

На правах рукописи

Солдатов Дмитрий Анатольевич

**КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ
И ОПТИМИЗАЦИЯ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ
ОПИСТОРХОЗОМ**

3.1.22. Инфекционные болезни

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Уфа – 2024

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель

доктор медицинских наук, доцент

Хаманова Юлия Борисовна

Официальные оппоненты:

Токмалаев Анатолий Карпович – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», профессор кафедры инфекционных болезней с курсом эпидемиологии и фтизиатрии;

Степанова Татьяна Фёдоровна – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное бюджетное учреждение науки «Тюменский научно-исследовательский институт краевой инфекционной патологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, директор

Ведущая организация

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «___» _____ 2024 г. в _____ часов на заседании диссертационного совета 21.2.004.03 на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 450008, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации www.bashgmu.ru.

Автореферат разослан «___» _____ 20___ г.

Ученый секретарь

диссертационного совета,
доктор медицинских наук

Хасанова

Гузэль Миргасимовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

В структуре биогельминтозов в Российской Федерации описторхоз составляет 79% от числа заболевших (Бибик О.И., 2020), наибольшее количество очагов заболевания регистрируется в Европейской части – 113, на Урале – 139, в Западной Сибири – 377, в Восточной Сибири – 58 (Тер-Багдасарян Л.В. и др., 2017).

В настоящий момент достигнуты значительные успехи в лабораторной диагностике, исследовании патогенеза, в лечении и профилактике описторхозной инвазии (Тумольская Н.И. и др., 2014; Аринжанов А.Е. и др., 2016; Гаврилова Е.П. и др., 2016; Давыдова И.В., 2016; Гицу Г.А. и др., 2018; Чуелов С.Б. и др., 2020; Doanh P.N. et al., 2016; Saengsawang P. et al., 2016; Saijuntha W. et al., 2019), изучены вопросы реактивности иммунной системы при хроническом заболевании (Бакштановская И.Б. и др., 2018; Elliot D.E. et al., 2012). Между тем, описторхоз может запустить разные механизмы развития недостаточности иммунитета (Ильинских Е.Н., 2012; Maizels R.M. et al., 2012; Bashi T. et al., 2015; Sripa B. et al., 2018). Исследователи сходятся во мнении, что перестройка иммунитета является признаком защиты организма. Но вместе с тем этот механизм является характерным для описторхоза и во многом определяет, как протекает заболевание (Богданов А.О и др., 2015; Григорьева С.А., и др., 2021; McSorley H.J. et al., 2013; Motran C.C. et al., 2018). В то же время вопрос о влиянии продуктов метаболизма описторхов в зависимости от продолжительности инвазии все еще не закрыт. Исследования иммунореактивности на разных стадиях заболевания носят лишь экспериментальный характер (Постникова Т.Ф., 1988).

Регуляция защитных реакций организма на воздействия антигенов *Opisthorchis felinus* осуществляется через медиаторы иммунноклеточных реакций – цитокины (Елисеева О.В. и др., 2011; Кальгина Г.А. и др., 2018; Promthet S. et al., 2018). Цитокины, в свою очередь, участвуют в воспалительных процессах, результатом которых могут стать повреждения органов и тканей организма человека (Лазарева Ю.Б. и др., 2010; Огородова Л.М. и др., 2010; Елисеева О.В., 2011; Гонсорунова Д.С., 2011; Гришина Е.А., 2016, 2017; Москаленко О.Л. и др., 2019; Elliot D.E. et al., 2012; Surapaitoon A. et al., 2017; Oyesola O.O. et al., 2020;). Кроме того, при описторхозной инвазии недостаточно ясна функциональная роль таких цитокинов, как ФНО- α (фактор некроза опухоли-альфа), ИФН- γ (интерферон-гамма), ИЛ-2 (интерлейкин-2) и ИЛ-4 (интерлейкин-4).

Многие авторы уделяют внимание ФРЭС (фактор роста эндотелия сосудов) как сигнальному белку, регулирующему процессы васкулогенеза (Гавриленко Т.И., 2011; Рудько А.С. и др., 2017; Захарова Н.Б. и др., 2018; Siervo M. et al.,

2012; Malincovici C.S. et al., 2018; Apte R.S. et al., 2019). Фактор роста эндотелия сосудов является специфическим стимулятором деления эндотелиальных клеток. Именно поэтому современная наука уделяет большое внимание его роли в развитии патологических изменений сосудов (Коваль С.Н. и др., 2012; Шулькина С.Г. и др., 2014; Светозарский Н.Л. и др., 2015; Matsumoto K. et al., 2014; Costache M.I. et al., 2015; Степанова Т.В. и др., 2019). При постоянной антигенной нагрузке формируется хроническое воспаление, изменяется активность иммунокомпетентных клеток, цитокинов с провоспалительным эффектом и ростовых факторов (Богданов А.О. и др., 2015; Рыбка А.Г., 2016; Омарова Х.Г. и др., 2020; Pak J.H. et al., 2019; Banales J.M. et al., 2020;). Так как работ, посвящённых участию фактора роста эндотелия сосудов в иммунопатогенезе хронического воспаления у пациентов с описторхозом, недостаточно, это послужило основанием для выполнения настоящего исследования.

Степень разработанности темы исследования

Природно-очаговые инфекции составляют устойчивый интерес исследователей, не исключением является и описторхоз. Клиническая картина описторхоза может выглядеть по-разному: от полного отсутствия каких-либо видимых симптомов до развития серьезных проявлений на фоне различных осложнений (Белов Г.Ф. и др., 1969; Мельников В.И. и др., 1979; Павлов Б.А., 1979; Белозёров Е.С. и др., 1981; Озерецковская Н.Н. и др., 1985; Шестакова И.В. и др., 2014; Афтаева Л.Н. и др., 2018). К настоящему времени предложено несколько классификаций описторхоза (Белов Г.Ф. и др., 1969; Павлов Б.А., 1979; Белозёров Е.С. и др., 1981; Озерецковская Н.Н. и др., 1985).

Ряд авторов считает, что реакции иммунитета человека при описторхозе зависят от особенностей взаимодействия паразита с хозяином. Эти реакции направлены на саморегуляцию и восстановление равновесного состояния организма хозяина (Елисеева О.В. и др., 2011; Motran C.C. et al., 2018; Sripa B. et al., 2018; Oyesola O.O. et al., 2020). Другие же выражают мнение, что иммунный ответ неполноценен и является основой для иммунокомплексной патологии (Weisman Z. et al., 2017). Элиминация паразитов не всегда приводит к полному клиническому выздоровлению человека (Кузнецова В.Г. и др., 2013), а дисбаланс в иммунной системе сохраняется на долгий срок после избавления от инвазии (Бакштановская И.В. и др., 2018; Москаленко О.Л. и др., 2019). Патогенетические механизмы хронического описторхоза связывают с множеством различных процессов. Это процессы воспаления и разрастания клеточной ткани, связанные с воздействием паразитов. Также может активироваться окисление липидов, наблюдаются нарушение антиоксидантной защиты, сбои взаимосвязей в системе выработки и вывода желчи. Кроме того, может развиваться застой желчи в

желчевыводящих путях и вторичная инфекция (Святенко И.А., 2010; Карбышева Н.В. и др., 2011; Кузнецова В.Г. и др., 2013; Тумольская Н.И. и др., 2014; Шестакова В.И. и др., 2014; Чуелов С.Б. и др., 2020; Wammes L.J. et al., 2014; Wunderink H.F. et al., 2014; Pakharukova M.Y. et al., 2016; Saijuntha W. et al., 2019). Программные документы ВОЗ указывают, что медикаментозная стратегия для трематодозов не определена на 100%.

Отдельной проблемой является формирование холангиокарцином при хроническом описторхозе (Cadamuro M. et al., 2019). Канцерогенез связывают с механическим повреждением слизистой паразитами, нарушением иммунной реактивности и токсическими процессами (Богданов А.О. и др., 2015; Yongvanit P. et al., 2014; Prueksapanich P. et al., 2018). Остаётся малоизученной зависимость толерантности иммунной системы от длительности заражения, отсутствуют исследования, посвящённые изучению взаимосвязи системного воспаления и факторов роста (как маркёра эндотелиального повреждения и ангиогенеза) при хроническом описторхозе, а также не до конца решены вопросы иммунореабилитационной терапии, требующие рационального подхода.

Цель исследования

Установить клинико-иммунологические особенности и совершенствовать противопаразитарную терапию хронического описторхоза.

Задачи исследования:

1. Изучить клиническую картину хронического описторхоза у больных в зависимости от продолжительности заражения паразитами.
2. Оценить состояние при хроническом описторхозе различных звеньев иммунитета (фагоцитарного, гуморального и клеточного) в зависимости от длительности инвазии.
3. Определить при хроническом описторхозе особенности иммунновоспалительного ответа и уточнить основные адаптивно-компенсаторные иммунные реакции.
4. Исследовать клинико-лабораторную эффективность применения альбендазола в лечении описторхозной инвазии.

Научная новизна исследования

Впервые показаны особенности иммунной реактивности при хроническом описторхозе в зависимости от продолжительности инвазии. У пациентов с длительностью инвазии до 1 года выявляются лимфоцитоз, повышение уровней IgM и ЦИК, снижение числа CD3⁺ (Т-лимфоциты), а также увеличение БАЛ (бактерицидная активность лейкоцитов). От 1 года до 5 лет – моноцитоз, повышение концентрации IgM, IgG и ЦИК, увеличение NK-клеток (натуральные

киллеры). Помимо этого, наблюдается снижение числа CD8⁺ (Т-цитотоксические лимфоциты), НСТ-теста (тест с нитросиним тетразолием) и ПАМ (поглолительная активность моноцитов). При инвазии сроком более 5 лет развивается эозинофилия.

Установлено, что при хронической описторхозной инвазии наблюдается провоспалительный тип цитокиновой регуляции с активацией механизмов неспецифической защиты с одновременной стимуляцией антител на фоне низких показателей Т-цитотоксических лимфоцитов, фактор роста эндотелия сосудов участвует как фактор активации нейтрофилов и моноцитов, тяжесть клинических проявлений коррелирует с повышенным уровнем ИЛ-2 и ФРЭС.

Представлены доказательства иммуномодулирующей эффективности применения альбендазола в раннем периоде заболевания, характеризующиеся нормализацией показателей гемограммы, уровней IgM и IgG, тенденцией к снижению концентрации ЦИК, стимулирующим эффектом на CD4⁺-лимфоциты и CD8⁺-лимфоциты, а также стабилизацией фагоцитарного звена иммунитета.

Теоретическая значимость работы

Данные исследования выявили, что дисрегуляция иммунной реактивности при хроническом описторхозе приводила к изменению функциональной способности эндотелия и поддерживала иммуновоспалительные реакции. Полученные данные способствуют пониманию иммунопатофизиологических процессов и указывают на необходимость дальнейшего изучения диагностического потенциала современных иммунологических методов исследования. Применение этих методов позволит углубить представления о механизмах развития и прогрессирования заболевания, выявить дезадаптацию воспалительного ответа при хронической паразитарной инвазии.

Практическая значимость работы

Диссертационная работа позволяет прийти к следующим результатам:

- обоснованно подходить к целесообразности назначения альбендазола (саноксала) в качестве альтернативного антигельминтного препарата у пациентов с хроническим описторхозом, как на амбулаторном, так и стационарном этапах;
- учитывая полученные данные о характере иммунных нарушений у пациентов с хроническим описторхозом, выбрать оптимальную лечебную тактику и составлять индивидуальный план мероприятий по превенции осложнений в зависимости от продолжительности заражения паразитами.

Степень достоверности результатов исследования

Достаточное количество наблюдений в выборках, которые были включены в исследование и их репрезентативность, принципы формирования основных и

контрольной групп, использование современных лабораторных методов диагностики, лечения и способов математической обработки результатов позволили получить достоверные научные данные, которые легли в основу изложенных положений, выводов и практических рекомендаций. Результаты исследований оценивались с помощью общепринятых методов статистического анализа в соответствии с решаемыми задачами, в том числе стандартных программных средств «Microsoft Office» и «Statistica 7.0».

Соответствие работы паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности 3.1.22. Инфекционные болезни как области клинической медицины, изучающей этиологию, иммуногенез, особенности клинических проявлений, подходы к диагностике и лечению, прогнозированию исходов инфекционных болезней у человека. Результаты проведённого исследования соответствуют областям исследований: пунктам 1, 2, 3, 4, 7 паспорта специальности Инфекционные болезни.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Клиническая картина хронического описторхоза зависит от продолжительности инвазии: для длительности до 1 года характерно преобладание субклинической формы и аллергического кожного синдрома; от 1 года до 5 лет – преимущественное развитие холангиогепатита. При продолжительности более 5 лет наблюдается превалирование холангиохолецистита и панкреатита; часто отмечаются продолжительные обострения аллергического кожного синдрома.

2. Отличительными чертами иммунной перестройки при инвазии более 5 лет являются: гипергаммаглобулинемия на фоне подавления клеточного звена иммунитета, активация неспецифических механизмов защиты. Дополнительно выявляются нарушения холестерина обмена.

3. Развитие иммуновоспалительного ответа у больных при описторхозной инвазии характеризуется адаптивно-компенсаторными иммунными реакциями в виде эозинофилии, повышения функциональной активности фагоцитов, провоспалительных цитокинов ИЛ-2, ФНО- α и ФРЭС.

4. Альбендазол является эффективным антигельминтным препаратом, назначение которого приводит к клинико-лабораторному выздоровлению и сопровождается нормализацией иммунного статуса.

Апробация работы

Материалы диссертации доложены и обсуждены на областной научно-практической конференции «Актуальные вопросы инфекционной патологии» (г.

Екатеринбург, 2019 г.); XIII Ежегодном Всероссийском конгрессе по инфекционным болезням имени академика В.И. Покровского (г. Москва, 2021 г.); VIII Внеочередном конгрессе Евро-Азиатского общества по инфекционным болезням (г. Санкт-Петербург, 2022 г.); Первом конгрессе инфекционистов Уральского федерального округа (г. Екатеринбург, 2020 г.); XI Международной конференции Евразийской ассоциации терапевтов (г. Казань, 2021 г.); Международной научно-практической конференции (г. Уфа, 2022 г.).

По материалам диссертации опубликовано 10 печатных работ, из них 9 — в журналах, рекомендованных ВАК при Министерстве образования и науки РФ для публикаций результатов диссертационных исследований.

Внедрение результатов в практику

Результаты исследования внедрены в работу инфекционных стационаров городов Свердловской области. Материалы работы используются в учебном процессе кафедрой инфекционных болезней и клинической иммунологии ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава РФ.

Личный вклад автора

Автором лично проанализированы современные данные литературы по описторхозной инвазии, сформулирован дизайн исследования, определены цели работы и поставлены задачи исследования, проведены сбор и обработка материала. Лично автором организовано и осуществлено ведение первичной документации по исследованию: подписание добровольного информированного согласия, осмотр пациентов с описторхозом и лиц из контрольной группы. Автором организованы биохимическое, иммунологическое, инструментальные исследования. Полученные данные занесены в протокол проведения исследования, а затем в базу данных с дальнейшей статистической обработкой и анализом результатов. Сформулированы выводы и определены практические рекомендации. Результаты диссертационного исследования неоднократно докладывались автором на международных и российских конференциях.

Объём и структура работы

Диссертация изложена на 128 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, 4 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка основной использованной литературы, включающего 199 источников, в том числе 113 отечественных и 86 зарубежных. Работа иллюстрирована 20 таблицами и 29 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

В работе представлены материалы и результаты открытого сравнительного многоцентрового проспективного исследования, проведённого в 2015–2019 гг. на базах инфекционных отделений № 2 и № 3, консультативной поликлиники ГАУЗ СО «ГКБ № 40», ФКУЗ «МСЧ МВД России по Свердловской области» г. Екатеринбург, ГАУЗ СО «ГИБ г. Нижний Тагил» (Рисунок 1).

В исследование включены 275 пациентов с хроническим описторхозом в возрасте от 18 до 66 лет (средний возраст составил $43,9 \pm 1,87$ года), рандомизированных на три группы с учётом длительности инвазии, пола и возраста. В этих группах оценивалась клинико-эпидемиологическая и лабораторно-инструментальная характеристика, включающая биохимический, иммуноферментный анализ крови, ультразвуковое исследование органов брюшной полости (УЗИ), фиброгастродуоденоскопию (ФГС) и иммунологическое исследование. В исследуемых группах пациенты были отобраны случайным методом из смещённой выборки.

Критерии включения пациентов в исследование:

- мужчины и женщины в возрасте старше 18 лет;
- впервые установленный клинически манифестный диагноз описторхоза, вызванного *Opisthorchis felinus*, без проводимой антигельминтной терапии;
- добровольное согласие пациента на дегельминтизацию и лабораторное тестирование;
- выявление яиц *Opisthorchis felinus* в кале и/или дуоденальном содержимом.

Критерии исключения больных из исследования:

- сопутствующая другая паразитарная патология;
- хроническое поражение печени, не обусловленное описторхозом;
- приём гепатотоксичных препаратов за шесть месяцев до начала исследования;
- алкогольная болезнь;
- беременные или кормящие женщины;
- хеликобактериоз;
- острое инфекционное заболевание за три месяца до начала исследования.

Основными критериями определения продолжительности инвазии явились эпидемиологический анамнез (время употребления рыбы карповых пород), а также длительность клинической симптоматики.

Проспективное открытое сравнительное исследование (2015–2019 гг.)

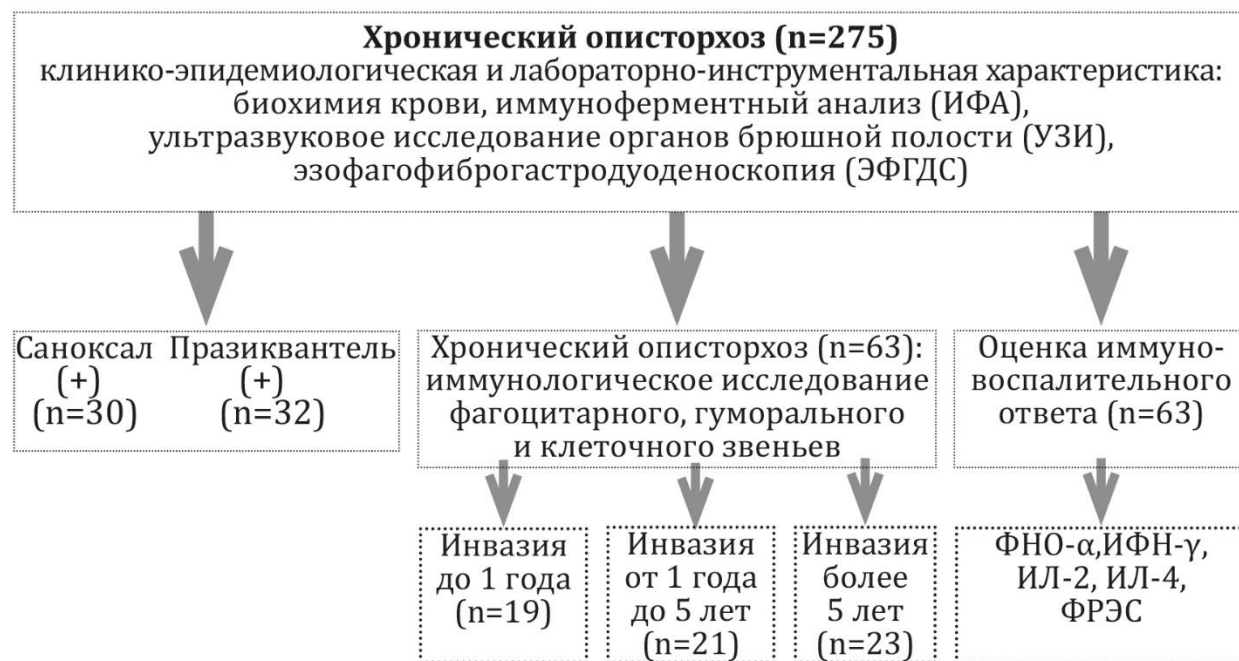
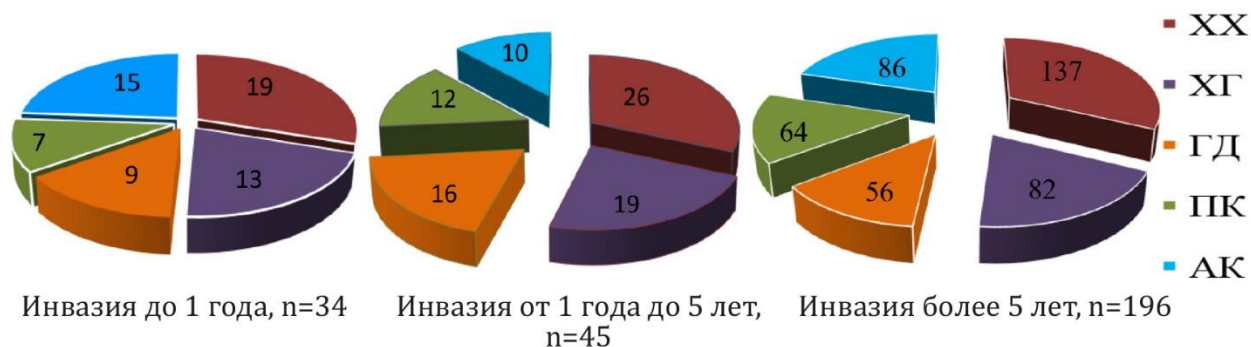


Рисунок 1 – Дизайн исследования

Примечание: XX – холангиохолестит; ХГ – холангиогепатит; ГД – гастродуоденит; ПК – панкреатит; АК – аллергический кожный синдром

С целью оптимизации лечения описторхозной инвазии исследовался противогельминтный препарат «Альбендазол» (торговое название «Саноксал»). В соответствии с применяемой этиотропной терапией пациенты были рандомизированы по группам лечения. Больным в первой группе (n=30) назначался предложенный нами саноксал – новое противопаразитарное средство индийского производства с широким спектром действия из группы бензимидазолов. Препарат прошёл полный цикл экспериментальных и клинических исследований в соответствии с требованиями Министерства здравоохранения Российской Федерации, был зарегистрирован в Российской Федерации и разрешён к применению (регистрационный № ЛСР – 008052/08 от 10.10.2008). Саноксал применялся по схеме, предложенной Козловым С.С. (доклад на V Конгрессе Евро-Азиатского общества по инфекционным болезням,

2018), а также по данным Chai J.Y. et al. (2021): по 400 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней.

Во второй группе (n=32) пациенты получали празиквантель в схеме: 65 мг/кг сразу после еды каждые 4 часа (в 3 приёма) в течение 1 дня и патогенетическое лечение.

Контрольную группу составили 20 соматически здоровых человек в возрасте от 18 до 67 лет (средний возраст составил $47,2 \pm 2,69$ года), у которых в течение жизни в пищевой рацион не входила рыба карповых пород и были отрицательными результаты анализа кала на яйца гельминтов. В этой группе проводились гемограмма, биохимический анализ и иммунологическое исследование крови, копроовоскопия.

Специфические методы исследования хронического описторхоза. Стандартным методом лабораторной диагностики описторхоза, применяемым в данном исследовании, являлось обнаружение яиц гельминтов в фекалиях (копроовоскопия по Като) и/или в дуоденальном содержимом. *Метод толстого мазка по Като с целлофаном и/или билиовоскопию* проводили согласно методическим указаниям (МУ 4.2.3145 – 13 «Лабораторная диагностика гельминтозов и протозоозов» (2014).

Иммуноферментный анализ (ИФА) на *Opisthorchis felinus* проводили в ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии Свердловской области» согласно методическим указаниям по профилактике паразитарных заболеваний (МУ 3.2.1173 – 02, Минздрава России, Москва, 2003 г.).

Неспецифические методы исследования.

ОАК с лейкоцитарной формулой.

Биохимический анализ крови (АЛТ, АСТ, билирубина, щелочной фосфатазы, ГГТП, общего белка, липопротеидов, амилазы, креатинина, мочевины, глюкозы).

Инструментальные методы обследования: (эндоскопическое исследование верхних отделов желудочно-кишечного тракта гастрофиброскопом «GIF-Q30», фирмы «Olympus»; УЗИ органов брюшной полости на аппарате «Echograph ECH 200B» фирмы «Sagem».

Иммунологические исследования проводились на базе ГАУЗ СО «Клинико-диагностический центр город Екатеринбург» (главный врач – д.м.н., профессор Я.Б. Бейкин). Иммунофенотипирование лимфоцитов осуществляли с использованием моноклональных антител CD3-FITC/CD20-PE, CD3-FITC/CD4-PE, CD3-FITC/CD8-PE, CD3-FITC/CD16+56-PE (IOTest) методом проточной цитофлюорометрии на цитометре FACScan (Becton Dickinson). Количество иммуноглобулинов классов М, G, А в сыворотке крови определяли методом радиальной иммунодиффузии в агаровом геле, предложенным G. Mancini (1965).

Общий IgE определялся на автоматическом иммунохемилюминесцентном анализаторе IMMULITE 2000 XPi (SiemensHealthcareDiagnostics). Результаты оценивали в единицах экстинции с помощью спектрофотометрии на аппарате СФ-46. Функционирование НАДФ-оксидазной системы нейтрофилов оценивали при помощи спонтанного НСТ-теста (Демин А. А., 1981).

Для оценки внутриклеточного киллинга (бактерицидной активности (БА) лейкоцитов, завершённости фагоцитоза) использовался метод, разработанный в лаборатории клинической иммунологии Института иммунологии МЗ РФ (Пинегин Б.В., 2001). Анализ проб проводился на проточном цитометре FACSCan (Becton Dickinson). Оценивали процент клеток среди нейтрофилов и моноцитов, положительных по зелёной флюоресценции (поглотивших ФИТЦ – меченые бактерии).

Определение концентрации фактора роста эндотелия сосудов (ФРЭС), интерлейкина-4 (ИЛ-4), интерлейкина-2 (ИЛ-2), интерферона-гамма (ИФН-γ), фактора некроза опухоли-альфа (ФНО-α) проводилось в отделе общей патологии ЦНИЛ ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава РФ, г. Екатеринбург. Использовался метод, основанный на «сэндвич»-варианте твёрдофазного гетерогенного иммуноферментного анализа (ИФА) с применением моно- и поликлональных антител к ФРЭС, ИЛ-4, ИЛ-2, ИФН-γ, TNF-α. Интенсивность окрашивания была пропорциональна концентрации содержащегося в образце ФРЭС, ИЛ-4, ИЛ-2, ИФН-γ, ФНО-α. Анализ проб проводился с использованием тест-систем «Вектор-Бест» и регистрацией на фотометре Multiscan.

Методы статистической обработки результатов

Статистическая обработка полученных данных проводилась на персональном компьютере с помощью пакета прикладных программ Microsoft Office и Statistica 7.0 фирмы StatSoft Inc. (США). Использовали методы математической статистики: расчёт средних величин, среднеквадратичных отклонений, коэффициентов парной корреляции. Сравнительный анализ для параметрических переменных проводили с использованием t-критерия Стьюдента, непараметрических переменных – теста Манна-Уитни; для качественных данных – критерия χ^2 с поправкой Йейтса (если ожидаемая частота, соответствующая нулевой гипотезе, более 5), точного двустороннего F-критерия Фишера (если ожидаемое явление принимает значение менее 5). Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$. Оценка связи проводилась с использованием показателя отношения шансов (OR) с расчётом 95% ДИ. Оценка интенсивности корреляционной связи (r) проводилась с помощью рангового коэффициента корреляции Спирмена (где количественные признаки не подчинялись нормальному распределению) и коэффициента корреляции Пирсона

(при нормальном распределении) (Гланц С., 1999). В таблицах и рисунках, приведённых в диссертации, полученные значения показаны как $M \pm \sigma$, где M – среднее арифметическое значение, σ – стандартное отклонение. Единицы измерений приведены в системе СИ.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Для постановки диагноза мы использовали классификацию Озерецковской Н.Н. с соавт. (1985). В таблице 1 представлены данные о клинических синдромах и органных поражениях у больных хроническим описторхозом в зависимости от длительности инвазии.

Таблица 1 – Клиническая характеристика больных хроническим описторхозом в зависимости от длительности инвазии, абс.,%

Клинические синдромы и органные поражения ХО	Хронический описторхоз					
	Группа 1: длительность до 1 года (n=34)		Группа 2: длительность от 1 года до 5 лет (n=45)		Группа 3: длительность более 5 лет (n=196)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Холангиохолецистит	19	55,8	26	57,7	137	69,8*/**
Холангиогепатит	13	38,2	19	42,2	82	41,8
Гастродуоденит	9	26,4	12	26,6	56	28,5
Панкреатит	7	20,5	10	22,2	64	32,6*/**
Аллергический кожный	15	44,1	16	35,5	86	43,8
Субклиническая форма	5	14,7*	4	8,8	14	7,1

Примечание - * $p < 0,05$ достоверность различий при сравнении первой группы с третьей группой; ** $p < 0,05$ достоверность различий при сравнении второй группы с третьей группой.

Исследование клинической картины хронического описторхоза у больных в зависимости от длительности инвазии показало, что при инвазии до 1 года наряду с клиникой холангиохолецистита и холангиогепатита, субклиническая форма встречалась в 14,7%, аллергический кожный синдром – в виде экзематозной сыпи (26,6% против 0% и 10,4% у пациентов 2 и 3 групп, соответственно, $p < 0,05$).

Инвазия от 1 года до 5 лет характеризовалась возникновением клиники со стороны желчевыводящей системы и печени, проявляющейся тяжестью в правом подреберье. Аллергический кожный синдром у больных этой группы манифестировал сыпью по типу нейродермита (18,8% против 0% и 6,9% у пациентов 1 и 3 групп, соответственно, $p < 0,05$).

Длительность заболевания более 5 лет имела следующие отличительные особенности: в клинической симптоматике отмечено доминирование

холангиохолецистита (69,8%), панкреатита (32,6%), крапивницы (74,5% против 40% и 56,2% у пациентов 1 и 2 групп, соответственно, $p < 0,05$), наиболее продолжительно протекали рецидивы холангиохолецистита в сравнении с инвазией до 1 года ($3,08 \pm 1,02$ месяца против $1,96 \pm 0,79$ месяца, $p < 0,05$) и аллергического кожного синдрома ($2,65 \pm 0,78$ месяца против $1,11 \pm 0,13$ месяца, $p < 0,05$) соответственно.

Общими чертами хронического описторхоза являлись яркий эпидемиологический анамнез, низкая интенсивность инвазии, полиморфизм клинических проявлений в виде поражения билиарной системы и печени, ЖКТ и поджелудочной железы, с более длительными периодами обострений преимущественно при холангиохолецистите и аллергическом кожном синдроме.

Развитие специфического иммунного ответа в виде антител класса IgM к антигенам описторхисов наиболее часто обнаруживалось у больных первой группы (8,8%) в сравнении с третьей группой (1,5%; $p = 0,03$). В свою очередь наиболее высокий титр IgG к антигенам гельминта регистрировался при инвазии более 5 лет ($1:565 \pm 20,6$) в сопоставлении с титром при длительности инвазии до 1 года ($1:125 \pm 10,7$; $p = 0,04$). В то же время зафиксирована прямая связь средней силы ($r = +0,4$; $p = 0,03$) между ЦИК к антигенам описторхисов и рецидивирующей крапивницей при длительности инвазии более 5 лет. Приведённые данные согласуются с тем, что гуморальные компоненты иммунного ответа при данной инвазии являются скорее её специфическими маркерами, но не обладают защитными свойствами, что приводит к персистенции описторхисов и взаимной адаптации паразита и хозяина на длительный срок (Савельева Н.Н., 2016).

Максимальные значения АЛТ и АСТ отмечены при длительности инвазии от 1 года до 5 лет ($p < 0,05$ при сопоставлении с первой группой). Мы предполагаем, что описторхозная инвазия, протекающая от 1 года до 5 лет, приводит к постепенному разрушению паренхимы, мембран гепатоцитов, а также цитоплазмы и митохондрий клеток печени, и, как следствие, достоверному увеличению значений цитолитических ферментов (АЛТ и АСТ). Было выявлено, что при длительности инвазии более 5 лет наблюдалось увеличение уровня липопротеидов низкой плотности в сравнении с группой с длительностью инвазии до года и группой с инвазией от 1 года до 5 лет ($3,05 \pm 0,82$ против $2,02 \pm 0,14$ и $2,18 \pm 0,54$, $p < 0,05$ соответственно). Стойкие нарушения в липидном спектре (увеличение общего холестерина, ЛПНП, индекса атерогенности, наличие ассоциативной связи между ними ($r = +0,8$; $p = 0,01$), выявляемые при более длительной инвазии возможно, могут способствовать быстрому нарушению функции эндотелия сосудов.

Проведенное иммунологическое исследование позволило нам установить особенности иммунной перестройки при хроническом воспалении у больных с

описторхозной инвазией. Контрольную группу составили 20 здоровых добровольцев (Таблица 2).

Таблица 2 – Иммунологические показатели у больных хроническим описторхозом

Показатель, $\times 10^9/\text{л}$	Группа больных, $M \pm \sigma$	
	Группа 1: лица с хроническим описторхозом (n=63)	Группа 2: здоровые лица (n=20)
Лейкоциты	$6,86 \pm 0,45$	$7,50 \pm 0,54$
Лимфоциты	$2,79 \pm 0,83 \uparrow^*$	$2,41 \pm 0,18$
Моноциты	$0,56 \pm 0,03$	$0,58 \pm 0,04$
Гранулоциты	$3,12 \pm 0,96$	$4,21 \pm 0,98$
Эозинофилы	$0,39 \pm 0,04 \uparrow^*$	$0,29 \pm 0,02$
IgM, г/л	$1,78 \pm 0,72 \uparrow^*$	$1,24 \pm 0,09$
IgG, г/л	$14,6 \pm 1,98 \uparrow^*$	$12,9 \pm 1,02$
IgE общ., МЕ/мл	$68,7 \pm 3,32$	$73,2 \pm 3,94$
ЦИК, Ед.	$98,4 \pm 3,62 \uparrow^*$	$54,2 \pm 3,11$
CD19+	$0,17 \pm 0,01$	$0,27 \pm 0,02$
CD3+	$1,21 \pm 0,06$	$1,24 \pm 0,13$
CD4+	$0,56 \pm 0,02$	$0,76 \pm 0,19$
CD8+	$0,52 \pm 0,02 \downarrow^*$	$0,59 \pm 0,11$
ИРИ (CD4/CD8)	$1,07 \pm 0,29 \downarrow^*$	$1,46 \pm 0,65$
НК-клетки	$0,26 \pm 0,02$	$0,28 \pm 0,04$
НСТ стим., %	$15,9 \pm 2,35 \downarrow^*$	$28,1 \pm 2,78$
БАЛ, %	$53,2 \pm 3,12 \uparrow^*$	$46,7 \pm 3,34$
ПАМ, %	$68,8 \pm 2,64 \uparrow^*$	$57,4 \pm 3,97$
ПАН, %	$84,4 \pm 3,16$	$83,1 \pm 4,59$

Примечание - * $p < 0,05$ уровень достоверности различий с группой здоровых лиц

Хроническое воспаление на фоне описторхоза характеризовалось лимфоцитозом ($2,79 \pm 0,83$; $p = 0,04$) и эозинофилией ($0,39 \pm 0,04$; $p = 0,03$), не исключается, что они отражали напряжённый антигельминтный иммунитет. В гуморальном звене иммунитета наблюдалось увеличение уровня IgG ($14,6 \pm 1,98$; $p = 0,02$), которые, являясь иммуноглобулинами поздней фазы, реализовывали своё действие при контакте с уже знакомым антигеном. Высокие значения IgM ($1,78 \pm 0,72$; $p = 0,02$) можно рассматривать как адаптивно-приспособительную реакцию иммунной системы: иммуноглобулины связывались с продуктами жизнедеятельности описторхисов и в последующем способствовали увеличению числа ЦИК ($98,4 \pm 3,62$; $p = 0,02$), которые нейтрализовали и выводили антигены гельминта, а с другой стороны могли повреждать эндотелий, осаждаясь на нем. В клеточном звене депрессия CD8+-лимфоцитов ($0,52 \pm 0,02$; $p = 0,02$), вероятнее всего, объяснялась тем, что сибирская двуустка стимулировала миграцию Т-лимфоцитов из лимфатических протоков с оседанием их в слизистой оболочке

билиарного тракта, вызывая клеточную иммуновоспалительную реакцию при местной антигенной стимуляции. Не исключается, что низкие показатели кислородзависимого киллинга (НСТ-тест $15,9 \pm 2,3\%$; $p=0,04$) связаны с подавлением метаболизма иммунокомпетентных клеток и их биоэнергетических ресурсов токсичными продуктами метаболизма описторхисов. Можно предположить, что для восполнения иммунорегуляторного резерва требовалась активация других механизмов, таких как усиление бактерицидной активности лейкоцитов (БАЛ $53,2 \pm 3,12\%$; $p=0,04$) и поглотительной активности моноцитов (ПАМ $68,8 \pm 2,64\%$; $p=0,02$).

Развитие хронического иммуновоспалительного процесса при описторхозе в зависимости от продолжительности заболевания имело следующие особенности (Таблица 3).

В группе с длительностью инвазии до 1 года изменения со стороны иммунной системы характеризовались лимфоцитозом, увеличением уровня IgM и ЦИК, а также снижением CD3⁺-лимфоцитов на фоне активации БАЛ ($p<0,05$). Лимфопения за счет CD3⁺-лимфоцитов ($0,97 \pm 0,04$) у наших пациентов могла рассматриваться как первая реакция иммунитета на внедрение патогена во внутреннюю среду организма и характеризовала начало формирования ответной защитной реакции. Изменения в иммунном статусе у пациентов с давностью описторхоза до 1 года указывают на недавнее начало формирования иммунного ответа.

При описторхозной инвазии, длящейся от 1 года до 5 лет, иммунный ответ характеризовался лимфопенией на фоне моноцитоза – увеличения клеток, ответственных за неспецифическую защиту организма, а также играющих огромную роль в процессе воспаления и противопаразитарной защите. В гуморальном звене преобладала активность по варианту вторичного иммунного ответа.

Таблица 3 – Иммунологические показатели у больных хроническим описторхозом в зависимости от длительности инвазии

Показатель, $\times 10^9/\text{л}$	Группа больных, $M \pm \sigma$			Здоровые лица ($n=20$), $M \pm \sigma$
	Первая группа: инвазия до 1 года ($n=19$)	Вторая группа: инвазия от 1 года до 5 лет ($n=21$)	Третья группа: инвазия более 5 лет ($n=23$)	
Лейкоциты	$6,95 \pm 0,48$	$7,02 \pm 0,24$	$6,42 \pm 0,36$	$7,50 \pm 0,54$
Лимфоциты	$2,74 \pm 0,33 \uparrow^*$	$1,81 \pm 0,32$	$2,66 \pm 0,54 \uparrow^*$	$2,41 \pm 0,18$
Моноциты	$0,76 \pm 0,05$	$0,89 \pm 0,06 \uparrow^*$	$0,64 \pm 0,05$	$0,58 \pm 0,04$
Гранулоциты	$3,26 \pm 1,22$	$4,12 \pm 1,65$	$2,74 \pm 0,37$	$4,21 \pm 0,98$

Эозинофилы	0,16±0,02	0,18±0,03	0,34±0,03↑*/***	0,29±0,02
IgM, г/л	1,74±0,32↑*	1,66±0,43↑*	1,68±0,48↑*	1,24±0,09
IgG, г/л	13,6±1,38	18,4±1,76↑*	20,6±1,95↑*	12,9±1,09
IgEобщ., МЕ/мл	98,4±2,36	78,9±2,91	83,2±2,58	56,6±2,08
ЦИК, Ед.	106,2±2,61↑*/****	78,4±1,96↑*	58,9±1,88	54,2±3,11
(CD19+)	0,17±0,02	0,26±0,03	0,34±0,04	0,27±0,02
CD3+	0,97±0,04↓*	1,36±0,05	0,89±0,05↓*	1,24±0,13
CD4+	0,59±0,03	0,58±0,02	0,56±0,02	0,76±0,19
CD8+	0,56±0,02	0,45±0,03↓*	0,76±0,03	0,59±0,11
ИРИ (CD4/CD8)	1,05±0,19↓*	1,29±0,49↓*	0,73±0,09↓*/****/*****	1,46±0,65
НК-клетки	0,26±0,01	0,49±0,03↑*/**	0,36±0,02↑*	0,28±0,04
НСТ стим., %	26,1±1,39	12,7±1,01↓*/**	14,4±1,48↓*	28,1±2,78
БАЛ, %	63,2±2,84↑*	34,9±2,32	42,1±2,66	46,7±3,34
ПАМ, %	69,1±2,04	82,4±2,81↑*	79,4±2,11↑*	57,4±3,97
ПАН, %	89,4±2,96	87,2±3,03	92,4±3,07	83,1±4,59

Примечание - * $p < 0,05$ уровень достоверности различий с группой здоровых лиц; ** $p < 0,05$ уровень достоверности различий при сравнении первой группы со второй группой; *** $p < 0,05$ уровень достоверности различий при сравнении первой группы с третьей группой; **** $p < 0,05$ уровень достоверности различий при сравнении второй группы с третьей группой

Дисбаланс показателей клеточного звена иммунитета со снижением CD8+-лимфоцитов с одновременным увеличением НК-клеток, а также синергизм с Т-хелперами ($r=0,79$; $p=0,03$) и CD3+-лимфоцитами ($r=+0,7$; $p=0,03$), по всей видимости, свидетельствовал о компенсаторно-приспособительной реакции Т-клеток в условиях длительной антигенной стимуляции *Opisthorchis felinus*. Среди неспецифических механизмов защиты наблюдалось снижение НСТ-теста ($12,7 \pm 1,01$), восполняемое увеличением поглотительной активности моноцитов ($82,4 \pm 2,81$).

В группе с инвазией более 5 лет иммунные механизмы характеризовались лимфоцитозом, эозинофилией, наиболее высокими показателями уровня IgG, Т-лимфопенией, снижением НСТ-теста на фоне повышения НК-клеток и ПАМ ($p < 0,05$). Возможно, эозинофилия ($0,34 \pm 0,03$) являлась компенсаторным механизмом, когда гуморальные факторы защиты не справлялись с антигенной нагрузкой. Длительный хронический аллергический процесс сопровождался увеличением численности Т-хелперов ($r=+0,7$; $p=0,02$), а также Т-цитотоксических лимфоцитов ($r=+0,8$; $p=0,04$), что не исключало развития гиперчувствительности замедленного типа.

Общими чертами иммунной перестройки вне зависимости от длительности инвазии являлись лимфоцитоз, моноцитоз и эозинофилия, высокий уровень IgM,

IgG и ЦИК, увеличение БАЛ и ПАМ на фоне дисбаланса Т-клеток и снижения кислородзависимого киллинга нейтрофилов.

Мы полагаем, что в хронической фазе описторхозной инвазии напряжённость фагоцитарного, клеточного и гуморального звеньев иммунитета у наблюдаемых больных, возможно, зависела от длительности заболевания и эозинофильной реакции.

Ранние исследования показали, что хроническая описторхозная инвазия характеризуется воспалительно-пролиферативными процессами вследствие разных причин (механическое воздействие паразитов, активация процессов перекисного окисления липидов, нарушение антиоксидантной защиты, аутоиммунных процессов) (Святенко И.А., 2010; Карбышева Н.В. и др., 2011; Кузнецова В.Г. и др., 2013; Тумольская Н.И. и др., 2014; Шестакова В.И. и др., 2014; Чуелов С.Б. и др., 2020; Wammes L.J. et al., 2014; Wunderink H.F. et al., 2014; Pakharukova M.Y. et al., 2016; Saijuntha W. et al., 2019). С целью уточнения роли цитокинов и факторов роста эндотелия сосудов (как фактора эндотелиального повреждения) в иммунопатогенезе нами была предпринята попытка проведения сравнительного анализа провоспалительных (ФНО- α , ИФН- γ , ИЛ-2), противовоспалительного (ИЛ-4) цитокинов и фактора роста эндотелия сосудов.

В результате проведённого исследования показателей цитокинов у больных хроническим описторхозом было выявлено, что уровень ФНО- α и ИФН- γ не отличались от стандартных значений, уровень ИЛ-2 повышался в 2 раза, а ИЛ-4 был незначительно выше контрольных значений (Рисунок 2).

Повышение уровня ИЛ-2 сопровождалось многообразием клинических проявлений ($r=+0,6$; $p=0,03$), что позволило объяснить это тяжестью хронической описторхозной инвазии.

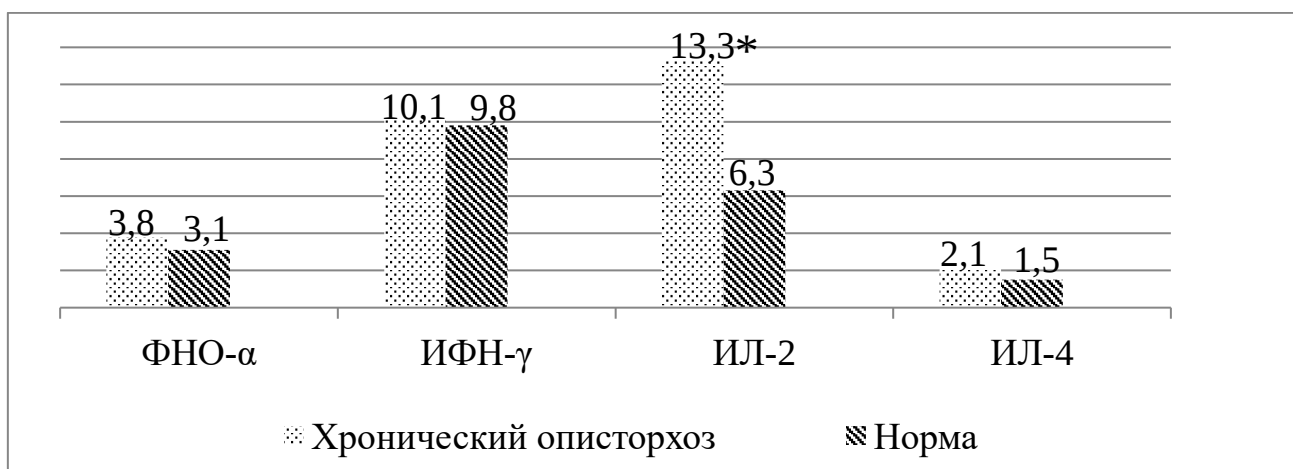


Рисунок 2 – Показатели цитокинов у больных с описторхозной инвазией, пг/мл,

* $p<0,05$

Уровень ФРЭС при описторхозной инвазии составил $288,4 \pm 17,4$ пг/мл по сравнению со здоровыми людьми ($171,7 \pm 11,5$; $p=0,03$), особенностями иммунной перестройки при описторхозе на фоне повышенного уровня ФРЭС являлись эозинофилия ($p=0,03$), снижение кислородзависимого киллинга нейтрофилов ($p=0,01$), повышение поглотительной активности моноцитов ($p=0,02$) и увеличение ЦИК ($p=0,02$), рисунок 3.

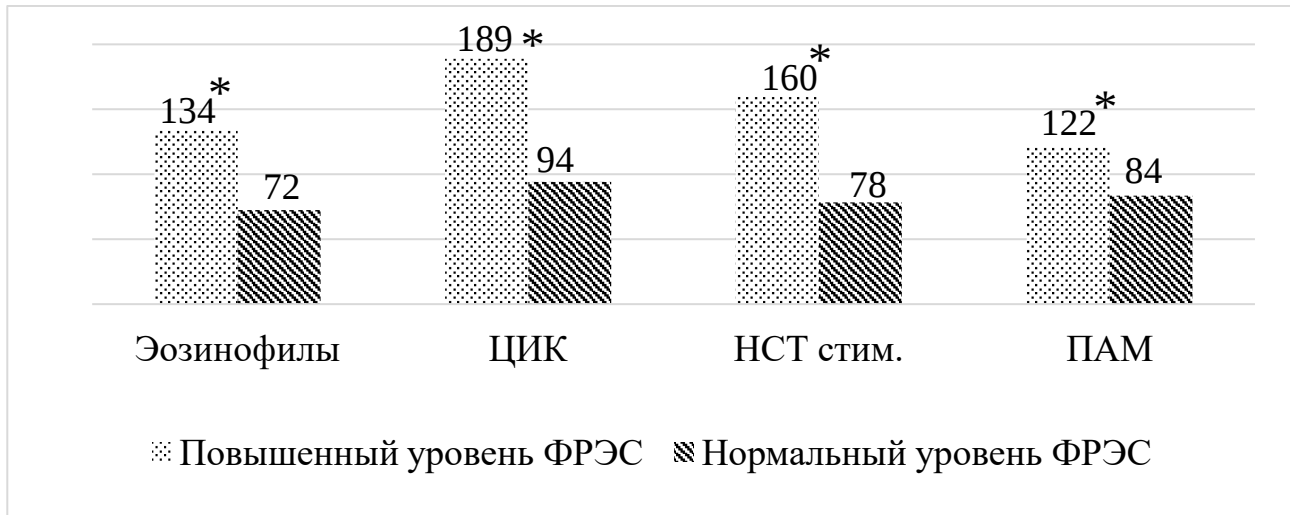


Рисунок 3 – Иммунологические показатели у больных с описторхозной инвазией при повышенном уровне ФРЭС и провоспалительных цитокинов, * $p < 0,05$

Выявленные корреляционные связи между ИЛ-2 и эозинофилами ($r=+0,8$; $p=0,02$) подтверждают участие эозинофилов в поддержании воспалительной реакции. Повышение концентрации ФРЭС при описторхозе сопровождалось увеличением уровня ИЛ-2 ($r=+0,8$; $p=0,02$) и повышенными значениями ФНО- α ($5,21 \pm 0,65$ пг/мл, $p=0,04$; $r=+0,6$; $p=0,04$) и ЦИК ($r=+0,7$; $p=0,03$). Мы предполагаем, что активация этих провоспалительных цитокинов приводила к воспалительным изменениям, вносила свой вклад в нарушение структурной целостности сосудов и нарушения функциональной способности эндотелия. Следует отметить, что воспалительная реакция, связанная с нейтрофилами и моноцитами, ассоциирована с более высокой активностью ФРЭС ($r=+0,8$; $p=0,03$). Также отмечался синергизм между увеличением количества ФРЭС и CD4⁺ ($r=+0,7$; $p=0,03$). Полагаем, что увеличение CD4⁺ происходит за счет Т-хелперов II типа и связано с постоянной антигенной нагрузкой при хроническом воспалении.

Тяжесть клинических проявлений также была ассоциирована с повышенным уровнем ИЛ-2 и ФРЭС ($\chi^2=4,3$; $p=0,04$).

Не исключается, что при хроническом воспалительном процессе при описторхозе ФРЭС участвует как фактор активации нейтрофилов и моноцитов, возможно, поддерживая иммунопролиферативные реакции.

Таким образом, при хронической описторхозной инвазии наблюдался провоспалительный тип цитокиновой регуляции с активацией механизмов неспецифической защиты с одновременной стимуляцией антител.

Эффективность классических методов лечения составляет 64-80%, однако хронический описторхоз может часто рецидивировать и требовать повторного лечения (Бронштейн А.М. и др., 1989; Озерецковская Н.Н., 1998, Чебышев Н.В. и др., 1998, Пальцев А.И., 1999). При благоприятном внешнем клиническом состоянии хронический описторхоз может вызывать изменения соматических физиологических реакций, в том числе иммунного статуса, иногда сопровождается онкологической и ядерно-патологической трансформацией клеток (Ильинских И.Н., Новицкий В.В., Ильинских Е.Н., Ильинских Н.Н., 2005). Учитывая выявленные изменения иммунного статуса при хроническом описторхозе, имеющиеся публикации об опыте применения противопаразитарного средства из группы бензимидазолов (Chai J.Y., 2021) и его влиянии на показатели иммунной реактивности при других паразитарных инвазиях (Ющук Н.Д., Озерецковская Н.Н., Давыдова И.А., 2007; Judd L. Walson et al., 2008; Abate E. et al., 2015), в качестве альтернативной терапии нами использовался саноксал (международное непатентованное название – альбендазол).

Нами проведена сравнительная оценка клинко-иммунологической эффективности препарата «Альбендазол» при хроническом описторхозе. Первую группу составили 30 пациентов, получавших альбендазол. Во вторую группу вошли 32 больных, лечившихся празиквантелом.

На фоне применения альбендазола клинический эффект заключался в трёхкратном снижении частоты (20% против 63%, $\chi^2=4,2$, $p=0,04$) и уменьшении продолжительности астеновегетативного синдрома до трёх месяцев ($\chi^2=4,5$, $p=0,03$) при урежении диспепсических проявлений (13,3% против 37,5%, $\chi^2=3,9$, $p=0,04$) – в сравнении с группой пациентов, получавших празиквантель. Отмечена и паразитологическая эффективность препарата альбендазол.

Иммунограмма пациентов, пролеченных альбендазолом, не отличалась от нормативных данных ($p \geq 0,05$) за исключением уровня ЦИК, который оставался повышенным ($82,1 \pm 2,98$; $p=0,03$), сохранялась активность кислородзависимого киллинга ($22,7 \pm 2,43$; $p=0,02$). После дегельминтизации празиквантелом отмечались эозинофилия ($p < 0,04$), повышенная выработка антител на фоне лимфопении за счет CD4+-, CD8+-клеток.

Наблюдение в динамике показало, что после приёма альбендазола уровень ФРЭС нормализовался. Во второй группе он превышал нормативные данные ($218,6 \pm 13,5$ против $171,7 \pm 11,5$ соответственно, $p=0,02$), возможно, это объясняется повышенным содержанием ФНО- α , ИЛ-2 и наличием положительных корреляционных связей между ФРЭС и эозинофилами ($r=+0,7$; $p=0,03$), ИЛ-2 и ЦИК ($r=+0,7$; $p=0,02$); ФРЭС и IgG ($r=+0,4$; $p=0,04$) в группе пациентов, лечившихся празиквантелом.

Таким образом, выявлена не только клинико-паразитологическая эффективность альбендазола, но и его иммунологический эффект. Использование альбендазола обеспечивает формирование полноценного фагоцитарного и клеточно-опосредованного ответа на антигенное воздействие, что в свою очередь способствует коррекции факторов роста эндотелия у больных хроническим описторхозом, ограничению иммунопролиферативных реакций.

ВЫВОДЫ

1. У больных хроническим описторхозом независимо от длительности инвазии преобладала классическая клиническая картина с органами поражениями в виде холангиохолецистита, холангиогепатита, панкреатита. Особенностью инвазии более 5 лет являлись частые и продолжительные рецидивы аллергического кожного синдрома ($2,65 \pm 0,78$ мес.; $p=0,04$), эозинофилия и дислипидемия.

2. Иммунный ответ при хроническом описторхозе в зависимости от продолжительности инвазии характеризовался у болеющих до одного года – лимфоцитозом, ростом уровня IgM и ЦИК, депрессией числа CD3-лимфоцитов, а также увеличением БАЛ; от одного года до пяти лет – моноцитозом, повышением IgM, IgG, ЦИК, снижением CD8- лимфоцитов и НСТ-теста, а также подъёмом NK-клеток и активацией ПАМ; более пяти лет – эозинофилией.

3. При хронической описторхозной инвазии наблюдался провоспалительный тип цитокиновой регуляции с активацией механизмов неспецифической защиты с одновременной стимуляцией антител, фактор роста эндотелия сосудов участвовал как фактор активации нейтрофилов и моноцитов, тяжесть клинических проявлений ассоциирована с повышенным уровнем ИЛ-2 и ФРЭС ($\chi^2=4,3$; $p=0,04$).

4. Установлена клинико-лабораторная эффективность альбендазола в лечении описторхозной инвазии: назначение препарата приводит к паразитологическому выздоровлению, купированию симптомов и нормализации показателей иммунного статуса.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Результаты проведенного исследования позволили сформулировать следующие рекомендации для врачей-инфекционистов, осуществляющих ведение пациентов с описторхозной инвазией.

1. Пациентам с хроническим описторхозом для уточнения степени тяжести заболевания показано исследование уровня ИЛ-2 и ФРЭС с одновременным определением численности нейтрофилов, CD8+-лимфоцитов.

2. Рекомендовать при длительном хроническом воспалении, полиморфизме клинической симптоматики и стойкой эозинофилии иммунологическое обследование с оценкой функциональной активности гуморального, фагоцитарного звеньев иммунитета у больных с описторхозной инвазией.

3. Рекомендовать лечение альбендазолом при впервые выявленном хроническом описторхозе с низкой интенсивностью инвазии, учитывая его клинико-лабораторную эффективность и отсутствие нежелательных явлений в раннем и отдалённом периодах заболевания.

СПИСОК РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Синдром поражения миокарда при суперинвазии *Opisthorchis felinus* / Д.А. Солдатов, В.М. Борзунов, В.С. Удилов [и др.] // Уральский медицинский журнал. – 2012. – № 13 (105). – С. 120-124.

2. Удилов, В.С. Оценка эффективности антипаразитарной терапии при суперинвазии *Opisthorchis felinus* / В.С. Удилов, В.М. Борзунов, Д.А. Солдатов // Здоровье населения и среда обитания - ЗНиСО. – 2013. – № 9 (246). – С. 40-42.

3. Удилов, В.С. Суперинвазия *Opisthorchis felinus*, ассоциированная с лямблиозом / В.С. Удилов, В.М. Борзунов, Д.А. Солдатов // Уральский медицинский журнал. – 2013. – № 6 (111). – С. 76-80.

4. Удилов, В.С. Эффективность антигельминтной терапии при суперинвазии *Opisthorchis felinus* / В.С. Удилов, В.М. Борзунов, Д.А. Солдатов // Уральский медицинский журнал. – 2013. – № 4 (109). – С. 120-124.

5. Урсодезоксихолевая кислота в терапии холестатического синдрома при суперинвазии *Opisthorchis felinus* / Д.А. Солдатов, В.М. Борзунов, П.Л. Кузнецов, В.С. Удилов // Уральский медицинский журнал. – 2013. – № 2 (107). – С. 167-171.

6. Изменения на электрокардиограмме при инвазии низкой интенсивности, вызванной *Opisthorchis felinus* / В.С. Удилов, Е.П. Патлусов, В.М. Борзунов [и др.] // Медицинский вестник МВД. – 2014. – № 6 (73). – С. 54-57.

7. Коррекция дисбактериоза кишечника при паразитоценозе: *Opisthorchis felinus* и *Lambia intestinalis*/ В.М. Борзунов, В.С. Удилов, Д.А. Солдатов, В.В. Милиахматов // Успехи современного естествознания. – 2014. – № 5-2. – С.26-31.

8. Роль фактора роста эндотелия сосудов в иммунопатогенезе хронического описторхоза / В.С. Удилов, Д.А. Солдатов, В.В. Базарный, Л.Г. Полушина // Уральский медицинский журнал. – 2015. – № 4 (127). – С. 36-40.

9. Сабитов, А.У. Клинико-иммунологические особенности описторхозной инвазии / А.У. Сабитов, Д.А. Солдатов, Ю.Б. Хаманова // Казанский медицинский журнал. – 2021. – Т. 102, № 5. – С. 626-635.

10. Клинико-иммунологическая эффективность албендазола при хроническом описторхозе / Д.А. Солдатов, Ю.Б. Хаманова, А.У. Сабитов [и др.] // Медицинский вестник Башкортостана. – 2023. – Том 18, № 6 (108). – С. 19-23.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АК	– аллергический кожный синдром
АЛТ	– аланинаминотрансфераза
АСТ	– аспартатаминотрансфераза
БАЛ	– бактерицидная активность лейкоцитов
ГД	– гастродуоденит
ИЛ	– интерлейкин
ИРИ	– иммунорегуляторный индекс
ИФА	– иммуноферментный анализ
ИФН- γ	– интерферон-гамма
ЛПНП	– липопротеиды низкой плотности
НСТ	– нитросиний тетразолий
СИ	– Международная система единиц
ПАМ	– поглотительная активность моноцитов
ПАН	– поглотительная активность нейтрофилов
ПК	– панкреатит
УЗИ	– ультразвуковое исследование органов брюшной полости
ФНО- α	– фактор некроза опухоли-альфа
ФРЭС	– фактор роста эндотелия сосудов
ХГ	– холангиогепатит
ХХ	– холангиохолецистит
ЦИК	– циркулирующие иммунные комплексы
ЭФГДС	– эзофагофиброгастродуоденоскопия
CD3	– рецептор, определяющий Т-лимфоциты
CD4	– рецептор, определяющий Т-хелперы
CD8	– рецептор, определяющий цитотоксические Т-лимфоциты
Ig	– иммуноглобулин
NK	– натуральные киллеры

Солдатов Дмитрий Анатольевич

**Клинико-иммунологические особенности
и оптимизация терапии больных хроническим описторхозом**

3.1.22. Инфекционные болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Подписано к печати 13.03.2024 г.

Отпечатано на цифровом оборудовании
с готового оригинал-макета, представленного автором.

Формат 60х84 ¹/₁₆. Усл.-печ. л. 1,4.

Тираж 100 экз. Заказ №12.

450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

Тел.: (347)272-86-31, e-mail: izdat@bashgmu.ru

ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России