

УДК 616.36-002.2:616.366-002.2-02:616.99]-616.15

О.І. Захарчук
Г.Д. Коваль
Я.М. Телекі

Буковинський державний медичний
університет, м. Чернівці

ОКСИДАТИВНИЙ ТА ІМУННИЙ СТАТУС У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНІ ГЕПАТИТИ РІЗНОГО СТУПЕНЯ ТЯЖКОСТІ В ПОЄДНАННІ З ХРОНІЧНИМ ХОЛЕЦИСТИТОМ ПАРАЗИТАРНОЇ ЕТІОЛОГІЇ

Ключові слова: лямбліоз, оксиданти, антиоксиданти, гепатит, імунна система.

Резюме. Розкриваються питання зміни таких важливих систем організму як оксидантна, антиоксидантна та імунна. У хворих на хронічний гепатит показана залежність даних систем від перебігу захворювання та висвітлена роль лямбліозної інвазії.

Вступ

Історія вивчення лямбліозу як захворювання людини впродовж періоду від відкриття його збудника А.Левенгуком у 1681 р. до 70-х років 20 століття була пов'язана із сумнівами щодо патогенності лямблій і спектру клінічних проявів, які вони викликають [6]. Напевно, перше судження було найбільш вірним: А.В.Левенгук виявив лямблій у власних фекаліях при симптомах діареї, і пізніше Д.Ф.Лямбль пов'язав діарею у дітей з наявністю в їхніх фекаліях лямблій (назвав їх *Sercomonas intestinalis*). Сьогодні патогенність лямблій уже майже не обговорюється. Під лямбліозом Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) розуміє: 1) будь-який випадок інвазії лямбліями (безсимптомний або з клінічними проявами) і 2) лямбліоз з клінічними проявами, який супроводжується том шлунково-кишкового тракту, які проходять після специфічного лікування. За даними ВООЗ [4], щорічно у світі лямбліозом заражаються 200 млн. людей. До лямбліозу чутливі всі групи населення, однак у дитячій популяції ця патологія трапляється частіше і складає 30-60%. За останні роки опубліковано багато праць, присвячених дослідженню патогенезу лямбліозу і його клінічним проявам [5,10], але, як і 30 років тому, залишається вірним положення [6]: "Немає двох авторів, які б описували схожу картину симптомів лямбліозу, за винятком випадків, коли один автор приймає на словах те, що написав інший".

Лямбліоз належить до групи протозойних інфекцій, які зумовлені джгутиковими найпростішими *Gardia*. Виділяють три види лямблій залежно від їх морфологічних особливостей: *G.lambliia* (*G.duodenalis*), *G.agilis*, *G.muris*. В організмі людини, а також ссавців паразитує *G.duodenalis*. Життєвий цикл *G.duodenalis* включає дві форми - трофозоїт (вегетативну) і цисти. Трофозоїт паразитує в щітковій облямівці слизові

© О.І. Захарчук, Г.Д. Коваль, Я.М. Телекі, 2007

дванадцятипалої кишки і проксимальному відділі тонкої кишки, де проходить процес розмноження шляхом бінарного поділу. Вегетативна форма *G.duodenalis* нестійка до дії соляної кислоти шлунка і гине поза організмом людини. У кишечнику людини під впливом жовчних кислот частина трофозоїтів інцистується і елімінується з фекаліями в навколишнє середовище [8].

Джерелом інфекції є людина і ссавці (собаки, велика рогата худоба, свині, бобри). Механізм передачі інфекції - фекально-оральний. Інфективна доза цист лямблій для людини складає 10-25 шт, в цьому випадку у 8 із 25 осіб розвивається лямбліоз [3].

Період виділення у людини починається в середньому на 9-12-ту добу після зараження й може тривати довгі місяці. Прелатентний період скорочується при зараженні великою кількістю збудника. Виділення цист проходить хвилеподібно, з перервами. Періоди виділення чергуються з періодами затихання процесу, при цьому паузи між виділенням цист можуть становити від 1 до 17 діб. Найбільш небезпечним як джерело інвазії є хворий у період затихання діареї, тому що в цей період починає виділятися пропативна стадія збудника - цисти. В 1 г фекалій може міститися до 20 млн інвазивних цист [2]. Розрізняють контактний, харчовий і водний шляхи поширення інфекції. Найбільш суттєвими для людини є два останніх.

Патогенна дія *G.duodenalis* на організм людини обумовлена кількома факторами:

1) механічним подразненням кишкової стінки, впливом на її нервові закінчення, що призводить до виникнення вегето-вісцерального рефлексу з боку шлунково-кишкового тракту;

2) прискоренням процесів регенерації епітелію кишечника, що зумовлює переважання молодих, функціонально незрілих епітеліоцитів;

3) порушенням синтезу деяких ферментів і, як наслідок, розвитком лактазної недостатності;

4) підвищенням проникності стінки кишечника для великих молекулярних антигенів і виникненням механізму формування харчової алергії;

5) сенсibiliзацією організму людини продуктами обміну, речовинами, які утворюються при загибелі лямблій;

6) порушенням процесів пристінкового травлення, формування синдромів мальабсорбції, дефіциту мікронутрієнтів, полівітамінної недостатності;

7) запуском патологічних вісцеро-вісцеральних рефлексів з боку органів травлення за рахунок подразнення нервових закінчень, що сприяє появі абдомінального синдрому;

8) змінами хімічних параметрів хімусу і порушенням мікробіологічного пейзажу різних відділів кишечника (формування дисбіозу кишечника);

9) порушенням функції печінки як органа детоксикації при тривалій лямбліозній інвазії тощо [4,7].

Інвазія лямбліями призводить до ущільнення крипт ворсин, інфільтрації підслизового шару кишкової стінки.

Змушує задуматися те, що специфічних проявів лямбліозу немає. Адже захворювання маскується різними варіантами гастроентерологічної патології, такими як синдром подразненого кишечника з переважанням діарейного синдрому, синдроми надлишкового росту кишкової мікрофлори в тонкій кишці, мальабсорбції, полівітамінної недостатності. Трапляються так звані позакишкові прояви лямбліозу - рецидивуюча кропив'янка, atopічний дерматит, гастроінтестинальна форма харчової алергії, які без адекватної терапії [1,9] набувають рецидивуючого характеру. У деяких випадках лямбліозна інвазія проявляється анорексією, підвищеною втомлюваністю, зниженням маси тіла.

Важливим залишається питання, як поводить себе система оксидантно-антиоксидантного захисту та імунна система у таких хворих.

Незважаючи на значну кількість досліджень, присвячених вивченню проблем активації пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ) та стану систем протиоксидантного захисту, залишаються не до кінця з'ясованими механізми їх взаємозв'язку при хронічних гепатитах, зокрема з врахуванням патології біліарної системи, етіопатогенезу паразитарних інвазій.

Також відомо, що основною функцією імунної системи є забезпечення імунного нагляду за сталістю генетичного гомеостазу організму та елімінація генетично чужорідних, сторонніх агентів екзо- та ендегенного походження. Поряд

із цим, система імунітету є однією з найбільш дієвих ланок у формуванні патогенезу багатьох захворювань внутрішніх органів. Доведена патогенетична роль імунних порушень та патологічних імунних реакцій у розвитку хронічних гепатитів (ХГ), реалізація яких значною мірою визначається функціональною активністю основної ланки імунітету - лімфоцитів.

Мета дослідження

З'ясувати патогенетичну роль процесів пероксидації ліпідів та стану протиоксидантної системи захисту, особливості імунного статусу в хворих на хронічні гепатити невірусної етіології з урахуванням патології біліарної системи паразитарного генезу.

Матеріал і методи

Обстежено 60 хворих на хронічний гепатит (ХГ) із супутнім хронічним некалькульозним холециститом (ХНХ) паразитарної етіології (*L. intestinalis*). Вік хворих коливався від 20 до 65 років. Для встановлення діагнозу проведено комплексне детальне вивчення анамнестичних даних щодо терміну виникнення ХГ. Паразитологічні дослідження проводили згідно з МУК 4.2.735-99 "Паразитологічні методи лабораторної діагностики гельмінтозів і протозоозів", а також використовували методи імуноферментного аналізу (ІФА), що дозволило врахувати ретроспективний чинник щодо інвазованості досліджуваної групи хворих. Для об'єктивізації уражень різних органів та систем і виявлення супутньої патології пацієнтам проведений повний комплекс клінічно-лабораторних та інструментальних досліджень. Вміст відновленого глутатіону (ВГ) визначали титраційним методом (О.В.Травіна, 1955) в модифікації І.Ф.Мещишена, І.В.Петрової (1983), малонового альдегіду (МА) без ініціації аскорбатом за методом Ю.А.Владимирова, О.И.Арчакова (1972). Загальну кількість Т-лімфоцитів у периферичній крові визначали методом спонтанного Е-розеткоутворення (Е-РУК) (Jondal et al. (1972) у модифікації А.М.Чердаєва (1989), теофілін-залежних розеткоутворюючих клітин (теофілін-чутливих (ТФЧ) і теофілін-резистентних (ТФР) за методом Limatibul S. et al. (1978) з обчисленням коефіцієнту ТФР/ТФЧ. ТФР-РУК трактувались як субпопуляція, збагачена Т-супресорами. Вміст В-лімфоцитів у периферичній крові визначали методом комплектарного розеткоутворення (ЕАС-РУК) за методом А.М.Чердаєва (1976), кількість "активних" розеткоутворюючих клітин (А-Е-РУК) за методом Smith et al. (1975), фагоцитарну активність (ФА) нейтрофілів і фагоцитарне число (ФЧ) за поглинанням

нейтрофільними лейкоцитами стафілококу № 209 за методом К.Ф.Чернушенко, Л.С. Колосової (1978). Рівень імуноглобулінів основних класів (А,М,Г) у сироватці крові досліджували за методом радіальної імунодифузії (G.Mancini et al. 1965), концентрацію ЦІК методом преципітації у 5% розчині поліетиленгліколю (Dideon, Laver, 1977).

Обговорення результатів дослідження

Залежно від перебігу гепатиту хворих поділено на три групи: до I ввійшли особи з легким перебігом, їх було найбільше - 57% (34 пацієнти), до II групи з перебігом середньої тяжкості - 40% (24 осіб) та у решти гепатит характеризувався тяжким перебігом.

Аналізуючи клінічні дані обстежених хворих, виявлено три основних клінічних синдроми: диспепсичний, больовий і астено-невротичний.

Провідним у клінічній картині захворювання у всіх хворих був диспепсичний синдром, який виявлений у 79,8% обстежених. Так, пацієнти вказували на зниження апетиту або "вибірковість" у їжі, нудоту, блювання, печію, відрижку кислим, неприємний запах з рота, кислий або гіркий присмак у роті, порушення фізіологічних виділень (схильність до закрепу або проносу), деякі вказували на здуття живота.

Больовий синдром проявлявся болями в епігастральній і пілородуоденальній зонах та правому підребер'ї у 73,4%. Характер болю різний, зазвичай переважав постійний, ниючий, як правило, не досягав великої вираженості. Еквівалентом болю вважалася тяжкість, дискомфорт у ділянці правого підребер'я.

Депресія, загальна слабкість, швидка втомлюваність, роздратованість, емоційна лабільність, тривожний сон, головний біль, головокружіння виявлені у 54,8% хворих та свідчили на користь астено-невротичного синдрому.

Об'єктивно в обстежених хворих явною була блідість шкірних покривів. У 19,5% осіб виявлений дефіцит маси тіла.

Найбільш часто виявлено пальпаторну болючість в епігастральній і пілородуоденальній зонах (82%) та правому підребер'ї (79,5%). У більшості хворих, залежно від тяжкості гепатиту, спостерігалася збільшення печінки. У 23,1% виявлено болючість, шум плескоту та буркотіння вздовж кишечника.

Оцінюючи стан системи оксидантно-антиоксидантного захисту, виявлено, що рівень кінцевого продукту ПОЛ - МА у групі з легким перебігом гепатиту збільшений до 1,5 раза, тоді як вміст ВГ знижений в 1,6 раза, в осіб з середнім ступенем тяжкості значення МА збільшені у 2,0 рази, ВГ

знижені у 2,2 раза, порівняно з контролем ($p < 0,05$), і при тяжкому перебігу МА перевищував такий у контрольній групі в 2,0 раза, ВГ в 2,5 раза знижений, порівняно з групою практично здорових осіб ($p < 0,05$). У хворих на ХГ у поєднанні з ХНХ паразитарної етіології спостерігається вірогідне пригнічення активності супероксиддисмутази (СОД) - одного з найпотужніших факторів системи протирадикального захисту, який здійснює ферментативну дисмутацію супероксидного аніону. Активність цього ферменту максимально пригнічена і нижча за контрольні показники у 1,6 раза ($p < 0,05$) у хворих з тяжким та середньої тяжкості перебігом. Цікавою є оцінка ступеня тяжкості, виявилася співвідношення прооксидантної та антиоксидантної активності, де МА/СОД складає 1,1 у контрольній групі, в той же час, як у групі з легким перебігом ХГ цей показник відповідає значенню 2,0, при середньому ступеню тяжкості - 2,8, при тяжкому - 3,2. Тобто, прогресія показника свідчить про значне пригнічення антиоксидантної системи та інтоксикацію, які посилюються при наростанні тяжкості перебігу. Страждає як перша лінія антиоксидантного захисту (СОД), так і третя, що представлена ВГ. Тобто у хворих є явним оксидантний стрес, прояв якого зростає зі зростанням тяжкості перебігу гепатиту. Спостерігаємо виснаження ендогенних резервів системи антиоксидантного захисту організму, що в подальшому може обтяжити клінічну ситуацію та перебіг даних патологій.

У хворих на ХГ у поєднанні з хронічним холециститом паразитарної етіології виявлено, що зміни клітинної ланки системного імунітету прямопропорційними ступеню тяжкості перебігу - чим тяжче перебігає захворювання, тим глибші зміни активних показників клітинної ланки імунітету. Глибина вторинного імунодефіцитного стану хворих на ХГ залежить від тяжкості перебігу. У хворих на ХГ з легким перебігом зменшення основних показників носить I рівень імунних порушень, а такі величини як відносна кількість Т-лімфоцитів, активних Т-лімфоцитів та Т-супресорів/цитолітичних лімфоцитів належать до II рівня імунних порушень, у хворих на ХГ із середнім та тяжким перебігом основні зміни показників клітинної ланки системи імунітету носять III рівень імунних порушень, що вказує на необхідність проведення у цих хворих імунореабілітації. Аналізуючи показники відносної кількості В-лімфоцитів залежно від ступеня тяжкості перебігу, спостерігаємо збільшення його значення у напрямку від легкого до важкого ступеня тяжкості із максимальним значенням у групі хворих із тяжким ступенем тяжкості ($p < 0,05$), що свідчить про

хронізацію запального процесу в печінці та жовчному міхурі.

Висновки

1. Посилення процесів ПОЛ, яке проявляється підвищенням вмісту в крові кінцевого продукту ліпопероксидації, відповідає ступеням тяжкості перебігу в хворих на ХГ у поєднанні з ХНХ паразитарної етіології ($p < 0,05$).

2. При зростанні ступеня тяжкості перебігу захворювання виснажується глутатионова ланка антиоксидантного захисту, що проявляється порушеннями функції печінки, прогресуванням запального процесу з включенням інших органів та систем. Суттєву роль в обтяженні перебігу даного процесу відіграє лямбліозна інфекція, без елімінації якої важко досягти процесу одужання та клініко-лабораторної ремісії.

3. У хворих на хронічний гепатит спостерігається значний імунний дисбаланс із переважним пригніченням функціонального стану клітинного імунітету, зокрема Т-клітинної ланки та фагоцитарної активності, з наступним пригніченням антибактеріального імунітету на фоні прогресування тяжкості захворювання та наявності супутньої біліарної патології.

Перспективи подальших досліджень

Паразитарна інвазія викликає значні зміни в гомеостазі організму і потребує не тільки специфічної етіотропної терапії, а й вимагає корегування змін у таких важливих системах організму як імунній та антиоксидантній, на чому й зосереджені основні напрями нашої подальшої роботи.

Література. 1. Ахаткина И.Г. Обнаружение антител к антигенам лямблий в сыворотках atopических больных // Клиническая лабораторная диагностика - 2004. - №4. - С.47-48. 2. Бодня К.І. Сучасні уявлення про епідеміологію та лікування лямбліозу /Українська медична газета. - 2007. - №9. - С.9. 3. Залипаева Т.Л. Клинические проявления лямблиозной инфекции у детей // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. - 2002. - №3. - С.29-32.

4. Коровина Н.А., Захарова И.Н., Малова Н.Е. Диагностика и лечение лямблиоза у детей // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 2005. - Т.50, №1. - С.38-41. 5. Крамарев С.А. Лямблиоз (клиническая лекция) // Современная педиатрия. - 2005. - №4. - С.161-164. 6. Кучеря Т.В., Макарова Т.А. и др. Лечение лямблиоза у детей в современных условиях: эффективность и выбор специфического препарата // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. - 2002. - №3. - С.33-35. 7. Машка В., Ситник Г. та ін. Роль лямблійної інвазії в розвитку соматичної патології у дітей // Науковий вісник Ужгородського університету. серія "Медицина". - 2003. - Вип.21. - С.123-126. 8. Мерзлова Н., Романеско Н. и др. Распространенность и клинико-лабораторная характеристика лямблиозной инвазии в Пермском регионе // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. - 2004. - №2. - С.24-27. 9. Повгородняя О.И. Применение циклофферона в комплексном лечении лямблиоза // Сучасні інфекції. - 2004. - №4. - С.12-13. 10. Христюк Т.Н., Пишак В.П., Кендзерская Т.Б. Хронический панкреатит: нерешенные проблемы. - Черновцы: Медуниверситет, 2006. - 280 с.

ОКСИДАТИВНЫЙ И ИМУННЫЙ СТАТУС У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМИ ГЕПАТИТАМИ РАЗНОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ В СОЧЕТАНИИ С ХРОНИЧЕСКИМ ХОЛЕЦИСТИТОМ ПАРАЗИТАРНОЙ ЭТИОЛОГИИ

А.И. Захарчук, Г.Д. Коваль, Я.М. Телеки

Резюме. Раскрываются вопросы изменения таких важных систем организма, как оксидантной, антиоксидантной и иммунной. У больных хроническим гепатитом показана зависимость данных систем от течения заболевания и отображена роль лямблиозной инвазии.

Ключевые слова: лямблиоз, оксиданты, антиоксиданты, гепатит, иммунная система.

THE OXIDATIVE AND IMMUNE STATUS IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITES ASSOCIATED WITH CHRONIC CHOLECYSTITIS OF PARASITIC GENESIS

A.I. Zakharchuk, G.D. Koval', Ya.M. Teleky

Abstract. The peculiarities of such important systems of human organism as oxidative, antioxidative and immune are described. In patients with chronic hepatitis the dependence of given systems on a disease course is revealed as well as the role of lamblia invasion.

Key words: lambliasis, oxidants, antioxidants, hepatitis, immune system.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Clin. and experim. pathol. - 2007. - Vol.6, №4. - P.21-24.
Надійшла до редакції 09.10.2007

Рецензент - проф. І.Ф. Мещишен