

Ассоциация нейтропении и сниженной функции нейтрофилов с фиброзом печени у больных с инвазией *Opisthorchis felineus*

А.В. Васютин¹, В.В. Цуканов^{1✉}, gastro@impn.ru, Н.Е. Веселова¹, Е.Г. Горчилова², Ю.Л. Тонких¹, А.А. Савченко¹, А.Г. Борисов¹

¹ Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук Научно-исследовательского института медицинских проблем Севера; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г

² Клиническая больница «РЖД-Медицина» города Красноярска; 660058, Россия, Красноярск, ул. Ломоносова, д. 47

Резюме

Введение. Нейтрофилы являются важными участниками врожденного иммунного ответа, первыми реагируют на патогенный фактор и быстро развивают неспецифические реакции. Вместе с тем работы с определением функциональной активности нейтрофилов у пациентов с инвазией *Opisthorchis felineus* (*O. felineus*) отсутствуют.

Цель. Изучить клиничко-лабораторные проявления описторхоза в зависимости от показателей лейкоцитарного звена клинического анализа крови.

Материалы и методы. Всего было обследовано 328 больных с инвазией *O. felineus* (120 мужчин и 208 женщин) и 51 практически здоровый пациент (28 мужчин и 23 женщины). Диагностика описторхоза осуществлялась методами копроовоскопии и микроскопии дуоденального содержимого. Всем пациентам с инвазией *O. felineus* выполнялись клинический и биохимический анализы крови. У 103 больных хроническим описторхозом (58 мужчин и 45 женщин) проводилась эластометрия печени на аппаратах Aixplorer (Франция) или Siemens Acuson S2000 (Германия) с определением степени фиброза печени по METAVIR, а также исследование функциональной активности нейтрофилов в крови.

Результаты. Была обнаружена тенденция к увеличению доли лейкопении в 3,5 раза ($p = 0,12$) и нейтропении в 1,9 раза ($p = 0,15$) у пациентов с фиброзом печени F2-F3 по METAVIR в сравнении с лицами с фиброзом печени F0 по METAVIR. Абсолютное содержание нейтрофилов у больных с инвазией *O. felineus* и фиброзом печени F2-F3 по METAVIR было снижено в сравнении с лицами с фиброзом печени F0 по METAVIR ($2,24 \times 10^9/\text{л}$ против $3,06 \times 10^9/\text{л}$, $p = 0,04$). Также регистрировалось снижение функциональной активности нейтрофилов в крови у пациентов с фиброзом печени F2-F3 по METAVIR в сравнении с лицами с F0 по METAVIR.

Выводы. Снижение количества и функциональной активности нейтрофилов в крови может быть маркерами повышенного риска развития фиброза печени у больных описторхозом. Целесообразно изучение возможностей иммуномодулирующих препаратов на течение инвазии *O. felineus*.

Ключевые слова: описторхоз, *Opisthorchis felineus*, нейтрофилы, фиброз печени, хемилюминесценция, иннатный иммунитет

Для цитирования: Васютин АВ, Цуканов ВВ, Веселова НЕ, Горчилова ЕГ, Тонких ЮЛ, Савченко АА, Борисов АГ. Ассоциация нейтропении и сниженной функции нейтрофилов с фиброзом печени у больных с инвазией *Opisthorchis felineus*. Медицинский совет. 2024;18(15):62–69. <https://doi.org/10.21518/ms2024-339>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Association of neutropenia and decreased neutrophil function with liver fibrosis in patients with *Opisthorchis felineus* invasion

Alexander V. Vasyutin¹, Vladislav V. Tsukanov^{1✉}, gastro@impn.ru, Natalia E. Veselova¹, Ekaterina G. Gorchilova², Julia L. Tonkikh¹, Andrey A. Savchenko¹, Alexander G. Borisov¹

¹ Krasnoyarsk Science Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences of Scientific Research Institute of Medical Problems of the North; 3g, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia

² Clinical Hospital RZD-Medicine of Krasnoyarsk City; 47, Lomonosov St., Krasnoyarsk, 660058, Russia

Abstract

Introduction. Neutrophils are important participants in the innate immune response, are the first to react to a pathogenic factor and quickly develop non-specific reactions. At the same time, there are no studies on the functional activity of neutrophils in patients with *Opisthorchis felineus* (*O. felineus*) invasion.

Aim. To study the clinical and laboratory manifestations of opisthorchiasis depending on the leukocyte indicators of the complete blood count.

Materials and methods. A total of 328 patients with *O. felineus* invasion (120 men and 208 women) and 51 practically healthy patients (28 men and 23 women) were examined. Opisthorchiasis was diagnosed using coproovoscopy and microscopy of duodenal contents. All patients with *O. felineus* invasion underwent complete and biochemical blood tests. Liver elastometry using

Aixplorer (France) or Siemens Acuson S2000 (Germany) with determination of the liver fibrosis degree according to METAVIR, and blood neutrophils functional activity study were performed in 103 patients with chronic opisthorchiasis (58 men and 45 women). **Results.** A tendency was found to increase the proportion of leukopenia by 3.5 times ($p = 0.12$) and neutropenia by 1.9 times ($p = 0.15$) in patients with liver fibrosis F2-F3 according to METAVIR compared to individuals with liver fibrosis F0 according to METAVIR. The absolute neutrophil content in patients with *O. felinus* invasion and liver fibrosis F2-F3 according to METAVIR was decreased in comparison with individuals with liver fibrosis F0 according to METAVIR ($2.24 \times 10^9/L$ versus $3.06 \times 10^9/L$, $p = 0.04$). A decrease in the functional activity of neutrophils in the blood was also registered in patients with liver fibrosis F2-F3 according to METAVIR in comparison with individuals with F0 according to METAVIR.

Conclusion. A decrease in the number and functional activity of neutrophils in the blood may be markers of an increased risk of liver fibrosis in patients with opisthorchiasis. It is advisable to study the possibilities of immunomodulatory drugs on the course of *O. felinus* invasion.

Keywords: opisthorchiasis, *Opisthorchis felinus*, neutrophils, liver fibrosis, chemiluminescence, innate immunity

For citation: Vasyutin AV, Tsukanov VV, Veselova NE, Gorchilova EG, Tonkikh JuL, Savchenko AA, Borisov AG. Association of neutropenia and decreased neutrophil function with liver fibrosis in patients with *Opisthorchis felinus* invasion. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(15):62–69. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-339>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Клинические проявления инвазии *Opisthorchis felinus* (*O. felinus*) характеризуются выраженным полиморфизмом и могут включать поражения различных органов и систем, в т. ч. приводить к развитию гепатита, верифицированного морфологическим исследованием [1]. Для отечественной гастроэнтерологии традиционной является точка зрения о возможности осложнения длительного течения описторхоза развитием цирроза печени [2, 3]. Этот подход поддерживается Европейской ассоциацией по изучению печени (EASL) в фундаментальном обзоре, посвященном паразитам печени и опубликованном в *Journal of Hepatology* в 2021 г. [4]. Вероятность активации фиброза и развития цирроза печени при описторхозе продемонстрирована в ряде экспериментальных работ [5, 6]. Вместе с тем известны публикации, в которых отстаивается взгляд, что описторхоз связан прежде всего с поражением желчных протоков [7]. Логично предположить, что токсическое влияние продуктов жизнедеятельности паразитов может вызывать развитие иммунных воспалительных реакций [8], стимулировать пролиферацию фибробластов [6], что играет ключевую роль в прогрессировании фиброза печени [9]. Другими возможными механизмами, активизирующими пролиферацию фибробластов у больных описторхозом, могут быть значительные изменения микробиома желчи и кишечника [10] и образование амилоидных очагов в печени при инвазии *O. felinus* [11]. Сложность в понимании клинического полиморфизма подчеркивается тем, что описторхоз может приводить не только к холангиокарциноме, но и к гепатоцеллюлярной карциноме [12–14].

Врожденный иммунитет является первой линией защиты печени против различных повреждающих факторов, включая паразитов. К иннатному иммунитету принято относить нейтрофилы, моноциты, эозинофилы, дендритные клетки и НК-клетки [15, 16]. Роль нейтрофилов в элиминации возбудителей состоит в участии в процессе фагоцитоза, в высвобождении активных соединений, включая реактивный кислород, и в модулировании адаптивного иммунного

ответа путем презентации антигенов [17]. Предполагается, что нейтрофилы являются важными участниками врожденного иммунного ответа, первыми реагируют на патогенный фактор и быстро развивают неспецифические реакции [18]. Следует заметить, что работы с определением функциональной активности нейтрофилов у пациентов с инвазией *O. felinus* совершенно отсутствуют.

Цель – изучить клиничко-лабораторные проявления описторхоза в зависимости от показателей лейкоцитарного звена клинического анализа крови.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа была выполнена на базе терапевтического отделения клиники НИИ медицинских проблем Севера ФИЦ КНЦ СО РАН и гастроэнтерологического отделения ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина» города Красноярска». Всего было обследовано 328 больных с инвазией *O. felinus* (120 мужчин и 208 женщин, средний возраст 40,3 лет) и 51 практически здоровый пациент (28 мужчин и 23 женщины, средний возраст 41,1 лет) в возрасте от 18 до 70 лет.

Критериями включения были возраст от 18 до 70 лет, диагноз «хронический описторхоз», подписанное информированное согласие.

Критерии исключения из исследования: возраст младше 18 и старше 70 лет, ВИЧ-инфекция, онкологические заболевания, хронические заболевания печени различной этиологии (вирусные гепатиты, алкогольная и неалкогольная жировая болезнь печени и др.), другие паразитарные инвазии, туберкулез, беременность, выраженные хронические заболевания различных органов и систем, отказ принять участие в научном исследовании.

Группа контроля состояла из здоровых лиц, которые во время профилактического осмотра не предъявляли гастроэнтерологических жалоб, не имели выраженных хронических заболеваний различных органов и систем, характеризовались нормальными показателями биохимического и клинического анализов крови, отсутствием маркеров к вирусным гепатитам, антител к описторхисам, яиц

гельминтов в кале 5 дней подряд и отрицали в анамнезе злоупотребление алкоголем.

Клиническая симптоматика и анамнестические сведения изучались с применением стандартной анкеты, разработанной на основании действующих международных рекомендаций [19, 20].

Диагностика инвазии *O. felineus* осуществлялась при помощи микроскопии желчи, полученной после дуоденального зондирования и микроскопии кала на наличие яиц гельминтов. Дуоденальное зондирование выполнялось после предварительной трехдневной подготовки с ограничениями в диете сладких, жирных блюд, газообразующих продуктов и после двенадцатичасового голодания. Выполнялось получение трех классических порций желчи: «А» (дуоденальная), «В» (пузырная) и «С» (печеночная), извлеченных до и после стимулирования двигательной активности желчного пузыря 30 мл 30%-ного раствора сульфата магния. Зондирование продолжалось в течение всего времени истечения пузырной порции желчи, затем еще 15–20 мин после появления светлой печеночной порции. В каждой порции определялся цвет, объем, проводилось ее макроскопическое описание, в последующем выполнялась микроскопия нативных мазков желчи количеством 5–10 образцов из всех порций. Порции «В» и «С» считались наиболее информативными. С целью увеличения эффективности поиска яиц описторхисов также осуществлялась микроскопия осадка желчи после ее центрифугирования. Исследование фекалий для диагностики описторхоза выполнялось по методу Като (метод толстого мазка под целлофаном). Толстый мазок представлял собой слой неразбавленных фекалий на предметном стекле, который спрессовывался под листком тонкого гигроскопичного целлофана, предварительно пропитанного глицерином.

Всем 328 пациентам с инвазией *O. felineus* выполнялись клинический и биохимический анализы крови. Клинический анализ крови проводился с определением лейкоцитарной формулы. В биохимическом анализе крови определяли концентрацию глюкозы и билирубина, а также активность ферментов аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП) и амилазы.

Всем пациентам также осуществлялись ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости и эндоскопия верхних отделов пищеварительного тракта. У 103 больных хроническим описторхозом (58 мужчин и 45 женщин) проводилась эластометрия печени с применением ультразвуковых систем Siemens Acuson S2000 (Германия) и Aixplorer (Франция) с оценкой степени фиброза печени по шкале METAVIR. Выделялось 4 степени фиброза в зависимости от выявляемых показателей жесткости ткани печени: F0 – менее 5,8 кПа, фиброз отсутствует; F1 – 5,9–7,2 кПа, соответствует портальному и перипортальному фиброзу без септ; F2 – 7,3–9,5 кПа, портальный и перипортальный фиброз с единичными септами; F3 – 9,6–12,5 кПа, соответствует портальному и перипортальному фиброзу с множественными септами (мостовидными) с порто-портальными и порто-центральными

септами; F4 – более 12,6 кПа, свидетельствует о наличии цирроза печени.

Исследование функциональной активности нейтрофилов в крови включало 103 больных описторхозом, которым была проведена эластометрия печени, и 51 здорового пациента из группы контроля. Кровь забиралась утром натощак в пробирку с гепарином. Выделение нейтрофилов крови осуществлялось по общепринятому методу в двух градиентах плотности фиколла и урографина с последующим тройным отмыванием от градиента стерильным раствором Хенкса без фенолового красного. Исследование интенсивности выработки активных форм кислорода (АФК) нейтрофилами проводилось путем определения активности люцигенин- и люминол-зависимой спонтанной и индуцированной хемилюминесценции в течение 90 мин на хемилюминесцентном анализаторе «CL3606» (Россия). В люцигенин-зависимой реакции определялись первичные АФК (супероксидный анион), в люминол-зависимой реакции – вторичные АФК (перекись водорода, гидроксильный радикал, синглетный кислород, гипохлорит). С помощью спонтанной реакции хемилюминесцентной реакции определяли базовый уровень функциональной активности нейтрофилов, при стимуляции зимозаном определяли резервные возможности клеток. Происходил анализ следующих характеристик функциональной активности нейтрофилов: $T_{\max}$ – время выхода на максимум хемилюминесценции, $I_{\max}$ – максимальное значение интенсивности хемилюминесценции, S – площадь под кривой хемилюминесценции. Вычисляли индекс активации (ИА) фагоцитоза путем отношения S в зимозан-индуцированной реакции к S в спонтанной реакции.

Каждый участник подписывал форму информированного согласия на обследование в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. и Правилами клинической практики в Российской Федерации, утвержденными Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. №266. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук» (Протокол №4 от 02.08.2019 г.).

Результаты исследований оценивались согласно общепринятым методам статистического анализа на персональном компьютере при помощи пакета прикладных программ Statistica 8.0 (StatSoft Inc., 2007). Для количественных показателей описание выборки производили с помощью подсчета медианы (Me) и интерквартильного размаха в виде нижнего и верхнего квартилей (C_{25} – C_{75}). Достоверность различий между показателями независимых выборок оценивали по непараметрическому критерию Манна – Уитни. Для анализа статистической значимости различий качественных признаков использовалось вычисление отношения шансов (ОШ) и доверительного интервала (ДИ) для ОШ. Достоверным считается уровень значимости при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При анализе изменений показателей анализов крови у пациентов с описторхозом частота лейкопении составила 10,1%, лейкоцитоза – 3,7%, нейтропении – 29,6%, эозинофилии – 19,5%. Мы обратили внимание на достаточно высокий уровень нейтропении и проанализировали данные по этим клеткам.

Была обнаружена тенденция к увеличению доли лейкопении в 3,5 раза ($p = 0,12$) и нейтропении в 1,9 раза ($p = 0,15$) у пациентов с фиброзом печени F2-F3 по METAVIR в сравнении с лицами с фиброзом печени F0 по METAVIR. Аналогичных изменений для содержания моноцитов и эозинофилов не регистрировалось (табл. 1). Мы провели вычисление содержания показателей лейкоцитарного звена в абсолютных цифрах в зависимости от фиброза печени у больных описторхозом. Содержание лейкоцитов у больных с инвазией *O. felinus* и фиброзом печени F2-F3 по METAVIR было снижено в 1,3 раза ($p = 0,1$), а абсолютное содержание нейтрофилов в крови – в 1,4 раза ($p = 0,04$) в сравнении с лицами с фиброзом печени F0 по METAVIR. Регистрировались также достоверные отличия

для содержания нейтрофилов при сопоставлении показателей пациентов с фиброзом печени F1 по METAVIR и F0 по METAVIR. Мы не обнаружили значимой связи содержания других компонентов лейкоцитарного звена с выраженностью фиброза печени. Полученные данные позволяют предполагать важную роль изменения количества и, вероятно, функционального состояния нейтрофилов для генеза фиброза печени у больных описторхозом (табл. 2).

Мы изучили показатели функциональной активности нейтрофилов в крови у пациентов с описторхозом в зависимости от степени фиброза печени. В люминол-зависимом процессе мы обнаружили следующие закономерности: максимальное значение интенсивности хемилюминесценции ($I_{\max}$) и площадь под кривой хемилюминесценции (S) в зимозан-индуцированной реакции у больных описторхозом с фиброзом F1 были достоверно выше, чем у пациентов с F0 и F2-F3. При этом данные показатели были ниже в группе F2-F3 в сравнении с группой F0. В итоге индекс активации (ИА) фагоцитоза у пациентов с фиброзом печени степени F1 был значительно повышен, а в группе F2-F3 – снижен в сравнении с группой F0 (табл. 3). Полученные нами данные говорят о том,

● **Таблица 1.** Частота показателей лейкоцитарной формулы в зависимости от степени фиброза печени у пациентов с инвазией *O. felinus*

● **Table 1.** Frequency of white blood cell counts depending on the degree of liver fibrosis in patients with *O. felinus* invasion

Показатель	Фиброз печени Уровень показателя	1. F0 по METAVIR (n = 64)		2. F1 по METAVIR (n = 21)		3. F2-F3 по METAVIR (n = 18)		ОШ (ДИ); P_{1-2}	ОШ (ДИ); P_{2-3}	ОШ (ДИ); P_{1-3}
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%			
Лейкоциты	Менее $4 \cdot 10^9/\text{л}$	4	6,3	3	14,3	4	22,2	0,40 (0,08–1,96); =0,48	0,58 (0,11–3,04); =0,82	0,23 (0,05–1,05); =0,12
	$4-9 \cdot 10^9/\text{л}$	58	90,6	17	81,0	13	72,2	2,27 (0,57–9,00); =0,42	1,63 (0,36–7,33); =0,79	3,72 (0,98–14,06); =0,1
	Более $9 \cdot 10^9/\text{л}$	2	3,1	1	4,8	1	5,6	0,65 (0,06–7,50); =0,74	0,85 (0,05–14,64); =0,54	0,55 (0,05–6,42); =0,82
Нейтрофилы	Менее 47%	15	23,4	8	38,1	8	44,4	0,50 (0,17–1,43); =0,3	0,77 (0,21–2,77); >0,9	0,38 (0,13–1,14); =0,15
	47–76%	47	73,4	13	61,9	10	55,6	1,70 (0,60–4,82); =0,47	1,30 (0,36–4,68); >0,9	2,21 (0,75–6,53); =0,24
	Более 76%	2	3,1	0	0,0	0	0,0	1,72 (0,08–37,26); >0,9	–	1,48 (0,07–32,21); >0,9
Моноциты	Менее 3%	1	1,6	1	4,8	1	5,6	0,32 (0,02–5,31); >0,9	0,85 (0,05–14,64); =0,54	0,27 (0,02–4,54); >0,9
	3–11%	58	90,6	19	90,5	16	88,9	1,02 (0,19–5,47); =0,68	1,19 (0,15–9,41); =0,71	1,21 (0,22–6,57); =0,82
	Более 11%	5	7,8	1	4,8	1	5,6	1,69 (0,19–15,39); >0,9	0,85 (0,05–14,64); =0,54	1,44 (0,16–13,18); =0,85
Эозинофилы	Менее 5%	49	76,6	17	81,0	15	83,3	0,77 (0,22–2,64); >0,9	0,85 (0,16–4,43); =0,82	0,65 (0,17–2,57); =0,77
	5–7%	8	12,5	2	9,5	2	11,1	1,36 (0,26–6,96); >0,9	0,84 (0,11–6,67); =0,71	1,14 (0,22–5,93); =0,8
	Более 7%	7	10,9	2	9,5	1	5,6	1,17 (0,22–6,11); =0,82	1,79 (0,15–21,54); =0,89	2,09 (0,24–18,18); =0,82

Примечание. Достоверность различий вычислена при помощи отношения шансов (ОШ) и доверительного интервала (ДИ) для ОШ.

● **Таблица 2.** Количественные показатели лейкоцитарной формулы в зависимости от степени фиброза печени у пациентов с инвазией *O. felinus*

● **Table 2.** Quantitative indicators of white blood cell counts depending on the degree of liver fibrosis in patients with *O. felinus* invasion

Фиброз печени Показатель	1. F0 по METAVIR (n = 64) Me (C ₂₅ -C ₇₅)	2. F1 по METAVIR (n = 21) Me (C ₂₅ -C ₇₅)	3. F2-F3 по METAVIR (n = 18) Me (C ₂₅ -C ₇₅)	P ₁₋₂	P ₂₋₃	P ₁₋₃
Лейкоциты (*10 ⁹ /л)	6,03 (4,74–6,74)	5,19 (4,4–5,94)	4,69 (4,05–7,00)	=0,13	=0,54	=0,1
Нейтрофилы (%)	53,5 (47,9–59,1)	50,6 (43,1–54,4)	51,2 (39,6–57,2)	=0,08	>0,9	=0,16
Нейтрофилы (*10 ⁹ /л)	3,06 (2,54–3,73)	2,6 (2,02–3,07)	2,24 (1,61–3,28)	=0,02	=0,62	=0,04
Лимфоциты (%)	34,1 (29,5–39,6)	38,2 (32,5–45,8)	40,8 (33,0–46,0)	=0,04	>0,9	=0,03
Лимфоциты (*10 ⁹ /л)	1,87 (1,47–2,35)	2,08 (1,4–2,63)	1,88 (1,42–2,07)	=0,59	=0,51	0,71
Моноциты (%)	7,7 (6,2–9,1)	6,8 (6,5–8,4)	7,5 (6,3–8,7)	=0,69	>0,9	=0,68
Моноциты (*10 ⁹ /л)	0,43 (0,33–0,58)	0,36 (0,3–0,56)	0,33 (0,24–0,48)	=0,29	=0,44	=0,1
Эозинофилы (%)	3,1 (2,0–4,9)	2,7 (2,2–4,1)	3,2 (2,3–4,3)	=0,74	=0,69	=0,88
Эозинофилы (*10 ⁹ /л)	0,19 (0,11–0,29)	0,16 (0,11–0,21)	0,16 (0,1–0,22)	=0,35	>0,9	=0,4

Примечание. Достоверность различий вычислена при помощи отношения шансов (ОШ) и доверительного интервала (ДИ) для ОШ.

● **Таблица 3.** Функциональная активность нейтрофилов в люминол-зависимом процессе у пациентов с инвазией *O. felinus* в зависимости от степени фиброза печени

● **Table 3.** Functional activity of neutrophils in luminol-dependent process in patients with *O. felinus* invasion depending on the degree of liver fibrosis

Фиброз печени		1. F0 по METAVIR (n = 64) Me (C ₂₅ -C ₇₅)	2. F1 по METAVIR (n = 21) Me (C ₂₅ -C ₇₅)	3. F2-F3 по METAVIR (n = 18) Me (C ₂₅ -C ₇₅)	P ₁₋₂	P ₂₋₃	P ₁₋₃
Реакция	Показатель						
Спонтанная реакция	T _{max} , с	1 479 (632–2 090)	993 (638–1973)	1 677 (589–2 644)	=0,29	=0,23	=0,63
	I _{max} , о.е.	17 209 (8 266–24 060)	10 157 (7 542–21 894)	11 280 (4 553–31 846)	=0,22	>0,9	=0,2
	S, *10 ³ о.е.	51 065 (28 432–87 797)	31 338 (24 865–76 398)	34 260 (16 515–98 146)	=0,16	=0,88	=0,25
Зимозан-индуцированная реакция	T _{max} , с	1 254 (937–1 805)	1 096 (847–1 285)	998 (709–2 032)	=0,21	>0,9	=0,5
	I _{max} , о.е.	48 260 (21 635–71 562)	73 039 (36 838–137 348)	13 590 (3 846–42 008)	=0,02	=0,001	=0,007
	S, *10 ³ о.е.	157 259 (74 237–218 132)	209 643 (137 348–312 600)	48 351 (15 080–121 434)	=0,01	<0,001	=0,008
Индекс активации (ИА) фагоцитоза		2,39 (1,93–3,13)	5,74 (4,20–7,02)	1,49 (0,63–2,27)	<0,001	<0,001	<0,001

Примечание. Достоверность различий показателей определена с помощью критерия Манна – Уитни; T_{max} – время выхода на максимум хемилюминесценции; I_{max} – максимальное значение интенсивности хемилюминесценции; S – площадь под кривой хемилюминесценции; о.е. – относительные единицы; с – секунды.

что у пациентов с умеренным фиброзом отмечается повышенная реакция нейтрофилов на антигенную нагрузку, а при прогрессировании фиброза в степень F2-F3 приводит к значительному снижению ответа нейтрофилов на дополнительный антиген.

В люцигенин-зависимом процессе функциональная активность нейтрофилов крови значительно снижалась у больных описторхозом с фиброзом печени F2-F3 по METAVIR в сравнении с лицами с фиброзом печени F1 по METAVIR в спонтанной реакции, о чем свидетельствовало

● **Таблица 4.** Функциональная активность нейтрофилов в люцигенин-зависимом процессе у пациентов с инвазией *O. felinus* в зависимости от степени фиброза печени

● **Table 4.** Functional activity of neutrophils in lucigenin-dependent process in patients with *O. felinus* invasion depending on the degree of liver fibrosis

Фиброз печени		1. F0 по METAVIR (n = 64)	2. F1 по METAVIR (n = 21)	3. F2-F3 по METAVIR (n = 18)	P ₁₋₂	P ₂₋₃	P ₁₋₃
Реакция	Показатель	Me (C ₂₅ -C ₇₅)	Me (C ₂₅ -C ₇₅)	Me (C ₂₅ -C ₇₅)			
Спонтанная реакция	T _{max} , с	1 612 (1 061–2 212)	1 906 (1 589–2 136)	1 303 (966–2 027)	=0,29	=0,12	=0,32
	I _{max} , о.е.	3 180 (1 420–4 872)	3 929 (1 398–6 452)	1 630 (615–2 933)	=0,38	=0,009	=0,01
	S, *10 ³ о.е.	10 001 (5 115–15 957)	13 256 (4 739–21 270)	4 887 (1 780–9 370)	=0,33	=0,008	=0,01
Зимозан-индуцированная реакция	T _{max} , с	1 311 (970–1 594)	1 289 (1 095–1 479)	1 398 (1 001–1 745)	>0,9	=0,85	=0,74
	I _{max} , о.е.	5 004 (2 621–7 578)	3 993 (3 002–4 798)	3 799 (1 326–5 657)	=0,41	=0,25	=0,06
	S, *10 ³ о.е.	15 123 (8 730–23 053)	11 524 (9 640–14 661)	9 213 (4 535–16 010)	=0,57	=0,14	=0,02
Индекс активации (ИА) фагоцитоза		1,78 (1,12–2,71)	1,36 (0,85–2,51)	1,87 (1,06–2,61)	=0,23	=0,37	=0,83

Примечание. Достоверность различий показателей определена с помощью критерия Манна – Уитни; T_{max} – время выхода на максимум хемилюминесценции; I_{max} – максимальное значение интенсивности хемилюминесценции; S – площадь под кривой хемилюминесценции; о.е. – относительные единицы; с – секунды.

значительное снижение I_{max} и S. В зимозан-индуцированной реакции определялась тенденция к снижению I_{max} и регистрировалось значительно уменьшение S у пациентов с фиброзом печени F2-F3 по METAVIR в сравнении с лицами с фиброзом печени F0 по METAVIR (табл. 4).

ОБСУЖДЕНИЕ

В последние годы понимание роли нейтрофилов в организме существенно изменилось. Стало очевидным, что помимо эрадикации патогенов нейтрофилы регулируют много других процессов, включая острое повреждение и восстановление тканей, хроническое воспаление [21]. Нейтрофилы, являясь ключевыми звеньями хронического воспаления, могут детерминировать активацию звездчатых клеток печени, модулировать иммунные механизмы через выработку хемокинов и цитокинов, приводящих к трансдифференциации миофибробластов в печени [22]. Все это обуславливает в настоящее время значительное внимание к роли нейтрофилов в патогенезе заболеваний печени [23].

Мы полагаем, что снижение функциональной активности нейтрофилов является одним из проявлений иммунной дисфункции, которая может манифестироваться при выраженном фиброзе и циррозе печени в недостаточном ответе нейтрофилов на раздражители, снижении миграции,

фагоцитоза, дегрануляции, производстве АФК, уничтожении бактерий и формировании внеклеточных ловушек нейтрофилов [24–27]. У больных с вирусным гепатитом С было показано, что функциональная недостаточность нейтрофилов возникает при выраженном фиброзе печени и имеет тенденцию к ухудшению при прогрессировании цирроза от стадии А по Чайлд – Пью до стадии С [25].

ВЫВОДЫ

Мы обнаружили, что у больных описторхозом нейтропения ассоциирована с выраженным фиброзом печени. Уменьшение количества нейтрофилов в крови сопровождается снижением функциональной активности гранулоцитов у пациентов с фиброзом печени F2-F3 по METAVIR в сравнении с лицами с F0 по METAVIR. С нашей точки зрения, полученные данные могут быть полезны для развития диагностических и лечебных мероприятий. Снижение количества нейтрофилов в крови у больных описторхозом может быть одним из маркеров повышенного риска развития фиброза печени. Целесообразно изучение влияния иммуномодулирующих препаратов на течение инвазии *O. felinus*. 

Поступила / Received 27.06.2024

Поступила после рецензирования / Revised 29.07.2024

Принята в печать / Accepted 05.08.2024

Список литературы / References

- Karbysheva N, Nikonova M, Matros O, Kiushkina I, Nemilostva E, Choroshilova I et al. Clinical polymorphism in patients with *Opisthorchis felinus* infection in the Western Siberia. *IDCases*. 2021;24:e01064. <https://doi.org/10.1016/j.idcr.2021.e01064>.
- Плотникова ЕЮ, Баранова ЕН. Проблемы лечения описторхозной инвазии. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2018;2(3):53–56.

Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/gastroenterologiya/Problemy_lecheniyaopistorhnoy_invazii.

Plotnikova EY, Baranova EN. Plotnikova E.Yu., Baranova E.N. Problems of treatment of opisthorchiasis. *RMJ. Medical Review*. 2018;2(3):53–56. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/gastroenterologiya/Problemy_lecheniyaopistorhnoy_invazii.

3. Цуканов ВВ, Тонких ЮЛ, Гилюк АВ, Васютин АВ, Колечукова ОА, Ржавичева ОС и др. Диагностика, клиника и лечение описторхоза. *Доктор.Ру*. 2019;8(163):49–53. <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2019-163-8-49-53>.
Tsukanov VV, Tonkikh YuL, Gilyuk AV, Vasyutin AV, Kolenchukova OA, Rzhavicheva OS et al. Opisthorchiasis: Diagnostics, Clinical Manifestations, and Management. *Doctor.Ru*. 2019;8(163):49–53. (In Russ.) <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2019-163-8-49-53>.
4. Peters L, Burkert S, Grüner B. Parasites of the liver – epidemiology, diagnosis and clinical management in the European context. *J Hepatol*. 2021;75(1):202–218. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.02.015>.
5. Kovner AV, Pakharukova MY, Maksimova GA, Mordvinov VA. Characteristics of liver fibrosis associated with chronic Opisthorchis felinus infection in Syrian hamsters and humans. *Exp Mol Pathol*. 2019;110:104274. <https://doi.org/10.1016/j.yexmp.2019.104274>.
6. Thuwajit C, Thuwajit P, Uchida K, Daorueang D, Kaewkes S, Wongkham S, Miwa M. Gene expression profiling defined pathways correlated with fibroblast cell proliferation induced by Opisthorchis viverrini excretory/secretory product. *World J Gastroenterol*. 2006;12(22):3585–3592. <https://doi.org/10.3748/wjg.v12.i22.3585>.
7. Tan S, Machrumnizar M. Fish and Food-Fatality: Food-borne Trematode Opisthorchis viverrini and Cholangiocarcinoma. *Helminthologia*. 2023;60(4):287–299. <https://doi.org/10.2478/hel-2023-0036>.
8. Sripa B, Brindley PJ, Mulvenna J, Laha T, Smout MJ, Mairiang E et al. The tumorigenic liver fluke Opisthorchis viverrini-multiple pathways to cancer. *Trends Parasitol*. 2012;28(10):395–407. <https://doi.org/10.1016/j.pt.2012.07.006>.
9. Zhang CY, Liu S, Yang M. Treatment of liver fibrosis: Past, current, and future. *World J Hepatol*. 2023;15(6):755–774. <https://doi.org/10.4254/wjv.v15.i6.755>.
10. Pakharukova MY, Lishai EA, Zapparina O, Baginskaya NV, Hong SJ, Sripa B, Mordvinov VA. Opisthorchis viverrini, Clonorchis sinensis and Opisthorchis felinus liver flukes affect mammalian host microbiome in a species-specific manner. *PLoS Negl Trop Dis*. 2023;17(2):e0011111. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0011111>.
11. Kovner AV, Kapushchak YK, Zapparina O, Mordvinov VA, Pakharukova MY. Hepatic vascular changes associated with Opisthorchis felinus infection in Syrian hamsters and humans. *Acta Trop*. 2024;250:107100. <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2023.107100>.
12. Hata T, Hiromichi I. Biliary Parasitic Diseases Associated with Hepatobiliary Carcinoma. *Visc Med*. 2023;39(3-4):71–75. <https://doi.org/10.1159/000531599>.
13. Sivanand A, Talati D, Kalariya Y, Patel P, Gandhi SK. Associations of Liver Fluke Infection and Cholangiocarcinoma: A Scoping Review. *Cureus*. 2023;15(10):e46400. <https://doi.org/10.7759/cureus.46400>.
14. Qian M-B, Keiser J, Utzinger J, Zhou X-N. Clonorchiasis and opisthorchiasis: epidemiology, transmission, clinical features, morbidity, diagnosis, treatment, and control. *Clin Microbiol Rev*. 2024;37(1):e0000923. <https://doi.org/10.1128/cmr.00009-23>.
15. Reis ES, Mastellos DC, Hajishengallis G, Lambris JD. New insights into the immune functions of complement. *Nat Rev Immunol*. 2019;19(8):503–516. <https://doi.org/10.1038/s41577-019-0168-x>.
16. Zhang H, He F, Li P, Hardwidge PR, Li N, Peng Y. The Role of Innate Immunity in Pulmonary Infections. *Biomed Res Int*. 2021;2021:6646071. <https://doi.org/10.1155/2021/6646071>.
17. Orsini EM, Perelas A, Southern BD, Grove LM, Olman MA, Scheraga RG. Stretching the Function of Innate Immune Cells. *Front Immunol*. 2021;12:767319. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.767319>.
18. Hu S, Liu X, Gao Y, Zhou R, Wei M, Dong J et al. Hepatitis B Virus Inhibits Neutrophil Extracellular Trap Release by Modulating Reactive Oxygen Species Production and Autophagy. *J Immunol*. 2019;202(3):805–815. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1800871>.
19. Lacy BE, Mearin F, Chang L, Chey WD, Lembo AJ, Simren M et al. Bowel Disorders. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1393–1407. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.02.031>.
20. Stanghellini V, Chan FK, Hasler WL, Malagelada JR, Suzuki H, Tack J et al. Gastrointestinal Disorders. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1380–1392. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.02.011>.
21. Liew PX, Kubes P. The Neutrophil's Role During Health and Disease. *Physiol Rev*. 2019;99(2):1223–1248. <https://doi.org/10.1152/physrev.00012.2018>.
22. Hammerich L, Tacke F. Hepatic inflammatory responses in liver fibrosis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2023;20(10):633–646. <https://doi.org/10.1038/s41575-023-00807-x>.
23. Liu K, Wang FS, Xu R. Neutrophils in liver diseases: pathogenesis and therapeutic targets. *Cell Mol Immunol*. 2021;18(1):38–44. <https://doi.org/10.1038/s41423-020-00560-0>.
24. Moreau R, Périani A, Arroyo V. Review of Defective NADPH Oxidase Activity and Myeloperoxidase Release in Neutrophils From Patients With Cirrhosis. *Front Immunol*. 2019;10:1044. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01044>.
25. Taylor NJ, Manakkat Vijay GK, Abeles RD, Auzinger G, Bernal W et al. The severity of circulating neutrophil dysfunction in patients with cirrhosis is associated with 90-day and 1-year mortality. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;40(6):705–715. <https://doi.org/10.1111/apt.12886>.
26. Boussif A, Rolas L, Weiss E, Bouriche H, Moreau R, Périani A. Impaired intracellular signaling, myeloperoxidase release and bactericidal activity of neutrophils from patients with alcoholic cirrhosis. *J Hepatol*. 2016;64(5):1041–1048. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.12.005>.
27. Agraz-Cibrian JM, Segura-Ortega JE, Delgado-Rizo V, Fafutis-Morris M. Alterations in neutrophil extracellular traps is associated with the degree of decompensation of liver cirrhosis. *J Infect Dev Ctries*. 2016;10(5):512–517. <https://doi.org/10.3855/jidc.7165>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – В.В. Цуканов

Концепция и дизайн исследования – В.В. Цуканов, А.В. Васютин

Написание текста – А.В. Васютин, В.В. Цуканов

Сбор и обработка материала – Н.Е. Веселова, Е.Г. Горчилова, Ю.Л. Тонких, А.Г. Борисов

Обзор литературы – А.В. Васютин, Ю.Л. Тонких, Н.Е. Веселова, Е.Г. Горчилова

Анализ материала – В.В. Цуканов, А.А. Савченко

Статистическая обработка – А.В. Васютин, А.Г. Борисов

Редактирование – В.В. Цуканов, А.В. Васютин, А.А. Савченко

Утверждение окончательного варианта статьи – В.В. Цуканов

Contribution of authors:

Concept of the article – Vladislav V. Tsukanov

Study concept and design – Vladislav V. Tsukanov, Alexander V. Vasyutin

Text development – Alexander V. Vasyutin, Vladislav V. Tsukanov

Collection and processing of material – Natalia E. Veselova, Ekaterina G. Gorchilova, Julia L. Tonkikh, Alexander G. Borisov

Literature review – Alexander V. Vasyutin, Julia L. Tonkikh, Natalia E. Veselova, Ekaterina G. Gorchilova

Material analysis – Vladislav V. Tsukanov, Andrey A. Savchenko

Statistical processing – Alexander V. Vasyutin, Alexander G. Borisov

Editing – Vladislav V. Tsukanov, Alexander V. Vasyutin, Andrey A. Savchenko

Approval of the final version of the article – Vladislav V. Tsukanov

Информация об авторах:

Васютин Александр Викторович, к.м.н., старший научный сотрудник клинического отделения патологии пищеварительной системы у взрослых и детей, Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук Научно-исследовательского института медицинских проблем Севера; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г; <https://orcid.org/0000-0002-6481-3196>; alexander_vasyutin@mail.ru

Цуканов Владислав Владимирович, д.м.н., профессор, заведующий клиническим отделением патологии пищеварительной системы у взрослых и детей, Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук Научно-исследовательского института медицинских проблем Севера; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г; <https://orcid.org/0000-0002-9980-2294>; gastro@impn.ru

Веселова Наталья Евгеньевна, младший научный сотрудник клинического отделения патологии пищеварительной системы у взрослых и детей, Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук Научно-исследовательского института медицинских проблем Севера; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г; nataliaveselova4621@gmail.com

Горчилова Екатерина Германовна, врач-гастроэнтеролог гастроэнтерологического отделения, Клиническая больница «РЖД-Медицина» города Красноярска; 660058, Россия, Красноярск, ул. Ломоносова, д. 47; yourself.15@mail.ru

Тонких Юлия Леонгардовна, к.м.н., ведущий научный сотрудник клинического отделения патологии пищеварительной системы у взрослых и детей, Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук Научно-исследовательского института медицинских проблем Севера; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г; <https://orcid.org/0000-0001-7518-1895>; tjulia@bk.ru

Савченко Андрей Анатольевич, д.м.н., профессор, заведующий лабораторией клеточно-молекулярной физиологии и патологии, Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук Научно-исследовательского института медицинских проблем Севера; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г; <https://orcid.org/0000-0001-5829-672X>; aasavchenko@yandex.ru

Борисов Александр Геннадьевич, к.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярно-клеточной физиологии и патологии, Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук Научно-исследовательского института медицинских проблем Севера; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г; <https://orcid.org/0000-0002-9026-2615>; 2410454@mail.ru

Information about the authors:

Alexander V. Vasyutin, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher of the Clinical Department of the Digestive System Pathology of Adults and Children, Krasnoyarsk Science Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences of Scientific Research Institute of Medical Problems of the North; 3g, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-6481-3196>; alexander@kraslan.ru

Vladislav V. Tsukanov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Clinical Department of the Digestive System Pathology of Adults and Children, Krasnoyarsk Science Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences of Scientific Research Institute of Medical Problems of the North; 3g, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-9980-2294>; gastro@impn.ru

Natalia E. Veselova, Junior Researcher of the Clinical Department of the Digestive System Pathology of Adults and Children, Krasnoyarsk Science Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences of Scientific Research Institute of Medical Problems of the North; 3g, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; nataliaveselova4621@gmail.com

Ekaterina G. Gorchilova, Gastroenterologist of the Gastroenterological Department, Clinical Hospital RZD-Medicine of Krasnoyarsk City; 47, Lomonosov St., Krasnoyarsk, 660058, Russia; yourself.15@mail.ru

Julia L. Tonkikh, Cand. Sci. (Med.), Leading Researcher of the Clinical Department of the Digestive System Pathology of Adults and Children, Krasnoyarsk Science Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences of Scientific Research Institute of Medical Problems of the North; 3g, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-7518-1895>; tjulia@bk.ru

Andrey A. Savchenko, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Laboratory of Cellular and Molecular Physiology and Pathology, Krasnoyarsk Science Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences of Scientific Research Institute of Medical Problems of the North; 3g, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5829-672X>; aasavchenko@yandex.ru

Alexander G. Borisov, Cand. Sci. (Med.), Leading Researcher of the Laboratory of Cellular and Molecular Physiology and Pathology, Krasnoyarsk Science Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences of Scientific Research Institute of Medical Problems of the North; 3g, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-9026-2615>; 2410454@mail.ru