровень здоровых на 148 % и 290 % соответственно. В комплексе с Цитофлавином, нормализирующим клеточный метаболизм, отличия эти показателей от уровня контроля значительно ниже их отклонения составляют соответственно +68 % и +94 % (рисунок 4).



а) б)

Рисунок 4 – Процентное отклонение основных показателей СРО у больных эхинококкозом печени после проведенной этиотропной (а) и комплексной (б) терапии (%)

Согласно полученным данным, концентрация церулоплазмина, вырабатываемого гепатоцитами, под действием противопаразитарной терапии возрастает, но в меньшей концентрации, чем у здоровых (отклонение 25,1 %). Более значимый эффект наблюдается при подключении метаболической терапии: по сравнению с группой больных этот показатель возрастает на 87,1 %, а от уровня здоровых отличается лишь на 10,6 %. Концентрация второго антиоксиданта – мочевой кислоты – после проведенной терапии снизилась в обеих группах на 13,8 % и 24,3 % по сравнению с исходными показателями больных эхинококкозом.

Анализ активности ферментативных антиоксидантных систем у больных эхинококкозом печени показал следующее. Согласно результатам исследований, активность ведущего фермента – СОД – как при поступлении, так и после проведенных курсов этиотропной и комбинированной терапии, лечения, остается ниже уровня здоровых, но при этом отмечена значимо более высокий её уровень после комплексной терапии с участием Цитофлавина. Активность ферментов глютатионового звена и каталазы не отличается в обеих группах больных ($p > 0,05$) (таблица 2).

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

Таблица 2 – Показатели антиоксидантного статуса у больных эхинококкозом печени после проведенного курса лечения (медиана и [квартили 25 и 75])

Показатель	Альбендазол, n = 30	Альбендазол + Цитофлавин, 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/гHb	1,77 [1,33–4,52]	1,68 [1,24–2,17]	p > 0,05
GPOэ, мкмоль/мин/ гHb	80,5 [69,5–100,3]	88,80 [69,90–95,00]	p > 0,05
GSTэ, ммоль/мин/гHb	1,55 [1,26–2,24]	2,20 [1,82–2,58]	p > 0,05
СОДэ, усл. ед. × мин/г Hb	1 376 [1 368,00–1 380,00]	1 768,00 [1 632,00–1 768,00]	p < 0,05
Каталаза, мкмоль × мин/г Hb	227,7 [222,50–236,30]	216,00 [212,00–237,00]	p > 0,05

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

$$МДА = –0,99 \times \{глутатионовый\ комплекс\} + 0,99 \times СОДэ + 0,82 \times СОДпл + + 0,9 \times Кат + 0,77 \times МК$$

Для больных, получавших еще и метаболические препараты, соответственно:

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

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. Отражением относительного восстановления функциональной активности гепатоцитов после проведенной этиотропной терапии является повышенный синтез антиоксидантного белка церулоплазмина, повышение активности каталазы, которая усиливает ферментативное звено системы, поскольку

активность СОД остается на низком уровне. Динамику активности глютатионового 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.

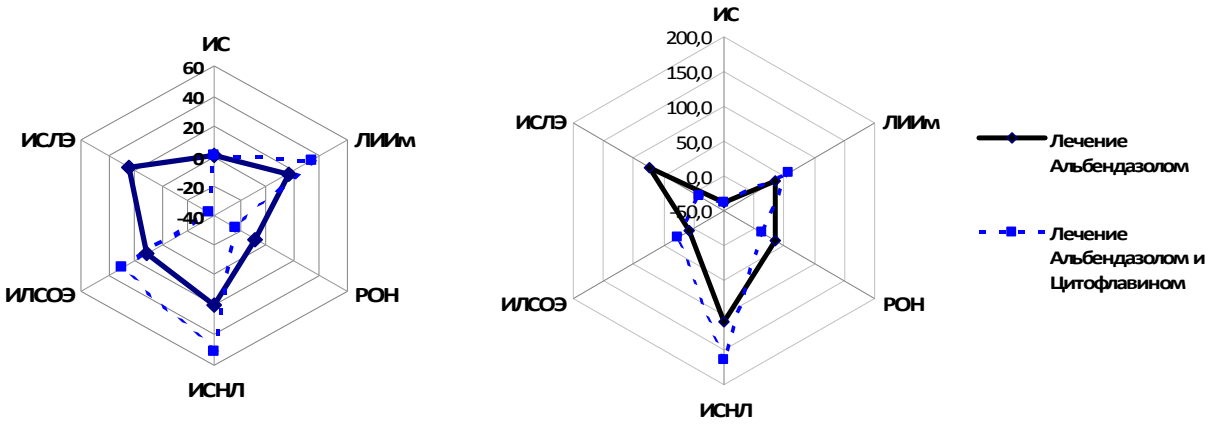
Динамика интегральных индексов эндогенной интоксикации у больных эхинококкозом печени. Изменение фосфолипидного спектра мембран, активация реакций перекисного окисления липидов клеточных мембран вполне вероятно изменяет и функциональное состояние клеток крови и, в частности, тех, которые обеспечивают 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 (Островский В. К., 1983; Хабирова Т. Ш., 2000).

Установлено, что у больных эхинококкозом печени имеются признаки протекающего воспалительного процесса, характеристикой которого являются реактивный ответ нейтрофилов (РОН), а также индекс соотношения лимфоцитов и эозинофилов (ИСЛЭ), значения которых значимо превышают показатели здоровых. 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).

Динамика лейкоцитарных коэффициентов является отражением синтеза различных видов лейкоцитов. Согласно полученным данным, проведенное курсовое этиотропное лечение не сопровождается изменением числа циркулирующих лейкоцитов: медиана составляла $6{,}0 \times 10^9$/л и $6{,}1 \times 10^9$/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 5).

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 $7{,}0 \times 10^9$/л (на 16,7 % от исходного уровня больных). У пациентов этой группы уровень индексов

ЛИИм, ИСНЛ и ИЛСОЭ превышает исходный, а показателями РОН и ИСЛЭ снижены по отношению к уровню больных эхинококкозом печени.



а) от уровня больных эхинококкозом

б) от уровня здоровых

Рисунок 5 – Процентное отклонение лейкоцитарных коэффициентов у лиц, прошедших курс противопаразитарной и метаболической терапии

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 снижения токсического действия продуктов их метаболизма.

Проведение противопаразитарной терапии сопровождается снижением выраженности эндогенной интоксикации, а подключение метаболической составляющей лечения обеспечивает более гармоничное соотношение лейкоцитов. Вместе с тем, у всех больных эхиноккокозом печени, как при первичном процессе, так и после курсового этиотропного лечения повышен индекс ИСНЛ, отражающий повышенную чувствительность быстрого реагирования на взаимодействие цепочки «паразит – хозяин».

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 ± 6,21) %; (53,57 ± 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 ± 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 ± 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 % ± 1,09 %, 12,7 % ± 0,68 %, 52,54 % ± 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 %, $p < 0,01$) и каталазы в эритроцитах (на 21,2 %, $p < 0,01$) при повышенной активности ферментов глютатионового звена.

4. Противопаразитарная терапия Альбендазолом у больных эхинококкозом печени приводит к изменению функциональной активности гепатоцитов и определенной динамике свободно-радикальных процессов: увеличивается синтез церулоплазмина (на 23,1 %, $p < 0,05$), повышается активность каталазы (на 92,2 %, $p < 0,01$), но остается на низком уровне активность ферментов глютатионового 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 глютатионового 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 ПОЛ, 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 флюрографического исследования органов грудной клетки и ультразвуковой диагностики органов брюшной полости).

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Случай эхинококкоза (альвеококкоза) в Красноярском крае / **Н. А. Масленникова** [и др.] // **Лечащий врач. –** 2013. – № 7. – С. 99–100.

2. Активность ферментов антиоксидантной системы крови у больных эхинококкозом / **Н. А. Масленникова** [и др.] // **Казанский медицинский журнал**. – 2014. – № 4. – С. 531 – 533.

3. **Масленникова, Н. А.** Опыт работы консультативно-диагностического кабинета по профилактике эхинококкоза / **Н. А. Масленникова**, Е. П. Тихонова, Т. Н. Бородина // **Инфекционные болезни.** – 2014. – Т. 12. Приложение 1. – С. 195–196.

4. Оценка активности ферментов антиоксидантной активности у больных эхинококкозом с целью персонализации терапии / Е. Ю. Сергеева [и др., в том числе **Н. А. Масленникова**] // **Современные проблемы науки и образования.** – 2014. – № 6. – С. 1–5.

5. **Масленникова, Н. А.** Клинические аспекты проявления эхинококкоза печени / **Н. А. Масленникова,** Е. П. Тихонова, Л. А. Михайлова // **Современные проблемы науки и образования.** – 2018. – № 5. – С. 1–9.http://www.science-education.ru/article/view?id=27998 (дата обращения: 11.09.2018)

6. Михайлова, Л. А. Характеристика свободно-радикальных процессов у больных эхиноккозом печени / Л. А. Михайлова, **Н. А. Масленникова,** Е. П. Тихонова // **Инфекционные болезни.** – 2018. – № 4. – С. 70–74.

7. Михайлова, Л. А. Влияние альбендазола на процессы свободно-радикального окисления липидов у больных эхинококкозом печени / Л. А. Михайлова, **Н. А. Масленникова,** Е. П. Тихонова // **Экспериментальная и клиническая фармакология.** – 2018. – Т. 81, № 12. – С. 35–39.

8. Тихонова, Е. П. Случаи эхиноккокоза и альвеококкоза в Красноярске / Е. П. Тихонова, **Н. А. Масленникова** // Журнал инфекционной патологии. – 2011. – Т. 18. – С. 57–59.

9. Случаи эхинококкоза (альвеококкоза) в Красноярском крае / Е. П. Тихонова [и др., в том числе **Н. А. Масленникова**] // Первая краевая. – 2013. – № 3 (52). – С. 57–60.

10. Случаи эхинококкоза и альвеококкоза в городе Красноярске / **Н. А. Масленникова** [и др.] // Журнал инфекционной патологии. – 2013. – № 1–4. – С. 88–90.

11. **Масленникова, Н. А.** Алгоритм ведения пациентов в консультативно-диагностическом кабинете по профилактике эхинококкоза // **Н. А. Масленникова**, Е. П. Тихонова, Е. Ю. Сергеева // Вопросы сохранения и развития здоровья населения Севера и Сибири. – Красноярск, РАМН Сибирское отделение ФГБУ НИИ МПС, 2014. – С. 111–112.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АлАТ	аланинаминотрасферраза
АсАТ	аспартатаминотрансферраза
АОС	антиоксидантная система
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
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
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
Hb	гемоглобин
GPO	глутатионпероксидаза
GSH	восстановленный глутатин
GST	глутатионтрансфераза