

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«Уральский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

Солдатов Дмитрий Анатольевич

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

3.1.22. – Инфекционные болезни

Диссертация

на соискание учёной степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

Доктор медицинских наук, доцент

Хаманова Юлия Борисовна

Екатеринбург – 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	3
ГЛАВА 1. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ОПИСТОРХОЗНОЙ ИНВАЗИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	10
1.1 Определение и проблема описторхоза на современном этапе.....	10
1.2 Иммунологические аспекты описторхозной инвазии.....	18
1.3 Иммунопатогенетическое значение фактора роста эндотелия сосудов при трематодозах печени.....	25
ГЛАВА 2. ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	29
2.1 Материалы и дизайн исследования.....	29
2.2 Методы обследования больных в исследуемых группах.....	34
2.2.1 Специфические методы исследования хронического описторхоза.....	34
2.2.2 Неспецифические методы исследования хронического описторхоза.....	35
2.2.3 Статистические методы исследования.....	37
ГЛАВА 3. КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ И ЛАБОРАТОРНО- ИНСТРУМЕНТАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ХРОНИЧЕСКОЙ ОПИСТОРХОЗНОЙ ИНВАЗИИ.....	38
3.1 Клинико-эпидемиологические особенности хронического описторхоза в зависимости от длительности инвазии.....	38
3.2 Лабораторно-инструментальная характеристика хронического описторхоза в зависимости от продолжительности инвазии.....	48
ГЛАВА 4. ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОПИСТОРХОЗНОЙ ИНВАЗИИ.....	58
4.1 Показатели фагоцитарного, клеточного и гуморального звеньев иммунитета у пациентов с хроническим описторхозом.....	58
4.2 Показатели фагоцитарного, клеточного и гуморального звеньев иммунитета у больных хроническим описторхозом в зависимости от длительности инвазии.....	61
4.3 Функциональная характеристика цитокинов у пациентов при хронической описторхозной инвазии.....	70
ГЛАВА 5. ПРИМЕНЕНИЕ АЛЬБЕНДАЗОЛА В ЛЕЧЕНИИ ОПИСТОРХОЗНОЙ ИНВАЗИИ.....	75
5.1 Клинико-иммунологическая эффективность альбендазола у больных описторхозной инвазией.....	75
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	91
ВЫВОДЫ.....	103
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	104
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	105
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	106

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

В структуре биогельминтозов Российской Федерации описторхоз составляет 79 % от числа заболевших [11], наибольшее количество очагов заболевания регистрируется в Европейской части – 113, на Урале – 139, в Западной Сибири – 377, в Восточной Сибири – 58 [102].

В настоящий момент достигнуты значительные успехи в лабораторной диагностике, исследовании патогенеза, в лечении и профилактике описторхозной инвазии [5, 21, 23, 29, 49, 110, 136, 165, 186], изучены вопросы реактивности иммунной системы при хроническом заболевании [15, 141]. Между тем, описторхоз может запустить разные механизмы развития недостаточности иммунитета [39, 157, 167, 168]. 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 [65, 81, 151, 172]. В то же время вопрос о влиянии продуктов метаболизма описторхов в зависимости от продолжительности инвазии все еще не закрыт. Исследование иммунореактивности на разных стадиях заболевания носят лишь экспериментальный характер [83].

Регуляция защитных реакций организма на воздействия антигенов *Opisthorchis felinus* осуществляется через медиаторы иммунноклеточных реакций – цитокины [48, 82, 179], которые в свою очередь участвуют в воспалительных процессах, результатом которых могут стать повреждения органов и тканей организма человека [2, 16, 25, 27, 28, 31, 48, 67, 132, 133, 141]. 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 [17, 25, 35, 121, 122, 196]. Фактор роста эндотелия сосудов является специфическим стимулятором деления эндотелиальных клеток. Именно поэтому современная

наука уделяет большое внимание его роли в развитии патологических изменений сосудов [37, 50, 60, 91, 171, 197]. При постоянной антигенной нагрузке формируется хроническое воспаление, изменяется активность иммунокомпетентных клеток, цитокинов с провоспалительным эффектом и ростовых факторов [65, 87, 89, 127, 131]. 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 научной 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 [7, 8, 9, 63, 73, 75, 79]. К настоящему времени предложено несколько классификаций описторхоза [8, 9, 73, 79].

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 [48, 133, 151, 157], другие же выражают мнение, что иммунный ответ неполноценен и является основой для иммунокомплексной патологии [139]. Элиминация паразитов не всегда приводит к полному клиническому выздоровлению человека [53], а дисбаланс в иммунной системе сохраняется на долгий срок после избавления от инвазии [15, 67]. 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, наблюдается нарушение антиоксидантной защиты, сбои взаимосвязей в системе выработки и вывода желчи. Кроме того, может развиваться застой желчи в путях и вторичная инфекция [44, 49, 53, 75, 92,

110, 144, 152, 165, 181]. Программные документы ВОЗ указывают, что медикаментозная стратегия для терматодозов не определена на 100%.

Отдельной проблемой является формирование холангиокарцином при хроническом описторхозе [182]. Канцерогенез связывают с механическим повреждением слизистой паразитами, нарушением иммунной реактивности и токсическими процессами [65, 164, 179, 199]. Остаются малоизученной зависимость толерантности иммунной системы от длительности заражения, отсутствуют исследования, посвященные 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 описторхоза, требующие рационального подхода.

Цель исследования: установить клинико-иммунологические особенности и совершенствовать противопаразитарную терапию хронического описторхоза.

Чтобы достигнуть поставленной цели, для этой работы сформулированы конкретные *задачи*:

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 Ig

М и ЦИК, снижение числа CD 3+ (Т-лимфоциты), а также увеличение БАЛ (бактерицидная активность лейкоцитов). От 1 года до 5 лет – моноцитоз, повышение концентрации Ig M, Ig G и ЦИК, увеличение NK-клеток (натуральные киллеры). Помимо этого наблюдается снижение CD 8+ (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 наблюдался провоспалительный тип цитокиновой регуляции с активацией механизмов неспецифической защиты с одновременной стимуляцией антител на фоне низких показателей Т-цитотоксических лимфоцитов, фактор роста эндотелия сосудов участвовал как фактор активации нейтрофилов и моноцитов, тяжесть клинических проявлений коррелировала с повышенным уровнем ИЛ-2 и ФРЭС.

Представлены доказательства иммуномодулирующей эффективности применения альбендазола в раннем периоде заболевания, характеризующиеся нормализацией показателей гемограммы, уровней Ig M и Ig G, тенденцией к снижению концентрации ЦИК, стимулирующим эффектом на CD 4+-лимфоциты и CD 8+-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 фармакоэкономической 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 являлись нарушение холестерина обмена, гипергаммаглобулинемия на фоне подавления клеточного звена иммунитета; дополнительно активировались нехарактерные механизмы защиты.

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 клинко-лабораторному выздоровлению и сопровождается нормализацией иммунного статуса.

Апробация работы

Материалы данной диссертации были доложены и обсуждались на различных конференциях и конгрессах. В частности, тема обсуждена в Екатеринбурге в 2019 году на научно-практической конференции «Актуальные вопросы инфекционной патологии». Также материалы обсуждались в Москве в 2021 году на ежегодном всероссийском Конгрессе по инфекционным болезням имени академика В.И. Покровского; в 2022 году — в Санкт-Петербурге на внеочередном конгрессе Евро-Азиатского общества по инфекционным болезням; в Екатеринбурге в 2020 году — на первом конгрессе инфекционистов УрФО; в 2021 году в Казани — на международной конференции Евразийской ассоциации терапевтов. Также материалы диссертации доложены в 2022 году в Уфе на международной научно-практической конференции.

На основании материалов, которые приводятся в настоящей диссертации, опубликовано 10 печатных работ, 9 из них публиковались на страницах журналов, рекомендованных ВАК при Министерстве образования и науки РФ.

Внедрение результатов в практику

Внедрение результатов этой работы в практику инфекционных стационаров проведено в городах Свердловской области. Также приведенные в работе материалы используются для обучения студентов кафедры инфекционных болезней и клинической иммунологии ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава РФ.

Объём и структура работы

Изложение диссертации занимает 128 страниц машинописного текста. Она состоит из нескольких разделов: введение; обзор литературы; четыре главы собственных исследований; заключение; выводы; практические рекомендации и список основной использованной литературы. Он включает 199 источника. Из них 113 отечественных, зарубежных — 86. Для иллюстрации работы использованы 20 таблиц и 29 рисунков.

Личный вклад автора

Автором лично проанализированы последние литературные данные по описторхозной инвазии, сформулирована концепция и 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.

ГЛАВА 1 ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ОПИСТОРХОЗНОЙ ИНВАЗИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Определение и проблема описторхоза на современном этапе

Традиционно описторхозом принято называть природно-очаговый зооантропоноз, который преимущественно поражает гепатобилиарную систему и поджелудочную железу. Заболевание характеризуется многолетним течением с частыми рецидивами, приводящее к развитию первичной гепатоцеллюлярной карциномы и раку поджелудочной железы [53, 61, 75].

Кошачья двуустка, известная также как *Opisthorchis felineus*, – это представитель паразитических плоских червей, которая относится к классу Трематод семейства Opisthorchiidae. Данный гельминт является одним из возбудителей описторхоза. Излюбленная локализация червей желчные протоки человека и рыбоядных млекопитающих [165, 181].

Вместе с тем описторхоз принято называть болезнью, которая не имеет аналогов во всей инфекционной и паразитарной патологии [11].

Официальная статистика гласит, что описторхами в мире заражено не менее 17 млн. человек, а в России зараженных около 2 млн. человек [76].

Для районов Уральского промышленного региона характерен стабильно высокий уровень поражённости населения, который сочетается с интенсивностью инвазии. Это обусловлено особенностями социально-экономических и природных характеристик этих районов. Так, для Урала характерно разнообразие рельефов, климата, а также большое количество водоемов (прудов, водохранилищ), используемых для рекреационных, хозяйственных и рыборазводных целей. На территории региона находится вдобавок большое количество промышленных гигантов, работающих в различных отраслях; как следствие — загрязнение среды и природы в целом промышленными выбросами [85].

По данным Роспотребнадзора за 2021 год, местные случаи описторхоза в Свердловской области регистрируются ежегодно. На территории региона сложились для этого благоприятные условия. Удельный вес описторхоза в структуре инвазионных заболеваний в 2020 году составил 5,39 %: было зарегистрировано 329 случаев описторхоза. В итоге показатель заболеваемости на 100 тысяч населения составил 7,87; это в 2,26 раза ниже показателей 2019 года, а также в 2,1 раз ниже средних данных за несколько последних лет. Стоит заметить, что на некоторых территориях Свердловской области показатели многократно выше средних. К таким относятся Тугулымский городской округ (показатель 82,8, превышение в 7,5 раз), Талицкий ГО (показатель 74,2), Североуральский ГО (показатель 79,7), Артинский ГО (показатель 67,8) и т.д. Ключевой проблемой в вопросах диагностики являются случаи острого описторхоза: для них характерны токсико-аллергические проявления. Таких случаев зарегистрировано 11 в 2020 году, показатель находится на уровне 2019 года [26].

Ключевые патогенетические механизмы хронического описторхоза, как правило, связаны с воспалительно-пролиферативными процессами. Они возникают в результате механического воздействия паразитов. Характерны также нарушения антиоксидантной защиты, активация процессов перекисного окисления липидов, развитие холестаза, сбой нейрорефлекторных взаимосвязей в гепатобилиарной системе. Могут присоединиться вторичная инфекция, аутоиммунные процессы, гиперчувствительность замедленного типа, формирование паразитарных гранулём [44, 49, 53, 75, 92, 110, 144, 152, 165, 181].

К настоящему времени рядом авторов предложено несколько классификаций описторхоза [8, 9, 73, 79]. Н.И. Скарёдов и В.И. Мельников (1981) рекомендуют следующую классификацию с учётом фазы, формы и динамики процесса [63]:

I. Ранняя фаза: а) латентная форма; б) стёртая форма; в) лёгкая форма; г) среднетяжёлая форма; д) тяжёлая форма.

II. Хроническая фаза: 1) до паразитологического выздоровления: а) латентная форма; б) клинически выраженная форма. 2) после

паразитологического выздоровления (резидуальные состояния): а) полное клиническое выздоровление; б) с клиническими проявлениями, периодами ремиссий и обострений: ангиохолит, ангиохолецистит, гепатоангиохолецистит, холангитический цирроз печени, панкреатит.

III. Осложнения: 1) гнойные холангиты, абсцессы печени; 2) камни желчевыводящей системы; 3) водянка желчного пузыря; 4) желчный перитонит; 5) новообразования печени.

Эта классификация не отражает всё многообразие клинических проявлений, а также в ней отсутствуют осложнения со стороны ранней фазы [106].

Н.Н. Озерцовская с соавт. (1985) предлагают классификацию, в основу которой положено выделение синдромов, фаз и поражений органов [73].

I. Острая стадия, для которой характерны клинические синдромы, такие как:

- а) субклинический;
- б) основные: общие аллергические проявления, гепатохолангитический, гастроэнтеритический, тифоподобный;
- в) редкие: Лайелла, ангионевротический отёк гортани, других органов, менингеальный, делирий, нефропатия.

Также для острой стадии характерны органные поражения. Их клиническими характеристиками являются:

- а) субклиническая форма;
- б) холангиохолецистит;
- в) панкреатит;
- г) гепатит;
- д) гастрит;
- е) энтероколит;
- ж) язва желудка и/или двенадцатиперстной кишки;
- з) астмоидный бронхит и др.

II. Суперинвазия в острой форме, чьи клинические синдромы такие же, как при острой фазе. Клиническая картина поражения органов также аналогична острой фазе течения заболевания.

III. Хроническая стадия. Её клинические синдромы отличаются от первых двух. Это могут быть:

- а) субклинический;
 - б) болевой абдоминальный;
 - в) диспепсический;
 - г) астеноневротический;
 - д) холецистокоронарный;
 - е) аллергический кожный
- и др.

Поражения органов могут характеризоваться:

- а) холангиохолециститом;
- б) холангиогепатитом;
- в) панкреатитом;
- г) гастродуоденитом и др.

IV. Хроническая фаза суперинвазии. Её клинические синдромы повторяют синдромы хронической фазы. Органные поражения также характеризуются аналогично поражениям хронической фазы, однако присутствуют с признаками обострения.

V. Реинвазия, для которой характерны схожие с острой фазой клинические синдромы и поражения органов.

VI. Для резидуального периода острой стадии характерным клиническим синдромом и органным поражением является обратное развитие симптомов острой фазы болезни.

VII. В резидуальном периоде хронической фазы происходит компенсация или стабилизация синдромов и органных поражений хронической фазы.

В данной классификации не учитываются формы тяжести и осложнения, присущие описторхозной инвазии [80]. В то же время, не существует единой классификации описторхоза, которая была бы общепринята [39, 53]. Клиническая картина описторхоза принимает разные формы: от полного отсутствия симптомов

до тяжёлых проявлений, к которым приводит развитие тех или иных осложнений [7].

Клиника острого описторхоза характеризуется ярким началом. Вместе с тем характерна выраженная интоксикация, могут присутствовать и диспепсические расстройства [63, 75].

Ключевая причина перехода патологического процесса в хроническое состояние при инвазии описторхов — продолжительное присутствие гельминтов в органах системы выработки и вывода желчи, а также и поджелудочной железе. Влияет также воздействие токсинов на органы ЖКТ, приводящее к развитию:

1. хронического холецистита;
2. холангита;
3. гепатита;
4. панкреатита;
5. гастрита;
6. дуоденита;
7. язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки [9, 29, 44, 68, 92, 136, 186].

Холестаз возникает из-за хронического воспаления слизистой оболочки желчевыводящих путей и желчного пузыря. Причём это приводит к повышению давления в желчных протоках, из-за чего может развиваться внутрипечёночный холестаз. Он четко виден в отклонениях биохимических показателей крови [18, 59, 96]. Ряд авторов связывают с иммунным воспалением появление активного гепатита при хроническом описторхозе [6, 180]. Основные клинические проявления в этом случае:

1. боли в правом подреберье;
2. тошнота;
3. рвота;
4. отрыжка;
5. гепатомегалия;
6. желтуха различной интенсивности [34, 59, 88].

В частных случаях может развиваться панкреатит. Он характеризуется волнообразным течением, то есть периоды обострений часто сменяются периодами ремиссий. Прогрессирующее течение наблюдается редко [71].

Нередко инвазию описторхами могут сопровождать поражения кожи вследствие аллергической реакции на паразита [32, 62, 124]. Характерные проявления:

1. зуд;
2. эритема;
3. крапивница;
4. в тяжёлых случаях отёк Квинке;
5. в периферической крови эозинофилия [53, 110, 156, 163].

При диагностике описторхоза ключевой задачей является определение эпидемиологического, пищевого и географического анамнезов. Особенно важным фактором развития заболевания может быть употребление в пищу заражённой рыбы за 2 – 6 недель до начала болезни. Традиционное паразитологическое исследование в настоящий момент является единственным надёжным методом диагностики. Данное исследование включает в себя, в том числе, применение методов обогащения. При этом диагностика ставит своей целью выявление яиц гельминтов, личинок либо же взрослых особей в кале и содержимом желчевыводящих путей [1, 101, 103]. ИФА при распознавании хронического описторхоза носит второстепенную роль и имеет смысл лишь как дополнение к основному обследованию [41, 102, 104]. Нельзя не отметить, что ценность ИФА для диагностики весьма высока при острой фазе описторхоза. Этот анализ может быть положительным больше чем у 90% больных, титр антител при этом довольно высокий (1:400 – 1:800). При хронических формах иммуноферментный анализ может быть положительным у 51,6 % пациентов, но не исключен и отрицательный результат [40, 43, 134].

Научная литература поясняет, что в странах Восточной и Юго-Восточной Азии, в Италии и Германии для целей эпидемиологических исследований часто применяют молекулярно-генетические методы диагностики [159]. Набор QIAamp

DNA stool kit, производимый в Германии, может выделить ДНК паразита из 200 мкл фекалий [148]. С целью амплификации региона ITS2 гДНК яиц и метацеркариев применяются праймеры типов OP1 и OP2 [148, 175]. В России методика ПЦР, к сожалению, используется лишь в лабораторных условиях с научными целями [14, 66, 93].

В мировой практике предпочтительным первоочередным препаратом для лечения описторхозов и клонорхозов считается празиквантель [56, 75]. По данным Всемирной организации здравоохранения за 2014 год, назначаемая доза этого препарата составляет 25 мг/кг, применяемая трижды за день 2–3 дня последовательно. Назначается такое лечение при всех подтверждённых случаях описторхоза/клонорхоза; также при всех предполагаемых случаях в зонах риска [105]. Согласно литературным рекомендациям А.М. Бронштейна с соавт. (2019) этот препарат следует назначать в суточной дозе 40-75 мг/кг после еды: при этом доза делится на 2-3 приёма за один день, а не делится на 2-3 дня [104]. Стоит учесть, что объем максимальной разовой дозы - 2 гр., а максимальной суточной дозы-6 гр. [99].

Позже, в 2002 году, эксперты ВОЗ допускали возможность формирования резистентности трематод к празиквантелю [105]. Отмечается, что повторное назначение этого препарата при реинвазии может привести к развитию невосприимчивости к препарату [186]. В 2016 году М.Х. Джафаров в своих трудах отмечает, что празиквантель при хроническом описторхозе/клонорхозе не рекомендуется назначать женщинам, находящимся в I триместре беременности, а также детям до 2 лет. При назначении препарата лактирующей женщине грудное вскармливание прерывают на 2 дня (день приёма препарата и следующий день) [4]. Однако следует учитывать, что возможными нежелательными реакциями при приеме этого препарата могут быть:

1. головная боль;
2. головокружение;
3. крапивница;
4. повышение температуры;

5. общая слабость и др. [5, 56].

В 2021 году J.Y. Chai с соавт. описывают этот препарат, а вместе с ним и альбендазол, как эффективные для лечения описторхоза. Признается более высокая эффективность празиквантела, однако, полагается, что применение альбендазола в случае отсутствия первого оправдано [126]. С учетом риска развития устойчивости к празиквантелю, а также вероятности развития иных неблагоприятных побочных эффектов, медицина находится в поиске альтернативных препаратов против описторхидозов. В настоящее время пристально изучается произведенный в Китае трибендимидин, который является аминофенилдимидиновым производным амидантела [30]. Уже известно, что этот препарат обладает широким антигельминтным спектром; его терапевтический эффект достаточно высок при аскаридозе, энтеробиозе, описторхозе и других паразитарных инвазиях [116, 138, 188].

Контроль эффективности терапии проводят с помощью копроовоскопии по методикам Като – Миура; также применимы и формалин-эфирное осаждение и/или дуоденальное зондирование, их проводят через 3, 6 и 12 месяцев после лечения. Чтобы повысить достоверность копроовоскопии, от двух до четырех образцов кала рекомендовано исследовать последовательно в течение двух-четырёх дней или же выдерживая интервал в 2-4 дня: проводится микроскопия двух и более мазков от каждого отобранного образца [75]. Стоит особо отметить, что избавление от паразитов не всегда сопровождается клиническим выздоровлением. При продолжительности описторхоза более 5 лет картина, имевшая место в хронической фазе, как правило, сохраняется [53].

Таким образом, актуальность борьбы с описторхозом определяется крайним разнообразием эпидемического, эпизоотического процессов и сложностью социальных и биологических факторов. Особенности патогенеза и полиморфизм клинических проявлений описторхоза определяют в большинстве случаев возникновение тяжёлых форм этого заболевания и колоссальный ущерб, наносимый здоровью населения [7, 29, 85, 110]. Только широкое внедрение методов ПЦР поможет адекватно оценить эффективность терапии в конкретных

случаях описторхоза [1, 104]. Хотя авторитет празиквантела в таких случаях общепризнан, программные документы ВОЗ указывают на неполную изученность механизма воздействия препарата. Также эти документы трактуют трематодозы как относящиеся к гельминтам, для которых не определена четкая медикаментозная стратегия; однако новые препараты (например, трибендимидин) разрабатываются и обсуждаются медицинским сообществом [56, 103].

1.2 Иммунологические аспекты описторхозной инвазии

Несмотря на более чем столетнюю историю наблюдения, описторхоз по многим позициям остаётся ещё недостаточно хорошо изученным [5, 11, 68, 76, 103, 110, 123, 136, 181, 186]. С прикладной точки зрения, вопросы функционирования иммунной системы при хронической инвазии, являются наиболее актуальными [15, 16, 25, 39, 48, 67, 81, 89, 133, 141, 157, 158]. Изучение этих вопросов может способствовать разработке более адекватной стратегии проведения лечебных и иммунореабилитационных мероприятий при описторхозе [58].

В литературе, которая рассматривает состояния гуморального и клеточного звеньев иммунной системы при описторхозе, приводятся противоречивые данные [15, 25, 67, 81, 119, 162, 167, 194]. Тем не менее, многие авторы согласны с тем, что при описторхозе особенно уязвимой является система Т-клеточных лимфоцитов. При этом изменению подвержена количественная характеристика основной популяции, её субпопуляций [89, 151, 157, 158, 162, 177, 191]. Обозначенный процесс классически рассматривается с точки зрения подавления лимфоцитарного ответа на специфические антигены. Как считает С. Каевгаемгуаеп с соавт. (2016), эта реакция связана с воздействием «фактора» гельминта. Отмечается, впрочем, что такой подход не объясняет все особенности иммунного ответа [161].

Ряд работ демонстрирует снижение числа Т-хелперов (CD4+) и повышение Т-цитотоксических клеток (CD8+) во время активной стадии заболевания [153,

161]. По мнению исследователей, иммуносупрессивное действие паразита приводит к тому, что у пациентов с описторхозом снижена способность к отторжению антигенов, которые генетически чужеродны; такие антигены могут возникать в организме в результате мутаций либо поступать извне [32,167].

Т.Ф. Постникова (1988) в своих работах описывает возможные изменения в иммунной реактивности, которые зависят от стадии болезни и тяжести патологии органов. По ее мнению, если описторхоз находится в острой фазе, то характерно повышение содержания иммуноглобулинов М, сменяющееся ростом числа иммуноглобулинов G, а также снижение общего числа Т-клеток и В-лимфоцитов. Проявление дисбаланса иммунной системы зависит от длительности заражения. При продолжительности до 1 года описторхоз обычно характеризуется ростом Т-клеточного звена, ослаблением хелперного и усилением цитотоксического компонентов; при этом непременно увеличиваются количественные показатели иммуноглобулинов и снижение В-лимфоцитов. При длительности заболевания от одного до пяти лет наблюдается усиление дисбаланса. Здесь характерным является снижение Т-лимфоцитов, иммунорегуляторного индекса, резкое снижение количества Т-хелперов, абсолютного числа В-лимфоцитов, причём значительно повышается концентрация иммуноглобулинов. Если заболевание продолжается от пяти до десяти лет количество Т-лимфоцитов может практически не отличаться от нормы; иммунорегуляторный индекс нормализуется, так как параллельно увеличивается число Т-хелперов и Т-цитотоксических клеток; число В-лимфоцитов растёт, однако по-прежнему наблюдается выраженная иммуноглобулинемия. С.А. Григорьева с соавт. (2021) описывает это сглаживание нарушений иммунного статуса как «норму на качественно новом уровне» [83].

Также доказано достоверное повышение числа CD 19+- В-лимфоцитов при параллельном снижении количества CD 3+-, CD 8+- и CD 16+- клеток в периферической крови у хронически больных описторхозом с высокой интенсивностью инвазии, для сравнения использовались группа больных с низкой интенсивностью инвазии и здоровые люди [107].

В последние годы все чаще в своих работах исследователи уделяют внимание патогенезу этой инвазии. Вопрос анализируется с точки зрения генетической толерантности к антигенам описторхисов [70], к тому же рассматривается феномен длительного сохранения активности «функциональных» антигенов паразитов [117]. Известно, что ответ иммунной системы при заражении описторхами развивается согласно общим закономерностям. Этот ответ имеет целью сохранение, поддержание и восстановление общего равновесия системы [48, 133, 151, 157].

Исследования позволили сделать следующий вывод. Активация иммунного ответа при хроническом описторхозе всецело отражает взаимодействие с антигеном на фоне слабовыраженной иммуногенности [150]. Гуморальные компоненты при таком заражении следует рассматривать как специфические маркёры. Но стоит учесть, что они не обладают защитными свойствами. В результате активность описторхисов сохраняется, а паразит и хозяин оказываются приспособленными на долгий срок [90]. Установлено также, что активация первой стадии иммунного ответа при максимальной индукции цитокинов помогает обеспечить проявление специфического иммунного ответа даже в тех случаях, когда присутствует длительная персистенция [78, 82, 132, 179].

«Гельминты вызывают широкий спектр иммунных реакций, находясь в организме хозяев; при этом их природу и механизм можно назвать специфичными, так как паразиты могут стать источником различных антигенных раздражителей» [27, 28, 189]. Появление клеток соединительной ткани может расцениваться как характерная ответная реакция на выделение паразитами антигенов. Особое значение имеют клетки-иммигранты (лимфоциты и др.), а также клетки-резиденты (фиброциты и др.). Эти клетки играют защитную роль, включая иммунологическую [90, 128, 155, 156, 160]. Макрофаги имеют большое значение в защите организма от паразитов [2, 57, 95, 135]. В одних случаях они могут быть активизированы для борьбы организма с инвазией, в других эти клетки подавляются, определяя в известной степени развитие болезни либо неблагоприятный исход [160, 187]. Соматические нарушения и накопление

угнетающих либо активизирующих факторов имеют основное влияние на активность макрофагов [128, 155].

«Известно, что при описторхозе важную роль в регуляции функционального состояния различных звеньев иммунной системы в процессе антигельминтной терапии имеет расстройство иммунорегуляторной функции нейтрофилов крови» [155]. «Одним из факторов развития вторичной иммунной недостаточности является расстройство функции нейтрофилов при описторхозе» [135]. «При этом терапия не провоцирует нормализацию фагоцитарного звена, поэтому ее лучше всего проводить в период наилучших показателей ключевых функций нейтрофилов» [160]. Более 50% пациентов в первые две недели после дегельминтизации наблюдают развитие аллергического дегельминтизационного синдрома. Такой синдром сопровождают повышенный уровень антипаразитарных антител и ЦИК [193]. Этот процесс принято связывать с активацией иммунных процессов, распадом описторхисов и усилением реакций на фоне повышенной чувствительности организма [124]. Изучение Н.В. Карбышевой с соавт. (2017) показало, что у больных хроническим описторхозом, получивших только антигельминтную терапию празиквантелом, процесс формирования ЦИК характеризовался определённой монотонностью, оставаясь на одном уровне, как до лечения, так и в течение 3 месяцев после дегельминтизации [42]. Наиболее значительного уровня за весь период наблюдения показатели ЦИК достигли лишь спустя полгода после приёма празиквантеля, что свидетельствует о неполноценности процессов элиминации антигенов описторхисов [145]. Следует отметить, что при хроническом описторхозе выявлена длительная и преимущественная циркуляция иммунных комплексов: при течении описторхоза более пяти лет ЦИК зарегистрированы более, чем у 60 % пациентов [42]. Замедленная элиминация ЦИК в резидуальном периоде описторхоза является несомненным свидетельством неполноценности формирующегося иммунного ответа и возможной иммунокомплексной основой патологии, характеризующей данную инвазию [139]. Наиболее целесообразным полагают применение методов дегельминтизации на ранних сроках заболевания. В это время привыкание

организма еще не прошло к антигенам гельминта, а изменения иммунного статуса очевидны [1, 5, 104]. Полноценная дегельминтизация в данном случае должна привести к полному восстановлению дисбаланса иммунитета [130, 152].

Особую роль при инвазии описторхисами исполняют эозинофилы [3, 38, 97, 156, 163]. В их функции входят фагоцитоз комплексов «антиген-антитело», модуляция гиперчувствительности и уничтожение гельминтов при участии иммуноглобулинов класса G [32, 95, 124, 156]. Также эозинофилы являются одними из наиболее агрессивных клеток воспаления [97, 112, 124]. Мембрана эозинофилов демонстрирует разнообразные антигенные структуры. Один из примеров - рецепторы для ИЛ-3, ИЛ-4 и др. Их количество на мембране клетки существенно возрастает после распознавания иммунной системой [28, 78, 163, 176]. Множество исследователей считают, что реализация механизмов развития описторхоза во многом зависит именно от дисбаланса продукции иммунорегуляторных цитокинов, ориентированных на противопаразитарный иммунный ответ [119, 157, 174]. Повышенное содержание эозинофильных гранулоцитов общепринято считается одним из первых (часто — единственным) признаком инвазии *Opisthorchis felinus* [173]. Научная литература приводит данные, что в острой фазе такого гельминтоза количество эозинофилов достигает 20-40 %, а в редких случаях может подняться до 90% [32]. Также различные авторы приводят данные, что в хронической стадии эозинофилия наблюдается примерно у половины заболевших (от 44 до 59 %) [95, 97, 114]. Нельзя не отметить, что морфологические изменения эозинофилов на интактных клетках *in vitro* при описторхозе констатируются как дегрануляция их цитоплазмы с повышенной вакуолизацией [178]. К тому же, локализация эозинофилов вблизи паразитов, а также усиление их функций обеспечивают реакции тучных клеток, зависимые от иммуноглобулина E. Именно эти реакции приводят к дегрануляции эозинофилов [112, 173, 178].

Установлено, что при заражении описторхисами нарушается состояние системы свёртывания крови. Оно обусловлено нарушением функции кровяных пластинок [36]. «Увеличение размера кровяных пластинок является показателем

нарушения как тромбоцитопоза, так и системы свёртывания крови вследствие инвазии» [36, 95]. «Показано, что пойкилоцитоз, ранее не описываемый при описторхозе, вероятно, связан с нарушением работы кроветворных органов» [69].

В. V. Willeford с соавт. (2017), с учетом изменения иммунного статуса при описторхозе, рекомендуют пополнить комплексную терапию препаратом Transfer Factor Plus, произведенным в США. Его основу составляют сигнальные молекулы, которые проводят своеобразное обучение незрелых иммунных клеток. Это способствует полноценному распознаванию большого количества микроорганизмов, которые активируют моноцитарно-макрофагальное звено. В результате этой работы увеличиваются концентрации специфических белков и факторов, особенно интерферона-гамма, что приводит к запуску второй фазы иммунного ответа. На этом фоне формируется защитный иммунитет [198]. Реабилитация иммунитета с применением Transfer Factor Plus, если ее проводят после дегельминтизации препаратом бильтрицидом, помогает максимально быстро прекратить производство антигенов описторхисов. В результате обеспечивается более полное и раннее выздоровление, также это не позволяет развиваться различным иммунопатологическим процессам [195]. А.Е. Macies с соавт. (2020) отмечают, что восстановление иммунных показателей после лечения от гельминтов можно разбить на условные стадии [166]. При этом, исходная тяжесть болезни напрямую влияет на силу и продолжительность иммунного дисбаланса [15, 67]. Отдельные иммуномодуляторы, такие как:

1. левамизол;
2. пентоксил;
3. эхинацея - не влияют на продолжительность реабилитации иммунитета при описторхозе [51].

Существенная роль в формировании противопаразитарного иммунитета отводится также межклеточным и межмолекулярным взаимодействиям с использованием цитокинов [2, 3, 27, 28, 45, 78, 82, 113, 133, 142, 151, 167, 179, 189].

Патогенами в процессе иммунного ответа можно считать либо продукты жизнедеятельности описторхисов, либо белки и клетки хозяина, которые подверглись в результате развития болезни дистрофии, воспалению и некрозу. Эти патогены стимулируют иммунитет, запуская его общие и местные механизмы [2, 3, 82, 133, 153, 158, 162, 191]. Иммунитет при заражении описторхами, при всей его уникальности, является достаточно слабым и кратковременным из-за попеременной активации различных механизмов защиты [118, 168].

Прогрессия патологий иммунитета при описторхозе зависит также от процесса, известного как апоптоз [52, 154]. Это обусловлено тем, что паразиты способны самостоятельно стимулировать продукцию фактора некроза опухоли- α . Но традиционно этот фактор считается адекватным ответом иммунитета хозяина, который должен способствовать гибели клеток гельминта [27, 132, 179, 194]. Исследователи пришли к выводам, что при некоторых паразитарных заражениях фактор некроза опухоли вырабатывается для защиты от повреждений, вызванных наличием в организме яиц паразитов [132, 142]. Причина выработки этого фактора самим паразитом на данный момент не изучена [27, 28].

Интерлейкин-4 особо сильно влияет на запуск противопаразитарных механизмов иммунитета. Именно он отвечает за усиленное накопление тучных клеток и эозинофилов. В свою очередь, ИЛ-4 отвечает за синтез иммуноглобулинов G1 и E. Ему также принято приписывать ключевое значение в выбросе гистамина и других активных молекул, что приводит к гиперчувствительности I типа [3, 45, 113, 173, 189]. Л.М. Огорова с соавт. (2010) в своих исследованиях приходят к мнению, что патологии, вызванные описторхисами, приводят к существенному снижению воспроизводства интерлейкина-4 и интерлейкина-5 [16]. Можно предположить, что подавление противопаразитарного ответа иммунитета напрямую ассоциировано с пониженной воспалительной активностью в дыхательных путях; это может быть результатом восстановления механизмов регуляции апоптоза эозинофилов и мононуклеаров на фоне уменьшения воспроизводства генов ИЛ-4 и ИЛ-5 в хронической фазе описторхоза [48, 124, 177, 178, 189].

Нельзя не отметить, что наиболее высокий уровень продукции мононуклеарами ИЛ-4 и ИЛ-10, а также наиболее выраженное подавление секреции ИФН- γ характерно для больных, имевших высокую интенсивность описторхозной инвазии, что свидетельствует о доминировании ответа Th 2 [107, 133, 162].

Согласно полученным данным Д.С. Гонсоруновой (2011) уровни ИЛ-2, ИЛ-10, ИФН- γ статистически значимо преобладали в сыворотке крови у детей с атопическим дерматитом на фоне хронической описторхозной инвазии в сравнении с изолированной формой атопического дерматита [25]. Доминирование Th1 профиля при атопическом дерматите, сочетанном с хроническим описторхозом, свидетельствует о модифицирующем влиянии инвазии на иммунный ответ при аллергическом воспалении [25, 124, 173].

В последнее время особое внимание ученые отдали изучению проблем иммунологии описторхоза. В теории результаты этих исследований имеют, несомненно, высокое значение [68]. При практической реализации теоретических знаний появляются перспективы ощутимого увеличения эффективности профилактических и лечебных мероприятий, связанных с инвазией описторхисов [81]. В свою очередь, зависимость толерантности иммунной системы от продолжительности болезни остается малоизученной. Также до конца не решены вопросы иммунореабилитационной терапии описторхоза, требующие рационального подхода [58, 89]. Последующие успехи этой работы в большой степени будут зависеть от качества и степени взаимодействия специалистов различных профилей [10, 61].

1.3 Иммунопатогенетическое значение фактора роста эндотелия сосудов при трематодозах печени

Фактор роста эндотелия сосудов (ФРЭС) – сигнальный белок, вырабатываемый макрофагами, лимфоцитами, остеобластами, эндотелиальными клетками, мезенгиальными клетками клубочков почек, тромбоцитами и др. для

стимулирования васкулогенеза и ангиогенеза [13, 17, 20, 35, 60, 91, 100, 121, 122, 196].

Физиологические функции ФРЭС многогранны и одновременно неоднозначны. Он играет существенную роль в стабильности эндотелия и физиологическом неоангиогенезе [20, 91, 122]. Однако, при этом он же важен для патологического ангиогенеза при опухолевых заболеваниях; ФРЭС является провоспалительным цитокином и увеличивает активность макрофагов и эндотелия [13, 60, 171, 196, 197].

Дисфункция эндотелия имеет влияние на развитие множества сердечно-сосудистых заболеваний [20, 37, 50, 115, 169, 192]. Именно по этой причине большое внимание современные исследователи уделяют роли этого фактора при атеросклерозе [74, 115, 192].

В то же время доказана инфекционная этиология атерогенеза, лежащая в основе многих заболеваний, сопровождающаяся признаками хронического воспаления и нарушением функции эндотелиоцитов [54, 183]. При инвазии, вызванной *Opisthorchis felinus*, изменяются показатели липидного состава крови [19, 140]. Было выявлено, что при хроническом описторхозе в сочетании с билиарным сладжем достоверно снижается концентрация в крови ЛПВП и повышается концентрация ЛПНП, а при отсутствии билиарного сладжа достоверно повышается концентрация в крови ЛПНП. Достоверного изменения концентрации общего холестерина в крови не наблюдалось ни в одной из групп [64]. Эти изменения могут быть связаны с мембранодестабилизирующим эффектом описторхозной инвазии на клетки печени и эндотелий желчевыводящих путей, который приводит к перенасыщению желчи холестерином и активации литогенеза [12].

Несомненно, нарушение механизмов иммунного ответа организма способствует развитию злокачественных опухолей [98, 184]. Между тем известно, что наиболее серьёзным осложнением при массивной описторхозной инвазии является рак печени, желчных протоков и поджелудочной железы [65, 89, 180, 181, 199].

Одним из наиболее изученных и высокопатогенных описторхидов на данный момент является *Opisthorchis viverrini* [87, 132, 143]. При этом генетические сходства возбудителей описторхоза и схожесть вызванных ими поражений позволяют предположить, что модели развития различных холангиокарцином схожи [65, 108, 165]. Патологический процесс при заражении описторхисами запускается при помощи трех основных компонентов канцерогенеза:

1. механическое повреждение слизистой паразитами;
2. иммунопатологические процессы;
3. различные эффекты секреторных и специфических паразитарных белков [65, 164, 179, 199].

Ж.Н. Pak с соавт. (2019) и К. Matsumoto с соавт. (2014) приводят следующие пояснения: «цитокины и факторы роста, обладающие провоспалительным и пролиферативным действием, такие как ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-12, фактор некроза опухоли (ФНО- α), фактор роста эндотелия сосудов (ФРЭС), фактор роста гепатоцитов (HGF), трансформирующие факторы роста альфа и бета (TGF- α и TGF- β), эпидермальный фактор роста (EGF), а также фактор роста фибробластов (FGF) участвуют в иммунопатогенезе холангиокарциномы при трематодозах печени» [131, 170].

Ж.М. Banales с соавт. (2020) установили в результате исследований, что активация RAGE «приводит к увеличению экспрессии гена, кодирующего фактор роста эндотелия сосудов (ФРЭС) и гена, кодирующего ММП-2 (металлопротеиназа-2). ФРЭС и ММП-2 способствуют формированию капилляров в растущей опухоли при описторхозной инвазии» [127].

Следует отметить, что фактор роста эндотелия сосудов (ФРЭС), тромбоцитарный фактор роста и другие провоспалительные ангиогенные цитокины стимулируют эндотелиальные клетки или клетки-предшественники к пролиферации и миграции, что быстро приводит к образованию новых капилляров и сети кровеносных сосудов в холангиокарциноме при хроническом описторхозе [182].

Также отдельные источники считают доказанным, что «*Opisthorchis viverrini* выделяет в желчь гранулиноподобный фактор роста-1 (Ov-GRN-1), который стимулирует пролиферацию клеток хозяина, препятствует апоптозу, вызывает гиперплазию и метаплазию эпителия желчных протоков, а также является триггерным механизмом для ФРЭС, что, в свою очередь, приводит к неоваскуляризации прогрессирующей опухоли» [149].

Другие источники выражают мнение, что «современные исследования молекулярных основ формирования холангиокарциномы на фоне описторхоза расширяют представления о патогенезе этого заболевания и взаимосвязи между хроническим воспалением, ассоциированным с описторхозом, и канцерогенезом желчных протоков» [65]. «Дальнейшее изучение ключевых патогенетических механизмов и выявление молекулярных мишеней необходимо для разработки диагностических подходов и превентивных мероприятий в отношении холангиокарциномы на фоне описторхоза» [108, 123, 127].

Таким образом, доступная литература не дает достаточных оснований считать эндотелиальную дисфункцию при различных видах инфекционной патологии в должной мере изученной. Перспективной следует считать и разработку методов коррекции различных нарушений функции эндотелия. По мнению исследователей, это может помочь улучшить результаты лечения связанных заболеваний [190].

ГЛАВА 2. ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

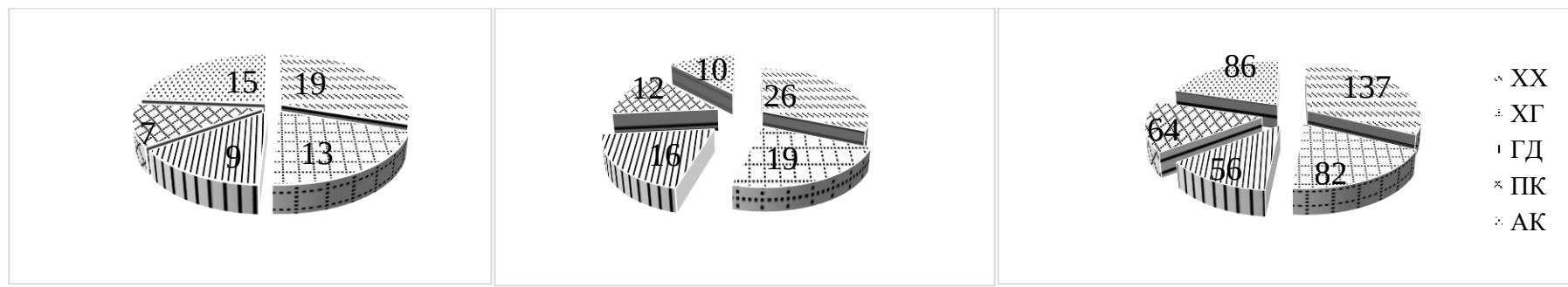
2.1 Материалы и дизайн исследования

В данной работе рассматривается итог открытого сравнительного многоцентрового проспективного исследования. Это исследование было проведено в Екатеринбурге и Нижнем Тагиле с 2015 по 2019 годы. Базами для проведения работы стали инфекционные отделения № 2 и № 3 ГАУЗ СО «ГКБ № 40», ФКУЗ «МСЧ МВД России по Свердловской области», ГАУЗ СО «ГИБ г. Нижний Тагил» (рисунок 1).

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

ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ

Проспективное открытое сравнительное исследование (2015-2019 гг.)



Инвазия до 1 года, (n=34) Инвазия от 1 года до 5 лет, (n=45) Инвазия более 5 лет, (n=196)

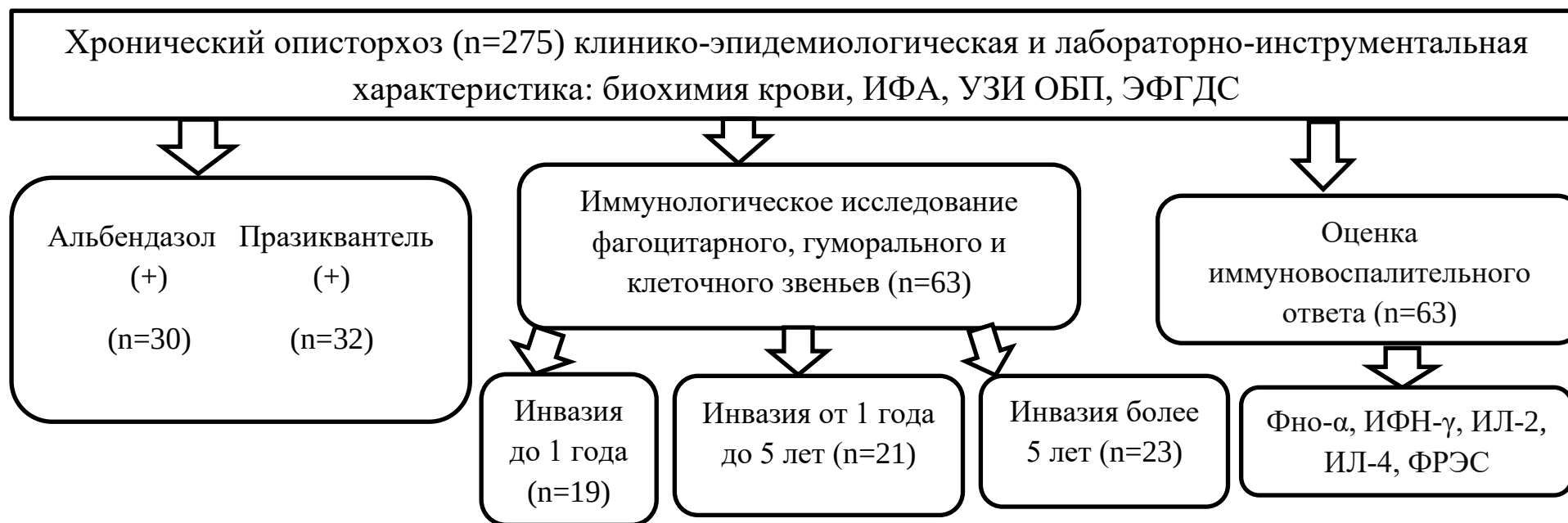


Рисунок 1 – Дизайн исследования

Таблица 1 – Распределение больных с хроническим описторхозом по полу, возрасту и длительности инвазии

Диагноз	Пол		Всего	Средний возраст	
	муж	жен		муж	жен
Первая группа: хронический описторхоз с длительностью инвазии до 1 года	14 (41,2 %)	20 (58,8%)	34	42,4±1,73	43,8±1,51
Вторая группа: хронический описторхоз с длительностью инвазии от 1 года до 5 лет	16 (35,6 %)	29 (64,4 %)	45	41,4±1,24	42,8±1,44
Третья группа: хронический описторхоз с длительностью инвазии более 5 лет	116 (59,1 %)	80 (40,9%)	196	45,8±1,56	46,1±1,92
Итого	146 (53,1 %)	129 (46,9 %)	275	43,9±1,87	

Из материалов таблицы 1 видно, что в первую группу вошли 34 человека – 14 мужчин (41,2 %) и 20 женщин (58,8 %) с длительностью инвазии до 1 года; вторую группу составили 45 больных – 16 мужчин (35,6 %) и 29 женщин (64,4 %) с продолжительностью инвазии от 1 года до 5 лет, третью группу сформировали 196 пациента – 116 мужчин (59,1 %) и 80 женщин (40,9 %) с длительностью заболевания более 5 лет.

При определении продолжительности заражения описторхисами использовались эпидемиологический анамнез (как давно употреблялись в пищу рыбы карповых пород) и общая продолжительность клинических симптомов.

При сборе эпидемиологического анамнеза у наших пациентов использовались следующие критерии диагностики М.И. Беляевой (2015) [10]:

1. Пребывавшие (даже кратковременно) в очаге описторхоза.

2. Употреблявшие в пищу рыбу карповых пород (вобла, голавль, жерех, пескарь, елец, краснопёрка и др.). Ключевой задачей было установление при остром течении болезни сроков употребления рыбы в пищу, при хроническом – определить возможность суперинвазии.

3. Вторичным фактором в некоторых случаях принята информация о заболевании описторхозом родственников исследуемого пациента.

У 63 пациентов, распределённых по срокам заболевания на три группы, выполнено иммунологическое исследование крови с оценкой различных звеньев иммунитета.

Для определения особенностей иммунновоспалительного ответа у 63 больных хроническим описторхозом проведена оценка функциональной активности цитокинов: ИЛ-2, ИЛ-4, ФНО- α , ИФН- γ и ФРЭС.

Лечение описторхозной инвазии осуществлялось комплексно. Оно включало в себя 3 периода:

I – подготовка. Состояла из диеты с ограничением жиров, десенсибилизирующей и дезинтоксикационной терапии, желчегонных препаратов, спазмолитиков и пищеварительных ферментов; по показаниям при присоединении вторичной инфекции назначались антибиотики. Первый этап проводился амбулаторно. Его продолжительность и объёмы примененных препаратов зависели от различных факторов у пациента.

II – этап специфического лечения проводился в стационаре. Базисным препаратом в лечении описторхозной инвазии является празиквантель. Руководствуясь рекомендациям А.М. Бронштейна с соавт. (2019), мы придерживались следующей схемы лечения: 65 мг/кг, каждые 4 часа после еды (в 3 приёма), в течение 1 дня [104].

С целью оптимизации лечения описторхозной инвазии исследовался противогельминтный препарат «Альбендазол» (торговое название «Саноксал»). В разных группах лечения были применены различные схемы этиотропной терапии. В первой группе (n=30) был назначен саноксал. Этот препарат прошёл все необходимые исследования, прописанные в требованиях Министерства

здравоохранения РФ. Регистрационный № препарата: ЛСР – 008052/08 от 10.10.08). Саноксал применялся по предложенной схеме согласно рекомендациям J.Y. Chai с соавт. (2021) [126], а также V Конгресса Евро-Азиатского общества по инфекционным болезням (2018): 400 мг два раза в сутки в течение полной недели.

Во второй группе (n=32) пациенты получали соответствующую стандартную терапию (празиквантель и патогенетическое лечение).

III этап – реабилитационный. На следующий день после окончания приёма альбендазола (саноксала) или празиквантеля (бильтрицида) пациентам проводилось дуоденальное зондирование, без микроскопии желчи, а также инфузия с физиологическим раствором.

Критериями дегельминтизации являлись отрицательные результаты 3-кратной копроовоскопии и однократного дуоденального зондирования, проводимые через 4 и 12 месяцев после специфического лечения. Согласно данным В.Г. Кузнецовой с соавт. (2013) исследуемые группы проходили диспансерное наблюдение в течение 12 месяцев [53].

Критерии включения пациентов для исследования:

1. Возраст старше 18 лет, независимо от пола.
2. Диагноз хронического описторхоза установлен впервые, антигельминтная терапия ранее не проводилась.
3. Согласие на добровольную дегельминтизацию и тестирование.
4. В кале и жёлчи выявлялись яйца *Opisthorchis felinus*.

Критерии исключения больных от участия в исследовании:

1. Наличие другой сопутствующей паразитарной патологии.
2. Различные поражения печени, не связанные с описторхозом.
3. Приём токсичных для печени препаратов за полгода до проведения исследования.
4. Алкоголизм.
5. Хеликобактериоз.
6. Беременность или период лактации.
7. Острые инфекции за три месяца до проведения исследования.

В контрольную группу, которая была подобрана методом случайной выборки, вошли 20 человек. Их возраст варьировал от 18 до 67 лет (среднее значение $47,2 \pm 2,69$ лет). Ключевыми факторами были отсутствие рыбы карповых пород в рационе, отрицательные результаты исследований на яйца гельминтов. В данной группе выполнялась гемограмма, биохимический анализ и иммунологическое исследование крови, копроовоскопия.

2.2 Методы обследования больных в исследуемых группах

2.2.1 Специфические методы исследования хронического описторхоза

В данном исследовании в качестве стандартного методом лабораторной диагностики описторхоза выступало обнаружение яиц гельминтов методом копроовоскопии по Като либо же в содержимом желчных протоков. Оба исследования проводились в соответствии с методическими указаниями 2014 года (МУ 4.2.3145 – 13 «Лабораторные диагностика гельминтозов и протозоозов»).

Описание метода толстого мазка (по Като, с целлофаном). Использовались следующие реактивы: чистый глицерин, раствор фенола 6%, раствор малахитовой зелени 3%. Рабочий раствор составлен из 100 мл раствора фенола, + 100 мл глицерина и 1,2 мл раствора малахитовой зелени. Целлофановые полоски нарезаны под размер предметного стекла. Применимы целлофаны, которые горят, а не плавятся. Количество полученного рабочего раствора позволяет обработать около 5000 полосок. Их необходимо выдерживать в растворе не менее суток.

Процесс исследования: на предметное стекло наносится 50 миллиграммов отобранного биоматериала. Его необходимо растереть индивидуальной палочкой, а затем накрывают целлофановой полоской. Чтобы получить равномерный толстый мазок, полученную пробу необходимо притереть резиновой пробкой. После этого в течение часа проба подвергается сушке при комнатной температуре. Допустимо также использовать термостат, который запускают на 20-

30 минут при температуре 400 градусов по шкале Цельсия. После этого пробу можно микроскопировать.

Исследование дуоденального содержимого и желчи

Биологический материал для исследований в количестве трех порций получается при помощи зондирования. Вторую порцию необходимо забирать из рефлюкса желчного пузыря. Для этого в зонд вводят раствор сернокислой магнезии 33%. Необходимо сначала исследовать отобранные из исследуемой жидкости хлопья, после саму жидкость смешать с серным эфиром в пропорции 1:1. Полученную смесь необходимо тщательно взболтать, а затем поместить в центрифугу. В результате в жидкости выпадает осадок. Жидкость необходимо слить, затем оставшееся подвергнуть микроскопированию. Если наличие гноя и желчи не обнаруживается, биоматериал следует обрабатывать в центрифуге без добавления эфира.

В качестве скринингового метода обследования на *Opisthorchis felinus* использовался метод *иммуноферментного анализа (ИФА)*. В нем параллельно применялись три современные тестовые системы, позволяющие выявить характерные иммуноглобулины и/или ЦИК. Иммуноферментный анализ проводился на базе центра гигиены и эпидемиологии Свердловской области согласно методическим указаниям по профилактике паразитарных заболеваний от 2003 года (МУ 3.2.1173 – 02, Минздрава России, Москва).

2.2.2 Неспецифические методы исследования хронического описторхоза

ОАК с лейкоцитарной формулой. Анализ крови проводился с использованием автоматического анализатора Cobas Micros 60, произведенного во Франции. Для забора крови и подсчёта лейкоцитарной формулы применялась методика общего анализа крови с лейкоцитарной формулой с описанием, методами и референсными значениями.

Биохимия крови. Проводилась для того, чтобы оценить функциональное состояние больных в группах. Кровь забиралась натощак, забор проводили из

локтевой вены в спецпробирку. Затем был применен анализатор «Spectrum-2», произведенный в США. Произведен подсчёт содержания в крови АЛТ, АСТ, билирубина, щелочной фосфатазы, ГГТП, общего белка, липопротеидов, амилазы, креатинина, мочевины, глюкозы.

Иммунологический анализ крови был осуществлен на базе клинко-диагностического центра г. Екатеринбурга. Кровь забиралась с утра натощак из локтевой вены. Само исследование проведено с применением моноклональных антител («Ю Test») на цитометре FACScan. Количество характерных иммуноглобулинов было определено при помощи радиальной иммунодиффузии в агаровом геле. Для выполнения общего Ig E использован анализатор IMMULITE 2000 Хрі. Для определения ЦИК использовался метод их преципитации в растворе ПЭГ-6000 4%. Для оценки результатов применен метод спектрофотометрии на аппарате СФ-46. Для оценки функционирования НАДФ-оксидазной системы нейтрофилов использован спонтанный НСТ-тест. Внутриклеточный киллинг, а также фагоцитарная активность нейтрофилов и моноцитов оценены по методологиям, разработанными в лаборатории клинической иммунологии Института иммунологии МЗ РФ [84].

Концентрации ФРЭС, ИЛ-4, ИЛ-2, ИФН-γ, ФНО-α оценены в отделе общей патологии ЦНИЛ ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава РФ, г. Екатеринбург. Был применен метод, основанный на одном из вариантов ИФА с применением характерных антител. Окрашивание происходило пропорционально концентрации ФРЭС, ИЛ-4, ИЛ-2, ИФН-γ, ФНО-α, содержащихся в образце. Анализ проб проводился с использованием тест систем «Вектор-Бест» и регистрацией на фотометре Multiscan.

В зависимости от длительности описторхозной инвазии проводились *инструментальные методы обследования*:

- эндоскопическое исследование верхних отделов желудочно-кишечного тракта проводили с помощью гастрофиброскопа «GIF-Q30» и осветителя «CLE-10» фирмы «Olympus». При фиброгастродуоденоскопии (ФГС) осуществлялась комплексная оценка состояния верхних отделов пищеварительного тракта,

включающего в себя как определение степени выраженности функциональных нарушений со стороны клапанного аппарата пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки, так и выраженность воспалительных изменений слизистой гастродуоденальной области;

- УЗИ органов брюшной полости выполнялось на аппарате «Echograph ECH 200B» фирмы «Sagem». Аппарат визуально позволял осмотреть такие внутренние органы, как печень, желчные протоки, желчный пузырь, поджелудочную железу и селезёнку, изучить их анатомические особенности, структуру, размеры и определить воспалительные процессы и новообразования.

2.2.3 Статистические методы исследования

Обработка полученных в результате исследований данных проведена на ПК с применением прикладных программ: «Microsoft Office» и «Statistica 7.0» [86]. Для обработки данных были применены методы математической статистики. Для сравнительного анализа параметрических переменных применен t-критерий Стьюдента, для непараметрических переменных применен тест 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 принимались как статистически значимые при значении $p \leq 0,05$. Оценка связи проводилась с использованием показателя отношения шансов (OR) с расчётом 95% ДИ. Для оценки интенсивности корреляционной связи (r) применен ранговый коэффициент Спирмена и коэффициент Пирсона [24]. Значения, которые были получены в итоге исследований, приведены в таблицах как $M \pm \sigma$ (за M принято среднее арифметическое значение, за σ принято стандартное отклонение). Все используемые единицы измерений соответствуют СИ.

ГЛАВА 3. КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ И ЛАБОРАТОРНО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ХРОНИЧЕСКОЙ ОПИСТОРХОЗНОЙ ИНВАЗИИ

3.1 Клинико-эпидемиологические особенности хронического описторхоза в зависимости от длительности инвазии

Описторхоз уже не один год регистрируют на территории Свердловской области как основную паразитарную инвазию взрослого населения региона. При этом показатель средней поражённости составляет 0,2%. Однако эта цифра не отражает реальной ситуации ни по области в целом, ни на ее отдельных территориях [85].

Данные эпидемиологического анамнеза позволили обнаружить определенные закономерности. 34,6 % пациентов с инвазией более 5 лет употребляли в пищу только рыбу карповых пород. В одинаковой степени употребляли в пищу как морскую, так и речную рыбу (в том числе вяленую): больные первой (73,5 %), второй (75,5%), третьей (65,4 %) групп. В группе с длительностью заболевания от 1 года до 5 лет пищевой рацион составляла рыба, выловленная из водоёмов Свердловской области (88,8 %). Нельзя не отметить, что наиболее часто пациенты с инвазией более 5 лет употребляли рыбу, которая была привезена из Тюменской области и ХМАО 14,2 % ($p=0,031$). (таблица 2).

Таблица 2 – Эпидемиологическая характеристика хронического описторхоза в зависимости от длительности инвазии

Показатель	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.	%
Пищевой рацион: только рыба карповых пород	9	26,5	11	24,5	68	34,6
Пищевой рацион: морская и речная рыба, в т.ч. вяленая	25	73,5	34	75,5	128	65,4

Продолжение таблицы 2

Рыба, пойманная в водоемах Свердловской области	28	82,4	40	88,8	158	80,6
Рыба, привезенная из Тюменской области и ХМАО	2	5,9	2	4,5	28	14,2*/**
Рыба, выловленная в Обь-Иртышском бассейне	3	8,8	1	2,2	5	2,6
Рыба из бассейнов рек Волги и Камы	1	2,9	2	4,5	5	2,6

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

В соответствии с классификацией Н.Н. Озерецковской с соавт. (1985) [73], в таблице 3 представлены данные о клинических синдромах и органических поражениях хронического описторхоза в зависимости от длительности инвазии.

Таблица 3 – Распределение больных с учётом длительности инвазии хронического описторхоза, преобладания клинического синдрома и органического поражения

Клинические синдромы и органические 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

Как видно из таблицы, наиболее выраженные проявления холангиохолецистита (69,8 %) и панкреатита (32,6 %) чаще встречались в третьей группе ($p=0,031$) в сравнении с первой и второй группами ($p=0,065$). При этом

субклиническая форма преобладала при инвазии до 1 года (14,7 %) ($p=0,034$) в сопоставлении с инвазией более 5 лет (7,1 %) ($p=0,071$).

Вместе с тем, в зависимости от продолжительности инвазии у больных хроническим описторхозом была оценена клиническая характеристика ведущих синдромов и органных поражений, представленная в таблицах 4 – 8. В таблице 9 показана продолжительность периодов ремиссии и рецидивов основных клинических синдромов и органных поражений в зависимости от длительности описторхозной инвазии.

Аллергический кожный синдром протекал волнообразно с периодами обострений и ремиссий. В третьей группе в клинической картине доминировала крапивница (74,5 %) ($p=0,041$) в сравнении с первой группой (40,0 %) ($p=0,055$). Превалирующими симптомами крапивницы стали волдыри красного или бледно-розового цвета. Основные места их локализации — живот, спина, нижние и верхние конечности, в зоне декольте и на шее. Диаметр сыпи достигал 7-10 см, она распространялась на большой площади тела. В некоторых случаях больные отмечали появление рубцов на коже, которые отличались по размеру, меняли форму, исчезали, а затем возникали повторно. Возникающий зуд наблюдался на протяжении всего дня, часто вызывал бессонницу, невротические расстройства в виде общей слабости и раздражительности. В единичных случаях сыпь сопровождалась подъёмом температуры тела до субфебрильных цифр и болью в крупных суставах.

Экзематозная сыпь превалировала при инвазии до 1 года (26,6 %) ($p=0,022$) в сопоставлении с инвазией более 5 лет (10,4 %) ($p=0,081$). Пациенты отмечали появление симметричных высыпаний, локализовавшихся на открытых участках кожи. Очаги воспаления были гиперемированы, отёчны, с мокнутием поверхностей. На периферии очагов экземы наблюдались единичные более крупные высыпания и пузырьки. При обострении процесса пациенты предъявляли жалобы на зуд, жжение и болезненность в очагах поражения. При осмотре больных выделяли инфильтрацию, усиление кожного рисунка, появление лихенификаций и трещин.

Псориазные элементы отмечали наиболее часто пациенты при длительности заболевания до 1 года (33,4 %) ($p=0,047$) в сравнении с инвазией более 5 лет (8,2 %) ($p=0,061$). При осмотре пациентов регистрировали типичные, приподнятые над поверхностью здоровой кожи участки воспалённой, горячей на ощупь, серебристо-белой, легко отслаивающейся, чешуйчатой, сухой и утолщённой кожи. Псориазные бляшки локализовались на спине, животе, разгибательных поверхностях верхних и нижних конечностей, кистях рук, волосистой части головы, увеличивались в размерах, сливались с соседними бляшками. При этом в период обострений больные отмечали зуд и покраснение кожи, общую слабость, миалгии со скованностью движений, артралгии, повышение температуры тела.

Нейродермит преобладал у пациентов второй группы (18,8 %) ($p=0,029$) в сравнении с третьей группой (6,9 %) ($p=0,065$). Характеризовался папулёзными высыпаниями, локализующимися на задней поверхности шеи, спине, пахово-бедренных складках. Больные жаловались на зуд, усиливающийся в ночное время, который приводил к общей слабости, бессоннице и раздражительности (таблица 4).

Таблица 4 – Особенности клинической картины аллергического кожного синдрома при хроническом описторхозе

Показатель	Хронический описторхоз					
	Группа 1: длительность до 1 года (n=15)		Группа 2: длительность от 1 года до 5 лет (n=16)		Группа 3: длительность более 5 лет (n=86)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Рецидивирующая крапивница	6	40,0	9	56,2	64	74,5*
Экзематозная сыпь	4	26,6*	-	-	9	10,4
Псориазная сыпь	5	33,4*	4	25,0	7	8,2
Нейродермит	-	-	3	18,8**	6	6,9

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

Хронический гастродуоденит характеризовался болями в эпигастрии, которые наиболее часто регистрировались у пациентов второй группы (75,0 %). Болевой абдоминальный синдром возникал через 1,5-2 часа после приёма пищи и сопровождался чувством распирания и тяжести в верхней половине живота преимущественно у пациентов с длительностью инвазии более 5 лет (53,5 %) ($p=0,043$) в сравнении с первой (22,2 %) ($p=0,066$) и второй (16,6 %) ($p=0,077$) группами. Тошнота возникала через 30 минут после приёма пищи, наиболее часто наблюдалась у больных третьей группы (67,8 %). Изжога наиболее часто появлялась на «голодный» желудок, в большинстве случаев оказывалась в группе с продолжительностью инвазии до 1 года (показатель 77,7 %, $p=0,027$, тогда как при инвазии от 1 года до 5 лет показатели составили 33,3 %, $p=0,084$). Отрыжка кислым фиксировалась чаще при инвазии от 1 года до 5 лет (58,3 %) и более 5 лет (57,1 %). Неприятный запах изо рта чаще отмечался у пациентов с длительностью заболевания от 1 года до 5 лет (50,0 %). Также ключевыми симптомами были потеря аппетита, встречающаяся равномерно: при инвазии до 1 года (33,3 %), от 1 года до 5 лет (41,6 %), более 5 лет (41,0 %); изменение вкуса во рту превалировало у больных при инвазии более 5 лет (42,8 %), периодическая рвота чаще регистрировалась в первой группе (22,2 %), а послабление стула при инвазии более 5 лет (16,1 %). Объективно болезненность в эпигастрии отмечалась у пациентов первой группы в 88,8 %, второй группы в 75,0 %, а третьей группы в 89,2 % случаев. Болезненность в околопупочной области в большинстве случаев встречалась при длительности заболевания более 5 лет (41,0 %) (таблица 5).

Таблица 5 – Особенности клинической картины хронического гастродуоденита у больных с описторхозом

Показатель	Хронический описторхоз					
	Группа 1: длительность до 1 года (n=9)		Группа 2: длительность от 1 года до 5 лет (n=12)		Группа 3: длительность более 5 лет (n=56)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Боли в эпигастрии	6	66,6	9	75,0	32	57,1
Распирание и тяжесть в верхней половине живота	2	22,2	2	16,6	30	53,5*/**
Тошнота	4	44,4	7	58,3	38	67,8
Изжога	7	77,7***	4	33,3	32	57,1
Отрыжка кислым	3	33,3	7	58,3	32	57,1
Неприятный запах изо рта	-	-	6	50,0	29	33,9
Потеря аппетита	3	33,3	5	41,6	23	41,0
Изменение вкуса во рту	-	-	5	41,6	24	42,8
Периодическая рвота	2	22,2	-	-	11	19,6
Послабление стула	1	11,1	1	8,3	9	16,1
Болезненность в эпигастрии	8	88,8	7	75,0	50	89,2
Болезненность в околопупочной области	3	33,3	4	33,3	23	41,0

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; *** $p < 0,05$ достоверность различий при сравнении первой группы со второй группой

Наиболее частыми симптомами хронического панкреатита при описторхозе являлись боли в животе преимущественно у пациентов в третьей группе (81,3%). Болевой абдоминальный синдром возникал чаще через 30 минут после употребления острой, жирной или жареной пищи с иррадиацией в левую половину грудной клетки и правую лопатку. Также у больных при инвазии более пяти лет превалировали явления диспепсии в виде вздутия живота (51,5 %). Кашицеобразный стул с тенденцией к жидкому наблюдался в основном при длительности инвазии до 1 года (42,8 %). Метеоризм фиксировался чаще у пациентов третьей группы (62,5 %). Снижение аппетита и дефицит массы тела, прежде всего, ощущали пациенты с давностью инвазии до 1 года (28,5 %)

($p=0,024$) в сравнении с инвазией более 5 лет (17,1 %) ($p=0,051$). Ощущение горечи во рту наиболее часто отмечали больные третьей группы (65,6 %). На коже живота и груди преимущественно у пациентов с инвазией более 5 лет регистрировались багровые пятна округлой формы размерами от 2 до 4 мм («симптом красных капель») (29,6 %). Также болезненность в левом подреберье (31,2 %) ($p=0,037$) и вокруг пупка (35,9 %) ($p=0,035$) регистрировалась у больных третьей группы в сопоставлении с первой группой (14,2 %) ($p=0,075$) (таблица 6).

Таблица 6 – Особенности клинической картины хронического панкреатита у больных с описторхозом

Показатель	Хронический описторхоз					
	Группа 1: длительность до 1 года (n=7)		Группа 2: длительность от 1 года до 5 лет (n=10)		Группа 3: длительность более 5 лет (n=64)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Боли в животе	5	71,4	7	70,0	52	81,3
Вздутие живота	3	42,8	4	40,0	33	51,5
Кашицеобразный стул	3	42,8	4	40,0	23	35,9
Метеоризм	4	57,1	5	50,0	40	62,5
Снижение аппетита и дефицит массы тела	2	28,5*	2	20,0	11	17,1
Ощущение горечи во рту	4	57,1	-	-	42	65,6
Симптом «красных капель»	-	-	3	30,0	19	29,6
Болезненность в левом подреберье	1	14,2	2	20,0	20	31,2*
Болезненность вокруг пупка	1	14,2	2	20,0	23	35,9**

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

Холангиохолецистит характеризовался болевым и диспепсическим синдромами. Преимущественно у пациентов третьей группы отмечались регулярные давящие боли в подреберье с правой стороны (64,2 %), распространяющиеся в правую половину груди (45,4 %), в левую ключицу (21,5%) ($p=0,042$) в сравнении с инвазией от 1 года до 5 лет (13,3 %) ($p=0,077$). Тяжесть в правом подреберье наиболее часто регистрировалась во второй группе (80,7 %) ($p=0,028$) в сопоставлении с инвазией до 1 года (52,6 %) ($p=0,066$). При

нарушении диеты отрыжка наиболее часто фиксировалась при продолжительности заболевания более 5 лет (60,5 %) ($p=0,026$) в сопоставлении с инвазией до 1 года (31,5 %) ($p=0,025$). Тошнота превалировала у больных второй группы (46,1 %), а изжога в третьей группе (45,2 %). Повышение температуры тела до субфебрильных цифр регистрировалось одинаково во всех трех группах: при длительности инвазии до года показатель 26,3%, 1 — 5 лет показатель 26,9%, от 5 лет показатель 28,4%. В большинстве случаев при исследовании объективного статуса у пациентов первой группы выявлялся положительный симптом Ортнера (15,7 %), а гепатомегалию обнаруживали при длительности заболевания от 1 года до 5 лет (11,5 %) (таблица 7).

Таблица 7 – Особенности клинической картины хронического холангиохолецистита у больных с описторхозом

Показатель	Хронический описторхоз					
	Группа 1: длительность до 1 года (n=19)		Группа 2: длительность от 1 года до 5 лет (n=26)		Группа 3: длительность более 5 лет (n=137)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Давящие боли в правом подреберье	9	47,3	15	57,6	88	64,2
Иррадиирующая боль в правую половину грудной клетки	3	33,3	6	40,0	40	45,4
Иррадиирующая боль в левую ключицу	-	-	2	13,3	19	21,5**
Тяжесть в правом подреберье	10	52,6	21	80,7***	84	68,2
Отрыжка	6	31,5	14	53,8	83	60,5*
Тошнота	7	36,8	12	46,1	38	30,8
Изжога	5	26,3	11	42,3	62	45,2
Субфебрильная температура тела	5	26,3	7	26,9	39	28,4
Положительный симптом Ортнера	3	15,7	4	15,3	14	11,3

Продолжение таблицы 7

Положительный симптом Кера	1	5,2	-	-	7	5,6
Гепатомегалия	-	-	3	11,5	13	10,5

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

Холангиогепатит наиболее часто выявлялся у пациентов при инвазии более 5 лет и сопровождался жалобами на общую слабость (90,2 %) ($p=0,041$), бессонницу (75,6 %) ($p=0,033$) в сравнении с инвазией до 1 года (69,2 %) ($p=0,072$) (38,4 %) ($p=0,089$) соответственно, а также раздражительностью из-за кожного зуда (41,4 %). Снижение работоспособности (76,9 %) главным образом встречалось у больных первой группы, а непереносимость острой и жирной пищи (73,6 %), боли в правом подреберье (89,4 %), периодическое окрашивание кожи и склер (15,7 %) преимущественно выявлялось у пациентов при продолжительности инвазии от 1 года до 5 лет. Тошноту, болезненность в правом подреберье (43,9 %) и гепатомегалию (35,3 %) наиболее часто регистрировали у больных третьей группы (таблица 8).

Таблица 8 – Особенности клинической картины хронического холангиогепатита у больных с описторхозом

Показатель	Хронический описторхоз					
	Группа 1: длительность до 1 года (n=13)		Группа 2: длительность от 1 года до 5 лет (n=19)		Группа 3: длительность более 5 лет (n=82)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Общая слабость	9	69,2	14	73,6	74	90,2*
Раздражительность из-за кожного зуда	4	30,7	7	36,8	34	41,4
Снижение работоспособности	10	76,9	11	57,8	60	73,1
Бессонница	5	38,4	11	57,8	62	75,6*
Непереносимость жирной и острой пищи	8	61,5	14	73,6	70	85,3
Боли в правом подреберье	11	84,6	17	89,4	72	87,8
Тошнота	4	30,7	6	31,5	36	43,9

Продолжение таблицы 8

Периодическое желтушное окрашивание кожи и склер	2	15,3	3	15,7	8	9,7
Болезненность в правом подреберье	5	38,4	7	36,8	36	43,9
Гепатомегалия	4	30,7	7	36,8	29	35,3

Примечание - * $p < 0,05$ уровень достоверности различий при сравнении первой группы с третьей группой

Субклиническая форма наиболее часто наблюдалась у больных при инвазии до 1 года (14,7 %), основными симптомами которого выступали общая слабость и снижение работоспособности.

Таблица 9 – Продолжительность периодов ремиссии и рецидивов основных клинических синдромов у больных хроническим описторхозом

С-м	Продолжительность (мес.), $M \pm \sigma$					
	Ремиссия			Рецидив		
	До 1 года	1-5 лет	>5 лет	До 1 года	1-5 лет	>5 лет
АК	1,21 $\pm$ 0,26	1,12 $\pm$ 0,22	0,86 $\pm$ 0,12*	1,11 $\pm$ 0,13	1,43 $\pm$ 0,29	2,65 $\pm$ 0,78*
ГД	0,96 $\pm$ 0,11	0,89 $\pm$ 0,14	0,76 $\pm$ 0,12	0,62 $\pm$ 0,09	0,64 $\pm$ 0,15	0,73 $\pm$ 0,17
ПК	1,44 $\pm$ 0,62	1,78 $\pm$ 0,69	1,39 $\pm$ 0,51	2,21 $\pm$ 0,87	2,11 $\pm$ 0,76	2,34 $\pm$ 0,91
ХХ	0,75 $\pm$ 0,29	0,68 $\pm$ 0,11	0,71 $\pm$ 0,09	1,96 $\pm$ 0,79	2,87 $\pm$ 0,91	3,08 $\pm$ 1,02*
ХГ	0,56 $\pm$ 0,22	0,45 $\pm$ 0,27	0,61 $\pm$ 0,31	2,88 $\pm$ 0,95	3,14 $\pm$ 1,12	3,21 $\pm$ 1,21

Примечание - * $p < 0,05$ уровень достоверности различий при сравнении первой группы с третьей группой; С-м – синдром; АК – аллергический кожный; ГД – гастродуоденит; ПК – панкреатит; ХХ – холангиохолецистит; ХГ – холангиогепатит

Как видно из таблицы 9, наиболее самыми продолжительными оказались рецидивы холангиохолецистита (показатель 3,08 $\pm$ 1,02 месяца, $p=0,038$) и аллергического кожного синдрома (показатель 2,65 $\pm$ 0,78 месяца, $p=0,044$) у пациентов с длительностью инвазии более 5 лет в сравнении с инвазией до 1 года (1,96 $\pm$ 0,79 месяца) ($p=0,046$) и (1,11 $\pm$ 0,13 месяца) ($p=0,058$) соответственно.

Таким образом, отличительной особенностью инвазии до 1 года являлось преобладание субклинической формы ($p=0,034$), аллергического кожного синдрома в виде экзематозной сыпи ($p=0,022$), псориатических элементов ($p=0,047$), изжоги ($p=0,027$), а также снижение аппетита и дефицит массы тела ($p=0,024$).

Инвазия от 1 года до 5 лет характеризовалась возникновением сыпи по типу нейродермита ($p=0,029$), а также клиники со стороны желчевыводящей системы и печени, проявляющейся тяжестью в правом подреберье ($p=0,028$).

Длительность заболевания более 5 лет имела следующие отличительные особенности: из эпидемиологическая анамнеза наиболее частое употребление у пациентов в пищевом рационе рыбы, привезённой из водоёмов Тюменской области и ХМАО ($p=0,031$); из клинической симптоматики – доминирование холангиохолецистита ($p=0,027$), панкреатита ($p=0,038$), крапивницы ($p=0,041$), распираания и тяжести в верхней половине живота ($p=0,043$), болезненности в левом подреберье ($p=0,037$), вокруг пупка ($p=0,035$), боли в правом подреберье, иррадиирующие в левую ключицу ($p=0,042$), отрыжки ($p=0,026$), общей слабости ($p=0,041$) и бессонницы ($p=0,033$). К тому же, при продолжительности инвазии больше пяти лет дольше всего протекали рецидивы холангиохолецистита (с показателем $3,08 \pm 1,02$ месяца, $p=0,038$) и аллергического кожного синдрома (с показателем $2,65 \pm 0,78$ месяца, $p=0,044$).

Характерными чертами хронической фазы описторхоза являлись: яркий эпидемиологический анамнез, полиморфизм клинических проявлений в виде поражения гепатобилиарной системы, ЖКТ, поджелудочной железы, а также более длительные периоды обострений преимущественно у холангиохолецистита и аллергического кожного синдрома.

3.2 Лабораторно-инструментальная характеристика хронического описторхоза в зависимости от продолжительности инвазии

На территориях, где отмечаются средний и низкий уровень зараженности описторхисами, имеет смысл использовать определённый комплекс методов исследования. В этот комплекс целесообразно включать такие исследования, как копроовоскопия и билиовоскопия. Также эффективным методом исследования в данном случае является изучение сыворотки крови на присутствие в ней иммуноглобулинов к антигенам *Opisthorchis felinus* [101]. Основываясь на этой

целесообразности, была применена не только копроовоскопия по Като-Миури, но и серологический метод диагностики (иммуноферментный анализ, далее – ИФА). С его помощью планировалось обнаружить специфические для данного заболевания иммуноглобулины и ЦИК.

ИФА применялся у пациентов в зависимости от продолжительности инвазии: до 1 года (n=23); от 1 года до 5 лет (n=34); более 5 лет (n=76).

Как показывает рисунок 2, Ig M к антигенам описторхисов наиболее часто выявлялся у больных первой группы (8,8 %) (p=0,022) при сравнении с результатами третьей группой (1,5 %) (p=0,031). Циркулирующие иммунные комплексы определялись во всех трёх группах. При продолжительности инвазии до 1 года (показатель 30,4 %, p=0,045), при продолжительности от 1 года до 5 лет (22,1 %, p=0,078), при продолжительности более 5 лет (26,3%, p=0,065). Наиболее высокие показатели титра Ig G были зарегистрированы при сроке инвазии более 5 лет (показатель 1:565±20,6, p=0,044) при сравнении с заражением до года (показатель 1:125±10,7, p=0,067). Между ЦИК и рецидивирующей крапивницей мы выявили прямую связь средней силы (r=+0,4; p=0,026) в случае, когда продолжительность заболевания превышала 5 лет.

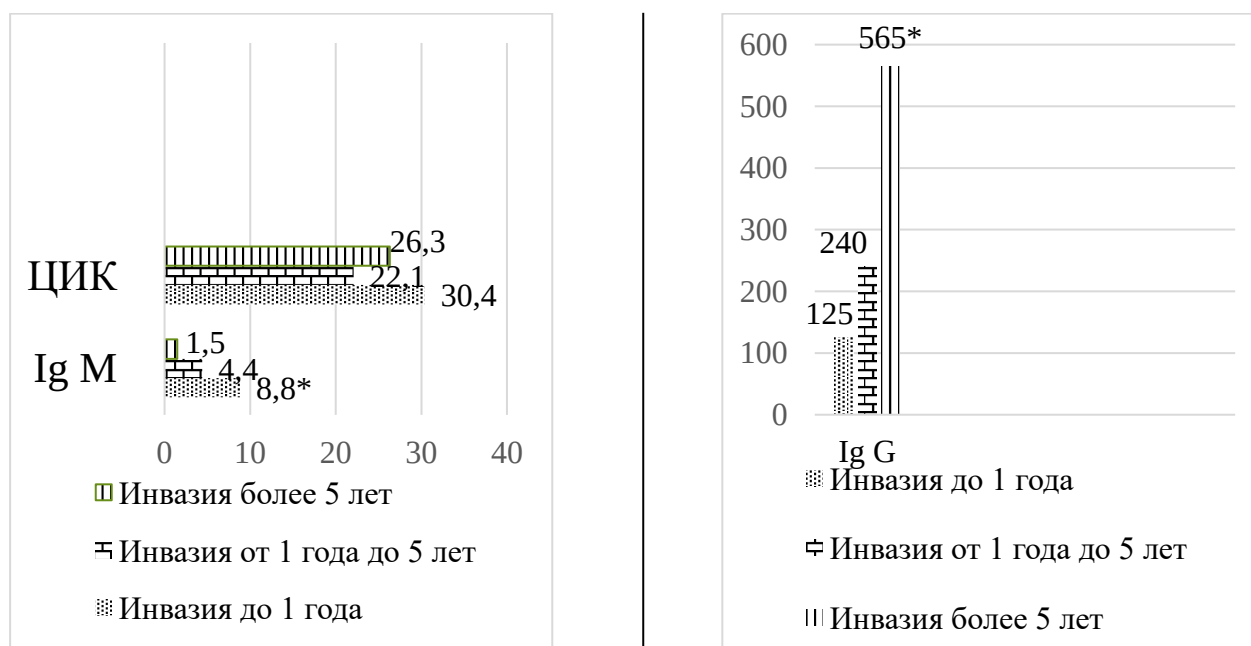


Рисунок 2 – ИФА у пациентов в зависимости от длительности инвазии, * p<0,05 уровень достоверности различий при сравнении первой группы с третьей группой

Начало инвазионного процесса проявилось в наиболее частых случаях определения характерного иммуноглобулина в более раннем периоде заболевания. При этом ЦИК отмечался при любой длительности инвазии как следствие связывания антител с антигенами гельминтов. Но значения характерных иммуноглобулинов G отмечались как максимальные при продолжительности заболевания более 5 лет. Такой эффект, вероятнее всего, можно связать с производством описторхисами яиц.

Нами была предпринята попытка изучения биохимического анализа крови, который позволял получить информацию об обмене веществ, функциональном состоянии печени, почек и сердца, а также риски появления атеросклероза сосудов у пациентов с хроническим описторхозом.

Биохимический анализ крови проводился у больных в зависимости от длительности инвазии: до 1 года (n=26); от 1 года до 5 лет (n=38); более 5 лет (n=117) (таблица 10).

Таблица 10 – Показатели биохимического анализа крови у больных хроническим описторхозом в зависимости от длительности инвазии

Показатель	Группа 1: длительность до 1 года (n=26), М±σ	Группа 2: длительность от 1 года до 5 лет (n=38), М±σ	Группа 3: длительность более 5 лет (n=117), М±σ	Здоровые лица (n=20), М±σ
АЛТ, Ед/л	26,4±2,71	47,4±3,74*/**↑	30,7±3,64	24,1±2,12
АСТ, Ед/л	31,1±2,53	45,3±3,22*↑	36,4±2,43	32,4±3,05
Щелочная фосфатаза, Ед/л	74,7±2,86	78,9±3,07	88,7±3,54	76,6±3,27
ГГТП, Ед/л	43,4±2,39	45,3±2,66	47,5±2,31	46,5±2,93
Холестерин, ммоль/л	5,94±0,18*↑	4,54±0,51	5,37±0,69*↑	4,50±0,75
ЛПВП, ммоль/л	2,37±0,65*↑	1,74±0,18	1,63±0,54	1,73±0,22
ЛПНП, ммоль/л	2,02±0,14	2,18±0,54*↑	3,05±0,82*/***↑	2,08±0,26
Триглицериды, ммоль/л	1,55±0,35*↑	0,62±0,08	0,69±0,05	0,69±0,08
Индекс атерогенности (ИА)	1,50±0,37	1,60±0,42	2,29±0,73*↑	1,60±0,15
Амилаза, Ед/л	64,8±2,46	72,3±3,34	89,1±4,03***↑	80,5±4,21
Общий белок, г/л	71,1±2,56	80,1±3,88	77,8±2,59	76,9±3,67
Креатинин, мкмоль/л	82,3±4,77	77,8±4,19	90,3±4,11	83,1±3,53
Мочевина, ммоль/л	4,35±0,38	4,96±1,06	5,76±1,83	5,04±1,41
Глюкоза, ммоль/л	5,22±1,21	5,34±1,37	4,72±1,74	4,51±1,44
Общий билирубин, мкмоль/л	16,4±1,98	18,7±1,77	17,2±1,49	16,9±1,96

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

Группа с короткой инвазией (до 1 года) характеризовалась повышением уровня холестерина ($5,94 \pm 0,18$) ($p=0,039$), ЛПВП ($2,37 \pm 0,65$) ($p=0,046$), триглицеридов ($1,55 \pm 0,35$) ($p=0,016$) по сравнению со здоровыми людьми.

Отличительной особенностью в группе с инвазией от 1 года до 5 лет являлись: синдром цитолиза, выражавшийся увеличением АЛТ ($47,4 \pm 3,74$) ($p=0,045$), АСТ ($45,3 \pm 3,22$) ($p=0,022$), повышение концентрации ЛПНП ($2,18 \pm 0,54$) ($p=0,017$) в сопоставлении со здоровыми добровольцами.

При длительности инвазии более 5 лет наблюдалась гиперхолестеринемия ($5,37 \pm 0,69$) ($p=0,034$) с одновременным увеличением уровня ЛПНП ($3,05 \pm 0,82$) ($p=0,029$) и индекса атерогенности ($2,29 \pm 0,73$) ($p=0,021$) в сравнении со здоровыми людьми.

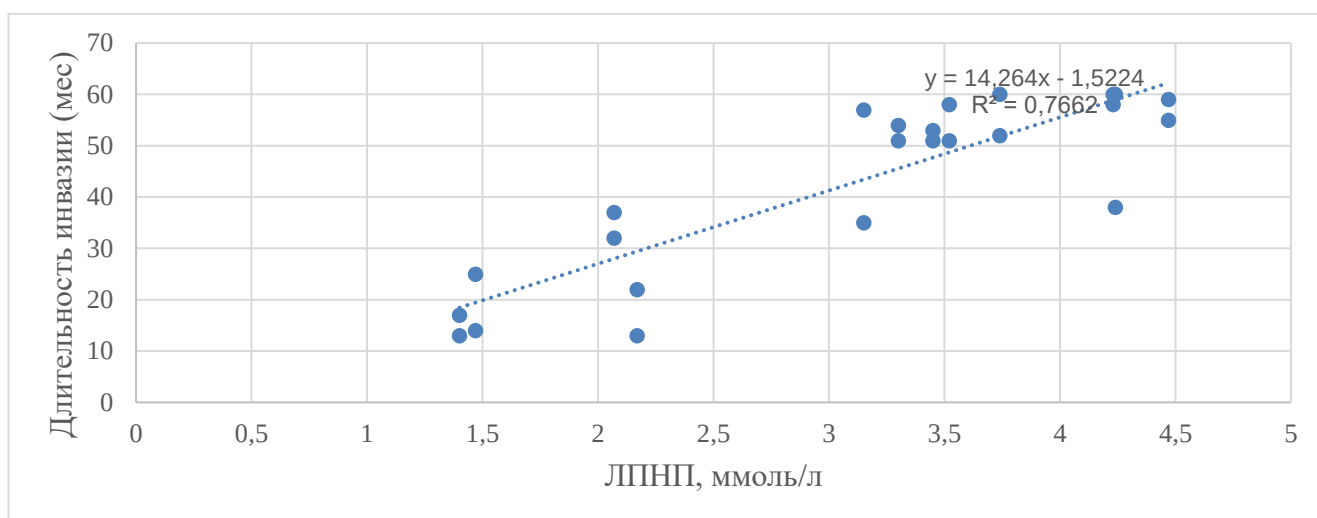


Рисунок 3 – Длительность инвазии от 1 года до 5 лет и уровень концентрации ЛПНП

Как видно из рисунка 3, нами выявлена сильная положительная связь между длительной инвазией (продолжительностью от 1 года до 5 лет) и уровнем ЛПНП ($r=+0,8$; $p=0,015$), которая может являться свидетельством, что у больных с данной патологией при длительной инвазии следует ожидать быстрое развитие атеросклеротического процесса в сосудистой стенке.

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, достоверное увеличение таких ферментов как АЛТ и АСТ. Тем временем, стойкие нарушения в липидном спектре (увеличение общего холестерина, ЛПНП, индекса атерогенности) при более длительной инвазии, могут способствовать быстрому нарушению функции эндотелия сосудов.

Данные, представленные в таблице 11, дают понять, что при применении УЗИ органов брюшной полости удалось установить, что правая доля печени достигала наибольших размеров у пациентов с длительностью инвазии более 5 лет ($143,6 \pm 15,4$) ($p=0,032$) в сравнении с размерами у больных второй группы ($127,4 \pm 13,7$) ($p=0,069$). Наряду с этим, обнаружена прямая связь средней силы ($r=+0,4$; $p=0,046$) между увеличением размеров левой доли печени и давящей болью в правом подреберье при инвазии от 1 года до 5 лет. Также в группе с продолжительностью заболевания более 5 лет наблюдались наиболее часто неоднородность структуры ткани (33,5 %) ($p=0,041$) и повышенная эхогенность печени (31,1 %) ($p=0,028$) в сопоставлении с первой группой (17,6 %) ($p=0,043$) и (23,5 %) ($p=0,113$) соответственно. Наибольших размеров желчный пузырь был зафиксирован в группе с инвазией от 1 года до 5 лет ($43,1 \pm 6,27$) ($p=0,031$) в сравнении с размерами при инвазии до 1 года ($32,7 \pm 5,63$) ($p=0,089$). Между тем, максимальных размеров головка зарегистрирована в первой группе ($29,1 \pm 4,03$) ($p=0,023$), а хвоста поджелудочной железы у пациентов с продолжительностью заболевания более 5 лет ($22,7 \pm 4,03$) ($p=0,048$) в сопоставлении с размерами у пациентов второй группы ($26,4 \pm 3,97$) ($p=0,033$) и ($16,5 \pm 3,76$) ($p=0,055$) соответственно. При этом зарегистрирована положительная связь средней силы ($r=+0,4$; $p=0,029$) между размерами тела поджелудочной железы и изжогой у больных с инвазией более 5 лет. Наибольших размеров холедох был выявлен в группах с длительностью заболевания от 1 года до 5 лет ($6,34 \pm 1,03$) ($p=0,031$) и более 5 лет ($6,28 \pm 1,12$) ($p=0,025$) в сравнении с размерами у больных первой группы ($4,81 \pm 0,92$) ($p=0,052$).

Таблица 11 – Результаты УЗИ органов брюшной полости у пациентов с хроническим описторхозом

Показатель	Группа больных, М±σ		
	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=167)
Размеры правой доли печени (мм)	131,6±14,6	127,4±13,7	143,6±15,4↑***
Размеры левой доли печени (мм)	72,6±7,31	78,5±8,62	70,4±6,94
Неоднородная структура ткани печени	17,6 %	24,4 %	33,5 %**
Повышенная эхогенность печени	23,5 %	22,2 %	31,1 %**
Размер 1 желчного пузыря (мм)	98,3±11,7	96,1±10,4	102,5±12,1
Размер 2 желчного пузыря (мм)	32,7±5,63	43,1±6,27↑*	37,3±5,89
Негомогенное содержимое желчного пузыря	20,5 %	24,4 %	24,5%
Головка поджелудочной железы (мм)	29,1±4,03↑*	26,4±3,97	27,3±4,11
Тело поджелудочной железы (мм)	15,5±3,21	18,3±3,89	16,2±3,44
Хвост поджелудочной железы (мм)	17,4±4,16	16,5±3,76	22,7±4,03↑***
Повышенная эхогенность поджелудочной железы	14,7 %	15,5 %	16,7 %
Неоднородная ткань поджелудочной железы	17,6 %	17,7 %	20,3 %
Общий желчный проток (мм)	4,81±0,92	6,34±1,03↑*	6,28±1,12↑**

Примечание - * $p < 0,05$ 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

Не исключено, что на фоне незначительной повышенной эхогенности и неоднородности ткани, но в связи с воспалительно-пролиферативными

изменениями и активным размножением гельминта в протоках поджелудочной железы у пациентов с давностью инвазии до 1 года наблюдалось достоверное увеличение головки поджелудочной железы. По всей видимости, длительное хроническое воспаление, являясь динамичным процессом, способствовало наиболее выраженным изменениям билиарной системы, приводящие к увеличению размеров правой доли печени и желчного пузыря, достоверно изменяя их эхографическую картину в сторону ухудшения.

С целью выявления патологии пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки у пациентов с хроническим описторхозом в зависимости от длительности инвазии проводилась эзофагофиброгастродуоденоскопия (ЭФГДС): до 1 года ($n=25$), от 1 года до 5 лет ($n=33$), более 5 лет ($n=98$) (таблица 12).

Полностью не смыкающаяся кардия зафиксирована в 9,1 % и 8,1 % случаев у больных из первой и второй групп соответственно. В свою очередь, у пациентов с продолжительностью заболевания более 5 лет наиболее часто встречались отёчная и гиперемированная слизистая тела и антрального отделов желудка (28,5%) ($p=0,027$) в сравнении со второй группой (18,1 %) ($p=0,077$). Наибольших размеров эрозии антрального отдела желудка достигали при инвазии от 1 года до 5 лет ($0,34 \pm 0,08$) ($p=0,013$) в сопоставлении с третьей группой ($0,19 \pm 0,03$) ($p=0,045$). Между тем, максимальные размеры эрозии тела желудка зарегистрированы у пациентов с инвазией более 5 лет ($0,31 \pm 0,07$) ($p=0,044$) в сравнении с длительностью заболевания до 1 года ($0,21 \pm 0,04$) ($p=0,031$). Следует отметить, что наибольших размеров язвы пилорического отдела желудка ($0,45 \pm 0,11$) ($p=0,045$) и луковицы двенадцатиперстной кишки ($0,51 \pm 0,13$) ($p=0,047$) были зафиксированы у больных третьей группы в сопоставлении со второй группой ($0,23 \pm 0,05$) ($p=0,076$) и ($0,28 \pm 0,06$) ($p=0,056$) соответственно. Эрозии луковицы двенадцатиперстной кишки достигали максимальных размеров при инвазии до 1 года ($0,27 \pm 0,05$) ($p=0,025$) в сравнении с продолжительностью заболевания более 5 лет ($0,17 \pm 0,03$) ($p=0,051$). Кроме того, нами выявлена прямая корреляционная зависимость средней силы ($r=+0,5$; $p=0,043$) между размерами язв

пилорического отдела желудка и колющей болью в эпигастрии при давности инвазии от 1 года до 5 лет.

Эрозии были неправильной формы, отёчными и гиперемированными, а язвы овальной и продолговатой формы с высоким краем в виде воспалительного валика, дно которых покрывал фибрин.

Таблица 12 – Показатели ЭФГДС у пациентов с хроническим описторхозом в зависимости от длительности инвазии

Показатель	Группа больных, М±σ		
	Группа 1: длительность до 1 года (n=25)	Группа 2: длительность от 1 года до 5 лет (n=33)	Группа 3: длительность более 5 лет (n=98)
Слизистая пищевода	Бледно-розовая, гладкая	Бледно-розовая, гладкая	Бледно-розовая, гладкая
Кардия	Смыкается полностью	Полностью не смыкается; 9,1 %	Полностью не смыкается; 8,1%
Слизистая тела и антрального отдела желудка	Отёчная и гиперемирован- ная 20,0 %	Отёчная и гиперемирован- ная 18,1 %	Отёчная и гиперемирован- ная 28,5 %**
Эрозии антрального отдела желудка (см)	-	0,34±0,08**	0,19±0,03
Эрозии тела желудка (см)	0,21±0,04	-	0,31±0,07*
Язва пилорического отдела желудка (см)	-	0,23±0,05	0,45±0,11**
Слизистая луковицы двенадцатиперстной кишки	Отёчная, гиперемирован- ная 24,0 %	Отёчная, гиперемирован- ная 24,2 %	Отёчная, гиперемирован- ная 27,5 %
Язва луковицы двенадцатиперстной кишки (см)	-	0,28±0,06	0,51±0,13**
Эрозии луковицы двенадцатиперстной кишки (см)	0,27±0,05*	-	0,17±0,03

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

Следовательно, по нашим наблюдениям частота встречаемости хронического гастродуоденита и длительность его рецидива, а также достоверное увеличение эрозий и язв желудка и двенадцатиперстной кишки наблюдались при инвазии более 1 года. Вероятно, это связано не только с длительным паразитированием описторхисов и воспалительными изменениями, но и нервно-рефлекторным влиянием, приводящее к расстройству секреторной и моторной функции желудка и двенадцатиперстной кишки.

Таким образом, хронический описторхоз при длительности инвазии до 1 года характеризовался: наиболее частым обнаружением Ig M к антигенам описторхисов ($p=0,022$), повышением показателей общего холестерина ($p=0,039$), триглицеридов ($p=0,016$) и ЛПВП ($p=0,046$), увеличением головки поджелудочной железы ($p=0,023$), эрозий луковицы двенадцатиперстной кишки ($p=0,025$).

При продолжительности заболевания от 1 года до 5 лет отмечалось повышение: АЛТ ($p=0,045$), АСТ ($p=0,022$), ЛПНП ($p=0,036$), выявлена сильная положительная корреляционная связь между длительностью хронического процесса от 1 года до 5 лет и ЛПНП ($r=+0,8$; $p=0,015$), увеличение размеров желчного пузыря ($p=0,031$), холедоха ($p=0,031$), эрозий антрального отдела желудка ($p=0,013$).

При хроническом описторхозе с длительностью инвазии более 5 лет регистрировались: высокие титры Ig G ($p=0,044$), увеличение холестерина ($p=0,034$), ЛПНП ($p=0,029$), индекса атерогенности ($p=0,021$), размеров правой доли печени ($p=0,041$), хвоста поджелудочной железы ($p=0,048$), общего желчного протока ($p=0,025$), а также появление эрозий тела ($p=0,044$), язв пилорического отдела желудка ($p=0,045$) и луковицы двенадцатиперстной кишки ($p=0,047$).

Общими изменениями в лабораторно-инструментальной диагностике описторхоза вне зависимости от давности инвазии оказались: нарушение холестеринового обмена, появление специфических Ig M, Ig G и ЦИК к антигенам *Opisthorchis felinus*, а также функциональные нарушения желчевыводящей системы и поджелудочной железы, эрозии и язвы желудка и луковицы двенадцатиперстной кишки.

ГЛАВА 4. ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОПИСТОРХОЗНОЙ ИНВАЗИИ

4.1 Показатели фагоцитарного, клеточного и гуморального звеньев иммунитета у пациентов с хроническим описторхозом

Для выявления иммунопатогенетических особенностей хронического воспаления при описторхозной инвазии проведено сопоставление показателей иммунограммы в двух группах (таблица 13). В первую группу вошли 63 человека с хронической инвазией, вызванной *Opisthorchis felinus*. Вторую группу (контрольная) составили 20 здоровых добровольцев. Группы были сопоставимы по полу и возрасту.

У больных первой группы в гемограмме определялись лимфоцитоз и эозинофилия ($p < 0,05$ при сопоставлении со здоровыми лицами). Показатели гуморального звена иммунитета характеризовались увеличением уровней Ig M и Ig G, высоким содержанием ЦИК ($p < 0,05$, соответственно, в сравнении с показателями второй группы). В клеточном звене отмечено снижение численности CD 8⁺- лимфоцитов и значения иммунорегуляторного индекса (ИРИ) (уровень достоверности различий с показателями здоровых лиц $p < 0,05$). Особенности неспецифических механизмов защиты были снижение показателя НСТ-теста, увеличение бактерицидной активности лейкоцитов (БАЛ) и поглотительной активности моноцитов (ПАМ) ($p < 0,05$ при сопоставлении с контрольной группой).

Таблица 13 – Иммунологическая картина 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	$0,56 \pm 0,03$	$0,58 \pm 0,04$

Продолжение таблицы 13

Гранулоциты	3,12±0,96	4,21±0,98
Эозинофилы	0,39±0,04↑*/**	0,29±0,02
Ig M, г/л	1,78±0,72↑*	1,24±0,09
Ig G, г/л	14,6±1,98↑*/**	12,9±1,02
Ig E общ., МЕ/мл	68,7±3,32	73,2±3,94
ЦИК, Ед.	98,4±3,62↑*/**	54,2±3,11
(CD19+)	0,17±0,01	0,27±0,02
(CD3+)	1,21±0,06	1,24±0,13
(CD4+)	0,56±0,02	0,76±0,19
(CD8+)	0,52±0,02↓*/**	0,59±0,11
ИРИ (CD4/CD8)	1,07±0,29↓*	1,46±0,65
НК-клетки	0,26±0,02	0,28±0,04
НСТ стим., %	15,9±2,35↓*	28,1±2,78
БАЛ, %	53,2±3,12↑*	46,7±3,34
ПАМ, %	68,8±2,64↑*	57,4±3,97
ПАН, %	84,4±3,16	83,1±4,59

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

В результате проведённого исследования показателей иммунограмм у больных хроническим описторхозом по отношению к контрольным значениям были выявлены следующие различия.

При инвазии, вызванной *Opisthorchis felinus*, показатели лейкоцитов не выходили за пределы референтных значений, но отмечался незначительный лимфоцитоз и эозинофилия. Развитие гуморального ответа иммунной системы при хронической форме описторхоза сопровождалось повышением Ig M, Ig G и ЦИК (рисунок 4).

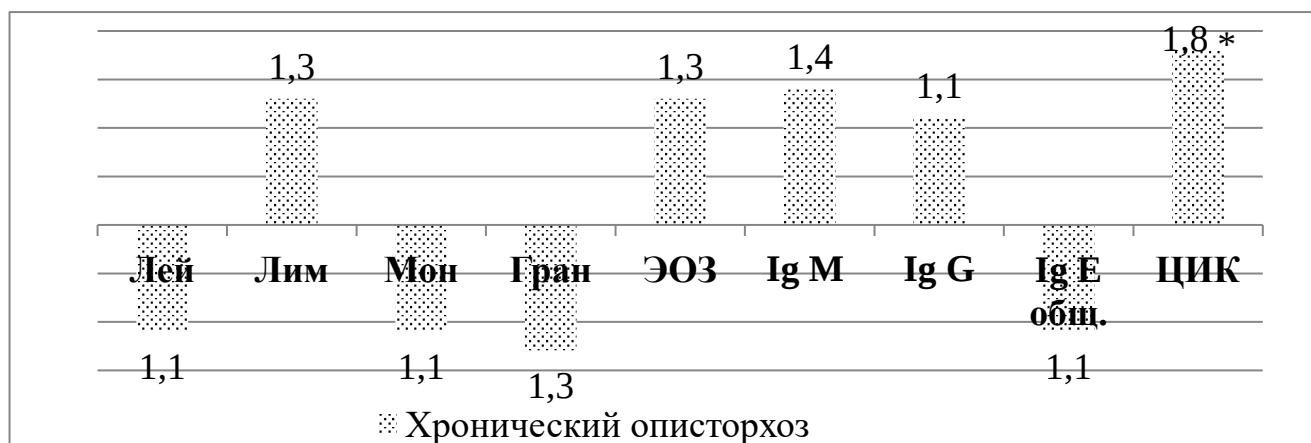


Рисунок 4 – Относительные показатели периферической крови и гуморального звена иммунитета у больных хроническим описторхозом (по отношению к норме), * $p < 0,05$

При хроническом описторхозе общее количество Т-лимфоцитов не изменялось, но регистрировалось снижение субпопуляций CD4- и CD8-клеток и показателя ИРИ. Изменения в фагоцитарном звене иммунитета характеризовались низкими значениями НСТ-теста и незначительным повышением активности ПАМ и БАЛ (рисунок 5).

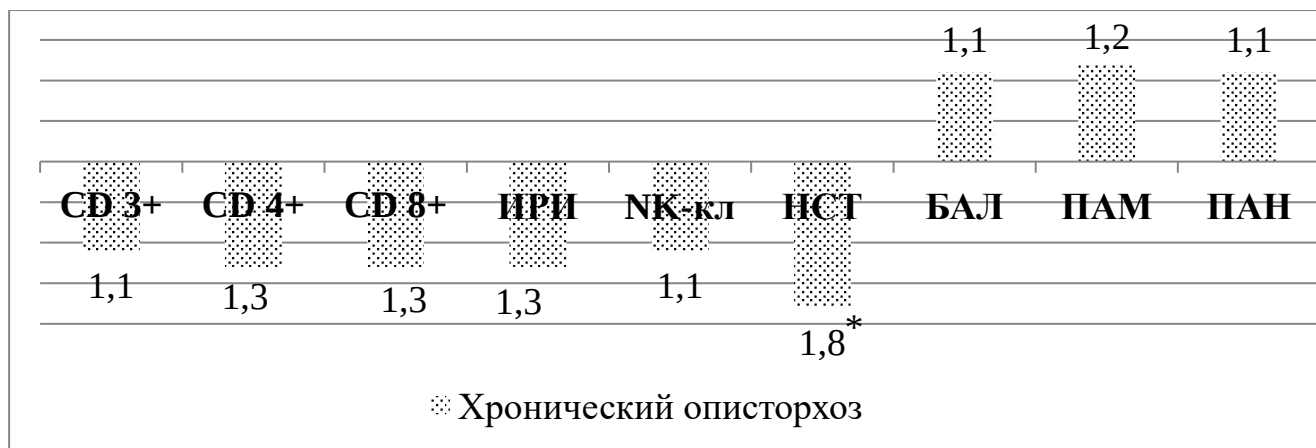


Рисунок 5 – Относительные показатели клеточного и фагоцитарного звеньев иммунитета у больных хроническим описторхозом (по отношению к норме), * $p < 0,05$

Таким образом, хроническое воспаление при описторхозной инвазии характеризовалось: лимфоцитозом, эозинофилией, повышенным содержанием иммуноглобулинов классов М и G, высоким показателем ЦИК, а также снижением CD 8-клеток, ИРИ и НСТ-теста. Наблюдалась также усиленная БАЛ и ПАМ.

4.2 Показатели фагоцитарного, клеточного и гуморального звеньев иммунитета у больных хроническим описторхозом в зависимости от длительности инвазии

С длительностью инвазии до 1 года под наблюдением находилось 34 больных ($n=34$). Иммунологическое исследование проведено 19 из них ($n=19$). С длительностью инвазии 1-5 лет наблюдались 45 пациентов ($n=45$). Иммунологическое исследование провели 21 из них ($n=21$). С длительностью инвазии >5 лет наблюдалось 196 пациентов ($n=196$). Иммунологическое исследование провели 23 из них ($n=23$).

Особенности развития хронического иммуновоспалительного процесса при описторхозе следующие: при длительности заражения до года снижены CD3+-лимфоцитов (в сравнении со здоровыми добровольцами, показатель $1,24 \pm 0,13$, $p=0,031$).

В группе с продолжительностью заболевания от 1 года до 5 лет регистрировалось повышение количества моноцитов ($0,89 \pm 0,06$) ($p=0,047$) в сопоставлении с показателями контрольной группы ($0,58 \pm 0,04$) ($p=0,067$), выявлялся дисбаланс в виде снижения CD8+-лимфоцитов (с показателем $0,45 \pm 0,03$, $p=0,042$) в сравнении со здоровыми (с показателем $0,59 \pm 0,11$, $p=0,091$). Зафиксированы наиболее высокие показатели NK-клеток (с показателем $0,49 \pm 0,03$, $p=0,041$) в сопоставлении с первой группой (с показателем $0,26 \pm 0,01$, $p=0,034$) и здоровыми пациентами (с показателем $0,28 \pm 0,04$, $p=0,066$).

Наиболее высокое количество эозинофилов (при показателе $0,34 \pm 0,03$, $p=0,046$) было выявлено в третьей группе при сопоставлении показателей с первой группой ($0,16 \pm 0,02$) и здоровыми добровольцами (показатель $0,29 \pm 0,02$, $p=0,088$). Наименьшие показатели ИРИ фиксировались при длительности заболевания более пяти лет ($0,73 \pm 0,09$) ($p=0,029$) в сравнении со значениями первой ($1,05 \pm 0,19$) ($p=0,043$), второй ($1,29 \pm 0,49$) ($p=0,033$) групп и здоровых лиц ($1,46 \pm 0,65$) ($p=0,047$).

Изменение в гуморальном звене иммунитета (увеличение уровня иммуноглобулинов класса М) было обнаружено во всех группах. При продолжительности заражения до 1 года (показатель $1,74 \pm 0,32$, $p=0,033$), 1 — 5 лет (показатель $1,66 \pm 0,43$, $p=0,038$) и >5 лет (показатель $1,68 \pm 0,48$, $p=0,043$). Значения у здоровых добровольцев составили $1,24 \pm 0,09$, $p=0,066$. Наиболее высокая концентрация ЦИК (показатель $106,2 \pm 2,61$, $p=0,041$) была обнаружена в 1 группе при сравнении с показателями группы 3 (показатель $58,9 \pm 1,88$, $p=0,065$) и контрольными значениями (показатель $54,2 \pm 3,11$, $p=0,066$). Усиление продукции Ig G наблюдалось во второй ($18,4 \pm 1,76$) ($p=0,029$) и третьей группах ($20,6 \pm 1,95$) ($p=0,024$) в сопоставлении со здоровыми лицами ($12,9 \pm 1,02$) ($p=0,041$).

В фагоцитарном звене иммунитета при продолжительности заражения до года происходил наиболее значительный рост БАЛ (показатель $63,2 \pm 2,84$, $p=0,021$) в сравнении с группой 2 (показатель $34,9 \pm 2,32$, $p=0,041$) и контрольной группой (показатель $46,7 \pm 3,34$, $p=0,044$). В группе 2 (с показателем $12,7 \pm 1,01$, $p=0,033$) при сравнении с группой 1 (показатель $26,1 \pm 1,39$ $p=0,038$) и здоровыми добровольцами (при показателе $28,1 \pm 2,78$, $p=0,016$), обнаруживались самые низкие показатели НСТ-теста. Они восполнялись ростом ПАМ (с показателем $82,4 \pm 2,81$, $p=0,047$) в сравнении с группой контроля (при показателе $57,4 \pm 3,97$, $p=0,042$). При продолжительном заражении (> 5 лет) вместе со снижением НСТ-теста (показатель $14,4 \pm 1,48$, $p=0,045$) при сравнении с контрольной группой (показатель $28,1 \pm 2,78$, $p=0,016$) и активацией ПАМ (показатель $79,4 \pm 2,11$, $p=0,048$) при сравнении с группой здоровых людей (с показателем $57,4 \pm 3,97$, $p=0,042$), было отмечено увеличение НК-клеток (с показателем $0,36 \pm 0,02$, $p=0,047$) по отношению к контрольным значениям ($0,28 \pm 0,04$) ($p=0,066$) (таблица 14).

Таблица 14 – Иммунологические показатели у больных хроническим описторхозом в зависимости от длительности инвазии по отношению к норме

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

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

В результате проведённого исследования показателей иммунограмм у больных с хронической формой описторхоза (в зависимости от длительности инвазии) в сравнении со стандартными значениями отмечались различия.

В гемограмме у пациентов второй группы отмечалось увеличение моноцитов в 1,5, а у больных первой группы в 1,3 раза. Незначительный лимфоцитоз и эозинофилия фиксировались у пациентов с продолжительностью заболевания более 5 лет (рисунок 6).

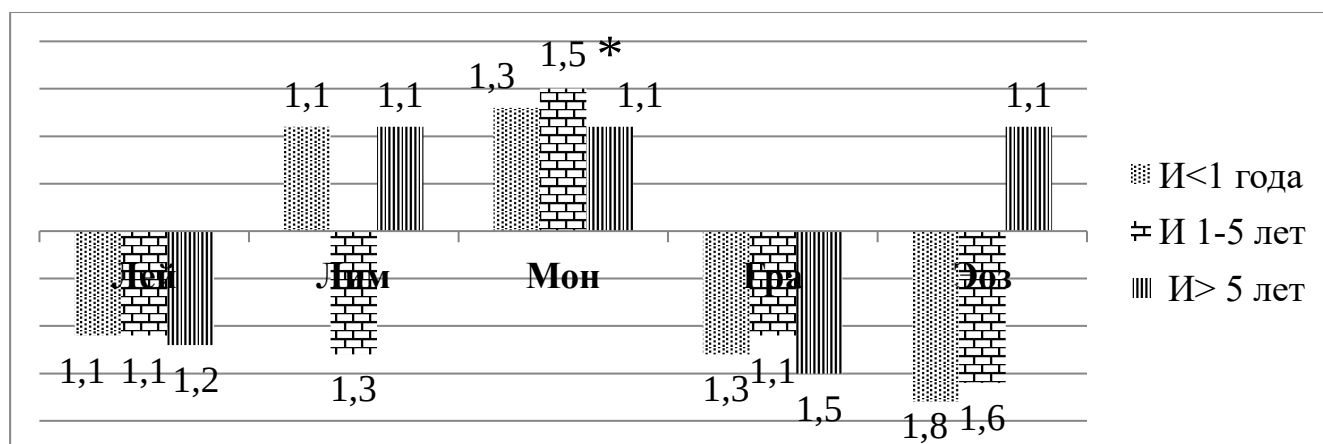


Рисунок 6 – Относительные показатели периферической крови у больных с хронической формой описторхоза (по отношению к норме), *p<0,05

При инвазии до 1 года регистрировалось повышение уровня Ig M, Ig E и ЦИК в 1,4, 1,7 и 2 раза соответственно. При длительности инвазии от 1 года до 5 лет отмечался рост уровня Ig M, Ig G и ЦИК в 1,3, 1,4 и в 1,5 раза соответственно, а при инвазии более 5 лет выявлялось увеличение уровня Ig M в 1,3, а Ig G в 1,6 раза (рисунок 7).

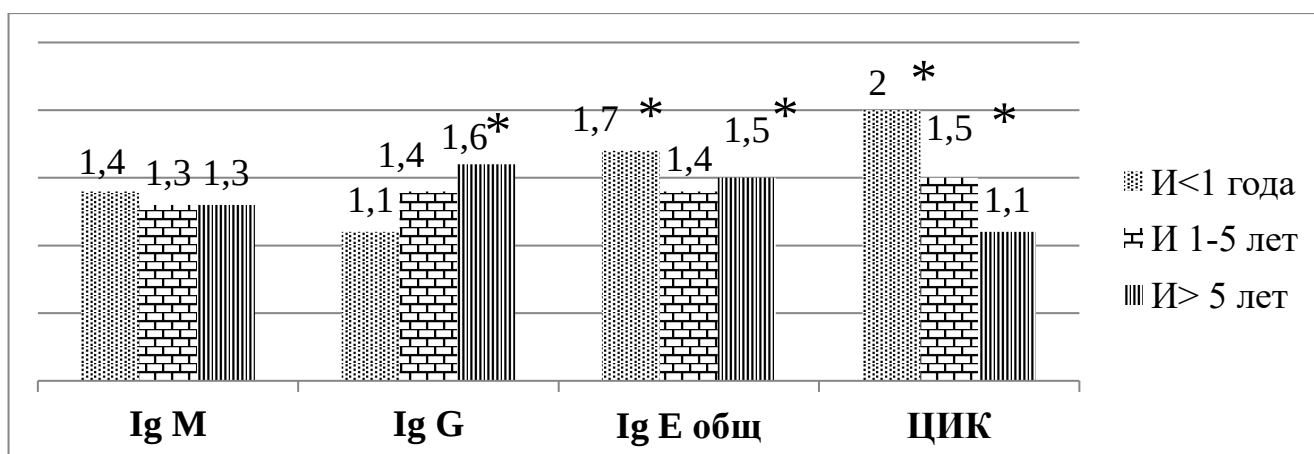


Рисунок 7 – Относительные показатели гуморального звена иммунитета у больных с хронической формой описторхоза (по отношению к норме), * $p < 0,05$

У пациентов первой группы фиксировалось снижение CD3+-клеток в 1,3 раза, при этом у больных с длительностью инвазии от 1 года до 5 лет регистрировалось снижение CD 8+-клеток в 1,3 раза, а также рост NK-клеток в 1,8 раза. С продолжительностью инвазии более 5 лет отмечалось снижение CD3+ в 1,4 раза. Вне зависимости от длительности инвазии выявлялось незначительное снижение CD4+-клеток, а также снижение ИРИ в 1,4 раза при инвазии до 1 года, от 1 года до 5 лет в 1,2 раза, более 5 лет в 2 раза (рисунок 8).

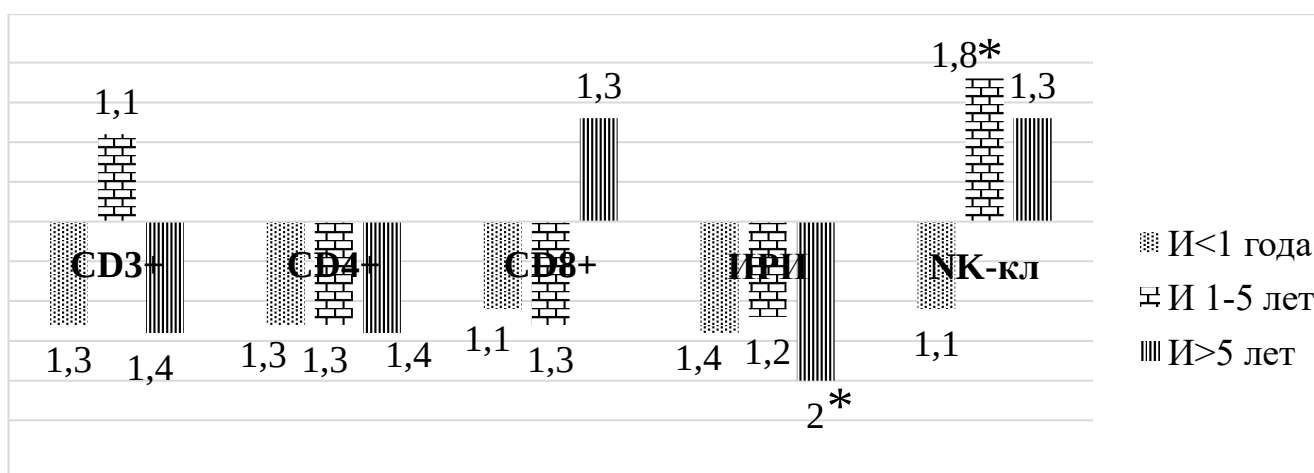


Рисунок 8 – Относительные показатели клеточного звена иммунитета у больных с хронической формой описторхоза (по отношению к норме), * $p < 0,05$

При продолжительности инвазии до 1 года отмечалось увеличение БАЛ в 1,4 раза. У больных второй группы регистрировалось снижение НСТ-теста в 2

раза, а БАЛ в 1,3 раза. При инвазии более 5 лет выявлялась депрессия НСТ-теста в 2 раза. Вне зависимости от продолжительности заболевания фиксировалось незначительное увеличение ПАМ (рисунок 9).

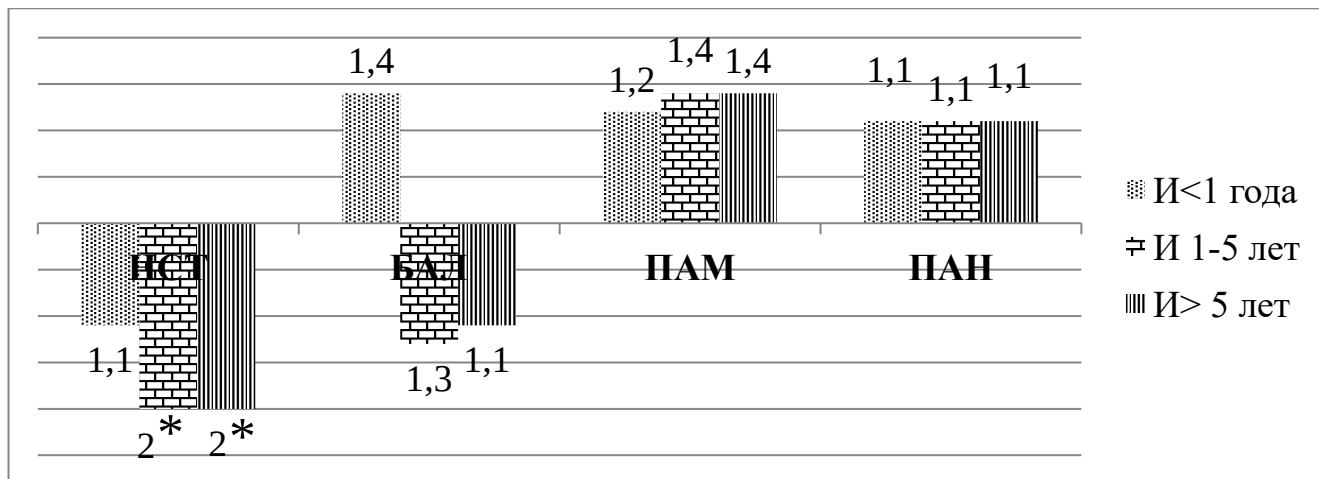


Рисунок 9 – Относительные показатели фагоцитарного звена иммунитета у больных с хронической формой описторхоза (по отношению к норме), * $p < 0,05$

Выявлена прямая корреляционная связь между продолжительностью инвазии до года и числом ЦИК ($r = +0,8$, $p = 0,019$). Не исключается, что это было обусловлено первичным иммунным ответом на антигены описторхисов (рисунок 10).

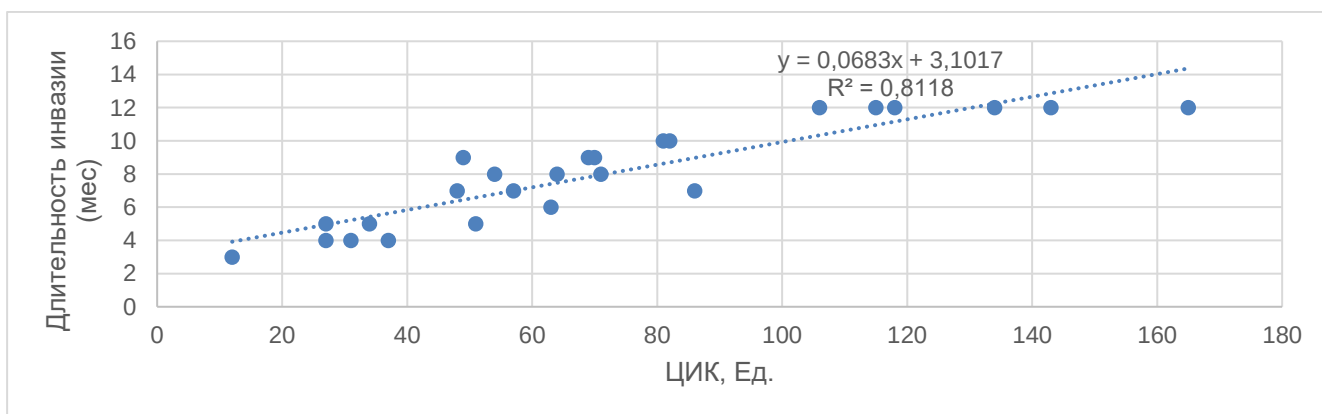


Рисунок 10 – Продолжительность заражения до 1 года и уровень ЦИК

Помимо этого, обнаружена синергия продолжительности болезни 1-5 лет с числом Т-лимфоцитов (CD3+) ($r = +0,8$; $p = 0,029$). Повышение CD3+ у данной группы пациентов, с высокой долей вероятности может быть признаком

активации иммунитета. При полиморфизме клинических проявлений это может указывать на вялое течение хронического воспалительного процесса (рисунок 11).

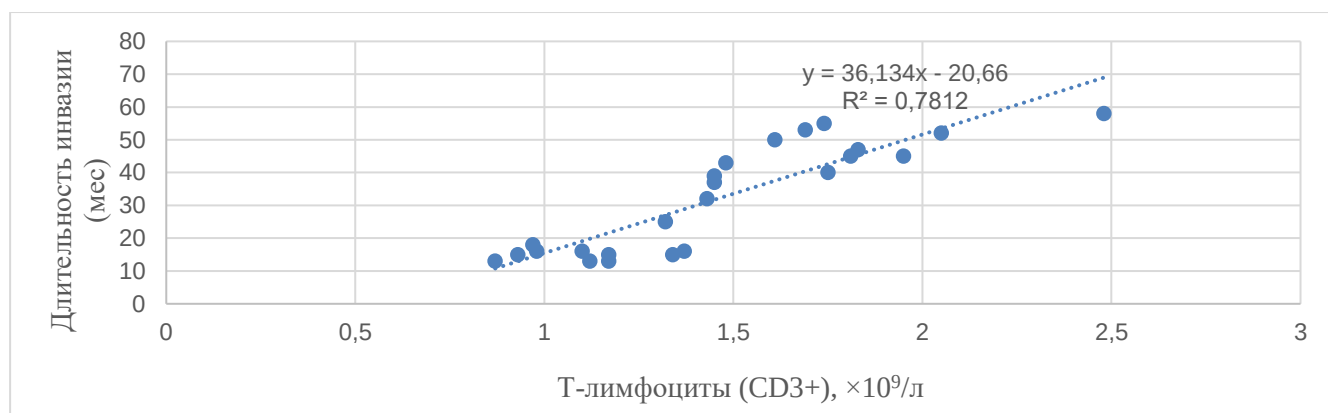


Рисунок 11 – Продолжительность болезни 1-5 лет и уровень CD 3+-лимфоцитов

У пациентов с описторхозом длительностью 1-5 лет наблюдается сильная корреляция с Ig G ($r=+0,9$; $p=0,045$). Вероятнее всего, продукты жизнедеятельности *Opisthorchis felinus* приводили в процессе хронизации к подавлению иммунитета и выступали в качестве триггера для выработки Ig G (он принимал участие во вторичном иммунном ответе) (рисунок 12).

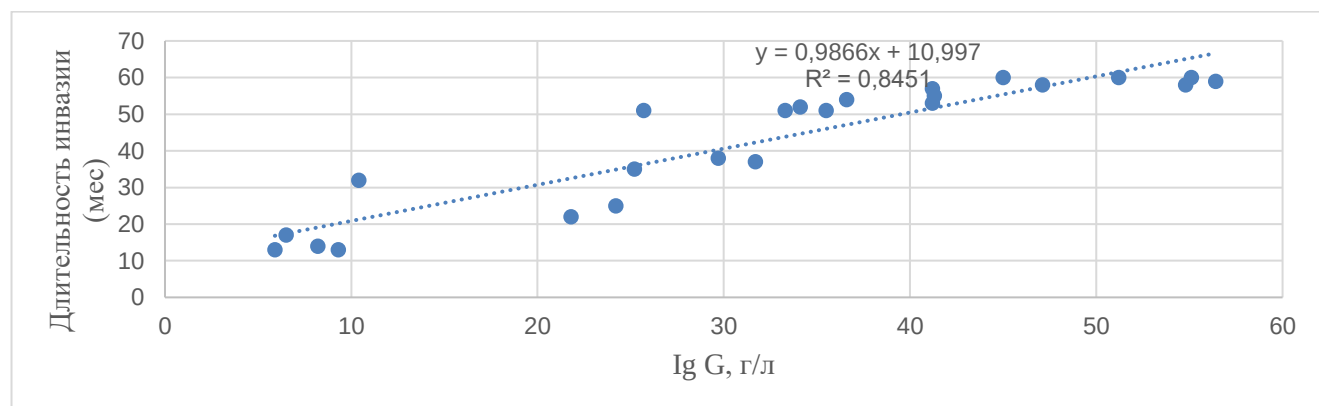


Рисунок 12 – Длительность инвазии от 1 года до 5 лет и уровень иммуноглобулина G (Ig G)

Положительная корреляционная связь, наблюдаемая у пациентов с продолжительностью инвазии более 1 года и Т-хелперов ($r=+0,8$; $p=0,032$, рисунок 13), ($r=+0,8$; $p=0,025$, рисунок 14) не исключает, что CD 4+ принимали активное участие в формировании иммунного ответа, воспринимали продукты

жизнедеятельности описторхиса как «раздражитель». В последующем, вероятно, передавали сигналы В-клеткам и Т-эффекторам.

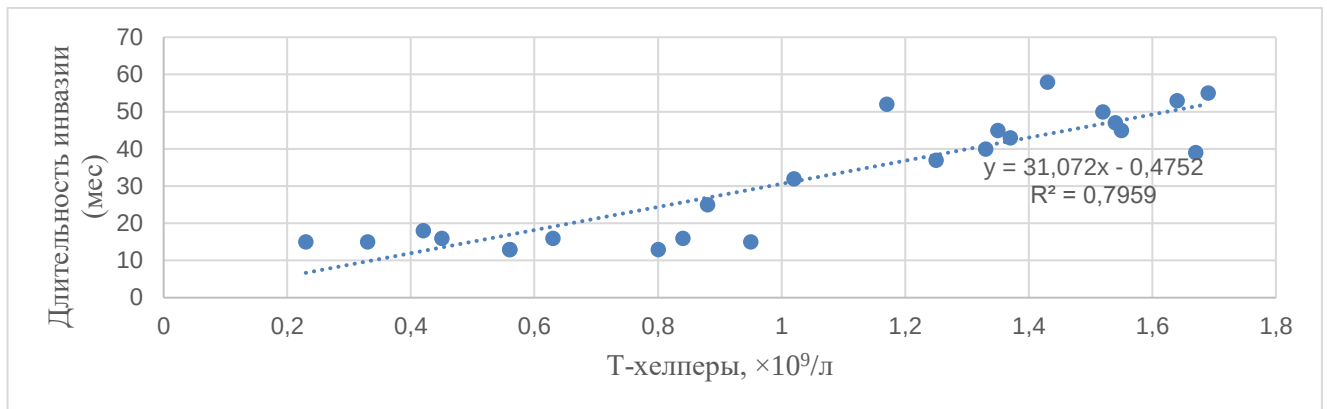


Рисунок 13 – Длительность описторхозной инвазии от 1 года до 5 лет и число Т-хелперов

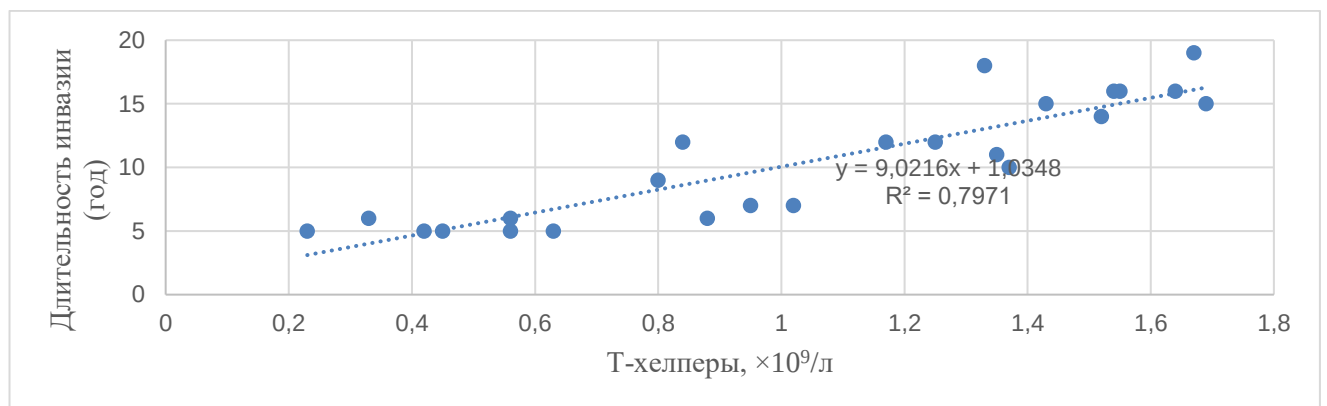


Рисунок 14 – Длительность описторхозной инвазии более 5 лет и число Т-хелперов

Увеличение продукции Т-цитотоксических лимфоцитов (CD8+) у больных с инвазией, протекающей более 5 лет ($r=+0,8$; $p=0,037$), возможно, объясняется клеточной реакцией на длительную антигенную стимуляцию (рисунок 15).

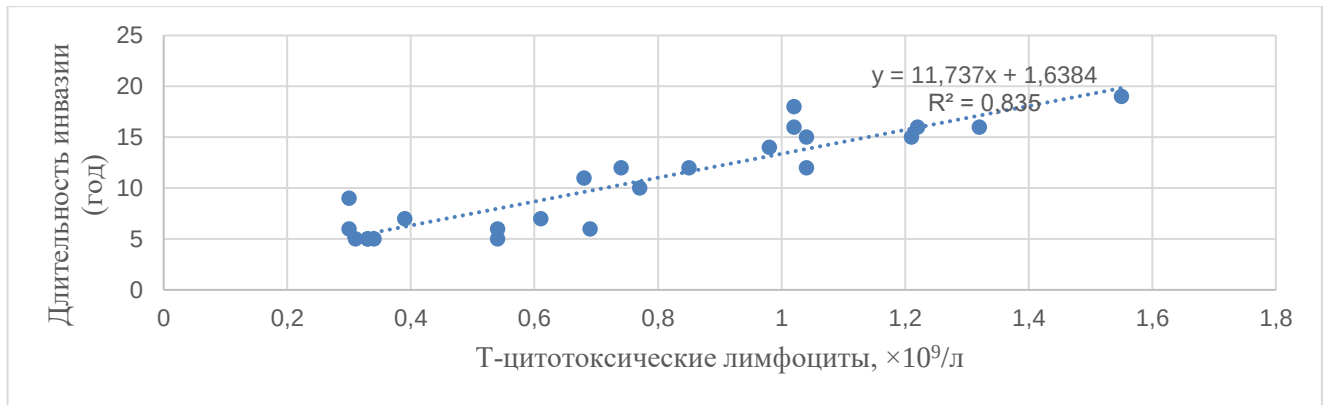


Рисунок 15 – Длительностью описторхозной инвазии и уровень цитотоксических лимфоцитов

Следовательно, в группе с длительностью инвазии до 1 года изменения со стороны иммунной системы характеризовались: лимфоцитозом, увеличением уровня Ig M и ЦИК, а также снижением CD3⁺-лимфоцитов и ИРИ на фоне активации БАЛ ($p < 0,05$).

В группе с продолжительностью инвазии от 1 года до 5 лет в иммунном статусе выявлялись следующие изменения: моноцитоз, повышение уровня Ig M, Ig G и ЦИК, снижение CD8⁺-клеток, ИРИ и НСТ-теста на фоне увеличения НК-клеток и ПАМ ($p < 0,05$).

В группе с инвазией более 5 лет иммунологические изменения характеризовались: лимфоцитозом, эозинофилией, ростом уровня Ig M и Ig G, Т-лимфопенией, снижением НСТ-теста и ИРИ на фоне повышения НК-клеток и ПАМ ($p < 0,05$).

Общими чертами иммунной перестройки вне зависимости от длительности инвазии являлись: лимфоцитоз, моноцитоз и эозинофилия, высокий уровень Ig M, Ig G и ЦИК на фоне снижения CD3⁺-клеток, ИРИ и НСТ-теста, а также увеличение БАЛ и ПАМ.

4.3 Функциональная характеристика цитокинов у пациентов при хронической описторхозной инвазии

Методы определения цитокинов за 35 лет их интенсивного изучения прошли очень быструю эволюцию, и сегодня представляют целую область научного знания.

В последние годы активно изучается роль цитокинов при описторхозной инвазии. Нами была предпринята попытка проведения сравнительного анализа провоспалительных (ФНО- α , ИФН- γ , ИЛ-2) и противовоспалительного (ИЛ-4) цитокинов у больных, заражённых сибирской двуусткой. Физиологические функции фактора роста эндотелия сосудов (ФРЭС) многогранны и, вместе с тем, неоднозначны. ФРЭС необходим для физиологического неоангиогенеза и стабильности эндотелия [20, 91, 122]. Однако он также играет ключевую роль в патологическом ангиогенезе при опухолевых заболеваниях. Стоит учитывать также, что ФРЭС выступает в качестве провоспалительного цитокина, провоцирующего активность макрофагов и эндотелия [13, 60, 171, 196, 197]. Имеется ряд работ, свидетельствующих об участии провоспалительных цитокинов и факторов роста в иммунопатогенезе холангиокарциномы при трематодозах печени [131, 170]. Более ранние исследования показали, что хронический описторхоз характеризуется воспалительно-пролиферативными процессами, к которым приводят различные причины [44, 49, 53, 75, 92, 110, 144, 152, 165, 181].

Поэтому научно-практический интерес представляет изучение роли цитокинов и факторов роста в иммунопатогенезе при описторхозе.

Уровень ИЛ-2 у пациентов с хроническим описторхозом ($13,3 \pm 2,11$) превышал в два раза этот показатель у людей из группы здоровых волонтеров ($6,34 \pm 0,76$, $p=0,046$), возможно за счет повышения активности Т-хелперов I типа на фоне воспаления. Уровень ИЛ-4 не отличался от здоровых добровольцев ($1,46 \pm 0,12$) ($p=0,067$), что может свидетельствовать о значительной активности Т-

хелперов II типа. Концентрация ИФН- γ и ФНО- α при хроническом воспалении не превышала нормативные данные (таблица 15).

Таблица 15 – Показатели цитокинов у больных хроническим описторхозом

Показатель, пг/мл	Описторхозная инвазия (n=63), М $\pm$ σ	Здоровые лица, М $\pm$ σ (n=20)
ФНО- α	3,79 $\pm$ 0,64	3,14 $\pm$ 0,65
ИФН- γ	10,1 $\pm$ 1,97	9,87 $\pm$ 1,14
ИЛ-2	13,3 $\pm$ 2,11 $\uparrow$ *	6,34 $\pm$ 0,76
ИЛ-4	2,05 $\pm$ 0,32	1,46 $\pm$ 0,12

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

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

Обнаружена прямая корреляционная зависимость концентрации ИЛ-2 и титра Ig G к *Opisthorchis felinus* ($r = +0,8$; $p = 0,043$). Возможно, нарастание концентрации ИЛ-2 параллельно с увеличением титра Ig G говорило о более длительном протекании инвазии. В свою очередь, корреляционный анализ выявил антагонизм между концентрацией ИЛ-2 и ИЛ-4 ($r = -0,7$; $p = 0,031$). По всей вероятности, функция ИЛ-4 носила компенсаторный характер и выступала в качестве фактора стабилизирующего течение заболевания. В то же время, повышенный уровень ИЛ-2 был ассоциирован с числом НК-клеток ($r = +0,7$; $p = 0,045$). Не исключается, что ИЛ-2 активировал НК-клетки, повышая их цитотоксическую способность в очагах хронического воспаления. У пациентов с хронической инвазией также обнаружена прямая корреляционная связь между ИЛ-2 и эозинофилами ($r = +0,8$; $p = 0,017$). Судя по всему, помимо Т-хелперов I типа, происходила стимуляция ИЛ-2 и эозинофилами. Эозинофилы, что наиболее вероятно, прикреплялись к гельминтам, провоцировали местное высвобождение гранул, что приводило к повреждению оболочки паразита. Помимо этого эозинофилы участвовали в воспалительных реакциях (рисунок 16).

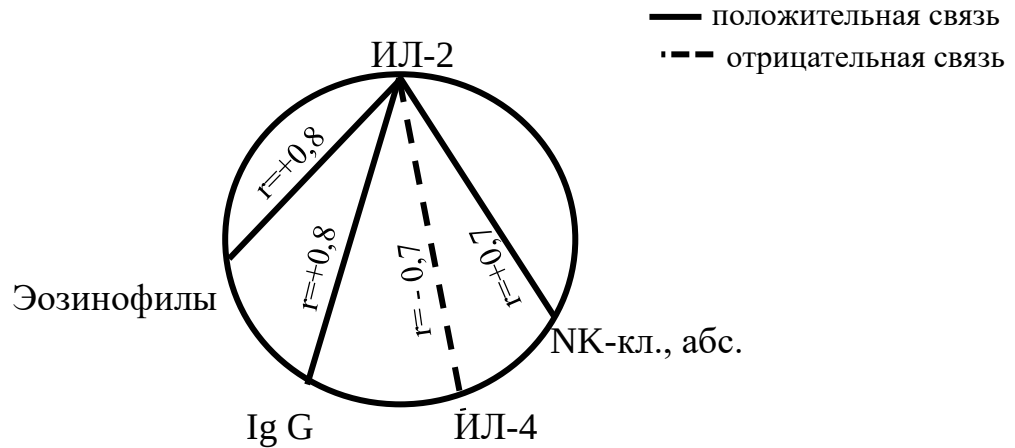


Рисунок 16 – Корреляционные связи между показателями иммунного статуса у больных хроническим описторхозом

У больных с хронической формой описторхоза установлена сильная положительная корреляционная связь между уровнем ФРЭС и содержанием ИЛ-2 (показатель $r=+0,8$; $p=0,022$). В настоящее время невозможно однозначно определить, участвует ли ИЛ-2 в процессе выработки ФРЭС. Не исключается, что существуют факторы стимуляции, которые воздействуют и на выработку ИЛ-2, и на синтез ФРЭС. Примечательно, что воспалительная реакция, связанная с нейтрофилами и моноцитами, может быть ассоциирована с более высокой активностью ФРЭС ($r=+0,8$; $p=0,03$). Также отмечался синергизм между увеличением концентрации уровня ФРЭС и CD4+ ($r=+0,7$; $p=0,025$). Полагаем, что увеличение Т-хелперов, возможно, связано с постоянной антигенной нагрузкой при хроническом воспалении, за счет Т-хелперов II типа. Между тем, на фоне повышения концентрации ФРЭС наблюдался рост CD3+-клеток ($r=+0,9$; $p=0,047$), которые, вероятно, участвовали в клеточно-опосредованном иммунном ответе. К тому же, повышение концентрации ФРЭС при описторхозе сопровождалось увеличением уровня ФНО- α ($5,21 \pm 0,65$, $p=0,044$) и ЦИК ($r=+0,7$, $p=0,03$) (рисунок 17).

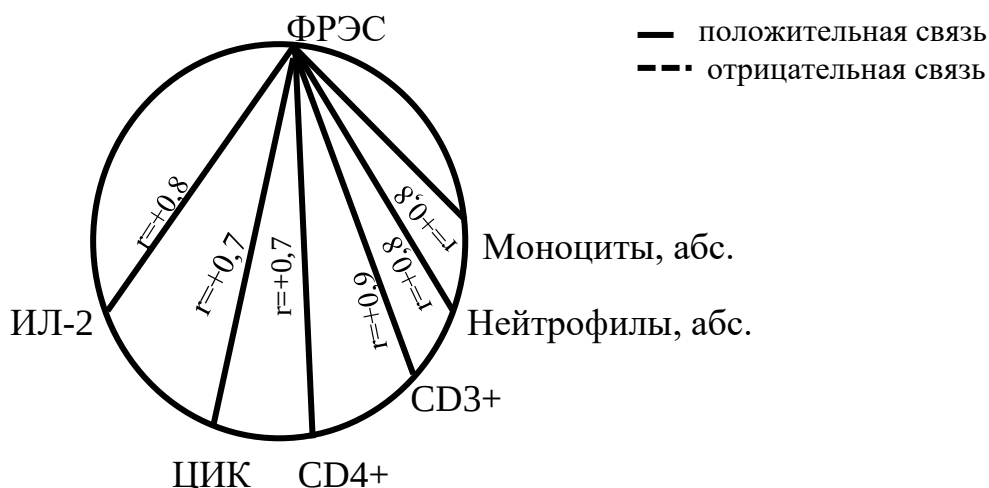


Рисунок 17 – Корреляционные связи между ФРЭС и показателями иммунного статуса у больных хроническим описторхозом

Уровень ФРЭС при описторхозной инвазии составил $288,4 \pm 17,4$ пг/мл по сравнению со здоровыми людьми ($171,7 \pm 11,5$) ($p=0,026$). Концентрация ФРЭС в пределах стандартных значений зафиксированы у 33 больных (52,4 %) с хроническим описторхозом ($144,7 \pm 14,2$ пг/мл) ($p=0,056$). Сравнительный анализ иммунологических показателей у больных с повышенными и нормальными уровнями ФРЭС выявил, что особенностями иммунной перестройки при описторхозе на фоне повышенного уровня ФРЭС являлись: эозинофилия ($p=0,03$, по сравнению со второй группой), снижение кислородзависимого киллинга нейтрофилов ($p=0,01$, по сравнению со второй группой) и повышение поглотительной активности моноцитов ($p=0,02$, по сравнению со второй группой) (таблица 16).

Таблица 16 – Иммунологическая картина у больных с хронической формой описторхоза (зависимость от уровня концентрации ФРЭС)

Показатель, $\times 10^9/\text{л}$	Хронический описторхоз ($n=63$), $M \pm \sigma$		Здоровые лица ($n=20$), $M \pm \sigma$
	Первая группа: ФРЭС $\uparrow$ ($n=30$)	Вторая группа: ФРЭС (норма) ($n=33$)	
Лейкоциты	$7,16 \pm 0,35$	$6,31 \pm 0,44$	$7,50 \pm 0,54$
Лимфоциты	$2,81 \pm 0,93 \uparrow^{*1}$	$2,21 \pm 0,56$	$2,41 \pm 0,18$
Моноциты	$0,52 \pm 0,04$	$0,63 \pm 0,06$	$0,58 \pm 0,04$
Гранулоциты	$3,44 \pm 0,91$	$3,31 \pm 0,75$	$4,21 \pm 0,98$

Продолжение таблицы 16

Эозинофилы	0,39±0,04↑ ^{*1/*2}	0,21±0,02	0,29±0,02
Ig M, г/л	1,84±0,52↑ ^{*1}	1,56±0,39	1,24±0,09
Ig G, г/л	11,8±1,78	14,8±1,74↑ ^{*1}	12,9±1,02
Ig E общ., МЕ/мл	65,7±2,82	71,9±2,91	73,2±3,94
ЦИК, Ед.	102,4±4,51↑ ^{*1/*2}	51,4±1,96	54,2±3,11
(CD19+)	0,22±0,03	0,19±0,02	0,27±0,02
(CD3+)	1,19±0,05	1,12±0,03↓ ^{*1}	1,24±0,13
(CD4+)	0,65±0,04	0,61±0,02	0,76±0,19
(CD8+)	0,49±0,03↓ ^{*1}	0,58±0,05	0,59±0,11
ИРИ	1,32±0,19↓ ^{*1}	1,05±0,06↓ ^{*1}	1,46±0,65
НК-клетки	0,38±0,06↑ ^{*1}	0,29±0,03	0,28±0,04
НСТ стим., %	44,9±2,38	22,4±2,05↓ ^{*1/*2}	28,1±2,78
БАЛ, %	42,1±2,64	58,9±2,82↑ ^{*1/*2}	46,7±3,34
ПАМ, %	69,8±2,44↑ ^{*1/*2}	48,1±2,31	57,4±3,97
ПАН, %	81,4±3,56	88,6±3,63	83,1±4,59

Примечание - ^{*1} p<0,05 уровень достоверности различий с группой здоровых лиц; ^{*2} p<0,05 уровень достоверности различий между показателями в зависимости от значений концентрации ФРЭС в группах 1 и 2

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

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

ГЛАВА 5. ПРИМЕНЕНИЕ АЛЬБЕНДАЗОЛА В ЛЕЧЕНИИ ОПИСТОРХОЗНОЙ ИНВАЗИИ

5.1 Клинико-иммунологическая эффективность альбендазола у больных описторхозной инвазией

В настоящее время препаратом выбора в лечении трематодозов и цестодозов остаётся празиквантель (производное пиразинизохинолина). Между тем, применение альбендазола в лечении описторхоза оправдано в случае отсутствия празиквантеля [126]. Альбендазол (саноксал) – противопаразитарное средство с широким спектром действия из группы бензимидазолов. Он воздействует на организм, подавляя полимеризацию бета-тубулина паразитов. В результате клетки кишечного тракта червей разрушаются, и биохимические процессы у гельминта изменяются [111]. Препарат эффективен в отношении цестод [109], нематод [47], трематод [126], лямблий [72] и микроспоридий [120]. Согласно экспериментальным данным О.И. Мамыковой (2016) [58] альбендазол в дозе 75 мг/кг при введении дважды не обладает иммуотропной активностью в отношении клеточного иммунитета, и, наоборот, имеется ряд работ, указывающих на иммунорегуляторные расстройства при приёме празиквантеля в лечении шистосомозов, которые сопровождаются повышенной дифференцировкой Т-хелперов I типа [129, 161, 186].

В связи с этим нами предпринята попытка оценки клинико-иммунологической эффективности альбендазола (саноксал) у пациентов с хроническим описторхозом.

Под медицинским наблюдением находилось две группы: первую группу сформировали 30 пациентов (18 женского пола, 12 мужского, средний показатель возраста составил $39,2 \pm 2,1$ лет), получавших альбендазол (торговое название саноксал). Вторую группу составили 32 больных (17 женского пола, 15 мужского, средний показатель возраста составил $42,1 \pm 2,3$ лет), лечившихся празиквантелем.

Диагноз описторхоза устанавливался на основании клинико-эпидемиологических данных, а также обнаружением яиц *Opisthorchis felinus* в кале и/или дуоденальном содержимом. Всем 62 пациентам проведено иммунологическое исследование крови с оценкой ключевых звеньев иммунитета и цитокинов: ИЛ-2, ИЛ-4, ФНО- α , ИФН- γ , ФРЭС.

Схемы приёма альбендазола (саноксала) и празиквантеля представлены в таблице 17.

Таблица 17 – Схемы лечения пациентов с хроническим описторхозом в зависимости от назначаемых препаратов

Критерии приёма препаратов	I группа: альбендазол (n=30)	II группа: празиквантель (n=32)
Доза	400 мг	65 мг/кг
Кратность приёма/сут	2 раза	Каждые 4 часа (3 приёма)
Длительность	7 дней	1 день

Как видно из таблицы, альбендазол назначался в дозе 400 мг 2 раза в день вместе с пищей на протяжении полной недели. Празиквантель принимался сразу после еды в дозе 65 мг/кг в три приёма каждые 4 часа в течение 1 дня.

До назначения альбендазола и празиквантеля в обеих группах регистрировались следующие клинические синдромы: в первой группе холангиохолецистит выявлялся у 66,6 % человек, холангиогепатит встречался в 45,8 % случаев, панкреатит обнаруживался у 29,1 % больных, гастродуоденит фиксировался у 20,8 % пациентов, а аллергическим кожным страдали 16,6 % человек. Во второй группе холангиохолецистит наблюдался у 63,3 % человек, холангиогепатит встречался в 46,6 % случаев, панкреатит обнаруживался у 30,0 % больных, гастродуоденит фиксировался у 26,6 % пациентов, а аллергический кожный регистрировался у 20,0 % человек (таблица 18). Клинические синдромы были сопоставимы до лечения и встречались с одинаковой частотой ($p \geq 0,05$).

Таблица 18 – Клинические варианты течения у пациентов с хроническим описторхозом до антипаразитарного лечения

Вариант клинического течения	Группа больных			
	Первая группа: альбендазол (n=30)		Вторая группа: празиквантель (n=32)	
	абс.	%	абс.	%
Холангиохолецистит	20	63,3	21	65,6
Холангиогепатит	13	43,3	14	43,7
Гастродуоденит	7	23,3	8	25,0
Панкреатит	8	26,6	9	28,1
Аллергический кожный	4	13,3	4	12,5

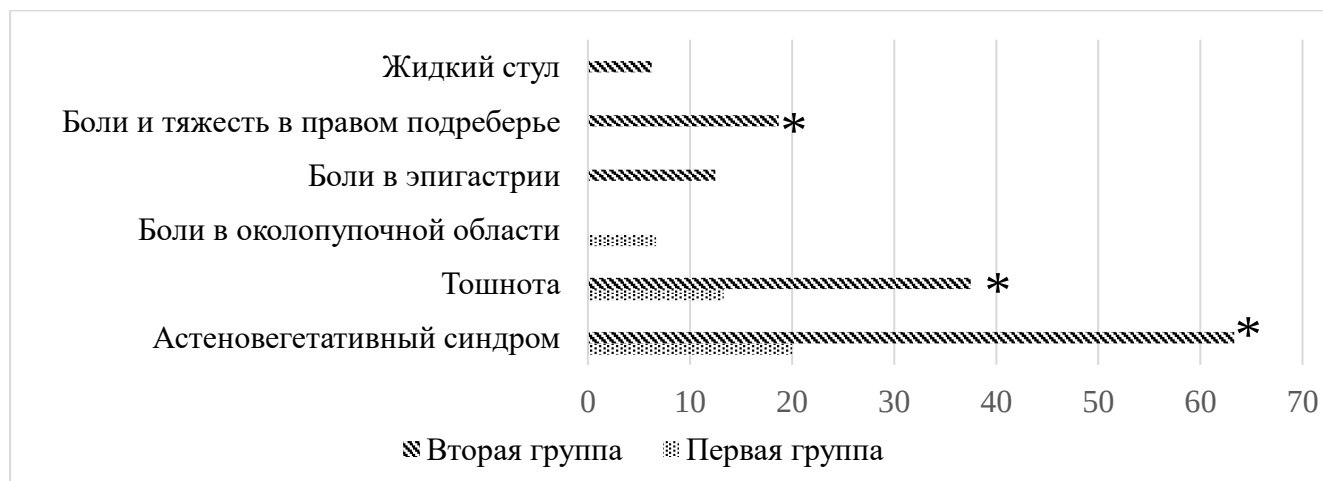


Рисунок 18 – Резидуальные явления у пациентов с хроническим описторхозом после лечения альбендазолом и празиквантелем, * $p < 0,05$ уровень достоверности различий между группами

Как видно из рисунка 18, после специфического лечения во второй группе астеновегетативный синдром встречался чаще (63,3 %) ($p < 0,05$) в сопоставлении с первой группой (20,0 %). Диспепсические явления в виде тошноты наиболее часто встречались во второй группе (37,5 %) ($p < 0,05$) в сравнении с первой группой (13,3 %). У части пациентов I группы фиксировались боли в околопупочной области (6,7 %), а у II группы жидкий стул (6,2 %) и боли в эпигастрии (12,5 %). Также 18,7 % ($p < 0,05$) пациентов, принимавших празиквантель, отмечали боли и тяжесть в правом подреберье.

Сразу после лечения в обеих группах проведён качественный анализ определения яиц в кале и дуоденальном содержимом. Наличия яиц *Opisthorchis felineus* не было зафиксировано как у пациентов, лечившихся альбендазолом, так и в группе, принимавшей празиквантель.

Исследуемые группы проходили диспансерное наблюдение через 4 и 12 месяцев. В раннем восстановительном периоде пациенты принимали гепатопротекторы, ферменты и желчегонные препараты.

В I группе у пациентов через 4 месяца диспансерного наблюдения сохранялась клиническая симптоматика в виде: общей слабости (20,0 %), головокружения (16,6 %), тошноты (16,6 %) и изжоги (3,3 %). В биохимическом профиле крови у 10,0 % пациентов наблюдалось повышение АЛТ. Между тем, у 6,6 % больных отмечалось увеличение левой доли печени (рисунок 19).

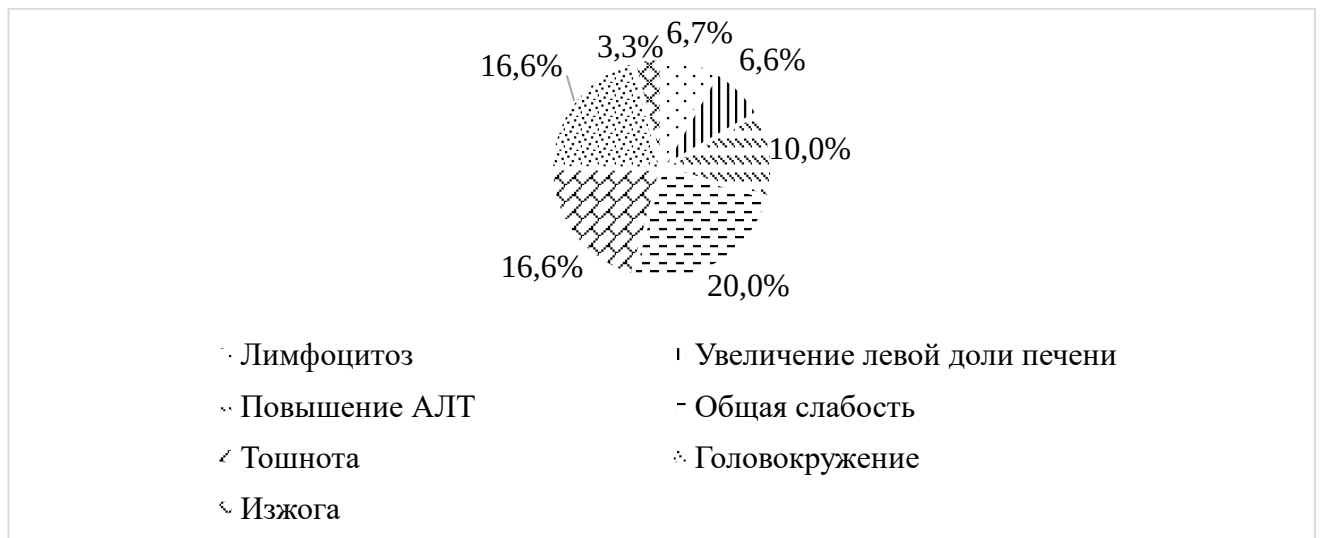


Рисунок 19 – Резидуальные явления у пациентов с хроническим описторхозом через 4 месяца после лечения альбендазолом

Во II группе у пациентов наиболее значимыми резидуальными явлениями были: общая слабость (31,2 %), изжога (18,7 %), тяжесть в правом подреберье (15,6 %). В периферической крови регистрировались: моноцитоз (9,3 %) и эозинофилия (6,2 %) случаев. В биохимическом анализе крови фиксировалось повышение ГГТП (9,3 %). При УЗИ органов брюшной полости обнаруживалось

увеличение правой доли печени (6,2 %) и головки поджелудочной железы (ПЖ) (3,1 %) (рисунок 20).



Рисунок 19 – Резидуальные явления у пациентов с хроническим описторхозом через 4 месяца после лечения празиквантелом

Через 12 месяцев диспансерного наблюдения в I группе сохранялись резидуальные явления в виде: общей слабости и тяжести в правом подреберье (6,7%), а также изжоги (10,0 %). В гемограмме и биохимическом анализе крови отклонений от нормы зафиксировано не было. При проведении УЗИ органов брюшной полости были обнаружены диффузные изменения печени (в 10,0% случаев) и поджелудочной железы (в 3,3% случаев).

Во II группе у пациентов в клинической картине оставались общая слабость (31,2 %) ($p < 0,05$), а также в результате нарушения диеты вздутие живота (12,5%) и боли в эпигастральной области (6,2 %). В периферической крови показатели фиксировались в пределах референтных значений. У 6,2 % больных в биохимическом анализе крови наблюдалось увеличение АСТ. При УЗИ органов брюшной полости были зарегистрированы диффузные изменения печени (в 18,7% случаев) и поджелудочной железы (в 15,6% случаев, $p < 0,05$). В первой группе после трёхкратной копроовоскопии с интервалом в 7 дней, а также

однократной билиовоскопии яйца *Opisthorchis felinus* выявлены не были, во второй группе сохранялась положительная копроовоскопия у 12,5 % пациентов (рисунок 21).

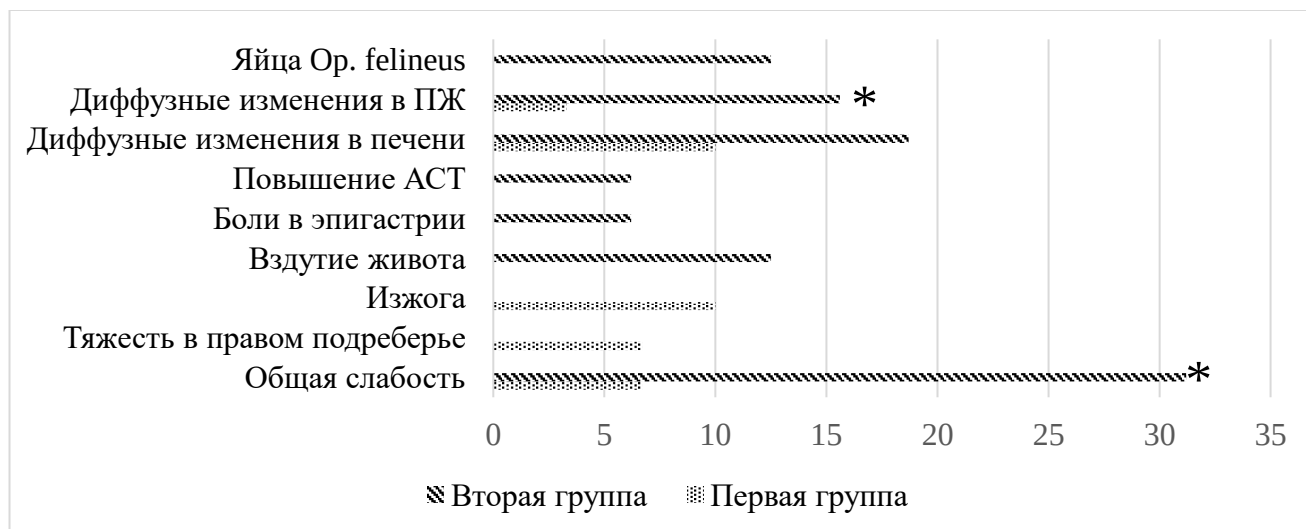


Рисунок 21 – Отдалённые резидуальные явления у пациентов, лечившихся альбендазолом и празиквантелем, * $p < 0,05$ уровень достоверности различий между группами

Таким образом, клинический эффект альбендазола 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.

Таблица 19 – Иммунологическая картина у больных хронической формой описторхоза (до и после антипаразитарного лечения)

Показатель, $\times 10^9/\text{л}$	До лечения, $M \pm \sigma$		После лечения, $M \pm \sigma$		Здоровые люди, $M \pm \sigma$ (n=20)
	I группа: альбендазол (n=30)	II группа: празиквантель (n=32)	I группа: альбендазол (n=30)	II группа: празиквантель (n=32)	
Лейкоциты	7,44 $\pm$ 0,53	7,40 $\pm$ 0,46	7,39 $\pm$ 0,49	7,46 $\pm$ 0,57	7,50 $\pm$ 0,54
Лимфоциты	2,22 $\pm$ 0,26	2,35 $\pm$ 0,34	2,29 $\pm$ 0,24	2,19 $\pm$ 0,33	2,41 $\pm$ 0,23
Моноциты	0,54 $\pm$ 0,07	0,56 $\pm$ 0,08	0,45 $\pm$ 0,09	0,54 $\pm$ 0,07	0,58 $\pm$ 0,04
Гранулоциты	4,46 $\pm$ 1,23	4,23 $\pm$ 1,21	4,33 $\pm$ 1,25	4,31 $\pm$ 1,18	4,21 $\pm$ 0,98
Эозинофилы	0,22 $\pm$ 0,03	0,30 $\pm$ 0,06	0,32 $\pm$ 0,04	0,42 $\pm$ 0,07 $\uparrow^{*1/*2}$	0,29 $\pm$ 0,02
Ig M, г/л	1,81 $\pm$ 0,57 $\uparrow^{*1}$	1,77 $\pm$ 0,59 $\uparrow^{*1}$	1,25 $\pm$ 0,09	1,82 $\pm$ 0,11 $\uparrow^{*1/*2}$	1,24 $\pm$ 0,09
Ig G, г/л	14,8 $\pm$ 1,65 $\uparrow^{*1}$	15,1 $\pm$ 1,61 $\uparrow^{*1}$	13,5 $\pm$ 1,69	16,1 $\pm$ 1,77 $\uparrow^{*1}$	12,9 $\pm$ 1,02
Ig E общ., МЕ/мл	69,1 $\pm$ 3,34	75,4 $\pm$ 3,39	72,8 $\pm$ 3,88	70,5 $\pm$ 3,71	73,2 $\pm$ 3,94
ЦИК, Ед.	95,7 $\pm$ 3,99 $\uparrow^{*1}$	91,4 $\pm$ 3,17 $\uparrow^{*1}$	82,1 $\pm$ 2,98 $\uparrow^{*1}$	102,4 $\pm$ 4,27 $\uparrow^{*1/*2}$	54,2 $\pm$ 3,11
(CD19+)	0,21 $\pm$ 0,04	0,24 $\pm$ 0,05	0,22 $\pm$ 0,03	0,17 $\pm$ 0,04 $\downarrow^{*1}$	0,27 $\pm$ 0,02
(CD3+)	1,26 $\pm$ 0,05	1,22 $\pm$ 0,05	1,27 $\pm$ 0,07	1,28 $\pm$ 0,06	1,24 $\pm$ 0,13
(CD4+)	0,58 $\pm$ 0,05	0,59 $\pm$ 0,06	0,65 $\pm$ 0,04	0,51 $\pm$ 0,03 $\downarrow^{*1}$	0,76 $\pm$ 0,19
(CD8+)	0,51 $\pm$ 0,02 $\downarrow^{*1}$	0,49 $\pm$ 0,02 $\downarrow^{*1}$	0,55 $\pm$ 0,03	0,53 $\pm$ 0,03 $\downarrow^{*1}$	0,59 $\pm$ 0,11
ИРИ	1,13 $\pm$ 0,19 $\downarrow^{*1}$	1,20 $\pm$ 0,21 $\downarrow^{*1}$	1,18 $\pm$ 0,19 $\downarrow^{*1}$	0,96 $\pm$ 0,16 $\downarrow^{*1/*2}$	1,46 $\pm$ 0,65
НК-клетки	0,30 $\pm$ 0,02	0,32 $\pm$ 0,02	0,31 $\pm$ 0,03	0,36 $\pm$ 0,07 $\uparrow^{*1}$	0,28 $\pm$ 0,04
НСТ стим., %	18,7 $\pm$ 2,21 $\downarrow^{*1}$	15,1 $\pm$ 2,04 $\downarrow^{*1}$	22,7 $\pm$ 2,43 $\downarrow^{*1}$	14,2 $\pm$ 2,31 $\downarrow^{*1/*2}$	28,1 $\pm$ 2,78
БАЛ, %	56,5 $\pm$ 3,24 $\uparrow^{*1}$	54,1 $\pm$ 3,14 $\uparrow^{*1}$	48,1 $\pm$ 3,41	59,3 $\pm$ 4,03 $\uparrow^{*1/*2}$	46,7 $\pm$ 3,34
ПАМ, %	70,4 $\pm$ 2,81 $\uparrow^{*1}$	67,2 $\pm$ 2,33 $\uparrow^{*1}$	62,1 $\pm$ 2,98	69,7 $\pm$ 4,11 $\uparrow^{*1}$	57,4 $\pm$ 3,97
ПАН, %	85,5 $\pm$ 3,15	87,2 $\pm$ 3,65	87,5 $\pm$ 4,02	81,4 $\pm$ 4,44	83,1 $\pm$ 4,59

Примечание - $*^1$ уровень достоверности различий с группой здоровых лиц; $*^2$ $p < 0,05$ уровень достоверности различий между показателями первой и второй групп после антипаразитарного лечения

Как видно из таблицы 19, стартовые иммунологические показатели двух групп были сопоставимы.

На фоне приема альбендазола показатели гуморального звена иммунитета не отличались 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 ($22,7 \pm 2,43$ в сравнении с группой здоровых добровольцев $p = 0,016$).

В гемограмме во второй группе у больных после лечения празиквантелом отмечалась эозинофилия ($0,42 \pm 0,07$) ($p = 0,023$) в сравнении с первой группой ($p = 0,032$). Остальные показатели гемограммы в группах 1 и 2 после лечения фиксировались в пределах контрольных значений. Во второй группе после приёма празиквантеля сохранялся повышенный Ig M ($1,82 \pm 0,11$) ($p = 0,044$), Ig G ($16,1 \pm 1,77$) ($p = 0,021$) и высокий уровень ЦИК ($102,4 \pm 4,27$) ($p = 0,022$) в сопоставлении с первой группой. В клеточном звене иммунитета наблюдалась лимфопения за счет CD 4⁺-, CD 8⁺-клеток после специфической терапии в сопоставлении с показателями здоровых лиц ($p \leq 0,05$). В фагоцитарном звене иммунитета наименьший уровень НСТ-теста выявлялся во второй группе до ($15,1 \pm 2,04$) ($p = 0,027$) и после ($14,2 \pm 2,31$) ($p = 0,047$) лечения празиквантелом в сопоставлении с показателями первой группы.

После приёма антипаразитарных препаратов в гемограмме в обеих группах не выявлялось значительных изменений от нормы за исключением эозинофилов, которые увеличивались во второй группе в 1,5 раза. Также во второй группе после лечения регистрировалось повышение уровней Ig M в 1,5 раза, Ig G в 1,3 раза, а в первой группе эти показатели не выходили за пределы нормальных значений. Между тем, в обеих группах после лечения отмечалось повышение концентрации ЦИК: в первой – в 1,5 раза, а во второй – в 2 раза, при этом значения CD 19⁺-лимфоцитов снижались: в первой группе – в 1,2 раза, а во второй – в 1,6 раза. Стоит отметить, что одинаково низкие уровни CD 4⁺-лимфоцитов и ИРИ зарегистрированы в обеих группах: в первой – в 1,2 раза, а во второй – в 1,5 раза. Следует подчеркнуть, что после лечения празиквантелом фиксировалось равное

увеличение концентрации НК-клеток и БАЛ (в 1,3 раза), при этом уровень НСТ-теста снижался в 2 раза, а показатели ПАМ и ПАН в обеих группах устанавливались в пределах референтных значений (рисунок 22).

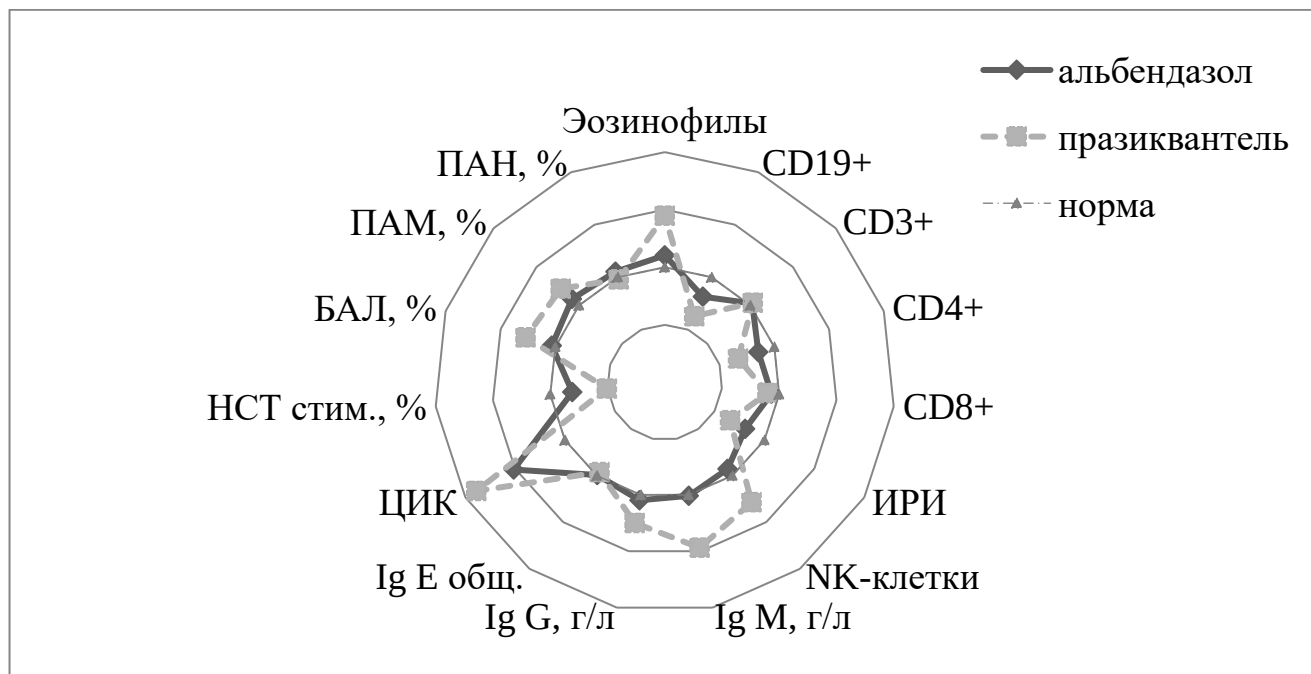


Рисунок 22 – Иммунологическая картина у больных с хронической формой описторхоза (после лечения от паразитов)

Также у больных хроническим описторхозом проведено сравнительное исследование уровня провоспалительных (ФНО- α , ИФН- γ , ИЛ-2) и противовоспалительного (ИЛ-4) цитокинов в зависимости от принимаемых препаратов после антипаразитарного лечения (таблица 20).

На фоне применения альбендазола уровни ФНО- α , ИЛ-2 были ниже, чем во второй группе ($p \leq 0,04$). Между тем, концентрация ИФН- γ и ИЛ-4 в группах 1 и 2 как до, так и после антипаразитарного лечения не превышала контрольных значений.

Стартовые показатели ФРЭС в обеих группах были повышены в сравнении со здоровыми людьми ($171,7 \pm 11,5$) ($p = 0,026$). Наблюдение в динамике показало, что после приёма альбендазола уровень ФРЭС нормализовался, во второй группе превышал нормативные данные ($218,6 \pm 13,5$ против $171,7 \pm 11,5$, $p = 0,02$ соответственно).

Таблица 20 – Показатели цитокинов у больных хроническим описторхозом до и после антипаразитарного лечения

Показатель, пг/мл	До лечения, М±σ		После лечения, М±σ		Здоровые люди, М±σ (n=20)
	I группа: альбендазол (n=30)	II группа: празиквантель (n=32)	I группа: альбендазол (n=30)	II группа: празиквантель (n=32)	
ФРЭС	265,4±15,1↑ ^{*1}	278,3±17,9↑ ^{*1}	182,3±11,9	218,6±13,5↑ ^{*1/*2}	171,7±11,5
ФНО-α	5,85±0,88↑ ^{*1}	5,05±0,32↑ ^{*1}	3,66±0,61	5,32±0,71↑ ^{*1/*2}	3,14±0,65
ИФН-γ	10,7±2,14	12,1±1,18	9,32±1,09	11,2±1,41	9,87±1,14
ИЛ-2	15,3±2,21↑ ^{*1}	17,6±2,52↑ ^{*1}	7,12±0,82	13,2±2,39↑ ^{*1/*2}	6,34±0,76
ИЛ-4	2,11±0,23	2,37±0,33	2,01±0,41	2,28±0,59	1,46±0,12

Примечание - ^{*1} p<0,05 уровень достоверности различий с группой здоровых лиц; ^{*2} p<0,05 уровень достоверности различий между показателями первой и второй группы после антипаразитарного лечения

В результате проведённого сравнительного анализа цитокинового статуса у больных хроническим описторхозом после антипаразитарного лечения отмечались следующие различия: во второй группе зафиксировано увеличение уровней ФРЭС в 1,3 раза, ФНО- α в 1,7 раза, ИЛ-2 в 2 раза. Следует подчеркнуть, что идентичные показатели у пациентов после лечения альбендазолом не выходили за границы референтных значений. Повышение концентрации ИЛ-4 наблюдалось в обеих группах: в первой – в 1,4 раза, во второй – в 1,6 раза. Показатели ИФН- γ в обеих группах после специфического лечения отмечались в границах стандартных значений (рисунок 23).



Рисунок 23 – Относительные показатели цитокинов у больных хроническим описторхозом после антипаразитарного лечения (по отношению к норме), * $p < 0,05$

Регуляцию взаимодействия между врожденными механизмами защиты и адаптивным иммунитетом осуществляют цитокины. У пациентов, получивших альбендазол, выявлена содружественная реакция между натуральными киллерами и CD 8+клетками, и ИЛ-2 ($r = +0,6$; $p = 0,03$), CD 4+ и ИЛ-2 ($r = +0,7$; $p = 0,035$), ПАМ и ЦИК ($r = +0,5$; $p = 0,03$). Можно предположить, что на фоне цитокин-опосредованной клеточной реакции и не измененной поглотительной способности моноцитов происходит нормализация иммунной картины у больных с хронической формой описторхоза.

Проведённый корреляционный анализ показал, что у больных хронической описторхозной инвазией после приёма празиквантеля повышенный уровень ФРЭС был ассоциирован с эозинофилией ($r = +0,7$; $p = 0,03$) и

гипергаммаглобулинемией Ig G ($r=+0,4$; $p=0,045$), выявлена положительная корреляционная связь между ИЛ-2 и ЦИК ($r=+0,7$; $p=0,021$). Мы предполагаем, что после массивной гибели описторхисов повышенная антигенная нагрузка способствовала дискоординации иммунного ответа – происходила активация Т-хелперов, что в дальнейшем приводило к усиленной выработке ИЛ-2 и мощной стимуляции образования ЦИКов. Они в итоге оседали на эндотелии и приводили к его повреждению. Это происходило на фоне уменьшенной активности фагоцитов (показатели $r=-0,6$; $p=0,04$). Мы предполагаем, что происходила гиперсекреция эозинофильных гранулоцитов, с выделением ряда биологических активных веществ, которые, возможно, активировали синтез ФРЭС с последующим развитием устойчивых структурных, а также функциональных изменений в эндотелии сосудов (рисунок 24).

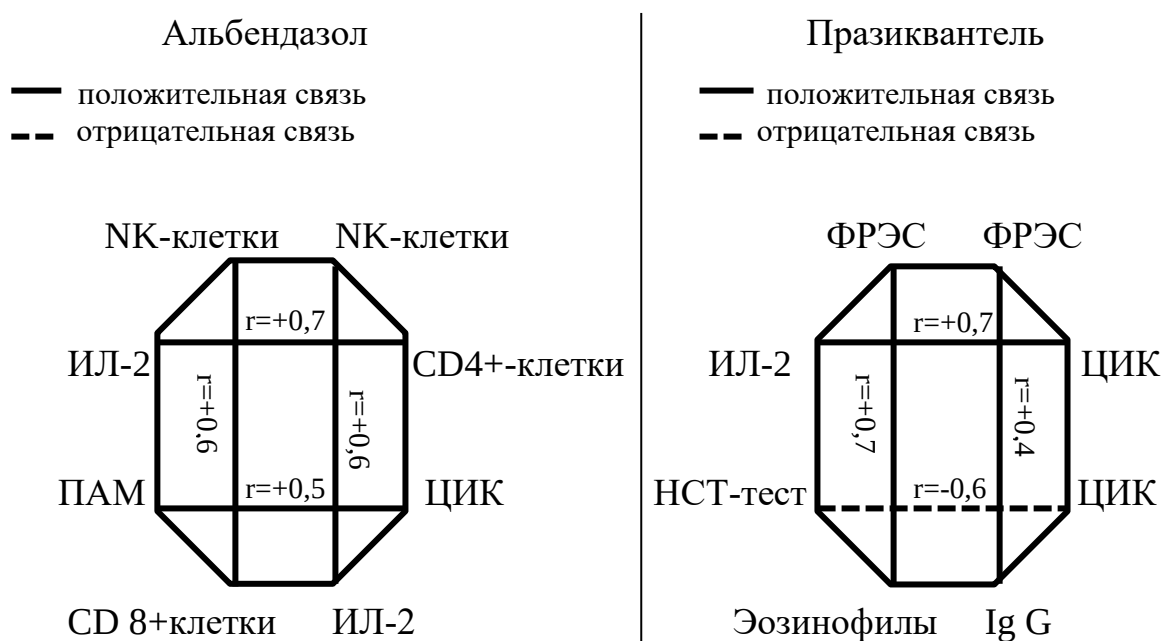


Рисунок 24 – Корреляционные связи между цитокинами и иммунной картиной у больных с хронической формой описторхоза (после лечения от паразитов)

Приведём несколько примеров лечения хронического описторхоза альбендазолом и празиквантелем с оценкой их клинико-лабораторной эффективности.

Пациент В., возраст 42 года, рыбак, поступил в клинику с жалобами на: давящие боли под ребрами с правой стороны, распространением в правую лопатку. Также непереносимость особо жирной пищи, горечь во рту и изжогу, беспокоящие на протяжении последнего года. Самостоятельно принимал ферменты и спазмолитики (без должного эффекта). Из эпидемиологического анамнеза известно, что на протяжении более 5 лет употреблял в пищу вяленую рыбу карповых пород. Методом толстого мазка по Като-Миури из кала выделены 6 яиц *Opisthorchis felinus*. Выставлен клинический диагноз: Описторхоз, хроническая стадия: холангиохолецистит. Проведено комплексное обследование и лечение. Лабораторные данные при поступлении: в гемограмме ($10^9/\text{л}$): лейкоциты – 7,48, лимфоциты – 2,24, моноциты – 0,56, гранулоциты – 4,46, эозинофилы – 0,22. В биохимическом анализе крови отмечалось увеличение АСТ до 45,6 Ед/л. На УЗИ органов брюшной полости выявлялось увеличение толщины правой доли печени до 148 мм, общего желчного протока до 6,5 мм, неомогенное содержимое желчного пузыря. До антипаразитарного лечения в иммунном статусе регистрировались: увеличение Ig M – 1,78 г/л, Ig G – 13,9 г/л, ЦИК – 89,9 Ед., NK-клеток – $0,36 \times 10^9/\text{л}$, ПАМ – 74,1 % на фоне снижения CD 4+-лимфоцитов – $0,52 \times 10^9/\text{л}$, CD8+-лимфоцитов – $0,45 \times 10^9/\text{л}$, ИРИ – 1,15, НСТ стим. – 18,2 %. При исследовании цитокинов отмечалось увеличение концентрации ФРЭС – 254,3 пг/мл, ИЛ-2 – 16,3 пг/мл и ФНО- α – 6,14 пг/мл. В лечении назначался саноксал в дозировке 400 мг 2 раза в сутки вместе с едой на протяжении полной недели. После специфического лечения в периферической крови и биохимическом анализе все показатели фиксировались в пределах референтных значений, при этом в иммунном статусе наблюдалось: повышение ЦИК – 74,2 Ед., БАЛ – 56,1 % и ПАМ – 66,2 % на фоне снижения ИРИ – 1,19 и НСТ стим. – 21,2 %, а уровни ФРЭС (175,1 пг/мл), ИЛ-2 (7,11 пг/мл) и ФНО- α (4,36 пг/мл) не выходили за границы контрольных значений. При исследовании кала и дуоденального содержимого яйца описторхисов не выявлялись. У пациента остались ранние резидуальные явления в виде общей слабости. Критериями дегельминтизации

явились через 4 и 12 месяцев отрицательные результаты трёхкратной копроовоскопии и однократной билиовоскопии.

Больной К., возраст 44 года, поступил в клинику с жалобами на: чувство распирания в верхней половине живота, отрыжку, изжогу, тошноту и потерю аппетита. Симптомы беспокоили пациента в течение двух лет. Обращался в поликлинику, где выставлен диагноз: Хронический гастрит, обострение. Принимал ингибиторы протонной помпы, ферменты, прокинетики, отмечал кратковременное улучшение. Из эпидемиологического анамнеза удалось выяснить, что на протяжении более 10 лет в пищевой рацион входила рыба карповых пород, которая проходила недостаточную термическую обработку: язь, вобла, лещ, карась. Методом толстого мазка по Като-Миури из кала выделены 8 яиц *Opisthorchis felinus*. Выставлен клинический диагноз: Описторхоз, хроническая стадия: гастродуоденит. Проведено комплексное обследование и лечение. Лабораторные данные при поступлении: в гемограмме ($10^9/\text{л}$): лейкоциты – 7,29, лимфоциты – 2,15, моноциты – 0,41, гранулоциты – 4,47, эозинофилы – 0,26. В биохимическом анализе крови отмечалось увеличение АЛТ до 47,7 Ед/л и АСТ до 50,2 Ед/л. На УЗИ органов брюшной полости выявлялась повышенная эхогенность печени. ЭФГДС показала отёчную и гиперемированную слизистую тела желудка и луковицы двенадцатиперстной кишки. До антипаразитарного лечения в иммунном статусе регистрировались: увеличение уровня Ig M – 1,69 г/л, Ig G – 16,5 г/л, ЦИК – 92,1 Ед., БАЛ – 58,1 % и ПАМ – 72,1%, на фоне снижения CD 4+-лимфоцитов – $0,51 \times 10^9/\text{л}$, CD 8+-лимфоцитов – $0,47 \times 10^9/\text{л}$, ИРИ – 1,08. При исследовании цитокинов отмечалось увеличение концентрации ФРЭС – 286,3 пг/мл, ИЛ-2 – 15,9 пг/мл и ФНО- α – 7,11 пг/мл. В лечении назначался празиквантель сразу после еды в дозе 65 мг/кг в три приёма каждые 4 часа в течение 1 дня. После специфического лечения в гемограмме регистрировалась эозинофилия – $0,36 \times 10^9/\text{л}$, а в биохимическом анализе крови сохранялось увеличение АЛТ – 55,1 Ед/л. В иммунном статусе после терапии празиквантелом фиксировалось: увеличение Ig M – 1,83 г/л, Ig G – 17,3 г/л, ЦИК – 97,2 Ед., БАЛ – 69,3 % и ПАМ – 75,9 %, на фоне снижения CD 4+-

лимфоцитов – $0,53 \times 10^9/\text{л}$, CD 8+-лимфоцитов – $0,48 \times 10^9/\text{л}$, ИРИ – 1,10 и НСТ стим. – 16,2 %. При исследовании кала и дуоденального содержимого яйца описторхисов не выявлялись. У пациента остались ранние резидуальные явления в виде общей слабости, тошноты и тяжести в правом подреберье. При выписке больному рекомендована консультация кардиолога с коррекцией холестеринового обмена. Критериями дегельминтизации явились через 4 и 12 месяцев отрицательные результаты трёхкратной копроовоскопии и однократной билиовоскопии.

Вышеприведённые примеры показывают высокую терапевтическую эффективность альбендазола в лечении описторхозной инвазии.

Таким образом, клинический эффект альбендазола 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 ($22,7 \pm 2,43$, $p=0,016$) по сравнению с больными, принимавших празиквантель, где после дегельминтизации отмечалась повышенная выработка антител на фоне лимфопении за счет CD 4+-, CD 8+-клеток и эозинофилия ($p \leq 0,04$).

Наблюдение в динамике показало, что после приема альбендазола уровень ФРЭС нормализовался, во второй группе превышал нормативные данные ($218,6 \pm 13,5$ против $171,7 \pm 11,5$, $p=0,02$, соответственно), возможно это объясняется повышенным содержанием ФНО- α , ИЛ-2 и наличием положительных корреляционных связей между: ФРЭС и эозинофилами ($r=+0,7$; $p=0,031$), ИЛ-2 и ЦИК ($r=+0,7$; $p=0,021$); ФРЭС и Ig G ($r=+0,4$; $p=0,045$) у больных, принимавших празиквантель.

Использование альбендазала обеспечивает формирование полноценного фагоцитарного и клеточно-опосредованного ответа на антигенное воздействие. Это приводит к нормализации иммунной картины у пациентов с хронической формой описторхоза.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Цель настоящего исследования: установить клинико-иммунологические особенности и совершенствовать противопаразитарную терапию хронического описторхоза.

Для достижения поставленных целей мы обследовали 275 пациентов с хронической формой описторхоза с разной длительностью заболевания. Группа 1 была сформирована из 34 человек, болеющих до года; группа 2 состояла из 45 пациентов, болеющих 1-5 лет. В группу 3 вошли 196 пациентов со сроком заболевания от 5 лет. Средний возраст больных составлял $43,9 \pm 1,87$ лет.

Учитывая эпидемиологические критерии диагностики М.И. Беляевой (2015) [10], удалось выяснить, что все 275 пациентов употребляли в пищу рыбу карповых пород, в свою очередь, преимущественно выловленную из водоёмов Свердловской области. У 14,2 % ($p=0,031$) больных с инвазией более 5 лет в пищевой рацион входила рыба, привезённая из водоёмов Тюменской области и ХМАО в сравнении с инвазией до 1 года (5,9 %) ($p=0,065$).

Этиологически диагноз «хроническая форма описторхоза» был подтверждён после выявления яиц описторхисов в отобранных биоматериалах во всех случаях.

Наиболее высокую интенсивность инвазии отмечали в группе с продолжительностью заболевания более 5 лет ($p=0,034$ в сравнении с длительностью инвазии от 1 года до 5 лет) (рисунок 25).

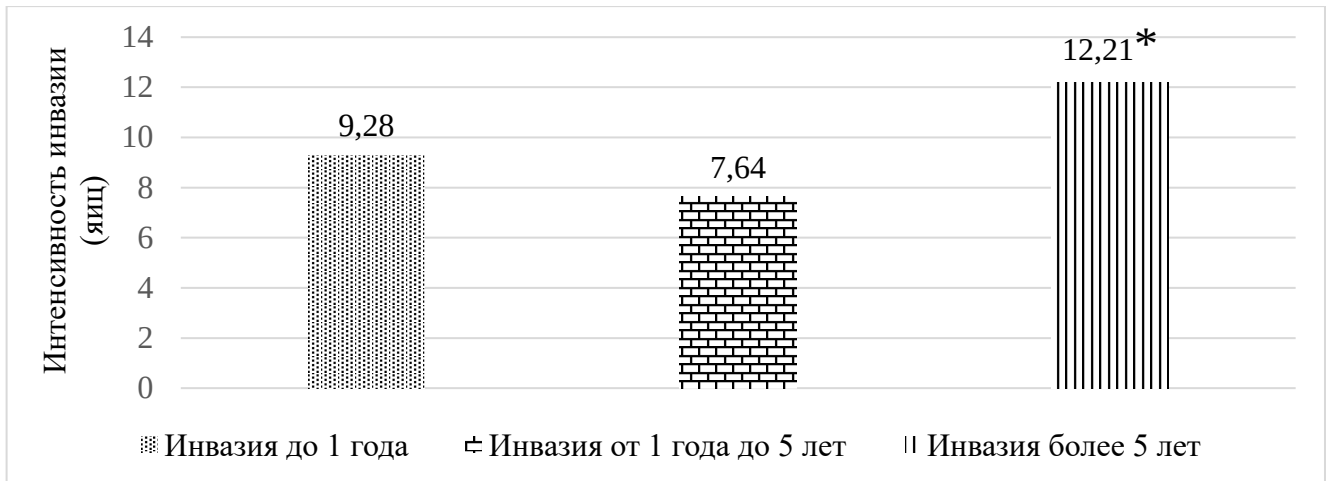


Рисунок 25 – Интенсивность инвазии *Opisthorchis felinus* в зависимости от продолжительности течения хронического описторхоза, * $p < 0,05$ уровень достоверности различий при сравнении второй группы с третьей группой

Исследование клинической картины хронического описторхоза у больных в зависимости от длительности инвазии показало, что отличительной особенностью инвазии до 1 года являлось преобладание субклинической формы ($p=0,034$), аллергического кожного синдрома в виде экзематозной сыпи ($p=0,022$), псориатических элементов ($p=0,047$), изжоги ($p=0,027$), а также снижение аппетита и дефицит массы тела ($p=0,024$).

Инвазия от 1 года до 5 лет характеризовалась возникновением сыпи по типу нейродермита ($p=0,029$), а также клиники со стороны желчевыводящей системы и печени, проявляющейся тяжестью в правом подреберье ($p=0,028$).

Длительность заболевания более 5 лет имела следующие отличительные особенности: в клинической симптоматике отмечено доминирование холангиохолестистита ($p=0,027$), панкреатита ($p=0,038$), крапивницы ($p=0,041$), распирания и тяжести в верхней половине живота ($p=0,043$), болезненности в левом подреберье ($p=0,037$), вокруг пупка ($p=0,035$), боли в правом подреберье, иррадиирующей в левую ключицу ($p=0,042$), отрыжки ($p=0,026$), общей слабости ($p=0,041$) и бессонницы ($p=0,033$). К тому же при длительности заражения описторхисами более 5 лет, самыми длительными были рецидивы холангиохолестистита (с показателем $3,08 \pm 1,02$ месяца и $p=0,038$), а также аллергического кожного синдрома (с показателем $2,65 \pm 0,78$ месяца и $p=0,044$).

Общими для всех групп пациентов признаками хронического описторхоза можно назвать: яркий эпидемиологический анамнез, низкая интенсивность инвазии, полиморфизм клинических проявлений в виде поражения билиарной системы и печени, желудочно-кишечного тракта и поджелудочной железы, с более длительными периодами обострений преимущественно у холангиохолецистита и аллергического кожного синдрома.

Развитие специфического иммунного ответа в виде антител класса Ig M к антигенам описторхисов наиболее часто обнаруживалось у больных первой группы (8,8 %) ($p=0,022$) в сравнении с третьей группой (1,5 %) ($p=0,031$). В свою очередь наиболее высокий титр Ig G к антигенам гельминта регистрировался при длительности заражения >5 лет (с показателем $1:565 \pm 20,6$ и $p=0,044$) при сравнении с титром при продолжительности заражения до года (с показателем $1:125 \pm 10,7$ и $p=0,067$). В то же время зафиксирована прямая связь средней силы ($r=+0,4$; $p=0,026$) между ЦИК к антигенам описторхисов и рецидивирующей крапивницей при длительности инвазии более 5 лет. Приведённые данные подтверждают положение о том, что гуморальные компоненты иммунного ответа при таком виде заражения являются, вероятнее всего, специфическими маркёрами. Стоит отметить при этом, что они не обладают защитными свойствами. Это в итоге приводит к длительной активности описторхисов и служит взаимной адаптацией их на долгий срок с организмом хозяина [90].

Наибольшие значения АЛТ и АСТ отмечены при длительности инвазии от 1 года до 5 лет ($p<0,05$ при сопоставлении с первой группой и со здоровыми лицами). 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, достоверное увеличение таких ферментов как АЛТ и АСТ. Тем временем стойкие нарушения в липидном спектре (увеличение общего холестерина, ЛПНП, индекса атерогенности, наличие ассоциативной связи между ними ($r=+0,8$; $p=0,015$)), выявляемые при более длительной инвазии, могут способствовать быстрому нарушению функции эндотелия сосудов (рисунок 26).

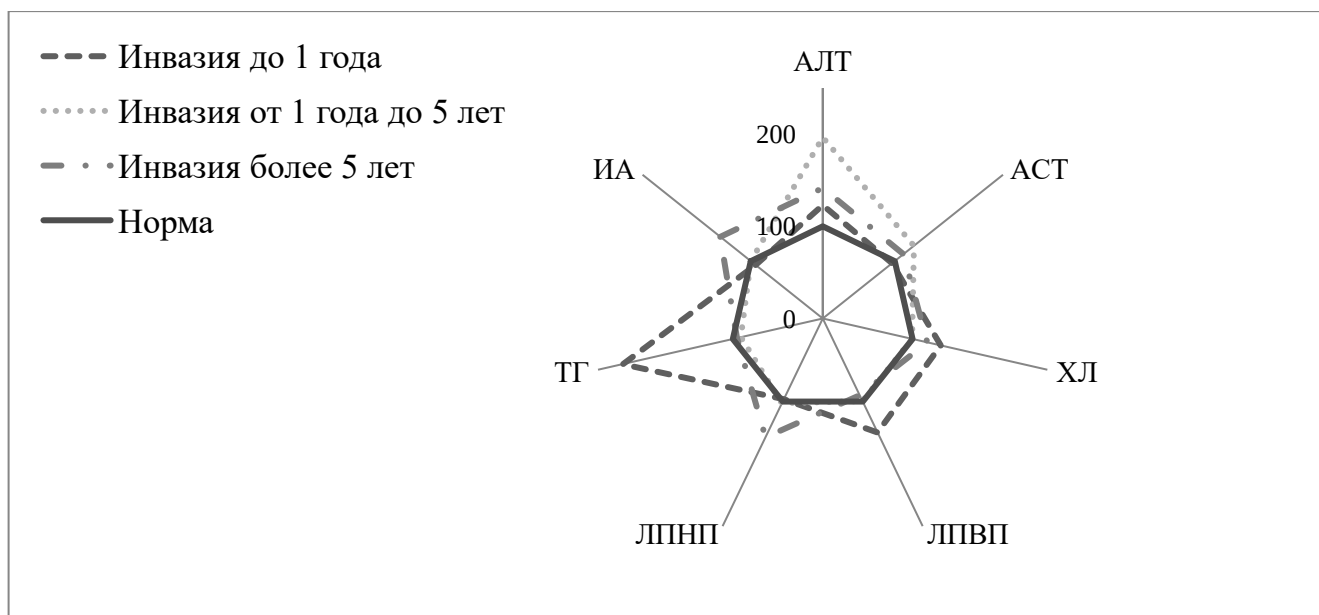


Рисунок 26 – Показатели биохимического анализа крови у пациентов с хронической формой описторхоза (зависимость от срока инвазии)

Ультразвуковая картина при исследовании органов брюшной полости коррелировала с длительностью инвазии: в первой группе зафиксировано только увеличение головки поджелудочной железы ($29,1 \pm 4,03$ мм, $p=0,02$), а в группе с продолжительностью заболевания более 5 лет патологические изменения были выражены наиболее ярко и характеризовались неоднородностью структуры ткани ($33,5$ %, $p=0,04$), повышенной эхогенностью печени ($31,1$ %, $p=0,03$), увеличением размеров хвоста поджелудочной железы у больных (показатель $p=0,02$).

Описторхис в организме хозяина вызывает широкий спектр иммунных реакций [27, 28, 189]. Характерной реакцией на выделение червями антигенов служит появление клеток соединительной ткани. Не исключено, что на фоне воспалительно-пролиферативных изменений и активным размножением гельминта в протоках поджелудочной железы у пациентов с давностью инвазии до 1 года наблюдалось достоверное увеличение головки поджелудочной железы. По всей видимости, длительное хроническое воспаление, являясь динамичным процессом, способствовало наиболее выраженным изменениям билиарной системы, приводящие к увеличению размеров правой доли печени и желчного пузыря, достоверно изменяя их эхографическую картину в сторону ухудшения.

Согласно нашим наблюдениям, частота встречаемости хронического гастродуоденита и длительность его рецидива, а также достоверное увеличение эрозий и язв желудка и двенадцатиперстной кишки наблюдались при инвазии более 1 года. Проведенная эзофагофиброгастродуоденоскопия обнаружила изменения слизистой тела и антрального отдела желудка у 28,5 % пациентов в виде эрозий тела желудка $0,31 \pm 0,07$ (см), язв пилорического отдела желудка $0,45 \pm 0,11$ (см), язв луковицы двенадцатиперстной кишки $0,51 \pm 0,13$ (см) ($p < 0,05$).

Проведенное иммунологическое исследование позволило нам установить особенности иммунной перестройки при хроническом воспалении у больных с описторхозной инвазией. Контрольную группу составили 20 здоровых добровольцев.

Хроническое воспаление на фоне описторхоза характеризовалось изменениями в гемограмме в виде лимфоцитоза ($2,79 \pm 0,83$, $p = 0,047$) и эозинофилии ($0,39 \pm 0,04$, $p = 0,033$), не исключается, что они отражали напряжённый антигельминтный иммунитет. В гуморальном звене иммунитета наблюдалось увеличение уровня Ig G ($14,6 \pm 1,98$, $p = 0,017$), которые, являясь иммуноглобулинами поздней фазы, реализовывали своё действие при контакте с уже со знакомым антигеном. Высокие значения Ig M ($1,78 \pm 0,72$, $p = 0,021$) можно рассматривать как адаптивно-приспособительную реакцию иммунной системы: иммуноглобулины связывались с продуктами жизнедеятельности описторхисов и в последующем способствовали увеличению числа ЦИК ($98,4 \pm 3,62$, $p = 0,016$), которые нейтрализовали и выводили антигены гельминта, а с другой стороны могли повреждать эндотелий, осаждаясь на нем. В клеточном звене депрессия CD 8⁺-лимфоцитов ($0,52 \pm 0,02$, $p = 0,021$), вероятнее всего, объяснялась тем, что паразит запускал процесс миграции Т-лимфоцитов из протоков, вследствие чего они оседали в слизистой оболочке билиарного тракта. Это вызывало иммуновоспалительную реакцию при локальной антигенной стимуляции. Не исключается, что низкие показатели кислородзависимого киллинга (НСТ-тест $15,9 \pm 2,3\%$, $p = 0,048$) связаны с подавлением метаболизма иммунокомпетентных клеток и их биоэнергетических ресурсов токсичными продуктами метаболизма

описторхисов. Можно предположить, что для восполнения иммунорегуляторного резерва требовалась активация взаимозаменяющих механизмов, таких как усиление бактерицидной активности лейкоцитов (БАЛ $53,2 \pm 3,12$ %, $p=0,037$) и поглотительной активности моноцитов (ПАМ $68,8 \pm 2,64$ %, $p=0,022$).

Прогресс хронического иммуновоспалительного процесса при заражении описторхисами в зависимости от давности заболевания демонстрировал определенные особенности. В группе с длительностью инвазии до 1 года изменения со стороны иммунной системы характеризовались: лимфоцитозом, увеличением уровня Ig M и ЦИК, а также снижением CD3⁺-лимфоцитов и ИРИ на фоне активации БАЛ ($p<0,05$). Лимфопения за счет CD3⁺-лимфоцитов ($0,97 \pm 0,04$, $p=0,027$) у наших пациентов могла рассматриваться как первый ответ иммунитета на попадание во внутреннюю среду организма патогена. Это служило признаком запуска 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 моноцитозом (с показателем $0,89 \pm 0,06$, $p=0,047$) – клетки, которые отвечают за неспецифический отклик организма, увеличивались. Стоит отметить, что эти клетки также играют ключевую роль в развитии воспаления и защите организма от паразитов. В гуморальном звене выявлялось повышение уровней Ig M ($1,66 \pm 0,43$, $p=0,038$) и ЦИК ($78,4 \pm 1,96$, $p=0,033$) и увеличенная продукция Ig G ($18,4 \pm 1,76$, $p=0,029$), которые говорили о вторичном иммунном ответе. Дисбаланс показателей клеточного звена иммунитета в сопровождении с понижением CD8⁺-лимфоцитов (с показателем $0,45 \pm 0,03$, $p=0,042$), увеличением NK-клеток ($0,49 \pm 0,03$, $p=0,041$), а также синергизм с Т-хелперами ($r=0,79$, $p=0,032$) и CD3⁺-лимфоцитами ($r=+0,7$, $p=0,029$), по всей видимости, говорил о компенсаторной реакции Т-клеток при продолжительной антигенной стимуляции описторхисами. Из нехарактерных механизмов защиты наблюдалось снижение НСТ-теста ($12,7 \pm 1,01$, $p=0,033$), восполняемое увеличением ПАМ ($82,4 \pm 2,81$, $p=0,047$).

В группе с инвазией более 5 лет иммунные механизмы характеризовались: лимфоцитозом, эозинофилией, ростом уровня Ig M и Ig G, Т-лимфопенией, снижением НСТ-теста и ИРИ на фоне повышения НК-клеток и ПАМ ($p < 0,05$). Возможно, эозинофилия ($0,34 \pm 0,03$, $p = 0,046$) являлась компенсаторным механизмом, когда гуморальные факторы защиты не справлялись с антигенной нагрузкой. Длительный хронический аллергический процесс сопровождался увеличением численности Т-хелперов ($r = +0,7$, $p = 0,025$), а также Т-цитотоксических лимфоцитов ($r = +0,8$, $p = 0,037$), что не исключало развития гиперчувствительности замедленного формата.

Одинаковыми чертами иммунной перестройки при любой продолжительности заражения стали:

1. лимфоцитоз;
2. моноцитоз;
3. эозинофилия;
4. высокий уровень Ig M, Ig G и ЦИК на фоне снижения CD3+-клеток, ИРИ и НСТ-теста;
5. увеличение БАЛ и ПАМ.

Из этого можно сделать предположение, что при хронической форме заражения описторхисами напряжённость характерных звеньев иммунитета у пациентов с определенной долей вероятности зависела от продолжительности заболевания и эозинофильной реакции (рисунок 27).

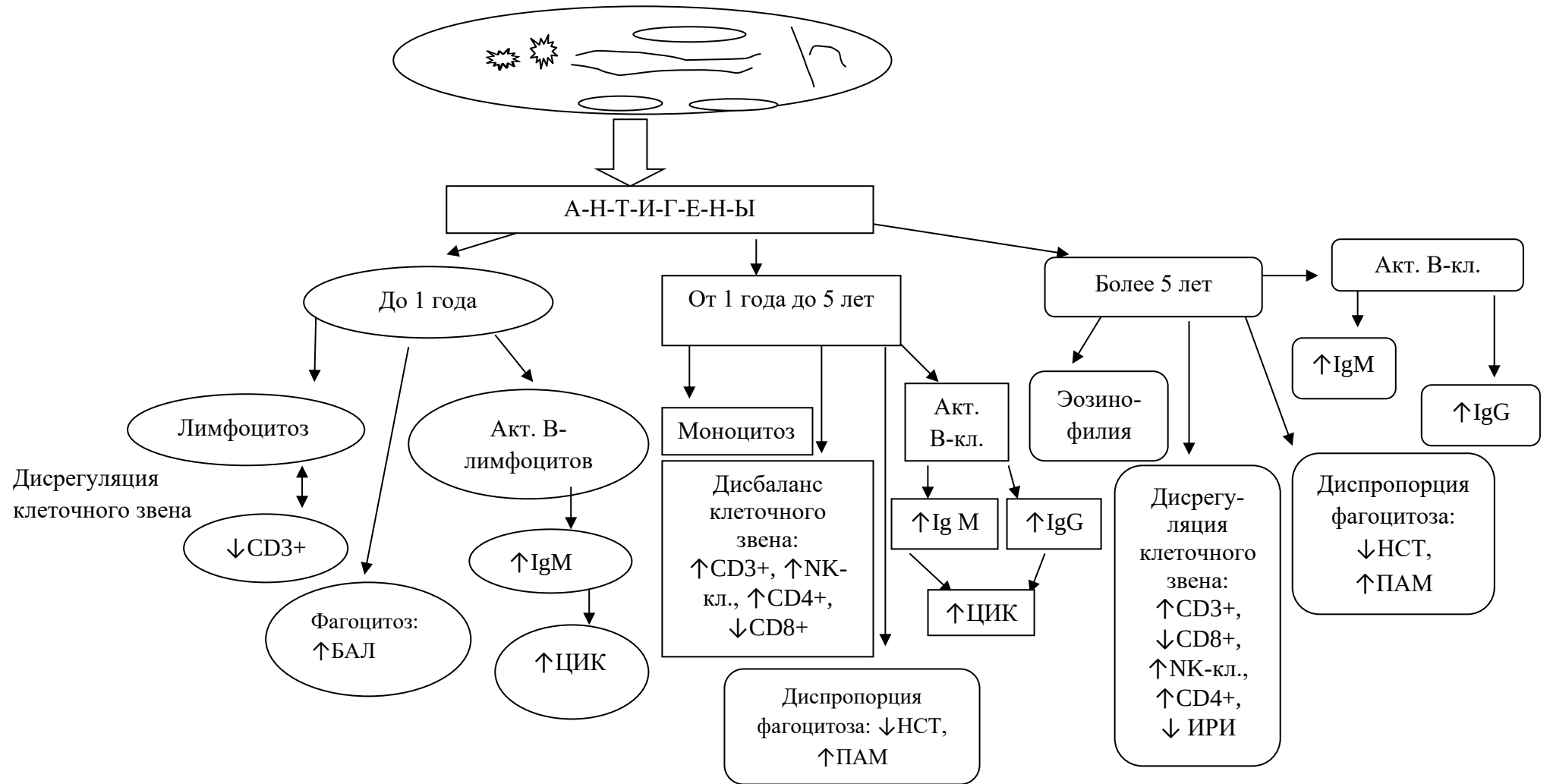


Рисунок 27 – Схема характерного иммунного ответа при хронической форме описторхоза (в зависимости от продолжительности заражения)

Ранние исследования показали, что хроническая форма описторхозного заражения может быть характеризована воспалительно-пролиферативными процессами, которые развиваются на фоне различных причин [44, 49, 53, 75, 92, 110, 144, 152, 165, 181]. С целью уточнения роли цитокинов и факторов роста (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.

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 28).

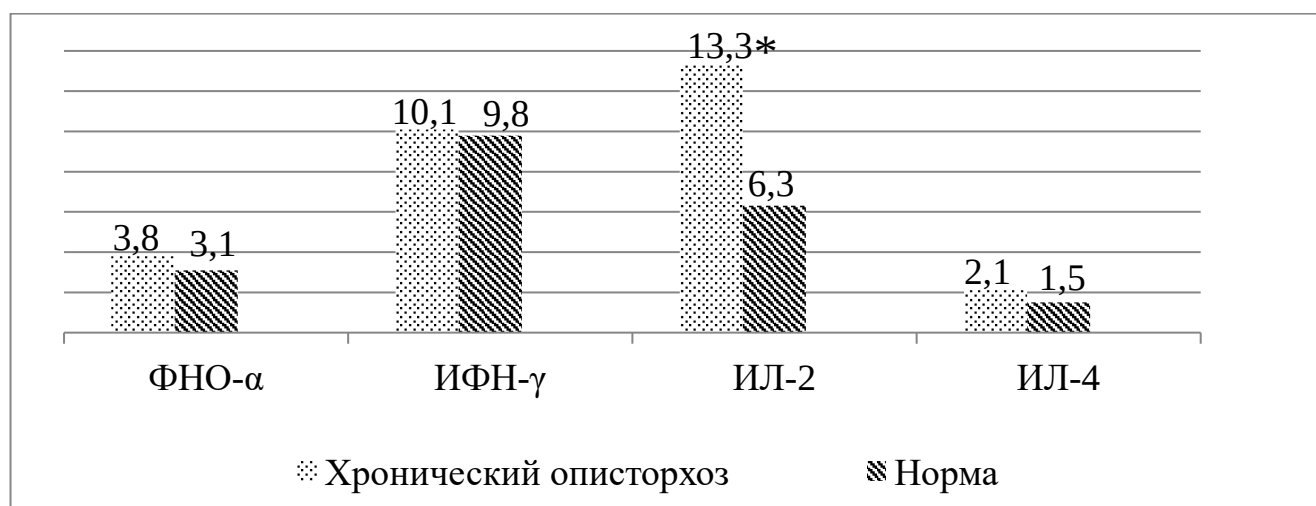


Рисунок 28 – Показатели цитокинов у больных с описторхозной инвазией, * $p < 0,05$

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

Уровень ФРЭС при описторхозной инвазии составил $288,4 \pm 17,4$ пг/мл по сравнению со здоровыми людьми ($171,7 \pm 11,5$) ($p = 0,026$), особенностями иммунной перестройки при описторхозе на фоне повышенного уровня ФРЭС являлись эозинофилия ($p = 0,03$), снижение кислородзависимого киллинга

нейтрофилов ($p=0,01$) и повышение поглотительной активности моноцитов ($p=0,02$) на фоне повышения ЦИК (рисунок 29).

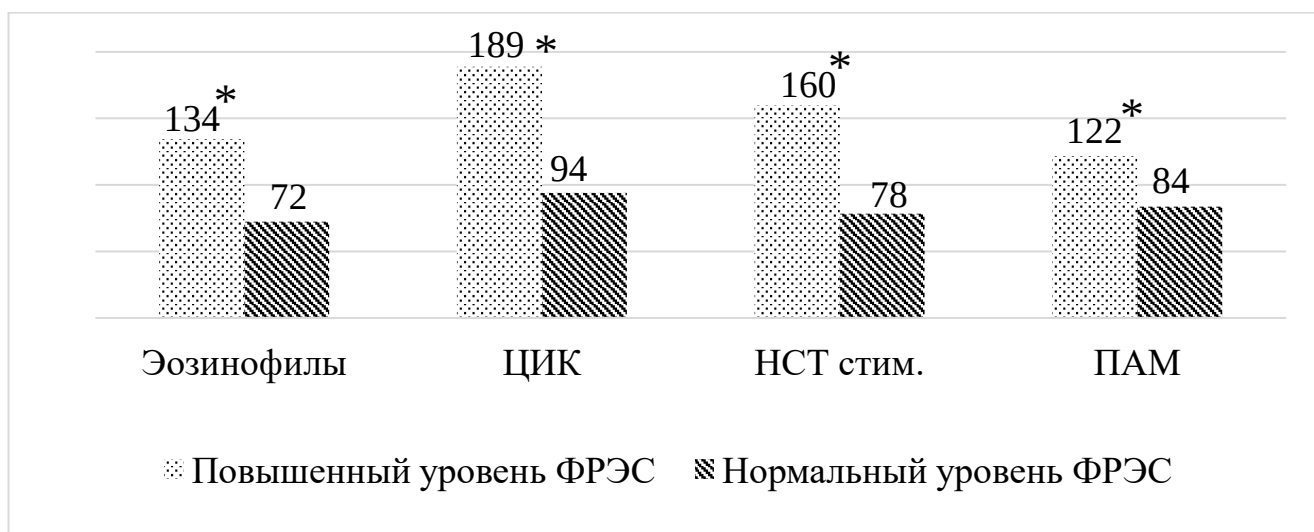


Рисунок 29 – Иммунологические показатели у больных с описторхозной инвазией при повышенном уровне ФРЭС и провоспалительных цитокинов, * $p<0,05$

Выявленные корреляционные связи между ИЛ-2 и эозинофилами ($r=+0,8$; $p=0,017$) подтверждают участие эозинофилов в поддержании воспалительной реакции. Повышение концентрации ФРЭС при описторхозе сопровождалось увеличением уровня ИЛ-2 ($r=+0,8$, $p=0,022$) и высокими значениями ФНО- α ($5,21\pm 0,65$, $p=0,044$) 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 концентрации уровня ФРЭС и CD 4+ ($r=+0,7$; $p=0,025$). Полагаем, что увеличение Т-хелперов, возможно, связано с постоянной антигенной нагрузкой при хроническом воспалении за счет Т-хелперов II типа.

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.

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

Клинический эффект альбендазола 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 ($22,7 \pm 2,43$, $p=0,016$). После дегельминтизации празиквантелом отмечались эозинофилия ($p \leq 0,04$), повышенная выработка антител на фоне лимфопении за счет CD 4⁺-, CD 8⁺-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 $171,7 \pm 11,5$, $p=0,02$, соответственно), возможно, это объясняется повышенным содержанием ФНО- α , ИЛ-2 и наличием положительных корреляционных связей между ФРЭС и эозинофилами ($r=+0,7$; $p=0,031$), ИЛ-2 и ЦИК ($r=+0,7$; $p=0,021$), ФРЭС и Ig G ($r=+0,4$; $p=0,045$) в группе пациентов, лечившихся празиквантелом.

Таким образом, выявлена не только клинико-паразитологическая эффективность препарата альбендазол, но и его иммунологический эффект. Использование альбендазола обеспечивает формирование полноценного фагоцитарного и клеточно-опосредованного ответа на антигенное воздействие. Это в результате приводит к 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 со следующими органными поражениями в виде холангиохолестита, холангиогепатита, панкреатита. Особенностью инвазии более 5 лет являлись частые и продолжительные рецидивы аллергического кожного синдрома ($2,65 \pm 0,78$ мес.; $p=0,044$), эозинофилия и дислипидемия.

2. Иммунный ответ при хроническом описторхозе в зависимости от продолжительности инвазии характеризовался у болеющих до одного года – лимфоцитозом, ростом уровня Ig M и ЦИК, депрессией числа CD 3-лимфоцитов, а также увеличением БАЛ; от одного года до пяти лет – моноцитозом, повышением Ig M, Ig G, ЦИК, снижением CD 8- лимфоцитов и НСТ-теста, а также подъёмом НК-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, CD 8+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 СОКРАЩЕНИЙ

АК	-	аллергический кожный синдром
АЛТ	-	аланинаминотрансфераза
АСТ	-	аспартатаминотрансфераза
БАЛ	-	бактерицидная активность лейкоцитов
ГГТП	-	гамма-глутамил транспептидаза
ГД	-	гастродуоденит
ДНК	-	дезоксирибонуклеиновая кислота
ИЛ	-	интерлейкин
ИРИ	-	иммунорегуляторный индекс
ИФА	-	иммуноферментный анализ
ИФН- γ	-	интерферон-гамма
ЛПВП	-	липопротеиды высокой плотности
ЛПНП	-	липопротеиды низкой плотности
НСТ	-	нитросиний тетразолий
ПАМ	-	поглотительная активность моноцитов
ПАН	-	поглотительная активность нейтрофилов
ПЖ	-	поджелудочная железа
ПК	-	панкреатит
ПЦР	-	полимеразная цепная реакция
С-м	-	синдром
УЗИ ОБП	-	ультразвуковое исследование органов брюшной полости
ФНО- α	-	фактор некроза опухоли-альфа
ФРЭС	-	фактор роста эндотелия сосудов
ХГ	-	холангиогепатит
ХО	-	хронический описторхоз
ХХ	-	холангиохолецистит
ЦИК	-	циркулирующие иммунные комплексы
ЭФГДС	-	эзофагофиброгастродуоденоскопия
CD 3	-	рецептор, определяющий Т-лимфоциты
CD 4	-	рецептор, определяющий Т-хелперы
CD 8	-	рецептор, определяющий цитотоксические Т-лимфоциты
Ig	-	иммуноглобулин
NK	-	натуральные киллеры
Th 1	-	хелперы первого порядка
Th 2	-	хелперы второго порядка

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Актуальные аспекты диагностики и лечения глистных инвазий. Лекция / Б. М. Блохин, А. Д. Прохорова, А. С. Суюндукова, И. П. Лобушкова // Педиатрия. Consilium Medicum. – 2019. – № 4. – С. 66-70.
2. Актуальные проблемы подавления иммунитета при гельминтозах / Ю. Б. Лазарева, А. В. Филиппова, Л. М. Романова, Е. А. Гришина // Фундаментальные науки и практика: сборник научных работ с материалами трудов участников 6-ой Международной телеконференции. – Томск, 2010. – Т. 1, №4. – С. 70-71.
3. Аллергология и иммунология / под ред. Р. М. Хаитова, Н. И. Ильиной. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 656 с.
4. Антигельминтные субстанции: основные классы, проблемы, тенденции развития и перспективы / М. Х. Джафаров, Ф. И. Василевич, А. С. Довгалев [и др.] // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. – 2016. – № 2. – С. 47-53.
5. Аринжанов, А. Е. Описторхоз: эпидемиология, профилактика, лечение / А. Е. Аринжанов, А. Ю. Лядова // Территория науки. – 2016. – № 6. – С. 7-13.
6. Аутоиммунный гепатит на фоне описторхозной инвазии (клинический случай) / Е. С. Косаренко, Т. В. Зуевская, С. С. Романченко [и др.] // Дальневосточный медицинский журнал. – 2020. – № 2. – С. 68-73.
7. Афтаева, Л. Н. Описторхоз в аспекте тяжелых осложнений / Л. Н. Афтаева, В. Л. Мельников, М. В. Никольская // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2018. – № 4(48). – С. 160-172.
8. Белов, Г. Ф. О клинической классификации описторхоза / Г. Ф. Белов, Ф. А. Фейгинова // Вопросы клинической и экспериментальной гастроэнтерологии. – Новосибирск, 1969. – Т. 46. – С. 289-292.
9. Белозёров, Е. С. Описторхоз / Е. С. Белозёров, Е. П. Шувалова. – Ленинград: Медицина, 1981. – 128 с.

10. Беляева, М. И. Оптимизация эпидемиологического надзора и санитарно-паразитологического мониторинга на разных территориях гиперэндемичного очага описторхоза / М. И. Беляева // Медицинская наука и образование Урала. – 2015. – Т. 16, № 1(81). – С. 110-114.
11. Бибик, О. И. Описторхоз - актуальная проблема здравоохранения (обзор и анализ проблемы) / О. И. Бибик // Российский паразитологический журнал. – 2020. – Т. 14, № 4. – С. 38-49.
12. Биохимический состав крови и желчи у пациентов с желчнокаменной болезнью на фоне описторхоза / Т. С. Новикова, И. В. Медведева, Н. С. Брынза [и др.] // Медицинская наука и образование Урала. – 2011. – Т. 12, № 2(66). – С. 194-195.
13. Борзилова, Ю. А. Васкулоэндотелиальные факторы роста (VEGF): роль и место в патологических процессах / Ю. А. Борзилова, Л. А. Болдырева, И. В. Шлык // Вестник офтальмологии. – 2016. – Т. 132, № 4. – С. 98-103.
14. Брусенцов, И. И. Генетическое разнообразие и филогеография печёночных сосальщиков *Opisthorchis felinus* и *Clonorchis sinensis* (Trematoda, Opisthorchiidae) на территории России и стран Восточной Азии: автореф. дис. ... канд. биол. наук: 03.02.07 / Брусенцов Илья Иванович. – Новосибирск, 2013. – 17 с.
15. Взаимосвязи биохимических и иммунологических показателей у больных хроническим описторхозом / И. В. Бакштановская, К. Б. Степанова, Г. А. Кальгина, Т. Ф. Степанова // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. – 2018. – № 2. – С. 13-19.
16. Влияние инвазии *Opisthorchis felinus* на иммунный ответ при бронхиальной астме / Л. М. Огородова, М. Б. Фрейдин, А. Э. Сазонов [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. – 2010. – Т. 9, № 3. – С. 85-90.
17. Влияние фактора роста эндотелия сосудов на ангиогенез и нейрогенез / А. С. Рудько, М. Х. Эфендиева, М. В. Будзинская, М. А. Карпилова // Вестник офтальмологии. – 2017. – Т. 133, № 3. – С. 75-81.

18. Внутривенечный литиаз / Н. А. Бражникова, В. Ф. Цхай, Н. В. Мерзликин [и др.] // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2014. – Т. 173, № 1. – С. 39-43.
19. Вторичные дислипидотеинемии при хроническом описторхозе / Р. И. Воробьев, Н. В. Карбышева, О. И. Матрос [и др.] // Медицинский алфавит. – 2017. – Т. 3, № 30(327). – С. 37-42.
20. Гавриленко, Т. И. Сосудистый эндотелиальный фактор роста в клинике внутренних заболеваний и его патогенетическое значение / Т. И. Гавриленко, Н. А. Рыжкова, А. Н. Пархоменко // Украинский кардиологический журнал. – 2011. – № 4. – С. 87-95.
21. Гельминтозы: общая характеристика, диагностика, лечение / Е. П. Гаврилова, Г. И. Кирпичникова, Н. И. Кузнецов [и др.] // Российский семейный врач. – 2016. – Т. 20, № 4. – С. 26-34.
22. Гельминтофауна диких плотоядных Омской области / В. А. Стрельчик, А. М. Иванюшина, Ю. Н. Марач, К. О. Медведева // Вестник Омского государственного аграрного университета. – 2016. – № 3(23). – С. 125-127.
23. Гицу, Г. А. Гельминтозы Севера России (материал для подготовки лекции) / Г. А. Гицу, О. Н. Стратиенко, В. П. Сергиев // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. – 2018. – Т. 7, № 4(27). – С. 80-84.
24. Гланц, С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц. – Москва: Практика, 1999. – 459 с. – ISBN 5-89816-009-4.
25. Гонсорунова, Д. С. Распространённость и клинико-иммунологическая характеристика атопического дерматита у детей, проживающих в эндемичном очаге описторхоза: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.08 / Гонсорунова Дарима Сергеевна. – Томск, 2011. – 23 с.
26. Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Свердловской области в 2020 году». – Текст: электронный / Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Свердловской области, Федеральное бюджетное учреждение здравоохранения «Центр гигиены и

эпидемиологии в Свердловской области». – Екатеринбург : [б. и.], 2021. – URL: https://www.66.rospotrebnadzor.ru/c/document_library/get_file?uuid=32274f9a-4934-4a9f-b1a7-3f9d04cf9f18&groupId=10156 (дата обращения: 04.03.2023).

27. Гришина, Е. А. Роль цитокинов в развитии иммунитета при гельминтозах / Е. А. Гришина // Российский паразитологический журнал. – 2016. – № 4. – С. 521-526.

28. Гришина, Е. А. Цитокиновый статус лабораторных животных при гельминтозах и их лечении / Е. А. Гришина // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2017. – Т. 14, № 4. – С. 332-340.

29. Давыдова, И. В. Гельминтозы, регистрируемые на территории Российской Федерации: эпидемиологическая ситуация, особенности биологии паразитов, патогенез, клиника, диагностика, этиотропная терапия / И. В. Давыдова // Consilium Medicum. – 2017. – Т. 19, № 8. – С. 32-40.

30. Джафаров, М. Х. Эволюция химиотерапии паразитарных болезней животных / М. Х. Джафаров, Ф. И. Василевич // Успехи синтеза и комплексообразования: Третья Всероссийская научная конференция (с международным участием): тезисы докладов / Российский университет дружбы народов. – Москва, 2014. – С. 157.

31. Дисфункция Т-регуляторных клеток при атопическом дерматите на фоне хронической описторхозной инвазии / Д. С. Гонсорунова, Е. Э. Кремер, О. С. Фёдорова [и др.] // Мать и дитя в Кузбассе. – 2011. – № 4 (47). – С. 9-12.

32. Дрынов, Г. И. Паразитарная аллергия / Г. И. Дрынов, Д. В. Ушакова // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. – 2014. – № 1(6). – С. 28-32.

33. Дунаевская, С. С. Развитие эндотелиальной дисфункции при облитерирующем атеросклерозе сосудов нижних конечностей и маркеры прогнозирования течения заболевания / С. С. Дунаевская, Ю. С. Винник // Бюллетень сибирской медицины. – 2017. – Т. 16, № 1. – С. 108-118.

34. Заславская, А. А. Особенности состояния функции желчевыводящей системы при гельминто-паразитарных заболеваниях. / А. А. Заславская // Здоровье ребёнка. – 2019. – Т. 14, № 6. – С. 374-378.

35. Захарова, Н. Б. Перспективы применения биомаркёра «фактора роста эндотелия сосудов» при прогнозировании исходов лечения рака мочевого пузыря / Н. Б. Захарова, А. Н. Понукалин, С. А. Скрипцова // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2018. – Т. 14, № 2. – С. 268-272.

36. Зиновьева, А. В. Состояние системы свёртывания крови при хроническом описторхозе в условиях эндогенной и экзогенной тромбинемии: автореф. дис. ... канд. биол. наук: 03.03.01 / Зиновьева Альбина Валерьевна. – Челябинск, 2012. – 22 с.

37. Значение фактора роста эндотелия сосудов при эндотелиальной дисфункции у пациентов с метаболическим синдромом / С. Г. Шулькина, Е. А. Лоран, Е. Н. Смирнова, О. Н. Турунцева // Пермский медицинский журнал. – 2014. – Т. 31, № 2. – С. 79-85.

38. Зрячкин, Н. И. Клинический случай трехволновой гиперэозинофилии у мальчика в динамике наблюдения / Н. И. Зрячкин, Т. Н. Бучкова, Т. Т. Кушнерева // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2021. – № 2(78). – С. 78-82.

39. Ильинских, Е. Н. Описторхидозы Сибири: эпидемиология, клиника, иммунитет, генетический аппарат человека при инвазиях *Opisthorchis felinus* и *Metorchis bilis* / Е. Н. Ильинских, И. Н. Ильинских, Н. Н. Ильинских. – Saarbrücken, Germany : Lambert Academic Publishing, 2012. – 555 с.

40. Карбышева, Н. В. Динамика выявления специфических маркеров у больных хроническим описторхозом / Н. В. Карбышева, И. Н. Киушкина // Здоровье. Медицинская экология. Наука. – 2017. – № 3(70). – С. 36-38.

41. Карбышева, Н. В. Комплексный подход к диагностике хронического описторхоза / Н. В. Карбышева // Бюллетень медицинской науки. – 2017. – № 1(5). – С. 75-78.

42. Карбышева, Н. В. Механизмы постописторхозных явлений в резидуальном периоде хронического описторхоза / Н. В. Карбышева, Е. А. Бобровский, И. П. Салдан // Журнал инфектологии. – 2017. – Т. 9, № 3. – С. 129-133.

43. Карбышева, Н. В. Экспертная система диагностики описторхоза / Н. В. Карбышева, Н. В. Засорина, П. Б. Татаринцев // Материалы III Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням, Москва, 28–30 марта 2011 года / Министерство здравоохранения и социального развития РФ. – Москва, 2011. – С. 160.

44. Карбышева, Н.В. Описторхозная инвазия – предиктор органной патологии / Н. В. Карбышева, М. А. Никулина, И. Н. Киушкина // Журнал инфекционной патологии. – 2011. – Т. 18, № 3-4. – С. 47-50.

45. Кетлинский, С. А. Цитокины / С. А. Кетлинский, А. С. Симбирцев. – Санкт-Петербург : Фолиант, 2008. – 552 с.

46. Кирилюк, М. Л. Патогенез диабетической ретинопатии: обзор литературы / М. Л. Кирилюк, В. А. Ищенко // Международный эндокринологический журнал. – 2019. – Т. 15, № 7. – С. 567-575.

47. Кишечные нематодозы: алгоритм диагностики и лечения. Анализ собственных наблюдений и обзор литературы / А. М. Бронштейн, М. С. Максимова, Л. В. Федянина [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2018. – Т. 23, № 3. – С. 149-152.

48. Клеточный иммунный ответ у детей, страдающих бронхиальной астмой в сочетании с хронической описторхозной инвазией / О. В. Елисеева, Е. Э. Кремер, Л. М. Огородова [и др.] // Вопросы диагностики в педиатрии. – 2011. – Т. 3, № 2. – С. 15-19.

49. Клинические маски паразитарных болезней / Н. И. Тумольская, Н. Ю. Голованова, М. В. Мазманян, В. Д. Завойкин // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. – 2014. – № 1(6). – С. 17-27.

50. Коваль, С. Н. Семейство васкулоэндотелиального фактора роста и его возможная роль в патогенезе артериальных гипертензий / С. Н. Коваль, И. А. Снегурская, О. В. Мысниченко // Артериальная гипертензия. – 2012. – № 4(24). – С. 85-93.

51. Крылова, А. М. Применение n-ацетилмурамоил-l-аланил-d-изоглутамина и его производных в качестве иммуномодуляторов / А. М. Крылова,

В. Н. Цикалова // Ученые записки Крымского федерального университета имени В.И. Вернадского. Биология. Химия. – 2017. – Т. 3, № 3. – С. 257-269.

52. Кужель, Д. К. Первичные повреждения ДНК и апоптоз клеток хозяина при экспериментальном описторхозе / Д. К. Кужель, В. Я. Бекиш, В. В. Зорина // Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями. – 2013. – № 14. – С. 188-191.

53. Кузнецова, В. Г. Описторхоз в клинической практике врача-инфекциониста / В. Г. Кузнецова, Е. И. Краснова, Н. Г. Патурина // Лечащий врач. – 2013. – № 6. – С. 74.

54. Лебедева, А. М. Цитомегаловирусная инфекция и атеросклероз / А. М. Лебедева, Р. М. Албакова, Т. М. Албакова // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. – 2017. – № 6(23). – С. 72-78.

55. Лебедева, М. Н. Современные отечественные противопаразитарные лекарственные средства для лечения массовых гельминтозов / М. Н. Лебедева, Ф. С. Михайлицын // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. – 2014. – № 1(6). – С. 33-35.

56. Лечение описторхоза и клонорхоза: современные подходы, проблемные аспекты и перспективы / О. А. Байкова, Н. Н. Николаева, Е. Г. Грищенко, Л. В. Николаева // Журнал научных статей Здоровье и образование в XXI веке. – 2017. – Т. 19, № 6. – С. 14-25.

57. Лямина, С. В. Поляризация макрофагов в современной концепции формирования иммунного ответа / С. В. Лямина, И. Ю. Малышев // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 10-5. – С. 930-935.

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

59. Манифестация патологии печени при хроническом описторхозе, вопросы диагностики и профилактики / Н. В. Карбышева, Е. А. Бобровский, И. П.

Салдан [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2018. – Т. 23., № 1. – С. 40-43.

60. Маркеры эндотелиальной дисфункции: патогенетическая роль и диагностическое значение (обзор литературы) / Т. В. Степанова, А. Н. Иванов, Н. Е. Терешкина [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2019. – Т. 64, № 1. – С. 34-41.

61. Матвеева, М. Ю. Медико-биологические особенности описторхоза: информационно-методическое пособие / М. Ю. Матвеева, В. И. Офицеров. – Новосибирск: Вектор-Бест. – 2018. – 32 с.

62. Медицинская паразитология: учебное пособие / под ред. Н.В. Чебышева. – Москва: Медицина, 2012. – 302, [1] с.

63. Мельников, В. И. Клиника острого описторхоза у пришлого населения Обского Севера / В. И. Мельников, Н. И. Скарედнов // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. – 1979. – № 5. – С. 12-16.

64. Метаболический синдром, нарушения углеводного и липидного обмена при гельминтозах: обзор современных данных / Е. А. Головач, О. С. Фёдорова, Т. В. Саприна [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. – 2018. – Т. 17, № 4. – С. 187-198.

65. Молекулярные механизмы, опосредующие развитие холангиокарциномы в ходе хронической инвазии печеночными сосальщиками / А. О. Богданов, Д. В. Прокудина, А. Н. Байков, И. В. Салтыкова // Сибирский онкологический журнал. – 2015. – № 6. – С. 83-90.

66. Мордвинов, В. "Обская болезнь" - недооцененная опасность / В. Мордвинов, Д. Фурман // Наука в России. – 2013. – № 3. – С. 15-21.

67. Москаленко, О. Л. Изменения иммунологических показателей у больных хроническим описторхозом с клиникой поражения гепатобилиарной системы / О. Л. Москаленко, Л. А. Филимонова, Р. А. Яскевич // Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture. – 2019. – Т. 11, № 5-2. – С. 90-94.

68. Мочалова, А. А. Взгляд на проблему гельминтозов и паразитозов на современном этапе / А. А. Мочалова, И. Б. Ершова // Актуальная инфектология. – 2014. – № 2(3). – С. 61-64.

69. Навроцкий, А. Н. Случай сочетанного течения острого описторхоза и хронической наследственной гемолитической анемии / А. Н. Навроцкий // Терапевтический архив. – 2014. – Т. 86, № 11. – С. 84-85.

70. Начева, Л. В. Генетика восприимчивости к гельминтозам у человека / Л. В. Начева, А. Г. Кутихин // Российский паразитологический журнал. – 2016. – Т. 37, № 3. – С. 296-303.

71. Николаева, В. Д. Хирургическая патология органов гепатопанкреатобилиарной зоны при описторхозе / В. Д. Николаева. – Текст : электронный // Вестник оперативной хирургии и топографической анатомии. – 2021. – Т. 1, № 1(2). – С. 35-39. – URL: https://www.elibrary.ru/download/elibrary_44847226_51363198.pdf (дата обращения: 20.03.2023).

72. Николаева, И. В. Современные принципы диагностики и лечения лямблиоза у детей / И. В. Николаева // Практическая медицина. – 2014. – № 7(83). – С. 17-22.

73. Озерцовская, Н. Н. Хронический описторхоз / Н. Н. Озерцовская, В. Г. Бычков, Н. И. Скарედнов // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. – 1985. – № 5. – С. 3-11.

74. Окрут, И. Е. Озонотерапия и продукция эндотелиальных маркёров NO и VEGF при атеросклерозе / И. Е. Окрут, К. Н. Конторщикова, Д. А. Шакерова // Медицинский альманах. – 2013. – № 3 (27). – С. 136-137.

75. Описторхоз у взрослых: Национальные клинические рекомендации / И. В. Шестакова, И. В. Малов, В. Г. Кузнецова [и др.]. – Москва: Федеральная медицинская электронная библиотека, 2014. – 54 с.

76. Основные проблемы эпидемиологического мониторинга за паразитами на территории Российской Федерации / М. М. Асланова, К. Ю.

Кузнецова, А. В. Загайнова [и др.] // Здоровье населения и среда обитания - ЗНиСО. – 2018. – № 3(300). – С. 29-31.

77. Особенности описторхоза в природном очаге / М. Д. Чемич, Н. И. Ильина, В. В. Захлебасва, С. Є. Шолохова // Актуальная инфектология. – 2014. – № 2(3). – С. 72-77.

78. Особенности цитокиновой регуляции иммунного ответа при гельминтозах / С. Н. Серебренникова, И. Ж. Семинский, Н. Ю. Куприянова [и др.] // Цитокины и воспаление. – 2016. – Т. 15. – № 2. – С. 148-153.

79. Павлов, Б. А. Острая фаза описторхоза (острый описторхоз) / Б. А. Павлов. – Томск : Издательство Томского университета, 1979 – 74 с.

80. Плотникова, Е. Ю. Описторхоз: осложнения и проблемы лечения / Е. Ю. Плотникова, Е. Н. Баранова // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – 2018. – № 3. – С. 14-18.

81. Показатели иммунной системы у пациентов с хроническим описторхозом в зависимости от полиморфизмов генов, ассоциированных с развитием ишемической болезни сердца / С. А. Григорьева, А. Н. Косырева, Т. Ф. Степанова [и др.] // Инфекция и иммунитет. – 2021. – Т. 11, № 1. – С. 177-183.

82. Популяции лимфоцитов и цитокины у людей с хронической описторхозной инвазией и хроническим приобретенным токсоплазмозом / Г. А. Кальгина, К. Б. Степанова, Т. Ф. Степанова [и др.] // Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями. – 2018. – № 19. – С. 176-178.

83. Постникова, Т. Ф. Иммунологическая реактивность организма хозяина при описторхозе (клинико-экспериментальное исследование): автореф. ... дис. канд. биол. наук: 03.00.19 / Постникова Татьяна Филипповна. – Москва, 1988. – 22 с.

84. Применение проточной цитометрии для оценки функциональной активности иммунной системы человека: пособие для врачей-лаборантов / Министерство здравоохранения РФ. – Москва: Г.О. Бохус, 2001. – 53 с.

85. Ратникова, Л. И. Описторхоз – актуальная инвазия Уральского региона / Л. И. Ратникова, В. М. Борзунов // Известия высших учебных заведений. Уральский регион. – 2011. – № 2. – С. 87-90.
86. Реброва, О. Ю. Статистический анализ медицинских данных: Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О. Ю. Реброва. – Москва: МедиаСфера, 2002. – 312 с.
87. Риски онкологической патологии при паразитозах в настоящее время / Х. Г. Омарова, Н. И. Алешина, Ж. Б. Понежева [и др.] // Терапевтический архив. – 2020. – Т. 92, № 11. – С. 82-85.
88. Роль паразитарных инвазий в генезе воспалительных заболеваний билиарного тракта у детей / Л. А. Харитоновна, Т. В. Кучеря, В. Р. Бостанджян [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2019. – № 1(161). – С. 129-136.
89. Рыбка, А. Г. К вопросу о влиянии биотического фактора - инвазии трематоды *Opisthorchis felinus* - на состояние иммунного статуса организма и пролиферативную активность соматических клеток / А. Г. Рыбка // Инфекция и иммунитет. – 2016. – Т. 6, № 3. – С. 232-236.
90. Савельева, Н. Н. Роль механизмов гуморального иммунитета в развитии хронического генерализованного пародонтита I-II степени тяжести у лиц с паразитарной инвазией / Н. Н. Савельева // Український стоматологічний альманах. – 2016. – № 4. – С. 23-27.
91. Светозарский, Н. Л. Фактор роста эндотелия сосудов: биологические свойства и практическое значение (обзор литературы) / Н. Л. Светозарский, А. А. Артифехова, С. Н. Светозарский. – Текст: электронный // Journal of Siberian Medical Sciences. – 2015. – № 5. – С. 24. – URL: <https://jsms.elpub.ru/jour/article/view/274> (дата обращения: 20.03.2023).
92. Святенко, И. А. Особенности гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у больных хроническим описторхозом: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.04 / Святенко Ирина Александровна. – Томск, 2010. – 23 с.

93. Секретом мариты печёночного сосальщика *Opisthorchis felinus* / М.Н. Львова, Т.Г. Дужак, Ю.П. Центалович [и др.] // Паразитология. – 2014. – Т. 48. – № 3. – С. 169-184.
94. Сергиев, В. П. Проблемы медицинской паразитологии / В. П. Сергиев // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2013. – № 1. – С. 102-104.
95. Сидельникова, А. А. Морфологические изменения клеток периферической крови при разных вариантах лечения описторхоза в эксперименте / А. А. Сидельникова // Морфологические ведомости. – 2018. – Т. 26, № 2. – С. 17-21.
96. Сидельникова, А. А. Морфологическое и биохимическое обоснование изменений в печени при описторхозе / А. А. Сидельникова // Российский паразитологический журнал. – 2020. – Т. 14, № 1. – С. 53-58.
97. Синдром "большой эозинофилии" с поражением желчного пузыря при суперинвазионном описторхозе / Р. М. Урузбаев, В. М. Золотухин, Е. Д. Хадиева [и др.] // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2021. – № 2(78). – С. 146-150.
98. Слепов, Ю. К. Гипотеза о роли иммунной системы в канцерогенезе / Ю. К. Слепов, М. А. Лаушкин, Р. В. Деев // Гены и Клетки. – 2021. – Т. 16, № 1. – С. 82-91.
99. Современные противогельминтные препараты / К. А. Саакова, Р. К. Мирзоева, В. В. Селецкая, Д. С. Бердыш // Евразийский союз ученых. – 2020. – № 7-5(76). – С. 51-54.
100. Состояние функции сосудистого эндотелия при инфекционной патологии различной этиологии / И. Л. Локтионова, М. В. Покровский, В. А. Рагулина [и др.] // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. – 2012. – № 4(123), вып. 17/1. – С. 20-31.

101. Старостина, О. Ю. Сравнительная характеристика методов лабораторной диагностики описторхоза / О. Ю. Старостина, И. И. Панюшкина // Клиническая лабораторная диагностика. – 2014. – Т. 59, № 4. – С. 44-46.

102. Тер-Багдасарян, Л. В. Актуальные вопросы диагностики описторхоза (случай из практики: ошибки ведения пациента) / Л. В. Тер-Багдасарян, М. К. Беспалова, Л. И. Ратникова // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. – 2017. – № 5(22). – С. 71-76.

103. Трематодозы печени - описторхоз и клонорхоз: актуальность проблемы и принципы диагностики в современной клинической практике (обзор литературы) / О. А. Байкова, Н. Н. Николаева, Е. Г. Грищенко, Л. В. Николаева // Acta Biomedica Scientifica. – 2016. – Т. 1, № 6(112). – С. 182-190.

104. Трематодозы печени: алгоритм диагностики и лечения. Анализ собственных наблюдений и обзор литературы / А. М. Бронштейн, М. С. Максимова, Л. В. Федянина [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2019. – Т. 24, № 1. – С. 43-48.

105. Трематодозы пищевого происхождения. – Текст: электронный // Всемирная организация здравоохранения: глобальный веб-сайт. – URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/foodborne-trematode-infections>. – (дата обращения: 17.05. 2021).

106. Трухан, Д. И. Болезни желчного пузыря и желчевыводящих путей: учебное пособие для системы послевузовского профессионального образования врачей / Д. И. Трухан, И. А. Викторова, Е. А. Лялюкова. – Санкт-Петербург: СпецЛит, 2011. – 125 с.

107. Характеристика клеточного иммунного ответа в зависимости от интенсивности инвазии у больных хроническим описторхозом / Е. Н. Ильинских, Н. Н. Ильинских, И. Н. Ильинских [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. – 2010. – Т. 9, № 1. – С. 40-44.

108. Холангиокарцинома, ассоциированная с хроническим описторхозом и клонорхозом / О. А. Байкова, Н. Н. Николаева, Е. Г. Грищенко, Л. В. Николаева //

Журнал научных статей Здоровье и образование в XXI веке. – 2018. – Т. 20, № 4. – С. 27-32.

109. Черникова, Е. А. Эхинококкозы: подходы к лечению / Е. А. Черникова, Л. А. Ермакова, С. С. Козлов // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. – 2014. – № 1(6). – С. 52-56.

110. Чуелов, С. Б. Трематодозы печени, желчных и панкреатических протоков (инвазии, вызванные печеночными сосальщиками) / С. Б. Чуелов, А. Л. Россина // Детские инфекции. – 2020. – Т. 19, № 3(72). – С. 26-33.

111. Шорманов, В. К. Определение альбендазола в условиях химико-токсикологического анализа / В. К. Шорманов, Д. П. Щербаков // Вестник современной клинической медицины. – 2018. – Т. 11, № 3. – С. 44-50.

112. Эозинофил: современный взгляд на кинетику, структуру и функцию / Ю. В. Колобовникова, О. И. Уразова, В. В. Новицкий [и др.] // Гематология и трансфузиология. – 2012. – Т. 57, № 1. – С. 30-36.

113. Ярилин, А. А. Иммунология: учебник / А. А. Ярилин. – Москва: «ГЭОТАР-Медиа», 2010. – 752 с.

114. A large outbreak of *Opisthorchis felinus* in Italy suggests that opisthorchiasis develops as a febrile eosinophilic syndrome with cholestasis rather than a hepatitis-like syndrome / A. Traverso, E. Repetto, S. Magnani [et al.] // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. – 2012. – Vol. 31, № 6. – P 1089-1093.

115. A meta-analysis of the relationship between VEGFR2 polymorphisms and atherosclerotic cardiovascular diseases / L. Wang, H. Ge, L. Peng, B. Wang // Clin Cardiol. – 2019. – Vol. 42, № 10. – P. 860-865.

116. Advances with the Chinese anthelmintic drug tribendimidine in clinical trials and laboratory investigations / S.-H. Xiao, J. Utzinger, M. Tanner [et al.] // Acta Trop. – 2013. – Vol. 126, № 2. – P. 115-126.

117. Aldridge, A. *Fasciola hepatica* tegumental antigens induce anergic-like T cells via dendritic cells in a mannose receptor-dependent manner / A. Aldridge, S. M. O'Neill // Eur. J. Immunol. – 2016. – Vol. 46, № 5. – P. 1180–1192.

118. Allen, J. E. Diversity and dialogue in immunity to helminth / J. E. Allen, R. M. Maizels // *Nat. Rev. Immunol.* – 2011. – Vol. 11, № 6. – P. 375-388.

119. An essential role for Th2-type responses in limiting acute tissue damage during experimental helminth infection / F. Chen, Z. Liu, W. Wu [et al.] // *Nat. Med.* – 2012. – Vol. 18, № 2. – P. 260-266.

120. Anane, S. Microsporidiosis: Epidemiology, clinical data and therapy / S. Anane, H. Attouchi // *Gastroen Clin. Biol.* – 2010. – Vol. 34, № 8-9. – P. 450-464.

121. Apte, R. S. VEGF in Signaling and disease: beyond discovery and development / R. S. Apte, D. S. Chen, N. Ferrara // *Cell.* – 2019. – Vol. 176, № 6. – P. 1248-1264.

122. Body mass index is directly associated with biomarkers of angiogenesis and inflammation in children and adolescents / M. Siervo, D. Ruggiero, R. Sorice [et al.] // *Nutrition.* – 2012. – Vol. 28, № 3. – P. 262-266.

123. Buisson, Y. Vaincre la distomatose à *Opisthorchis viverrini* pour prévenir le cholangiocarcinome / Y. Buisson // *Méd. Trop. Santé Int* – 2017. – Vol. 110, № 1. – P. 61-67.

124. Caraballo, L. Parasite allergens / L. Caraballo, S. Coronado // *Mol. Immunol.* – 2018. – Vol. 100. – P. 113-119.

125. Carrizzo A., Circulating VEGF and atherosclerosis risk: is it perhaps the case to reevaluate association with the inflammatory state? / A. Carrizzo, F. Pagano // *Minerva Cardiol. Angiol.* – 2021. – Vol. 69, № 2. – P. 114-116.

126. Chai, J. Y. Albendazole and Mebendazole as Anti-Parasitic and AntiCancer Agents: an Update / J. Y. Chai, B. K. Jung, S. J. Hong // *Korean J. Parasitol.* – 2021. – Vol. 59, № 3. – P. 189-225.

127. Cholangiocarcinoma 2020: the next horizon in mechanisms and management / J. M. Banales, J. J. G. Marin, A. Lamarca A. [et al.]. // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* – 2020. – Vol. 17, № 9. – P. 557-581.

128. Coakley, G. Interactions between macrophages and helminthes / G. Coakley, N. L. Harris // *Parasite Immunol.* – 2020. – Vol. 42, № 7. – DOI:10.1111/pim.12717.

129. Combination of praziquantel and aspirin minimizes liver pathology of hamster *opisthorchis viverrini* infection associated cholangiocarcinoma / P. Sudsarn, T. Boonmars, W. Ruangjirachuporn [et al.] // *Pathol. Oncol. Res.* – 2016. – Vol. 22, № 1. – P. 57-65.

130. Community deworming alleviates geohelminth-induced immune hyporesponsiveness / L. J. Wammes, F. Hamid, A. E. Wiria [et al.] // *PNAS. Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2016. – Vol. 113, № 44. – P. 12526-12531.

131. Cytokine production in cholangiocarcinoma cells in response to *clonorchis sinensis* excretory-secretory products and their putative protein components / J. H. Pak, J. Y. Lee, B. Y. Jeon [et al.] // *Korean J. Parasitol.* – 2019. – Vol. 57, № 4. – P. 379-387.

132. Cytokine profiles in *Opisthorchis viverrini* stimulated peripheral blood mononuclear cells from cholangiocarcinoma patients / A. Surapaitoon, S. Suttiprapa, N. Khuntikeo [et al.] // *Parasitol. Int.* – 2017. – Vol. 66, № 1. – P. 889-892.

133. Cytokines and beyond: Regulation of innate immune responses during helminth infection / O. O. Oyesola, S. P. Früh, L. M. Webb, E. D. Tait Wojno // *Cytokine.* – 2020. – Vol. 133. – DOI 10.1016/j.cyto.2018.08.021.

134. Development of an immunochromatographic point-of-care test for serodiagnosis of opisthorchiasis and clonorchiasis / L. Sadaow, O. Sanpool, R. Rodpai [et al.] // *Am. J. Trop. Med. Hyg.* – 2019. – Vol. 101 (5). – P. 1156-1160.

135. Díaz-Godínez, C. The state of art of neutrophil extracellular traps in protozoan and helminthic infections / C. Díaz-Godínez, J. C. Carrero // *Biosci Rep.* – 2019. – Vol. 39, № 1. – DOI 10.1042/BSR20180916.

136. Doanh, P. N. *Clonorchis sinensis* and *Opisthorchis* spp. in Vietnam: current status and prospects / P. N. Doanh, Y. Nawa // *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* – 2016. – Vol. 110, № 1. – P. 13-20.

137. Duangsong, R. Development of a community-based approach to opisthorchiasis control / R. Duangsong, S. Promthet, K. Thaewnongiew // *Asian Pac. J. Cancer prev.* – 2013. – Vol. 14, № 11. – P. 7039-7043.

138. Duthaler, U. L.C.-MS/MS method for the determination of two metabolites of tribendimidine, deacylated amidantel and its acetylated metabolite in plasma, blood

and dried blood spots / U. Duthaler, J. Keiser, J. Huwyler // *J. Pharm. Biomed. Anal.* – 2015. – Vol. 105. – P. 163-173.

139. Effects of helminth eradication on the immune system / Z. Weisman, A. Kalinkovich, M. Stein [et al.] // *Pathog. Immun.* – 2017. – Vol. 2, № 2. – P. 293-307.

140. Effects of *Opisthorchis viverrini* infection on glucose and lipid profiles in human hosts: A cross-sectional and prospective follow-up study from Thailand / R. Muthukumar, S. Suttiaprapa, E. Mairiang [et al.] // *Parasitol. Int.* – 2020. – Vol. 75. – DOI 10.1016/j.parint.2019.102000.

141. Elliot, D. E. Helminth-host immunological interactions: prevention and control of immune-mediated diseases / D. E. Elliot, J. V. Weinstock // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 2012. – Vol. 1247. – P. 83-96.

142. Excretory/secretory products from two *Fasciola hepatica* isolates induce different transcriptional changes and IL-10 release in LPS-activated bovine «BOMA» macrophages / P. Baška, L. J. Norbury, A. Zawistowska-Deniziak [et al.]. // *J. Parasitol. Res.* – 2017. – Vol. 116, № 10. – P. 2775-2782.

143. Feng, M. Parasite-associated cancers (blood flukes/liver flukes) / M. Feng, X. Cheng // *Adv. Exp. Med. Biol.* – 2017. – Vol. 1018. – P. 193-205.

144. Foodborne trematodiasis and *Opisthorchis felinus* acquired in Italy / H. F. Wunderink, W. Rozemeijer, P. C. Wever [et al.] // *Emerg. Infect. Dis.* – 2014. – Vol. 20, № 1. – P. 154-155.

145. Fukushige, M. Population level changes in schistosome-specific antibody levels following chemotherapy / M. Fukushige, F. Mutapi, M. E. J. Woolhouse // *Parasite Immunol.* – 2019. – Vol. 41, № 1. – DOI 10.1111/pim.12604.

146. Fürst, T. Global burden of human foodborne trematodiasis: a systematic review and metaanalysis / T. Fürst, J. Keiser, J. Utzinger // *Lancet Infect. Dis.* – Vol. 12, № 3. – P. 210-221.

147. Futrakul, N. Biomarker for early renal microvascular and diabetic kidney diseases / N. Futrakul, P. Futrakul // *Ren Fail.* – 2017. – Vol. 39, № 1. – P. 505-511.

148. Genetic differentiation of *Opisthorchis*-like eggs in northern Thailand using stool specimens under national strategic plan to control liver fluke infection and

cholangiocarcinoma / S. Buathong, K. Phaiphilai, T. Ruang-Areerate [et al.] // *Am. J. Trop. Med. Hyg.* – 2020. – Vol. 103, № 3. – P. 1118-1124.

149. Granulin Expression in Hamsters during *Opisthorchis viverrini* Infections-Induced Cholangiocarcinogenesis / S. Upontain, P. Sereerak, T. Laha [et al.] // *Asian Pac. J. Cancer Prev.* – 2018. – Vol. 19, № 9. – P. 2437-2445.

150. Haase, P. Regulation of humoral type 2 immune response against allergens and helminthes / P. Haase, D. Voehringer // *Eur. J. Immunol.* – 2021. – Vol. 51, № 2. – P. 273-279.

151. Helminth infections: recognition and modulation of the immune response by innate immune cells / C. C. Motran, L. Silvane, L. S. Chiapello [et al.] // *Front. Immunol.* – 2018. – Vol. 9. – DOI 10.3389/fimmu.2018.00664.

152. Helminth therapy or elimination: epidemiological, immunological, and clinical considerations / L. J. Wammes, H. Mpairwe, A. M. Elliott, M. Yazdanbakhsh // *Lancet Infect. Dis.* – 2014. – Vol. 14, № 11. – P. 1150-1162.

153. Helminth-induced regulatory T cells and suppression of allergic responses / J. Logan, S. Navarro, A. Loukas, P. Giacomini // *Curr. Opin. Immunol.* – 2018. – Vol. 54. – P. 1-6.

154. Hepatic iron overload is associated with hepatocyte apoptosis during *Clonorchis sinensis* infection / S. Han, Q. Tang, R. Chen [et al.] // *BMC Infect. Dis.* – 2017. – Vol. 17, № 1. – DOI:10.1186/s12879-017-2630-3.

155. High macrophage activities are associated with advanced periductal fibrosis in chronic *Opisthorchis viverrini* infections / K. Salao, K. Watakulsin, E. Mairiang [et al.] // *Parasite Immunol.* – 2019. – Vol. 41, №1. – DOI 10.1111/pim.12603.

156. Huang, L. Eosinophils in Helminth Infection: Defenders and Dupes / L. Huang, J. A. Appleton // *Trends Parasitol.* – 2016. – Vol. 32, № 10. – P. 798-807.

157. Immune response to *Opisthorchis viverrini* Infection and Its Role in Pathology / B. Sripa, A. Jumnainsong, S. Tangkawattana, M. R. Haswell // *Adv. Parasitol.* – 2018. – Vol. 102. – P. 73-95.

158. Immune responses induced by co-infection with *Capillaria hepatica* in *Clonorchis sinensis*-infected rats / E. K. Moon, S. H. Lee, T. W. Goo, F. S. Quan // *J. Helminthol.* – 2018. – Vol. 92, № 4. – P. 395-402.
159. Improvement of a PCR-based method for the detection of *Opisthorchis viverrini* eggs in human stool samples by targeting internal transcribed spacer-2 (ITS-2), cytochrome oxidase subunit 1 (cox1), and cytochrome b (cyb) / S. Pumpa, W. Phadungsil, R. Grams [et al.] // *J. Parasit. Dis.* – 2021. – Vol. 45, № 2. – P. 474-478.
160. Jenkins, S. J. Similarity and diversity in macrophage activation by nematodes, trematodes, and cestodes / S. J. Jenkins, J. E. Allen // *J. Biomed. Biotechnol.* – 2010. – Vol. 2010. – DOI 10.1155/2010/262609.
161. Kaewraemruaen, C. Induction of regulatory T cells by *Opisthorchis viverrini* / C. Kaewraemruaen, R. W. Sermswan, S. Wongratanacheewin // *Parasite Immunol.* – 2016. – Vol. 38, № 11. – P. 688-697.
162. Knipper, J. A. Helminth-induced Th2 cell dysfunction is distinct from exhaustion and is maintained in the absence of antigen / J. A. Knipper, A. Ivens, M. D. Taylor // *PLoS Negl. Trop. Dis.* – 2019. – Vol. 13, № 12. – DOI 10.1371/journal.pntd.0007908.
163. Korenaga, M. Qualitative and quantitative studies of eosinophils in parasitic infections / M. Korenaga, F. Bruschi // *Methods Mol. Biol.* – 2014. – Vol. 1178. – P. 203-213.
164. Liver fluke-associated biliary tract cancer / P. Prueksapanich, P. Piyachaturawat, P. Aumpansub [et al.] // *Gut Liver.* – 2018. – Vol. 12, № 3. – P. 236-245.
165. Liver flukes: clonorchis and opisthorchis / W. Saijuntha, P. Sithithaworn, N. Kiatsopit [et al.] // *Adv. Exp. Med. Biol.* – 2019. – Vol. 1154. – P. 139-180.
166. Macias, A. E. Transfer factor: myths and facts / A. E. Macias, E. Guani-Guerra // *Arch. Med. Res.* – 2020. – Vol. 51, № 7. – P. 613-622.
167. Maizels, R. M. Modulation of host immunity by helminths: the expanding repertoire of parasite effector molecules / R. M. Maizels, H. H. Smith, H. J. McSorley // *Immunity.* – 2018. – Vol. 49, № 5. – P. 801-818.

168. Maizels, R. M. Susceptibility and immunity to helminth parasites / R. M. Maizels, J. P. Hewitson, K. A. Smith // *Curr. Opin. Immunol.* – 2012. – Vol. 24, № 4. – P. 459-466.

169. Marneros, A. G. Effects of chronically increased VEGF-A on the aging Heart / A. G. Marneros // *FASEB J.* – 2018. – Vol. 32, № 3. – P. 1550-1565.

170. Mathema, V. B. Current insights on cholangiocarcinoma research: a brief review / V. B. Mathema, K. Na-Bangchang // *Asian Pac. J. Cancer Prev.* – 2015. – Vol. 16, № 4. – P. 1307-1313.

171. Matsumoto, K. Roles of VEGF-A signaling in development, regeneration, and tumours / K. Matsumoto, M. Ema // *J. Biochem.* – 2014. – Vol. 156, № 1. – P. 1-10.

172. McSorley, H. J. Immunomodulation by helminth parasites: Defining mechanisms and mediators / H. J. McSorley, J. P. Hewitson, R. M. Maizels // *Int. J. for Parasitol.* – 2013. – Vol. 43, № 3-4. – P. 301-310.

173. Modulation of specific and allergy-related immune responses by helminthes / E. Danilowicz-Luebert, N. L. O'Regan, S. Steinfelder, S. Hartmann // *J. Biomed. Biotechnol.* – 2011. – Vol. 2011. – DOI 10.1155/2011/821578.

174. Multiple helminth infection of the skin causes lymphocyte hyporesponsiveness mediated by Th2 conditioning of dermal myeloid cells / P. C. Cook, S. A. Aynsley, J. D. Turner [et al.] // *PLoS Pathogens.* – 2011. – Vol. 7, № 3. – DOI 10.1371/journal.ppat.1001323.

175. Multiplex PCR assay for differential detection of *Opisthorchis felinus* and *Metorchis bilis* / A. Smagulova, A. Katokhin, B. Mambetpayeva [et al.] // *Georgian Med. News.* – 2021. – № 310. – P. 176-182.

176. Natural helper cells: a new player in the innate immune response against helminth infection / S. Koyasu, K. Moro, M. Tanabe, T. Takeuchi // *Adv. Immunol.* – 2010. – Vol. 108. – P. 21-44.

177. Nutman, T. B. Looking beyond the induction of Th2 responses to explain immunomodulation by helminthes / T. B. Nutman // *Parasite Immunol.* – 2015. – Vol. 37, № 6. – P. 304-313.

178. Ochkur, S. I. Eosinophil shape change and secrecion / S. I. Ochkur, E. A. Jacobsen, P. Lacy // *Methods Mol. Biol.* – 2021. – Vol. 2241. – P. 199-219.
179. Opisthorchiasis with proinflammatory cytokines (IL-1 β and TNF- α) polimorphisms influence risk of intrahepatic cholangiocarcinoma in Thailand: a nested case-control study / S. Promthet, N. Songserm, S. Woradet [et al.] // *BMC Cancer.* – 2018. – Vol. 18, № 1. – DOI 10.1186/s12885-018-4751-5.
180. Opisthorchiasis-Induced cholangiocarcinoma: how innate immunity may cause cancer / S.W. Edwards, E.M. Spofford, C. Price [et al.] // *Adv. Parasitol.* – 2018. – Vol. 101. – P. 149-176.
181. Pakharukova, M. Y. The liver fluke *Opisthorchis felinus*: biology, epidemiology and carcinogenic potential / M. Y. Pakharukova, V. A. Mordvinov // *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* – 2016. – Vol. 110, № 1. – P. 28-36.
182. Platelet-derived growth factor-D enables liver myofibroblasts to promote tumor lymphangiogenesis in cholangiocarcinoma / M. Cadamuro, S. Brivio, J. Mertens [et al.] // *J. Hepatol.* – 2019. – Vol. 70, № 4. – P. 700-709.
183. Riad, M. Association of *Helicobacter pylori* infection with coronary artery disease: is it an independent risk factor? / M. Riad // *EgSC.* – 2021. – Vol. 73, № 1. – DOI 10.1186/s 43044-021-00185-2.
184. Role of immune system in progression and carcinogenesis / S. Upadhyay, N. Sharma, K. B. Gupta, M. Dhiman // *J. Cell. Biochem.* – 2018. – Vol. 119, № 7. – P. 5028-5042.
185. Role of VEGF-A and LRG 1in abnormal angiogenesis associated with diabetic nephropathy / A. Zhang, H. Fang, J. Chen [et al.]. — Text: electronic // *Front. Physiol.* – 2020. – Vol. 11. – DOI 10.3389/fphys.2020.01064.
186. Saengsawang, P. Reinfection by *Opisthorchis viverrini* after treatment with praziquantel / P. Saengsawang, S. Promthet, P. Bradshaw // *Asian Pac. J. Cancer Prev.* – 2016. – Vol. 17, № 2. – P. 857-862.
187. Significance of alternatively activated macrophages in patients with intrahepatic cholangiocarcinoma / H. Hasita, Y. Komohara, H. Okabe [et al] // *Cancer Sci.* – 2010. – Vol. 101, № 8. – P. 1913-1919.

188. Single-ascending-dose pharmacokinetic study of tribendimidine in opisthorchis viverrini-infected patients / U. Duthaler, S. Sayasone, F. Vanobbergen [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2016. – Vol. 60, № 10. – P. 5705-5715.

189. T follicular helper cell-derived IL-4 is required for Ig E production during intestinal helminth infection / A. P. Meli, G. Fontés, C. Leung, I. L. King // *J. Immunol.* – 2017. – Vol. 199, № 1. – P. 244-252.

190. Targeting vascular (endothelial) dysfunction / A. Daiber, S. Steven, A. Weber [et al.] // *Br. J. Pharmacol.* – 2017. – Vol. 174, № 12. – P. 1591-1619.

191. The characteristics of CD4⁺ T-helper cell subset differentiation in experimental *Clonorchis sinensis* - infected FVB mice / D. Kong, X. Li, B. Zhang [et al.] // *Iran. J. Basic Med. Sci.* – 2020. – Vol. 23, № 12. – P. 1538-1543.

192. The effects of VEGF-A on atherosclerosis, lipoprotein profile, and lipoprotein lipase in hyperlipidaemic mouse models / S. E. Heinonen, A. M. Kivelä, J. Huusko [et al.] // *Cardiovasc. Res.* – 2013. – Vol. 99, № 4. – P. 716-723.

193. The impact of intensive versus standard anthelmintic treatment on allergy-related outcomes, helminth infection intensity, and helminth-related morbidity in Lake Victoria fishing communities, Uganda: results from the LaVIISMA cluster-randomized trial / R. E. Sanya, G. Nkurunungi, R. Hoek Spaans [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2019. – Vol. 68, № 10. – P. 1665-1674.

194. The mechanisms behind helminth's immunomodulation in autoimmunity / T. Bashi, G. Bizzaro, D. Ben-Ami Shor [et al.] // *Autoimmun. Rev.* – 2015. – Vol. 14, № 2. – P. 98-104.

195. Transfer factor: an overlooked potential for the prevention and treatment of infectious diseases / D. Viza, H. H. Fudenberg, A. Palareti [et al.] // *Folia Biol.* – 2013. – Vol. 59, № 2. – P. 53-67.

196. Vascular endothelial growth factor (VEGF) - key factor in normal and pathological angiogenesis / C. S. Malincovici, A. B. Boşca, S. Şuşman [et al.] // *Rom. J. Morphol. Embryol.* – 2018. – Vol. 59, № 2. – P. 455-467.

197. VEGF expression in pancreatic cancer and other malignancies: a review of the literature / M. I. Costache, M. Ioana, S. Iordache [et al.] // Rom. J. Intern. Med. – 2015. – Vol. 53, № 3. – P. 199-208.

198. Willeford, B. V. Serum derived transfer factor stimulates the innate immune system to improve survival traits in high risk pathogen scenarios / B. V. Willeford, T. Shapiro-Dunlap, K. O. Willeford // Drug Dev. Res. – 2017. – Vol. 78, №. 5. – P. 189-195.

199. Yongvanit, P. Risk biomarkers for assessment and chemoprevention of liver fluke-associated cholangiocarcinoma / P. Yongvanit, S. Pinlaor, W. Loilome // HBPD Int. – 2014. – Vol. 21, № 5. – P. 309-315.