

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ  
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«БАШКИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ  
ФЕДЕРАЦИИ

*На правах рукописи*

СИМОНОВ РОМАН ОЛЕГОВИЧ

ВЛИЯНИЕ ГЕЛЬМИНТОЗОВ (ЭНТЕРОБИОЗА,  
АСКАРИДОЗА) НА НЕКОТОРЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ИММУНИТЕТА  
ПРИ СОЧЕТАННОМ ТЕЧЕНИИ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ НА  
ПРИМЕРЕ РЕСПУБЛИКИ БАШКОРТОСТАН

3.1.22 Инфекционные болезни

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук,  
профессор Д.А. Валишин

Уфа – 2021

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
1.1 Основные клинико-патогенетические характеристики ВИЧ-инфекции с учетом ее стадий.....	11
1.2 Проблемы гельминтозов и их влияние на иммунитет .....	19
1.2.1 Гельминтозы в патологии человека .....	19
1.2.2 Клинико - патогенетическая характеристика и особенности иммунного ответа при гельминтозах .....	23
1.2.2.1 Особенности патогенеза, клиники и иммунитета при энтеробиозе и аскаридозе .....	28
1.2.2.2 Диагностическое значение эозинофилии в патогенезе гельминтозов ..	35
1.2.2.3 Диагностическое значение показателей гуморального иммунитета при гельминтозах.....	39
1.2.3 Сочетанное течение паразитарных инвазий и ВИЧ-инфекции.....	41
1.2.3.1 Сочетанное течение гельминтозов с ВИЧ-инфекцией.....	41
1.2.3.2 Особенности патогенеза и сочетанного течения гельминтозов при ВИЧ-инфекции .....	44
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	50
2.1 Материалы и дизайн исследования .....	50
2.1.1 Клинические характеристики пациентов, взятых на исследование .....	50
2.1.2 Дизайн исследования .....	54
2.2 Методы исследования ВИЧ-инфицированных с гельминтозами .....	57
2.2.1 Неспецифические методы исследования.....	57
2.2.1.1 Общий анализ крови с лейкоцитарной формулой.....	57
2.2.1.2 Биохимический анализ крови .....	57
2.2.2.2 Проведение исследования уровня иммунного статуса в исследуемых группах ВИЧ-инфицированных пациентов.....	59
2.2.2.3 Иммунологический анализ крови.....	59

2.2.2.4 Исследование на наличие гельминтозов методами лабораторной диагностики гельминтозов в группах исследования.....	60
3.6 Влияние дегельминтизации на течение сочетанной ВИЧ-инфекции и гельминтозов (энтеробиоз, аскаридоз).....	139
3.6.1 Влияние дегельминтизации на иммунный статус при сочетанной ВИЧ-инфекции и гельминтозов на фоне антиретровирусной терапии .....	139
3.6.2 Разработка диагностического алгоритма при сочетанной ВИЧ-инфекции с гельминтозами.....	144
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	151
ВЫВОДЫ.....	169
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	170
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	173
СПИСОК ИЛЛЮСТРАЦИОННОГО МАТЕРИАЛА.....	200
ПРИЛОЖЕНИЕ .....	206

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность проблемы

В настоящее время эпидемия ВИЧ-инфекции определена как основная мировая проблема среди инфекционных болезней, которая охватила к 21 веку все страны мира. ВИЧ-инфекция на сегодняшний день является одной из приоритетных направлений для здравоохранения различных стран и мировой медицинской науки в связи с ее быстрым ростом и повсеместным распространением (Яковлев А.А. и соавт., 2010; Покровский В.В., 2018; Аглиуллина С.Т. и соавт., 2018). В клинических протоколах для Европейского региона ВОЗ по вопросам ВИЧ/СПИДа подчеркивается, что проблема ВИЧ-инфекции в последние годы приобрела чрезвычайную актуальность из-за быстрого распространения среди населения всех стран, высокой смертности и широкого распространенного вирусоносительства (Лечение и помощь при ВИЧ/СПИД: Клинические протоколы для Европейского региона ВОЗ).

В Российской Федерации (РФ) эпидемическая обстановка по ВИЧ-инфекции остается крайне напряженной, продолжается распространение вируса иммунодефицита среди всех слоев населения и увеличение общего числа инфицированных больных. В Европе Россия уже занимает первое место по заболеваемости ВИЧ-инфекцией и на 31.12.2019 года общее количество зараженных составило более 1,4 миллиона человек (Национальная ассоциация специалистов по профилактике, диагностике и лечению ВИЧ-инфекции, 2017). Только за 2019 год от ВИЧ-инфекции в России умерло 313549 зарегистрированных ВИЧ-инфицированных. Зарегистрировано на территории России вновь инфицированных за один 2018 год 86519 человек (Федеральный научно-методический Центр по профилактике и борьбе со СПИДом ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, 2018), в 2019 году - 80118 человек, за 10 месяцев 2020 года - 49920 человек. По данным Федерального центра СПИД на данный момент в России насчитывается 1476023 человек с ВИЧ-инфекцией,

ежегодно доля новых случаев составляет более 10% (Национальная ассоциация специалистов по профилактике, диагностике и лечению ВИЧ-инфекции, 2017; Федеративный научно–методический Центр по профилактике и борьбе со СПИДом ФБУН Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, 2018).

За три последних года ВИЧ-инфекция распространилась практически на все регионы России, где 70% заболевших ВИЧ составляют активные граждане в возрасте от 30 до 50 лет (Покровский В.В., 2018). По данным Роспотребнадзора только 72% (751,7 тысяч человек) от всех живущих с ВИЧ-инфекцией в России в 2018 году состояли на диспансерном учете, в 2019 году на 9,0% меньше. Антиретровирусную терапию (АРТ) в 2019 году получали 534990 пациентов, это, по официальной статистике - 48,5% от числа живущих с диагнозом ВИЧ-инфекция и 68,9% от числа состоящих на диспансерном наблюдении (Национальная ассоциация специалистов по профилактике, диагностике и лечению ВИЧ-инфекции, 2017; Федеративный научно–методический Центр по профилактике и борьбе со СПИДом ФБУН Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, 2018).

Заболеваемость по ВИЧ-инфекции в Республике Башкортостан (РБ), как и в РФ, продолжает устойчиво увеличиваться. По данным ГБУЗ РЦПБ со СПИДом и ИЗ Республики Башкортостан за весь период наблюдения с 1987 года на 01.12.2019 выявлено 65,8 тысяч ВИЧ-инфицированных. Из них 23,4 тысячи человек состоят на диспансерном учете. Это в 1,2 раза ниже показателя по Приволжскому Федеральному округу (Латыпов А.Б. и соавт., 2018). В РБ в 2013 - 2018 гг. увеличилась смертность от причин, связанных с ВИЧ-инфекцией с 4,7 до 13,8 на 100 тысяч населения, уровень летальности вырос с 1,4 до 2,8%, при этом 50% в структуре смертности от присоединения осложнений (Сирица А.В. и соавт., 2017; Латыпов А.Б. и соавт., 2018). Выявление новых ВИЧ-инфицированных больных, остро поднимает проблему их содержания и лечения. Обнаружение ВИЧ на поздних стадиях заболевания у данных больных, усугубляется развитием непосредственно СПИДа и проблемами полиморбидности оппортунистических и сопутствующих инфекций (Инфекция

ВИЧ в стадии вторичных заболеваний СПИД/ ВИЧ и СПИД; Покровский В.В., 2018; Chapira M., 2017). В структуре сопутствующих заболеваний среди вновь выявленных ВИЧ -инфицированных, по данным ВОЗ, отмечено значительное увеличение числа не только бактериальных, вирусных, грибковых инфекций, но и паразитарных инвазий (Сирица А.В. и соавт., 2017; Розенберг В.Я. и соавт., 2018; Беляков Н.А. и соавт., 2019). В последние годы среди сопутствующих заболеваний при ВИЧ-инфекции все чаще обращают внимание на гельминтозы (Нон G.H., Xiao Z., 2011; Lopes M.C., 2013; Walson J. et al., 2015). Они оказывают значительное негативное влияние на организм человека, так как вызывают выраженные патологические изменения у инвазивных людей и широко распространены среди всех слоев населения (Шрайнер Е.В., 2013, Токмалаев А.К., 2017). При гельминтозах у ВИЧ-инфицированных наблюдается быстрое снижение количества CD4+, CD8+ клеток (Walson J. et al., 2013). При этом, по данным ряда авторов повышается экспрессия Т-лимфоцитами и моноцитами ко-рецепторов ВИЧ хемокина (Носик М.Н. и соавт., 2017; Betts M.R. et al., 2001; Bushman F.D. et al., 2012; Claibomea D.T. et al., 2015), сопровождающаяся подавлением при гельминтозах противовирусной активности Т-хелпера (Юрко Е.В., 2014; Alimonti J.V. et al., 2003; Kawamura T. et al., 2005; Walson J. et al., 2013) на фоне эозинофилии, увеличения уровня IgG и иммуносупрессивных цитокинов.

Исследования влияния паразитарной патологии на ВИЧ-инфекцию немногочисленны и представлены, в основном, зарубежными авторами. Наиболее полные исследовательские работы касались преимущественно токсоплазмоза, токсокароза и лейшманиоза при ВИЧ-инфекции (Паутова Е.А. и соавт., 2013; Перегудова А.Б., 2013; Ермак Т.Н. и соавт., 2014; Бурова Н.В. и соавт., 2015; Шеломова Л.С. и соавт., 2016; Ратникова Л.И. и соавт., 2016; Рубцова Н.В. и соавт., 2018; Valenta Z. et al., 2005; Nissapatorn V., 2009; Means A.R. et al., 2016), немногочисленные - были посвящены гельминтозам - в 2009 - 2013 году по шистосомозу, трихинеллезу, филяриозу, описторхозу (Valenta Z. et al., 2005; Rujenil N. et al., 2009; Furch B.D. et al., 2020). Эти авторы отмечают,

что ВИЧ-инфекция отягощенная гельминтозами протекает более тяжело и непредсказуемо, однако убедительной доказательной базы влияния глистных инвазий на прогрессирование ВИЧ-инфекции и даже ее скоротечность пока нет. Крайне малочисленны данные о влиянии гельминтозов на ВИЧ-инфекцию у пациентов, находящихся на антиретровирусной терапии (Walson J. et al., 2013). Широкое распространение гельминтозов с одновременным резким ростом в последние годы числа ВИЧ-инфицированных, в случаях их сочетанного протекания демонстрирует утяжеление ВИЧ-инфекции, ведет к увеличению развития тяжелых форм и поэтому требует изучения этого состояния и совершенствования методов диагностики сопутствующих паразитарных инвазий.

По статистическим данным наиболее часто встречающимися гельминтозами в мире является аскаридоз (ежегодная заболеваемость до 1 миллиарда человек) и энтеробиоз (ежегодная заболеваемость до 350 - 370 миллионов человек) (Успенский А.В. и соавт., 2014; Давыдова И.В., 2017; Красавцев Е.Л., 2017; Федеральная Служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2019). В России эти гельминтозы также широко распространены, поэтому были выбраны в качестве объекта исследования у ВИЧ-инфицированного контингента.

Указанное свидетельствует об актуальности проблемы и необходимости дальнейшего изучения влияния гельминтозов (энтеробиоза, аскаридоза) при сочетанном течении с ВИЧ-инфекцией у ВИЧ-инфицированных пациентов с гельминтозами для совершенствования методов диагностики и лечения ВИЧ-инфекции, что и послужило целью настоящего исследования.

### **Цель исследования**

Определить клинко-патогенетическое значение влияния глистной инвазии (энтеробиоза, аскаридоза) на некоторые показатели иммунитета пациентов при сочетанном течении с ВИЧ-инфекцией в III субклинической стадии, учитывая принципы АРТ и дегельминтизации.

### **Задачи исследования**

1. Проанализировать распространенность гельминтозов среди ВИЧ-инфицированного контингента.
2. Изучить клинические проявления диагностированных гельминтозов (аскаридоза, энтеробиоза) у пациентов с ВИЧ-инфекцией в III субклинической стадии.
3. Установить особенности иммунной реактивности, в том числе диагностической значимости эозинофилии и гипериммуноглобулинемии при сочетанном течении ВИЧ-инфекции с гельминтозами (аскаридоз, энтеробиоз).
4. Изучить динамику изменения Т-клеточного звена иммунитета при сочетанном течении ВИЧ-инфекции и гельминтозов (аскаридоза, энтеробиоза).
5. Оценить влияние дегельминтизации на динамику Т-клеточного иммунного статуса при сочетанном течении глистной инвазии (аскаридоз, энтеробиоз) с ВИЧ-инфекцией на фоне проводимой АРТ.

### **Научная новизна работы**

Впервые показано клинико-патогенетическое значение и влияние гельминтозов (на примере аскаридоза, энтеробиоза) при сочетанном течении с ВИЧ-инфекцией и их усугубляющего действия на некоторые показатели гуморального (эозинофилия, иммуноглобулинемия) и клеточного (субпопуляции CD3+, CD4+, CD8+ Т-лимфоцитов) иммунитета ВИЧ-инфицированных пациентов, находящихся на антиретровирусной терапии и без нее на фоне дегельминтизации.

### **Практическая значимость работы**

Результаты диссертационной работы позволяют:

- учитывать клинико-патогенетические особенности влияния гельминтозов (аскаридоза, энтеробиоза) на иммунный статус пациентов при сочетанном течении с ВИЧ-инфекцией при наличии АРТ и без нее.
- находить применение данным статистического анализа выявляемости гельминтозов (аскаридоза, энтеробиоза) у ВИЧ-инфицированного контингента



по РБ при разработке отчетности заболеваемости населения в структуре инфекционных и паразитарных заболеваний;

- применять в клинической практике разработанный алгоритм диагностики и лечения сочетанной паразитарной патологии и ВИЧ-инфекции, в котором при выявлении эозинофилии и иммуноглобулинемии обязательно обследование пациента на гельминтозы с целью проведения дифференциальной диагностики аллергических состояний и гельминтозов для достижения наиболее качественной и длительной ремиссии;

- учитывая полученные результаты исследования дегельминтизации при сочетанных гельминтозах и ВИЧ-инфекции, рекомендовать антигельминтную терапию на фоне АРТ, как улучшающую прогнозируемые результаты и продляющую ремиссию при ВИЧ-инфекции.

### **Внедрение в практику**

Результаты, полученные в данной работе, внедрены в практическую деятельность в ГБУЗ Республиканский Центр по борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями Минздрава России и в межрайонных филиалах г. Сибай, г. Белорецк, г. Кумертау и используются при чтении лекций, проведении практических занятий студентам и курсантам на кафедре инфекционных болезней с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России.

### **Степень достоверности**

Достоверность всех полученных результатов обеспечивалась использованием в качестве теоретической и методологической базы диссертации фундаментальные исследования отечественных и зарубежных авторов по клинике и иммунологии гельминтозов и ВИЧ-инфекции, необходимым объемом наблюдений, согласно задачам данной работы, применения клинико-лабораторных методов исследования, статистического анализа для обработки данных исследования.

**Апробация работы.** Основные положения диссертации представлены и обсуждены на следующих научных площадках:

- Медицинском форуме "Неделя здравоохранения в Республике Башкортостан" (Уфа, 2016);
- Втором международном конгрессе помогающих профессий (Уфа, 2017);
- Межрегиональном форуме "Медицина, доступная каждому" (Челябинск, 2018);
- Международной научно-практической конференции "Диагностика и лечение глазных проявлений инфекционных и систематических заболеваний" (Уфа, 2018);
- XIII международной научно-практической конференции "Современная медицина: новые подходы и актуальные исследования" (Москва, 2018);
- VII Байкальском форуме противодействия ВИЧ-инфекции (Иркутск, 2019);
- IV Санкт-Петербургском форуме по ВИЧ-инфекции, посвященном 30-летию САБ Центра СПИД (Санкт-Петербург, 2019);
- Евразийском конгрессе по антимикробной терапии и клинической микробиологии (Уфа, 2019);
- XII Всероссийском интернет - конгрессе по инфекционным болезням с международным участием (Москва, 2020).

**Публикации.** По теме диссертации опубликовано 9 работ, в том числе 5 в журналах ВАК.

#### **Объем и структура диссертации**

Работа изложена на 219 страницах машинописного текста и состоит из введения, 3 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, библиографического указателя, содержащего 147 отечественных и 105 зарубежных источников, 14 страниц приложения. Работа иллюстрирована 5 таблицами и 48 рисунками.

# ГЛАВА 1 СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПАТОГЕНЕЗ, ТЕЧЕНИЕ, КЛИНИКУ ГЕЛЬМИНТОЗОВ ПРИ СОЧЕТАННОМ ТЕЧЕНИИ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

## 1.1 Основные клинико-патогенетические характеристики ВИЧ-инфекции с учетом ее стадий

Мировая эпидемия ВИЧ-инфекции приобрела чрезвычайную актуальность из-за быстрого ее распространения в мире, высокой смертности, длительного инкубационного периода и широкого распространения вирусоносительства.

ВИЧ-инфекция медленно прогрессирующее заболевание, вызванное вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), относящегося к семейству ретровирусов - *Retroviridae*, роду лентивирусов двух видов - ВИЧ-1 (HIV1), ВИЧ-2 (HIV2), ВИЧ-3 (HIV3), имеющих отличия в структуре и антигенных характеристиках. Геном ВИЧ представлен рибонуклеиновой кислотой и в зараженной клетке ВИЧ подвергается обратной транскрипции. ВИЧ поражает клетки крови человека, которые имеют на своей поверхности С-рецепторы: Т-лимфоциты, макрофаги и дендритные клетки [12].

Работами ряда авторов [149, 172] показано, что инфицированные вирусом ВИЧ Т-лимфоциты гибнут, запускаются процессы апоптоза и уничтожения цитотоксическими Т-лимфоцитами [149, 196]. Критичным для CD4+ Т-лимфоцитов становится снижение менее 200 клеток в одном микролитре крови (кл/мкл), когда система клеточного иммунитета перестает защищать организм [99]. Геномная специфика ВИЧ обусловлена наличием у вируса 2 субтипов ВИЧ-1 и ВИЧ-2. Работами ряда авторов в последние годы показана такая зависимость варианта строения участка env для выделения различных субтипов ВИЧ-1 (A-H), трех основных групп - M, N, O, так же тип P - зоонозов [13, 15, 104].

В различных регионах мира у ВИЧ-инфицированных субтипы вируса выявляются с различной частотой. Помимо этого, субтипы ВИЧ-1 отличаются и по чувствительности к противовирусной терапии и характерным особенностям ее течения. Хотя все аспекты взаимодействия вируса с организмом на данном этапе изучены не достаточно глубоко, в мировой науке накоплено уже много сведений о характере поражения иммунной системы, которое лежит в основе самой болезни [76, 97].

После попадания в организм человека, ВИЧ проникает в клетки-мишени, на поверхности которых расположены CD4+ рецепторы [15]. Основную массу таких клеток составляют Т-лимфоциты, которые выполняют регуляторную роль в иммунном ответе [15]. Вирус ВИЧ может поражать и дендритные клетки, моноциты-макрофаги, мегакариоциты, клетки тимуса, эозинофилы, клетки кишечника, клетки ЦНС: нейроны, микроглиальные клетки, астроциты., что значимо и для иммуногенеза в целом [17, 159].

Для проникновения ВИЧ внутрь клетки необходимо, помимо CD4+ рецептора, наличие на ее поверхности ко-рецепторов CCR5 и CXCR4 [15, 113]. Кроме того, ВИЧ способен проникать в клетки, не содержащие CD4+ рецепторы, что и побуждает вовлечение в патологический процесс различных органов и систем [15]. Он обнаружен в эндотелии сосудов, эндотелии дыхательных путей, энтероцитах кишечника, так же макрофагах и нервных клетках [215].

В клетке на матрице РНК ВИЧ в результате взаимодействия фермента ВИЧ-обратной транскриптазы строится ДНК (обратная транскрипция). Провирусная ДНК встраивается в геном - в ДНК клетки хозяина с помощью фермента ВИЧ-интегразы и тогда продуцирует вирусные белки под действием протеазы ВИЧ, из которых и собираются новые вирусные частицы, а клетка погибает [163]. ВИЧ обладает очень высокой активностью, продуцируя 1010 вирусных частиц ежедневно с одной пораженной клетки. При этом обратная транскриптаза делает множество ошибок, когда синтезирует копии ДНК на

матрице РНК-ВИЧ, отсюда образуется широкий выбор вариантов ВИЧ-инфекции [234].

Вирус ВИЧ является уникальным среди всех вирусов и возбудителей инфекционных заболеваний человека, прежде всего необычайной изменчивостью [222]. ВИЧ сложен в генетическом строении, у него имеются характерные трансактивирующие гены, которые способны интенсифицировать процессы транскрипции и внедрять провирусную ДНК в геном клетки хозяина, изменяя возбудителя [163, 176]. Особенностью патогенеза ВИЧ-инфекции является также разрушение вирусом Т-лимфоцитов - хелпер - индукторов, занимающих важное место в иммунном ответе [196]. Т-хелперы и цитотоксические Т-лимфоциты имеют на своей поверхности антигены CD3+. Однако на своей поверхности Т-хелперов находится также антиген CD4+, в то время как на поверхности цитотоксических Т-лимфоцитов расположен антиген CD8+. Эти антигены используют для подсчета как абсолютного, так и относительного количества этих субпопуляций [196]. Все эти клетки могут быть инфицированы ВИЧ. При этом особенности пула CD4+ лимфоцитов разной степени зрелости определяют роль этих клеток в патогенезе ВИЧ-инфекции [100, 196, 222].

Для патогенеза ВИЧ-инфекции наиболее важно и даже является отличительной ее чертой постепенное и неотвратимое снижение числа CD4+ Т-клеток. Центральной характеристикой острой ВИЧ-инфекции, по общепризнанному мнению является высокая вирусная нагрузка, так как иммунный ответ на ВИЧ в этой стадии еще не сформирован, а вирус имеет возможность размножаться беспрепятственно [12, 142, 104]. В этот период формирования иммунного ответа, и прежде всего его клеточного звена, образуется большое число активированных CD4+ Т-клеток, которые и являются главной мишенью вируса [170, 209]. По окончании острого периода ВИЧ-инфекции вирусная нагрузка снижается примерно в 100 раз за счет достигнутого частичного иммунного контроля, с одной стороны и истощения количества активированных клеток, с другой стороны. На фоне высоких

значений вирусной нагрузки (РНК ВИЧ), по исследованиям Choudhary S.K., Margolis D.M. [170], Moir S. с соавт. [209], Claiborne D.T. и соавт. [171] отмечается резкое и значительное снижение CD4+ Т- клеток, причиной которого здесь являются два действия - перераспределение из кровотока во все лимфоузлы и массивная деструкция клеток, которая и происходит главным образом в лимфоузлах, что сказывается на состоянии всех лимфоузлов и негативно на формировании других звеньев иммунного ответа. Согласно современной точке зрения, именно эти явления являются отправной точкой гиперактивации - ключевого явления патогенеза ВИЧ-инфекции [209].

Проявлением хронической активации ВИЧ становится формирование поверхностных маркеров CD4+ Т- клеток, в числе которых находятся Ki 67, HLA-DR, CL25, CD - 38. Параллельно с этим в активированное состояние приходят и все другие иммунные клетки: В- клетки, супрессоры CD 8+ цитотоксические клетки и естественные киллеры NK- клетки, что и позволяет говорить о состоянии хронической гиперактивации иммунного ответа иммунной системы [222]. Показано, что особенности CD4+ Т-лимфоцитов разной степени зрелости определяют роль этих клеток в патогенезе ВИЧ-инфекции и степени пораженности иммунной системы. Естественным завершением такого состояния активированных клеток является апоптоз или самоуничтожение клеток [118, 148].

Известно, что инфицирование клеток, переходящих в состояние покоя клеток памяти, приводит к латентной инфекции и результатом активации таких клеток становится возобновление продукции вирусных частиц [99, 146]. Процессы репликации и активации иммунных клеток являются взаимозависимыми и усиливают друг друга на протяжении всего течения ВИЧ-инфекции, считают Naungiu T., Weiss R.A. [212]. Данные некоторых исследований доказывают, что вирус ВИЧ может вызывать активацию иммунитета и хронические воспаления различной этиологии [78]. При этом наблюдалась высокая нагрузка противовирусной ДНК в долгоживущих иммунных клетках даже на ранних стадиях развития заболевания. Установлено,

что у пациентов, инфицированных ВИЧ с высокой репликативной активностью, резко отличался как уровень воспалительных цитокинов, так и степень активации и истощения иммунной системы [20, 48, 91]. ВИЧ является не только иммуотропным, но и нейротропным вирусом [92, 228].

В России и странах СНГ действует классификация, предложенная В.И. Покровским в 1989 году и обновленная в 2006 году, так же переработанная и дополненная в 2007, 2010, 2015, 2018, 2019, 2020 гг. [99, 100, 113]. Уровень вирусной нагрузки и количество иммунофенотипа CD4+ лимфоцитов не являются критерием для определения клинической стадии и фазы заболевания. Согласно действующей в РФ классификации ВИЧ-инфекции, стадия и фаза заболевания устанавливаются только на основании клинических проявлений вторичных (оппортунистических) заболеваний, включенных в перечень МКБ-10. По результатам специфической лабораторной диагностики у ВИЧ-инфицированных пациентов может наблюдаться снижение количества лимфоцитов, особенно субпопуляции CD 4+ клеток, увеличение относительного содержания субпопуляции CD8+ лимфоцитов, инверсия соотношения CD 4+/CD8+, рост количества иммуноглобулинов, которые являются дополнительным свидетельством наличия ВИЧ-инфекции, но при этом могут иметь индивидуальные колебания [19, 100, 113].

В клинической классификации ВИЧ-инфекции существует пять стадий развития инфекции: I - стадия инкубации; II - стадия первичных проявлений - (2А-бессимптомная, 2Б - острая инфекция без вторичных заболеваний, 2В- острая инфекция с вторичными заболеваниями); III - субклиническая стадия; IV - стадия вторичных заболеваний (присоединение инфекционных и/или онкологических заболеваний, вирусных, грибковых, протозойных, паразитарных заболеваний [15, 69, 87, 99, 113]; V - терминальная стадия [48, 99, 113].

ВИЧ-инфекцию можно диагностировать на основании эпидемиологических данных и лабораторных исследований - обнаружение в крови РНК ВИЧ и антител к нему. Основное клиническое проявление ВИЧ-

инфекции - персистирующая генерализованная лимфоаденопатия (ЛГП). Для нее характерно увеличение не менее двух лимфоузлов, не связанных между собой группами (не считая паховых), более 1 см, которые сохраняются не менее 3 месяцев. Увеличенные лимфоузлы могут быть также единственным клиническим проявлением. Длительность стадии в среднем 5 - 7 лет, характеризуется прогрессированием заболевания или ремиссией на фоне АРТ. Раннее начало АРТ позволяет достичь как улучшение клинического прогноза ВИЧ-инфекции, так и снижение уровня распространенности самой инфекции [100].

Стадия 2 связана с проявлением первичного ответа организма на внедрение и репликацию ВИЧ в виде клинических проявлений или выработки антител, тогда клиника может иметь несколько вариантов течения: бессимптомная, где происходит лишь выработка антител на ВИЧ.; острая инфекция без вторичных заболеваний, которая имеет часто неспецифический характер; острая инфекция с вторичными заболеваниями. Практически у большинства больных ВИЧ стадия первичных проявлений переходит в субклиническую стадию, но у некоторых пациентов она может сразу переходить в стадию вторичных заболеваний [15, 99]. Если для 2 стадии характерно веское снижение уровня CD4+ клеток у пациентов, что сопровождается развитием оппортунистических инфекций различной этиологии, то для для субклинической стадия 3 это медленное нарастание иммунодефицита, что связано с компенсацией иммунного ответа за счет модификации и избыточного воспроизводства CD4+ клеток, где скорость репликации ВИЧ значительно замедляется [12, 48, 52]. В этом периоде компенсаторные возможности макроорганизма еще способны поддерживать уровень иммунитета, вполне достаточный для защиты от вторичных заболеваний. Здесь клинические проявления отсутствуют, выраженного иммунодефицита нет, диагноз может быть поставлен только лабораторно при выявлении специфических АТ, длительность периода от нескольких месяцев до нескольких лет (6-7 лет) [48, 100]. В соответствии с классификацией иммунных



нарушений ВОЗ были выделены степени иммунных нарушений в 3-субклинической стадии ВИЧ-инфекции: CD4+ > 500 клеток/мкл - отсутствие иммунодефицита или незначительная степень иммунодефицита; CD4+ 350-499 клеток/мкл - соответствует умеренному иммунодефициту; CD4+ 200-349 клеток/мкл - соответствует выраженному иммунодефициту; CD4+ < 200 клеток/мкл и менее - соответствует тяжелой степени иммунодефицита.

В дальнейшем развивается персистирующая генерализованная лимфаденопатия, переходящая в стадию вторичных заболеваний - период развития иммунодефицита, где может наблюдаться увеличение печени, селезенки и множественное увеличение лимфоузлов [48].

Этиология и сроки развития различных оппортунистических заболеваний тесно связаны с клинической стадией иммунодефицита, количеством иммунофенотипа CD 4+ - Т лимфоцитов, вирусной нагрузкой РНК ВИЧ. Снижение абсолютного и относительного количества Т-лимфоцитов хелперов с иммунофенотипом CD 3+; CD 4+ свидетельствует о гипореактивном синдроме с нарушением регуляторного звена иммунитета, что является характерным признаком для ВИЧ-инфекции [100, 161].

Роль вторичных инфекций в течении ВИЧ-инфекции очень значительна. Начальная стадия вторичных заболеваний начинается развитием бактериальных, вирусных, грибковых, протозойных инфекций и опухолевых процессов на фоне нарушенного иммунитета при ВИЧ-инфекции. Эта стадия протекает без выраженных оппортунистических инфекций и инвазий. Здесь могут наблюдаться небольшие изменения - обострившиеся прежние болезни или новые [48, 99, 166]. Изменения могут быть на коже в виде грибковых (дерматомикоз стоп, кистей, голеней и других участков тела), бактериальных (стафилококковые и стрептококковые фолликулиты, импетиго) поражений, себорейного и аллергического дерматитов, псориаза, папулезной сыпи; а также на слизистых оболочках — афтозные, герпетические, бактериальные изъязвления, ангулярный хейлит, гингивит [40, 48]. Также могут нередко встречаться рецидивирующие инфекции верхних дыхательных путей, включая

бактериальные и вирусные синуситы [48, 67, 72, 99]. На сегодня все чаще присоединяются гепатиты В, С, Д [47, 123]. В этой стадии любые патогенные микроорганизмы вызывают необычайно тяжелые клинические состояния [17, 20, 21, 43]. В субклиническую стадию ВИЧ-инфекции вторичные заболевания по клиническим проявлениям близки к характерным проявлениям клиники подобных заболеваний у людей без ВИЧ. При этом обычно проявляются общие симптомы ВИЧ-инфекции без генерализации оппортунистических инфекций или опухолей, встречающихся на более поздних стадиях заболевания [48, 99]. По мнению Бартлетт Д. [10], Белякова Н.А. и соавт. [13], Трофимовой Т.Н. с соавт. [17], прослеживается тенденция к анемии, и лейкопении, тромбоцитопении, которая обусловлена в первую очередь лимфопенией и в незначительной степени - нейтропенией. ВИЧ активно размножается и оказывает супрессорное и деструктивное действие на иммунную систему в целом, кумулируя признаки иммунодефицита [10, 13, 17].

Граница снижения числа Т-хелперов (CD4+) у взрослых при инфекции ВИЧ, когда необходимо начинать интенсивную лекарственную профилактику оппортунистических инфекций, составляет 20% от общего числа лимфоцитов, что составляет около 200 кл/мкл [48, 50, 100]. Необходимо отметить, что этиология развивающихся вторичных заболеваний, осложняющих ВИЧ-инфекцию, может быть самой различной и во многом определяется бытовыми, климатическими и природными условиями, в которых проживает больной человек [169]. По мнению ряда авторов в условиях последнего десятилетия, когда возросла численность больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекции начинают реализовываться даже относительно редкие оппортунистические инфекции, например, вызванные нетуберкулезными микобактериями [17, 48, 91, 116]. Типичными и распространенными при ВИЧ-инфекции стали кандидозы, микобактериозы, туберкулез, цитомегаловирусные и герпесные инфекции, пневмоцистоз [10, 99] и все чаще встречаемыми в последние годы гепатиты В, С [48, 123], атипичные микобактериозы [72], паразитарные инвазии

(токсоплазмоз, токсокароз, стронгилоидоз, лейшманиоз) [36, 60, 83, 89, 92, 93, 154].

## **1.2 Проблемы гельминтозов и их влияние на иммунитет**

### **1.2.1 Гельминтозы в патологии человека**

Протозойные инвазии и гельминтозы составляют существенную часть вторичных и сопутствующих инфекций у ВИЧ-инфицированных пациентов [22, 36, 92, 140].

Гельминтозы в современной медицине остаются одной из актуальных проблем, несмотря на большие успехи, достигнутые в ликвидации паразитарных болезней. Это связано с их широкой распространенностью, многообразием видов, выраженным негативным воздействием на организм инвазивного человека и общим снижением иммунного статуса у населения [51, 26, 127, 137].

По данным ВОЗ паразитарными инвазиями болеют в мире более 85% населения земного шара [23]. На сегодняшний день, по мнению ВОЗ, геогельминтозы (паразиты, передаваемые через почву) являются особо важными инвазиями, поражающие социально неблагополучные сообщества людей в мире [102, 106]. По данным ВОЗ только 2 вида нематод - аскариды и трихинеллы вызывают ежегодно заболевания у 1,2 миллиарда человек по всему земному шару [24, 28]. Ежегодно паразитарные и сочетанные инфекционные заболевания уносят 4,5 миллионов человек, при общей пораженности 2,5 миллиарда человек во всем мире [24, 25].

В настоящее время гельминтозы занимают четвертое место по степени ущерба, наносимого здоровью людей после ИБС, инфекционных болезней ( в том числе туберкулеза), дисбактериоза [24, 57, 140, 242]. Ранее заболеваемость гельминтозами определялось как социальный фактор бедности среди неблагополучных слоев населения [70, 122]. Но на сегодняшний день с ростом

эмиграции людей и туризма, проблема заболеваемости гельминтозами коснулась многих слоев общества [28, 75]. Гельминтозы во многих странах являются эндемичными болезнями. Природно - климатические и экономические факторы определяют предпосылки приоритетного распространения гельминтозов в странах тропического и субтропического поясов [23, 124, 59]. В этих странах широко распространены нематодозы и трематодозы - биогельминтозы: филяриозы, шистосомозы, клонорхоз и другие [28, 55, 247].

На территории России встречается всего 70 видов гельминтов, из них наиболее распространенными являются 20 видов. Ежегодно регистрируется около 22 миллионов больных с различными паразитозами [23, 28]. По последним данным, с каждым годом число больных гельминтозами увеличивается в среднем на 2%. Федеральный Центр госсанэпиднадзора ежегодно выявляет около 3 миллионов больных гельминтозами [112], однако в некоторых источниках, с учетом поправочных коэффициентов приводится не менее 22,2 миллиона человек [28, 3, 138].

По мнению экспертов ВОЗ, в настоящее время гельминтозы стали "забытыми болезнями", то есть во всем мире и у нас в России наблюдается недооценка их негативного влияния на организм человека и их медико-социальной значимости [24, 82, 138, 140]. Среди населения планеты отмечается заметный рост заболеваемости гельминтозами [24, 75]. В России по регионам ситуация очень неоднородна, но официальная статистика регистрирует ежегодно 3 миллиона инвазивных, прежде всего, нематодами - аскаридозом, энтеробиозом, анкилостомозом и токсокарозом. В последние годы заметно выросла заболеваемость описторхозом и токсокарозом [1, 121, 34, 102, 131].

По материалам Успенского А.В. и соавт. [70, 131] показана зависимость гельминтов от особенностей их организма и условий, необходимых для развития яиц и личинок вне организма человека и путей их распространения. Различают три группы заболеваний, вызываемых гельминтами: геогельминтозы, биогельминтозы и контактные (контагиозные) гельминтозы.

Доказано, что наиболее распространенными являются нематодозы - геогельминтозы [24, 34, 127]. По официальным данным ВОЗ и отдельных авторов, в мире аскаридозом ежегодно поражается около 1 миллиарда человек, анкилостомидозами - более 900 миллионов, трихоцефалезом - до 800 миллионов [24, 34, 131]. В мире энтеробиозом поражено около 350 миллионов человек [66, 70].

Согласно эпидемическому мониторингу за паразитарными инвазиями по РФ 79,4% приходится на гельминтозы (аскаридоз, энтеробиоз, описторхоз), 20,6% - на протоозы [70, 112].

По исследованиям Гавриловой Е.П. с соавт. [27] и Давыдовой И.В. [34] по статистическим данным Российской Федерации, первое место по частоте регистрации среди гельминтозов в нашей стране занимает энтеробиоз, на долю которого в разных областях приходится от 60% до 71% случаев, из них 70 - 96% дети до 17 лет. Энтеробиоз по данным выявляемости на 2019 год по РФ по различным регионам составил от 28,5 до 591,43 на 100 тыс. населения, средний показатель составил 160,8 на 100 тысяч населения [27, 111], где подавляющее большинство это дети и подростки, рост заболеваемости по энтеробиозу наблюдался в 38 субъектах РФ, в РБ снижен на 9,3% (2019 г.) [37, 66].

Второе место в мире занимает аскаридоз, являющийся геогельминтозом, который имеет средний показатель заболеваемости за 2000 - 2018 гг. 128,6 на 100 тысяч населения [26, 27, 82, 242]. В работах Сергиева В.П. и соавт. [82] указывается, что статистические данные по распространению гельминтозов и, в частности, по аскаридозу сильно занижены, истинная распространенность их на порядок выше. По данным Давыдовой И.В. [34] наблюдается тенденция увеличения численности аскаридоза в среднем на 6% в год, увеличилась также смертность от аскаридоза и его осложнений. По ряду статистических исследований заболеваемость аскаридозом по РФ за три последних года снизилась на 17,5%, но при этом доля заболеваемости этой инвазией у городского населения возросла до 64,9% [26, 34, 122].

Аскаридоз по выявляемости занимает второе место - от 40% до 72,7% случаев, из них дети составляют до 67%, третье место занимает описторхоз, где в отдельных районах он занимает доминирующее положение - до 80% . Аскаридоз по статистическим данным имеет средний показатель выявляемости в 2019 году составил 24,22 на 100 тысяч населения, встречается он на всей территории Российской Федерации, рост заболеваемости аскаридозом наблюдался в 32 субъектах федерации до 106,9 на 100 тысяч населения [51, 56]. В Республике Башкортостан вырос удельный вес смертности от инфекционных и паразитарных болезней с 1,3% до 1,8% (2018), где увеличились в 1,5 раз случаи гельминтозов.

Заболеваемость гельминтозами в РБ в 2019 году регистрировалась 86,5 на 100 тыс. населения. Энтеробиоз в 2019 году по РБ в среднем 82,5 на 100 тыс.населения, где он уменьшился на 9,3% по сравнению с 2016 - 2018 гг. и отмечался 106,3 - 101,1 на 100 тыс.населения. Наиболее высокие показатели заболеваемости энтеробиозом (2017 - 2019 гг.) были в г. Кумертау - 537,3 -545,0 на 100 тыс. населения. Аскаридоз регистрировался в РБ неравномерно (2017-2019 гг.) 162- 2,2 случая на 100 тыс. населения, где из них городских жителей было 74,3%, сельских - 25,8% [28].

Как показывают исследования, наиболее выраженные патологические изменения вызывают личиночные и развивающиеся стадии гельминтов [35, 136]. Личинки, по исследованиям ряда авторов - Бронштейн А.М. [51], Токмалаев А.К. [127], Phangluxa K. и соавт. [193], Shrayner E.V. [229] способны паразитировать в различных органах и тканях, совершая свой биологический миграционный путь в организме "хозяина". Для взрослых особей характерна стабильная локализация. Для многих видов гельминтов постоянным местом паразитирования является желудочно-кишечный тракт, причем каждый вид локализуется в строго определенных его отделах [51, 127, 193, 229]. Так, аскарида, широкий лентец обитают в проксимальных отделах тонкой кишки, карликовый цепень - в ее нижней трети, острицы - в нижней части тонкого

кишечника, подвздошной и прямой кишке, власоглав - в толстой кишке, лямблии - в 12- перстной кишке и желчевыводящих путях [135, 37, 122].

### **1.2.2 Клинико - патогенетическая характеристика и особенности иммунного ответа при гельминтозах**

В патогенезе и клинике гельминтозов выделяют 4 фазы: острую, латентную, хроническую и фазу исходов, из них основные - острая - первые 2 - 3 недели после инвазии, а при тяжелом течении - до 2 месяцев и более, и хроническая - длительностью от нескольких месяцев до многих лет. В острой фазе, по ряду исследований, преобладают патологические изменения, обусловленные общей аллергической реакцией на антигены мигрирующих личинок, особенно на ранних стадиях развивающихся паразитов [27, 45, 70, 122].

Ведущими и прогностически серьезными органными и системными поражениями острой фазы гельминтозов являются: аллергический миокардит, пневмония, менингоэнцефалит, гепатит, нарушения в системе гемостаза [27, 63].

В хронической фазе гельминтозов, прогрессирующие нарушения и клинические проявления определяются, прежде всего, локализацией возбудителя в организме "хозяина", его популяцией, биологическим циклом и сопутствующими соматическими и хроническими заболеваниями [31, 126, 200]. Патогенное воздействие многих видов гельминтов обусловлено механическим травмирующим эффектом на ткани и органы в местах их паразитирования, например, сдавлением жизненно важных органов [31]. По исследованиям Сергиева В.П. [117], Думбадзе О.С. и соавт. [140], Романова Е.С. и соавт. [115], происходят изменения обменных процессов и метаболизма в организме инвазивного человека, когда происходят нарушения нейрогуморальной регуляции и процессов ЖКТ [70, 115, 117, 140]. Например, при заражении цестодами активность гликолидаз в кишечнике повышается, протеиназ -

уменьшается, сахарозы не изменяется [27, 70, 115, 119]. Некоторые кишечные гельминты выделяют вещества, нейтрализующие пищеварительные ферменты, например аскариды выделяют вещество, нейтрализующее действие пепсина и трипсина [1, 124, 70, 101, 200]. Показано, что аскариды в кишечной форме могут угнетать выделение тиреоидных гормонов щитовидной железы [133]. При многих гельминтозах наблюдается анемия, дефицит витаминов (аскаридозы, анкилостомидозы, дифиллоботриоз, трихоцефалез, шистосомозы) [70, 127].

Данные Пашинской Е.С. [94], показывают в эксперименте о генно-цитологическом действии метаболитов трихинелл на соматические и эмбриональные клетки хозяина, что трихинеллез сопровождается увеличением количества апоптотических клеток, повышением числа полихроматофильных эритроцитов с макроядрами. При иммуносупрессии трихинеллы в большей степени нарушают развитие плода, что повышает индекс гибели потомства животных в эксперименте [94].

В работе Салтыковой М.Б. и соавт. [30] приводятся особенности клинического течения в различных популяциях гельминтов и публикуются результаты полногеномных исследований о предрасположенности отдельных категорий населения к гельминтозам и аллергиям, сопровождающим эти инвазии.

Важнейшую роль при гельминтозах играет фактор воздействия гельминта на иммунную систему хозяина. Причинами органных и системных поражений, особенно при тканевых гельминтозах, является образование иммунных комплексов, которые активизируют медиаторные системы - комплемента, кининов и ряда других [27, 70, 125]. С одной стороны гельминты стимулируют иммунный ответ, с другой - оказывают общее иммуносупрессивное действие, что способствует их выживанию в организме хозяина [9, 11, 124, 70, 101]. Состояние иммунодефицита при гельминтозах отрицательно влияет на резистентность человека к бактериальным, вирусным и другим инфекциям, способствует их затяжному течению и формированию носительства, снижает



эффективность профилактических прививок [38, 70, 98]. Иммуносупрессивное действие гельминтов очень важно при инфекции ВИЧ с ее широким распространением в неблагоприятных по гельминтозам странах [22, 58, 137, 245]. Некоторые гельминтозы (например, стронгилоидоз) рассматриваются как ВИЧ- ассоциированные болезни [70, 93, 202, 210]. Риск канцерогенеза, доказанный при некоторых гельминтозах, характеризующихся выраженными пролиферативными процессами в поражаемых органах (шистосомозы, описторхоз, аскаридоз, клонорхоз), в настоящее время во многом связывают с отягощающим воздействием паразитов на иммунную систему "хозяина" [11, 51, 70, 138].

По мнению Бабак О.Я. [9], Гаврилова Е.Л. с соавт. [27] при гельминтозах отмечают не только иммуносупрессию, но и иммунологическую толерантность, выражающуюся в отсутствии или снижении повышенной чувствительности к специфическим антигенам. В клинике гельминтозов это может быть отсутствие острой фазы, субклиническое или легкое течение хронической стадии [9, 27, 31].

Иммунный ответ при гельминтозах характеризуется слабой степенью напряженности, низкой специфичностью и относительно коротким диапазоном действия в зависимости от количества гельминтов в организме [29, 31]. Иммунный ответ при гельминтозах, в основном, бывает врожденным (первичным), а также приобретенным (вторичным). Он включает ряд клеточных и гуморальных факторов, где Т-клетки формируют клеточный иммунный ответ, В- клетки- гуморальный. При этом, клетки Т-хелперы участвуют в формировании иммунного ответа, воспринимают антигены раздражения гельминтами и передают сигналы другим клеткам. Т-супрессоры регулируют иммунный ответ путем блокирования антителообразования и воздействия на другие клетки своими медиаторами- лимфокинами. Т-эффекторы обеспечивают постоянство внутренней среды путем разрушения других клеток, подавления аутоагрессивных В-клеток, синтезирующих иммуноглобулины. Под воздействием антигенов гельминтов происходит

стимуляция всего иммунитета и усиление его функциональной активности, принимающей специфический характер [45, 70, 126]. Поступающие в организм хозяина антигены гельминтов захватываются макрофагами, перерабатываются в суперантиген и передаются Т-хелперам от макрофагов, затем идут сигналы В-клеткам и Т-эффекторам. В-клетки начинают усиленно пролифилеровать и трансформироваться в плазматические клетки, продуцирующие антитела, относящиеся к иммуноглобулинам классов IgA, IgG, IgM, IgE, количество которых зависит от стадии и вида гельминтоза. Т-клетки превращаются в клетки-убийцы, участвующие в клеточных защитных реакциях при гельминтозах [14, 70, 127].

Разные биологические циклы гельминтозов представляют разную напряженность иммунного ответа и это связано с изменениями антигенного спектра и иммуногенных свойств гельминта, который существенно изменяется морфологически по мере его роста и созревания [27, 31, 138]. Иммунный ответ более выражен у инвазивных в личиночной стадии развития гельминтов, особенно во время линек. Этот период характеризуется стереотипностью ведущих симптомов гельминтозов, независимо от вида возбудителя, его локализации и путей миграции личинок [27, 31, 35, 70, 136]. Здесь характерна лихорадка, отеки, высыпания на коже, миалгии, артралгии, лимфоаденопатия, легочный, абдоминальный синдромы, гепатоспленомегалия, эозинофилия в крови, диспротеинемия [34, 70].

При аскаридозе иммунный ответ как облигатного, так и факультативного хозяина наиболее ярко проявляется в период второй и третьей линьки личинок и их миграции по кровяному руслу. Гуморальный и клеточный иммунный ответ проявляются ярко на 3- 5 день инвазии и характерны повышенными значениями IgM, IgG и IgE [70, 122, 127]. При энтеробиозе в острой фазе наблюдается уменьшение значений IgA, которые выделяются слизистыми кишечника [14, 37, 70]. При кишечных гельминтозах небольшие дозы антигенов гельминтов вырабатывается IgE и IgG, которые не имеют комплементсвязывающей способности. Под влиянием IgE активируются

тучные клетки и эозинофилы, играющие ведущую роль в иммунном ответе против гельминтов [86, 125].

После спонтанного выздоровления или дегельминтизации специфические антитела исчезают в течение 6 - 12 месяцев [142, 124, 127]. Среди широко распространенных гельминтозов стойкий иммунитет характерен только для трихинеллеза, вызванный наличием инкапсулированных личинок возбудителя в мышцах инвазированных людей [26, 31, 126, 101].

В острой фазе разные виды гельминтозов имеют как ряд характерных для вида симптомов, так и общие клинические проявления. Характерны повышенная температура, симптомы интоксикации, расстройства ЖКТ, аллергические реакции. Клиника, характер течения инвазии, тяжесть проявлений паразитарной патологии зависят от интенсивности инвазии, места обитания паразита и его популяции, а иногда - его размеров [29, 31, 117, 126].

Гельминтозы, такие как энтеробиоз, аскаридоз на сегодняшний день все чаще протекают бессимптомно, но при множественной инвазии или гельминтах крупных размеров наблюдаются характерные клинические симптомы [51, 63, 70]. Для каждого вида гельминта существует определенный уровень численности паразитов, при котором возникают клинические проявления, в виде диспептического, болевого и часто астеноневротический синдрома, более выраженные у детей и у людей с иммунодефицитами [29, 57, 70, 126]. При энтеробиозе, например, ведущим симптомом является перианальный зуд в вечернее и ночное время [57, 70, 122]. Аскаридоз при паразитировании большого количества гельминтов может осложниться кишечной непроходимостью, механической желтухой, панкреатитом [63, 133].

При различных гельминтозах первые клинические признаки появляются в разные сроки после заражения: при аскаридозе проявления острой фазы наблюдаются уже на 2 - 3-й день, при большинстве других гельминтозов - через 2 - 3 недели [124, 125]. Особенно характерны проявления общеаллергических реакций, таких как лихорадка, рецидивирующие зудящие высыпания на коже, отеки - от локальных до генерализованных, увеличение лимфатических узлов,

миалгия, артралгия, в периферической крови - лейкоцитоз с гиперэозинофилией [135, 124, 41, 117, 123]. Здесь, вместе с аллергическими проявлениями может развиваться легочный синдром, который возникает от незначительных катаральных явлений до астматических состояний, пневмонии и плеврита, а также абдоминальный синдром - это боли в животе и диспептические расстройства. Увеличиваются в размерах печень и селезенка, возможны разной степени поражения ЦНС [29, 37, 138].

При общности патогенеза в острой фазе различные виды гельминтозов обладают схожими клиническими проявлениями, но у каждого вида имеются и специфические признаки, как, например, при аскаридозе - легочный и абдоминальный синдромы [51, 31, 57, 122].

#### **1.2.2.1 Особенности патогенеза, клиники и иммунитета при энтеробиозе и аскаридозе**

Энтеробиоз (оксиуроз) - гельминтоз человека, вызываемый острицам, является кишечным паразитом и характеризуется кишечными расстройствами и перианальным зудом. Энтеробиоз встречается во всех регионах мира, но более широко распространен в развитых странах умеренного климата [37, 66, 70]. Возбудителем энтеробиоза является небольшая нематода *Enterobius vermicularis*. Тело взрослых гельминтов веретенообразное. У самки длина 9-12 мм, хвостовой конец заострен, у самца длина 3- 5 мм. конец визуально крючковидно загнут на вентральную сторону. Зрелая самка паразитирует в слепой кишке, ночью выходит через анальное отверстие, откладывает на перианальных складках до 10 000 яиц и погибает. Содержащийся в яйце зародыш развивается в инвазивную личинку в течение 4-5 час [29, 37, 70]. Расчесы, вследствие сильного зуда в перианальной области, способствуют скоплению яиц под ногтями, где личинки заканчивают развитие до инвазивного состояния. Яйца, относительно устойчивые к высыханию, загрязняют нательное и постельное белье, где сохраняют инвазивность до 2-3 недель. Иногда может

реализоваться ретроинвазия [37, 66, 70]. Длительность жизни остриц с момента заражения до выхождения зрелых самок для яйцекладки в среднем около 30 суток, но вследствие возможности частых повторных заражений может длиться гораздо дольше [29, 34, 66, 57].

Источником заражения служит инвазивный острицами человек. Механизм заражения оральный. Основными факторами передачи инвазии являются руки, загрязненные яйцами гельминтов [57, 70]. В жизненном цикле остриц нет миграции личинок в кровь, поэтому личинки, вылупившиеся из проглоченных яиц, в кишечнике сразу развиваются во взрослых червей [57].

Механическое раздражение и действие продуктов жизнедеятельности остриц, вызывают зуд кожи в перианальной зоне. Острицы погружаются в толщу слизистой оболочки, при этом вокруг них формируются гранулемы, содержащие лимфоциты, макрофаги, эозинофилы, а также скопления яиц паразитов [37, 45, 70]. В результате продвижения гельминтов вглубь тканей, заносятся патогенные микроорганизмы вглубь тканей и слизистых, где может быть развитие тифлита, проктита, колита, аппендицита, а так же вагинита, эндометрита и сальпингита- у женщин [57, 70]. Длительное и сильное расчесывание зудящих мест вокруг заднего прохода области промежности способствует лихенизации кожи, развитию экзематозного дерматита, пиодермии [51, 57].

Клиника энтеробиоза характеризуется астено-невротический синдром (чаще у детей), диспепсическим и болевым - абдоминальным синдромом [57].

При энтеробиозе часто наблюдаются, особенно у детей и ослабленных людей, нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (боли вокруг пупка, тошнота, потеря аппетита и другое) [29, 57, 70, 117].

Исследования различных авторов - Кучеря Т.В. [62], Черникова Е.А. с соавт. [135], Ершова И.Б. с соавт. [37], Токмалаев А.К. с соавт. [127] показали, что острицы, подавляя иммунную систему хозяина, создают вторичные иммунодефицитные состояния и способствуют возникновению инфекционных

и соматических заболеваний, а так же утяжеляют течение хронических состояний.

Работами Кривоустова С.П. и соавт. [29], Ершовой И.Б. с соавт. [37, 38], установлено, что острицы могут подавлять развитие поствакцинального иммунитета против кори, столбняка, гриппа, то есть при инвазии острицами и вакцинации регистрируются антитела в очень низких титрах.

Аскаридоз - гельминтоз человека, вызываемый аскаридами, классом нематод. Человеческая аскарида *Ascaris lumbricoides* - это крупная раздельнополая нематода. Форма тела - веретенообразное, толщина 3 - 6 мм, длина самки 20 - 44 см, самца - 15 - 20 см, головной конец которой снабжен тремя выступающими губами, окружающими ротовое отверстие. Хвостовой конец самки конически заострен, самца - слегка загнут на брюшную сторону. Каждая самка в среднем способна откладывать в сутки до 240000 яиц - оплодотворенные и неоплодотворенные, которые с испражнениями попадают в окружающую среду, поэтому обсемененность почвы и окружающей среды яйцами аскарид очень высокая и развитие до инвазивной стадии происходят в более короткие сроки, чем у других гельминтов, например, власоглава [29, 31, 34]. Так при наличии благоприятных условий в почве формирование инвазионной личинки в яйце завершается через 2 - 3 недели [31, 34, 126].

Так как аскаридоз является геогельминтозом, то источником инвазии является только больной аскаридозом человек. Факторами передачи могут служить загрязненные зрелыми яйцами аскарид овощи, фрукты, пищевые продукты, вода, а также загрязненные руки. В зоне умеренного климата сезон заражения длится до 7 месяцев, в условиях теплого влажного климата - круглый год [124, 31, 45, 102].

Перенаселенность кишечника инвазивного человека аскаридами представляет опасность для его жизни. Аскаридоз опасен еще и тем, что в процессе жизненного цикла аскарид осуществляется миграция личинок по кровяному руслу "хозяина". Патогенез аскаридоза различен в период миграции личинок в крови, пребывания их в органах дыхания и в период

паразитирования взрослых гельминтов в тонком кишечнике человека. После того, как зрелые яйца попадают в кишечник человека, содержащиеся в них личинки начинают освобождаться от яичевых оболочек и через 3 - 4 часа проникают в толщу слизистой оболочки, внедряясь в вены кишечника. Далее происходит миграция личинок аскарид по портальной вене в печень (на 5-6 день), затем в легкие (на 10 день), где в течение 1 - 2 недель они совершают линьку и продолжают развиваться [124, 31, 45]. Затем, в легких они разрывают капиллярную сеть и стенки альвеол, проникают в их просветы и продвигаются по воздухоносным путям в ротоглотку [124, 70, 138]. При заглатывании слюны и пищи, личинки аскарид повторно попадают в тонкий кишечник, где они превращаются в половозрелых самцов и самок. Миграции личинок при этом составляет около 2 недель, а развитие самок до начала откладывания ими яиц длится более 10 недель [31, 45, 126]. В организме человека взрослая аскарида живет до 13 месяцев [126].

В гельминтном процессе выделяют три основных компонента: жизнедеятельность гельминтов (их онтогенетическое развитие в организме хозяина, локализация, эндэкология), взаимоотношение паразит-хозяин с органами и тканями хозяина, их механическое и токсическое воздействие, защитные реакции, которые ограничивают жизнедеятельность гельминтов и их патологическое воздействие, проявляющееся в виде аллергических, иммунопатологических реакций [56, 70, 127].

Аскаридоз отличается полиморфизмом клинических проявлений. Для него характерен аллергический синдром в ранней фазе и нарушения функций желудочно-кишечного тракта с диспепсическим синдромом уже в поздней стадии [56, 139]. Исследованиями Мурзагалеевой Л.В. [122] выделены три варианта течения аскаридоза: аллергический, диспепсический, смешанный с эозинофилией у трети больных. Возникновение на поздней стадии клинических проявлений связано с механическим воздействием гельминтов и продуктов их метаболизма на слизистую оболочку кишечника, что ведет к нарушениям ЖКТ [124, 126].

По данным литературы [1, 26, 27, 124, 82], выделяемый аскаридой полипептид аскарон, наряду с аллергическим воздействием оказывает токсическое влияние на ЦНС. Аскариды могут мигрировать за пределы тонкой кишки: в желчные и панкреатические протоки, аппендикс, в дыхательные пути и провоцировать воспалительные процессы в них [51, 31, 136]. Провоцирующими факторами могут служить лихорадка, острая пища, лекарственные препараты и другие факторы. Иногда скопления аскарид приводят к закупорке, завороту кишечника, инвагинации [124, 31, 56, 127, 138].

По данным Шрайнера Е.В. [138], Токмалаева А.К. и Кожевниковой Г.М. [126] аскариды сильно подавляют иммунологическую реактивность хозяина. При аскаридозе наблюдают две клинические фазы болезни: раннюю (миграционную) и позднюю (кишечную). Первая часто протекает субклинически или бессимптомно [31, 138]. Клинически часто бывает слабость, субфебрильная температура, редко - высокая до 38 градусов, при этом наблюдаются уртикарные высыпания на коже, возможно увеличение селезенки и печени [124, 31, 126]. Более характерен в этой фазе симптомокомплекс поражения легких в виде транзиторных инфильтратов, определяемых рентгенологически, с эозинофилией в периферической крови - синдром Леффлера [124, 138]. В периферической крови - гиперэозинофилия, лейкоцитоз, СОЭ повышена [57, 89, 126]. При этом появляется сухой кашель, иногда с мокротой и примесью крови, одышка, боли в груди, удушье [56, 125].

В кишечной фазе аскаридоз у взрослых протекает со слабо выраженными симптомами или даже бессимптомно [124, 34, 57]. Клинические симптомы при этом - снижение аппетита, тошнота, иногда рвота, схваткообразные боли в животе, расстройство стула. Самочувствие больных аскаридозом значительно ухудшается, снижается работоспособность, отмечаются частые головные боли, головокружение [31, 45, 122]. Если аскариды заползают в желчевыводящие и панкреатические ходы, то это может привести к механической желтухе, панкреатиту и при присоединении вторичной бактериальной инфекции развиваются гнойный холангит, аппендицит, абсцессы печени [31, 126].



В настоящее время накоплен большой фактический материал об аллергизирующем и общетоксическом свойствах аскарид, что обусловлено попаданием в кровь инвазивного человека соматических (продукты распада аскарид) и функциональных (контакт хозяина с секретами паразита) антигенов. На ранней стадии миграционной фазы в основе патологических изменений лежит сенсibilизация организма продуктами обмена личинок и взрослых особей. По мнению ряда авторов - Алешина Р.М. и соавт. [5], Шрайнер Е.В. [138], Черниковой Е.А. и Дрынова Г.И. [135] аллергены аскарид являются самыми сильными из аллергенов паразитарного происхождения. Выявлено значительное антигенное сходство между личинками и взрослыми гельминтами аскарид [5, 135, 138]. Наряду с клиникой неспецифических воспалительных реакций, по пути миграции личинок аскарид развиваются также местные и общие реакции гиперчувствительности. Важное значение в патогенезе аскаридоза принадлежит сенсibilизации организма их антигенными продуктами и возникновение аллергической реакции немедленного типа, иммунокомплексного и замедленного типа [135, 31, 89, 139]. Воспалительные явления в тонком кишечнике, развитие гранулем в слизистой, поражение внутренних органов, эозинофилия в крови имеют аллергическую природу. Соотношение между защитным и повреждающим характером ответных иммунных реакций организма хозяина определяют тяжесть течения аскаридоза и его прогноз [51, 57].

Процесс формирования иммунного ответа при аскаридозе включает ряд клеточных и гуморальных факторов. Поступившие в кровь хозяина антигены вступают в контакт с иммунокомпетентными клетками и степень иммунного ответа здесь зависит от количества поступивших антигенов. Лимфокины, выделившиеся от сенсibilизированных лимфоцитов, привлекают к гельминтам макрофаги, нейтрофилы, эозинофилы, которые вызывают гибель паразита [51, 56]. Эозинофилы так же иммобилизируют выделяемые гельминтами токсические продукты. При этом увеличивается содержание в сыворотке крови иммуноглобулина Е, может быть увеличен секреторный иммуноглобулин А.

Гуморальные факторы иммунитета обеспечивают гибель гельминтов и элиминацию их из организма хозяина [14, 56, 122].

При интенсивной инвазии могут также наблюдаться механические повреждения слизистой ЖКТ, кровеносных сосудов, тканей печени и легких где отмечаются характерные изменения в виде эозинофильных инфильтратов в легких, множественные геморрагии [57, 126]. При многократных заражениях аскаридами, при развитии у хозяина определенного иммунитета, большая часть внедрившихся личинок теряет подвижность и может задерживаться в печени или легких, где вокруг погибших личинок обычно образуются гранулемы с участием эозинофилов, лимфоцитов и макрофагов [31, 45, 126]. При таких условиях инвазия аскаридами может заканчиваться на ранней стадии и протекать преимущественно субклинически [124, 127].

Аскаридам свойственно анаэробное дыхание, при котором питательное вещество гликоген расщепляется в результате обменных процессов с выделением энергии и образованием ряда вредных веществ (валериановая, масляная и другие органические кислоты), которые всасываются в стенки кишечника" хозяина" и попадая в кровь, вызывают анемию и интоксикацию [51, 122].

В научной литературе есть данные о нарушении аскаридами микрoэкологического равновесия в кишечнике с развитием дисбактериоза, где гельминты поглащают витамины А, В, С, что служит в дальнейшем возникновением анемии и патологических процессов в организме человека [56].

Проводившиеся исследования в Республике Башкортостан Л.В. Мурзагалиевой и соавторами [122] дополнили данные о патогенетических механизмах развития аскаридоза, где было показано, что на ранней стадии аскаридозной инвазии повышается метаболическая, рецепторная и синтетическая активность моноцитов, происходит индукция Т-клеточного звена с повышением супрессорной активности без активации Т-хелперов. При сравнении полиморфизма генов цитокинов доказано, что генотипы CCL11\*А/А,

SCLP\*А (полиморфный вариант) являются маркерами повышенного риска развития аскаридоза [122].

При аскаридозе отмечено повышение уровня трансаминаз (до 152 ЕЛ/мл), понижение уровня гемоглобина у 37% больных [122]. Хасановой Г.М. с соавторами показано, что аскариды в кишечной форме могут угнетать выделение тиреоидных гормонов щитовидной железы [133].

Наличие паразитарной аллергии в анамнезе обеспечивает благоприятный фон для присоединения различных соматических и инфекционных заболеваний [124, 127, 138]. Особенно тяжело протекают гельминтозы у людей,отягощенных гепатитами и ВИЧ-инфекцией [74, 60, 89, 146].

#### **1.2.2.2 Диагностическое значение эозинофилии в патогенезе гельминтозов**

Иммунологическая защита при паразитарной патологии складывается из трех элементов: фагоцитоза, гуморального иммунитета и цитотоксического иммунитета. При этом эозинофилия в крови служит своеобразным индикатором при заражении организма гельминтозами [16, 22, 135, 86, 141]. Помимо возможности фагоцитировать частицы при паразитарной инвазии, эозинофилы проявляют цитотоксические свойства [86].

Абсолютное содержание эозинофилов в периферической крови у здоровых лиц подвержено существенным колебаниям и в среднем составляет 50 - 350 клеток/мм<sup>3</sup>, или 3 - 5 эозинофилов на 100 клеток лейкоцитарного ряда [16, 233].

Эозинофилы, как клетки крови, образуются в костном мозге. На их образование влияют цитокины ИЛ1, ИЛ3, ИЛ5. Интерлейкин - 1 (ИЛ1) и ИЛ3, которые действуют синергично и повышают количество эозинофильных колониеобразующих клеток. Затем включается цитокин ИЛ5, способствуя дифференцировке зрелого эозинофила из его предшественника [16, 124, 233].

Эозинофилы циркулируют в крови в среднем в течение 10 часов, затем мигрируют в ткани, где находятся от 8 до 18 часов. Единственный орган, в котором обнаруживаются жизнеспособные эозинофилы, мигрирующие на поверхность - тонкий кишечник [16, 233].

Основная роль эозинофилов - защита организма от внешних воздействий, поэтому они располагаются в покровных тканях, где они созревают и выполняют свои функции. Эозинофилы - являются гранулоцитами, но отличаются от других клеток не только происхождением, но и внутриклеточными структурами, биохимическими субстанциями и механизмами действия [16, 86, 233].

Важнейшие составные части эозинофилов, по исследованиям Виноградовой Ю.Е. и Грипшука Л.Д. [16] - это гранулоциты белков и мембранные рецепторы. Важную роль играют белки и ферменты эозинофилов. Основным кислым белком - является токсином для гельминтов, простейших, некоторых бактерий [233]. Его токсический эффект может быть нейтрализован гепарином. Этот белок обладает свойством вызывать высвобождение гистамина из тучных клеток и базофилов. Кроме того установлено деструктивное влияние основного кислого белка на эпителий респираторного тракта, что способствует сокращению гладких мышц бронхов в ответ на ацетилхолин [16, 233].

Второй белок - эозинофильный катионный белок обладает выраженной бактерицидной активностью и токсичен для гельминтов, влияет на их коагуляцию и фибринолиз, а также является мощным нейротоксином.

Третий белок - эозинофильный нейротоксин обладает такими же свойствами, как предыдущий белок [16, 86, 233].

Эозинофильная пероксидаза является токсичной для опухолевых клеток, бактерий, гельминтов и простейших. Соединяясь с перекисью водорода, она вызывает дегрануляцию тучных клеток и высвобождение гистамина [86, 126, 233, 252].

Содержание эозинофилов в лейкоформуле по Элькановой А.Б. и Неткачевой М.И. [141] свыше 5—8% считается мягкой эозинофилией, а более 10 -20% - гиперэозинофилией или большой эозинофилией крови.

На сегодняшний день достоверно известно несколько механизмов развития гиперэозинофилии периферической крови:

- механизм антителозависимого хемотаксиса, развивающийся при гельминтозах (IgE или IgG - антитела),
- иммунный, опосредованный через IgE (наблюдается при аллергии),
- ответ на эозинофильный хемотаксический фактор, выделяемый некоторыми опухолями, может быть при некоторых паразитарных инвазиях,
- собственно опухолевая эозинофилия, при которой эозинофильный росток является субстратом опухоли [31, 86, 233, 252, 251].

Гиперэозинофилия, которая развивается по механизму АТ- зависимого хемотаксиса или иммунная, опосредована через IgE и имеет защитную функцию. В первом случае эозинофилы оказывают киллерное действие на паразиты, а во втором они участвуют в торможении анафилактической реакции. Третий и четвертый механизмы гиперэозинофилии связаны с опухолевым процессом непосредственно или через эозинофильный хемотаксический фактор. Уровень IgE при опухолевых гиперэозинофилиях остается нормальным [16, 229, 233].

На распределение эозинофилов оказывают влияние хемотаксические факторы, образующиеся при реакциях гиперчувствительности немедленного типа (ГНТ), а также простагландины и кортикостероиды. В период первичного ответа на антиген сильное воздействие на выход эозинофилов оказывают лимфокины, вырабатываемые Т-лимфоцитами [229, 233]. Оказывают действие также промоторы и хемотаксические факторы. Накопление эозинофилов происходит и при реакции гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ), но при этом активных клеточных реакций со стороны эозинофилов не отмечается [124, 86, 233].

При гиперэозинофилиях возрастает количество эозинофилов, которые возвращаются в циркуляцию из тканей. В связи с таким увеличением в сосудистом русле абсолютного числа эозинофилов и зрелых клеток, резко усиливается их разрушение с высвобождением различных ферментов. Такие свойства эозинофилов выделять цитотоксические факторы, которые повреждают липидные мембраны, наличие катионных белков с нейротоксичными свойствами, формирование активных метаболитов кислорода, по мнению Озерцковской Н.Н. [86], делают эти клетки центральным повреждающим фактором при накоплении в тканях и способности к тромбозам [31, 86].

В реакциях, направленных на гельминтов, эозинофилы проявляют свою особенную цитотоксичность. Так как у гельминтов есть свои хемотаксические факторы, которые оказывают прямое воздействие на эозинофилы, то при этом эозинофилы могут влиять на гельминтов только в присутствии антител и комплемента. Механизм цитотоксического влияния эозинофилов на покрытую антителами личинку гельминта, прежде всего, заключается в повреждении пероксидазой ее поверхностного слоя и в действии большого основного протеина [16, 141, 229, 233, 251].

По ряду исследований, многие тканевые гельминтозы сопровождаются длительной и высокой эозинофилией. Она закономерно развивается при трихинеллезе, фасциолезе, филяридозах, токсокарозе, энтеробиозе, аскаридозе и многих других паразитарных инвазиях [122, 119, 93]. Именно при этих заболеваниях чаще выявляется органная патология: миокардиты, поражения легких и нервной системы, гепатиты, где морфологической основой этих изменений служит эозинофильный гранулематозный процесс [16, 62, 233, 252].

По данным разных авторов - Воронок В.М. и соавт. [26], Бабак О.Я. [9], Думбадзе О.С. с соавт. [140], Ермакова Л.А. с соавт. [55] паразитарные гиперэозинофилии составляют 17 - 25% всех случаев высокой эозинофилии крови [9, 26, 55, 140]. Среди паразитов наиболее высокую эозинофилию крови обуславливают аскаридоз (миграционная стадия), стронгилоидоз

(миграционная и клеточная стадии), описторхоз, фасциолез, трихинеллез, в редких случаях - лямблиоз (особенно на первых этапах заражения), а так же множественные глистные инвазии и перманентная миграция в организме человека личинок кошачьих и собачьих аскарид (токсокароз) [57, 117, 233, 251].

Одна из частых причин большой эозинофилии крови - описторхоз в его ранней (острой) фазе и эхинококкоз. В этом случае эозинофилия достигает до 50 - 92% и обычно сочетается с гиперлейкоцитозом и сдвигом лейкоформулы [121, 55, 60, 117, 233].

В настоящее время раскрыта паразитарная природа синдрома тропической эозинофилии, который характеризуется астматическими симптомами, летучими легочными инфильтратами и нередко эозинофилией крови, достигающей 90% при лейкоцитозе до нескольких сотен тысяч. Этот синдром расшифрован в настоящее время как одна из форм филяриоза (обычно перманентная миграция в человеческом организме личинок обезьяньих и собачьих филярий) и парагомониоз, который называют «легочной эозинофилией» [59, 86, 233, 247].

### **1.2.2.3 Диагностическое значение показателей гуморального иммунитета при гельминтозах**

Основными показателями гуморального иммунного ответа при гельминтозах является выработка антител и реакции лимфоидных клеток. В-клетки усиленно пролиферируют и трансформируются в плазматические клетки, которые синтезируют антитела классов иммуноглобулинов IgA, IgG, IgM, IgE, IgD [14]. Гуморальный иммунный ответ направлен против внеклеточно паразитирующих микроорганизмов, которые доступны действию специфических антител (иммуноглобулинов), продуцентами которых являются потомки активированных плазматических В-лимфоцитов [34]. Антитела класса

IgG находятся в кровяном русле и отвечают за нейтрализацию токсинов микроорганизмов, паразитов и вирусов, активируют систему комплемента и усиливают фагоцитоз (80% из всех иммуноглобулинов). Антитела класса IgM находятся только в кровяном русле и отвечают за активацию системы комплемента (6% из всех иммуноглобулинов). Секреторный IgA находится в секретах слизистых и выполняет функцию препятствия адгезии бактерий, паразитов и микроорганизмов на слизистых организма [14, 126].

Основной интерес для диагностики гельминтозов представляют антитела, относящиеся к иммуноглобулинам М и G, связанные с генерализованным иммунным ответом и реакинами, относящимися к IgE (секреторному) и IgA (секреторный - поверхностный) [124, 117]. При диагностике гельминтозов обнаружение антител класса IgM показывает на наличие острого течения паразитарной инвазии. Обнаружение антител класса IgG и его повышенные показатели указывает на хроническое течение гельминтоза. Высокие уровни обоих классов антител обычно бывают при обострении паразитарной инвазии или при реинвазии, а также на фоне общего хронического заболевания [44, 117]. Уровень IgM может критически снижаться при первичном или вторичном иммунодефиците, при заболевании гипогаммаглобулинемией наследственного или приобретенного типа, при которых было заражение паразитарной инвазией [137, 252].

Первыми при паразитарной инвазии через 2 недели появляются антитела класса IgM, которые постепенно исчезают и появляются антитела класса IgG, уровень которых сохраняется на весь период инвазии [14, 29].

Иммуноглобулин E в диагностике гельминтозов является важным для определения наличия или отсутствия воспалительных и аллергических реакций организма. Для гельминтозов характерна интенсивная выработка IgE, по отношению к которому они обладают адьювантным свойством. Продукция реакинов класса IgE, сорбирующихся на тучных клетках и вызывающих их деструкцию с высвобождением медиаторов, обуславливает развитие



аллергической реакции гиперчувствительности немедленного типа, характерных в патогенезе некоторых гельминтозов [135, 41, 117].

### **1.2.3 Сочетанное течение паразитарных инвазий и ВИЧ-инфекции**

#### **1.2.3.1 Сочетанное течение гельминтозов с ВИЧ-инфекцией**

В литературе приведены исследования ряда авторов, свидетельствующие о влиянии паразитарных инвазий на течение многих соматических и хронических заболеваний, особенно сопровождающихся снижением иммунитета (например, при ВИЧ-инфекции) [31, 53, 118, 202]. Большую проблему для практической медицины представляют паразитарные инвазии человека в сочетании с различными инфекциями, такими как цитомегаловирусная инфекция, вирусные гепатиты, ВИЧ-инфекция [48, 93, 123, 137].

Рядом исследований за последнее десятилетие было отмечено наличие природных очагов вирусных инфекций (например, вирус бешенства) в сочетании различных инвазий - альвеококкоза, трихинеллеза, лептоспироза (Ушаков А.Р., 2012), описторхоза [112], токсокароза [121, 70]. Мефодьев В.В. [71] показал, что описторхозная инвазия значительно отягощает развитие кишечных инфекционных заболеваний и способствует переходу их в хроническую форму. При этом наблюдался высокий уровень IgG и дефицит класса IgA, снижение показателей фагоцитарной реакции [11, 70, 71]. Кучеря Т.В. [62] исследовал возможные варианты симбиоза широко распространенных паразитарных инвазий и особенности клинической картины при смешанных паразитозах у взрослых и детей, при этом отмечая более длительное и тяжелое их течение. В работах Шкарина В.В. с соавторами [137] проанализированы эпидемические особенности и клинические проявления при сочетанности гельминтозов (аскаридоз, токсокароз, клонорхоз, описторхоз и другие) с большим спектром кишечных инфекций и паразитарных заболеваний, которые

имели сходный фекально-оральный механизм передачи. Отмечается более тяжелое течение патологических процессов при сочетанном гельминтозе с инфекционным заболеванием [137].

Существует множество работ по исследованию влияния ВИЧ-инфекции на ее различных стадиях и сочетанных инфекций, таких как цитомегаловирусная, герпетическая, туберкулезная инфекции, кандидоз и другие грибковые поражения [4, 36, 48, 47, 67, 101]. В последние годы в литературе поднимается проблема сочетания ВИЧ-инфекции и паразитарных инвазий на клинических стадиях ВИЧ-инфекции [79, 89, 122, 202]. В исследованиях Паутовой Е.А. и соавт. [93] - сочетание токсокароза с ВИЧ-инфекцией и Кудашкиной Е.Ю. и Сухих Е.А. [60] - сочетание описторхозной инвазии с ВИЧ-инфекцией показано, что при микс-инфекциях иммуносупрессивное действие паразитарной инвазии оказывает отрицательное влияние на течение ВИЧ-инфекции.

Характерными паразитарными инвазиями для стадии вторичных заболеваний является в основном токсоплазмоз [36, 87, 218, 202, 236], встречается токсокароз [48, 128], стронгилоидоз [48, 207], реже- висцеральный лейшманиоз [83, 206]. По данным исследований в странах Африки среди ВИЧ-инфицированных широко распространены: шистосомозы, онхоцеркозы, трихинеллезы, лимфатические филяриозы, геогельминтозы [59, 74, 118, 208].

Особенно высокое распространение кишечных гельминтозов регистрируется в тропических и субтропических районах Африки и Юго-Восточной Азии [31, 200]. Manson–Bahr с соавторами [206] и Bruce J.L. [165] в своих исследованиях населения Южной Африки (Коазулу-Натал) с гельминтозами, отягощенными ВИЧ-инфекцией, обращают внимание на высокий порог заболеваний гельминтозами в бедных общинах, где люди часто голодают. Эти факторы могут влиять на компетентность иммунной системы, что может приводить к ускорению течения ВИЧ-инфекции, прогрессии и тяжелому течению глистных инвазий, которые выступают как сопутствующие инфекции при ВИЧ-инфекции [165, 206]. У лиц, которые сочетанно заражены

ВИЧ и гельминтозами отмечался более низкий биохимический уровень микроэлементов, включая железо, цинк, а также углеводы, белки, витамины, что негативно сказывалось на состоянии клеточного и гуморального иммунитета [208, 212].

Спектр гельминтозов, таких как геогельминты, шистосомоз, онхоцеркоз, трихинеллез и другие широко распространен во многих странах, где регистрируется ВИЧ-инфекция. Есть данные исследований отдельных регионов Африки, что сочетанное течение ВИЧ-инфекции и гельминтозов может быть связано с высокой вирусной нагрузкой ВИЧ и предположительно более низким количеством CD4+ клеток [225]. Авторы отмечают важность лечения антигельметиками в данных регионах, особенно для людей, живущих с ВИЧ-инфекцией [31, 208, 154].

В последние годы (2012 - 2019) появилось несколько исследований по шистосомозам у ВИЧ-инфицированных людей. N. Rujeni с группой исследователей поднимают вопросы шистосомоза в сочетании с другими патологиями, в том числе с ВИЧ-инфекцией в Руанде, где распространенность гельминтозами особенно высока у школьников, использующих наркотики [206, 225]. Ряд исследований проводились в Африке в Танзании на протяжении 2007 - 2013 гг. в рамках большого обследования населения на выявление ВИЧ-инфекции, где было показано, что 40% обследованных с ВИЧ-1 были инфицированы шистосомой Мансона, 2% шистосомой *Haematobium*. В результате был определен высокий риск (в 2,8 раз) заражения ВИЧ-инфекцией людьми с шистосомозом, корреляция по полу показала значительно больший риск заражения женщин, чем мужчин, уже имеющих повышенную вирусную нагрузку ВИЧ-1 [31, 165, 225, 247]. Далее здесь изучалась гепатотоксичность печени пациентов с ВИЧ-инфекцией и шистосомозом при средней (3 - 5 месяцев) и долгосрочной (более 36 месяцев) антиретровирусной терапии. В исследовании проверяли аланинаминотрансферазу, аспаратаминотрансферазу, аланин или билирубин. Слабоумеренная гепатотоксичность (29,6%) превалировала над тяжелыми формами (2,0 %) у больных ВИЧ при среднем

периоде терапии, чем у больных с длительной АРТ (3,3%). Шистосомная инвазия была тесно связана с гепатотоксичностью у больных с ВИЧ, при этом у контрольных групп без шистосомоза не наблюдалось тяжелых форм, а лишь легкие и умеренные формы, которые в данной группе были ниже в 2 раза [212, 251].

Исследования В.Д.Фурч с соавторами в 2017 году в Северной Африке показали, что шистосомы увеличивают риск заражения ВИЧ, но сама коинфекция не служит фактором ускорения течения шистосомоза и активизирует иммунную систему, особенно при антипаразитарном лечении [188].

### **1.2.3.2 Особенности патогенеза и сочетанного течения гельминтозов при ВИЧ-инфекции**

Большинство исследований, оценивающих эпидемические связи между гельминтами и ВИЧ-инфекцией проводились клинико-лабораторными методами, поэтому группа зарубежных авторов в доказательство влияния гельминтов на прогрессирование ВИЧ оценивало паразитарную инфекцию количественным, высокочувствительным и специфическим методом - полимеразной цепной реакцией (ПЦР) [70, 83, 117, 206, 208]. Исследования проводились среди ВИЧ-инфицированного взрослого населения Уганды в 2013 году с некоторыми желудочно - кишечными паразитами (*Ascarida lumbricoides*, *Ancylostoma duodenale*, *Necator americanus*, *Stroglyoides stercoralis*, *Trichocephalus trichiurus*, *Cryptosporidium*, *Entamoeba histolytica*, *Giardia lamblia*, *Giardia duodenalis* и *Ciona Intestinalis*). Здесь была показана высокая распространенность паразитарных инфекций, в особенности гельминтов - аскарид, некатора и анкилостом, при которых у обследованных ВИЧ-инфицированных наблюдался низкий уровень клеток - CD 4+ лимфоцитов [83, 225].

Исследования, проводившиеся в госпитале Умтата в ЮАР на распространенность кишечных глистных инвазий среди взрослого ВИЧ-

инфицированного контингента в 2013 году были направлены на доказательство возможного взаимодействия между этими двумя инфекциями. Были собраны анализы пациентов, образцы кала на яйца гельминтов, образцы крови для количественного определения Т-клеток CD 4+ и вирусной нагрузки. В результате выявляемость кишечных гельминтов составила 24,7%, из них чаще встречалась *Ascarida lumbricoides* - 42,1%. Наибольшая распространенность кишечными гельминтами всех видов наблюдалась среди ВИЧ-инфицированных в стадии, когда наблюдается наибольшее снижение иммунитета [122, 225].

По данным исследований в странах Африки среди ВИЧ-инфицированных, где распространены шистосомозы, трихинеллезы, лимфатические филяриозы, аскаридозы, анкилостомозы отмечался более низкий биохимический уровень микроэлементов и наблюдалось ухудшение состояния клеточного и гуморального иммунитета [58, 74, 225, 247].

В литературе встречаются некоторые данные по связи токсокароза с ВИЧ-инфекцией [93, 206, 193]. В работе Паутовой Е.А. и Довгалева А.С. [128] приводятся данные серологического обследования на токсокароз в группах риска по ВИЧ-инфекции и гепатитам В, С, где заражение токсокарозом выявлено в 52% случаев (13,4% - у ВИЧ-инфицированных, 3,8% - с гепатитом В и 9,6% - с гепатитом С - выявляемость антител ИФА). Авторы подчеркивают, что часто при ВИЧ-инфекции метод ИФА неинформативен по выявлению токсокароза, вследствие нарушения иммунного ответа на внедрение гельминта, когда не вырабатывается полностью или частично специфические антитела.

В научной литературе сведения о распространенности гельминтозов среди ВИЧ-инфицированных крайне немногочисленны. Многие авторы отмечают, что ВИЧ-инфекция, отягощенная гельминтозами протекает более тяжело [83, 89, 208, 225], но доказательства влияния гельминтозов на прогрессирование ВИЧ-инфекции и даже ее скоротечность остаются противоречивыми. Нет достоверных данных о влиянии гельминтозов на клинику ВИЧ-инфекции у пациентов с гельминтозами, находящимися на АРТ. Есть мнение, что при гельминтозах в организме хозяина наблюдается повышение

выработки свободных радикалов, страдают компоненты антиоксидантной защиты организма, которые повреждают как паразита, так и собственные клетки хозяина, что может включить раковый механизм, особенно протекая при различных иммунодефицитах [11, 31, 137, 252]. Наибольшую опасность представляют механизмы мутаций генома человека при гельминтозах [31, 56, 94].

Наряду со стимуляцией иммунного ответа, считает Рахманова А.Г [110], гельминты оказывают иммуносупрессивное действие, что способствует их выживанию в организме "хозяина". Иммунодепрессивное состояние при гельминтозах, по мнению ряда авторов, сопровождается временным иммунодефицитом [22, 135, 32, 137, 229]. Бесконтрольное размножение паразитов происходит у лиц с иммуносупрессией, как, например, при ВИЧ/СПИД -инфекции [110, 147]. При ВИЧ-инфекции развивается истинное стойкое иммунодепрессивное состояние, так как ВИЧ избирательно размножается в Т - хелперах CD4+ лимфоцитах - регуляторных клетках иммунной системы. Постоянный иммунодефицит ВИЧ-инфекции, считает Alimonti J.V. [152] и Betts M.R. с соавторами [161], делает беззащитным организм для паразитарных и инфекционных возбудителей. При наличии гельминтозов у ВИЧ-инфицированных может наблюдаться быстрое снижение CD 4+ Т - клеток, а CD 4+ / CD 8+ клетки могут показывать значительное увеличение экспрессии ко-рецепторов ВИЧ - хемокина [145, 161]. Причиной подавления противовирусного Т - хелпера могут быть гельминтозы, считает ряд авторов - Беляков Н.А. с соавт. [13], Гришина Е.А. [32]. Характерны при этом высокие уровни эозинофилии, увеличен уровень IgG и иммуносупрессивных цитокинов [32].

Существуют данные зарубежных исследователей Means A.R. с соавт. [154], Hung C.C. с соавт. [197], что у ВИЧ-позитивных лиц наличие гельминтозов приводит к ускоренному разрушению иммунной системы и раннему развитию синдрома приобретенного иммунодефицита (СПИД). Даже

среди ВИЧ-позитивных пациентов, получающих АРТ, наблюдались случаи, когда гельминтозы негативно влияли на клинику ВИЧ-инфекции [150].

Нарушения обменных и нейрогуморальных процессов при гельминтозах отрицательно сказывается на течении, прогрессировании ВИЧ-инфекции: увеличивается ее тяжесть, скорость падения уровня CD4<sup>+</sup> - лимфоцитов, в результате чего ВИЧ-инфекция прогрессирует и переходит в декомпенсированные фазы, с развитием тяжелых вторичных заболеваний, как туберкулез, онкологические процессы, поражения ЦНС [99, 109]. Совокупность всех этих процессов не позволяет достичь оптимальных показателей ремиссии при назначении антиретровирусной терапии ВИЧ-инфицированным пациентам: низкие темпы восстановления нормативных показателей CD4<sup>+</sup> лимфоцитов, большая проявляемость аллергических реакций на компоненты АРТ, появление нежелательных явлений - в связи с нарушением метаболических процессов генома клеток, как самими гельминтами, так и продуктами их жизнедеятельности и продуктами реакций иммунного ответа, обусловленное свободнорадикальным окислением [110, 17, 208]. Эти явления, по мнению Moir S. и соавт. [209] и Vodnya E.I. и соавт. [164], приводят к увеличению повреждений тканей хозяина, истощению местного иммунитета, а при наличии системных заболеваний - усугублению общего иммунодефицита и при ВИЧ-инфекции его усугублению.

В последние годы был сделан значительный прогресс в изучении биохимии и иммунологии гельминтозов. В литературе приводятся данные о патологической активности фосфолипаз, свободнорадикального окисления мембранных липидов, снижения глутатиона в печени, что приводит к структурно-функциональным нарушениям мембран клеток в таких органах, как печень, почки, селезенка (наблюдается при описторхозе и трематодах) [127]. Кишечные гельминтозы способствуют высвобождению Th-2 - цитокинов, которые подавляют Th-1 - цитокины [32]. Такие исследования важны при изучении тяжелых инфекционных болезней, как ВИЧ-инфекция, где гельминтозы развиваются как сопутствующие заболевания, утяжеляя их

течение и изменяя клинику [51, 89]. В последнее десятилетие произошел качественно новый скачок в лечении ВИЧ-инфицированных, то есть увеличилась продолжительность жизни и изменилась структура причин летальных исходов [87, 237]. В большинстве случаев на фоне антиретровирусной терапии (АРТ) больные ВИЧ стали умирать не от СПИД - ассоциированных заболеваний, а от болезней, в патогенезе развития которых наибольшее значение имеют процессы длительного подавления иммунной системы, куда входят состояния вяло - текущего хронического воспаления различной этиологии, в том числе и паразитарных инвазий, по мнению Яковлева А.А. и соавт. [146, 147], Филлипова П.Г. и соавт. [91]. Данное явление лишний раз доказывает, что лечение ВИЧ-инфицированных пациентов необходимо начинать как можно раньше, сразу после выявления ВИЧ-инфекции. При этом необходимо назначать противовирусные препараты не активирующие процессы системного воспаления, что особенно важно у пациентов старших возрастных групп (старше 45 лет) и имеющих в анамнезе аллергические, аутоиммунные и хронические соматические заболевания [91, 99, 237].

Роль гельминтозов в сочетании с ВИЧ-инфекцией необходимо комплексно исследовать, так как роль иммунного статуса у ВИЧ-инфицированных крайне важна. ВИЧ подавляет клетки, отвечающие за иммунный ответ, поэтому больной становится беззащитным перед опухолями, инфекциями, инвазиями, даже такими, которыми люди, не отягощенные ВИЧ не болеют [74, 83, 118, 208]. Широкое распространение гельминтозов с одновременным резким ростом в последние годы числа ВИЧ-инфицированных, в случаях их сочетанного протекания демонстрирует утяжеление течения ВИЧ-инфекции, ведет к увеличению тяжелых форм и поэтому требует изучения этого состояния и совершенствования методов диагностики сопутствующих паразитарных инфекций [22, 48, 74, 208].

Предпринятая в обзоре литературы попытка систематизации накопленных за последнее десятилетие сведений о наличии гельминтозов у



ВИЧ-инфицированных и клиники сочетанной инфекции показала, что ВИЧ-инфекция, отягощенная гельминтозами показывает более тяжелое течение, но при этом сведения о влиянии гельминтозов на прогрессирование ВИЧ в организме крайне малы и противоречивы. Эти положения явились исходными в настоящих исследованиях.

## ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1 Материалы и дизайн исследования

#### 2.1.1 Клинические характеристики пациентов, взятых на исследование

Объектом исследования стали ВИЧ-инфицированные пациенты в субклинической стадии В23 разных возрастных групп, находящиеся на антиретровирусной терапии (АРТ) и без нее, состоящие на учете в ГБУЗ РЦПБ со СПИДом и ИЗ течения одного года с клиническими признаками гельминтозов, подтвержденными лабораторными методами [19]. Субклиническая стадия ВИЧ-инфекции была выбрана, как медленно прогрессирующая стадия иммунодефицита, без первичных проявлений ВИЧ и присоединения вторичных инфекций, когда еще сохранены компенсаторные механизмы иммунного ответа.

Работа проведена на кафедре инфекционных болезней с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, клинико-лабораторные и иммунологические исследования выполнены на базе ГБУЗ Республиканский центр по борьбе и профилактике со СПИДом и ИЗ РБ. Лабораторные исследования по выявлению гельминтозов проводились на базе лабораторно - диагностического отделения ГБУЗ инфекционной клинической больницы № 4. В исследовании также использовались клинико-лабораторные данные, предоставленные городскими поликлиниками г.Уфы № 38, № 43, № 44, № 46.

В работе использованы данные отчетности ГБУЗ РЦПБ со СПИДом и ИЗ среди лиц, находящихся на учете с диагнозом: В.20 субклиническая стадия III (Российская клиническая классификация, 2006) без сопутствующих заболеваний (туберкулез, вирусные гепатиты, ЦМВИ и герпетическая инфекция) за 2015 - 2017 годы. За данный период было осмотрено 2500 ВИЧ-инфицированных пациентов с различными стадиями ВИЧ-инфекции. У всех пациентов было проанализировано клиническое течение болезни, проведены

специализированные обследования по ВИЧ-инфекции, лабораторные исследования крови. В рамках стандарта обследований у ВИЧ-инфицированных пациентов были исключены туберкулез (флюорография), ЦМВИ и герпетическая инфекция (ПЦР).

Для чистоты исследования были исключены лица с оппортунистическими заболеваниями (туберкулез, гепатиты В, С, Д и другие), хроническими соматическими и онкологическими заболеваниями, беременные женщины. Из них было отобрано 987 пациентов с клиническими признаками возможной глистной инвазии в III стадии ВИЧ-инфекции, которым была проведена копроовоскопия на наличие гельминтов. У 200 пациентов с ВИЧ-инфекцией и 30 пациентов без ВИЧ-инфекции (контроль) лабораторно подтвердилось наличие глистных инвазий-энтеробиоз, аскаридоз в кишечной стадии и они были отобраны в данное исследование. Сформирована контрольная группа ВИЧ-инфицированных без гельминтозов в III стадии ВИЧ-инфекции - 29 человек. При клиническом обследовании у 109 пациентов с ВИЧ-инфекцией и гельминтозами наблюдались различные аллергические проявления.

Обследование пациентов с ВИЧ-инфекцией проводилось в соответствии с российскими стандартами "Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при болезни, вызванной вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ-инфекции)" (Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации № 758 н от 09.11.2012 г. и №1511н от 24.12.2012 г.). Создана электронная база данных и произведено обезличивание пациентов в обработке результатов при помощи Microsoft Excel. В исследовании участвовало 50% мужчин и 50% женщин, средний возраст 27+/-3 лет.

Двести ВИЧ-инфицированных пациентов с гельминтозами, участвующих в исследовании были распределены на 4 группы по 50 человек в каждой группе. Была сформирована контрольная группа - 1 (№ 5) - ВИЧ-инфицированных без АРТ и глистной инвазии - 29 человек, мужчины и женщины 18 - 60 лет (87% приходилось на молодой возраст до 40 лет) (Рисунок 2.1.1) и контрольная

группа-2 (№ 6) - без ВИЧ-инфекции с гельминтозами - 30 человек, мужчины и женщины 18 - 60 лет (Рисунок 2.1.2).

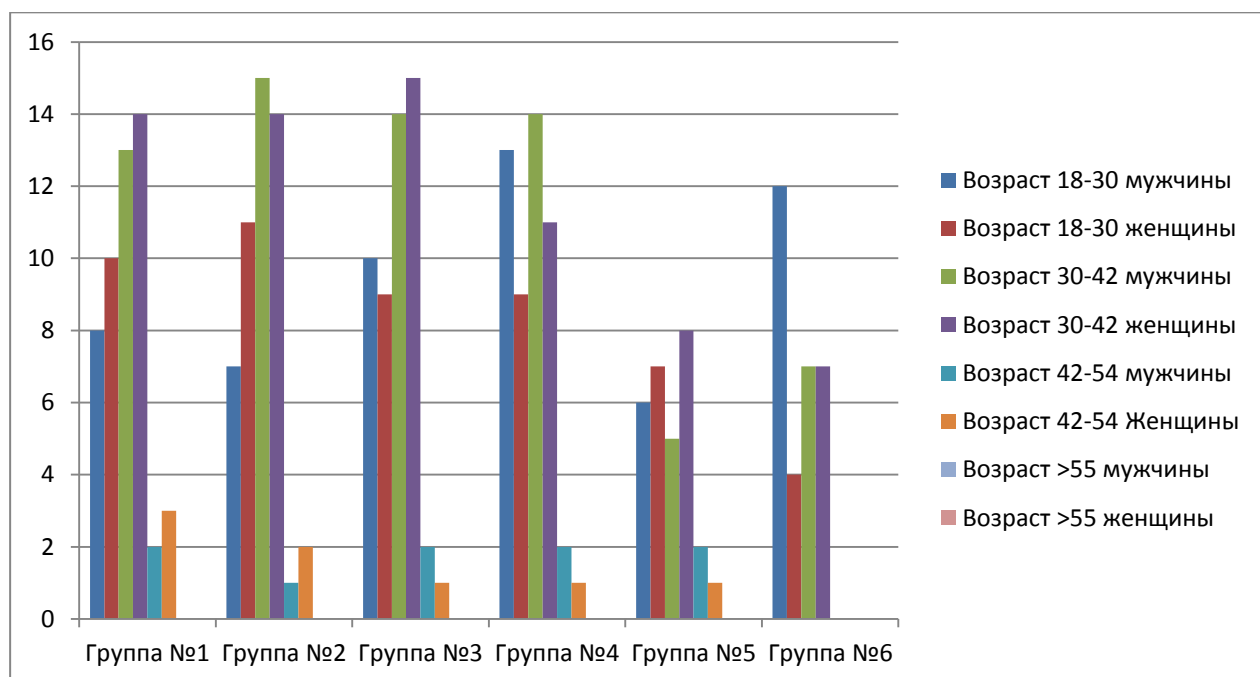


Рисунок 2.1.1 - Распределение пациентов по гендерно-возрастной принадлежности в группах исследования.

Первая группа - (26 мужчин, 24 женщины) - ВИЧ-инфицированные пациенты без АРТ с клинически и лабораторно подтвержденными гельминтозами, состоящие на динамическом наблюдении и с отсроченным антигельминтным лечением на время проводимого исследования.

Вторая группа - (25 мужчин, 25 женщин) ВИЧ-инфицированные пациенты без АРТ с клинически и лабораторно подтвержденными гельминтозами и дегельминтизацией.

Третья группа - (24 мужчины, 26 женщин) ВИЧ-инфицированные пациенты, находящиеся на АРТ с клинически и лабораторно подтвержденными гельминтозами, состоящие на динамическом наблюдении и с отсроченным антигельминтным лечением на время проводимого исследования.

Четвертая группа - (25 мужчины, 25 женщин) ВИЧ - инфицированные пациенты, находящиеся на АРТ с клинически и лабораторно подтвержденными гельминтозами и дегельминтизацией.

Пятая группа - Контроль 1 (14 мужчин, 15 женщин) ВИЧ-инфицированные пациенты без АРТ и без признаков гельминтозов.

Шестая группа- Контроль 2 (15 мужчин, 15 женщин) без ВИЧ-инфекции, с подтвержденным диагнозом - гельминтоз и с отсроченным антигельминтным лечением на время проводимого исследования (Рисунок 2.1.2).



Рисунок 2.1.2 - Распределение пациентов в группах исследования.

Критерии включения пациентов в исследование: первично выявленные и находящиеся на диспансерном учете ВИЧ-инфицированные пациенты, с диагнозом - ВИЧ-инфекция субклиническая III стадия. Гендерно-возрастная группа - мужчины и женщины в возрасте от 18 до 60 лет. Находящиеся на АРТ и динамическом наблюдении без АРТ [19]. Уровень РНК ВИЧ (вирусной нагрузки): до 20 000 копий на л - при динамическом наблюдении и менее 50 копий на л - в группах получающих АРТ.

Критерии исключения больных из исследования:

1. Наличие тяжелой сопутствующей патологии со стороны сердечно-сосудистой системы, хронические вирусные гепатиты В и С, сахарный диабет I и II типа, пациенты с ВИЧ инфекцией в I стадии- бессимптомная, II стадии - острых заболеваний, IV Б, В стадии - вторичных заболеваний.

2. Принимающие химиотерапию в связи с онкологической патологией, системными заболеваниями крови, болезнями эндокринной системы.

3. Беременность у женщин репродуктивного возраста.

### **2.1.2 Дизайн исследования**

Наличие у человека ВИЧ-инфекции (первично выявленные пациенты) устанавливалось на основании имеющихся эпидемиологических, клинических и лабораторных данных [54, 78]. Диагностика ВИЧ-инфекции включала в себя два последовательных этапа: установление собственно диагноза ВИЧ-инфекции и развернутого клинического диагноза ВИЧ-инфекции, где определялась стадия, фаза течения ВИЧ-инфекции и сопутствующие или оппортунистические заболевания, определение маркеров прогрессирования ВИЧ (количества субпопуляции CD 4+ лимфоцитов и уровня РНК ВИЧ в плазме крови в реакции ПЦР) [54, 78, 85].

Пациент с положительным результатом исследования в иммунном или линейном блоте направлялся к врачу-инфекционисту для постановки на учет, клинического осмотра, сбора анамнеза, установления диагноза ВИЧ-инфекции и назначения антиретровирусной терапии (АРТ).

С момента установления диагноза ВИЧ-инфекции, согласно методическим рекомендациям диспансерного наблюдения за ВИЧ-инфицированными пациентами, проводились плановые исследования иммунного статуса - определение вирусной нагрузки и количества субпопуляции CD4+ лимфоцитов и дополнительно субпопуляции CD3+, CD8+,

что позволяло следить за динамикой заболевания и оценивать эффективность АРТ [100, 103, 104].

Этапы исследования:

1. Клиническое обследование, постановка общего анализа крови (ОАК) с лейкоформулой. Выявление среди ВИЧ-инфицированных пациентов лиц с эозинофилией (больше 6-7%), сниженным уровнем гемоглобина, увеличенным уровнем базофилов (более 2%). Постановка биохимического анализа крови (уровень ALT, AST, уровень билирубина, щелочная фосфатаза, холестерин). Определение иммуноглобулинов класса IgA, IgM, IgG и IgE у лиц с выраженными аллергическими реакциями (эритема, крапивница, острый дерматоз, кожный зуд). Выборка лиц с подозрением на наличие глистной инвазии (слабость, вялость, снижение аппетита, боли в животе или в эпигастральной области, тошнота, запор, диарея, аллергические проявления (крапивница, дерматит, кожный зуд), увеличение лимфоузлов).

При диспансерном наблюдении все пациенты проходили первичный осмотр с забором крови на исследование. Последующие заборы крови производились при повторных плановых осмотрах через 3 и 6 месяцев.

Всем больным было проведено общее клинико- лабораторное обследование: общий анализ крови с лейкоформулой, с целью выявления эозинофилии, биохимический анализ крови. Проведение анализа динамики Т-клеточного звена иммунитета - уровня иммунного статуса по иммунограмме с определением CD3+, CD4+, CD8+ Т-лимфоцитов и соотношений. CD3+/CD4+, CD4+/CD8+.

2. Проведение специфического обследования на наличие глистной инвазии и дифференциальной диагностики гельминтов - 3-х кратная постановка копроовоскопии (методы обогащения), анализ ПЦР на гельминты.

3. Окончательная дифференцировка групп исследований с подтвержденным диагнозом - глистная инвазия (аскаридоз, энтеробиоз) по результатам специфического лабораторного обследования на наличие гельминтов.

4. Разделение ВИЧ-инфицированных пациентов с АРТ и без нее с выявленными гельминтозами дополнительно на: а) группы наблюдения - без дегельминтизации б) группы лечения - с дегельминтизацией.

а) группа наблюдения - контроль ОАК, БХ-крови, определение иммуноглобулинов, иммунный статус -CD3+, CD4+, CD8+ и их соотношения в динамике - на 6 месяцев.

б) группа лечения - проведение по схеме в течение 3 дней антигельминтной терапии - Альбендазол 400 мг 1 раз в сутки за 1 час до еды, контроль ОАК, БХ-крови, определение иммуноглобулинов, иммунный статус - CD3+, CD4+, CD8+ и их соотношения в динамике - на 6 месяцев.

5. Динамическое наблюдение и обследование в исследуемых группах ВИЧ-инфицируемых пациентов иммунного статуса - (субпопуляции CD3+, CD4+, CD8+ Т-лимфоцитов), ОАК, БХ- крови, копроовоскопия (методы обогащения).

Пациентам, взятым в исследование проводилась одна лекарственная терапия по утвержденной схеме лечения ВИЧ-инфекции: Ламивудин/Зидовудин (150/300 мг) и Эфавиренз (600 мг), начало терапии 2015 год.

Для дегельминтизации использовался противогельминтный препарат широкого спектра действия - Альбендазол (400 мг), который эффективен в отношении половозрелых форм, личинок и яиц нематод, личиночных форм цестод. Альбендазол подавляет полимеризацию бета-тубулина гельминтов, что приводит к деструкции клеток кишечного тракта гельминтов и изменяет их биохимические процессы. Альбендазол применялся по схеме: 400 мг 1 раз в сутки за 1 час до еды, курс 3 дня [8].

Данные лекарственные препараты, использующиеся для лечения ВИЧ инфекции были проверены на отсутствие лекарственного взаимодействия с противогельминтным препаратом Альбендозол. Результат проверки показал отсутствие их лекарственного взаимодействия.



## **2.2 Методы исследования ВИЧ-инфицированных с гельминтозами**

### **2.2.1 Неспецифические методы исследования**

#### **2.2.1.1 Общий анализ крови с лейкоцитарной формулой**

Для постановки анализа использовали автоматические гематологические анализаторы Abacus JuniorB 12 и Erba Elites (производства Швейцария). Забор крови и подсчет числа эритроцитов, лейкоцитов, показатель гемоглобина, скорость оседания эритроцитов (СОЭ) производили согласно методике ("Общий анализ крови с лейкоцитарной формулой и СОЭ. Описание. Методы. Референсные значения"). Для данного исследования имели значение показания лейкоформулы - соотношение различных видов лейкоцитов в процентном соотношении: нейтрофилы (NEUT), эозинофилы (EO), базофилы (BA), лимфоциты (ATL), моноциты (MON).

При изучении различий эозинофильных показателей периферической крови пациентов с ВИЧ-инфекцией и гельминтозами, имеющих в крови лейкомоидную реакцию в виде эозинофилии, использовались методы гематологического анализа, визуальной микроскопии мазка с подсчетом количества эозинофилов [117, 126].

#### **2.2.1.2 Биохимический анализ крови**

Биохимический анализ крови (БАК) проводился с целью оценки функционального состояния организма пациентов в группах исследования. Забор крови проводился натошак из локтевой вены в специализированную пробирку (Березов Т.Т., Коровкин Б.Ф., 2016). Для постановки БАК использовали биохимический автоматический анализатор BS- 200 и автоматический модульный анализатор Freedom EVOTECAN (производство Швейцария). В процессе анализа производили подсчет содержания в крови

общего белка, глюкозы, мочевины, холестерина, билирубина, триглицерида, общих липидов, фосфолипидов, креатинина, щелочной фосфатазы, АсАТ, АсАТ, остаточного азота. В данном исследовании важными показателями были содержание общего белка, щелочной фосфатазы, билирубина (прямого и непрямого), аспаратаминотрансферазы (АЛТ), аланинаминотрансферазы (АСТ).

## **2.2.2 Специфические методы исследования**

### **2.2.2.1 Установление диагноза ВИЧ и динамика заболевания ВИЧ-инфекции в исследуемых группах**

Стандартным методом лабораторной диагностики ВИЧ-инфекции, применяемым в данном исследовании, являлось обнаружение с помощью лицензированных тест-систем (Ретрочек, Viro-Seg, TruGene - ВИЧ-тесты) генного материала к ВИЧ-1 и ВИЧ-2 и антигена р25/24 ВИЧ в иммуноферментном анализе (ИФА) с последующим подтверждением их специфичности в реакции иммунного блотинга и иммунохемоллюминесцентного анализа (ИХЛА) [100, 103]. Использовались иммунные блоты gp160, gp120, gp41. Первоначально суммарные антитела к ВИЧ в сыворотке крови испытуемого определяли методом ИФА. Исследование сыворотки крови в ИФА проводилось трехкратно с тремя сериями лицензируемых тест-систем методом иммуноблотинга [100].

Для оценки степени тяжести ВИЧ-инфекции и ее мониторинга проводилось определение вирусной нагрузки - количества копий РНК ВИЧ в плазме методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР) в режиме "реального времени" с использованием автоматических анализаторов для ПЦР (Abbot 2000 Real Time System и GENEXPERT DX с принадлежностями для постановки реакции (Abbott Molecular, США) (Основы полимеразной цепной реакции (ПЦР): методическое

пособие. – М., 2012. – С. 12-19.) [99, 103]. Детекция результатов ПЦР производилась методом горизонтального электрофореза в пластине агарного геля (агароза в концентрации 1,5 - 2,5 и красителя - бромистого этидия), затем их помещали в камеру для горизонтального электрофореза ВПЦ "Анти-ВИЧ-СПИД". Результаты подсчитывали с помощью специальной программы - автоматического вестерн РНК блотинга.

#### **2.2.2.2 Проведение исследования уровня иммунного статуса в исследуемых группах ВИЧ-инфицированных пациентов**

Для определения индукции Т-клеточной иммунологической памяти с иммунофенотипами CD3+, CD4+, CD8+ в крови, которые являются важными параметрами в мониторинге ВИЧ-инфекции и позволяющими оценивать состояние иммунной системы был использован метод цветной проточной цитофлуориметрии с одноплатформенным методом подсчета абсолютных значений (Методическое письмо «Проведение лабораторного обследования на ВИЧ-инфекцию, в том числе исследование иммунитета и вирусной нагрузки при ВИЧ-инфекции» 04.08.2006. № 4174-РХ) [100, 103] на проточном цитофлуориметре с лицензионными наборами ИммуноКомб (Биоград, Россия). Использовалась безотмывочная преподготовка и гейтирование по панлейкоцитарному маркеру CD45. Набор ИммуноКомб рассчитан на 36 определений.

#### **2.2.2.3 Иммунологический анализ крови**

Иммунологический анализ крови (иммунограмма) использовался для определения в образцах плазмы крови ВИЧ-инфицированных в группах исследования иммуноглобулинов классов IgA, IgM, IgG, IgE. Кровь для иммунологического анализа крови брали из локтевой вены утром натощак в специализированные пробирки. Для исследования использовался иммунофлуоресцентный анализ с использованием автоматизированного

проточного цитометра BD FACS Count (производство США), микрочипового анализатора ERBA ELITES с программой системной обработки изображений (производство Швейцария). Использовались наборы флуоресцентных маркеров в формате высокоинформированной микроскопии и проточной цитометрии (Coon A.N., Kaplan M.N., 1991).

#### **2.2.2.4 Исследование на наличие гельминтозов методами лабораторной диагностики гельминтозов в группах исследования**

##### **2.2.2.4.1 Методы копроовоскопии (метод обогащения)**

Исследование каловых масс методом копроовоскопии на гельминты, яйца паразитов и их фрагменты является самым простейшим и эффективным методом диагностики гельминтозов. В норме в фекалиях перечисленные формы и их частицы не обнаруживаются [70, 76, 117]. Сбор биоматериала - каловых масс или нативный кал осуществлялся в стеклянные или пластиковые контейнеры с крышкой.

Для постановки копроовоскопии использовали консерванты: жидкость Барбагалло (40% формалин с физиологическим раствором), раствор 4% формалина, смесь 4% раствора формалина с равным количеством глицерина, 3 - 10% раствор уксусной кислоты, раствор детергентов) [76, 117]. Фекалии заливали консервантом 1:1 или 1:2 для хранения в холодильнике до 8 часов. Для консервации фрагментов гельминтов нативный кал помещали в консервант Турдыева (80,0 мл 0,2% раствора азотнокислого натрия, 2,0 мл глицерина, 10 мл формалина и 8,0 мл раствора Люголя - 1:3). При приготовлении рабочего раствора Като использовали 100 мл 6% раствора фенола, 100 мл глицерина, 50 мл раствора малахитовый зеленый 3% раствор и 50 мл дистиллированной воды.

1. В дальнейшем проводилась микроскопия нативного мазка методом Като, где под микроскопом изучали каплю фекалий, размазанную тонким слоем по предметному стеклу, смазанному 50% глицерином и осветленную на свету.

При пробе Фюллеборна фекалии смешивали с соленой водой, имеющей высокую плотность и удельный вес, за счет чего яйца гельминтов всплывают на поверхность. Смесь оставляли на 1-1,5 часов, а затем образовавшуюся пленку снимали петлей, помещали на предметное стекло и исследовали под микроскопом. Копроовоскопию проводили 3-хратно через 3 - 5 дней [70, 127].

2. Для обнаружения яиц и личинок аскарид использовали метод обогащения седиментации (формалин-эфирный). В центрифужные градуированные пробирки с 10% раствором формалина помещали фекалии, процеживали через воронку с металлическим ситечком в другую центрифужную пробирку и добавляли еще 2 мл эфира до метки 10 мл. Смесь центрифугировали в центрифуге лабораторной LMC-3000 с ротором R 12/10 при 3000 об/мин в течение 1 минуты [70, 127]. Осадок, оставшийся на дне пробирки, наносили на предметное стекло пипеткой и под покровным стеклом исследовали под микроскопом [70, 126].

4. В случае, если анализ кала копроовоскопией не дал положительных результатов по обнаружению остриц или о подозрении на поражение нижнего кишечника ставился метод соскоба [117].

Мазок производился утром (до водных процедур) из анального отверстия ватным тампоном, туго намотанным на деревянную палочку, смоченную 50% глицерином, помещался в сухую пробирку и направлялся в лабораторию для микроскопического исследования. В лаборатории тампон смывался 50% водным раствором глицерина и исследовался под микроскопом без покровного стекла на яйца остриц [74, 117].

#### **2.2.2.4.2 Методом полимеразной цепной реакции на наличие гельминтозов**

В исследовании для уточнения видовой принадлежности гельминта использовалась полимеразная цепная реакция (ПЦР) методом ионообменников с помощью анализатора ПЦР GENEX PERT DX с компьютерной программой, где сорбируется не ДНК, а примеси, ингибирующие ПЦР. Этот метод,

включающий биохимическое исследование каловых масс, является особенно специфическим и чувствительным, точно определяет ДНК гельминта или его яйца, степень присутствия его в организме и цикл жизни в данный момент. С помощью метода ПЦР обнаруживались аскариды.

Ложноотрицательные анализы свидетельствовали о начале инвазии, когда гельминты еще не успели достигнуть состояния половозрелых особей и начать размножаться [117, 127].

### 2.2.3 Статистические методы исследования

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием пакета программ Microsoft Excel 7,0 "Медстатистика" и версия 3.4.2.2017 R. Foundation for Statistical Computing.Austria [97, 111, 132]. Анализ соответствия вида распределения признака по закону нормального распределения проводился с помощью критерия Шапиро – Уилка. При распределении количественных данных использованы выборочные средние значения и ошибка средней арифметической ( $M \pm m$ ). Статистическая значимость различий между значениями величин и множественность сравнений в группах определялась при помощи метода Манна-Уитни и величины коэффициента  $r$ . Значимыми считались различия при  $p < 0,05$ .

Результаты всех измерений исследуемых индикаторов состояния иммунной системы основной и контрольной групп заносились в электронную таблицу типа «объект-признак» для последующей математико-статистической обработки. Характер и структура получаемых данных позволяли использовать продуктивный метод дисперсионного анализа (ДА) с повторными измерениями данных, позволяющий оценивать характер и достоверность влияния на «результативный признак» одного или нескольких «контролируемых» факторов, то есть учтенных факторов [111]. При этом в основной группе в силу чрезвычайно широкого межиндивидуального разброса данных нами был использован метод непараметрического (рангового) ДА по Краскелу-Уоллесу

для некоррелированных выборок или по Фридману для коррелированных, строго последовательных выборок [132, 134].

Соответственно, для сравнения отдельных выборок использовали ранговые критерии Манну-Уитни и Уилкоксона с поправкой Бенджамина - Хочберга [132]. В контрольной выборке использовался более эффективный параметрический ДА по критерию Фишера [111], а для сравнения средних результатов  $t$  - критерий Стьюдента или критерий  $F_d$ , где информативным преимуществом параметрического ДА являлась возможность получения коэффициента влияния фактора» ( $\eta^2$ ) - доли дисперсии (меры вариации) исследуемого признака, которая может быть интерпретирована как результат действия именно этого контролируемого фактора или сочетания таких факторов и определяет достоверность оценки. Критерием достоверности влияния фактора и коэффициента его влияния является коэффициент Фишера -  $F$ . Для сопоставления средних результатов, получаемых при разных степенях проявления или действия контролируемого фактора («градациях фактора»), оценки частоты качественных величин использовался специальный критерий  $F_d$  в виде матрицы различий в автоматическом режиме. В части исследований параметры параметрического дисперсионного анализа (ДА) дополнительно были подвернуты непараметрическому ДА [132, 134]. Для сравнения независимых выборок использовался ранговый критерий Манна-Уитни, а зависимых (коррелированных) ранговый критерий Уилкоксона [111, 132]. Соответственно при описании результатов использовались медианы ( $Me$ ), квартили  $Q_1$ ,  $Q_3$  и границы вариации ( $Min-Max$ ). Сравнение с контролем осуществляли отдельно для каждой нозологической подгруппы в группах исследования.

Все перечисленные выше расчеты осуществлялись с применением специализированных модулей программного пакета Statistica [111, 132, 134].

## РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

### ГЛАВА 3 ВЛИЯНИЕ ГЕЛЬМИНТОЗОВ (ЭНТЕРОБИОЗ, АСКАРИДОЗ) НА ПОКАЗАТЕЛИ ИММУНИТЕТА ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ

#### 3.1 Изучение распространенности гельминтозов и выделение наиболее встречающихся гельминтов среди ВИЧ-инфицированных

В ходе нашего исследования у 200 ВИЧ-инфицированных больных было подтверждено клинико - лабораторными методами наличие глистной инвазии, как и в контрольной группе № 6 (30 человек) без ВИЧ-инфекции. По данным клинико - лабораторного исследования среди обследованных ВИЧ-инфицированных пациентов с гельминтозами выявлены два вида нематод - аскариды (*Ascaris lumbricoides*) и острицы (*Enterobius vermicularis*). Среди контрольной группы № 6- в ходе лабораторного обследования были выделены те же виды гельминтов, что и в основных группах исследования.

В общей структуре выявляемости гельминтов в исследовании из 200 человек было следующее распределение: острицы (*Enterobius ver.*) - 107 человек (53,5% от общего числа обследованных с ВИЧ-инфекцией), аскариды (*Ascaris Lumbricoides*) у 93 человек (46,5%). В контрольной группе № 6 выявляемость гельминтов была следующей: острицы (*Enterobius ver.*) - 16 человек (53,3% от общего числа обследованных контрольной группы), аскариды (*Ascaris Lumbricoides*) у 14 человек (46,7%). Число случаев с энтеробиозом практически совпадает с контрольной группой, так же как и в случаях с аскаридозом и разница между ними оказалась незначительной –  $p=0,26$  и  $p=0,42$ . Таким образом, в группах исследования ВИЧ-инфицированных пациентов были выделены следующие нематоды - острицы (энтеробиоз) и аскариды (аскаридоз), что в среднем совпадает с данными литературы [33, 131].



В Российской Федерации в различных регионах за 2018 год частота среди всех выявленных гельминтозов - энтеробиоз составляет 60% - 70%, аскаридоз - 28,8% - 57,9%.

В Республике Башкортостан за 2018 - 2019 гг. первичная заболеваемость при всех выявленных гельминтозах - средние показатели заболеваемости составили по энтеробиозу 238,0 на 100 тыс. населения (в среднем 62% - 68%), по аскаридозу - 39,58 на 100 тыс. населения (в среднем 28% - 39%) [34] (Рисунок 3.1.3).

Проведенные нами анализ по распространенности паразитарной инвазии в группах исследуемых с ВИЧ-инфекцией и без нее с гельминтозами подтверждаются данными литературы, что наиболее распространенными гельминтозами и типичными для умеренных широт Российской Федерации являются аскаридоз и энтеробиоз [28, 33, 131].

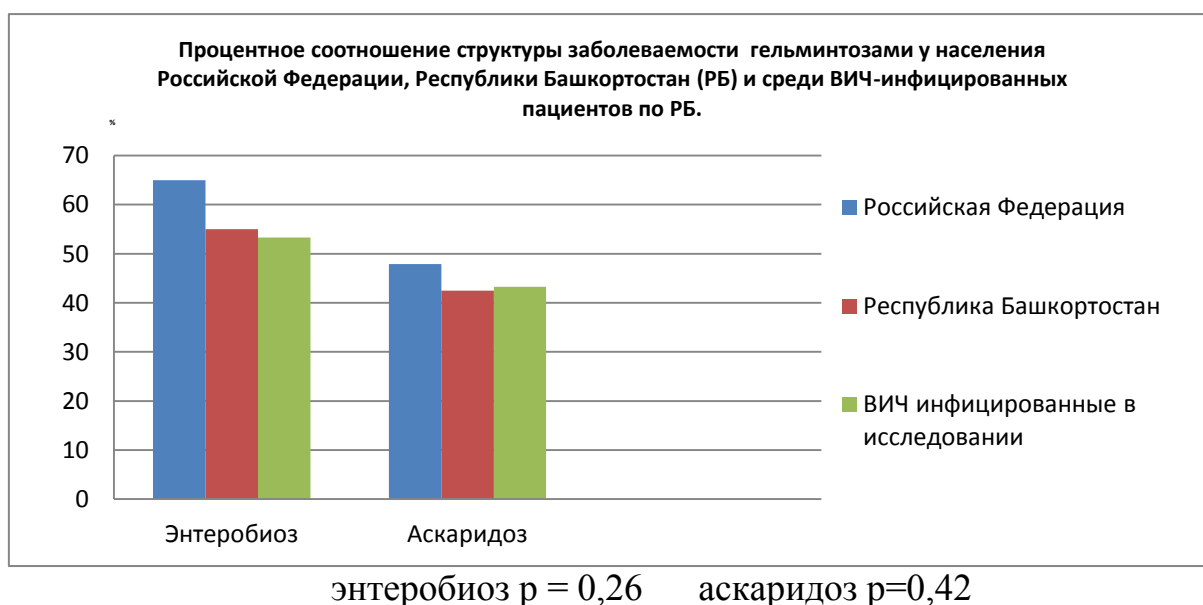


Рисунок 3.1.3 Процентное соотношение структуры заболеваемости гельминтозами (энтеробиоз, аскаридоз) у населения Российской Федерации, Республики Башкортостан (РБ) и среди ВИЧ-инфицированных пациентов по РБ.

### **3.2 Клинические особенности гельминтозов (энтеробиоз, аскаридоз) у ВИЧ-инфицированных пациентов**

#### **3.2.1 Особенности проявления различных синдромов в группах исследования ВИЧ-инфицированных пациентов с гельминтозами при развитии энтеробиоза и аскаридоза**

В ходе клинического обследования на возможность глистной инвазии у ВИЧ-инфицированных во всех группах исследования, было обращено особое внимание на особенности проявления клинических симптомов и синдромов у этих пациентов.

Как видно из таблицы 1 при всех видах лабораторно выявленных гельминтозов (энтеробиоз, аскаридоз) в кишечной стадии в группах исследования ВИЧ-инфицированных пациентов астено-вегетативный, интоксикационный и диспепсический синдромы отмечались в 100% случаев. Астено-вегетативный синдром (слабость, утомляемость) был существенно и значимо чаще ( $p < 0,002$ ) в 1,2 раза у пациентов с ВИЧ-инфекцией и гельминтозами, чем в контрольной группе № 6 у пациентов без ВИЧ с гельминтозами ( $p < 0,03$ ) и также чаще в группе № 5 (ВИЧ-инфицированные без гельминтозов) ( $p < 0,01$ ). Интоксикационный синдром (субфебрильная температура, недомогание) наблюдался у всех ВИЧ-инфицированных пациентов в группах исследования и был в 2,2 раза значимо чаще ( $p < 0,001$ ), чем в контроле № 6 ( $p < 0,01$ ) и в 7,6 раза чаще, чем в группе №5 ( $p < 0,001$ ). В группе № 5 в течении исследования выявились заболевания терапевтического профиля (гастриты, панкреатиты), которые при обострении сопровождались указанными синдромами у ряда больных.

Эти случаи рассматривались отдельно, чтобы исключить побочные действия АРТ, принимаемой постоянно частью пациентов в исследовании, в контрольной группе № 5 эти случаи не зависели от ВИЧ-инфекции. Температурная реакция всегда присутствовала в клинике аскаридоза и

энтеробиоза в группе ВИЧ-инфицированных с гельминтами (92,4% и 85,7%), что в 3 раза выше при аскаридозе ( $p < 0,01$ ) и в 4,6 раз выше при энтеробиозе ( $p < 0,001$ ) по сравнению с контрольной группой № 6 - пациентов без ВИЧ с гельминтозами.

В 100% случаев (200 человек) наблюдались расстройства деятельности ЖКТ - диспепсический синдром проявлялся значимо чаще ( $p < 0,006$ ) в 1,4 раза в группах исследования у ВИЧ-инфицированных пациентов, чем в контрольной группе № 6 ( $p < 0,003$ ) и значительно чаще ( $p < 0,002$ ) в группе № 5 ВИЧ-инфицированных. Болевой- абдоминальный синдром (боли в животе - около пупка или в эпигастральной области) наблюдался у 93% (186 человек) в группах исследования, что достоверно чаще ( $p < 0,003$ ) в 1,3 раза, чем в контроле № 6 ( $p < 0,002$ ) и существенно чаще ( $p < 0,001$ ) в 9,3 раза, чем в группе № 5.

Токсико-аллергический синдром, проявляющийся кожными высыпаниями в виде аллергического дерматита и кожного зуда был у 109 пациентов (54,5%) основных групп исследования. Этот синдром встречался статистически достоверно чаще ( $p < 0,007$ ) в 1,4 раза в основных группах исследования, чем в контрольной группе № 6 ( $p < 0,001$ ) и чаще ( $p < 0,003$ ) в 2,7 раз, чем в группе № 5.

Зуд в перианальной области наблюдался в 53,5% случаев (107 человек) в группах исследования и только у пациентов с энтеробиозом, причем в основных группах эти различия были незначительны (в 0,9 - 1 раз) и незначимы, ( $p > 0,41$ ) по сравнению с контрольной группой № 6, в группе № 5 симптомов не было.

Эозинофилия разной степени в группах исследования ВИЧ-инфицированных пациентов присутствовала в 88% (176 человек) случаев и встречалась в них достоверно чаще ( $p < 0,003$ ) в 1,9 раз, чем в контроле № 6 и значимо чаще ( $p < 0,003$ ) в 2,8 раз, чем в группе № 5 ВИЧ-инфицированных без гельминтов ( $p < 0,003$ ).

Далее в работе был проведен анализ частоты встречаемости клинических синдромов (астено-вегетативного, интоксикационного, диспепсического, болевого -абдоминального, токсико - аллергического, синдрома зуда в перианальной области, эозинофилии) в группах исследования ВИЧ-инфицированных с гельминтозами (энтеробиоз и аскаридоз) в подгруппах по нозологиям и в контрольной группе № 6 в тех же подгруппах

Таблица 1 - Клинические синдромы групп сравнения ВИЧ-инфицированных с гельминтозами (энтеробиоз, аскаридоз) и контрольных групп пациентов без ВИЧ-инфекции с гельминтозами и ВИЧ-инфицированных без гельминтозов

Клинические синдромы	Группа ВИЧ инфицированные с гельминтозами (энтеробиоз, аскаридоз) n=200	Контрольная группа № 5 пациенты с ВИЧ без гельминтов n=29	Контрольная группа № 6 пациенты без ВИЧ с гельминтозами n=30
Астено-вегетативный	200 (100%) p < 0,002	25 (86%) p < 0,01	23 (77%) P < 0,03
Интоксикационный	200 (100%) p < 0,001	4 (13%) p < 0,001	14 (46%) p < 0,01
Диспепсический	200 (100%) p < 0,006	4 (13%) p < 0,002	20 (69%) p < 0,003
Болевой -абдоминальный	186 (93%) p < 0,003	3 (10%) p < 0,001	20 (69%) p < 0,002
Токсико-аллергический с	109 (54,5%) p < 0,007	6 (20%) p < 0,003	11 (38%) p < 0,001
Зуд в п/анальной области	107 (53,5%) p > 0,41	--	17 (56%) p < 0,001
Эозинофилия	176 (88%) p < 0,003	9 (31%) p < 0,003	14 (46%) p < 0,001

Из-за многочисленности проявляемых клинических синдромов (семь) в группах исследования (пять) и нозологических подгруппах (энтеробиоз, аскаридоз) каждой из них, сравнительный анализ относительной частоты их проявлений проводился поэтапно, то есть внутри каждой группы с учетом ее разделения на подгруппы с энтеробиозом и аскаридозом и в целом в данной подгруппе с использованием метода непараметрического дисперсионного анализа по Краскелу-Уоллесу для некоррелированных выборок или по

Фридману для коррелированных, строго последовательных выборок. Для сравнения отдельных выборок использовали непараметрические (ранговые) критерии Манну-Уитни и Уилкоксона, сравнение достоверности различия относительных частот (в%) встречаемости синдромов использовался специальный критерий достоверности влияния фактора и коэффициента влияния Фишера – F и критерий Fd в виде «матрицы различий». В качестве контролируемых факторов выступали «фактор группы», и «этапы наблюдения». Фактор группы означал принадлежность пациентов к основной или контрольной группе или одной из нозологических подгрупп – с энтеробиозом или аскаридозом. Фактор "этапы наблюдения" фактически были последовательные изменения активности иммунной системы, оцениваемые как в процессе лечения, так и в различные отдаленные сроки [111, 132, 134].

Была проанализирована частота встречаемости всех семи синдромов в подгруппах с энтеробиозом и аскаридозом основной группы № 1 и контрольной группы № 6 (пациентов без ВИЧ с гельминтозами) (Приложение - Рисунок 1). Прежде всего, обращает на себя внимание, что в группе № 1 астено-вегетативный, диспепсический и интоксикационный синдромы встречаются у всех пациентов в 100% случаев безотносительно к нозологии, то есть носят сочетанный характер. Кроме того, при аскаридозе сочетанным с этими тремя синдромами является токсико-аллергический, а при энтеробиозе - зуд в перианальной области. Астено-вегетативный синдром обнаружен у всех пациентов группы № 1 независимо от нозологии, а в контрольной группе № 6 значимо реже (77%,  $p < 0,03$ ) при аскаридозе и крайне редко (6%) при энтеробиозе. Токсико-аллергический синдром наблюдался у всех пациентов с аскаридозом (100%) и в 5 раз реже (18,5%) при энтеробиозе, почти в 3 раза реже (38%,  $p < 0,0002$ ), чем в контрольной группе № 6 при аскаридозе и в контроле не встречался при энтеробиозе. Диспепсический синдром прослеживался у всех пациентов группы № 1 независимо от нозологии, но значимо реже при энтеробиозе и аскаридозе в контрольной группе № 6 – 50% и 69% соответственно ( $p < 0,0003$  и  $p < 0,007$  соответственно).

Болевой-абдоминальный синдром в основной группе № 1 при энтеробиозе проявлялся более сильно и значимо чаще, чем при аскаридозе (96% против 65%,  $p < 0,009$ ) и в 5 раз чаще контрольной группе при энтеробиозе (19,2%), чем при аскаридозе. Однако при аскаридозе различие основной группы № 1 и контрольной группы № 6 оказалось статистически незначительным – 65% и 69% ( $p > 0,80$ ). Зуд в перианальной области наблюдался только у пациентов с энтеробиозом, причем в основной группе № 1 существенно и значимо чаще, чем в контрольной № 6 – 100% против 56% ( $p < 0,0004$ ). Эозинофилия в обеих группах присутствовала в следующих пропорциях: в основной группе № 1 при энтеробиозе и аскаридозе в 38% и 50% случаев, а в контрольной группе № 6 в тех же нозологических подгруппах в 37% и 46% случаев. Различия как внутри групп, так и между ними оказались незначимыми –  $p > 0,46 \div p > 0,86$  (Приложение – Рисунок 1).

Далее была представлена частота встречаемости синдромов в подгруппах с энтеробиозом и аскаридозом в основной группе № 2 и контрольной группе № 6 (Приложение - Рисунок 2). Частота встречаемости астено-вегетативного синдрома в подгруппах с энтеробиозом и аскаридозом основной группы № 2 практически одинакова – 93% и 92%. При этом в подгруппе с энтеробиозом данный синдром встречается в 15 раз чаще, чем в контрольной группе № 6 (93% против 6%), а в подгруппе с аскаридозом эти значения достаточно близки (92% и 77% соответственно), хотя в контрольной группе № 6 этот синдром проявляется значимо ( $p < 0,05$ ) реже. Токсико-аллергический синдром в основной группе № 2 при энтеробиозе проявляется заметно реже, чем при аскаридозе (17% против 92%) и статистически значимо ( $p < 0,10$ ). При этом в контрольной группе № 6 с энтеробиозом этот синдром не отмечается. В основной группе № 2 с аскаридозом он реализуется в 2 раза чаще – 92% против 38% ( $p < 0,0002$ ), чем в контрольной группе с аскаридозом. Диспепсический синдром в основной группе № 2 при энтеробиозе и аскаридозе прослеживается практически равноценно – 73% и 79% ( $p > 0,62$ ) и статистически незначимо чаще

( $p > 0,14$  и  $p > 0,48$  соответственно), чем в таких же нозологических подгруппах контрольной группы № 6 (50% и 69%). Болевой-абдоминальный синдром в основной группе № 2 при энтеробиозе встречается существенно чаще, чем при аскаридозе –76% против 42% ( $p < 0,04$ ) и кратно чаще 19,2% против 69%,  $p < 0,002$ ), чем при той же нозологии в контрольной группе. Однако при аскаридозе различия основной и контрольной групп оказались более выраженными, но статистически незначимыми (42% против 69%,  $p > 0,10$ ). Зуд в перианальной области не встречался в подгруппе с аскаридозом, а в подгруппе с энтеробиозом в основной группе № 2 проявлялся чаще, чем в контрольной с энтеробиозом (77% против 56%), но все-таки незначимо ( $p > 0,23$ ). Интоксикационный синдром в основной группе № 2 при энтеробиозе встречался в 4 раза чаще (81% против 19%,  $p < 0,0005$ ), чем в контрольной группе, а при аскаридозе почти в 2 раза чаще (87% против 46%,  $p < 0,009$ ). Внутри основной группы № 2 различия по нозологиям оказались статистически незначимыми ( $p > 0,56$ ). Частота встречаемости эозинофилии в основной группе № 2 для энтеробиоза и аскаридоза значимо не различалась (33% и 39% соответственно,  $p > 0,63$ ). Различия с контрольными подгруппами той же нозологии также оказались статистически незначимыми ( $p > 0,34$  и  $p > 0,28$ ).

В обеих нозологических подгруппах основной группы № 3 (Приложение - Рисунок 3) астено-вегетативный синдром наблюдался у всех пациентов, причем при аскаридозе существенно и значимо чаще, чем в контрольной группе № 6 (100% против 77%,  $p < 0,03$ ), а при энтеробиозе в 17 раз чаще ( $p < 0,003$ ). Токсико-аллергический синдром при энтеробиозе прослеживался практически в 4 раза реже, чем при аскаридозе (27% против 100%), но в контрольной группе при энтеробиозе не проявлялся совсем, а при аскаридозе кратно и значимо реже ( $p < 0,0002$ ), чем в основной группе (38%). То есть, по этим двум синдромам соотношение оказалось в целом аналогичным наблюдаемому в основных группах № 1 и № 2. соответственно). Диспепсический синдром при энтеробиозе проявлялся значимо реже, чем при аскаридозе (73% против 100%,  $p < 0,04$ ), но незначимо чаще ( $p > 0,14$ ), чем в такой же контрольной группе (50%). Однако

при аскаридозе частота возникновения данного синдрома в основной группе № 3 была существенно и значимо выше – 100% против 69% ( $p < 0,005$ ). Болевой-абдоминальный синдром при энтеробиозе проявлялся чаще, но статистически незначимо, чем при аскаридозе (69% против 50%,  $p > 0,17$ ) и в 3 раза чаще и статистически значимо ( $p < 0,0005$ ), чем в контрольной группе с энтеробиозом. При аскаридозе различие основной группы № 3 и контрольной группы № 6 оказалось незначимым ( $p > 0,24$ ). Зуд в перианальной области, как и в предыдущих группах, наблюдался только при энтеробиозе, где был в основной группе № 3 существенно и значимо чаще, чем в контрольной (100% против 56%,  $p < 0,0003$ ). Интоксикационный синдром при энтеробиозе и аскаридозе проявлялся почти у всех пациентов (96% и 95% соответственно), при этом при энтеробиозе был в 5 раз ( $p < 0,001$ ), а при аскаридозе в 2 раза чаще, чем в контрольной группе ( $p < 0,002$ ). Эозинофилия при аскаридозе наблюдалась чаще, чем при энтеробиозе (32% и 23% соответственно), но незначимо ( $p > 0,42$ ). При этом в обеих подгруппах доля таких случаев оказалась ниже, чем в соответствующих контрольных, но также незначимо –  $p > 0,40$  и  $p > 0,29$ .

В основной группе № 4 при энтеробиозе астено-вегетативный синдром встречался заметно чаще, но статистически незначимо, чем при аскаридозе – 92% против 77% ( $p > 0,14$ ) и в 15 раз чаще, чем в такой же подгруппе контрольной группы № 6 ( $p < 0,001$ ). Однако при аскаридозе доля пациентов с данным синдромом в основной и контрольной группе абсолютно совпадала – по 77%. Частота проявления токсико-аллергического синдрома при энтеробиозе оказалась многократно ниже, чем при аскаридозе, как и в других основных группах (14% против 100%) и в 2,7 раз меньше, чем при аскаридозе в контрольной группе № 6. Диспепсический синдром при энтеробиозе проявлялся практически в 2 раза реже, чем при аскаридозе – 39% против 82% ( $p < 0,004$ ). При этом в обеих нозологических подгруппах различия с такими же подгруппами контрольной группы оказались незначимыми ( $p > 0,34$  и  $p > 0,44$  соответственно). Частота проявления болевого-абдоминального синдрома при энтеробиозе и аскаридозе практически совпадала (29% и 27% соответственно).



Но при аскаридозе оказалась более чем в 2 раза ниже, чем в контрольной группе (27% против 69%,  $p < 0,04$ ), а при энтеробиозе различия оказались малозначительными ( $p > 0,44$ ). Зуд в перианальной области, наблюдался только при энтеробиозе, причем различия основной и контрольной групп оказались статистически незначимыми – 71% против 56%,  $p > 0,34$ . Интоксикационный синдром при аскаридозе проявлялся очень заметно, но незначимо чаще, чем при энтеробиозе – 86% против 71%,  $p > 0,07$ . При этом в обеих нозологических подгруппах группы № 4 доля таких случаев оказалась существенно и значимо выше, чем в соответствующих контрольных подгруппах ( $p < 0,02$  и  $p < 0,009$  соответственно). Эозинофилия для энтеробиоза и аскаридоза значимо не различалась (22% и 29% соответственно,  $p > 0,63$ ). Различия с контрольными подгруппами той же нозологии также оказались незначимыми ( $p > 0,24$  и  $p > 0,28$ ) (Приложение - Рисунок 4).

Сравнение частоты возникновения синдромов в разных группах при одной и той же нозологии показало следующее.

При энтеробиозе (Приложение - Рисунок 5) во всех четырех основных группах астено-вегетативный синдром проявлялся у всех или практически у всех (92% ÷ 100%) ВИЧ-инфицированных пациентов с гельминтозами и многократно чаще, чем в контрольной группе. Частота возникновения токсико-аллергического синдрома во всех четырех группах варьировала в пределах от 8% до 27% и значимо не различалась ( $p > 0,08$  ÷  $p > 0,26$ ), а в контрольной группе таких случаев не было вообще. Диспепсический синдром в первой группе с энтеробиозом возникал у всех пациентов и значимо чаще, чем в трех других основных и контрольной группах с энтеробиозом ( $p < 0,008$  ÷  $p < 0,0001$ ). В группе № 2 и № 3 частота его возникновения оказалась практически одинаковой и в разы выше, чем в группе № 4 и в контроле, но эти различия оказались незначимыми ( $p > 0,14$  ÷  $p > 0,50$ ) Примерно такие же соотношения прослеживались при частоте встречаемости болевого-абдоминального синдрома (Таблица 2). В группе № 1 доля таких случаев была наиболее высока и статистически значимо выше, чем в группе № 3, № 4 и в контрольной группе

№ 6 ( $p < 0,04 \div p < < 0,0001$ ), а в группе № 2 и № 3 выше, чем в группе № 4 и в контроле ( $p < 0,02 \div p < 0,003$ ). Различие между группой № 4 и контрольной № 6 оказалось статистически незначимым ( $p > 0,52$ ).

Таблица 2 - Клиническая характеристика групп сравнения ВИЧ-инфицированных пациентов с энтеробиозом и контрольной группы с энтеробиозом

Клинические синдромы	Группа 1 n=27	Группа 2 n=27	Группа 3 n=27	Группа 4 n=26	Контрольная группа № 6 n=16
Астено-вегетативный	100% $p < 0,03$	93% $p < 0,005$	77% $p < 0,003$	92% $p < 0,001$	6%
Интоксикационный	100% $p < 0,001$	81% $p < 0,005$	96% $p < 0,001$	71% $p < 0,02$	19%
Диспепсический	100% $p < 0,003$	73% $p < 0,14$	73% $p < 0,04$	39% $p > 0,34$	50%
Болевой-абдоминальный	96% $p < 0,009$	76% $p < 0,002$	69% $p < 0,005$	29% $p > 0,44$	19,2%
Токсико-аллергический	18,5%	17%	27%	14%	0%
Зуд в перианальной области	100% $p < 0,0004$	77% $p > 0,17$	100% $p < 0,003$	71% $p > 0,34$	56%
Эозинофилия	38% $p > 0,46$	33 % $p < 0,34$	23% $p < 0,40$	22% $p < 0,24$	37%

Зуд в перианальной области наблюдался у всех пациентов группы № 1 и № 3 значимо чаще, чем у пациентов группы № 2 ( $p < 0,02$ ), № 4 ( $p < 0,005$ ) и контрольной группы с энтеробиозом ( $p < 0,0008$ ). При этом такое заметное различие между № 2, № 4 и контрольными группами оказалось незначимым ( $p > 0,17$  и  $p > 0,34$ ). Интоксикационный синдром проявлялся у всех пациентов группы № 1 и у большинства пациентов группы № 3 (96%,  $p > 0,31$ ) и статистически значимо чаще, чем в группе № 2 и особенно значимо в группе № 4 ( $p < 0,02$  и  $p < 0,002$  соответственно). При этом во всех четырех основных группах с энтеробиозом интоксикационный синдром проявлялся кратно и, соответственно, значимо чаще, чем в контрольной группе. Частота проявления эозинофилии при энтеробиозе в группе № 1 и № 3 не превышала 38%, в группе

№ 2 и № 4 была не выше 33% и значимо не различалась ( $p > 0,36 \div p > 0,92$ ), различия с контрольной группой (37%) также оказались незначимыми ( $p > 0,36 \div p > 0,92$ ) (Таблица 2).

При аскаридозе соотношение частоты встречаемости рассматриваемых синдромов в основных и контрольной группах для некоторых синдромов существенно и даже радикально отличалось от того, что прослеживалось в подгруппах с энтеробиозом (Таблица 3), например при астено-вегетативном синдроме, который проявлялся практически у всех ВИЧ-инфицированных пациентов с гельминтозами (92%  $\div$  100%) ярко выражено в первых трех группах (№ 1, 2, 3) (Приложение - Рисунок 6).

Таблица 3 - Клиническая характеристика групп сравнения ВИЧ-инфицированных пациентов с аскаридозом и контрольной группы с аскаридозом

Клинические синдромы	Группа 1 n=23	Группа 2 n=24	Группа 3 n=23	Группа 4 n=23	Контрольная группа № 6 n=14
Астено-вегетативный	100% $p < 0,0001$	92% $p < 0,005$	100% $p < 0,0001$	77% $p > 0,01$	77%
Интоксикационный	100% $p < 0,001$	87% $p < 0,009$	95% $p < 0,002$	86% $p < 0,009$	46%
Диспепсический	100% $p < 0,002$	79% $p < 0,48$	100% $p < 0,005$	82% $p < 0,44$	69%
Болевой-абдоминальный	65% $p > 0,34$	42% $p < 0,002$	50% $p > 0,24$	27% $p < 0,04$	69%
Токсико-аллергический	100% $p < 0,001$	92% $p < 0,002$	100% $p < 0,001$	98% $p < 0,003$	38%
Зуд в перианальной области	0%	0%	0%	0%	0%
Эозинофилия	50% $p > 0,86$	39% $p > 0,63$	32% $p > 0,29$	29% $p < 0,28$	46%

Однако в контрольной группе № 6 частота возникновения данного синдрома при аскаридозе оказалась в 13 раз выше, чем при энтеробиозе (77%) и практически совпадала с группой № 4 с аскаридозом. Значимо чаще ( $p < 0,02$ ),

чем в контрольной группе данный синдром возникал только в основных группах с аскаридозом № 1 и № 3. Частота возникновения токсико-аллергического синдрома при аскаридозе, в отличие от подгрупп с энтеробиозом, оказалась многократно выше в основных группах, чем в контрольной группе (92%-100% против 8%-27%) и статистически значимо ( $p < 0,0007$  и  $p < 0,0001$ ). При этом в контроле с аскаридозом эта частота составила 38%, что не встречалось при энтеробиозе. Диспепсический синдром при аскаридозе проявлялся у всех пациентов групп № 1 и № 3 и у основной массы (79% и 81%) пациентов групп № 2 и № 4. При этом данный синдром в группе № 1 и № 3 оказался значимо выше ( $p < 0,03$ ), чем в группе № 2 и № 4 и во всех основных группах с аскаридозом выше, чем в контрольной группе ( $p < 0,03$  и  $p < 0,006$ ).

Болевой-абдоминальный синдром во всех основных группах, напротив, встречался значительно реже, чем при энтеробиозе – 50% ÷ 65% против 69% ÷ 93%, причем различия оказались статистически значимыми ( $p < 0,01$  и  $p < 0,03$ ). Различия первых трех групп с контрольной группой № 6 оказались незначимыми ( $p < 0,09$  ÷  $0,79$ ), но в группе № 4 частота проявления данного синдрома оказалась существенно ниже, чем в контроле ( $p < 0,02$ ). Зуд в перианальной области, в отличие от случаев энтеробиоза, не проявлялся ни разу во всех основных и в контрольной группе с аскаридозом. Соотношение частот проявления интоксикационного синдрома в подгруппах с аскаридозом было схоже в подгруппах с энтеробиозом – в основных группах частота проявления данного синдрома оказалась значимо выше ( $p < 0,02$  ÷  $p < 0,0003$ ), чем в контрольной группе № 6, при отсутствии значимых различий между основными группами ( $p > 0,06$  ÷  $0,34$ ) (Приложение - Рисунок 6).

Эозинофилия по всех группах с аскаридозом проявлялась в 50% случаев, наиболее сильно в группе № 1 и в пределах 32-39% в группе № 2 и № 3, 29% - в группе № 4, значимых различий между основными группами № 2, № 3 и № 4 не наблюдалось ( $p > 0,30$  ÷  $p > 0,46$ ), так и между группой № 1 и контролем № 6 ( $p > 0,28$  ÷  $0,85$ ) (Таблица 3).

### 3.2.2 Клинические проявления аллергического компонента среди ВИЧ-инфицированных пациентов с гельминтозами (энтеробиоз, аскаридоз)

Исходя из данных литературы, где уделяется большое внимание гельминтам как наиболее частым аллергенам, в нашей работе было обращено большое внимание аллергическим проявлениям в клинической картине гельминтозов (энтеробиоза и аскаридоза) у ВИЧ-инфицированных в группах исследования.

При выборке из общего пула ВИЧ-инфицированных для нашего исследования (987 человек) у 332 пациентов без гельминтозов, часть которых получала АРТ, наблюдалась аллергическая реакция (кожный зуд, аллергический дерматит), которая могла быть как реакция на АРТ или другие факторы. Из 200 человек ВИЧ-инфицированных с гельминтозами (аскаридозом и энтеробиозом), участвующих в исследовании, 109 пациентов имели различные аллергические проявления (Рисунок 3.2.2.4), из них лишь 24,7% находились на АРТ.



Рисунок 3.2.2.4 - Распределение ВИЧ-инфицированных пациентов в исследовании в зависимости от симптоматики.

Из 109 (54,5%) ВИЧ-инфицированных пациентов с гельминтозами (энтеробиоз, аскаридоз) и аллергическими проявлениями аллергический дерматит наблюдался у 83 человек (76,2%). При этом проявления аллергического дерматита в виде эритемы были у 24 пациентов (22,1%), в виде крапивницы - у 59 человек (54,1%). Кожный зуд наблюдался у 24 пациентов (22%). Аллергический ринит присутствовал у 2 пациентов (1,8%) (Рисунок 3.2.2.5). У 88% ВИЧ-инфицированных с гельминтозами (энтеробиоз, аскаридоз) и аллергиями в клинических анализах крови наблюдалась эозинофилия различной степени, у 77,9% была анемия.

В контрольной группе № 5 с ВИЧ-инфекцией без АРТ и без паразитарной инвазии - из 29 человек у 9 человек (31%) наблюдался аллергический дерматит: проявлялся в виде крапивницы у 7 человек (24,1%), в виде эритемы у 2 человек (6,8%). Кожный зуд был у 5 человек (17,2%). Аллергических ринитов в этой группе не наблюдалось совсем.

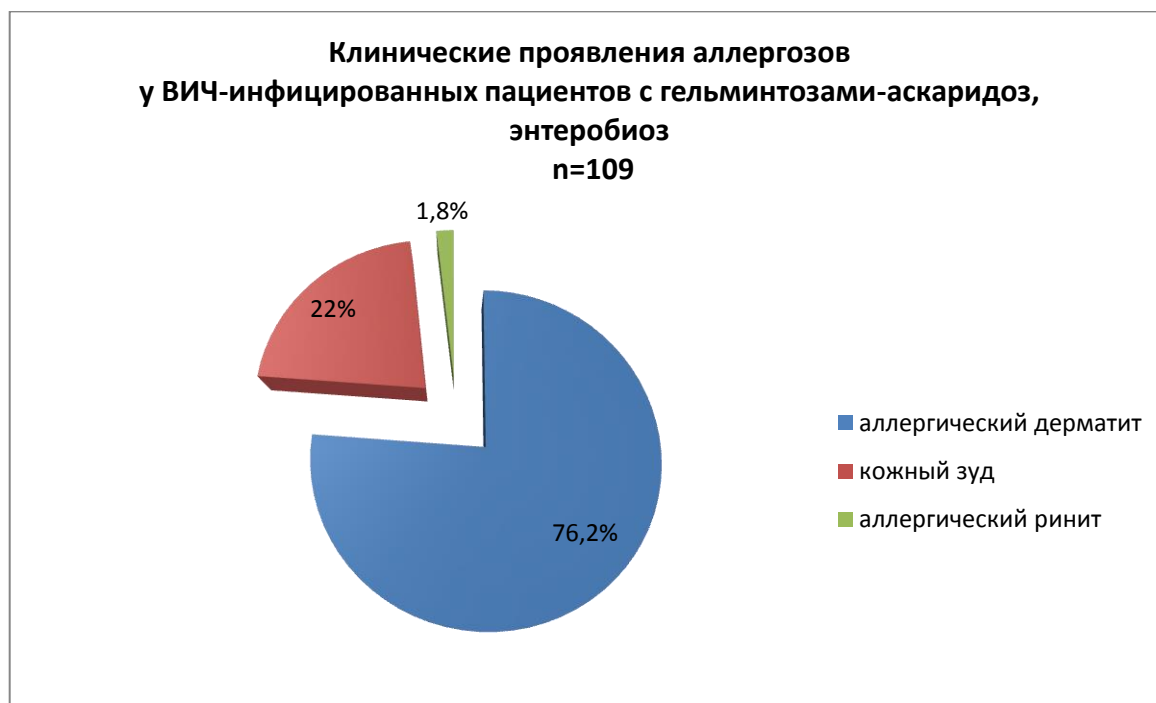


Рисунок 3.2.2.5 - Клинические проявления аллергического компонента среди ВИЧ-инфицированных пациентов с гельминтозами (энтеробиоз, аскаридоз).

Данные сравнительного исследования проявлений аллергии при гельминтозах (энтеробиоз, аскаридоз) у ВИЧ-инфицированных показали, что аллергический дерматит наблюдался в 2,4 раза чаще ( $p < 0,005$ ) у ВИЧ-инфицированных с наличием гельминтозов, чем у ВИЧ-инфицированных без них. Кожный зуд встречался чаще в 1,3 раза ( $p < 0,001$ ) у ВИЧ-инфицированных с гельминтами, чем у группы только с ВИЧ-инфекцией.

У части пациентов контрольной группы № 5 с ВИЧ-инфекцией аллергические реакции (аллергический дерматит, кожный зуд) были вызваны повышенным аллергенным фоном - 24 человека (82,7%), у других - наличием вторичной грибковой и микробной инфекции - 5 человек (17,3%).

Как было показано ранее, частота возникновения аллергических проявлений у ВИЧ-инфицированных пациентов при аскаридозе оказалась многократно выше, в отличие от случаев с энтеробиозом. Токсико-аллергический синдром наблюдался у всех пациентов с аскаридозом (92 - 100%) почти в 3 раза чаще (38%,  $p < 0,0002$ ), чем в контрольной группе № 6 и в 5 раз реже (18,5%) при энтеробиозе, в контроле в этой нозологии не встречался.

Характерными у пациентов с ВИЧ-инфекцией и аскаридозом был токсико-аллергический синдром - кожный зуд и аллергический дерматит в виде экзантем, крапивницы. Аллергический дерматит в группах исследования ВИЧ-инфицированных с аскаридозом наблюдался у 59 человек (63,5%), что проявлялось значимо чаще ( $p < 0,0002$ ) в 6,3 раза чем в контрольной группе № 6 (10%). Кожный зуд в группах исследования с аскаридозом был у 34 человек (36,5%) и наблюдался также чаще ( $p < 0,03$ ) в 1,3 раза, чем в контроле (28%).

Возникновение аллергических проявлений у ВИЧ-инфицированных с гельминтозами, преимущественно при аскаридозе происходило достоверно чаще, как в связи с развитием ВИЧ-инфекции, так и с течением гельминтозов, где гельминты выступают как паразитарные аллергены.

В частности, нужно отметить, что у части пациентов (23,3%) наблюдалась лекарственная аллергия, в том числе на препараты антиретровирусной терапии. В целом рост числа острых аллергозов и

прогрессирование аллергических проявлений у ВИЧ-инфицированных наблюдался при присоединении глистных инвазий, преимущественно при аскаридозе [7, 50, 119].

### **3.2.3 Изучение диагностической значимости эозинофилии у ВИЧ-инфицированных с гельминтозами (энтеробиоз, аскаридоз)**

В литературе приводятся данные об угнетении иммунной системы рядом гельминтов (аскариды, токсокара, острицы, стронгилоиды и другие) [57, 118, 128], проявлении эозинофилии при этих инвазиях и их роли в усилении проявлений атопии, что также крайне негативно отражается на течении сочетанной ВИЧ-инфекции с гельминтозами [16, 22, 86].

В данных исследованиях представлялось важным изучение диагностической значимости эозинофилии у ВИЧ-инфицированных с глистной инвазией - энтеробиозом и аскаридозом в кишечной стадии.

В группах исследования у ВИЧ-инфицированных пациентов с гельминтозами (энтеробиоз, аскаридоз) у 176 человек (88%) в анализах крови наблюдалась эозинофилия разной степени (по клинической классификации): небольшая - 5 - 7%, умеренная - 7 - 12%, высокая - 12 < 24%.

Из данных литературы известно, что уровень эозинофилов 500 - 1500 эо/мкл (абсолютные значения) или 6 - 8% (относительное количество) рассматривается как легкая степень эозинофилии, а выше 1500 - 5000 эо/мкл или более 10 - 15% как гиперэозинофилия [141].

В данной работе был проведен скрининговый анализ численности эозинофилов в группах исследования ВИЧ-инфицированных пациентов с гельминтозами в зависимости от нозологии - энтеробиоз и аскаридоз.

При первичном анализе было показано, что численность эозинофилов во всех группах исследования и нозологических подгруппах (энтеробиоз, аскаридоз), а также на всех этапах наблюдения менялась в очень узком диапазоне и для анализа динамики ее изменений были использованы



непараметрические критерии. Для общей оценки изменчивости численности эозинофилов использовался ранговый дисперсионный анализ (ДА) по Фридману, применяемый для строго последовательных измерений с расчетом коэффициента конкордации Кендала ( $\tau$ ), дающего оценку согласованности последовательных изменений при разных значениях в анализируемой группе. Контролируемым фактором являлись этапы наблюдения: начальный, через 14, 30, 45 и 60 дней после первичного обследования. Для сравнения независимых выборок использовался ранговый критерий Манна-Уитни, а зависимых (коррелированных) - ранговый критерий Уилкоксона, при описании результатов использовались медианы (Me), квартили Q1, Q3 и границы вариации (Min-Max). Сравнение с контролем осуществляли отдельно для каждой нозологической подгруппы (энтеробиоз, аскаридоз).

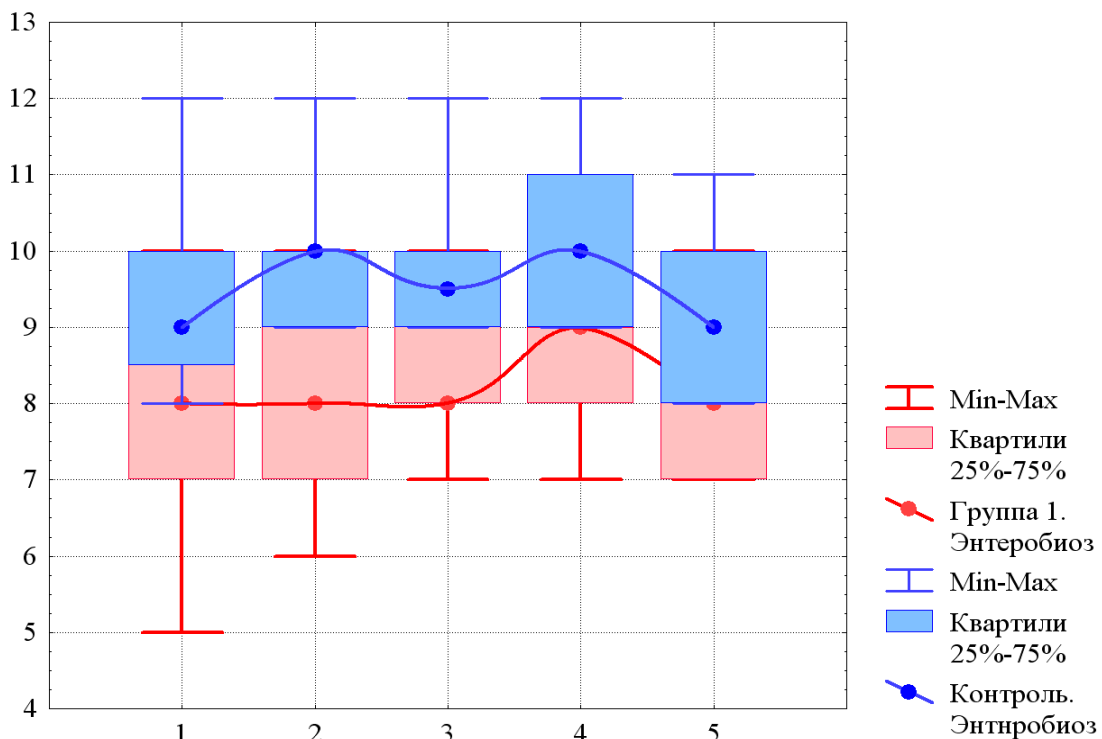


Рисунок 3.2.3.6 - Последовательные изменения численности эозинофилов у ВИЧ-инфицированных пациентов основной группы № 1 с энтеробиозом в сравнении контрольной группой № 6 с энтеробиозом.

По оси абсцисс «этапы наблюдения»: 1 – «начальный» (первичное обследование), 2 – через 14 дней, 3 – через 30 дней, 4 – через 45 дней, 5 – через 60 дней после первичного обследования. По оси ординат – число клеток

эозинофилов (кл.) - указаны медианы, квартили и границы вариации.

Сначала были рассмотрены подгруппы с энтеробиозом. В контрольной группе зависимость численности эозинофилов от этапов наблюдения оказалась статистически значимой –  $\chi^2=20,5$ ,  $p<0,00001$ , но высокая значимость была обусловлена, прежде всего, большим объемом выборок, а сами последовательные изменения схожи и происходили внутри ограниченного интервала возможных значений (Рисунок 3.2.3.6). Кроме того, коэффициент конкордации здесь оказался слабым ( $\tau=0,32$ ), то есть индивидуальные паттерны последовательных изменений достаточно часто не совпадали.

Сравнение показало, что в период от 14 до 45 дней происходил слабый сдвиг медианы и нижней границы вариации в область более высоких значений (Me=9,5-10 кл., Min=9 кл.) по сравнению с данными первичного обследования (Me=9 кл., Min=8 кл.) и оказался статистически значимым ( $p<0,0001$ ). На завершающем этапе наблюдений, через 60 дней, численность эозинофилов практически возвращается к исходным значениям, значимо от нее не отличаясь ( $p>0,07$ ).

В группе № 1 в подгруппе с энтеробиозом последовательные изменения численности эозинофилов оказались в целом значимыми –  $\chi^2=21,8$ ,  $p<0,0003$ , но внутри группы очень слабо согласованными ( $\tau=0,20$ ). Начальные значения численности эозинофилов (Me=8 кл., Min=5 кл., Q3=9 кл.) были значимо ниже ( $p<<0,0001$ ), чем на этом же этапе в контрольной группе.

В последующие сроки, как видно на рисунке 3.2.3.6 при почти стабильной медиане и верхней границе вариации (Max=10 кл.) происходило значимое ( $p<0,005$ ) смещение нижней границы вариации в область более высоких значений – на 45-й день Me=9 кл., Min=7 кл., Q1=8 кл., Q3=9 кл, но в последующие два месяца численность эозинофилов практически вернулась к исходной (Me=8 кл., Min=7 кл., Q3=9 кл) и значимо от нее не отличалась ( $p>0,55$ ).

Совершенно иные процессы происходили в группе № 2 в подгруппе с энтеробиозом. Численность эозинофилов в ней четко зависела от этапа

наблюдения ( $\chi^2=93,9$ ,  $p<<0,00001$ ) и внутри группы изменялась практически идентичным образом ( $\tau=0,90$ ) (Рисунок 3.2.3.7).

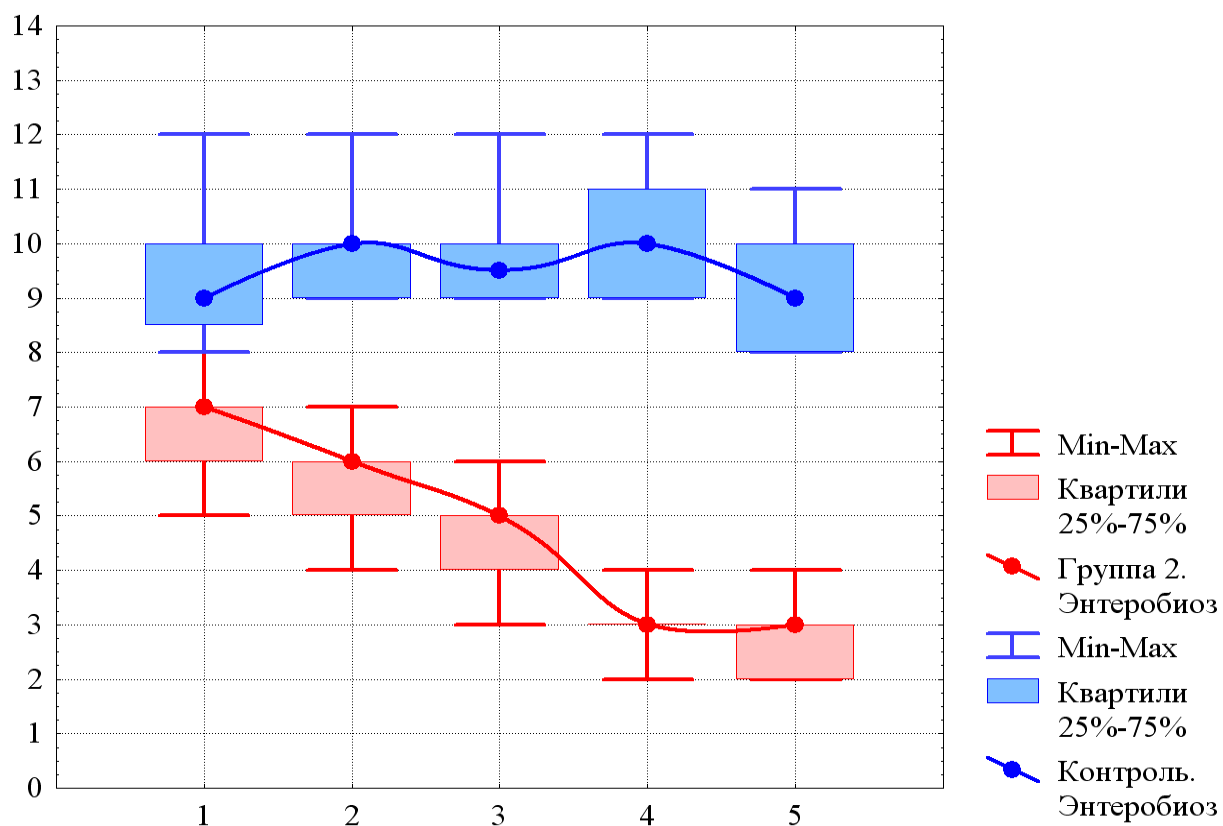


Рисунок 3.2.3.7 - Последовательные изменения численности эозинофилов у ВИЧ-инфицированных пациентов основной группы № 2 с энтеробиозом в сравнении контрольной группой № 6 с энтеробиозом.

По оси абсцисс «этапы наблюдения»: 1 – «начальный» (первичное обследование), 2 – через 14 дней, 3 – через 30 дней, 4 – через 45 дней, 5 – через 60 дней после первичного обследования. По оси ординат – число клеток эозинофилов (кл.), указаны медианы, квартили и границы вариации.

Как видно на рисунке 3.2.3.7, начальные значения количества эозинофилов в группе № 2 в подгруппе с энтеробиозом (Me=7 кл., Min-Max= 5-8 кл., Q3=7 кл.) оказались значительно ниже, чем в контрольной группе № 6 с энтеробиозом, а в последующие этапы наблюдения наблюдалась хорошо выраженное последовательное снижение численности эозинофилов и оно становилось минимальным к 45 -му и 60-му дню (Me=3 кл, Min-Max= 2-4 кл,

Q3=3 кл.), значимо не отличаясь ( $p>0,06$ ) и фактически оказываясь в 3 раза ниже уровня контрольной группы № 6 на всех этапах наблюдения.

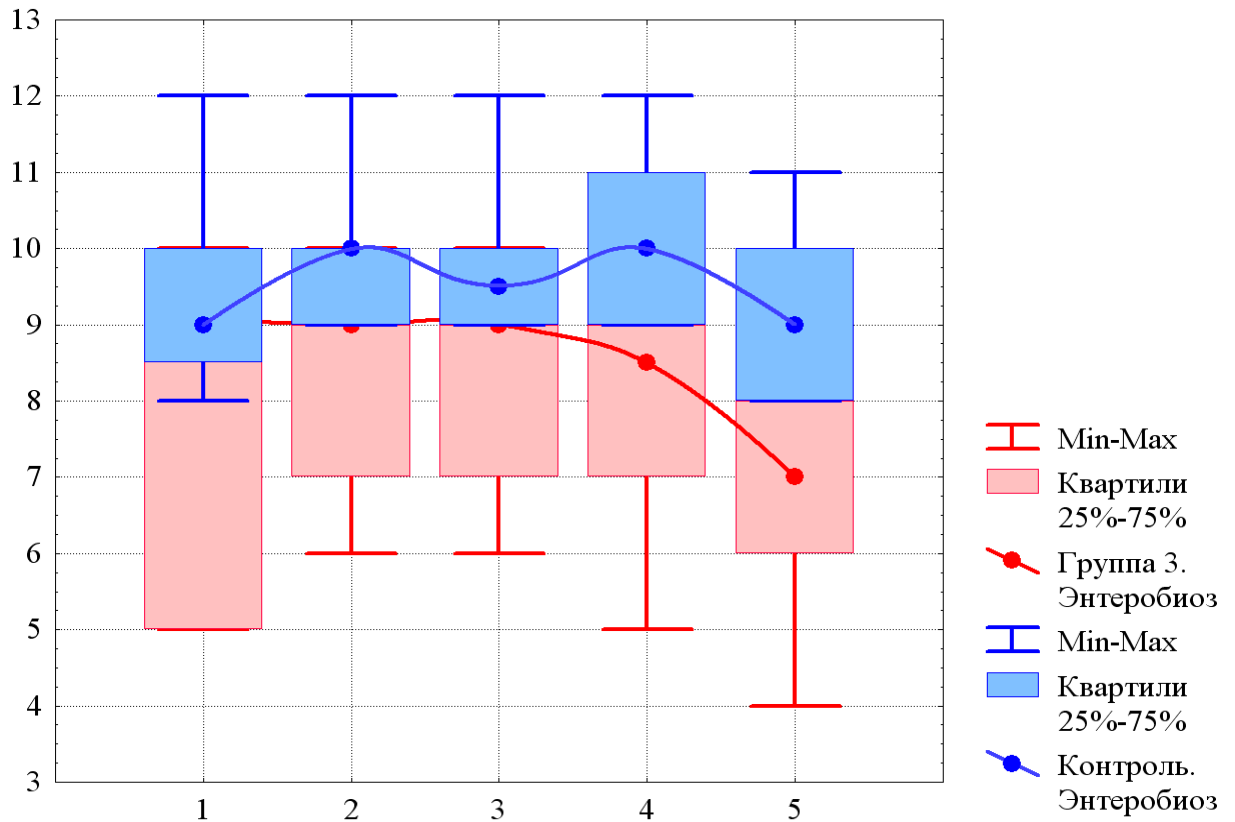


Рисунок 3.2.3.8 - Последовательные изменения численности эозинофилов у ВИЧ-инфицированных пациентов основной группы № 3 с энтеробиозом в сравнении контрольной группой № 6 с энтеробиозом.

По оси абсцисс «этапы наблюдения»: 1 – «начальный» (первичное обследование), 2 – через 14 дней, 3 – через 30 дней, 4 – через 45 дней, 5 – через 60 дней после первичного обследования. По оси ординат – число клеток эозинофилов (кл.), указаны медианы, квартили и границы вариации.

В группе № 3 в подгруппе с энтеробиозом зависимость численности эозинофилов от этапа наблюдения оказалась достаточно выраженной ( $\chi^2=57,3$ ,  $p<0,0004$ ) и проявлялась в значимом ( $p<0,003$ ) снижении численности эозинофилов через два месяца после первичного обследования (Рисунок 3.2.3.8). Если в интервале времени от первичного обследования до месяца медианное значение числа эозинофилов и Q3 составляло 9 кл., то через 60 дней

эти значения были заметно ниже –  $Me=7$  кл.,  $Q3=8$  кл. При этом внутри группы согласованность последовательных изменений числа эозинофилов оказалась достаточно высокой –  $\tau=0,52$ . Необходимо отметить, что на всех этапах наблюдения уровень численности эозинофилов в данной подгруппе с энтеробиозом оказался значимо ( $p<0,006$ ) ниже, чем в контрольной группе № 6 с энтеробиозом (Рисунок 3.2.3.8).

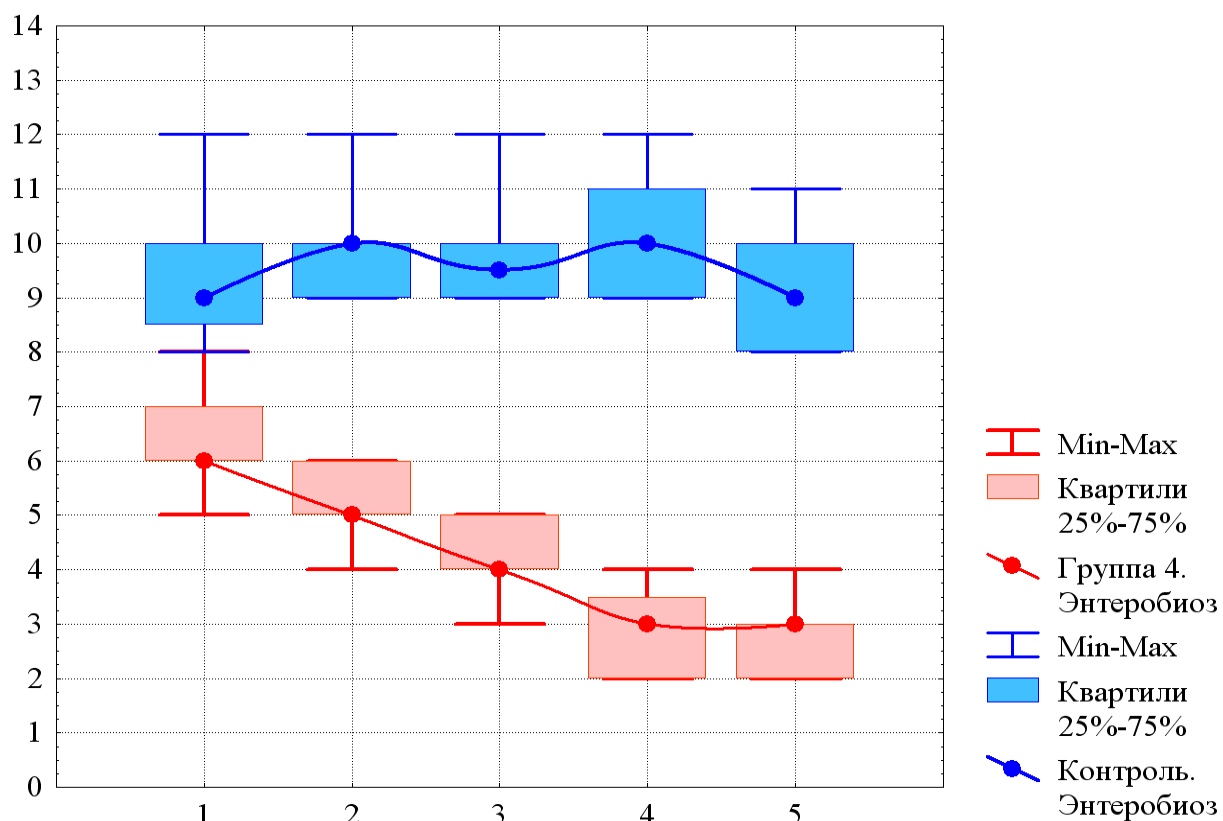


Рисунок 3.2.3.9 - Последовательные изменения численности эозинофилов у эозинофилов у ВИЧ-инфицированных пациентов основной группы № 4 с энтеробиозом в сравнении контрольной группой № 6 с энтеробиозом.

По оси абсцисс «этапы наблюдения»: 1 – «начальный» (первичное обследование), 2 – через 14 дней, 3 – через 30 дней, 4 – через 45 дней, 5 – через 60 дней после первичного обследования. По оси ординат – число клеток эозинофилов (кл.), указаны медианы, квартили и границы вариации.

В группе № 4 в подгруппе с энтеробиозом зависимость численности эозинофилов от этапов анализа оказалась такой же жестко скореллированной,

как в группе № 2 –  $\chi^2=93,9$ ,  $p<<0,0001$ ) и проявлялась так же в значимом ( $p<0,0002$ ) и последовательном снижении численности эозинофилов по этапам наблюдения (Рисунок 3.2.3.9). Начальные значения численности эозинофилов в данной подгруппе ( $Me=6$  кл.,  $Q1=6$  кл.,  $Q3=7$  кл.) значимо были ниже ( $p<0,03$ ), чем на этом же этапе в контрольной группе № 6 с энтеробиозом. На 45 и 60-й день численность эозинофилов в этой подгруппе становилась минимальной ( $Me=3$  кл.,  $Q3=3,5$  кл. и  $Me=3$  кл.,  $Q3=3$  кл. соответственно,  $p<0,02$ ), что было в 2 раза ниже, чем при первичном обследовании и в 3 раза ниже, чем в контрольной группе № 6 с энтеробиозом.

На следующем этапе были рассмотрены изменения численности эозинофилов в подгруппах с аскаридозом.

В контрольной группе № 6 в подгруппе с аскаридозом изменения численности эозинофилов тоже были значимо связаны с этапами наблюдения –  $\chi^2=29,9$ ,  $p<0,0002$ , а индивидуальные изменения происходили гораздо более согласованно, чем в подгруппе с энтеробиозом –  $\tau=0,53$ . При этом, как видно на рисунке 3.2.3.10, через две недели после первичного обследования уровень численности эозинофилов при этой нозологии значимо возрастает (от  $Me=6$  кл.,  $Q3=8$  кл. до  $Me=8,5$  кл.,  $Q3=9$  кл.,  $p<0,004$ ), а в последующие сроки последовательно снижается, достигая минимума на 60-й день ( $Me=6$  кл.,  $Q3=3$  кл.,  $p<0,006$ ) от относительно начального значения. Сравнение с контрольной группой № 6 в подгруппе с энтеробиозом так же показало, что в подгруппе с аскаридозом на всех этапах наблюдения численность эозинофилов значимо ниже ( $p<0,01$ ), чем при энтеробиозе, причем на последнем этапе (60 дней) это различие стало в 1,5 раза больше ( $Me=6$  кл.,  $Min-Max=5-6$  кл., против  $Me=9$  кл.,  $Min-Max=8-10$  кл.).

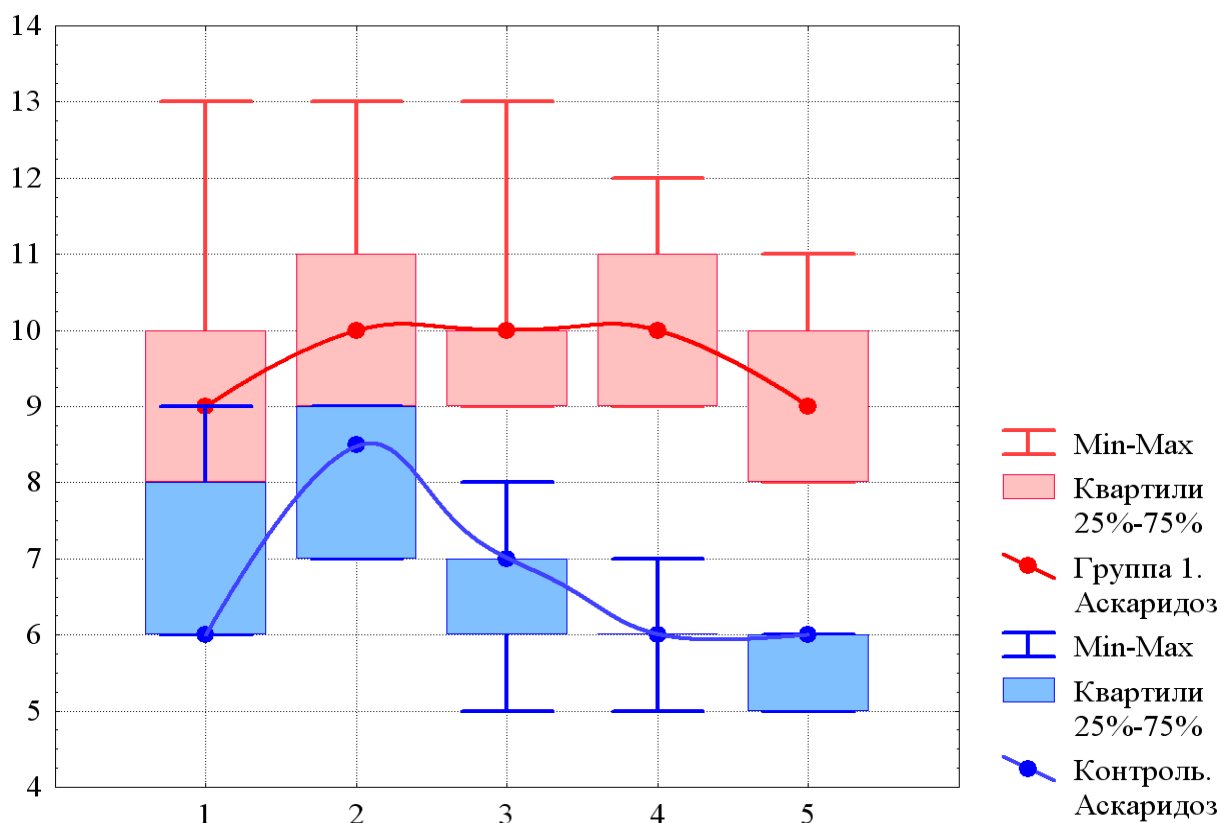


Рисунок 3.2.3.10 - Последовательные изменения численности эозинофилов у ВИЧ-инфицированных пациентов основной группы № 1 с аскаридозом в сравнении контрольной группой № 6 с аскаридозом.

По оси абсцисс «этапы наблюдения»: 1 – «начальный» (первичное обследование), 2 – через 14 дней, 3 – через 30 дней, 4 – через 45 дней, 5 – через 60 дней после первичного обследования. По оси ординат – число клеток эозинофилов (кл.), указаны медианы, квартили и границы вариации.

В группе № 1 в подгруппе с аскаридозом зависимость численности эозинофилов от этапов наблюдения тоже оказалась хорошо выраженной ( $\chi^2=57,3$ ,  $p<0,0004$ ), а индивидуальные значения последовательных изменений в данной подгруппе были достаточно тесно согласованными  $-\tau=0,53$ .

Как видно на рисунке 3.2.3.10 в этой подгруппе на временном отрезке 14-45 дней уровень численности эозинофилов значимо ( $p<0,003$ ) смещается в область более высоких значений, чем при первичном обследовании (Me=10 кл., Min= 9 кл., Q3=10-11 кл. против Me=9 кл., Min= 8 кл., Q3=10 кл), но через два

месяца наблюдается практическое возвращение к исходным значениям ( $Me=9$  кл.,  $Min=8$  кл.,  $Q3=10$  кл.,  $p>0,34$ ). При этом уровень численности эозинофилов в группе № 1 в подгруппе с аскаридозом оказался значимо выше ( $p<0,006$ ), чем в контрольной группе № 6 с аскаридозом, что особенно наглядно во временном интервале 30-60 дней.

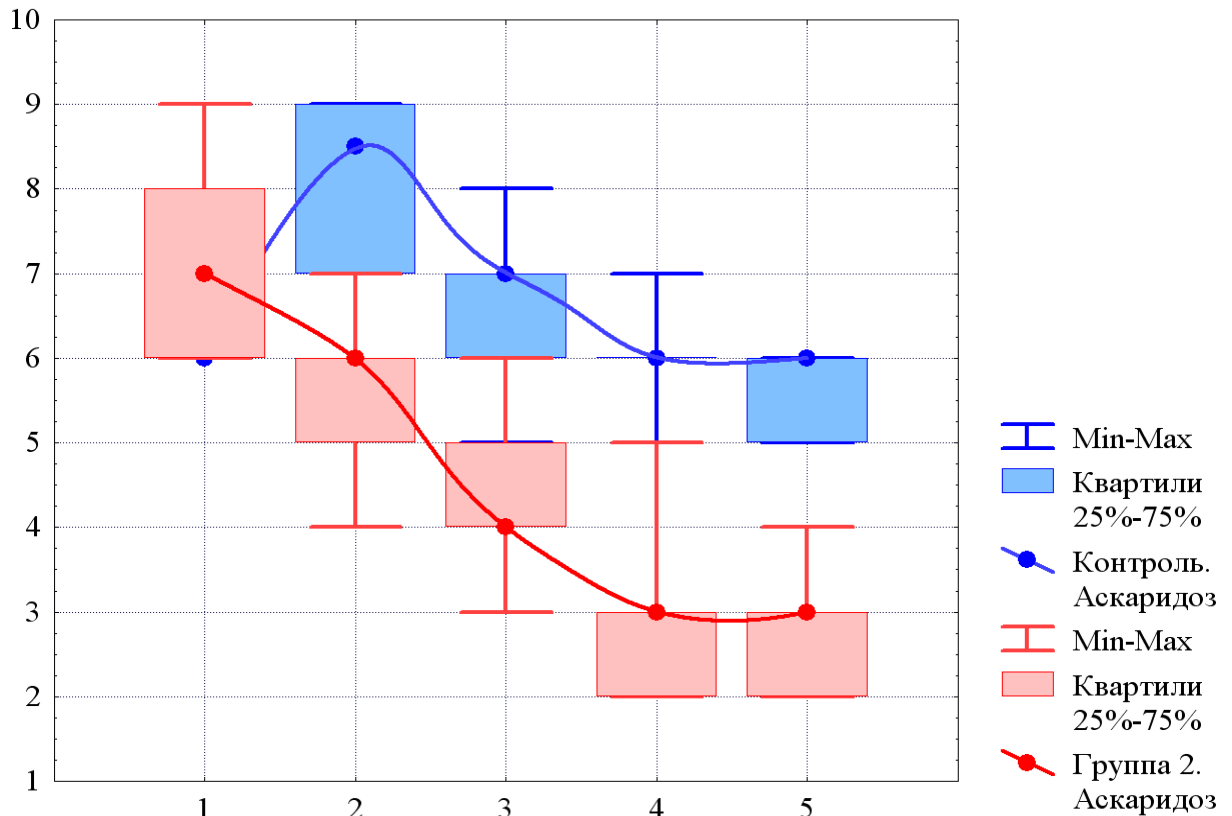


Рисунок 3.2.3.11 - Последовательные изменения численности эозинофилов у ВИЧ-инфицированных пациентов основной группы № 2 с аскаридозом в сравнении контрольной группой № 6 с аскаридозом.

По оси абсцисс «этапы наблюдения»: 1 – «начальный» (первичное обследование), 2 – через 14 дней, 3 – через 30 дней, 4 – через 45 дней, 5 – через 60 дней после первичного обследования. По оси ординат – число клеток эозинофилов (кл.), указаны медианы, квартили и границы вариации.

В группе № 2 в подгруппе с аскаридозом, как и в подгруппе с энтеробиозом, зависимость численности эозинофилов от этапов наблюдения оказалась жестко скореллированной и внутри группы почти идентичной у



разных пациентов ( $\chi^2=89,2$ ,  $p \ll 0,0001$ ,  $\tau=0,92$ ), при этом наблюдалось последовательное снижение числа эозинофилов по этапам наблюдения (Рисунок 3.2.3.11). При этом на начальном этапе уровень численности эозинофилов был достаточно близок к таковому в контрольной группе № 6 с аскаридозом (Me=7 кл., Min-Max=6-8 кл. и Me=6 кл., Min-Max=5-6 кл. соответственно,  $p > 0,43$ ), но на 45 - 60 день устанавливается в 2 раза ниже, чем в контрольной подгруппе с аскаридозом.

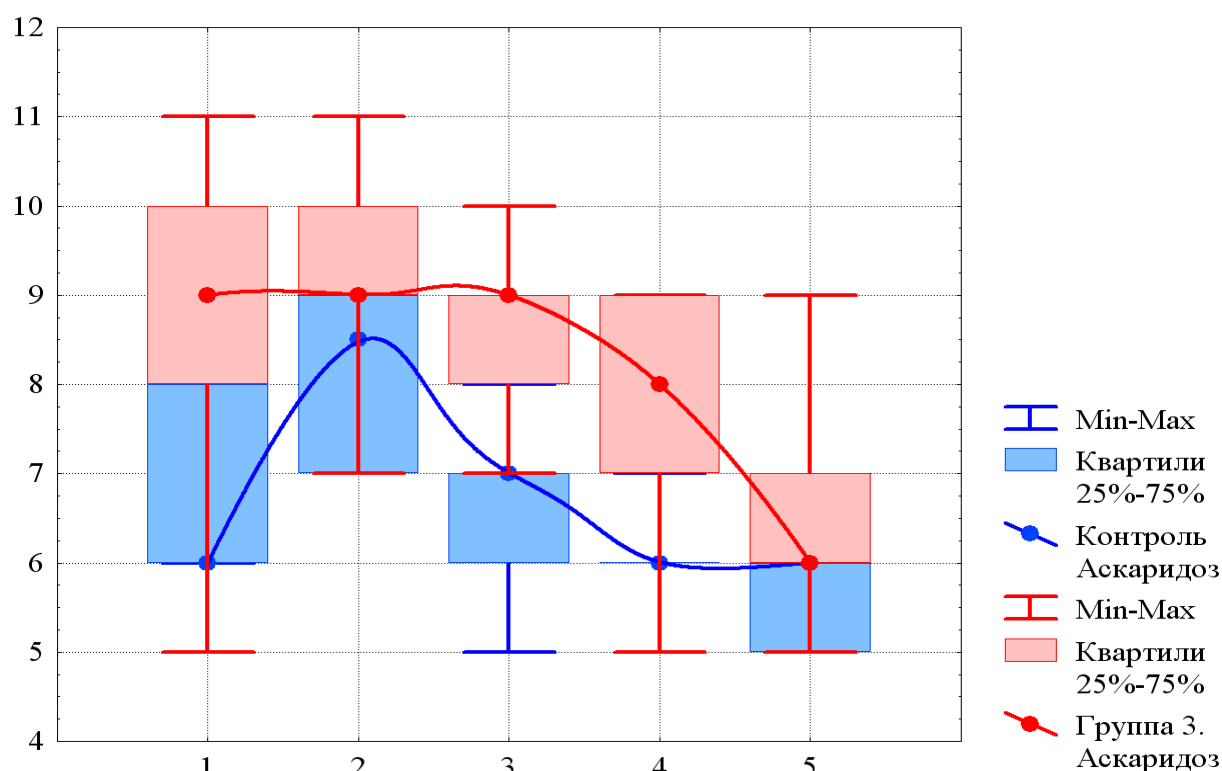


Рисунок 3.2.3.12 - Последовательные изменения численности эозинофилов у ВИЧ-инфицированных пациентов основной группы № 3 с аскаридозом в сравнении контрольной группой № 6 с аскаридозом.

По оси абсцисс «этапы наблюдения»: 1 – «начальный» (первичное обследование), 2 – через 14 дней, 3 – через 30 дней, 4 – через 45 дней, 5 – через 60 дней после первичного обследования. По оси ординат – число клеток эозинофилов (кл.), указаны медианы, квартили и границы вариации.

В группе № 3 в подгруппе с аскаридозом зависимость численности эозинофилов от этапов наблюдения оказалась достаточно сильной, а внутри группы - аналогичной –  $\chi^2=62,4$ ,  $p \ll 0,0001$ ,  $\tau=0,65$ . За первые три недели медианное значение численности эозинофилов было стабильно на уровне 9 кл. ( $Q1=8-9$  кл.), но в последующие сроки численность эозинофилов последовательно снижалась и через месяц устанавливалась практически вдвое ниже, чем при первичном обследовании –  $Me=6$  кл.,  $Q3=7$  кл.,  $p < 0,0001$  (Рисунок 3.2.3.12).

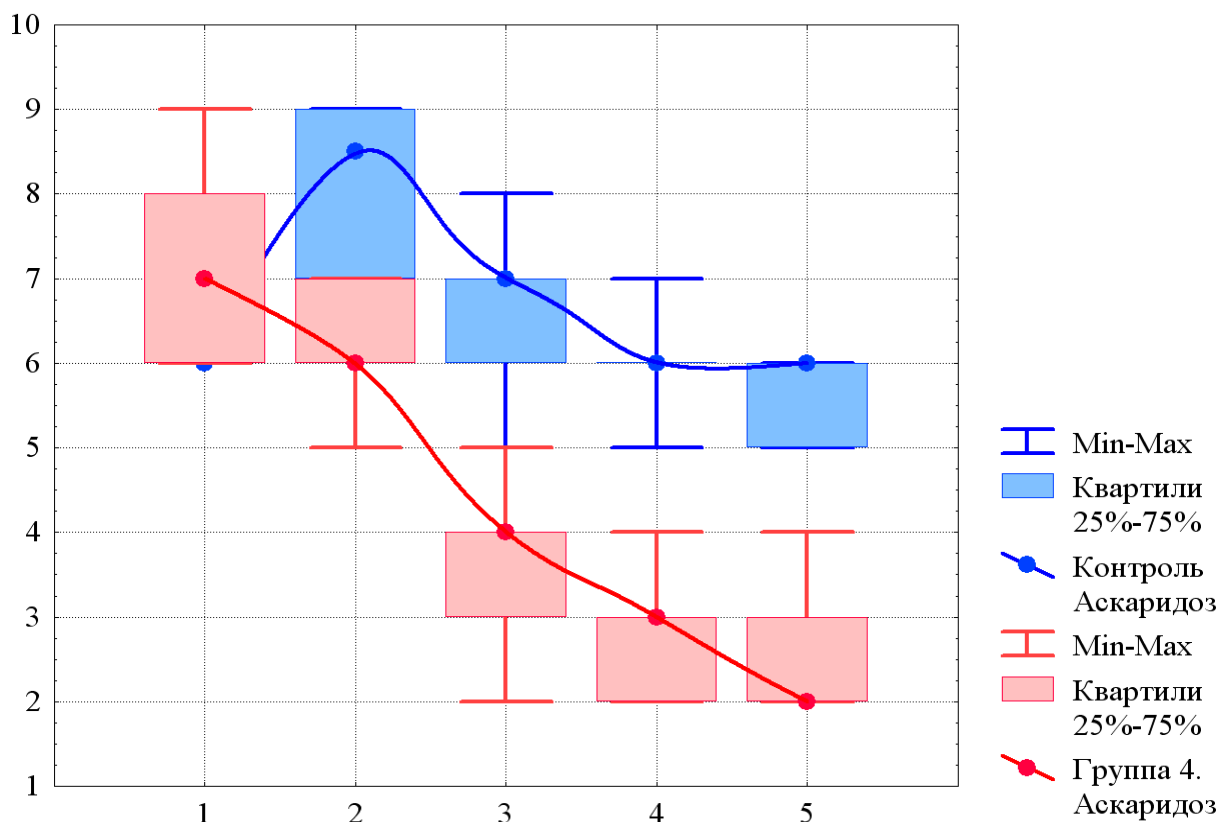


Рисунок 3.2.3.13 - Последовательные изменения численности эозинофилов у ВИЧ-инфицированных пациентов основной группы № 4 с аскаридозом в сравнении с контрольной группой № 6 с аскаридозом.

По оси абсцисс «этапы наблюдения»: 1 – «начальное» (первичное обследование), 2 – через 14 дней, 3 – через 30 дней, 4 – через 45 дней, 5 – через 60 дней после первичного обследования. По оси ординат – число клеток эозинофилов (кл.), указаны медианы, квартили и границы вариации.

При этом на всех этапах наблюдения численность эозинофилов в группе № 3 в подгруппе с аскаридозом оказалась значимо выше ( $p < 0,04 \div 0,0001$ ), чем в контрольной подгруппе с аскаридозом, включая последний этап (60 дней), где медианы обеих подгрупп совпадают (6 кл.), но в основной подгруппе с аскаридозом 75% значений лежат выше этого уровня ( $Q_1=6$  кл.), а в контрольной подгруппе - 75% ниже данного уровня ( $Q_3=6$  кл) (Рисунок 3.2.3.12).

В группе № 4 в подгруппе с аскаридозом изменения численности эозинофилов, как и в аналогичной подгруппе группы № 2, оказались жестко связанными с этапами наблюдения и практически идентичными внутри подгруппы –  $\chi^2=81,4$ ,  $p < 0,0001$ ,  $\tau=0,92$ . Как показано на рисунке 3.2.3.13, в этом случае наблюдалось последовательное существенное снижение численности эозинофилов – от  $Me=7$  кл. ( $Q_1=6$  кл.,  $Q_2=8$  кл) до  $Me=2$  кл. ( $Q_1=2$  кл.,  $Q_2=3$  кл.), более чем в 3 раза от первичного обследования. При этом, начальный уровень числа эозинофилов был идентичен таковому в контрольной подгруппе с аскаридозом и значимо статистически от него не отличался ( $p > 0,45$ ), конечный уровень числа эозинофилов был кратно меньше него.

На следующем этапе исследования ставилась задача сравнения характера последовательных изменений численности эозинофилов во всех четырех основных группах. Как видно на рисунке 3.2.3.14 при энтеробиозе на этапе первичного обследования уровни численности эозинофилов достаточно близки. При этом в группе № 1 и № 3 они значимо не различаются ( $p > 0,70$ ), практически также как в группе № 2 и № 4 (с дегельминтизацией) ( $p > 0,60$ ).

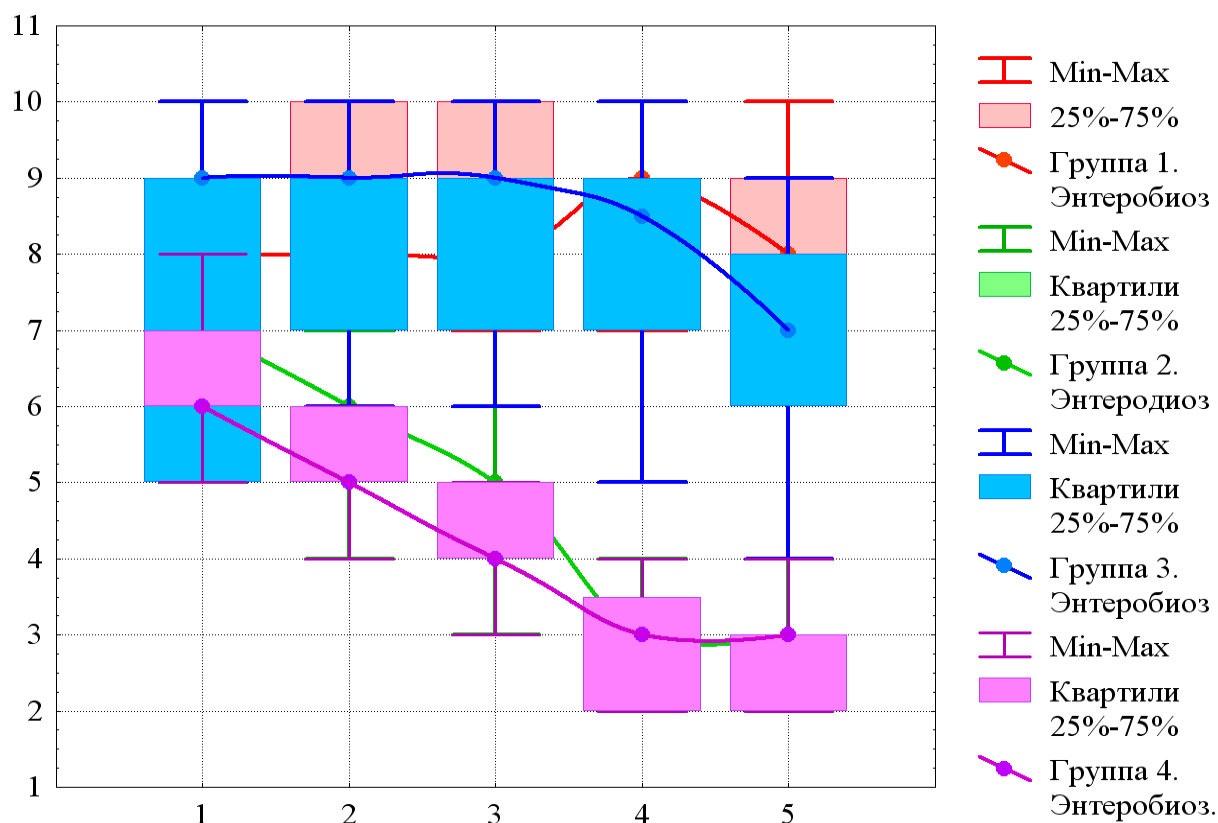


Рисунок 3.2.3.14 - Последовательные изменения численности эозинофилов у ВИЧ-инфицированных пациентов четырех основных групп в подгруппах с энтеробиозом.

По оси абсцисс «этапы наблюдения»: 1 – «начальный» (первичное обследование), 2 – через 14 дней, 3 – через 30 дней, 4 – через 45 дней, 5 – через 60 дней после первичного обследования. По оси ординат – число клеток эозинофилов (кл.), указаны медианы, квартили и границы вариации.

В последующие этапы наблюдения в группе № 2 и № 4 численность эозинофилов прогрессивно снижается и на 60-й день также значительно не различается ( $p > 0,27$ ), при этом становится кратно ниже, чем в группе № 1 и № 3.

В свою очередь в группе № 1 и № 3 никаких радикальных изменений числа эозинофилов на всех этапах наблюдения не происходит, а различия между ними до 45 дня остаются статистически незначимыми ( $p > 0,17 \div > 0,85$ ). Лишь на

последнем этапе наблюдения численность эозинофилов группы № 3 становится значимо ниже ( $p < 0,0001$ ), чем в группе № 1 (Рисунок 3.2.3.14).

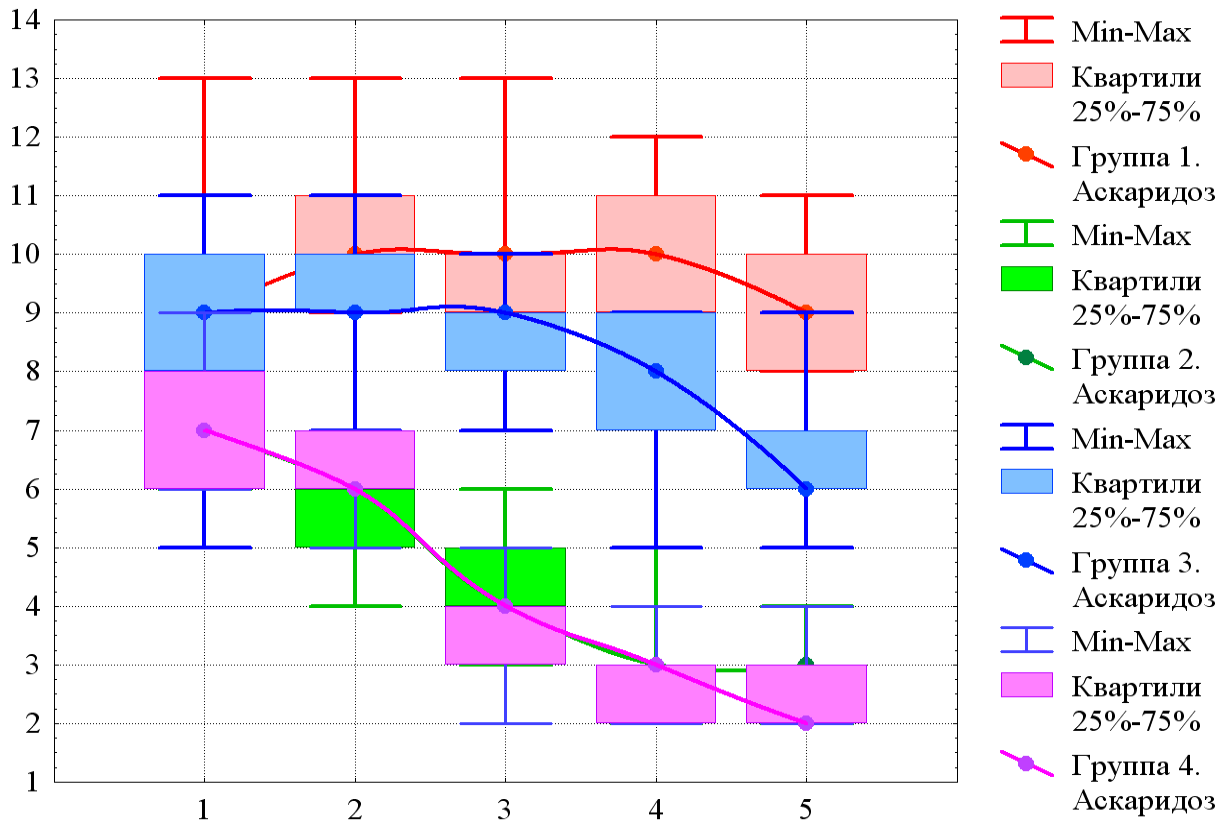


Рисунок 3.2.3.15 - Последовательные изменения численности эозинофилов у ВИЧ-инфицированных пациентов четырех основных групп в подгруппах с аскаридозом.

По оси абсцисс «этапы наблюдения»: 1 – «начальный» (первичное обследование), 2 – через 14 дней, 3 – через 30 дней, 4 – через 45 дней, 5 – через 60 дней после первичного обследования. По оси ординат – число клеток эозинофилов (кл.), указаны медианы, квартили и границы вариации

Практически аналогичная картина наблюдалась в группах с аскаридозом (Рисунок 3.2.3.15). При первичном обследовании численность эозинофилов в группе № 2 и № 4 (с дегельминтизацией) практически совпадала ( $p > 0,98$ ), а в последующие сроки последовательно снижалась. Несмотря на некоторые малозначительные различия на последующих этапах наблюдения (14, 30, 45, 60 день) уровни численности эозинофилов в этих группах практически совпадали,

значимо не различаясь ( $p > 0,64$  и  $p > 0,56$  соответственно) и становятся кратно ниже исходных значений, а также численности эозинофилов в группе № 1 и № 3.

В группе № 1 и № 3 в подгруппе с аскаридозом исходная численность эозинофилов тоже значимо не различалась, но в последующие этапы наблюдения в группе № 3 она всегда значимо была ниже ( $p < 0,05$  ÷  $<< 0,0001$ ), чем группе № 1. Следует отметить, что как и в подгруппах с энтеробиозом радикальных изменений численности эозинофилов в отдаленные сроки наблюдения не происходило (Рисунок 3.2.3.15).

Таблица 4 - Сравнение эозинофильных показателей гемограммы в группах исследования ВИЧ-инфицированных с гельминтозами (энтеробиоз, аскаридоз) и без них

Показатели	Относительное количество эо%	Абсолютное количество эо кл/мкл	Эозинофильный индекс эои	Категория эозинофилии
Группы исследования				
Группа (№1) с ВИЧ и гельминтозами n=50	11,81±/0,1 p<0,001	1650,1±/108,6 p<0,001	0,74±/0,03 p<0,001	Гипер эозинофилия
Группа (№3) с ВИЧ АРТ и гельминтозами n=50	10,76±/0,1 p<0,004	1590,1±/106,3 p<0,001	0,68±/0,01 p<0,001	Гипер эозинофилия
Группа (№5) с ВИЧ (с аллергическими проявлениями) n=29	6,1±/0,91 p<0,003	728,7±/11,2 p<0,001	0,55±/0,04 p<0,001	Легкая степень эозинофилии или в норме
Группа (№6) -К Пациентов с гельминтозами n=30	8,19±/0,38	967,6±/12,32	0,86±/0,02	Легкая степень эозинофилии

В данной работе проводилось сравнительное исследование эозинофильных показателей гемограммы у двух групп ВИЧ-инфицированных пациентов без АРТ (№ 1) и на АРТ (№ 3) с гельминтозами (аскаридоз, энтеробиоз) по 50 человек и контрольной группы (№ 5) у которых наблюдались аллергические проявления (группа 29 человек). Контрольную

группу (№ 6) составили пациенты без ВИЧ с гельминтозами - 30 человек (Таблица 4).

Как видно из таблицы 4, в крови ВИЧ-инфицированных с гельминтозами в двух группах исследования установлено повышение относительного количества эозинофилов, что соответствует классификации гиперэозинофилии [141].

При этом эозинофилия аллергического генеза была менее выражена у ВИЧ-инфицированных пациентов, чем паразитарного. Сравнение показателей эозинофилии в контрольной группе пациентов без ВИЧ патологии, но с гельминтами и в исследуемых группах ВИЧ-инфицированных с гельминтозами наглядно демонстрирует достоверно повышенные показатели эозинофилии у ВИЧ-инфицированных, особенно в группе № 1 - без АРТ.

### **3.3 Оценка гуморального иммунного ответа у ВИЧ-инфицированных с гельминтозами (энтеробиоз, аскаридоз) в группах исследования**

Гуморальный иммунный ответ направлен против внеклеточно паразитирующих микроорганизмов и паразитов, которые доступны действию специфических антител. Количественное содержание иммуноглобулинов (IgA, IgG, IgM) является основным показателем гуморального иммунного ответа и оно необходимо для полноценной оценки функционирования иммунной системы и нарушений ее работы в условиях сочетанной ВИЧ-инфекции и гельминтозов.

В группах исследования ВИЧ-инфицированных пациентов с гельминтозами в подгруппах с энтеробиозом и аскаридозом и в контрольной группе № 6 с аналогичными подгруппами было определено количественное содержание иммуноглобулинов класса IgM, IgG, IgA на этапах наблюдения (начальное значение, через 14 дней, 30 дней, 90 дней).

Уровень IgM, IgG, IgA зависел от этапов наблюдения и оказался статистически значимым в группах исследования (№ 1, 2, 3, 4. и К № 6) в подгруппах с аскаридозом ( $F=3,1$ ,  $p<0,001$ ,  $F=2,1$ ,  $p<0,001$ ,  $F=1,9$ ,  $p<0,001$  соответственно), в группах № 2 и № 4 в подгруппах с энтеробиозом ( $F=1,7$ ,  $p<0,001$ ,  $F=1,8$ ,  $p<0,001$ ,  $F=1,7$ ,  $p<0,001$  соответственно). В группах № 1, № 3 и № 6 в подгруппе с энтеробиозом уровень IgM, IgG, IgA не зависел от этапов наблюдения и был статистически незначимым ( $-F=0,33$ ,  $p>0,35$ ).

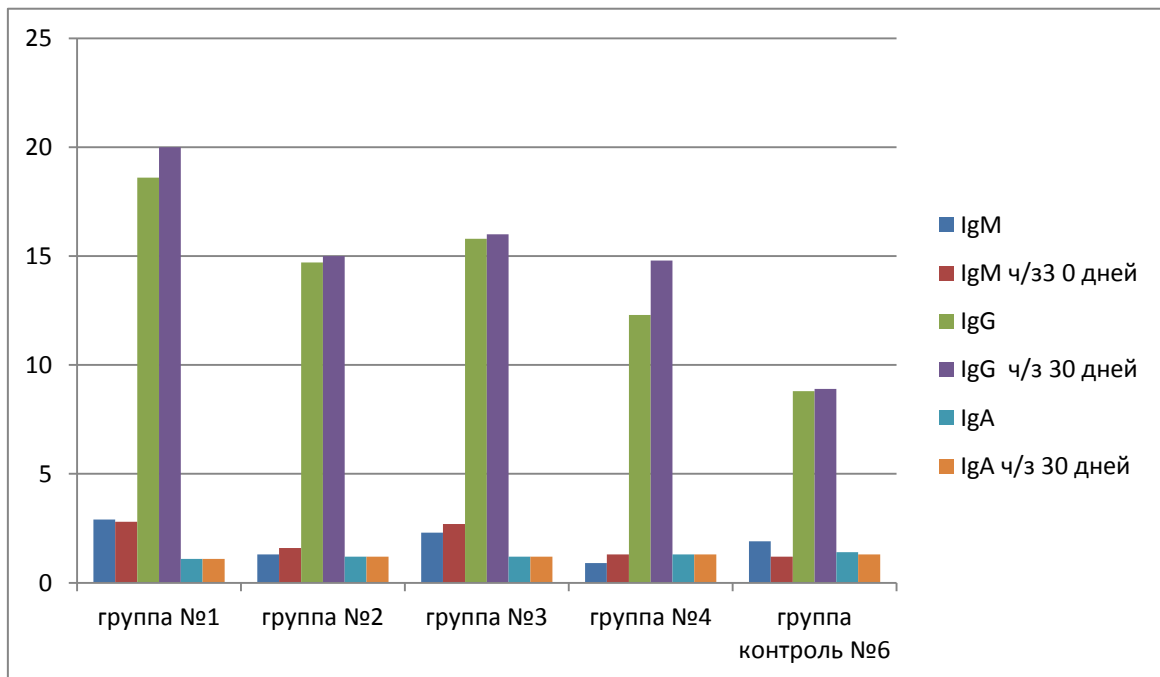


Рисунок 3.3.16 - Динамика значений иммуноглобулинов класса IgM, IgG, IgA в группах исследования у ВИЧ-инфицированных пациентов с энтеробиозом.

Как показано на рисунке 3.3.16 в группе № 2 и № 4 ВИЧ-инфицированных с энтеробиозом и дегельминтизацией наблюдается статистически значимое повышение среднего уровня содержания IgM и IgG от начального значения ( $1,30 \pm 0,11$ ,  $0,9 \pm 0,2$  г/л и  $14,72 \pm 0,11$ ,  $12,31 \pm 0,12$  г/л соответственно) до повышенного ( $1,60 \pm 0,11$ ,  $1,3 \pm 0,2$  г/л и  $15,90 \pm 0,12$ ,  $14,82 \pm 0,14$  г/л соответственно) через 30 дней исследования ( $F=2,7$ ,  $p<0,005$  и  $F=1,9$ ,  $p<0,001$  - № 2,  $F=1,6$ ,  $p<0,001$  и  $F=1,4$ ,  $p<0,001$  - № 4). На рисунке 3.3.17 показатели среднего уровня содержания иммуноглобулина IgG во всех группах исследования ВИЧ-инфицированных с аскаридозом имели статистически



значимое повышение по этапам наблюдения ( $F=16,7$ ,  $p<0,001$ ), что особенно показательно в группах № 1 и № 3 (без дегельминтизации) - с  $18,50 \pm 0,12$  г/л и  $15,21 \pm 0,12$  г/л до  $20,81 \pm 0,12$  г/л и  $16,82 \pm 0,13$  г/л. Различия между этапами наблюдения значений среднего уровня содержания иммуноглобулинов IgM и IgA во всех группах исследования в подгруппе с аскаридозом оказались статистически незначимыми –  $F=0,23$ ,  $p>0,47$ .

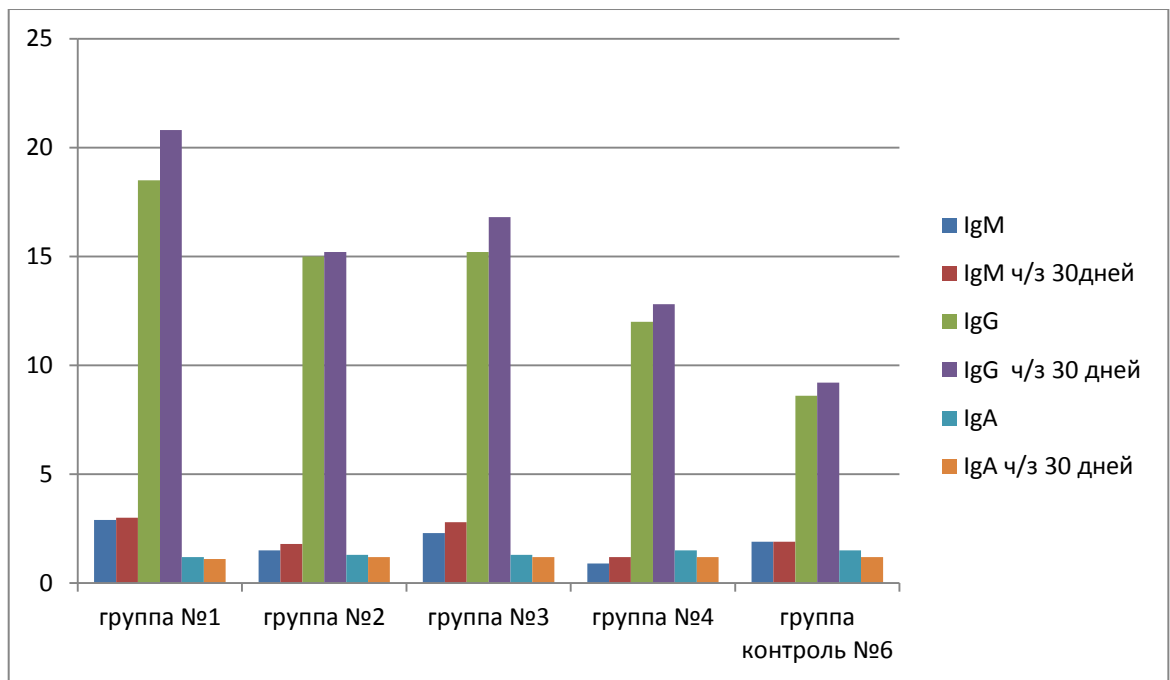


Рисунок 3.3.17 - Динамика значений иммуноглобулинов класса IgM, IgG, IgA в группах исследования у ВИЧ-инфицированных пациентов с аскаридозом.

Контрольная группа № 6 в исследовании была представлена пациентами без ВИЧ-инфекции с гельминтозом (энтеробиоз, аскаридоз). Различия в среднем уровне содержания IgM, IgG, IgA в контрольной группе № 6 - пациентов без ВИЧ-инфекции с гельминтозами в подгруппах с энтеробиозом и аскаридозом между этапами наблюдения оказались статистически незначимыми ( $F=0,25$ ,  $p>0,57$ ,  $F=0,33$ ,  $p>0,62$ ,  $F=0,27$ ,  $p>0,41$ ). Влияние фактора нозологии в измерении среднего уровня содержания иммуноглобулинов IgM, IgG, IgA оказалось ничтожным и статистически незначимым –  $F=0,42$ ,  $p>0,58$ ,  $F=0,27$ ,  $p>0,13$ ,  $F=0,32$ ,  $p>0,68$  соответственно. Это означает, что в подгруппах с

энтеробиозом и аскаридозом различий в уровне и характере последовательных изменений содержания IgM, IgG, IgA не прослеживалось. Следует отметить, что в подгруппе с аскаридозом наблюдалось незначительное повышение среднего уровня содержания IgM и IgG (с  $1,20 \pm 0,11$  г/л и  $8,68 \pm 0,14$  г/л до  $1,67 \pm 0,12$  г/л и  $9,21 \pm 0,11$  соответственно), в подгруппе с энтеробиозом уровень содержания IgM и IgG был практически приближен к нормальным значениям.

Таким образом, в группе № 2 и № 4 (с дегельминтизацией) в подгруппах с энтеробиозом наблюдалась статистически значимое повышение среднего уровня содержания IgM и IgG через 30 дней этапа наблюдений ( $p < 0,005$  и  $p < 0,001$  - № 2,  $p < 0,001$  и  $p < 0,001$  - № 4), во всех четырех группах исследования в подгруппе с аскаридозом по всем этапам наблюдения показатели среднего уровня содержания иммуноглобулина IgG имели достоверно выраженное повышение ( $p < 0,001$ ), особенно показательно в группах № 1 и № 3 (без дегельминтизации) ( $p < 0,001$  - № 1 и № 3).

При анализе иммунограммы - концентрации IgA, IgG, IgM и IgE в группах № 1 (ВИЧ-инфицированных с гельминтозами (аскаридоз, энтеробиоз) без АРТ), № 3 (ВИЧ-инфицированных с гельминтозами (аскаридоз, энтеробиоз) на АРТ и контрольной группе № 5 (ВИЧ-инфицированных без АРТ и гельминтозов), где были отмечены отдельные проявления аллергических реакций было показано, что концентрация IgA падала с развитием клиники гельминтозов и сочетанной ВИЧ-инфекцией. Концентрация IgM, IgG существенно повышалась при сочетании гельминтозов с ВИЧ-инфекцией, то есть отмечалась гипериммуноглобулинемия, что является вполне закономерным при остром периоде течения гельминтозов или обострении хронического течения паразитарной инвазии. Концентрация IgE была незначительна в группе № 5 ВИЧ-инфицированных пациентов, то есть значительно ниже в 2,3 (№ 3) и в 20 (№ 1) раз, чем у ВИЧ-инфицированных с гельминтозами. В этих группах присутствовала IgE - гипериммуноглобулинемия (Таблица 5).

Таблица 5 - Концентрация иммуноглобулинов класса IgA, IgM, IgG, IgE у ВИЧ-инфицированных пациентов с гельминтозами (энтеробиоз, аскаридоз) и проявлениями аллергии

Классы Ig диапазон концентрации в норме (г/л) IgE- (МЕ/мл)	(Группа № 5) с ВИЧ-инфекцией n=29	Группы с ВИЧ-инфекцией и гельминтозами (№ 3 и № 1) без дегельминтизации  Гр. № 3 n=50 Гр. № 1 n=50	Группа (№ 6) Пациенты с гельминтозами n=30
IgA 1,39-2,61	1,27+/- 0,12*	1,12+/-0,11* *I 1,06+/-0,12*	1,42+/-0,12
IgM 0,72-1,26	0,67+/- 0,13*	2,89+/-0,12* I 2,96 +/-0,16*	0,95+/-0,11
IgG 8,53-14,60	7,93+/- 0,51*	16,10+/-0,30** I 20,0+/-0,12*	8,64+/-0,41
IgE 20,0-200	53,1+/-1,8**	121,3+/-15,6 * I 111,3+/-15,6*	42,6+/-7,7

Примечание. \* - различия достоверны между основными группами (№ 1, 3) и контрольными группами (№ 5 и № 6) при  $p < 0,001$ , \*\* - различия достоверны между основными и контрольными группами при  $p < 0,005$ .

Далее в нашем исследовании были рассмотрены межгрупповые различия и особенности последовательных изменений - числа эозинофилов и уровня содержания иммуноглобулина E (IgE) по этапам наблюдения: 1 – начальный (первоначальные данные) и начало антигельминтного лечения, через 14, 30, 45, 60 –и 180 дней (отдаленный период).

Для измерения этих параметров использовали параметрический дисперсионный анализ (ДА) по Фишеру [132], для обеспечения надежности выводов - непараметрическому ДА по методу Краскела-Уоллеса и Фишеру. Анализ осуществлялся как для выборок неравного объема (отсутствие строгой последовательности наблюдений), так и для коррелированных выборок, представляющих собой строгую последовательность измерений для вошедших в такие выборки пациентов [111, 132].

В группе исследования № 1 ВИЧ-инфицированных без АРТ с гельминтозами на динамическом наблюдении численность измерений числа

эозинофилов по этапам наблюдения составила 50, 44, 43, 41, 39 и 37 соответственно. Параметрический ДА показал, что поэтапные изменения данного параметра в таких некоррелированных выборках статистически незначимы –  $F=0,38$ ,  $p>0,86$ . Попарные различия по критерию Fd также оказались незначимыми –  $p>0,25 \div >0,81$ . Проверка с помощью непараметрического критерия Краскела - Уоллеса тоже показала, что эти изменения статистически незначимы –  $\chi^2=2,9$ ,  $p>0,71$ . Это позволило свести все значения данного параметра к общему среднему результату  $9,0 \pm 0,6\%$ , который также значим ( $p<0,0001$ ), как и в нормативной выборке. Следует отметить, что доля случаев, когда индивидуальные значения численности эозинофилов значительно превышали верхнюю границу в нормативной выборке составила 93%.

Выборка из строго последовательных оценок численности эозинофилов в этой группе составляла 28 случаев. Зависимость этого параметра от этапа наблюдения также оказалась статистически незначимой, на уровне случайных колебаний –  $F=0,38$ ,  $p>0,86$ . Попарные различия по этапам анализа по критерию Fd также оказались статистически незначимыми ( $p>0,27 \div >0,99$ ). Эта зависимость оказалась незначимой и по непараметрическому ДА по Фридману –  $\chi^2=9,3$ ,  $p>0,09$ . Доля случаев, когда численность эозинофилов превышала верхнюю границу в нормативной выборке на всех этапах наблюдения составляла от 93% до 99% - это также позволило свести численность эозинофилов в такой выборке к общему среднему уровню  $9,2 \pm 0,5\%$ , который значимо ( $p<<0,0001$ ) выше, чем в нормативной выборке.

Уровень IgE строго последовательно в этой группе был измерен у двадцати пациентов. Параметрический ДА показал, что и в этой группе данный параметр практически не зависит от этапа наблюдения –  $F=0,66$ ,  $p>0,57$ . Статистически незначимыми оказались и попарные различия между средними уровнями IgE между этапами наблюдений:  $p>0,27 \div >0,99$  по критерию Fd. На всех этапах наблюдения этот параметр во всех без исключения случаях превосходил верхнюю границу для нормативной выборки. Это позволяло

свести все значения IgE к общему среднему уровню  $111,3 \pm 15,6$  МЕ/мл, значимо более высокому, чем в нормативной выборке. Однако более адекватная для малых выборок оценка по критерию Фридмана показала, что эта зависимость все-таки статистически достоверно значима –  $\chi^2=8,8$ ,  $p<0,04$ . Как показало попарное сравнение по критерию Уилкоксона, это явилось следствием значимого, ( $p<0,01$ ), (в среднем на 4 МЕ/мл) повышения уровня IgE на 30-й день по отношению к исходному уровню, но так как в этой группе антигельминтное лечение было отдаленным, то на более поздних сроках наблюдения уровень IgE начинал уменьшаться. Уровни IgE на 60 и 180-й дни не отличались значимо как от исходного ( $p>0,50$  и  $p>0,32$  соответственно), так и от уровня имевшего место на 45-й день ( $p>0,05$ ).

В группе № 2 исследуемых ВИЧ-инфицированных пациентов без АРТ с гельминтозами с антигельминтным лечением параметрический ДА показал, что зависимость числа эозинофилов от этапов наблюдения разделились - между 1 и 2 этапом (проведенное антигельминтное лечение) она статистически была достоверной  $F=2,7$ ,  $p<0,005$ , между остальными этапами оказалась статистически незначимой –  $F=0,35$ ,  $p>0,87$ . Парные различия между этапами наблюдений тоже оказались незначимыми ( $p>0,26 \div >0,90$ ) по критерию Fd. Проверка с помощью непараметрического критерия Краскела - Уоллеса показала, что изменения количества эозинофилов от этапа к этапу оказались незначимыми –  $\chi^2=5,1$ ,  $p>0,40$ . Это позволило свести количество эозинофилов к общему среднему уровню  $6,8 \pm 0,6\%$ , который был значимо ( $p<<0,0001$ ) выше, чем в нормативной выборке ( $2,7 \pm 0,7\%$ ). При этом следует отметить, что на всех этапах наблюдения доля случаев, когда количество эозинофилов превышало верхнюю границу нормы, в целом составляло 87%.

Выборка из строго последовательных оценок численности эозинофилов строго по этапам наблюдения составляла 28 случаев, через полгода составляла 50, 43, 44, 36, 39 и 38 случаев соответственно. Для такой выборки зависимость численности эозинофилов от этапа наблюдения оказалась статистически незначимой, практически на уровне случайных колебаний –  $F=0,27$ ,  $p>0,92$ .

Попарные различия по этапам анализа по критерию Fd также оказались статистически незначимыми ( $p > 0,31 \div > 0,98$ ). Незначимой оказалась эта зависимость и по непараметрическому ДА по Фридману –  $\chi^2=9,3$ ,  $p > 0,09$ . Это позволило свести численность эозинофилов в такой выборке по этапам наблюдения к общему среднему уровню  $6,7 \pm 0,5\%$ , который также значимо был ( $p < < 0,0001$ ) выше, чем в нормативной выборке.

Содержание IgE в группе № 2 было измерено у двадцати пациентов для этапов «до лечения» и через 14, 30 и 60 дней. Параметрический ДА показал, что и этот параметр практически не зависит от этапа наблюдения –  $F=0,29$ ,  $p > 0,83$ . Статистически незначимыми оказались и попарные различия между этапами наблюдений:  $p > 0,42 \div > 0,82$  по критерию Fd. Более адекватная для малых выборок оценка по критерию Фридмана показала, что эта зависимость незначима –  $\chi^2=9,2$ ,  $p > 0,15$ . Это позволило свести все значения IgE к общему среднему уровню  $112,4 \pm 11,9$  МЕ/мл, что значимо ( $p < < 0,0001$ ) больше, чем у в нормативной выборке ( $42,6 \pm 7,4$  МЕ/мл). Доля случаев, когда уровень IgE превышал верхнюю границу вариации в нормативной выборке ( $59,0$  МЕ/мл) на всех этапах наблюдения составлял 100%., более высокому, чем в нормативной выборке.

В группе исследования № 3 - ВИЧ-инфицированных на АРТ с гельминтозами на динамическом наблюдении численность измерений числа эозинофилов по этапам наблюдения составила 56, 48, 43, 42, 39 и 37 соответственно.

Параметрический ДА показал, что поэтапные изменения данного параметра при внекоррелированных выборках статистически незначимы –  $F=0,28$ ,  $p > 0,66$ . Попарные различия по критерию Fd также оказались незначимыми –  $p > 0,15 \div > 0,61$ . Проверка с помощью непараметрического критерия Краскела-Уоллеса тоже показала, что эти изменения незначимы –  $\chi^2=2,0$ ,  $p > 0,41$ . Это позволило свести все значения данного параметра к общему среднему результату  $8,0 \pm 0,5\%$ , который также был значим ( $p < 0,0001$ ), как в нормативной выборке. Однако следует отметить, что доля случаев, когда

индивидуальные значения численности эозинофилов значительно превышали верхнюю границу в нормативной выборке составляла 74%.

Выборка из строго последовательных оценок численности эозинофилов и в этой группе составляла 20 случаев. Зависимость этого параметра от этапа наблюдения также оказалась статистически незначимой –  $F=0,28$ ,  $p>0,26$ . Попарные различия по этапам анализа по критерию Fd оказались статистически незначимыми ( $p>0,57 \div >0,69$ ). Эта зависимость была статистически незначимой и по непараметрическому ДА по Фридману –  $\chi^2=7,3$ ,  $p>0,06$ . Доля случаев, когда численность эозинофилов превышала верхнюю границу в нормативной выборке на всех этапах наблюдения составляла 74% и это так же позволяет свести численность эозинофилов в этой выборке к общему среднему уровню  $8,2 \pm 0,5\%$ , который, значимо ( $p \ll 0,0001$ ) выше, чем в нормативной выборке.

Уровень IgE строго последовательно в группе № 3 был измерен у двадцати пациентов. Параметрический ДА показал, что и в этой группе данный параметр не зависел от этапа наблюдения -  $F=0,58$ ,  $p>0,52$ . Статистически незначимыми оказались и попарные различия между средними уровнями IgE между этапами наблюдений:  $p>0,27 \div >0,59$  по критерию Fd. На всех этапах наблюдения этот параметр во всех без исключения случаях превосходил верхнюю границу для нормативной выборки. Это позволяло свести все значения IgE к общему среднему уровню  $121,3 \pm 15,6$  МЕ/мл, значимо более высокому, чем в нормативной выборке. Оценка для малых выборок по критерию Фридмана оказалась достоверно значима –  $\chi^2=8,8$ ,  $p<0,05$ . Как показало попарное сравнение по критерию Уилкоксона это явилось следствием значимого ( $p<0,01$ ), (в среднем на 4,0 МЕ/мл) повышения уровня IgE на 30-й день.

Для сравнения данные по тем же самым параметрам были получены и для группы № 4 - ВИЧ-инфицированных на АРТ с гельминтозами и с дегельминтизацией в выборке из 29 пациентов.

Массив данных представлял собой строго последовательные выборки, между 1 и 2 этапом (проведенное антигельминтное лечение) и статистически

был достоверным  $F=2,7$ ,  $p<0,005$ , между остальными этапами оказался статистически незначимым  $-F=0,35$ ,  $p>0,87$ . Попарные различия между этапами наблюдений также оказались статистически незначимыми ( $p>0,26 \div >0,90$ ) по критерию  $F_d$ . Проверка с помощью непараметрического критерия Краскела - Уоллеса показала, что изменения численности эозинофилов от этапа к этапу оказались статистически незначимыми  $-\chi^2=5,1$ ,  $p>0,40$ . Это позволило свести численность эозинофилов к общему среднему уровню  $6,8 \pm 0,6\%$ , который значимо был ( $p<<0,0001$ ) выше, чем в нормативной выборке ( $2,7 \pm 0,7\%$ ). При этом следует отметить, что на всех этапах наблюдения доля случаев, когда число эозинофилов превышало верхнюю границу нормы, здесь составляло 83%.

Контрольная группа № 6 в исследовании была представлена пациентами без ВИЧ-инфекции с гельминтозом (30 человек). Различия в этой группе между этапами наблюдения оказались статистически незначимыми  $-F=0,25$ ,  $p>0,57$ . Проверка с помощью непараметрического критерия Краскела-Уоллеса показала, что изменения численности эозинофилов в данной группе по этапам оказались незначимыми  $-\chi^2=5,1$ ,  $p>0,50$ . Это позволяет свести численность эозинофилов к общему среднему уровню  $6,4 \pm 0,4\%$ . При этом на всех этапах наблюдения в контрольной группе доля случаев, когда число эозинофилов превышало верхнюю границу нормы, в целом составляло всего 11%.



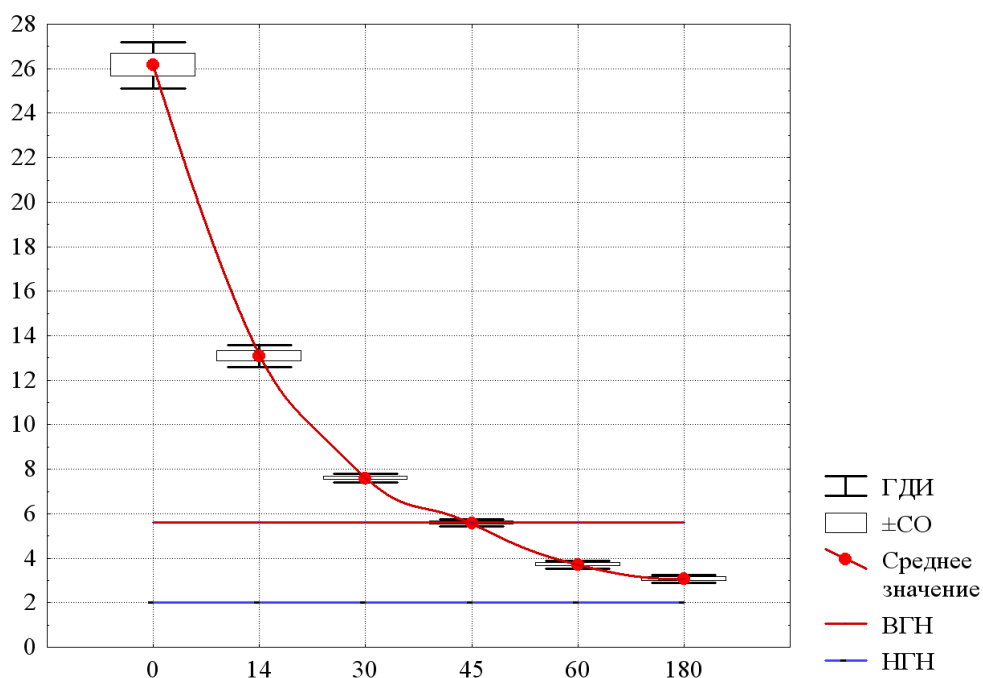


Рисунок 3.3.18 - Последовательные изменения уровня эозинофилов в гемограмме в группе ВИЧ-инфицированных пациентов с гельминтозами (энтеробиоз, аскаридоз) на антигельминтной терапии на разных этапах наблюдения.

По оси абсцисс –этапы наблюдения: 0 – начальный этап (первоначальные данные) и начало антигельминтной терапии, через 14 дней после дегельминтизации, через 30 дней, через 45 дней, отдаленно - через 60 дней, через 180 дней. По оси ординат – число эозинофилов (в%). ВГН и НГН – верхняя и нижняя граница содержания эозинофилов, полученная на контрольной, «нормативной» выборке.

Значимые последовательные изменения в исследуемых группах ВИЧ-инфицированных с гельминтозами и дегельминтизацией с АРТ и без нее (группы № 2 и 4) наблюдались и в численности эозинофилов и в содержании иммуноглобулина IgE.

Как показано на рисунке 3.3.18, по завершении дегельминтизации средняя численность эозинофилов последовательно и статистически значимо

( $F=120$ ,  $p \ll 0.0001$ ) снижалась и 45-му дню достигала верхней границы нормативной вариации. Через два месяца и через полгода среднее число эозинофилов в этих группах ( $3,7 \pm 0,4$  и  $3,1 \pm 0,4$  соответственно) оказалось уже посредине интервала нормальной вариации (от 2 до 5,6 эо). При этом на 180-й день численность эозинофилов значимо не отличалась ( $p < 0,05$ ) от среднего уровня, имевшего место в нормативной группе ( $2,7 \pm 0,7$ ), то есть произошла практически полная нормализация этого параметра. Непараметрический дисперсионный анализ (ДА) по Фридману подтвердил, что рассмотренные выше тенденции являются статистически значимыми –  $\chi^2=94,3$ ,  $p \ll 0,0001$ . Можно отметить, что на 60-й и 180-й день все индивидуальные значения этого параметра находились в границах вариации для нормативной выборки.

Уровень IgE также четко зависел от этапов наблюдения ( $F=403$ ,  $p \ll 0,0001$ ,  $\chi^2=30,0$ ,  $p \ll 0,0001$ ). Как показано на рисунке 3.3.25, здесь наблюдается последовательное и статистически значимое снижение среднего уровня содержания IgE от крайне высокого начального значения ( $2403,1 \pm 283,5$  МЕ/мл) до минимального ( $87,8 \pm 24,3$  МЕ/мл) через два месяца после дегельминтизации.

К этому этапу, как хорошо видно на рисунке 3.3.19, средний уровень IgE вплотную приближается к верхней границе нормальной вариации (от 29 до 59 МЕ/мл), однако остается статистически значимо ( $p \ll 0.0001$ ) в два раза выше среднего уровня этого параметра в нормативной группе –  $42,6 \pm 7,7$  МЕ/мл. Следует также отметить, что на этом последнем этапе лишь одно из 10 индивидуальных значений уровня содержания IgE оказалось ниже верхней границы нормативной вариации.

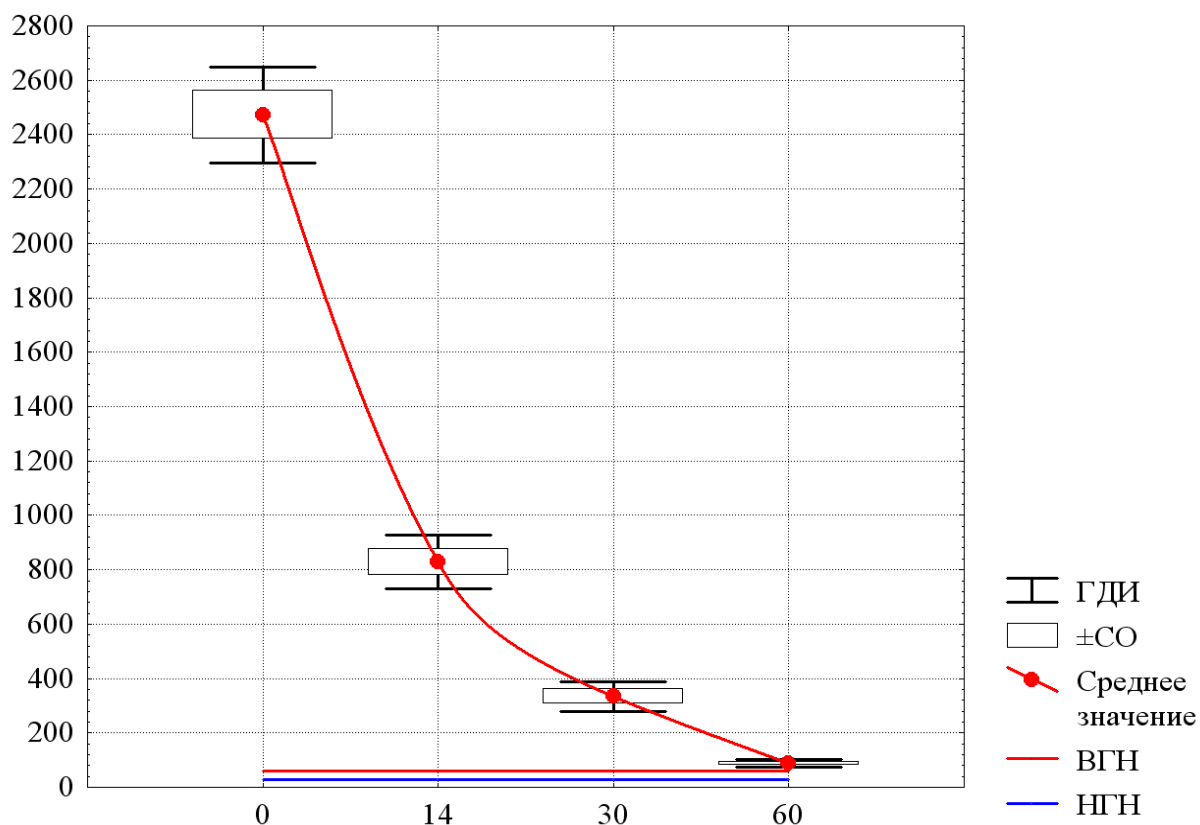


Рисунок 3.3.19 - Последовательные изменения уровня иммуноглобулина E (IgE) в сыворотке крови ВИЧ-инфицированных пациентов с гельминтозами (энтеробиоз, аскаридоз) на антигельминтной терапии на разных этапах наблюдения.

По оси абсцисс – этапы наблюдения: 0 – начальный этап (первоначальные данные) и начало антигельминтной терапии, через 14 дней после дегельминтизации, через 30 дней, через 60 дней. По оси ординат – уровень содержания IgE в МЕ/Мл.

ВГН и НГН – верхняя и нижняя граница уровня IgE, полученная на контрольной, «нормативной» выборке.

### 3.4 Динамика изменений уровня содержания субпопуляции CD4+ Т-лимфоцитов в группах исследования ВИЧ-инфицированных с гельминтозами в зависимости от нозологии гельминтов

Показатель субпопуляции CD4+Т-лимфоцитов наиболее важен при определении степени нарушения иммунитета у ВИЧ-инфицированных больных. Поэтому именно этот показатель был рассмотрен в группах исследования ВИЧ-инфицированных пациентов с гельминтозами в зависимости от нозологии - энтеробиоз и аскаридоз.

Данные по содержанию субпопуляции CD4+ клеток у ВИЧ-инфицированных с гельминтозами (энтеробиоз, аскаридоз) были подвергнуты двухфакторному дисперсионному анализу. При этом контролируемыми факторами являлись фактор «этапы наблюдения» (начальный этап - первичное обследование, через 30, 90, 180 и 360 дней) и «фактор группы»- обозначение принадлежности пациентов к одной из нозологических групп – с энтеробиозом или аскаридозом.

Результаты двухфакторного дисперсионного анализа данных о последовательных изменениях уровня численности CD4+ клеток в контрольной группе № 6 показали, что хотя наиболее сильное влияние на этот параметр в данном случае оказывает только фактор «этапы наблюдения» ( $\eta^2=80\%$ ,  $F=26,3$ ,  $p<<0,0001$ ), также наблюдается и существенная ( $\eta^2=12\%$ ,  $F=15,6$ ,  $p<<0,0001$ ) зависимость от принадлежности пациентов к подгруппе с энтеробиозом или аскаридозом («фактор группы») и взаимодействие этих факторов ( $\eta^2=8\%$ ,  $F=2,7$ ,  $p<<0,03$ ), которые имеют определенное своеобразие характера последовательных изменений в каждой из этих подгрупп.

В 1 группе (ВИЧ-инфицированных с гельминтозами на динамическом наблюдении ) двухфакторный дисперсионный анализ показал (Рисунок 3.4.26), что единственным значимо влияющим фактором на численность CD4+ клеток является фактор «этапы наблюдения», причем зависимость данного параметра

от этого фактора является очень жесткой, функциональной –  $\eta^2=98\%$ ,  $F=81,2$ ,  $p<<0,0001$ . Влияние же фактора «нозологгии» и сочетанного действия обоих факторов оказалось ничтожным и статистически незначимым –  $F=0,62$ ,  $p>0,43$  и  $F=1,07$ ,  $p>0,36$  соответственно. Это означает, что в данном случае в подгруппах с энтеробиозом и аскаридозом различий в уровне и характере последовательных изменений численности CD4+ клеток практически не существует и данную группу можно рассматривать как одну совокупность, усреднив данные подгрупп по всем этапам анализа.

Особенности последовательных изменений численности CD4+лимфоцитов в первой и контрольной группе № 6 представлены на рисунке 3.4.19. Так при первичном обследовании в группе № 1 имело место максимальное среднее число CD4+ клеток –  $683\pm96$  кл/мкл, которое в последствии резко снижается, достигая минимального значения  $448\pm55$  кл/мкл к году.

В контрольной группе № 6 (пациенты с гельминтами без ВИЧ) на начальном этапе средняя численность CD4+ клеток примерно в полтора раза ниже ( $488\pm31$  кл/мкл) в подгруппе с энтеробиозом и ( $489\pm19$  кл/мкл) в подгруппе с аскаридозом. Эти значения практически совпадают и, соответственно, значимо не различаются ( $p>0,92$ ). В течение следующих трех месяцев уровень численности CD4+ клеток в этих подгруппах снижается, причем при аскаридозе более интенсивно, достигая средних значений:  $457\pm31$  кл/мкл - при энтеробиозе и  $411\pm31$  кл/мкл - при аскаридозе ( $p<0,0003$ ). К полугоду численность CD4+ клеток в этих подгруппах вновь возрастает, сближается до незначимых различий ( $484\pm42$  кл/мкл и  $465\pm31$  кл/мкл,  $p>0,17$ ) и практически совпадает с таковой в группе № 1 ( $480\pm62$  кл/мкл,  $p>0,82$  и  $p>0,42$  соответственно). К году средняя численность CD4+ клеток в обеих подгруппах (энтеробиоз и аскаридоз) практически выравнивается ( $524\pm54$  кл/мкл и  $518\pm41$  кл/мкл,  $p>0,72$ ) и становится значимо выше, чем в группе № 1 на всех этапах наблюдения (Рисунок 3.4.20).

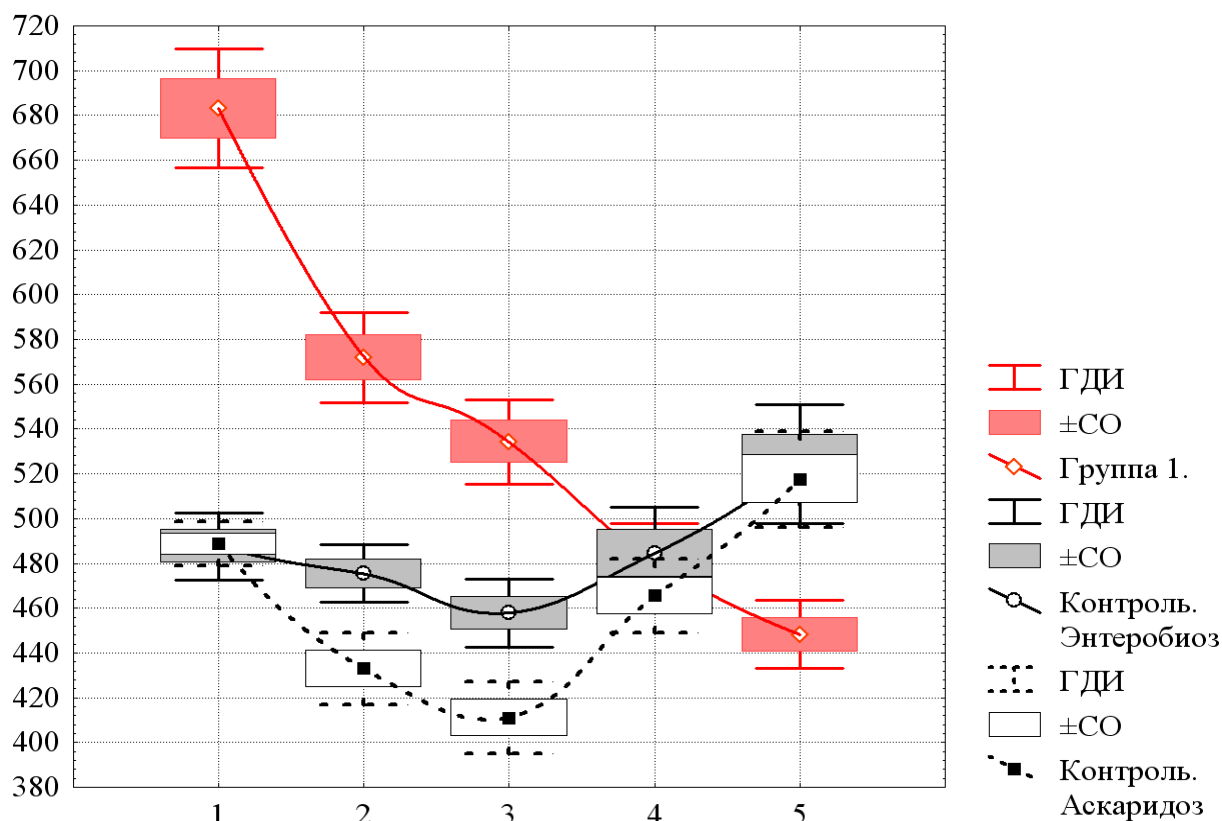


Рисунок 3.4.20 - Последовательные изменения среднего уровня численности субпопуляции CD4+ Т-лимфоцитов в группе № 1 в целом и в контрольной группе № б в подгруппах с энтеробиозом и аскаридозом.

По оси абсцисс – этапы наблюдения: 1 – начальный этап (первичное обследование), 2 – через 30, 3 – через 90, 4 – через 180, 5 – 360 дней после первичного обследования. По оси ординат – число CD4+ клеток (кл/мкл). ГДИ и СО – границы доверительного интервала и стандартная ошибка среднего значения.

В группе № 2 (ВИЧ-инфицированных с гельминтозами и дегельминтизацией) уровень численности CD4+ лимфоцитов тоже в основном зависел от «этапов наблюдения» –  $\eta^2=71\%$ ,  $F=14,2$ ,  $p << 0,0001$ . Однако достаточно существенным оказалось влияние принадлежности пациентов к подгруппе с энтеробиозом или аскаридозом ( $\eta^2=20\%$ ,  $F=15,9$ ,  $p << 0,0001$ ) на фоне незначимости влияния взаимодействия этих факторов ( $F=1,7$ ,  $p > 0,14$ ) (Рисунок 3.4.21).

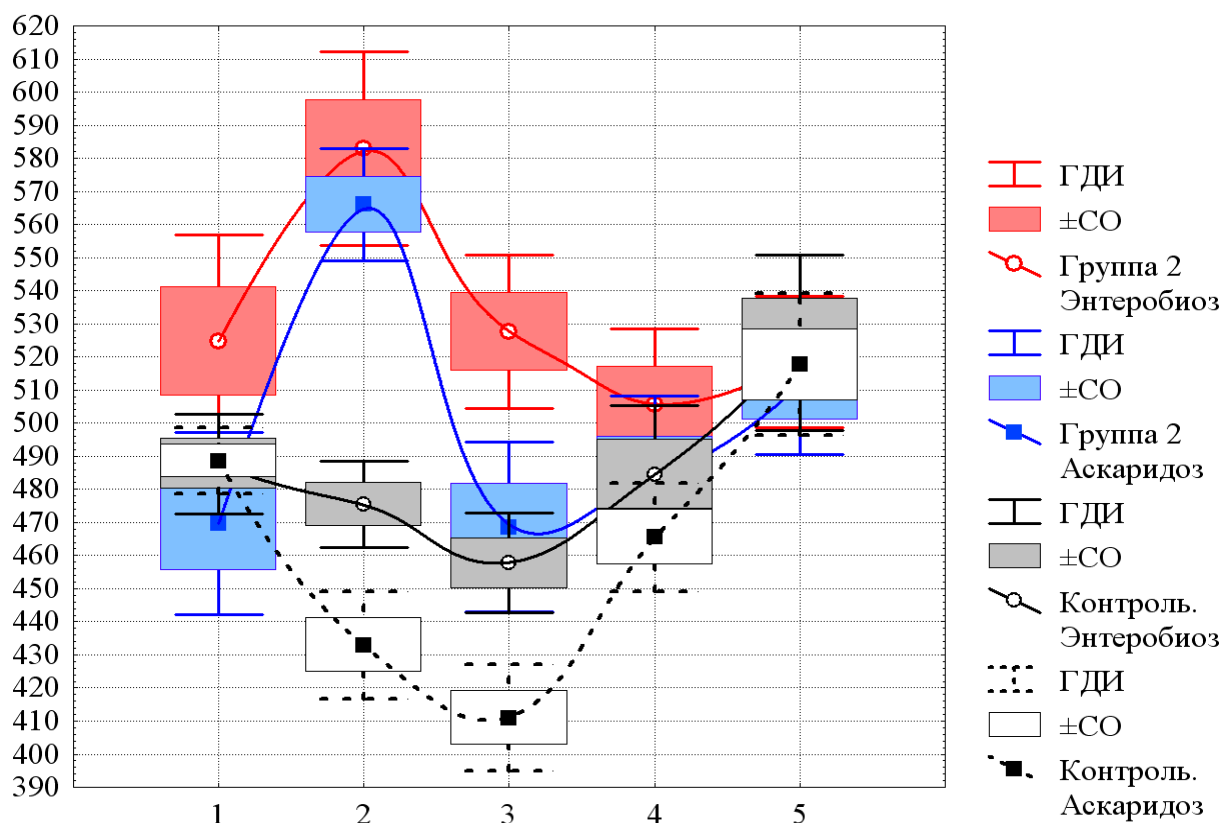


Рисунок 3.4.21 - Последовательные изменения среднего уровня численности субпопуляции CD4+ Т-лимфоцитов в группе № 2 в целом и в контрольной группе в подгруппах с энтеробиозом и аскаридозом.

По оси абсцисс – этапы наблюдения: 1 – начальный этап (первичное обследование), 2 – через 30, 3 – через 90, 4 – через 180, 5 – 360 дней после первичного обследования. По оси ординат – число CD4+ клеток (кл/мкл). ГДИ и СО – границы доверительного интервала и стандартная ошибка среднего значения.

Следовательно, характер последовательных изменений данного параметра в группах № 1 и № 2 был в достаточной степени схож, но уровни, на которых происходили эти изменения, могли существенно различаться. Как видно на рисунке 3.4.21, при первичном обследовании средняя численность CD4+ клеток при энтеробиозе оказалась значимо выше, чем при аскаридозе –  $525 \pm 84$  кл/мкл против  $469 \pm 68$  кл/мкл ( $p < 0,02$ ). Эти значения оказались достаточно близки к таковым в обеих подгруппах (энтеробиоз и аскаридоз) и контрольной группы № 6, статистически значимо от них не отличаясь ( $p > 0,11$  и

$p > 0,40$  соответственно). К месяцу средний уровень CD4+ клеток в обеих подгруппах (энтеробиоз и аскаридоз) группы № 2 резко возрастает и сближается до незначимости различий –  $583 \pm 76$  кл/мкл и  $566 \pm 42$  кл/мкл соответственно ( $p > 0,11$ ). К трем месяцам средний уровень CD4+ клеток в этой группе вновь падает до  $505 \pm 59$  кл/мкл и  $469 \pm 64$  кл/мкл соответственно, причем, при аскаридозе это падение носит более глубокий характер. В дальнейшем в группе № 2 начинается фаза подъема численности CD4+ клеток и постепенного сближения средних уровней в обеих нозологических подгруппах и с контрольной группой № 6. К году в группе № 2 при энтеробиозе средняя численность CD4+ клеток составляет  $518 \pm 51$  кл/мкл, при аскаридозе –  $512 \pm 53$  кл/мкл ( $p > 0,63$ ), а различия с аналогичными нозологическими подгруппами (энтеробиоз и аскаридоз) и контрольной группой № 6 становятся незначимыми –  $p > 0,72$  и  $p > 0,78$  соответственно.

В группе № 3 (ВИЧ-инфицированные с гельминтозами на АРТ и динамическом наблюдении) максимальное влияние на уровень численности CD4+ клеток также оказывал фактор «этапы наблюдения» –  $\eta^2 = 84\%$ ,  $F = 50,6$ ,  $p < < 0,0001$ . Особенности в характере этого влияния при развитии энтеробиоза или аскаридоза не обнаружилось ( $F = 0,4$ ,  $p > 0,80$ ), однако различия этих подгрупп в общем уровне содержания CD4+ клеток оказались значимыми –  $\eta^2 = 14\%$ ,  $F = 32,7$ ,  $p < < 0,0001$ ).

На рисунке 3.4.22 показано, что в группе № 3 при первичном обследовании средний уровень численности CD4+ клеток в подгруппе с энтеробиозом оказался значимо выше, чем при аскаридозе –  $388 \pm 129$  кл/мкл против  $328 \pm 43$  кл/мкл ( $p < 0,04$ ). При этом в обеих подгруппах (энтеробиоз и аскаридоз) он был существенно ниже, чем на этом же этапе в контрольной группе № 6.



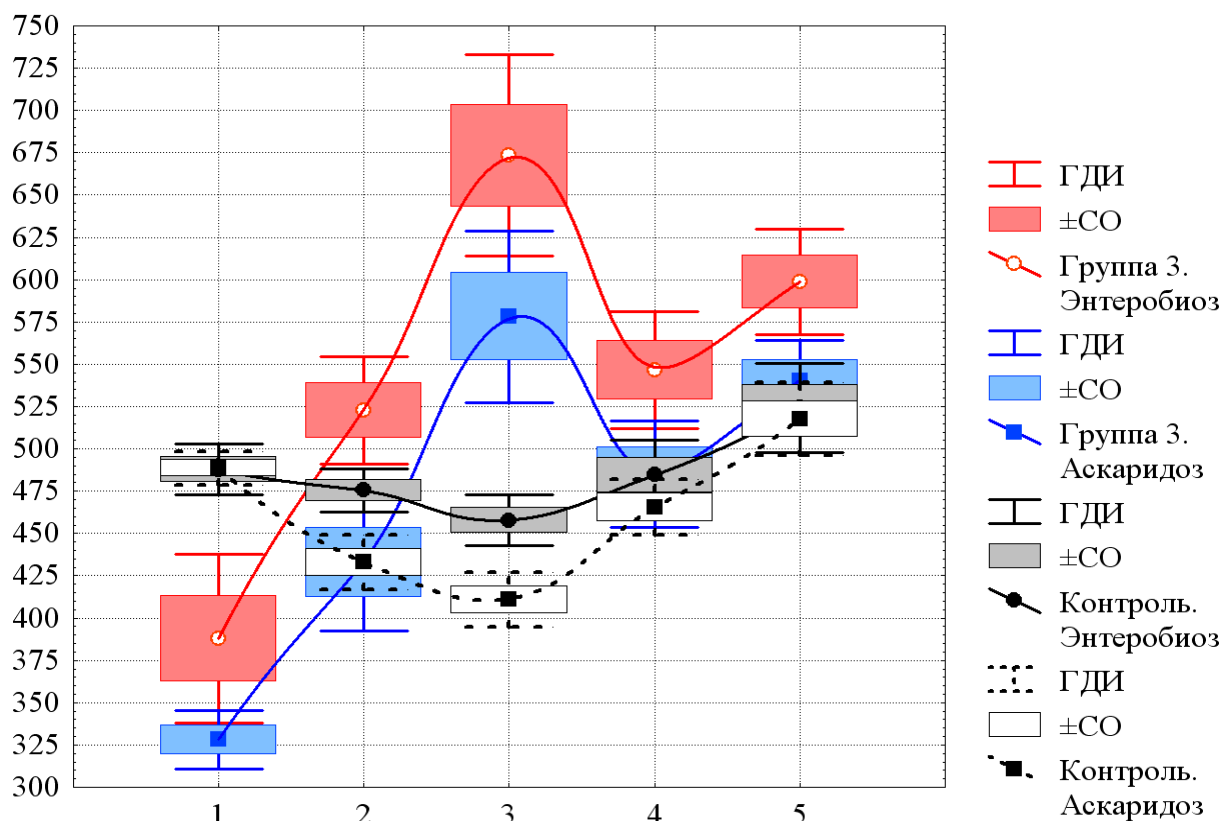


Рисунок 3.4.22 - Последовательные изменения среднего уровня численности субпопуляции CD4+Т-лимфоцитов в группе № 3 в целом и в контрольной группе № 6 в подгруппах с энтеробиозом и аскаридозом.

По оси абсцисс – этапы наблюдения: 1 – начальный этап (первичное обследование), 2 – через 30, 3 – через 90, 4 – через 180, 5 – 360 дней после первичного обследования. По оси ординат – число CD4+ клеток (кл/мкл). ГДИ и СО – границы доверительного интервала и стандартная ошибка среднего значения.

В последующие три месяца, в отличие от контрольной группы № 6, в группе № 3 наблюдалась фаза роста численности CD4+ клеток до значений  $673 \pm 155$  кл/мкл при энтеробиозе и  $578 \pm 127$  кл/мкл при аскаридозе ( $p < 0,03$ ). Далее содержание CD4+ клеток в группе № 3 значительно снизилось к полугоду и вновь повысилось через год, превышая уровень первичного обследования практически в полтора раза:  $599 \pm 81$  кл/мкл - при энтеробиозе и  $540 \pm 59$  кл/мкл -

при аскаридозе ( $p < 0,006$ ). При этом при энтеробиозе средний уровень численности CD4+ клеток в группе № 3 оказался значимо выше ( $p < 0,004$ ), чем в контрольной группе № 6 на том же этапе наблюдения, а при аскаридозе незначимо отличался от контрольного среднего уровня ( $p > 0,16$ ) (Рисунок 3.4.22).

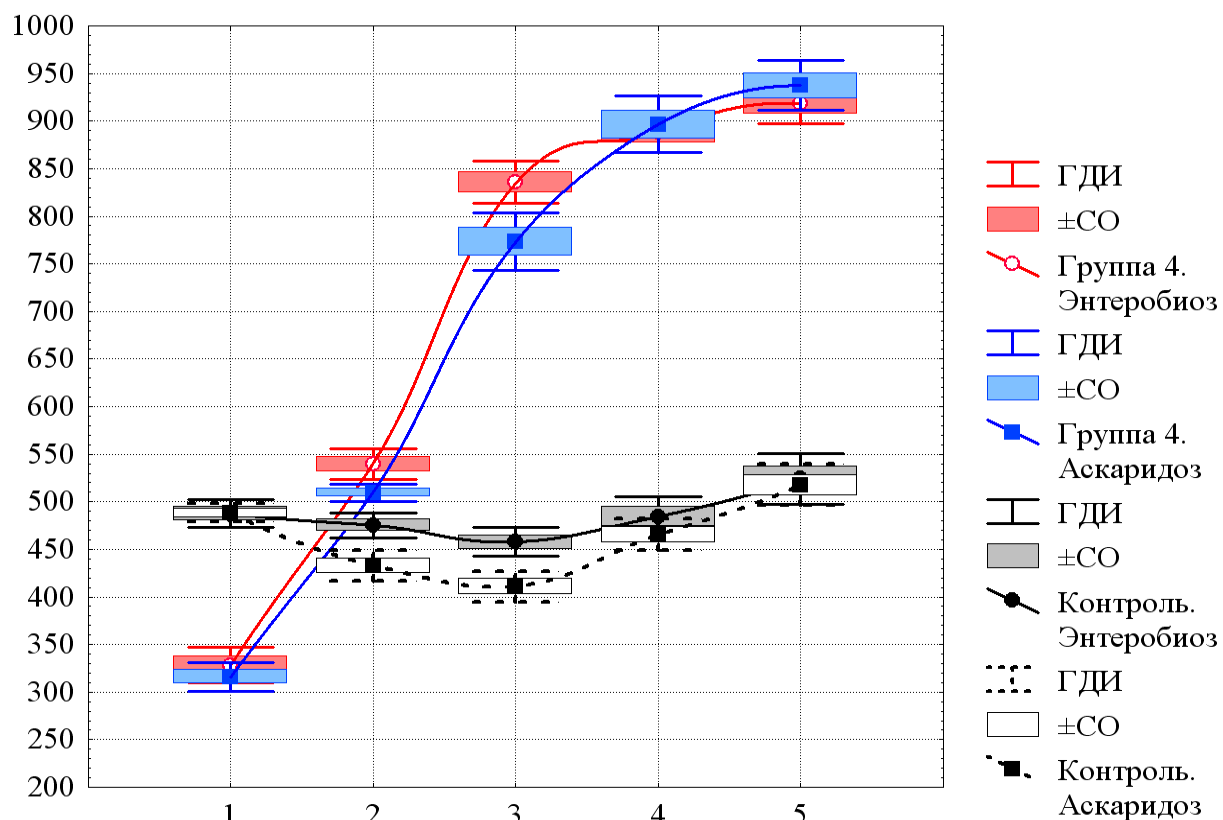


Рисунок 3.4.23 - Последовательные изменения среднего уровня численности субпопуляции CD4+ Т-лимфоцитов в группе № 4 в целом и в контрольной группе № 6 в подгруппах с энтеробиозом и аскаридозом.

По оси абсцисс – этапы наблюдения: 1 – начальный этап (первичное обследование), 2 – через 30, 3 – через 90, 4 – через 180, 5 – 360 дней после первичного обследования. По оси ординат – число CD4+ клеток (кл/мкл). ГДИ и СО – границы доверительного интервала и стандартная ошибка среднего значения.

В группе № 4 (ВИЧ-инфицированных с гельминтозами на АРТ и дегельминтизации) зависимость среднего уровня численности CD4+ клеток от этапа наблюдения оказалась практически функциональной –  $\eta^2=94\%$ ,  $F=112$ ,

$p << 0,0001$ , а от принадлежности к подгруппе с энтеробиозом или аскаридозом и сочетания этих факторов - малосущественной, хотя и значимой ( $F=4,8$ ,  $p < 0,03$ ,  $F=4,8$ ,  $p < 0,003$ ) ( $\eta^2 < 1\%$ ). То есть, характер зависимости численности CD4+ клеток в подгруппах пациентов с энтеробиозом или аскаридозом был практически идентичен (Рисунок 3.4.23).

Так как скрининговый анализ показал, что на двух из пяти этапах наблюдения различия между подгруппами (энтеробиоз и аскаридоз) были статистически значимы, поэтому они были рассмотрены по отдельности. Как видно на рисунках 3.4.24 и 3.4.25 при первичном обследовании средний уровень численности CD4+ клеток при энтеробиозе и аскаридозе –  $328 \pm 51$  кл/мкл и  $316 \pm 35$  кл/мкл соответственно ( $p > 0,33$ ). При этом он оказался существенно ниже, чем в контрольной группе № 6. На протяжении последующих трех месяцев численность CD4+ клеток в основной группе прогрессивно и резко возрастает, причем их средний уровень в подгруппе с энтеробиозом становился значимо выше, чем при аскаридозе ( $p < 0,005$  и  $p < 0,002$  соответственно). Однако к полугоду фаза интенсивного роста завершается, а средние уровни числа CD4+ клеток при обеих нозологиях сближаются, практически совпадая и значимо не различаясь. Максимальная численность CD4+ клеток в основной группе имела место к году после первичного обследования –  $918 \pm 56$  кл/мкл при энтеробиозе и  $937 \pm 63$  кл/мкл - при аскаридозе ( $p > 0,26$ ). Эти значения практически в 3 раза выше, чем на начальном этапе и в 2 раза выше, чем в контрольной группе № 6, как на начальном, так и на конечном этапе наблюдения.

Было показано, что последовательные изменения численности CD4+ клеток как в основных, так и в контрольной группах носят достаточно специфический характер особенно при учете таких факторов, как развитие энтеробиоза или аскаридоза. Поэтому представляет интерес сравнить эти изменения во всех группах, но разделив их по нозологии.

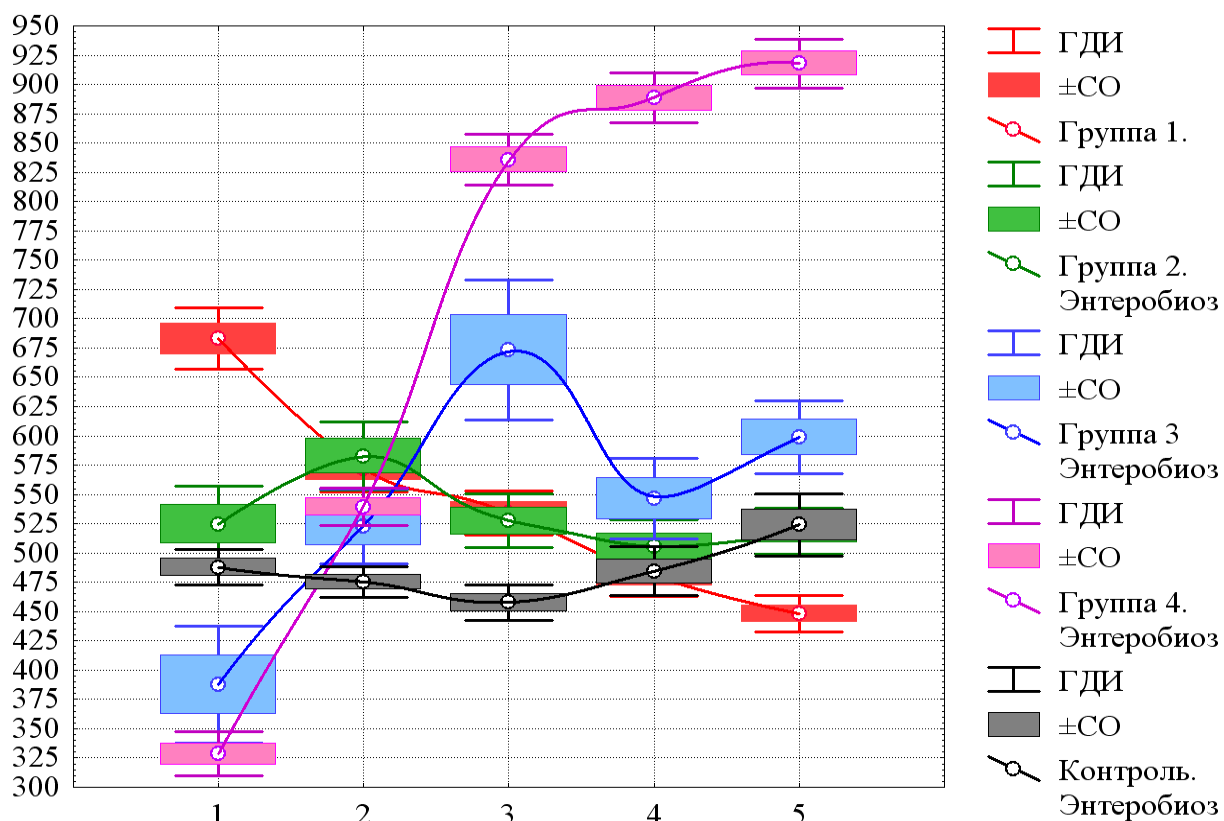


Рисунок 3.4.24 - Последовательные изменения среднего уровня численности субпопуляции CD4+ Т-лимфоцитов в четырех основных (группы № 1,2,3,4) и в контрольной группе 6 в подгруппах пациентов с энтеробиозом.

По оси абсцисс – этапы наблюдения: 1 – начальный этап (первичное обследование), 2 – через 30, 3 – через 90, 4 – через 180, 5 – 360 дней после первичного обследования. По оси ординат – число CD4+ клеток (кл/мкл). ГДИ и СО – границы доверительного интервала и стандартная ошибка среднего значения.

Такое комплексное сравнение в подгруппах с энтеробиозом представлено на рисунке 3.4.24. Показано, что динамика изменений числа CD4+ клеток в группе № 1 и № 4 носит почти зеркальный характер – последовательное снижение в группе № 1 и последовательный рост в группе № 4. При этом, если в группе № 1 на начальном этапе это были наибольшие, а в группе № 4 - наименьшие значения в сравнении с другими группами, то к году все меняется наоборот.

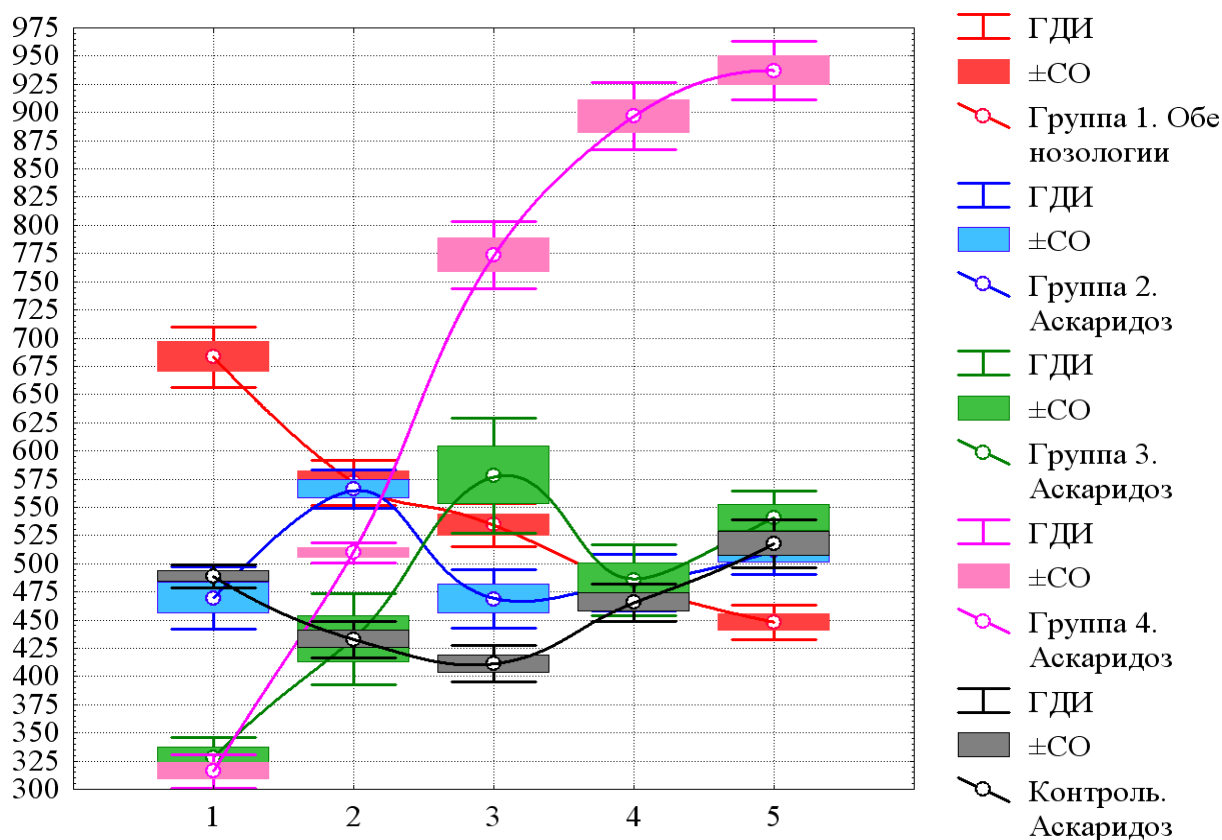


Рисунок 3.4.25 - Последовательные изменения среднего уровня численности субпопуляции CD4+ Т-лимфоцитов в четырех основных (группы № 1,2,3,4) и в контрольной группе № 6 в подгруппах пациентов с аскаридозом.

По оси абсцисс – этапы наблюдения: 1 – начальный этап (первичное обследование), 2 – через 30, 3 – через 90, 4 – через 180, 5 – 360 дней после первичного обследования. По оси ординат – число CD4+ клеток (кл/мкл). ГДИ и СО – границы доверительного интервала и стандартная ошибка среднего значения.

В группах № 2 и № 3 в подгруппах с энтеробиозом динамика изменения числа CD4+ клеток носила фазный характер с чередованием подъемов и спадов. При этом в группе № 3, начиная с трех месяцев, средний уровень числа таких клеток становится выше, чем в контрольной группе № 6, а в группе № 2 через год он фактически совпадает с таковым в контрольной группе № 6.

Подобная динамика изменений числа CD4+ клеток наблюдалась в подгруппах с аскаридозом. Как видно на рисунке 3.4.25, зеркальный характер

изменений в группах № 1 и № 4 сохраняется, однако на начальном этапе средние уровни числа CD4+ клеток в группах № 3 и № 4 оказались достаточно близкими и значимо не различались ( $p > 0,26$ ). К полугоду средние значения групп № 1, № 2, № 3 и контрольной (№ 6) практически совпадают, варьируя в интервале 480÷485 кл/мкл и значимо не различаются. К году сохраняется такое же практическое совпадение средних уровней в группе № 2, № 3 и контрольной группе № 6.

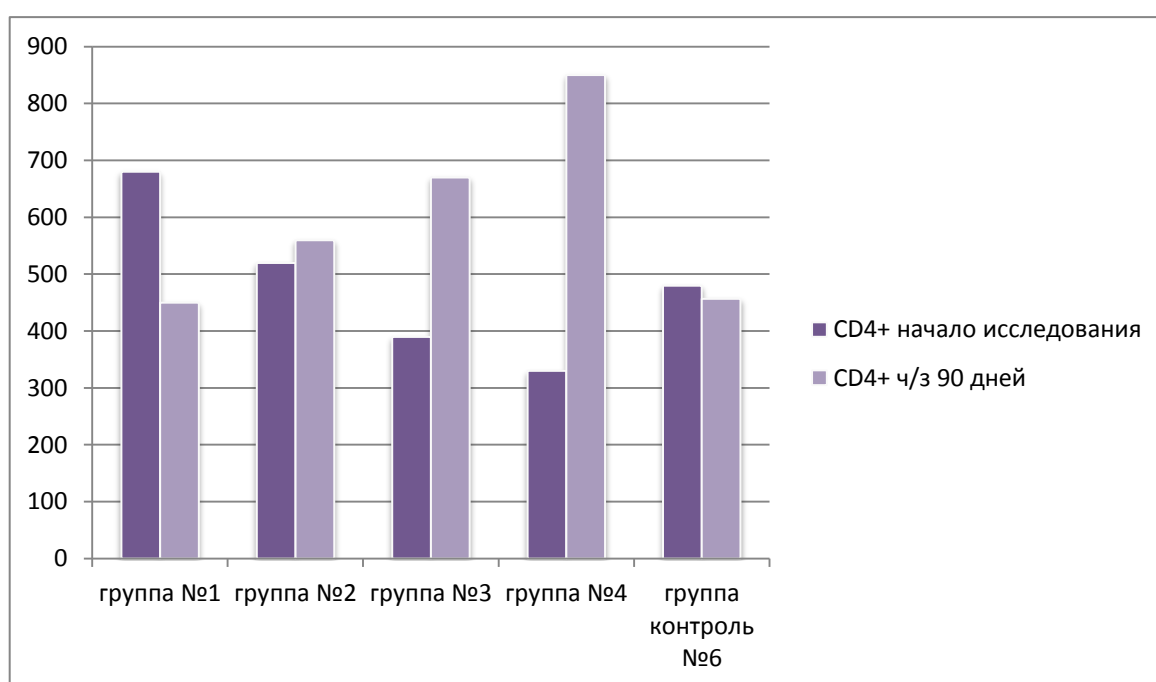


Рисунок 3.4.26 - Уровень изменений численности CD4+Т-лимфоцитов в группах исследования ВИЧ-инфицированных пациентов с энтеробиозом.

Таким образом, данные исследования показывают, что в подгруппах с нозологиями - энтеробиозом и аскаридозом различия в уровне и характере последовательных изменений численности CD4+ Т лимфоцитов в группах исследования (№ 1, 2, 3) незначительны (Рисунок 3.4.26 и 3.4.27) , данные группы можно рассматривать как одну совокупность, усреднив данные подгрупп по всем этапам анализа, объединив их как "фактор риска" у ВИЧ-

инфицированных пациентов. Отличия характера в динамике изменений числа CD4+ клеток наблюдаются в группе № 4 - ВИЧ-инфицированных с гельминтозами на АРТ и дегельминтизации. Здесь в подгруппах с энтеробиозом и аскаридозом хотя первоначальные средние значения практически одинаковы, к трем месяцам наблюдений численность CD4+ клеток резко возрастает в подгруппах с энтеробиозом и аскаридозом и выше чем в контрольной группе № 6 (Рисунок 3.4.27). К шести месяцам значения численности CD4+ клеток в подгруппах по нозологиям совпадают и значимо не различаются, но к году наблюдений в 3 раза возрастают по сравнению с первоначальными в подгруппе с энтеробиозом и в 2 раза в подгруппе с аскаридозом за счет АРТ и дегельминтизации.

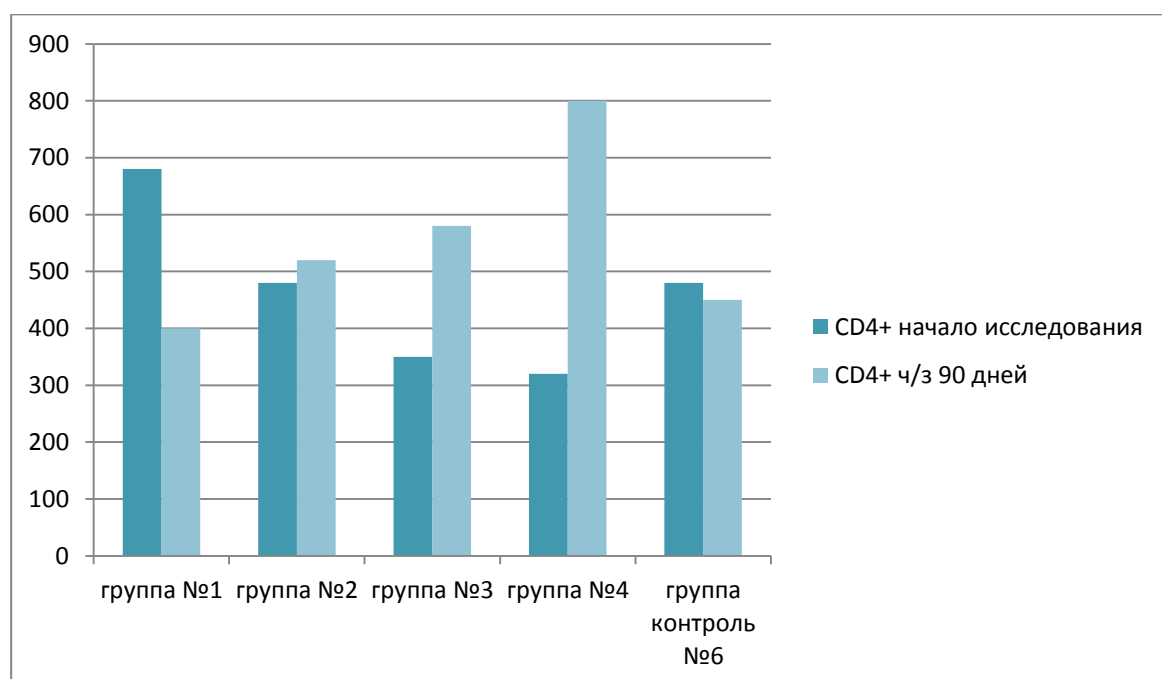


Рисунок 3.4.27 - Уровень изменений численности субпопуляции CD4+Т-лимфоцитов в группах исследования ВИЧ-инфицированных пациентов с аскаридозом.

### 3.5 Оценка состояния Т-клеточного звена (CD3+, CD4+, CD8+) у ВИЧ-инфицированных с гельминтозами, находящихся на АРТ и без нее

Субпопуляции Т-лимфоцитов, их стадии дифференцирования, степень зрелости, функциональность определяют при помощи специальных кластеров дифференцировки, где наиболее значимыми являются клетки CD3+, CD4+, CD8+ [17, 105]. CD3+ являются маркером функционирования лимфоцитов, CD8+ - маркер цитотоксических клеток, CD4+ - маркер Т-хелперов и рецептор к ВИЧ [100]. Показатели иммунограммы (показатели CD3+, CD4+, CD8+ лимфоцитов), а в особенности CD4+ клеток критический параметр в мониторинге ВИЧ-инфекции, позволяющий оценивать состояние иммунной системы, определять сроки профилактики оппортунистических и сопутствующих инфекций, определять начало АРТ и оценивать ее эффективность [99].

На четырех группах ВИЧ-инфицированных пациентов с гельминтозами без АРТ (1 группа - с динамическим наблюдением и 2 группа - с антигельминтным лечением) и находящихся на АРТ (3 группа с динамическим наблюдением и 4 группа с антигельминтным лечением) была проведена оценка состояния Т-клеточного звена иммунитета. В данном исследовании группы были представлены следующим образом: группа 1 – «группа исследования I», группа 2 – «группа сравнения I», группа 3 – «группа исследования II» и группа 4 – «группа сравнения II», где в каждой группе было осуществлено измерение абсолютного и относительного содержания субпопуляций Т-лимфоцитов CD3+, CD4+ и CD8+ на пяти этапах наблюдения: на начальном этапе (первичное обследование) и далее через 30, 90, 180 и 360 дней (1 год) после него. В те же сроки аналогичные измерения были проведены в контрольных группах: № 5 - «контроль I» и № 6 - «контроль II». Сообразно структуре, объему и природе полученных данных для выявления динамики изменения содержания Т-лимфоцитов (CD3+, CD4+, CD8+) и оценки ее межгруппового своеобразия был использован метод двухфакторного дисперсионного анализа, где контролируемыми факторами являлись «фактор группы» и «этапы наблюдения».



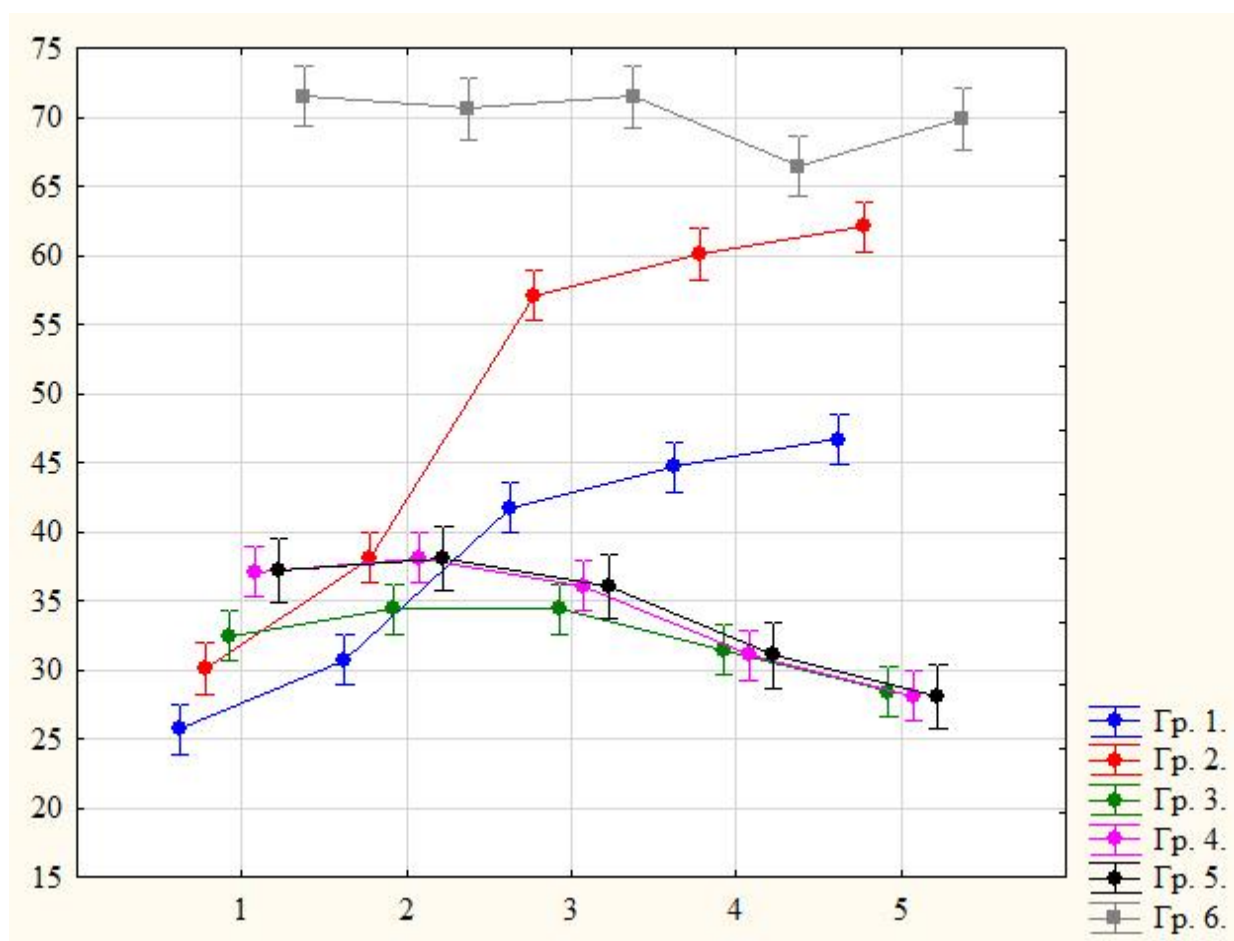


Рисунок 3.5.28 - Изменение относительного уровня субпопуляции Т-лимфоцитов CD3+ клеток (%) в группах исследования ВИЧ-инфицированных с гельминтозами (энтеробиоз, аскаридоз) на АРТ и без нее.

По оси ординат – среднее число субпопуляции CD3+ клеток в% от общего содержания Т-клеток с указанием границ доверительного интервала По оси абсцисс – этапы наблюдения: 1 - начальный этап (первичное обследование), 2 - через 30, 3 – через 90, 4 - через 180, 5- 360 дней после первичного обследования. Гр. 1 – 4, первая и вторая группы исследования и сравнения. Гр. 5 -ВИЧ-инфицированные - контроль I, Гр. 6 - пациенты с гельминтозами - контроль 2.

Результаты анализа показали следующее. Влияние фактора «этапы наблюдения» на средний уровень процентной доли CD3+ клеток (CD3%)

оказалось статистически значимым ( $F=43$ ,  $p << 0,0001$ ), но крайне слабым, практически малосущественным ( $\eta^2=2.4\%$ ). Наиболее сильное влияние на уровень этого параметра оказал «фактор группы» -  $\eta^2=63\%$  ( $F=918$ ,  $p << 0,0001$ ). Достаточно заметное влияние ( $\eta^2=17\%$ ,  $F=64$ ,  $p << 0,0001$ ) оказало и совместное влияние обоих факторов.

Это означает, что уровень субпопуляции CD3+-лимфоцитов в разных группах существенно различается и изменяется в каждой группе весьма специфическим образом, то есть без какого-то единого для всех групп способа.

В группе № 1 и № 2 - (ВИЧ-инфицированные с гельминтозами без АРТ на динамическом наблюдении или с дегельминтизацией), а также в контрольной группе ВИЧ-инфицированных (группа № 5), при исходно более высоком уровне CD3 лимфоцитов, чем в группе № 3 и № 4, сначала наблюдается незначительное увеличение уровня CD3+ лимфоцитов за счет компенсаторных механизмов, но после 90 дней идет тенденция к снижению уровня CD3+ лимфоцитов ( $28,4 \pm 8\%$  и  $28,0 \pm 4\%$  соответственно) от диапазона нормальных значений к нижней границе, как и в контроле (группа №.5) ( $28,1 \pm 3,5\%$ ) (Рисунок 3.5.28).

В первой группе исследования и сравнения (группа № 1 и № 2) -ВИЧ-инфицированные с гельминтозами без АРТ на динамическом наблюдении или с антигельминтным лечением, а также в контрольной группе ВИЧ-инфицированных (группа № 5), как хорошо видно на рисунке 3.5.28, при исходно сопоставимом или даже более высоком, чем в группах № 3 и № 4 уровне CD3+% после 90 дней имела место тенденция к снижению уровня CD3+%, которая к году незначительно стабилизировалась.

В группе № 2 средний уровень CD3+% к этому сроку снизился с  $32,4 \pm 7,7\%$  до  $28,4 \pm 8\%$  ( $p < 0,0002$ ), в группе № 1- с  $37,0 \pm 3,8\%$  до  $28,0 \pm 4\%$  ( $p < 0,0001$ ), а в контрольной группе ВИЧ-инфицированных (группа № 5) также с  $37,2 \pm 3,6\%$  до  $28,1 \pm 3,5\%$  ( $p < 0,0001$ ). Следовательно, в этих группах прослеживалась явная тенденция к усилению отклонения уровня CD3+% от диапазона нормальных значений.

Как видно на рисунке 3.5.28. во второй группе исследования и сравнения - (ВИЧ-инфицированных на АРТ с гельминтозами) (группа № 3 и № 4) уровень CD3+% в течении года наблюдений последовательно и статистически значимо ( $\eta^2=68\%$  и  $\eta^2=84\%$ ,  $F=132$  и  $F=329$ ,  $p<<0,0001$ ) возрастает, причем достаточно резко – с  $30,1 \pm 5,6\%$  до  $62,5 \pm 5,6\%$  в «группе исследования II» № 3 (ВИЧ-инфицированные на АРТ с гельминтозами на динамическом наблюдении) и с  $27,5 \pm 5,6\%$  до  $47,5 \pm 5,6\%$  в «группе сравнения II» № 4 (ВИЧ-инфицированные на АРТ с гельминтозами и дегельминтизации) то есть практически двукратно. При этом в «группе сравнения II»- группа № 4 средний уровень CD3+% достигает диапазона нормативных значений (60 - 80%), а в «группе исследования II» - группа № 3- существенно приближается к нему.

Здесь так же прослеживается, что в течении года в этих двух группах средний уровень CD3+% сближается с таковым в контрольной группе № 6 (пациентов без ВИЧ с гельминтозами), где в течении года значение CD3+% варьирует статистически незначимо ( $F=1,2$ ,  $p>0,31$ ) и может быть сведен к общему среднему значению  $69,9 \pm 11\%$ . Следовательно, в этих группах в течении года наблюдений имела место тенденция к нормализации уровня CD3+%.

Таким образом, в группах № 3 и № 4 - (ВИЧ-инфицированные на АРТ с гельминтозами) уровень CD3+ лимфоцитов в течении года наблюдений последовательно возрастает, и двукратно в группе № 4 (ВИЧ-инфицированных на АРТ с гельминтозами и дегельминтизацией), достигая нормативных значений (60 - 80%). То есть в течении года наблюдений прослеживалась четкая тенденция к нормализации уровня CD3+ лимфоцитов%, что достигалось влиянием лечения АРТ на развитие ВИЧ-инфекции.

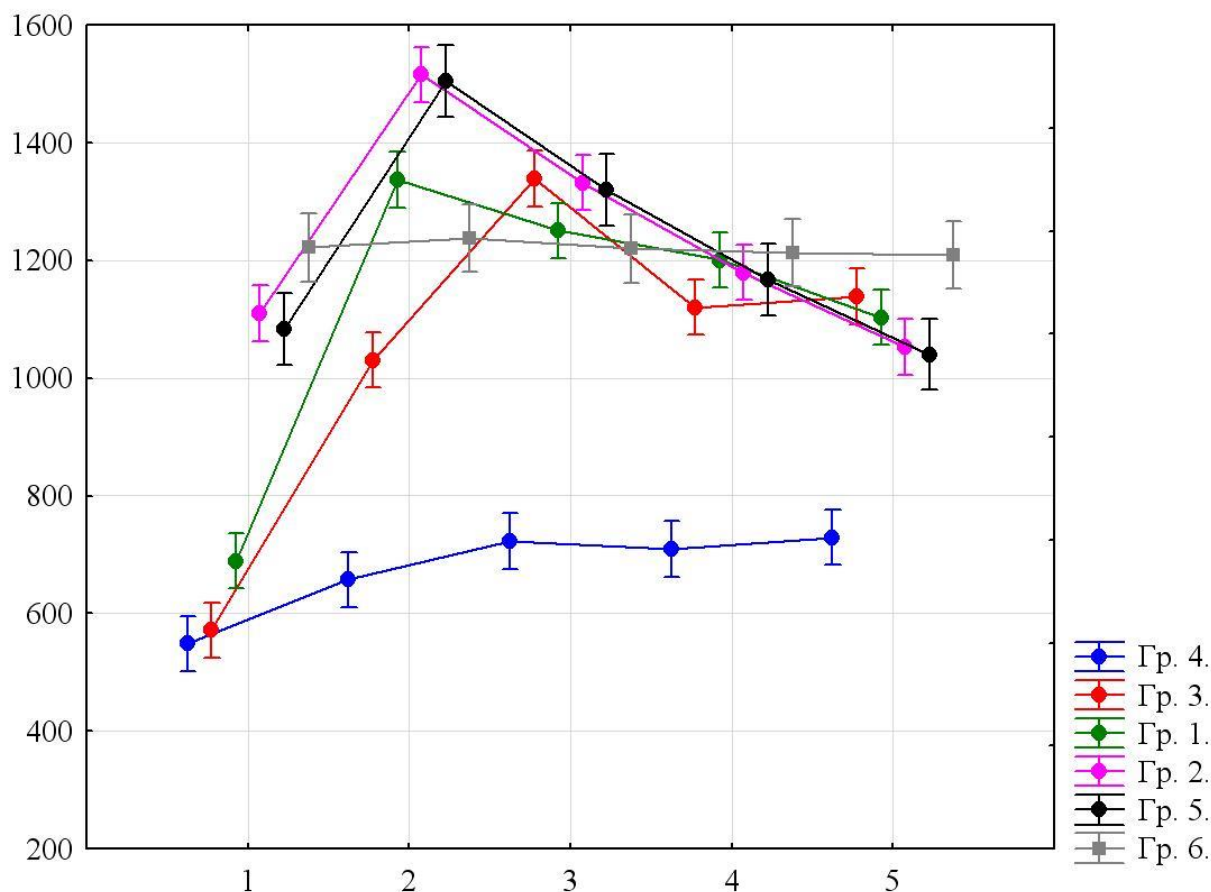


Рисунок 3.5.29 - Изменение уровня субпопуляции CD3+лимфоцитов (кл/мкл) в группах исследования ВИЧ-инфицированных с гельминтозами на АРТ и без нее.

По оси ординат – среднее число клеток CD3+ на мкл (кл/мкл) с указанием границ доверительного интервала. По оси абсцисс – этапы наблюдения: 1 - начальный этап (первичное обследование), 2 - через 30, 3 – через 90, 4 - через 180, 5- 360 дней после первичного обследования. Группы 1 – 4, первая и вторая группы исследования и сравнения. Группа 5 - ВИЧ-инфицированные - контроль I, Группа 6 - пациенты без ВИЧ - контроль 2.

Иная картина наблюдалась при исследовании динамики последовательных изменений абсолютного уровня субпопуляции CD3+ лимфоцитов (кл/мкл) (Рисунок 3.5.29). Основная доля зависимости числа CD3+ клеток также приходилась на «фактор группы» -  $\eta^2=42\%$ ,  $F=378$ ,  $p < 0,0001$ . Однако влияние фактора «этапы наблюдения» и сочетания обоих факторов

также оказались существенными и сопоставимыми  $\eta^2=15\%$ ,  $F=167$ ,  $p \ll 0,0001$  и  $\eta^2=15\%$ ,  $F=33$ ,  $p \ll 0,0001$ . Это означает, что на фоне значительной межгрупповой разницы числа CD3+ клеток профиль их последовательных изменений по большей части был одинаков.

Действительно, как видно на рисунке 3.5.29, уже на этапе первичного обследования средний уровень субпопуляции CD3+ клеток в группе № 1 («группа сравнения I») ВИЧ-инфицированные без АРТ с гельминтозами на динамическом наблюдении и № 5 (ВИЧ-инфицированные) находился в границах диапазона нормальных значений (946-2079 кл/мкл), как в контрольной группе № 6 (пациентов с гельминтозами без ВИЧ-инфекции), что характеризует наличие компенсаторных механизмов в пуле Т-клеток при первичной ВИЧ-инфекции с гельминтозами.

Однако в последующие сроки наблюдения уровень субпопуляции CD 3+ клеток у контрольной группы № 6 на протяжении года практически не менялся ( $F=0,18$ ,  $p>0,94$ ), составляя в среднем  $1221 \pm 165$  кл/мкл, в то время как в группах № 1 и № 5 число CD3+ клеток к месяцу после начала обследования незначительно возрастает, но в последующие сроки снижается до исходного уровня, оставаясь в границах нормальных значений.

В группе № 4 (ВИЧ-инфицированные на АРТ с гельминтозами и дегельминтизацией) и группе № 2 (.ВИЧ-инфицированные без АРТ с гельминтозами и дегельминтизацией) («группа сравнения II» и «группа исследования I») исходные значения численности CD3+ клеток были изначально существенно ниже нормативных ( $581 \pm 59$  кл/мкл и  $689 \pm 189$  кл/мкл). Однако через месяц в этих группах происходит существенное нарастание числа CD3+ клеток, которое к году устойчиво устанавливается в границах диапазона нормальных значений ( $1138 \pm 137$  кл/мкл и  $1103 \pm 277$  кл/мкл для группы № 4 и группы № 2, соответственно). Следовательно, в этих группах прослеживалась отчетливая тенденция к нормализации уровня субпопуляции CD3+ лимфоцитов в отдаленные сроки наблюдения.

По другому обстояло положение в группе № 3 («группе исследования II» (ВИЧ-инфицированные на АРТ с гельминтозами на динамическом наблюдении). В этой группе уровень субпопуляции CD3+ клеток исходно также был существенно ниже нормативного –  $548 \pm 62$  кл/мкл. В последующие сроки наблюдения численность CD3+ клеток значимо ( $F=49$ ,  $p < 0,0001$ ), но крайне медленно увеличивается, достигая к году среднего уровня  $729 \pm 83$  кл/мкл, который существенно ниже нормативного. Следовательно, тенденция к нормализации имела место и в этой группе, но к реальной нормализации числа CD3+ клеток не приводит даже в отдаленные сроки, что говорит о явной иммуносупрессии вследствие влияния гельминтозов, несмотря на наличие у пациентов проводимой АРТ (Рисунок 3.5.29).

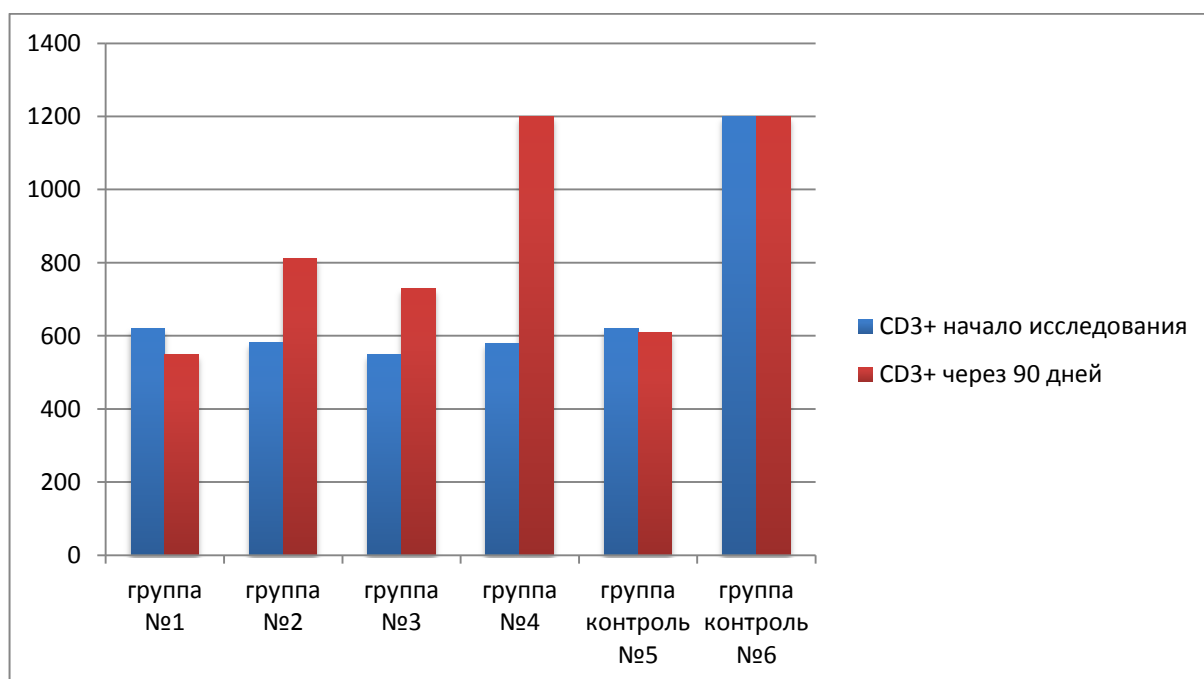


Рисунок 3.5.30 - Динамика изменения средних значений числа субпопуляции CD3+ лимфоцитов (кл/мкл) в группах исследования ВИЧ-инфицированных с гельминтозами (энтеробиоз, аскаридоз).

Таким образом, в группе № 2 и № 4 исходные значения уровня субпопуляции CD3+ клеток были существенно ниже нормативных, но через месяц в этих группах идет существенное нарастание их уровня и к году их число устойчиво устанавливается в границах диапазона нормальных значений (946-2079 кл/мкл). Прослеживается отчетливая тенденция к нормализации уровня субпопуляции CD3+ лимфоцитов в отдаленные сроки наблюдения у ВИЧ-инфицированных с гельминтозами на АРТ и дегельминтизацией (группа № 4). Тенденция к нормализации имеет место и в группе № 2, но к реальной нормализации уровня субпопуляции CD3+ лимфоцитов не приводит даже в отдаленные сроки, что говорит о иммуносупрессии ВИЧ. В группе № 1 (без АРТ на динамическом наблюдении) и контрольной группе № 5 (ВИЧ-инфицированные) в течении месяца после начала обследования уровень субпопуляции CD3+ клеток (кл/мкл) в этих группах возрастает, но в последующие сроки снижается до исходного уровня, оставаясь в границах нормальных значений. В группе № 3 (на АРТ и динамическом наблюдении) уровень числа субпопуляции CD3+ клеток исходно был ниже нормативного –  $548 \pm 62$  кл/мкл, но в последующие сроки наблюдения уровень CD3+ клеток медленно увеличивается, достигая к году среднего уровня  $729 \pm 83$  кл/мкл, что является ниже нормативного. Следовательно, тенденция к нормализации имела место в группе № 3, но к реальной нормализации уровня субпопуляции CD3+ лимфоцитов не приводит и в отдаленные сроки, что говорит о влиянии на иммунный процесс гельминтозов и о наличии иммуносупрессии, несмотря на получаемую ВИЧ-инфицированными пациентами АРТ (Рисунок 3.5.30).

Анализ последовательных изменений соотношения CD3+ / CD4+% показывает (Рисунок 3.5.31), что в данном случае наиболее сильное влияние на уровень соотношения CD3+/ CD4+% оказывало совместное действие «фактора группы» и фактора «этапы наблюдения» –  $\eta^2=39\%$ ,  $F=497$ ,  $p \ll 0,0001$ . Влияние «фактора группы» оказалось гораздо слабее ( $\eta^2=19\%$ ,  $F=107$ ,  $p \ll 0,0001$ ), а «этапов анализа» было несущественным ( $\eta^2=1\%$ ,  $F=7,5$ ,  $p < 0,001$ ), ( $\eta^2=7\%$ ,  $F=5,4$ ,

$p < 0,0001$ ), а от «фактора группы» и сочетанного действия обоих факторов достаточно сильной и практически равноценной ( $\eta^2=22\%$ ,  $F=124$ ,  $p < 0,0001$  и  $\eta^2=25\%$ ,  $F=35,4$ ,  $p < 0,0001$  соответственно). Как видно на рисунке 3.5.31, это отражает факт изменения уровня соотношения CD3+//CD4+ во всех шести группах тремя разными способами.

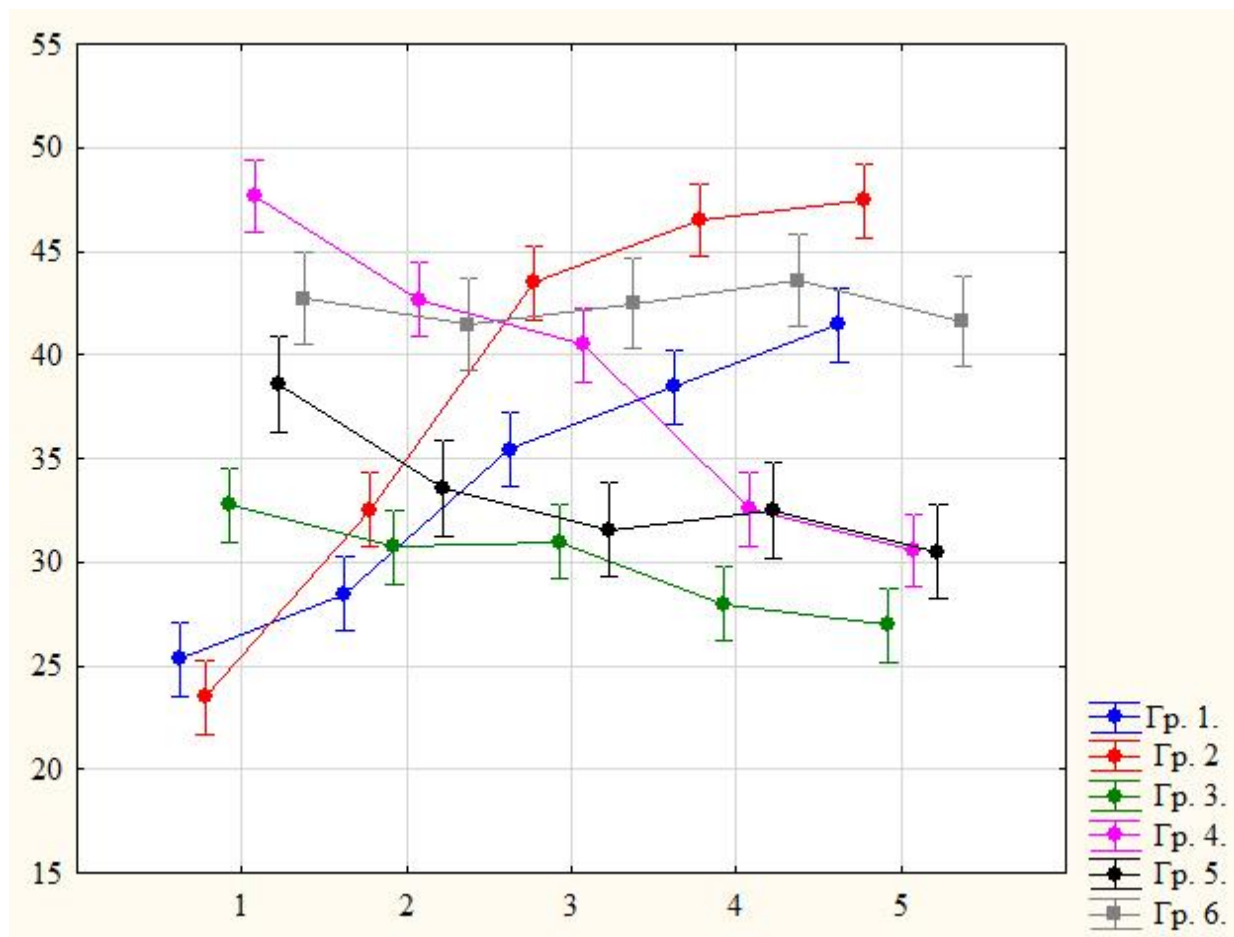


Рисунок 3.5.31 - Динамика уровня соотношения CD3+//CD4+ лимфоцитов (%) в группах исследования ВИЧ-инфицированных с гельминтозами (нтеробиоз, аскаридоз) на АРТ и без нее.

По оси ординат – среднее значение соотношения CD3+, CD4+ клеток в% от общего содержания Т-клеток с указанием границ доверительного интервала. По оси абсцисс –этапы наблюдения: 1 - начальный этап , 2 - через 30, 3 – через 90, 4 - через 180, 5- 360 дней после первичного обследования. Группы 1 – 4, Грппа № 5 - ВИЧ-инфицированные - контроль I, Группа № 6 - контроль 2.



Это означает, что последовательные изменения уровня соотношения CD3+/ CD4+ лимфоцитов в разных группах реализовывались практически диаметрально противоположным образом. На рисунке 3.5.31, видно, что средний уровень соотношения CD3+/ CD4+% в группе № 1 и № 2 («группа исследования I» и «группа сравнения I») (ВИЧ-инфицированные с гельминтозами без АРТ на динамическом наблюдении или с антигельминтным лечением), а также в контрольной группе № 5 (ВИЧ-инфицированных) напротив, имело место статистически значимая ( $\eta^2=6\%$ ,  $F=4,2$ ,  $p<0,0001$ ,  $\eta^2=50\%$ ,  $F=68,2$ ,  $p<<0,0001$  и  $\eta^2=21\%$ ,  $F=9,6$ ,  $p<<0,0001$  соответственно) тенденция в течении года к последовательному падению содержания соотношения CD3+/ CD4+ из области практически нормальных значений (32,7±8,1%, 47,7±6,2% и 37,2±7,2% соответственно) до значений у нижней границы нормы или ниже ее (27,5±4,9%, 30,6±5,8% и 30,5±7,1% соответственно).

В группе № 3 и № 4 («группа исследования II» и «группа сравнения II») (ВИЧ-инфицированные на АРТ с гельминтозами на динамическом наблюдении или с дегельминтизацией) соотношение CD3+/ CD4+ в течении года последовательно возрастает с 25,3±8,1% и 23,5±4,8% соответственно до 41,4±8,2% и 47,4±3,6%. Зависимость этих изменений от «этапов анализа» в обеих группах очень велика –  $\eta^2=36\%$ ,  $F=34,6$ ,  $p<<0,0001$  и  $\eta^2=81\%$ ,  $F=266$ ,  $p<<0,0001$ . При этом уже к 180 дням после первого обследования средний уровень этого параметра оказывается в границах диапазона нормальных значений (33 - 52%) и фактически совпадает с практически неизменным ( $F=1,9$ ,  $p>0,1$ ) на протяжении года уровнем этого параметра в группе пациентов без ВИЧ-инфекции и составляет в среднем за год 41,6±2,9%. Следовательно, в этих группах наблюдается отчетливая тенденция к нормализации процентной доли соотношения CD3+/ CD4+ (Рисунок 3.5.31).

В итоге было показано, что изменение уровня соотношения CD3+/ CD4+ в группе № 1 и № 2 (ВИЧ-инфицированных с гельминтозами без АРТ на динамическом наблюдении или дегельминтизации), а также контрольной

группе № 5 имеет место статистически значимая тенденция к последовательному неуклонному падению уровня соотношения CD3+/ CD4+ из области практически нормальных значений ( $32,7\pm 8,1\%$ ,  $47,7\pm 6,2\%$  и  $37,2\pm 7,2\%$  соответственно) до значений у нижней границы нормы или ниже ( $27,5\pm 4,9\%$ ,  $30,6\pm 5,8\%$  и  $30,5\pm 7,1\%$  соответственно) на отдаленном этапе наблюдений (Рисунок 3.5.32).

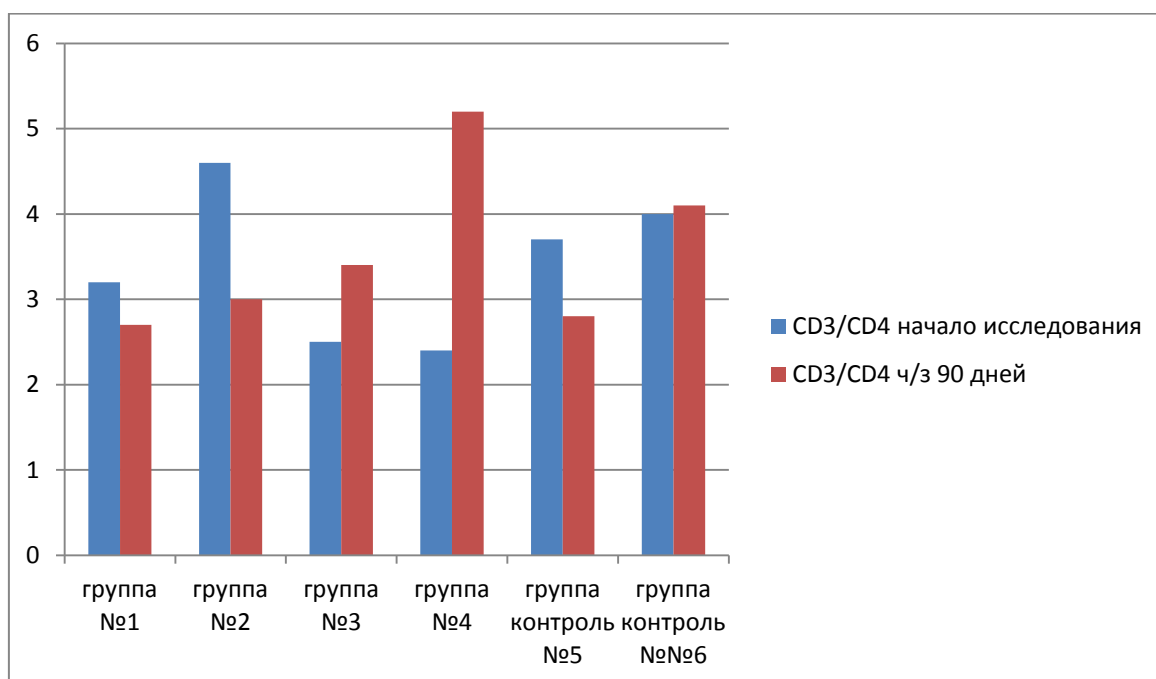


Рисунок 3.5.32 - Динамика изменения уровня соотношения CD3+//CD4+ лимфоцитов (%) в группах исследования ВИЧ-инфицированных с гельминтозами.

В группе № 3 и № 4 (ВИЧ-инфицированных с гельминтозами на АРТ и динамическом наблюдении или дегельминтизации) напротив, в течение года изменение уровня соотношения CD3+/ CD4+ последовательно возрастает с  $25,3\pm 8,1\%$  и  $23,5\pm 4,8\%$  соответственно до диапазона нормальных значений ( $33-52\%$ )  $41,6\pm 2,9\%$  (группа № 6). Следовательно, в этих группах была отчетливая тенденция к нормализации уровня соотношения CD3+/ CD4+ лимфоцитов (Рисунок 3.5.32).

Численность субпопуляции CD4+ лимфоцитов на разных этапах анализа очень сильно и практически равноценно зависела от «фактора группы» и сочетанного влияния обоих факторов ( $\eta^2=54\%$ ,  $F=373$ ,  $p<<0,0001$  и  $\eta^2=41\%$ ,

F=72,  $p < 0,0001$ ), а самостоятельное влияние фактора «этапы анализа» практически оказалось малосущественным –  $\eta^2=52\%$ , F=46,  $p < 0,0001$ . Это означает, что группы пациентов различались в основном как по общему уровню численности CD4+ лимфоцитов, так и по характеру их изменений по этапам анализа.

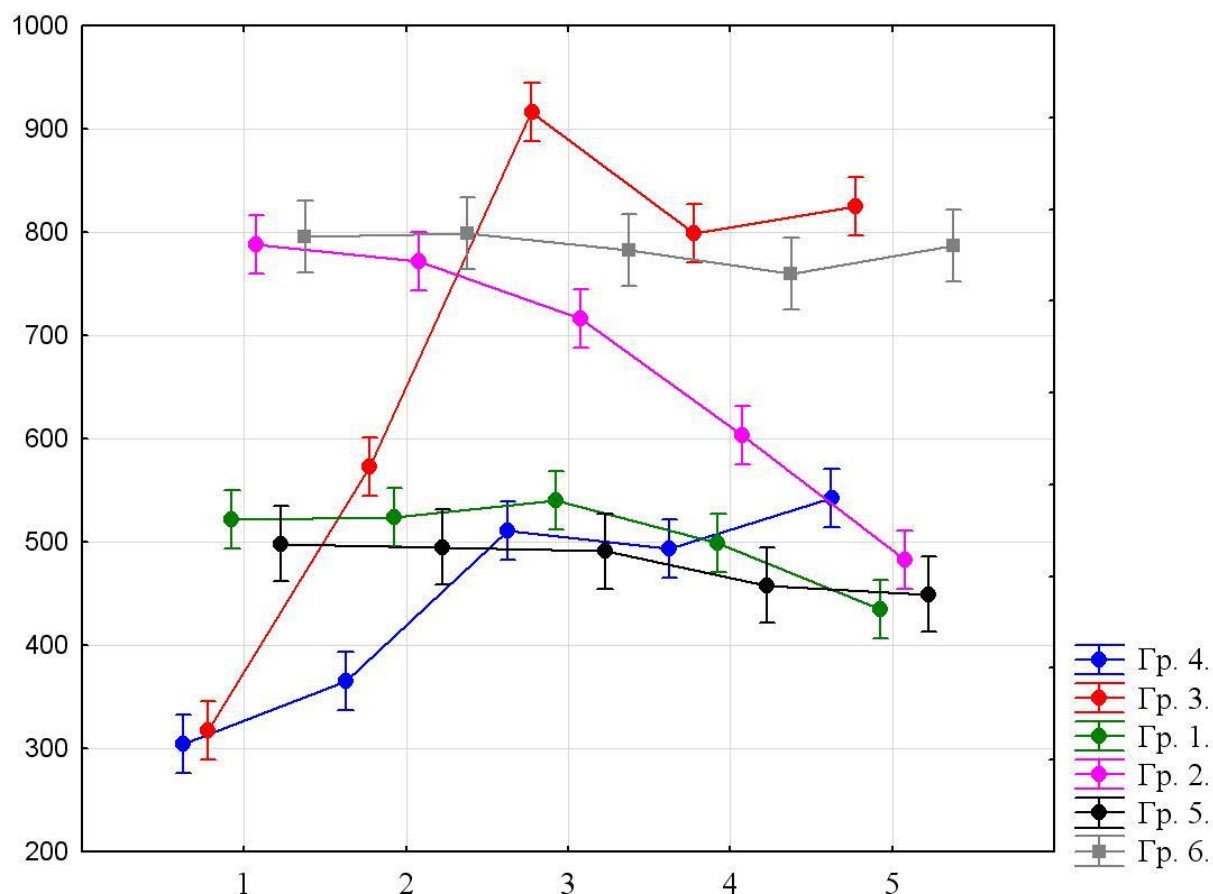


Рисунок 3.5.33 - Изменение относительного уровня субпопуляции CD4+лимфоцитов (%) в группах исследования ВИЧ-инфицированных с гельминтозами (энтеробиоз, аскаридоз) на АРТ и без нее.

По оси ординат – среднее число CD4+ клеток на мкл (кл/мкл) с указанием границ доверительного интервала. По оси абсцисс – этапы наблюдения: 1 - начальный этап (первичное обследование), 2 - через 30, 3 – через 90, 4 - через 180, 5- 360 дней после первичного обследования. По оси ординат – среднее число CD4+ клеток в абс. значении. Группы 1 – 4, первая и вторая группы исследования и сравнения. Группа. 5 - ВИЧ-инфицированные - контроль I, Группа 6 - пациенты без ВИЧ- инфекции контроль 2.

Как видно на рисунке 3.5.33 в группе № 2 («группа исследования I») (ВИЧ-инфицированные с гельминтозами без АРТ и дегельминтизацией) и контрольной группе № 5 (ВИЧ-инфицированные) численность CD4+ клеток имеет тенденцию к малозначительному ( $\eta^2=6\%$ ,  $F=4,4$ ,  $p<0,002$  и  $\eta^2=7\%$ ,  $F=2,7$ ,  $p<0,04$  соответственно) снижению к году после первого обследования (с  $541\pm124$  кл/мкл до  $435\pm142$  кл/мкл и с  $498\pm76$  кл/мкл до  $449\pm77$  кл/мкл соответственно). При этом на всем протяжении наблюдений численность CD4+ лимфоцитов в этих группах оставалась в границах диапазона нормальной вариации (400-1600 кл/мкл). В группе № 6 (пациентов с гельминтозами без ВИЧ-инфекции) численность CD4+ клеток в течение года фактически не менялась ( $F=0,6$ ,  $p>0,67$ ) и могла быть сведена к общему среднему уровню  $785\pm114$  кл/мкл.

В то же время «в «группах исследования II» (группа № 3 и № 4) (ВИЧ-инфицированные с гельминтозами на АРТ и динамическом наблюдении или антигельминтном лечении) и «группе сравнения I» (группа № 1) (ВИЧ-инфицированные с гельминтозами без АРТ на динамическом наблюдении) наблюдались совсем иные процессы.

В группах № 3 и № 4 численность CD4+ лимфоцитов четко зависела от этапов наблюдения –  $\eta^2=76\%$ ,  $F=192$ ,  $p<<0,0001$  и  $\eta^2=87\%$ ,  $F=425$ ,  $p<<0,0001$  соответственно. Как видно на рисунке 3.5.33., эта зависимость выражалась в группе № 3 в существенном, а в группе № 4 - в резком возрастании численности CD4+ клеток уже в первые три месяца после первичного обследования. В целом в течение года уровень субпопуляции CD4+ лимфоцитов возрастает с  $305\pm34$  кл/мкл до  $542\pm64$  кл/мкл в группе № 3 и с  $318\pm33$  кл/мкл до  $835\pm104$  кл/мкл в группе № 4, то есть их количественный уровень отчетливо нормализуется.

В группе № 1 («группа сравнения I») прослеживается столь же четко выраженная ( $\eta^2=50\%$ ,  $F=61$ ,  $p<<0,0001$ ), но совершенно противоположная тенденция к последовательному резкому падению уровня таких клеток с

788±104 кл/мкл до 482±116 кл/мкл к нижней границе диапазона нормальных значений, что показательно для иммуносупрессии.

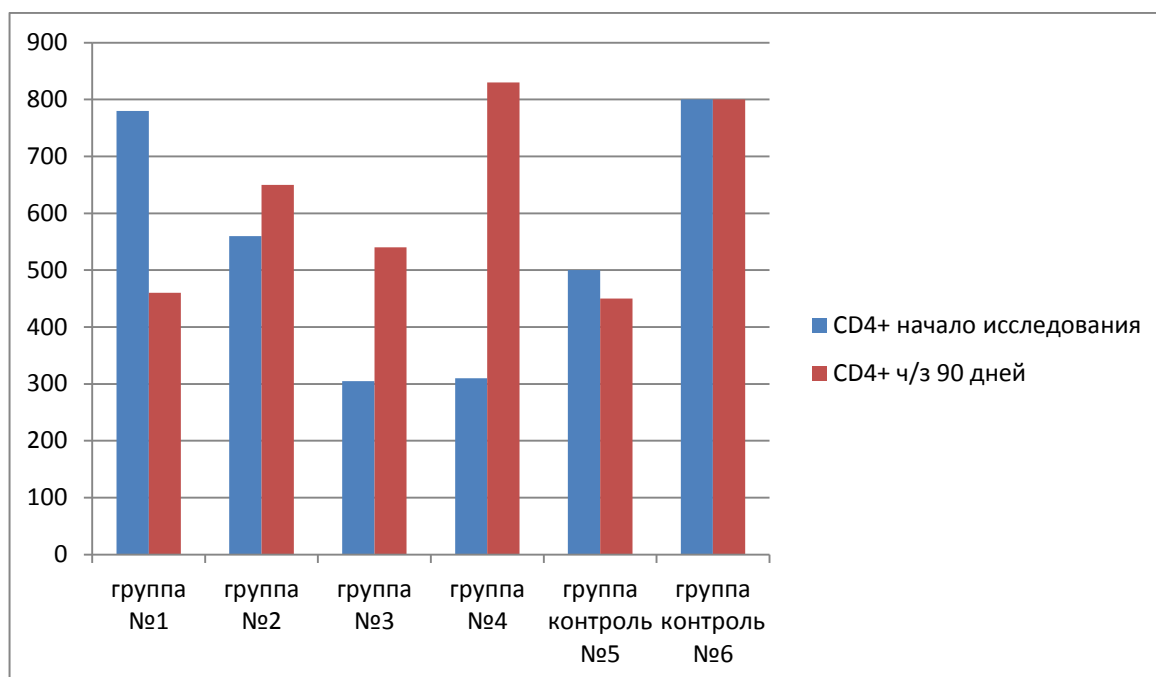


Рисунок 3.5.34 - Динамика изменения числа средних значений субпопуляции CD4+ лимфоцитов (кл/мкл) в группах исследования ВИЧ-инфицированных с гельминтозами.

В результате в группе № 2 (ВИЧ-инфицированных без АРТ с гельминтозами и дегельминтизации) и в контрольной группе 5 (ВИЧ-инфицированных), уровень субпопуляции CD4+ лимфоцитов имел тенденцию к снижению к году исследований (с 541±124 кл/мкл до 435±142 кл/мкл и с 498±76 кл/мкл до 449±77 кл/мкл соответственно), оставаясь в границах диапазона нормальных значений. В контрольной группе № 6 (пациентов с гельминтозами без ВИЧ-инфекции) численность субпопуляции CD4+ лимфоцитов в течении года фактически не менялась (785±114 кл/мкл) (Рисунок 3.5.34). При сравнении № 3 и № 4 групп (ВИЧ-инфицированных на АРТ с гельминтозами на динамическом наблюдении или дегельминтизации) и группы № 1 (без АРТ и на динамическом наблюдении) показано, что в группах № 3 и № 4 уровень субпопуляции CD4+ лимфоцитов зависел от этапов наблюдения и выражался в резком возрастании численности CD4+ лимфоцитов. В течении

года число субпопуляции CD4+ лимфоцитов возрастало с  $305 \pm 34$  кл/мкл до  $542 \pm 64$  кл/мкл в группе № 3 и с  $318 \pm 33$  кл/мкл до  $825 \pm 104$  кл/мкл в группе № 4, то есть наблюдалась отчетливая нормализация уровня субпопуляции CD4+лимфоцитов у ВИЧ-инфицированных пациентов с АРТ. В группе № 1 была направленно выраженная тенденция к последовательному резкому падению уровня субпопуляции CD4+лимфоцитов с  $788 \pm 104$  кл/мкл до  $482 \pm 116$  кл/мкл к нижней границе диапазона нормальных значений, что говорит о четкой иммуносупрессии вследствие взаимного влияния гельминтозов и ВИЧ у ВИЧ-инфицированных пациентов (Рисунок 3.5.34).

Иным образом изменялась численность субпопуляции CD8+ лимфоцитов. В этом случае наиболее существенной оказалась зависимость этого параметра от «фактора группы» –  $\eta^2=27\%$ ,  $F=806$ ,  $p \ll 0,0001$ , в то время как зависимость только от «этапа анализа» и сочетанного влияния обоих факторов была существенно слабее –  $\eta^2=8\%$ ,  $F=25,4$ ,  $p \ll 0,0001$  и  $\eta^2=11\%$ ,  $F=37,5$ ,  $p \ll 0,0001$  соответственно. Это означает, что при различиях в общем уровне этого параметра в некоторых группах последовательные изменения численности CD8+ клеток оказались достаточно схожими. Как видно на рисунке 3.5.35, исходные значения уровня субпопуляции CD8+ лимфоцитов в группах ВИЧ-инфицированных (группа № 5) и группах «исследования I» и «сравнения I»-группы № 1 и № 2 (ВИЧ-инфицированные без АРТ с гельминтозами) были изначально высокие, исходно находящиеся выше верхней границы диапазона нормальных значений ( $375 - 1100$  кл/мкл) и стабильного уровня, имевшего место на протяжении года в группе пациентов без ВИЧ-инфекции (группа № 6) ( $F=0,19$ ,  $p > 0,94$ , общая среднее значение  $542 \pm 279$  кл/мкл. В группах № 1 и № 2 в течении года прослеживалась значимая, но относительно слабая ( $\eta^2=17\%$ ,  $F=12,3$ ,  $p \ll 0,0001$  и  $\eta^2=19,6\%$ ,  $F=14,9$ ,  $p \ll 0,0001$  соответственно) тенденция к снижению в течении года средней численности субпопуляции CD8+ лимфоцитов с  $1380 \pm 378$  кл/мкл до  $1277 \pm 303$  кл/мкл в группе № 1 и с  $2221 \pm 304$  кл/мкл до  $1749 \pm 397$  кл/мкл в группе № 2. Как видно на рисунке 3.5.35 тенденция к нормализации на этапах наблюдения в этих группах

прослеживалась, но реальной нормализации численности CD8+ клеток все-таки не произошло.

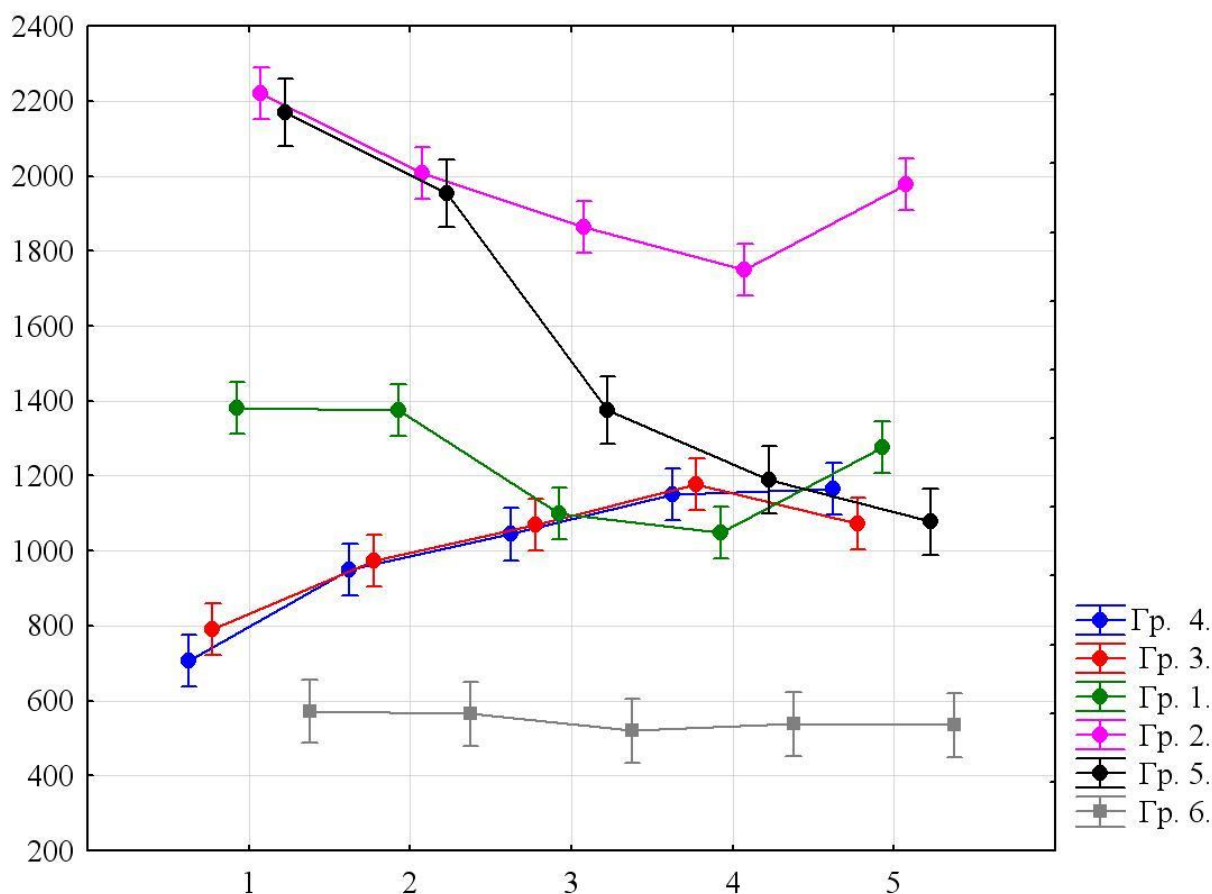


Рисунок 3.5.35 - Изменение содержания численности субпопуляции CD8+ лимфоцитов в исследуемых группах ВИЧ-инфицированных на АРТ и без нее с гельминтозами (энтеробиоз, аскаридоз).

По оси ординат – среднее число CD8+ клеток на мкл (клеток/мкл) с указанием границ доверительного интервала в абс. значении. По оси абсцисс – этапы наблюдения: 1 - начальный этап (первичное обследование), 2 - через 30, 3 – через 90, 4 - через 180, 5- 360 дней после первичного обследования. Гр. 1 – 4, первая и вторая группы исследования и сравнения. Гр. № 5 - ВИЧ-инфицированные пациенты - контроль I, Гр. № 6 - без ВИЧ-инфекции - контроль 2.

В группе № 5 (ВИЧ-инфицированные) численность CD8+ клеток на протяжении года напротив четко зависела от «этапа анализа» ( $\eta^2=78\%$ ,  $F=133$ ,

$p < 0,0001$ ) и резко снижалась с исходных  $2169 \pm 261$  кл/мкл до  $1077 \pm 119$  кл/мкл, то есть практически до верхней границы нормальной вариации.

В группах «исследования II» и «сравнения II» (группы № 3 и № 4) (ВИЧ-инфицированные с гельминтозами на АРТ) по этапам анализа с ( $\eta^2=55\%$ ,  $F=75,8$ ,  $p < 0,0001$  и  $\eta^2=46\%$ ,  $F=52$ ,  $p < 0,0001$  соответственно) прослеживалась тенденция к возрастанию численности субпопуляции CD8+ лимфоцитов с исходного среднего уровня  $708 \pm 236$  кл/мкл до  $1166 \pm 130$  кл/мкл через год в группе № 4 и с  $791 \pm 226$  кл/мкл до  $1073 \pm 119$  кл/мкл в группе № 3, при этом наблюдался сдвиг этого параметра к верхней границе нормы (Рисунок 3.5.35).

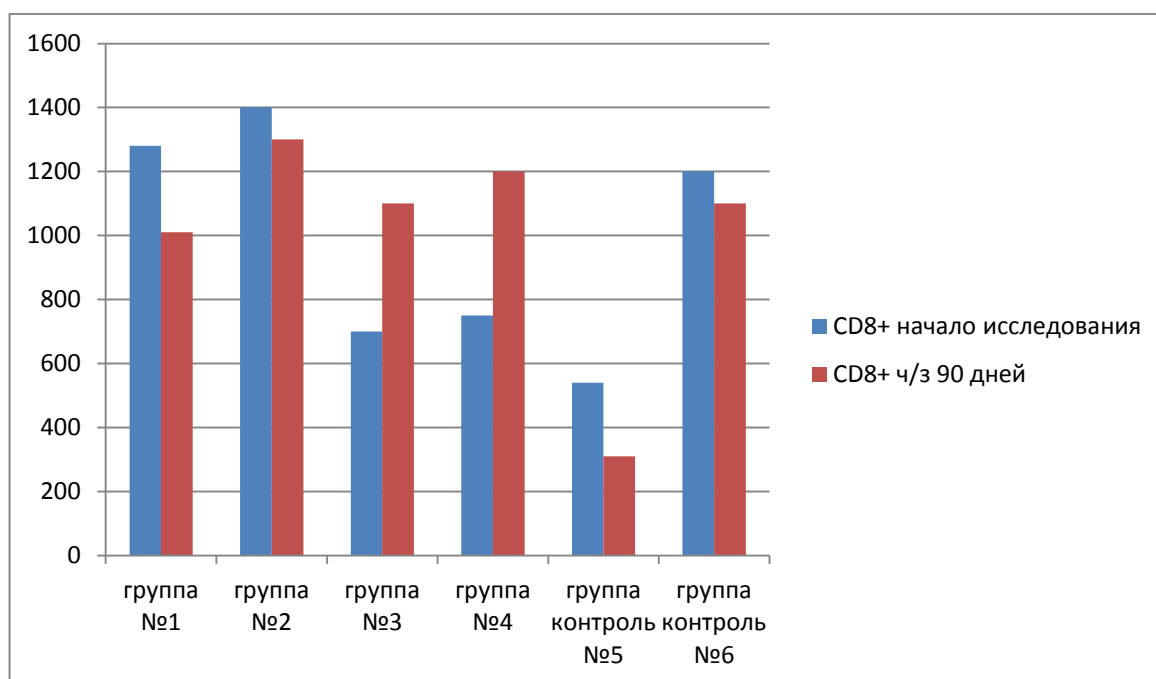


Рисунок 3.5.36 - Динамика изменения числа средних значений уровня субпопуляции CD8+ лимфоцитов (кл/мкл) в группах исследования ВИЧ-инфицированных с гельминтозами.

В нашем исследовании показано, что исходные значения уровня субпопуляции CD8+ лимфоцитов в контрольной группе № 5 (ВИЧ-инфицированных) и группах № 1 и № 2 были высокие (общая средняя  $542 \pm 279$  кл/мкл), что говорит об изначально сохраненном иммунитете у ВИЧ-



инфицированных. В группах № 1 и № 2 в течение года наблюдалась значимая тенденция к снижению в течение года средней численности субпопуляции CD8+лимфоцитов с  $1380 \pm 378$  кл/мкл до  $1277 \pm 303$  кл/мкл в группе № 1 и с  $2221 \pm 304$  кл/мкл до  $1749 \pm 397$  кл/мкл в группе № 2 (Рисунок 3.5.36). В контрольной группе № 5 численность CD8+ лимфоцитов на протяжении года напротив резко снижалась по этапам наблюдения. В группах № 3 и № 4 (ВИЧ-инфицированных на АРТ с гельминтозами) прослеживалось возрастание уровня субпопуляции CD8+ лимфоцитов с исходного среднего уровня  $708 \pm 236$  кл/мкл до  $1166 \pm 130$  кл/мкл через год в группе № 4 и с  $791 \pm 226$  кл/мкл до  $1073 \pm 119$  кл/мкл в группе № 3, то есть происходил сдвиг этого параметра к верхней границе нормы, что показывает воздействие АРТ на данный показатель у ВИЧ-инфицированных пациентов с гельминтозами (Рисунок 3.5.36).

Уровень соотношения CD4+/CD8+ лимфоцитов неуклонно зависел от «фактора группы» ( $\eta^2=53\%$ ,  $F=723$ ,  $p < 0,0001$ ) и в меньшей, но в существенной степени от сочетанного влияния обоих контролируемых факторов ( $\eta^2=46\%$ ,  $F=52$ ,  $p < 0,0001$ ), а самостоятельное влияние фактора «этапы анализа» оказалось ничтожным ( $\eta^2 < 1\%$ ). Это означает, что при существенной разнице общего уровня данного параметра, его последовательные изменения в разных группах происходили совершенно разным образом.

Так в «группе исследования II» (группа № 3) (ВИЧ-инфицированные на АРТ с гельминтозами на динамическом наблюдении) после значимого ( $p < 0,004$ ) снижения уровня соотношения CD4+/CD8+ через месяц после начала обследования с  $43,7 \pm 3,7\%$  до  $37,5 \pm 3,6\%$ , средний уровень этого параметра практически стабилизировался на уровне близком к исходному, составив к году  $45,7 \pm 3,7\%$ , то есть варьировал на уровне чуть ниже границ диапазона нормальной вариации (48-94%) (Рисунок 3.5.37).

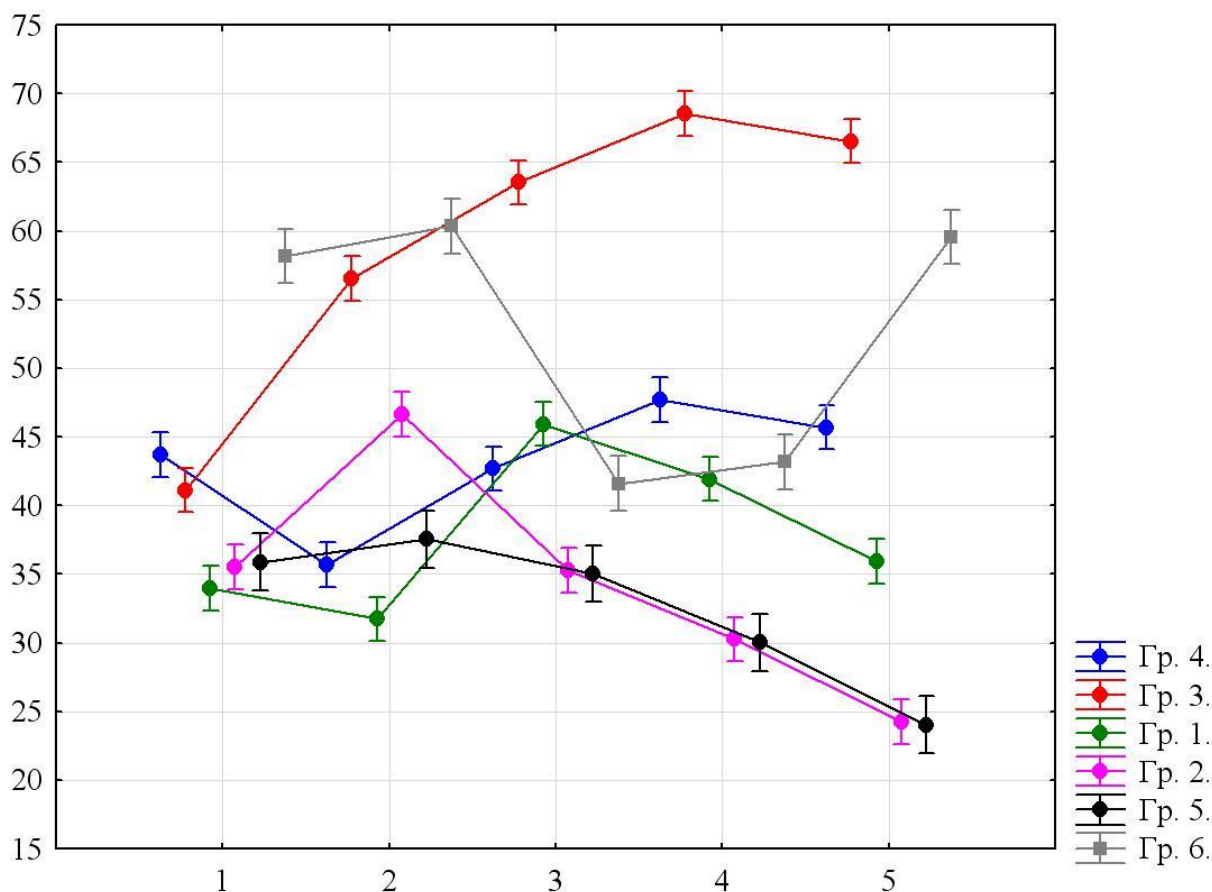


Рисунок 3.5.37 - Динамика уровня соотношения CD4+ / CD8+ лимфоцитов (%) в группах исследования ВИЧ-инфицированных с гельминтозами (энтеробиоз, аскаридоз).

По оси ординат – среднее значение уровня субпопуляции CD4+/ CD8+ лимфоцитов к содержанию Т-клеток с указанием границ доверительного интервала в%. По оси абсцисс – этапы наблюдения: 1 - начальный этап, 2 - через 30, 3 – через 90, 4 - через 180, 5- 360 дней после первичного обследования. Группы 1 – 4, первая и вторая группы исследования и сравнения. Группа № 5 - ВИЧ-инфицированные - контроль I, Группа № 6 - пациенты без ВИЧ - инфекции - контроль 2.

В «группе сравнения II» (группа № 4) (ВИЧ-инфицированные на АРТ с гельминтозами и антигельминтным лечением) прослеживалась отчетливая и значимая ( $\eta^2=64\%$ ,  $F=108$ ,  $p < 0,0001$ ) тенденция к существенному нарастанию уровня соотношения CD4+/CD8+ лимфоцитов с исходного  $41,6 \pm 6,3\%$  до

66,7±6,2% в область нормальных значений (Рисунок 3.5.36). В группе № 2 («группа исследования I») (ВИЧ-инфицированные без АРТ с гельминтозами и дегельминтизацией) уровень данного параметра к трем месяцам существенно ( $p \ll 0,0001$ ) возрос с исходных 34,0±3,1% до 45,9±4,4%, но к году он практически возвращался к исходному уровню, составляя 35,4±4,4%. В «группе сравнения I» (группа № 1) (ВИЧ-инфицированные без АРТ с гельминтозами на динамическом наблюдении) к месяцу после первичного обследования наблюдался значимый рост данного параметра с 35,5±2,6% до 46,7±6,2% ( $p \ll 0,0001$ ), однако на последующих этапах соотношение CD4+/CD8+ в этой группе резко снижалось, выходя за нижнюю границу нормы (48%) и составляя к году 24,3±2,4% (Рисунок 3.5.37).

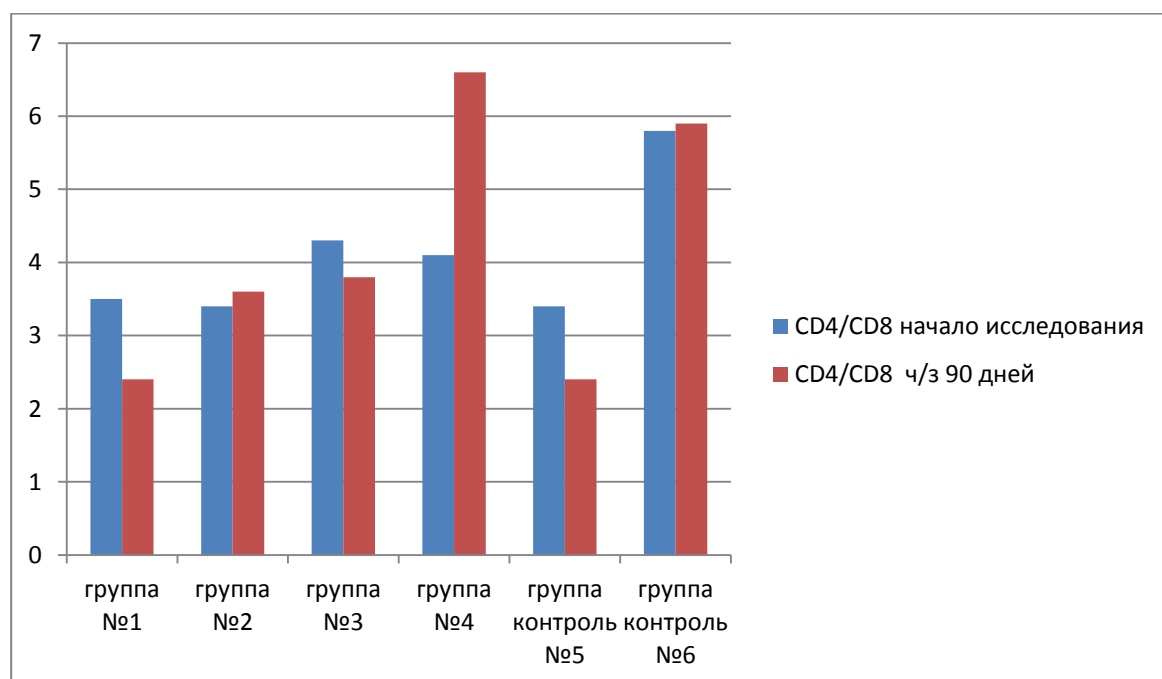


Рисунок 3.5.38 - Динамика изменения соотношения CD4+ / CD8+ лимфоцитов (%) в группах исследования ВИЧ-инфицированных с гельминтозами.

В контрольных группах этот параметр также значимо зависел от «этапа анализа». Так в контрольной группе № 5 (ВИЧ-инфицированных) уровень

соотношения CD4+/CD8+ значимо ( $\eta^2=66\%$ ,  $F=71,4$ ,  $p\ll 0,0001$ ) и последовательно снижался с исходных  $35,9\pm 2,6\%$  до  $24,1\pm 2,5\%$ , выходя за пределы нормальной вариации. Статистически значимо изменялся данный параметр и в контрольной группе пациентов № 6 ( $\eta^2=56\%$ ,  $F=50,1$ ,  $p\ll 0,0001$ ). Как видно на рисунке 3.5.43 через три месяца после начала обследования уровень соотношения CD4+/CD8+ в этой группе резко снижается с исходных  $58,2\pm 8,7\%$  до  $4,6\pm 2,8\%$ , и стабилизируется на уровне ниже нижней границы нормы через 6 месяцев, но к году опять возрастает до уровня исходных значений -  $59,5\pm 10,6\%$ .

В итоге в группе № 4 (ВИЧ-инфицированных на АРТ с гельминтозами и дегельминтизацией) прослеживалась отчетливая тенденция к существенному нарастанию среднего уровня соотношения CD4+/CD8+ лимфоцитов с исходного  $41,6\pm 6,3\%$  до  $66,7\pm 6,2\%$  в область нормальных значений и выше ( $p\ll 0,0001$ ). В группе № 3 (ВИЧ-инфицированные на АРТ с гельминтозами на динамическом наблюдении) после существенного снижения уровня соотношения CD4+/CD8+ через месяц после начала обследования с  $43,7\pm 3,7\%$  до  $37,5\pm 3,6\%$  этот параметр практически стабилизируется на уровне ниже значений нормы. В группе № 2 (ВИЧ-инфицированных без АРТ с гельминтозами и дегельминтизацией) уровень данного параметра к трем месяцам существенно возрастал с исходных  $34,0\pm 3,1\%$  до  $45,9\pm 4,4\%$ , но к году все же возвращался к начальному уровню -  $35,4\pm 4,4\%$ . В группе № 1 (ВИЧ-инфицированных без АРТ с гельминтозами на динамическом наблюдении) наблюдался рост данного параметра с  $35,5\pm 2,6\%$  до  $46,7\pm 6,2\%$ , но на последующих этапах значение уровня соотношения CD4+/CD8+ в этой группе резко снижалось, выходя за нижнюю границу нормы  $24,3\pm 2,4\%$  ( $p\ll 0,0001$ ), что показывает подавление иммунных клеток ВИЧ в сочетании с гельминтозом. В контрольной группе № 5 (ВИЧ-инфицированных) уровень соотношения CD4+/CD8+ последовательно снижался с исходных  $35,9\pm 2,6\%$  до  $24,1\pm 2,5\%$  и смещался ниже пределов нормальной вариации. В контрольной группе № 6 - (пациентов без ВИЧ с гельминтозами) через три месяца уровень соотношения

CD4+/CD8+ резко снижался с исходных  $58,2 \pm 8,7\%$  до  $41,6 \pm 2,8\%$ , но к году выравнивался до уровня нормальных значений ( $59,5 \pm 10,6\%$ ) (Рисунок 3.5.38).

Данные статистического анализа показывают, что показатели Т-клеточного звена иммунитета (субпопуляции CD3+, CD4+, CD8+ лимфоцитов) проявляют более выраженную тенденцию к нормализации данных параметров в группе № 4 - ВИЧ-инфицированных находящихся на АРТ и с дегельминтизацией.

### **3.6 Влияние дегельминтизации на течение сочетанной ВИЧ-инфекции и гельминтозов (энтеробиоз, аскаридоз)**

#### **3.6.1 Влияние дегельминтизации на иммунный статус при сочетанной ВИЧ-инфекции и гельминтозе на фоне антиретровирусной терапии**

Особенности CD 4+ Т-лимфоцитов разной степени зрелости определяют роль этих клеток в патогенезе ВИЧ-инфекции. По изменению субпопуляционного состава периферических CD 4+ лимфоцитов у больных с ВИЧ-инфекцией можно судить о степени пораженности иммунной системы и делать прогнозы по эффективности ее восстановления при АРТ [100, 116]. При назначении АРТ ВИЧ-инфицированным пациентам ставится задача предотвращения дисфункции иммунной системы, то есть поддержание уровня числа CD 4+ лимфоцитов выше критического уровня - 350 кл/мкл, сведение к минимуму клинических проявлений сопутствующих и оппортунистических заболеваний и профилактику передачи ВИЧ-инфекции [99, 113, 161, 172, 222]. Для достижения этой задачи учитывается максимальное и длительное подавление размножения ВИЧ и поддержание стабильной вирусной нагрузки, что достигается эффективной АРТ.

При динамике наблюдений за эффективностью АРТ и оценки состояния иммунной системы при сочетанной ВИЧ-инфекции с гельминтозами смотрелся прежде всего такой параметр как улучшение показателей иммунной функции,

измеряемый приростом CD4+ лимфоцитов, учитывая при этом показатель вирусной нагрузки (РНК ВИЧ). В группах исследования ВИЧ-инфицированных с гельминтозами на АРТ проводилась сравнительная оценка эффективности терапии на динамическом наблюдении (группа № 3) и с антигельминтной терапией (группа № 4) на этапах исследования.

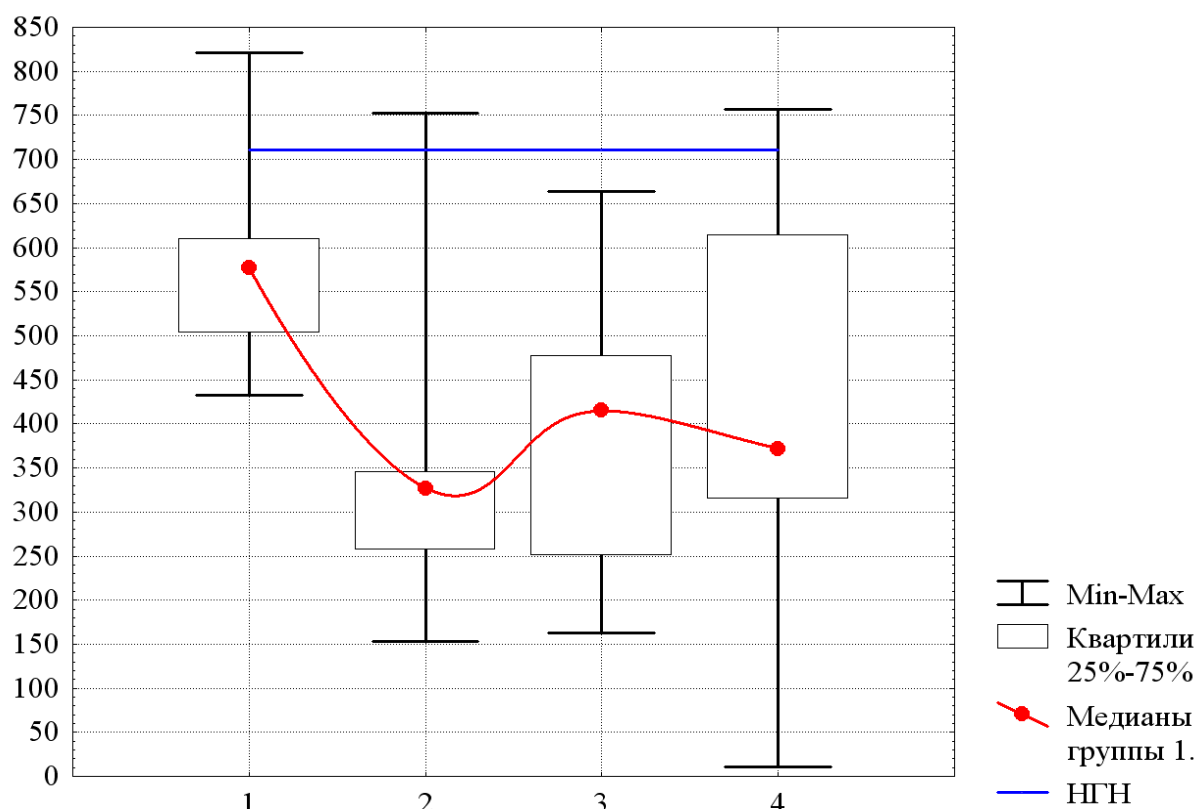


Рисунок 3.6.1.39 - Динамика изменения уровня содержания субпопуляции CD4+ лимфоцитов (кл/мкл) в группе исследования ВИЧ-инфицированных пациентов с гельминтозами (энтеробиоз, аскаридоз) на АРТ и на динамическом наблюдении на разных этапах исследования.

По оси ординат – содержание субпопуляции CD4+ лимфоцитов у ВИЧ-инфицированных пациентов (кл/мкл). По оси абсцисс – этапы наблюдения: 1 – первоначальные данные, 2– данные на момент начала лечения АРТ, 3–данные после 3 месяцев курса лечения АРТ, 4 – данные через 6 месяцев курса лечения АРТ и при динамическом наблюдении («отдаленный период наблюдения»). НГС- нижняя граница содержания CD4+ лимфоцитов, полученная на контрольной группе - 1 (пациенты без ВИЧ-инфекции с гельминтозами) и ВГН

– верхняя граница содержания CD4 + лимфоцитов, полученная на контрольной-2, «нормативной» выборке (CD4+ значения нормы).

Попарные сравнения по критерию Уилкоксона показали, что уровень содержания CD4+ клеток до манифестации ВИЧ изначально значимо ( $p < 0,006 \div < 0,0002$ ) был выше, чем на момент начала курса АРТ (2 этап) и двух последующих этапов наблюдения, что говорит об относительной стабилизации на более низком уровне. Как видно на рисунке 3.6.1.39, на всех этапах наблюдения основная масса индивидуальных значений численности субпопуляции CD4+ лимфоцитов лежит ниже нижней границы «нормативных» значений и лишь 6% индивидуальных значений оказались выше 700 кл/мкл (779+/-114 кл/мкл), хотя все прочие значения превышали критический уровень 360 кл/мкл (1 этап - до начала манифестации ВИЧ и лечения АРТ).

После начала исследований и курса АРТ (2 этап), 75% этих значений оказались в критической зоне (менее 350 кл/мл), а 12% ниже 200 кл/мл, то есть в зоне развития синдрома приобретенного иммунодефицита, что и послужило критерием начала АРТ. После третьего этапа наблюдений в критической зоне оказались 42% индивидуальных значений, а ниже 200 кл/мл - 6%, причем в «нормативной» области не оказалось ни одного значения.

Практически те же долевые соотношения имели место и на завершающем этапе наблюдений - лишь 13% значений уровня численности субпопуляции CD4+ лимфоцитов. В группе № 3 (ВИЧ-инфицированных с гельминтозами на АРТ и динамическом наблюдении) имелась явная тенденция к общему снижению уровня численности субпопуляции CD4+ лимфоцитов, причем в отдаленном периоде наблюдений после лечения АРТ прослеживается выделение в общей массе пациентов в две подгруппы : первая - с явным иммунодефицитом ( $128 \pm 48$  кл/мкл), который усугубляется присоединением гельминтозов и вторая - с нормализацией "иммунного статуса" ВИЧ-инфицированных ( $579 \pm 92$  кл/мкл).

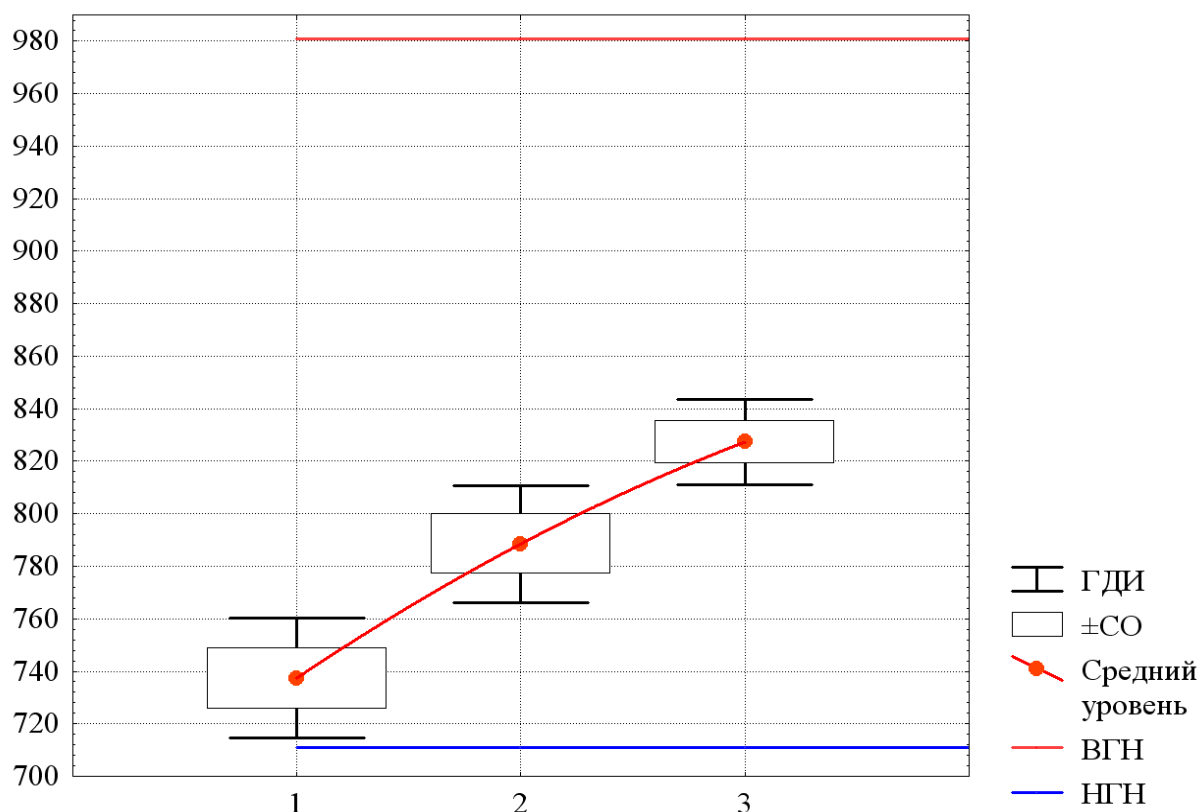


Рисунок 3.6.1.40 - Изменения уровня содержания субпопуляции CD4+ лимфоцитов (кл/мкл) в группе исследования ВИЧ-инфицированных пациентов с гельминтозами (энтеробиоз, аскаридоз) на АРТ и с дегельминтизацией на разных этапах наблюдения.

По оси абсцисс – этапы наблюдения: 1 - первоначальные данные (начальный этап лечения АРТ), 2 - лечение АРТ и начало антигельминтной терапии, 3 - через три месяца после лечения АРТ и антигельминтной терапии. По оси ординат – число субпопуляции CD4+ лимфоцитов.

НГН- нижняя граница содержания субпопуляции CD4+ лимфоцитов, полученная на контрольной 1, «нормативной» выборке (пациенты без ВИЧ с гельминтозом). ВГН - верхняя граница содержания субпопуляции CD4+ Т - лимфоцитов, полученная на контрольной 2, "нормативной" выборке (CD4+ значения нормы).

Оценка численности CD4+ лимфоцитов в группах исследования ВИЧ-инфицированных с гельминтозами (энтеробиоз, аскаридоз) была осуществлена



для трех этапов анализа – «начало лечения АРТ», «на фоне АРТ и начало антигельминтной терапии» и «через три месяца после АРТ и антигельминтной терапии».

Как видно на рисунке 3.6.1.40, последовательные изменения среднего числа субпопуляции CD4+ клеток в группе № 4 (ВИЧ-инфицированных на АРТ с гельминтозами и антигельминтной терапией) происходят в границах нормативной вариации данного параметра, причем в форме последовательного сближения со средней численностью CD4+ клеток в нормативной выборке –  $785 \pm 114$  кл/мкл. Показатели уровня субпопуляции CD4+ лимфоцитов возрастают на втором этапе - АРТ с проводимой антигельминтной терапией до среднего нормального уровня показателя CD4+ Т-клеток ( $785 \pm 114$  кл/мкл). К трем месяцам наблюдений, после завершения лечения антигельминтной терапией среднее значение численности субпопуляции CD4+ лимфоцитов данной группы ВИЧ-инфицированных достигает  $825 \pm 104$  кл/мкл, то есть практически совпадает с таковым в нормативной группе и значимо от него не отличается ( $p > 0,63$ ). Такой последовательный рост средней численности CD4+ лимфоцитов до лечения АРТ -  $318 \pm 33$  кл/мкл и с начала АРТ -  $737 \pm 108$  кл/мкл до практически нормативных значений по данным параметрического анализа оказался статистически значимым –  $F=18,2$ ,  $p < 0,0001$ . Непараметрический критерий Фридмана также подтвердил, что тенденция к росту и нормализации численности этих клеток является значимой –  $\chi^2=38,0$ ,  $p < 0,0001$  и достоверной (Рисунок 3.6.1.40).

Такой хороший последовательный рост средних значений субпопуляции CD4+ Т-лимфоцитов говорит о стойкой тенденции повышения и стабилизации клеточного звена "иммунного статуса" при АРТ и совместно проводимой дегельминтизации ВИЧ-инфицированных пациентов с гельминтозами.

Надо заметить, что в данном исследовании вирусная нагрузка у ВИЧ-инфицированных понижалась до низких показателей (менее 40 копий/л).

Следует указать, что эффект АРТ достигается не сразу, а через 3 недели и более. По данным Бобковой М.Р. [15] средняя вирусная нагрузка при АРТ

снижается на 1- 2 логарифма через 3 - 6 недель от начала лечения, сопровождаясь повышением уровня субпопуляции CD4+ Т клеток на 50 кл/мкл, после чего рост клеток замедляется до 50 -100 кл/мкл в год, что считается хорошим показателем.

Из данного анализа влияния проводимой дегельминтизации совместно с АРТ у ВИЧ-инфицированных с гельминтозами (энтеробиоз, аскаридоз), прослеживается достоверный положительный эффект на показатели "иммунного статуса" (показатель уровня субпопуляции CD4+ лимфоцитов и вирусной нагрузки) для ВИЧ-инфицированных больных.

В качестве примера приводим клинические наблюдения (Приложение).

### **3.6.2 Разработка диагностического алгоритма при сочетанной ВИЧ-инфекции с гельминтозами**

Все вопросы, связанные с диагностикой, лечением, изучением и профилактикой вторичных и сопутствующих заболеваний при ВИЧ-инфекции, постоянно обсуждаются специалистами с целью совершенствования помощи ВИЧ-инфицированным людям и профилактики распространения ВИЧ. Результатами таких обсуждений становятся выносимые рекомендации, которые включают в себя вопросы ведения пациентов, назначения схем АРТ, мониторинга эффективности лечения, отмены и замены препаратов и другие вопросы. Лекарственная терапия ВИЧ-инфекции включает базисную терапию ВИЧ-инфицированных и терапию вторичных и оппортунистических заболеваний, изложенную в законодательном документе Минздрава РФ "Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при болезни, вызванной вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ-инфекцией): приказ №1511н от 24.12.2012, приложение 2753 от 13.03.2013 г и новая редакция от 15.03.2019 г." [85]. Здесь же определены критерии для исследования вторичных и сопутствующих заболеваний при ВИЧ-инфекции. По мере исследований в данной области, список проводимых диагностических обследований у ВИЧ -

инфицированных постоянно пополняется. Для успеха снижения смертности и тяжести течения ВИЧ-инфекции необходимо применение высокоэффективной антиретровирусной терапии. При ВИЧ-инфекции АРТ восстанавливает функцию иммунной системы, снижает риск оппортунистических заболеваний, подавляя вирусную репликацию, но чаще всего не приводит к устранению клинических проявлений заболевания. В каждом отдельном случае причиной неуспеха АРТ оказывается совокупность факторов, как со стороны ВИЧ, так и со стороны ВИЧ-инфицированного больного. Одним из таких факторов является аллергические проявления, когда приходится прерывать схему лечения и подбирать новую, что зачастую бывает проблематично в силу различных факторов. Аллергические проявления у ВИЧ-инфицированных, по данным многочисленных исследований [7, 50, 65] возникают вследствие непереносимости АРТ, так и присоединения инфекционных и паразитарных агентов.

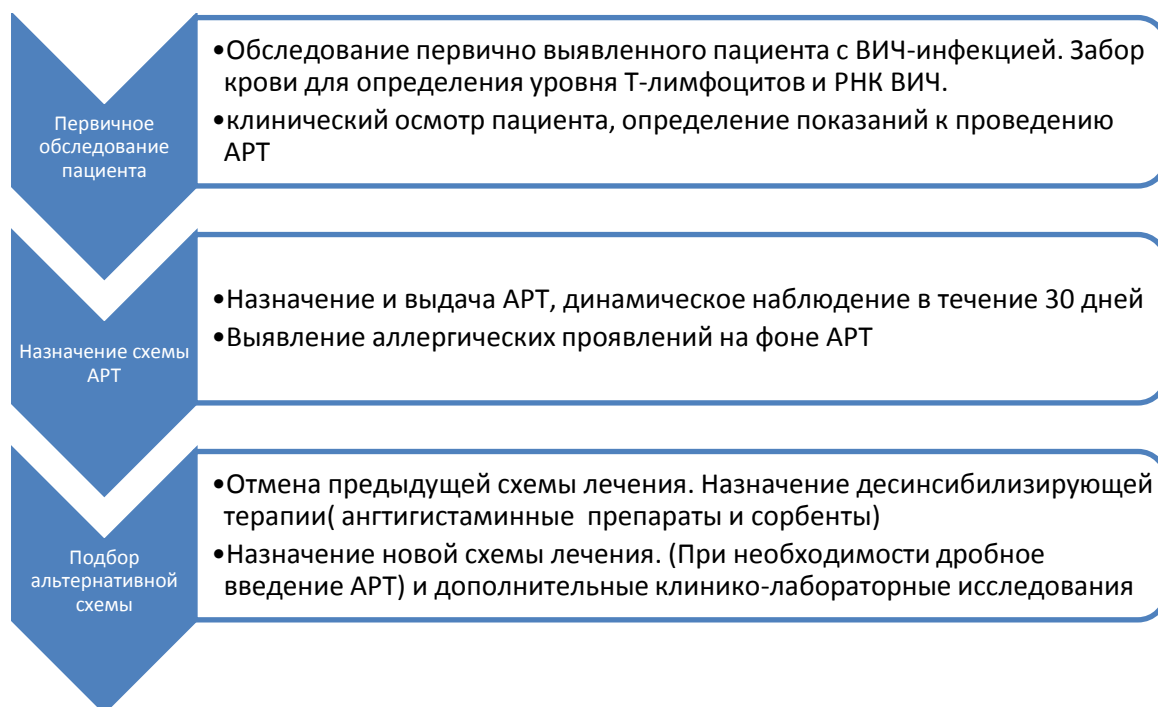


Рисунок 3.6.2.41 Последовательность ведения пациента с ВИЧ инфекцией и с назначенной схемой АРТ в повседневной клинической практике.

В клинической практике врачи не всегда занимаются анализом аллергических проявлений у ВИЧ-пациентов и часто отменяют первоначальную схему АРТ, а до назначения больным новой схемы проходит время, в течении которого может произойти снижение числа CD4+ Т-лимфоцитов и ухудшение состояния пациента. (Рисунок 3.6.2.41) В связи с этим был создан диагностический алгоритм обследования ВИЧ-инфицированных пациентов для дифференцирования гельминтозов и возможных аллергических проявлений оппортунистических и сопутствующих заболеваний при ВИЧ-инфекции. (Рисунок 3.6.2.42)

Диагностический алгоритм на гельминтозы у ВИЧ-инфицированного пациента укладывается в следующую схему:

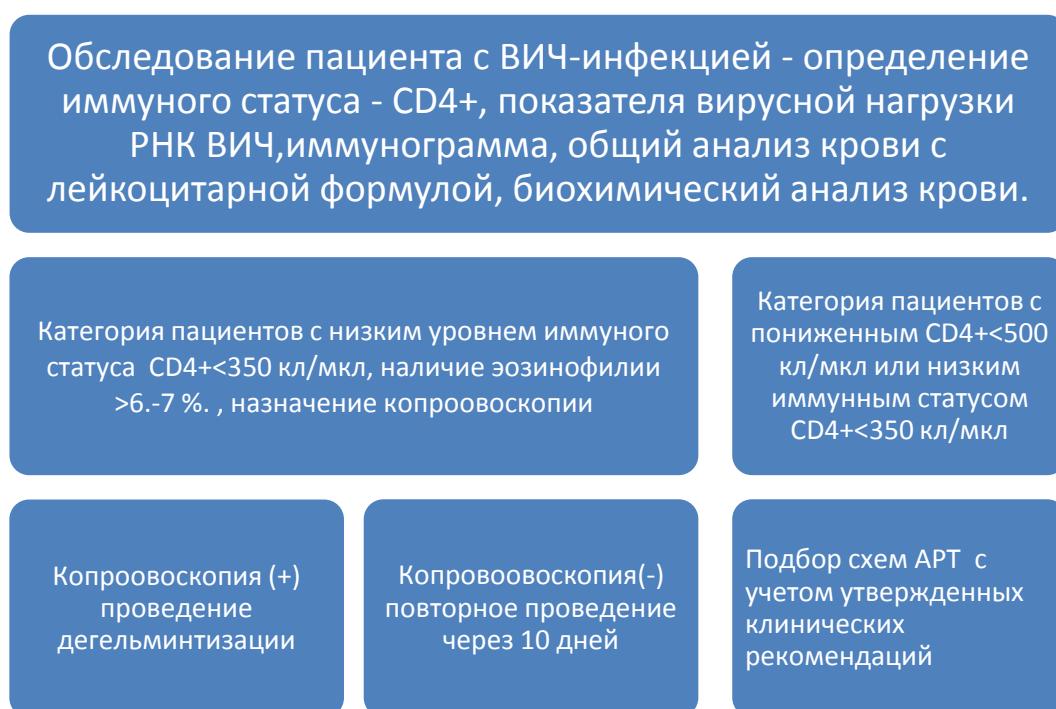


Рисунок 3.6.2.42 - Диагностический алгоритм исследования на гельминтозы у ВИЧ-инфицированных пациентов, разработанный на основании данных проведенного исследования.

Алгоритм диагностики гельминтозов у ВИЧ-инфицированных пациентов включал следующие этапы:

1. Клиническое обследование. Выделение пациентов с аллергическими проявлениями и клиникой гельминтозов.

2. Первичное обследование (ОАК, БХ анализ крови, иммунограмма (показатели уровня субпопуляции CD3+, CD4+, CD8+ Т клеток), вирусная нагрузка РНК ВИЧ). Выделение пациентов с низким уровнем CD4+ лимфоцитов и наличием повышенного уровня IgE и эозинофилией в крови при клинике аллергозов.

3. Анализ копроовоскопии пациентов с подозрениями на гельминтозы, ПЦР.

4. При лабораторно подтвержденном гельминтозе - назначение противогельминтной терапии по схеме: Альбендазол 400 мг 1 раз в сутки за 1 час до еды, курс 3-5 дней. При неясном или отрицательном ответе, но при сохранении клинических проявлений гельминтоза - повторение копроовоскопии через 10 дней, для уточнения ПЦР, УЗИ. При отрицательном - подбор схемы АРТ.

5. Динамика наблюдений за показателями иммунного статуса (субпопуляции CD3+, CD4+, CD8+ лимфоцитов) и количеством эозинофилов в крови в течении 6 месяцев.

Основным компонентом лечения пациентов с ВИЧ-инфекцией является антиретровирусная терапия (АРТ), с помощью которой удастся остановить прогрессирование болезни, перехода ВИЧ-инфекции в тяжелые стадии и СПИД, предотвратить развитие вторичных заболеваний и добиться их регресса. Превентивная терапия вторичных и сопутствующих заболеваний, таких как гельминтозы, является неотъемлемой частью лечения больных ВИЧ-инфекцией и она может назначаться как по иммунологическим, так и по эпидемиологическим показаниям [100]. По иммунологическим показаниям химиотерапию большинства вторичных и сопутствующих заболеваний назначают при показаниях уровня субпопуляции CD4+ лимфоцитов менее 200 кл/мкл. По эпидемическим - при обязательном обследовании лиц на наличие

ВИЧ-инфекции, обусловленное эпидситуацией для определенных групп населения или по отдельным случаям ВИЧ-инфицированных пациентов.

Антигельминтная терапия является простой и экономически выгодной и дает при этом быстрый положительный эффект и минимум побочных действий. Наши исследования подтверждают эффективность дегельминтизации в условиях течения ВИЧ-инфекции и особенно при совместном лечении с АРТ.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ситуация с распространением ВИЧ-инфекции, к сожалению, с каждым годом только ухудшается. Сегодня ее можно характеризовать как состояние концентрированной эпидемии. Но применение высокоактивной антиретровирусной терапии (АРТ) позволило в течение короткого времени превратить ВИЧ-инфекцию из смертельного заболевания в управляемую инфекцию, значительно увеличить продолжительность жизни таких пациентов и приблизить ее качество к нормальному. В последние годы все чаще поднимается задача об устранении тяжелых проявлений сопутствующих и оппортунистических заболеваний при ВИЧ-инфекции, которые по статистике быстрее приводят к СПИДу и смертности от их последствий (Папуашвили М.Н., 2002; Сирица А.В. и соавт., 2017; Латыпов А.Б. и соавт., 2018; Розенберг В.Я. и соавт., 2018).

Работы некоторых авторов - Ndungu T. (2010), Luft B.J. и соавт. (2011), Modjarrad K. (2015), Furch B.D. и соавт.(2020), Шкарин В.В. и соавт. (2017), Морозова Е.А. и соавт. (2018) посвящены влиянию гельминтозов на ВИЧ-инфекцию. Эта проблема широко рассматривается в современной медицине. В России каждый год только официально регистрируется около 2 млн. инвазивных. Проблема усугубляется и часто неспецифическим течением паразитарных болезней, в частности гельминтозов, когда их симптомы очень схожи с проявлениями, характерными для большинства других заболеваний (Мочалова А.А., 2014; Давыдова И.В., 2017). Особенно это характерно для ВИЧ-инфицированных, у которых вследствие сниженного иммунитета клиника гельминтозов приобретает стертый или наоборот гипертрофический характер (Азовцева О.В. и соавт., 2019; Modjarrad K., 2015; Chapira M., 2017). В этих случаях подозрение на паразитарную инфекцию возникает в последнюю очередь.

В данном исследовании мы рассматривали влияние гельминтозов - энтеробиоза и аскаридоза на некоторые показатели иммунитета при сочетанном

течении с ВИЧ-инфекцией. Объектом исследования стали ВИЧ-инфицированные пациенты разных возрастных групп с диагнозом: В-20 субклиническая стадия III ВИЧ-инфекции без сопутствующих заболеваний (туберкулез, вирусные гепатиты, ЦМВ), находящиеся на АРТ и без нее, состоящие на учете в РЦПБ со СПИДом и ИЗ РБ в течение одного года с выявленными клиническими признаками наличия глистных инвазий, подтвержденных лабораторными методами. Субклиническая стадия ВИЧ-инфекции была выбрана, как медленно прогрессирующая стадия иммунодефицита, без первичных проявлений ВИЧ и присоединений вторичных инфекций, когда еще сохранены компенсаторные механизмы иммунного ответа.

Из 987 обследованных ВИЧ - инфицированных на предмет гельминтозов были отобраны 200 человек с 3 стадией ВИЧ-инфекции с лабораторно подтвержденными гельминтозами - энтеробиоз, аскаридоз в кишечной стадии и сформированы 4 группы исследования с ВИЧ-инфекцией и гельминтозами, получающие АРТ и без нее по 50 человек в каждой группе. Сформированы две контрольные группы: группа - 1 - 30 пациентов без ВИЧ-инфекции с гельминтозами, группа - 2 - 29 человек ВИЧ-инфицированные пациенты без АРТ и гельминтозов.

Таким образом, в группах исследования ВИЧ-инфицированных пациентов были выделены следующие нематоды - острицы (*Enterobius ver.*) (энтеробиоз) - 53,3% и аскариды (*Ascaris Lumbricoides*) (аскаридоз) - 46,5%, ( $p > 0,26$  и  $p > 0,42$ ), что в среднем совпадает с данными среди обследованных на гельминтозы по Российской Федерации в различных регионах за 2018- 2019 год - энтеробиоз - 60% -70%, аскаридоз - 28,8% - 57,9%, в Республике Башкортостан за 2018 год средние показатели заболеваемости составили по энтеробиозу - 62%- 68%, по аскаридозу 28% - 39% (Давыдова И.В., 2017; Степанова Т.Ф. и соавт., 2017).

Проведенные нами исследования по распространенности гельминтозов в группах исследования ВИЧ-инфицированного контингента подтверждаются



данными статистических исследований по заболеваемости паразитарными инвазиями, где самыми распространенными гельминтозами и типичными для умеренных широт Российской Федерации являются аскаридоз и энтеробиоз (Думбадзе О.С. и соавт., 2017; Сергиев В.П., 2017, Отчеты МЗ РБ 2017-2019 гг).

При изучении клинических особенностей течения гельминтозов (энтеробиоза и аскаридоза) в кишечной стадии у ВИЧ-инфицированных, клинические проявления были схожи с проявлениями данных гельминтозов, но с более ярко выраженными аллергическими проявлениями - аллергический дерматит, кожный зуд (Ахметжанова З.И., 2009; Симонов Р.О. и соавт., 2018; Азовцева О.В. и соавт., 2019).

Наблюдался большой полиморфизм синдромов у ВИЧ-инфицированных с гельминтозами (энтеробиоз, аскаридоз) - астено-вегетативный (100%), интоксикационный (100%), диспепсический (100%), болевой-абдоминальный (93%), токсико-аллергический (54,5%), зуд в перианальной области (53,5%), эозинофилия (88%).

Астено-вегетативный синдром был существенно и значимо чаще ( $p < 0,002$ ) в 1,2 раза у пациентов с ВИЧ-инфекцией и гельминтозами, чем в контрольной группе № 6 у пациентов без ВИЧ с гельминтозами и также чаще ( $p < 0,03$ ) в группе № 5 (ВИЧ-инфицированные без гельминтозов). Интоксикационный синдром наблюдался у всех ВИЧ-инфицированных пациентов в группах исследования и был в 2,2 раза значимо чаще ( $p < 0,0001$ ), чем в контроле № 6 и в 7,6 раза чаще, чем в группе № 5 ( $p < 0,001$ ). Диспепсический синдром проявлялся значимо чаще ( $p < 0,006$ ) в 1,4 раза в группах исследования у ВИЧ-инфицированных пациентов, чем в контрольной группе № 6 и значительно чаще ( $p < 0,003$ ) в группе № 5 ВИЧ-инфицированных. Болевой- абдоминальный синдром наблюдался в 93% случаев в группах исследования, что достоверно чаще ( $p < 0,003$ ) в 1,3 раза, чем в контроле № 6 и существенно чаще ( $p < 0,003$ ) в 9,3 раза, чем в группе № 5. Токсико-аллергический синдром был у 54,5% основных групп исследования и встречался достоверно чаще ( $p < 0,007$ ) в 1,4 раза в них, чем в контрольной

группе № 6 и чаще ( $p < 0,003$ ) в 2,7 раз, чем в группе № 5 Зуд в перианальной области наблюдался в 53,5% случаев в группах исследования и только у пациентов с энтеробиозом, причем в основных группах эти различия были незначительны (в 0,9 - 1 раз) и незначимы, ( $p > 0,41$ ), чем в контрольной № 6. Эозинофилия разной степени в группах исследования ВИЧ-инфицированных пациентов с гельминтозами присутствовала в 88% случаев и встречалась в них достоверно чаще ( $p < 0,03$ ) в 1,9 раз, чем в контроле № 6 и значимо чаще ( $p < 0,03$ ) в 2,8 раз, чем в группе № 5 ВИЧ-инфицированных без гельминтов.

Анализ проведенных исследований особенностей клинических проявлений гельминтозов (энтеробиоза и аскаридоза) у ВИЧ-инфицированных пациентов в субклинической стадии III показал, что проявления расстройства деятельности ЖКТ в виде диспепсического (100%), болевого-абдоминального (93%), а также интоксикационного (100%) синдромов отражает типичную клиническую картину течения энтеробиоза и аскаридоза в кишечной форме. Температурная реакция всегда присутствовала в клинике аскаридоза и энтеробиоза в группе ВИЧ-инфицированных с гельминтами (92,4% и 85,7%), что в 3 раза выше при аскаридозе ( $p < 0,01$ ) и в 4,6 раз выше при энтеробиозе ( $p < 0,001$ ) по сравнению с контрольной группой № 6 - пациентов без ВИЧ-инфекции с гельминтозами, что показывает негативное влияние ВИЧ.

В нашей работе был проведен статистический анализ частоты встречаемости клинических синдромов в группах исследования ВИЧ-инфицированных с гельминтозами (энтеробиоз и аскаридоз) в подгруппах по нозологиям и контрольной группы № 6 в тех же подгруппах:

Астено-вегетативный, диспепсический и интоксикационный синдромы в группе № 1 - ВИЧ-инфицированных без АРТ с гельминтозами на динамическом наблюдении встречались у всех пациентов в 100% случаев безотносительно к нозологии и носили сочетанный характер. Кроме того, при аскаридозе сочетанным с этими тремя синдромами и преобладающим являлся токсико-аллергический, а при энтеробиозе - зуд в перианальной области.

При сравнении частоты возникновения синдромов в разных группах при одной и той же нозологии было показано, что при энтеробиозе во всех четырех основных группах астено-вегетативный синдром проявлялся у всех или практически у всех (92% ÷ 100%) ВИЧ-инфицированных пациентов с гельминтозами и многократно чаще, чем в контрольной группе. Частота возникновения токсико-аллергического синдрома во всех четырех группах варьировала в пределах от 8% до 27% и значимо не различалась ( $p > 0,08$  ÷  $p > 0,26$ ), а в контрольной группе таких случаев не было вообще. Диспепсический синдром в первой группе с энтеробиозом возникал у всех пациентов и значимо чаще, чем в трех других основных и контрольной группах с энтеробиозом ( $p < 0,008$  ÷  $p < < 0,0001$ ). В группе № 2 и № 3 частота его возникновения оказалась практически одинаковой и в разы выше, чем в группе № 4 и в контроле, но эти различия оказались незначимыми ( $p > 0,14$  ÷  $p > 0,50$ ). Аналогичные соотношения прослеживались при частоте встречаемости болевого-абдоминального синдрома, где в группе № 1 доля таких случаев была наиболее высока и статистически значимо выше, чем в группе № 3, № 4 и в контрольной группе № 6 ( $p < 0,04$  ÷  $p < < 0,0001$ ), а в группе № 2 и № 3 выше, чем в группе № 4 и в контроле № 6 ( $p < 0,02$  ÷  $p < 0,003$ ), где между ними различие оказалось статистически незначимым ( $p > 0,52$ ). Зуд в перианальной области наблюдался у всех пациентов группы № 1 и № 3 значимо чаще, чем у пациентов группы № 2 ( $p < 0,02$ ), № 4 ( $p < 0,005$ ) и контрольной группы с энтеробиозом ( $p < 0,0008$ ). Интоксикационный синдром проявлялся у всех пациентов группы № 1 и у большинства пациентов группы № 3 (96%,  $p > 0,31$ ) и статистически значимо чаще, чем в группе № 2 и особенно значимо в группе № 4 ( $p < 0,02$  и  $p < 0,002$  соответственно) и во всех четырех основных группах с энтеробиозом значимо чаще, чем в контрольной группе. Частота проявления эозинофилии при энтеробиозе в группе № 1 и № 3 не превышала 38%, в группе № 2 и № 4 была не выше 33% и значимо не различалась ( $p > 0,36$  ÷  $p > 0,92$ ), также как в контрольной группе (37%) ( $p > 0,36$  ÷  $p > 0,92$ ).

При аскаридозе астено-вегетативный синдром, как и в подгруппах с энтеробиозом проявлялся практически у всех ВИЧ-инфицированных пациентов с гельминтозами (92% ÷ 100%), выражено в первых трех группах (№ 1, 2, 3). Однако в контрольной группе № 6 частота возникновения данного синдрома оказалась в 13 раз выше, чем в этих группах при энтеробиозе (76%) и практически совпадала с таковой в основной группе № 4. Значимо чаще ( $p < 0,02$ ), чем в контрольной группе данный синдром возникал только в основных группах № 1 и № 3 с аскаридозом. Частота возникновения токсико-аллергического синдрома при аскаридозе, в отличие от подгрупп с энтеробиозом, оказалась многократно выше в основных группах, чем в контрольной группе (92%-100% против 8%-27%) и статистически значима ( $p < 0,0007$  и  $p < 0,0001$ ). Диспепсический синдром при аскаридозе проявлялся у всех пациентов групп № 1 и № 3 и у основной массы (79% и 81%) пациентов групп № 2 и № 4, при этом данный синдром в группе № 1 и № 3 был значимо выше ( $p < 0,03$ ), чем в группе № 2 и № 4 и во всех основных группах с аскаридозом выше, чем в контрольной группе ( $p < 0,03$  и  $p < 0,006$ ). Болевой-абдоминальный синдром во всех основных группах напротив встречался значительно реже, чем при энтеробиозе – 50% ÷ 65% против 69% ÷ 93%, причем различия оказались статистически значимыми ( $p < 0,01$  и  $p < 0,03$ ), а различие первых трех групп, кроме группы № 4, с контрольной группой оказались незначимыми ( $p < 0,09$  ÷ 0,79). Зуд в перианальной области встречался только в подгруппах с энтеробиозом как в основных, так и в контрольной группах. Соотношение частоты проявления интоксикационного синдрома в подгруппах с аскаридозом было схоже в подгруппах с энтеробиозом – в основных группах было значимо выше ( $p < 0,02$  ÷  $p < 0,0003$ ), чем в контрольной группе № 6, при отсутствии значимых различий между основными группами ( $p > 0,06$  ÷ 0,34). Эозинофилия по всем группам с аскаридозом проявлялась в 50% случаев, наиболее сильно в группе № 1 и в пределах 32-39% в группе № 2 и № 3, 29% - в группе № 4, значимых различий между основными группами № 2, №

3 и № 4 не наблюдалось ( $p > 0,30 \div p > 0,46$ ), так и между группой № 1 и контролем № 6 ( $p > 0,28 \div 0,85$ ).

Возникновение аллергических проявлений у ВИЧ-инфицированных с гельминтозами (энтеробиоз, аскаридоз) зависело от нозологии и происходило достоверно чаще при аскаридозе, прежде всего в связи с течением гельминтозов, выступающих как паразитарные аллергены и усугубляющих развитие ВИЧ-инфекции. В частности нужно отметить, что у части пациентов (23,3%) наблюдалась лекарственная аллергия, в том числе на препараты антиретровирусной терапии (Канестри В.Г. и соавт., 2017; Тюльпанова Д.А. и соавт., 2017). В целом рост числа острых аллергозов и прогрессирование аллергических проявлений у ВИЧ-инфицированных наблюдался при присоединении глистных инвазий.

По исследованиям Weiss S.T. с соавт. (2009), Zaykov S.V. (2009), Zheng T. с соавт. (2015) в острой фазе гельминтозов в развитии аллергической реакции имеет значение степень антигенной близости паразита и хозяина, а при ВИЧ-инфекции при иммунодефиците зараженность гельминтозами усугубляет аллергический фон данных пациентов (Тюльпанова Д.А. и соавт., 2017; Wordemann M. и соавт., 2008).

Из 109 (54,5%) ВИЧ-инфицированных пациентов с гельминтозами (энтеробиоз, аскаридоз) и аллергическими проявлениями, аллергический дерматит наблюдался 76,2% в виде эритемы у 22,1%, в виде крапивницы - у 54,1%, кожный зуд отслеживался у 22%, а аллергический ринит - в 1,8%, но отсутствовал в контроле. Данные сравнительного анализа проявлений аллергии при гельминтозах (энтеробиоз, аскаридоз) у ВИЧ-инфицированных показали, что аллергический дерматит наблюдался в 2,4 раза чаще ( $p < 0,005$ ) у ВИЧ-инфицированных с наличием гельминтозов, чем у ВИЧ-инфицированных без них. (76,2% против 31%) Кожный зуд встречался чаще в 1,3 раза ( $p < 0,001$ ) у ВИЧ-инфицированных с гельминтами, чем у группы только с ВИЧ-инфекцией (22% против 17,2%).

Как было показано ранее, частота возникновения аллергических проявлений у ВИЧ-инфицированных пациентов при аскаридозе оказалась многократно выше, в отличие от случаев с энтеробиозом. Токсико-аллергический синдром наблюдался у всех пациентов с аскаридозом (92 - 100%) и в 5 раз реже (18,5%) при энтеробиозе, почти в 3 раза реже (38%,  $p < 0,0002$ ) в контрольной группе № 6 при аскаридозе и ни разу не встречался при энтеробиозе.

Характерным у пациентов с сочетанной ВИЧ-инфекцией и аскаридозом был токсико-аллергический синдром - кожный зуд и аллергический дерматит в виде экзантем, крапивницы. Аллергический дерматит в группах исследования ВИЧ-инфицированных с аскаридозом наблюдался у 63,5%, что проявлялось значительно чаще ( $p < 0,0002$ ) в 6,3 раза, чем в контрольной группе № 6 (10%). Кожный зуд в группах исследования с аскаридозом был у 36,5% и наблюдался также чаще ( $p < 0,03$ ) в 1,3 раза, чем в контроле (28%).

Возникновение аллергических проявлений у ВИЧ-инфицированных с гельминтозами, преимущественно при аскаридозе происходило достоверно чаще, как в связи с ВИЧ-инфекцией, так и с течением гельминтозов, где гельминты выступают как паразитарные аллергены.

В литературе имеются данные об угнетении иммунной системы рядом гельминтов (аскариды, токсокара, острицы, стронгилоиды), проявлении эозинофилии при инвазии этими гельминтами и их роли в усилении проявлений атопии (Мочалова А.А. и соавт., 2014; Гришина А.Е., 2016; Vodnja E.L., 2007), что крайне негативно отражается на течении ВИЧ-инфекции, где состояние иммунитета играет ключевую роль.

В наших исследованиях представлялось важным изучение диагностической значимости эозинофилии у ВИЧ-инфицированных с гельминтозами (энтеробиоз, аскаридоз) в кишечной стадии. Роль эозинофилии при паразитарных инвазиях в ряде исследований оценивается как диагностический фактор - Zaykov S.V. (2009), Эльканова А.Б. и соавт. (2010), Черникова Е.А. и соавт. (2016), Сергиев В.П. (2017), где ведущая роль

отводится антителозависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности. Механизм эозинофилии связан с хемотоксическим фактором, выделяемым паразитами. Инвазия гельминтами (аскаридоз, энтеробиоз и другие), особенно в кишечной форме, вызывает эозинофилию до 12-15% и более в относительных количествах (Виноградова Е.Ю. и соавт. (1993), Кнаус А.А. (2010), Гаврилова Е.П. и соавт. (2016)) и от 500-5000 эо/мкл в абсолютных значениях (Эльканова А.Б. и соавт. (2010)).

В группах исследования у ВИЧ-инфицированных пациентов с гельминтозами (аскаридоз, энтеробиоз) у 176 человек (88%) в анализах крови наблюдалась эозинофилия разной клинической степени.

При скрининговом анализе показателя численности эозинофилов в группах исследования ВИЧ-инфицированных пациентов с гельминтозами в зависимости от нозологии было показано, что численность эозинофилов во всех группах исследования и нозологических подгруппах (энтеробиоз, аскаридоз), а также на всех этапах наблюдения менялась в очень узком диапазоне. Сравнение с контролем было отдельно для каждой нозологической подгруппы.

Результаты исследования показывают, что численность эозинофилов в группах ВИЧ-инфицированных пациентов с гельминтозами в зависимости от нозологии - энтеробиоз, аскаридоз имела аналогичный характер в подгруппах и различалась в группах исследования и на этапах наблюдения.

При сравнении характера последовательных изменений численности эозинофилов во всех четырех основных группах было показано, что при энтеробиозе на этапе первичного обследования уровни численности эозинофилов достаточно близки, значимо не различаясь в группе № 1 и № 3 ( $p > 0,70$ ), и в группе № 2 и № 4 (с дегельминтизацией) ( $p > 0,60$ ). В последующие этапы наблюдения в группе № 2 и № 4 численность эозинофилов прогрессивно снижается и на 60-й день значимо не различается ( $p > 0,27$ ), но становится кратно ниже, чем в группе № 1 и № 3, где никаких радикальных изменений числа эозинофилов не происходит ( $p > 0,17 \div > 0,85$ ). Лишь на последнем этапе

наблюдения численность эозинофилов группы № 3 становится значимо ниже, чем в группе № 1 ( $p < 0,0001$ ).

Аналогичная картина наблюдалась в подгруппах с аскаридозом, где при первичном обследовании численность эозинофилов в группе № 2 и № 4 (с дегельминтизацией) практически совпадала ( $p > 0,98$ ), а в последующие сроки последовательно снижалась. Несмотря на некоторые малосущественные различия на последующих этапах наблюдения уровни численности эозинофилов в группе № 1 и № 3 практически совпадали и значимо не различались ( $p > 0,64$  и  $p > 0,56$  соответственно). В группе № 1 и № 3 в подгруппах с энтеробиозом и аскаридозом исходная численность эозинофилов также значимо не различалась, но в последующие этапы наблюдения в группе № 3 она всегда значимо была ниже ( $p < 0,05 \div \ll 0,0001$ ), чем группе № 1.

В сравнительном анализе эозинофильных показателей в гемограмме в группах исследования ВИЧ-инфицированных пациентов с гельминтозами и аллергиями было показано, что эозинофилия аллергического генеза (без гельминтов № 5) была менее выражена (31 % случаев эозинофилии), чем паразитарного (93 %). Сравнение показателей эозинофилии в контрольной группе № 6 пациентов без ВИЧ - инфекции с гельминтозами (аскаридоз, энтеробиоз) (11%) и в исследуемой группе ВИЧ-инфицированных без АРТ с гельминтозами (93% и 55%) наглядно демонстрирует достоверно повышенные показатели эозинофилии при сочетанной ВИЧ-инфекции с гельминтозами ( $p < 0,001$ ), что соответствует классификации гиперэозинофилии (Эльканова А.Б. и соавт., 2010).

Известно, что при гуморальном иммунном ответе организм освобождается от чужеродных веществ и внеклеточно паразитирующих микроорганизмов (бактерий, вирусов, паразитов), которые доступны действию специфических антител. Количественное содержание иммуноглобулинов (IgA, IgG, IgM) является основным показателем гуморального иммунного ответа и необходимо для полноценной оценки функционирования иммунной системы и



нарушений ее работы в условиях сочетанной ВИЧ-инфекции и гельминтозов (Блинова Д.Д., 2017, Шкодин И.В. и соавт., 2018).

При анализе количественного содержания иммуноглобулинов класса IgM, IgG, IgA на этапах наблюдения в группах исследования ВИЧ-инфицированных пациентов с гельминтозами в подгруппах с энтеробиозом и аскаридозом и в контрольной группе № 6 с аналогичными подгруппами было показано, что уровень иммуноглобулинов зависел от этапов наблюдения и был статистически значимым во всех группах с аскаридозом ( $p < 0,001$  во всех группах) и в группах № 2 и № 4 с энтеробиозом ( $p < 0,001$  соответственно), а в группах № 1, № 3, № 6 с энтеробиозом - не зависел от этапов наблюдения ( $p > 0,35$ ). В подгруппах с энтеробиозом и аскаридозом различий в уровне и характере последовательных изменений содержания IgM, IgG, IgA не прослеживалось., влияние фактора нозологии оказалось статистически незначимым ( $F=0,42$ ,  $p > 0,58$ ,  $F=0,27$ ,  $p > 0,13$ ,  $F=0,32$ ,  $p > 0,68$  соответственно). В группе № 2 и № 4 (с дегельминтизацией) в подгруппах с энтеробиозом наблюдалась статистически значимое повышение среднего уровня содержания IgM и IgG через 30 дней этапа наблюдений ( $p < 0,005$  и  $p < 0,001$  - № 2,  $p < 0,001$  и  $p < 0,001$  - № 4), во всех четырех группах исследования в подгруппе с аскаридозом по всем этапам наблюдения показатели среднего уровня содержания иммуноглобулина IgG имели значимо выраженное повышение ( $p < 0,001$ ), особенно показательно в группах № 1 и № 3 (без дегельминтизации) ( $p < 0,001$ - № 1 и № 3).

При исследовании концентрации иммуноглобулинов класса IgA, IgM, IgG и IgE) у ВИЧ-инфицированных без АРТ с гельминтозами и ВИЧ-инфицированных без АРТ с проявлениями аллергических реакций, было показано, что концентрация IgA уменьшалась с развитием клиники гельминтозов при сочетанной ВИЧ-инфекции. Концентрация IgM, IgG, IgE в данном исследовании существенно повышалась при сочетании гельминтозов с ВИЧ-инфекцией и присутствовала IgE - гипериммуноглобулинемия, что в данных условиях является вполне закономерным при остром периоде или

обострении хронического течения паразитарной инвазии (Зайков С.В., 2009; Залялиева М.В., 2015; Блинова Д.Д., 2017).

Изложенный материал иллюстрирует, как при сочетанном течении ВИЧ-инфекции с гельминтозами (энтеробиозом и аскаридозом) в кишечной стадии, организм вырабатывает универсальную защиту иммунной системы, которая проявляется гипериммуноглобулинемией во всех группах исследования ВИЧ-инфицированных с гельминтозами. Этот признак позволяет в сочетании с другими факторами и синдромами осуществлять более раннюю диагностику гельминтозов у ВИЧ-инфицированного контингента больных.

При рассмотрении числа эозинофилов и уровня содержания иммуноглобулина Е (IgE) в группах исследования, следует отметить, что на всех этапах наблюдения доля случаев, когда количество эозинофилов превышало верхнюю границу нормы, то есть наблюдалась гиперэозинофилия, составляло 93% в группе № 1- ВИЧ-инфицированных без АРТ с гельминтозами на динамическом наблюдении и 87% в группе № 2 ВИЧ-инфицированных пациентов без АРТ с гельминтозами и дегельминтизацией. На всех этапах наблюдения в контрольной группе (№ 6) пациенты без ВИЧ-инфекции с гельминтозами, доля случаев, когда количество эозинофилов превышало верхнюю границу нормы, составляло всего 11%.

Значимые последовательные изменения в исследуемых группах ВИЧ-инфицированных с гельминтозами и дегельминтизацией с АРТ и без нее (группы № 4 и № 3) прослеживались и в численности эозинофилов и в уровне содержания IgE на этапах наблюдения ( $\chi^2=94,3$ ,  $p \ll 0,0001$ ). Средняя численность эозинофилов после дегельминтизации в этих группах последовательно снижалась по этапам наблюдения, достигая полной нормализация этого параметра, что особенно наглядно происходило в группе № 4. Уровень содержания IgE на этапах наблюдения, который четко зависел от каждого этапа ( $F=403$ ,  $p \ll 0,0001$ ,  $\chi^2=30,0$ ,  $p \ll 0,0001$ ), после дегельминтизации резко снижался до минимальных значений и более значимо в группе № 4 ( $87,8 \pm 24,3$  МЕ/мл).

Показатель субпопуляции CD4+ Т-лимфоцитов наиболее важен при определении степени нарушения иммунитета у ВИЧ-инфицированных больных. Поэтому именно этот показатель был рассмотрен в двухфакторном дисперсионном анализе в группах исследования ВИЧ-инфицированных пациентов с гельминтозами в зависимости от нозологии - энтеробиоз и аскаридоз.

Результаты данного скрининг-анализа показали, что в контрольной группе № 6 (пациенты с гельминтами без ВИЧ) наиболее сильное влияние на параметр численности CD4+ клеток оказывает фактор «этапы наблюдения» ( $\eta^2=80\%$ ,  $F=26,3$ ,  $p \ll 0,0001$ ), но также наблюдается существенная зависимость от принадлежности пациентов к подгруппе с энтеробиозом или аскаридозом ( $\eta^2=12\%$ ,  $F=15,6$ ,  $p \ll 0,0001$ ).

В контрольной группе № 6 на начальном этапе значения средней численности CD4+лимфоцитов в подгруппе с энтеробиозом и аскаридозом практически совпадают и значимо не различаются ( $p > 0,92$ ), в течение следующих трех месяцев уровень CD4+ клеток в этих подгруппах снижается, причем при аскаридозе более интенсивно ( $p < 0,0003$ ), но на последующих этапах вновь возрастает и сближается до незначимых различий ( $p > 0,17$ ).

Исследования данного скрининг - анализа показывают, что в подгруппах с нозологиями - энтеробиозом и аскаридозом различия в уровне и характере последовательных изменений численности CD4+ Т лимфоцитов в группах исследования (№ 1, № 2, № 3) незначительны ( $F=0,4$ ,  $p > 0,80$ ), данные группы можно рассматривать как одну совокупность, усреднив данные подгрупп по всем этапам анализа и объединив их как "фактор риска" у ВИЧ-инфицированных пациентов. Отличия характера в динамике изменений числа CD4+ клеток наблюдаются в группе № 4 - ВИЧ-инфицированных с гельминтозами на АРТ и дегельминтизации. Здесь в подгруппах с энтеробиозом и аскаридозом хотя первоначальные средние значения практически одинаковы, к трем месяцам наблюдений численность CD4+ клеток резко возрастает в подгруппах с энтеробиозом и аскаридозом и выше чем в контрольной группе №

6 ( $p < 0,005$  и  $p < 0,002$  соответственно). К шести месяцам значения численности CD4+ клеток в группе № 4 в подгруппах по нозологиям совпадают и значимо не различаются, но к году наблюдений в 3 раза возрастают по сравнению с первоначальными в подгруппе с энтеробиозом и в 2 раза в подгруппе с аскаридозом за счет АРТ и дегельминтизации.

Комплексное сравнение численности CD4+ Т-лимфоцитов в группах исследования по нозологиям - энтеробиоз, аскаридоз, показало, что динамика изменений числа CD4+ клеток в группе № 1 и № 4 во всех подгруппах имеет зеркальный характер – последовательное снижение в группе № 1 и последовательный рост в группе № 4. В группах № 2 и № 3 в подгруппах с энтеробиозом и аскаридозом наблюдается фазный характер динамики изменения числа CD4+ клеток, где в группе № 3 их значения с трех месяцев наблюдений становятся выше, чем в контрольной группе № 6, а в группе № 2 через год число CD4+ клеток фактически совпадает с таковым в контрольной группе. То есть, характер зависимости численности CD4+ клеток по нозологиям в подгруппах ВИЧ-инфицированных пациентов с энтеробиозом или аскаридозом был практически идентичен.

Разнообразие функций Т-лимфоцитов обусловлено наличием в них субпопуляций Т-хелперов, Т-киллеров и Т-супрессоров. Субпопуляции Т-лимфоцитов, их стадии дифференцирования, степень зрелости, функциональность определяют при помощи специальных кластеров дифференцировки, где наиболее значимыми являются клетки CD3+, CD4+, CD8+ (Беляков Н.А. и соавт., 2018; Покровский В.В., 2018). CD3+ является маркером функционирования лимфоцитов, CD8+- маркер цитотоксических клеток, CD4+ является маркером Т-хелперов и рецептором к ВИЧ (Бобкова М.Р., 2014; Яковлев А.А. и соавт., 2015; Claiborne, D.T. et al., 2015; Walson J. et al., 2015). Показатели иммунограммы - Т-клеточного звена (показатели субпопуляции CD3+, CD4+, CD8+ лимфоцитов), а в особенности субпопуляции CD4+ клеток являются важным параметром в мониторинге ВИЧ-инфекции, позволяющим оценивать состояние иммунной системы, определять сроки

профилактики оппортунистических и сопутствующих инфекций, определять начало АРТ и оценивать ее эффективность (Покровский В.В. и соавт., 2007, 2015; Юрко Е.В., 2014; Куимова У.А. и соавт., 2017).

Для оценки состояния Т-клеточного звена иммунитета (CD3+, CD4+ и CD8+ и их соотношения) было проведено исследование в группах ВИЧ-инфицированных пациентов с гельминтозами на пяти этапах наблюдения.

В группе № 1 (ВИЧ-инфицированные с гельминтозами без АРТ на динамическом наблюдении) и контрольной группе № 5 (ВИЧ-инфицированные) на этапе первичного обследования средняя численность субпопуляции CD3+ лимфоцитов находилась в диапазоне нормальных значений (946 кл/мкл), что характеризует наличие компенсаторных механизмов в пуле Т-клеток при сочетанной ВИЧ-инфекции с гельминтозами. Причем в течение месяца после начала обследования численность субпопуляции CD3+ клеток в этой группе возрастала, но в последующие сроки снижалась до исходного уровня, но оставаясь практически в границах нормальных значений. Прослеживалась тенденция к последовательному неуклонному падению уровня соотношения CD3+/CD4+ лимфоцитов в течении года ниже области нормальных значений.. В этой группе наблюдалось резкое падение численности как субпопуляции CD4+ лимфоцитов, так и субпопуляции CD8+ лимфоцитов, что говорит о четкой иммуносупрессии. В группе № 1 уровень соотношения CD4+/CD8+ прослеживался небольшой рост данного параметра к месяцу исследований, однако на последующих этапах это соотношение резко снижалось, выходя за нижнюю границу нормы, что показывает подавление иммунных клеток ВИЧ в сочетании с гельминтозом.

В группе № 2 (ВИЧ-инфицированных без АРТ с гельминтозами и с дегельминтизацией) численность субпопуляции CD3+ медленно увеличивалась, достигая к году почти среднего уровня, то есть была тенденция к нормализации, но к реальной нормализации числа субпопуляции CD3+ лимфоцитов не приводила даже в отдаленные сроки. В течение года уровень соотношения CD3+/CD4+ клеток существенно снижался, но все эти изменения

происходили в границах нормативных значений. При исследовании численности субпопуляции CD4+ и CD8+ лимфоцитов в группе № 2 и в контроле группе № 5 (ВИЧ-инфицированные) прослеживалась тенденция к их последовательному снижению к году после первого обследования. Уровень соотношения CD4+/CD8+ лимфоцитов существенно возрастал через три месяца, но к году практически возвращался исходному уровню ( $35,4 \pm 4,4\%$ ), что говорит о влиянии дегельминтизации и иммуносупрессии ВИЧ.

В группе № 3 (ВИЧ-инфицированные с гельминтозами на АРТ на динамическом наблюдении) показатели относительного и абсолютного уровня субпопуляции CD3+ в течении года наблюдений последовательно и резко возрастали и происходила тенденция к нормализации числа этих клеток. Уровень соотношения CD3+/CD4+ также последовательно возрастал и наблюдалась тенденция к нормализации уровня этого соотношения, что говорит о влиянии АРТ. Уровень соотношения CD4+/CD8+ на этапах наблюдения практически стабилизировался на уровне близком к исходному. В целом в течение года наблюдений абсолютный и относительный уровень субпопуляции CD4+ и CD8+ лимфоцитов также возрастал и происходил сдвиг к верхней границе нормы, что показательно при АРТ у ВИЧ-инфицированных.

В группе № 4 (ВИЧ-инфицированные с гельминтозами на АРТ с дегельминтизацией) показатели относительного уровня субпопуляции CD3+ резко двукратно возрастали, число субпопуляции CD3+ уже через месяц существенно возрастает и к году устойчиво устанавливается в границах диапазона нормальных значений. Уровень соотношения CD3+/CD4+ в течении года последовательно возрастает и наблюдается отчетливая тенденция к нормализации уровня соотношения CD3+/CD4+ лимфоцитов. Прослеживается отчетливая тенденция к существенному нарастанию уровня соотношения CD4+/CD8+ лимфоцитов и смещение в область нормальных значений и выше. Резко возрастает абсолютный и относительный уровень субпопуляции CD4+ лимфоцитов на всем этапе наблюдений и в течении года устанавливается выше нормативных значений, то есть наблюдается отчетливая нормализация уровня

субпопуляции CD4+ лимфоцитов, что показывает эффективность АРТ совместно с проводимой дегельминтизацией.

В результате в группах № 3 и № 4 (ВИЧ-инфицированных с гельминтозами на АРТ) на всех этапах наблюдения разница в группах проявлялась в общем повышении уровня численности субпопуляции CD4+ лимфоцитов ( $305 \pm 34$  кл/мкл до  $542 \pm 64$  кл/мкл и с  $318 \pm 33$  кл/мкл до  $835 \pm 104$  кл/мкл) ( $p \ll 0,0001$  и  $p < 0,001$ ), и была значительно более показательна в группе № 4 за счет АРТ и дегельминтизации, что ведет к нормализации функции иммунной системы у ВИЧ-инфицированных пациентов.

На сегодняшний день в лечении ВИЧ-инфекций ставится задача поддержания уровня субпопуляции CD 4+ лимфоцитов выше допустимого уровня 350 кл/мкл, сведение к минимуму клинических проявлений сопутствующих и оппортунистических заболеваний и профилактики передачи ВИЧ-инфекции (Покровский В.В., 2015; Jordan M.R., 2016). Для достижения этой задачи показано максимальное и длительное подавление размножения ВИЧ и поддержание стабильно низкой вирусной нагрузки, что достигается эффективной АРТ.

При динамике наблюдений за эффективностью проводимой АРТ оценивался прежде всего такой параметр, как улучшение иммунной функции, что измерялось приростом субпопуляции CD4+ лимфоцитов с учетом показателя вирусной нагрузки (РНК ВИЧ), что оценивалось в группах ВИЧ-инфицированных пациентов на АРТ (группа № 3 и № 4). В группе ВИЧ-инфицированных с гельминтозами (энтеробиоз, аскаридоз) на АРТ и динамическом наблюдении имелась тенденция общего снижения уровня численности субпопуляции CD4+ лимфоцитов, в отличие от группы ВИЧ-инфицированных на АРТ с дегельминтизацией, где этот параметр находился в области нормальных значений. Здесь показан хороший последовательный рост средних значений субпопуляции CD4+ лимфоцитов на фоне стабильно низкой вирусной нагрузки (менее 40 копий/мл), что говорит о стойкой тенденции повышения и стабилизации "иммунного статуса" при АРТ и проводимой

дегельминтизации ВИЧ-инфицированных с гельминтозами (энтеробиоз, аскаридоз), о чем свидетельствуют и данные литературы - Walson J. и соавт. (2015), Трофимова Т.Н. и соавт. (2018), Симонов Р.О. и соавт.(2019).

В результате полученных данных проведенного исследования ВИЧ-инфицированных с гельминтозами (энтеробиоз, аскаридоз), был разработан диагностический алгоритм для ведения пациентов с ВИЧ-инфекцией, аллергиями и подозрениями на гельминтозы при определенной назначенной схеме АРТ для применения в клинической практике, учитывая экономичность и эффективность дегельминтизации. Диагностический алгоритм исследования на гельминтозы у ВИЧ-инфицированных пациентов включал следующие этапы клинического и диагностического обследования ВИЧ-инфицированных: выделение пациентов с аллергическими проявлениями и клиникой гельминтозов, назначение противогельминтной терапии по схеме, динамикой наблюдений и подбором АРТ.

Антигельминтная терапия является простой и экономически выгодной и дает при этом быстрый положительный эффект и минимум побочных действий. Наши исследования подтверждают эффективность дегельминтизации в условиях сочетанного течения ВИЧ-инфекции с гельминтозами и особенно при совместном лечении с АРТ. Химиопрофилактика гельминтозов при ВИЧ-инфекции, учитывая их дополнительное иммуносупрессивное действие и утяжеление проявлений клиники, необходимо проводить пациентам с ВИЧ-инфекцией превентивно для их регресса и увеличения периода ремиссии при ВИЧ-инфекции.

Исследования последних лет, появляющиеся в научных сообщениях отечественной и зарубежной печати, показывают, что исследования о влиянии вторичных и сопутствующих инфекций при ВИЧ-инфекции переходят на новый этап в связи с бесспорной их актуальностью (Паутова Е.А. и соавт., 2013; Ермак Т.Н. и соавт., 2014; Михалкова Н.Р. и соавт., 2015; Ратникова Л.И. и соавт., 2016; Шеломова А.С. и соавт., 2016; Шкарин В.В. и соавт., 2017; Рубцова Н.В. и соавт., 2018; Азовцева О.В. и соавт., 2019; Nissapatorn V., 2009;



Means A.R. et al., 2013). Одной из таких тем исследования является сочетанное течение глистных инвазий с ВИЧ-инфекцией и их влияние на ВИЧ-инфекцию. Работ подобного плана крайне мало и более того они противоречивы (Шкарин В.В. и соавт., 2017; Морозова Е.А. и соавт., 2018; Rujenil N. et al., 2009; Ndung U.T. et al., 2012; Modjarrad K., 2015; Furch B.D. et al., 2020), поэтому подобные исследования открывают широкие перспективы в исследовании аспектов взаимосвязи гельминтозов с ВИЧ-инфекцией.

В данной работе мы предприняли первые шаги в изучении роли аскаридоза и энтеробиоза при сочетанном течении с ВИЧ-инфекцией и показали их влияние на клинику ВИЧ-инфекции, некоторые показатели иммунитета у ВИЧ-инфицированных пациентов и благоприятное воздействие дегельминтизации при этой сочетанной патологии. Полученные результаты позволили разработать диагностический алгоритм для ведения пациентов с ВИЧ-инфекцией, аллергозами или гельминтозами при определенной назначенной схеме АРТ для повседневной клинической практики, учитывая эффективность дегельминтизации.

## **ВЫВОДЫ**

1. Распространение энтеробиоза и аскаридоза среди обследованных ВИЧ-инфицированных пациентов на территории Республики Башкортостан сопоставимо с их распространением среди населения РБ и РФ в структуре гельминтозов (53,5% и 46,5%) и соответствует статистическим данным (за 2017-2018 гг.- энтеробиоз 62-68%, аскаридоз - 28-39% среди обследованных лиц на гельминтозы).

2. Клинические проявления аскаридоза и энтеробиоза у ВИЧ-инфицированных пациентов соответствуют клиническому течению данных гельминтозов с преобладанием астено-вегетативного, интоксикационного, диспепсического синдромов и ярко выраженными аллергическими проявлениями (аллергический дерматит, кожный зуд).

3. Количественные характеристики эозинофилии у ВИЧ-инфицированных пациентов без АРТ с энтеробиозом и аскаридозом в кишечной стадии были выше, чем у пациентов без ВИЧ-инфекции с этими гельминтозами ( $p = 0,001$ ). При этом имело место снижение значений IgA и повышение концентраций Ig, IgG, IgE с развитием клиники гельминтозов и течением ВИЧ-инфекции, что имеет диагностическое значение.

4 При изучении клеточного иммунитета наблюдалась положительная тенденция к повышению и нормализации уровня абсолютного и относительного числа субпопуляции CD3+, CD4+, CD8+ Т-лимфоцитов и их соотношений у ВИЧ-инфицированных пациентов с гельминтозами находящихся на АРТ, более достоверный прирост показателей субпопуляции CD3+, CD4+, CD8+ Т - лимфоцитов представлен при проведении антигельминтной терапии ( $p = 0,001$ ).

5. При проведении дегельминтизации у ВИЧ-инфицированных пациентов с гельминтозами, отмечено стойкое повышение и стабилизация показателей клеточного иммунитета (CD4+ Т-лимфоцитов), снижение вирусной нагрузки до низких показателей (менее 40 копий/л), что показывает эффективность совместно проводимой АРТ и дегельминтизации.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

Материалы, полученные в процессе выполнения данного исследования позволяют врачам-инфекционистам, занимающихся ведением ВИЧ-инфицированных пациентов:

- рекомендовать обследование каждого ВИЧ-инфицированного пациента с аллергическими проявлениями и клиническими признаками глистной инвазии методами лабораторной диагностики гельминтозов (копроовоскопия, ПЦР, ИФА).

- рекомендовать применение в клинической практике разработанный алгоритм диагностики и лечения сочетанных гельминтозов и ВИЧ-инфекции,

включающий в перечень необходимых обследований определение показателей эозинофилов и иммуноглобулинов для дифференцирования гельминтозов и ранних проявлений оппортунистических и сопутствующих заболеваний при ВИЧ-инфекции для достижения наиболее качественной и длительной ремиссии у ВИЧ-инфицированных пациентов

- рекомендовать антигельминтную терапию на фоне АРТ у ВИЧ-инфицированных, как улучшающую прогностические результаты и снижающую риски инфекционных заболеваний при ВИЧ-инфекции до общепопуляционного уровня.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

АГ - антиген

АРТ - антиретровирусная терапия

АТ - антитела

АТФ - аденозинтрифосфат

ВААРТ - высокоактивная антиретровирусная терапия

ВИЧ - вирус иммунодефицита человека

ВН - вирусная нагрузка

ГБ - генетический барьер

ДНК - дезоксирибонуклеиновая кислота

ЖКТ - желудочно-кишечный тракт

ИБ - иммунный блотинг

ИИ - ингибиторы интегразы

ИН - интеграна

ИП - ингибиторы протеазы

ИХЛА - иммунохемолюменицентный метод

ИФА - иммуноферментный анализ

ЛУ - лекарственная устойчивость

НИОТ - нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы

ННИОТ - ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы

ОТ - обратная транскриптаза

РНК - рибонуклеиновая кислота

ПР - протеаза

ПЦР - полимеразная цепная реакция

ЦНС - центральная нервная система

IgA,IgM,IgG,IgE - иммуноглобулины класса А,М,G,E

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Агаева, Л.В. Изменение микрофлоры кишечника при гельминтозах / Л.В. Агаева, М.Р. Джелаялова // Новое в биологии и медицине: сборник научных статей III Всероссийской научно-практической конференции. – М., 2018. – С. 4-11.
2. Актуальность тропических гельминтозов в Республике Башкортостан / Л.Р. Шайхуллина, Д.А. Валишин, Д.Х. Хунафина [и др.] // Фундаментальные и прикладные аспекты современной инфектологии: сборник научных статей Всероссийской научно-практической конференции. – Уфа, 2017. – С. 115-118.
3. Актуальные вопросы инфекционных болезней в клинике и эксперименте: сборник научных трудов юбилейной XXI-й Всероссийской научно-практической конференции / под ред. Д.Р. Ахмедова. – М., 2016.
3. О заболеваемости геогельминтозами в Российской Федерации в 2015 году: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, письмо от 3 октября 2016 г. № 01/13265-16-27. – М., 2016.
4. Аглиуллина, С.Т. Современные стратегии профилактики ВИЧ-инфекции (обзор литературы) / С.Т.Аглиуллина, Г.Р. Хасанова // Acta Biomedica Scientifica. – 2018. – Т. 3, № 1. – С. 26-33.
5. Алешина, Р.М. Паразитарная крапивница / Р.М. Алешина, В.В. Лейкина // Алергічні захворювання в клінічній практиці. – 2011. – № 2. – С. 11—12.
6. Анализ эпидемических данных по ВИЧ-инфекции на современном этапе / Е.И. Краснова, Н.И. Хохлова, В.В. Проворнова [и др.] // Journal of sibirian medical sciences. – 2018. – № 1. – С. 84-95.
7. Ахметжанова, З.И. Частота аллергических заболеваний у ВИЧ-инфицированных / З.И. Ахметжанова // Медицинская иммунология. – 2009. – Т. 1, № 4-5. – 380 с.
8. Бабаева, Е.Ю. Комплексное использование синтетических антигельмитиков и растительных препаратов при глистных инвазиях / Е.Ю.

- Бабаева, Е.С. Чернышева, С.А. Николаева // Вестник РУДН. – 2015. – № 2. – С. 93—99.
9. Бабак, О.Я. Роль и место тканевых паразитов в патологии человека / О.Я. Бабак // Здоровье Украины. – 2015. – № 8. – С. 60—65.
10. Барлетт, Д. Клинические аспекты ВИЧ-инфекции / Д. Барлетт, Д. Галант, П. Фарм. – М.: Р.Валент, 2012. – 528 с.
11. Бекиш, О.Я. Свободнорадикальные процессы в системе паразит-хозяин при гельминтозах / О.Я. Бекиш, В.Я. Бекиш // Инфекционные и паразитарные болезни. – 2003. – № 3. – С. 68—74.
12. Белозеров, Е.С. ВИЧ-инфекция. Классификация / Е.С. Белозеров, Ю.И. Буланьков. - Элиста: АПП "Джангар", 2006. – 224 с.
13. Беляков, Н.А. Вирус иммунодефицита человека / Н.А. Беляков, А.Г. Рахманова. – 2-е изд. – СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр, 2011. – 656 с.
14. Блинова, Д.Д. Иммуноглобулин и паразиты / Д.Д. Блинова. - 26.04.2017-  
infoParazit.ru.
15. Бобкова, М.Р. Лекарственная устойчивость ВИЧ / М.Р. Бобкова. – М., 2014. – С. 16—27.
16. Виноградова, Ю.Е. Эозинофилы и гиперэозинофилы / Ю.Е. Виноградова, Л.Д. Гриншпун // Терапевтический архив. – 1993. – № 10. – С. 147—153.
17. ВИЧ инфекция у взрослых / Национальная ассоциация специалистов по профилактике, диагностике и лечению ВИЧ-инфекции. – 2017. Режим доступа: [https://medi.ru/klinicheskie-rekomendatsii/vich-infektsiya-u-vzroslykh\\_14332](https://medi.ru/klinicheskie-rekomendatsii/vich-infektsiya-u-vzroslykh_14332).
18. ВИЧ-ассоциированные нейрокогнитивные нарушения: диагностика, выявление причин и эффективность терапии / Т.Н. Трофимова, Г.В. Катаева, Е.А. Громова [и др.] // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. - 2018. - Т. 10, № 4. - С. 7-24.
19. ВИЧ-инфекция в Российской Федерации на 31.12.2017 года. – М.: Федеративный научно-методический Центр по профилактике и борьбе со

СПИДом ФБУН Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, 2018. – 4 с.

20. ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии - 10-летие журнала: путь по которому мы идем / Н.А. Беляков, В.В. Рассохин, М.Н. Бобкова [и др.] // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. - 2018. – Т. 10, № 2. – С. 7-13.

21. ВИЧ-инфекция и инфекционные поражения ЦНС / Л.И. Ратникова, С.А. Шин, А.А. Глинкина [и др.] // Инфекционные болезни. – 2016. – № 14 (51). – С. 242.

22. Влияние гельминтозов на динамику иммунологического статуса больных с ВИЧ-инфекцией субклинической стадии / Р.О. Симонов, Ш.В. Тимербулатов, Д.А. Валишин [и др.] // Медицинский вестник Башкортостана. – 2019. – Т.14, № 1 (79). – С. 28—32.

23. ВОЗ. Забытые паразитарные и тропические болезни: сотрудничество, активизация действий, элиминация. 19.04.2017. Режим доступа: [www.euro.who.int/ru/health-topics/communicable-diseases/vector-borne-and-parasitic-disea](http://www.euro.who.int/ru/health-topics/communicable-diseases/vector-borne-and-parasitic-disea).

24. ВОЗ. Контроль и профилактика геогельминтозов в странах Европейского региона ВОЗ. 2. Методы лабораторной диагностики паразитарных болезней. – Женева, 2017. - 186 с.

25. ВОЗ. Рамочная программа контроля и профилактики геогельминтов в Европейском регионе ВОЗ- 2016-2020 гг. - Женева, 2016. - 25 с.

26. Воронок, В.М. Актуальные вопросы эпидемического надзора за биогельминтами в Приморском крае / В.М. Воронок, Е.В. Загней // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. – 2017. – № 33. – С. 49—53.

27. Гаврилова, Е.П. Гельминтозы: общая характеристика, диагностика, лечение / Е.П. Гаврилова, Г.И.Кирпичникова, Н.И.Кузнецова // Российский семейный врач. – 2016. – № 4. – С. 23—27.

28. Гельминтные инфекции. Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях за январь-декабрь 2018 года // Инфекционная заболеваемость в

РФ за январь-декабрь 2018 г.: отчет Федеральной Службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека.-08.02.2019.

29. Гельминтозы в клинической педиатрии: вопросы диагностики, терапии, профилактики / С.П. Кривоустов, Е.Н. Щербинская, И.А. Логинова [и др.] // Здоровье ребенка. – 2011. – № 4 (31). – С. 71—75.

30. Генетическая предрасположенность к гельминтозам / И.В. Салтыкова, М.Б. Фрейдин, Л.М. Огородова [и др.] // Ecologicalgenetics. – 2013. – Т. 11, № 2. – С. 22—29.

31. Гончар, П.А. Заболевания глаз- в странвх с жарким климатом: учебное пособие / П.А. Гончар, Н.В. Душин, М.А. Фролов. - М.: РУДН,2008. - 224с. Режим доступа: <http://libed.ru/metodihceskie-posobie/443089-1-prioritetniy-nacionalniy-proekt-obrazovanie-rossiyskiy-universitet-druzhbi-narodov-gonchar-dushin-frolov-zabole.php/#1>

32. Гришина, Е.А. Роль цитокинов в развитии иммунитета при гельминтозах / Е.А. Гришина // Российский паразитологический журнал. – 2016. – Т. 38, № 4. – С. 15—17.

33. Гузеева, Т.М. Состояние заболеваемости паразитарными болезнями в Российской Федерации и задачи в условиях реорганизации службы / Т.М. Гузеева // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. – 2008. – № 1. – С. 3—11.

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

35. Долбин, Д.А. Устойчивость яиц гельминтов к неблагоприятным физическим, химическим и биологическим факторам окружающей среды / Д.А. Долбин, Р.З. Хайруллин // Российский паразитологический журнал. – 2017. – Т. 39, № 1. – С. 14—19.



36. Ермак, Т.Н. Многоликий портрет токсоплазмоза при ВИЧ–инфекции / Т.Н. Ермак, А.Б. Перегудова // Инфекционные болезни. – 2014. – Т. 12, № 1. – С. 87—93.
37. Ершова, И.Б. Особенности течения энтеробиоза при первичной и повторной инвазии / И.Б. Ершова, М.Г. Монашова // Инфекционные болезни. – 2016. – № 3. – С. 88—92.
38. Ершова, И.Б. Профилактика гельминтозов при вакцинации / И.Б. Ершова, А.А. Мочалова, И.А. Лохматова // Актуальная инфектология. – 2015. – № 1. – С. 21-24.
39. Железнякова, Г.Ф. Инфекция и иммунитет: стратегия обеих сторон / Г.Ф. Железнякова // Медицинская иммунология. – 2006. – № 3. – С. 3—6.
40. Заболевания кожи и слизистых оболочек у женщин в продвинутых стадиях ВИЧ–инфекции / О.Н. Леонова, А.Р. Крестьянова, Е.В. Степанова, В.В. Рассохин // ВИЧ–инфекция и иммуносупрессии. – 2013. – Т. 5, № 3. – С. 42—52.
41. Зайков, С.В. Гельминтозы и аллергические заболевания / С.В. Зайков // Клиническая иммунология. Аллергология. Инфектология. – 2009. – Т. 3, № 2. – С. 24—35.
42. Залялиева, М.В. Уровень Ig–1 на разных стадиях ВИЧ–инфекции / М.В. Заляева // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2005. – № 5. – С. 99—101.
43. Захарченко, С.М. Иммуотропные эффекты пробиотиков / С.М. Захарченко // Инфекционные болезни. – 2014. – Т. 12, № 4. – С. 71—81.
44. Зими́на, В.А. Лабораторная диагностика гельминтозов: актуальность, автоматизация, источники ошибок: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Зими́на Влада Александровна. – СПб., 2017. – 24 с.
45. Зрячкин, Н.И. Гельминтозы (патогенез, клиника, лечение, диспансеризация и профилактика): учебно-методическое пособие / Н.И. Зрячкин. – Изд. 2–е, перераб. и доп. – Саратов: СГМУ, 2006. – С. 8—12.

46. ИБ–ВИЧ–инфекция в Санкт–Петербурге по состоянию на 01.01.2018 года: информационный бюллетень. – СПб.: Санкт–Петербургский Центр СПИД, 2018. – 13 с.
47. Иммуный статус больных ВИЧ–инфекцией и ее сочетанием с гепатитами С и В с позиции состояния плазмацитоидных дендритных клеток / О.Н. Хохлова, Л.В. Серебровская, Н.В. Герасимова [и др.] // Инфекционные болезни. – 2017. – Т. 15, № 5. – С. 301—302.
48. Инфекция ВИЧ в стадии вторичных заболеваний СПИД/ ВИЧ и СПИД. - 28 марта 2019 г. Режим доступа: <https://twinvir.net/infekcija-vich-v-stadii-vtorichnyh-zabolevanij-spид>.
49. Казанцев, А.П. Дифференциальная диагностика инфекционных болезней / А.П. Казанцев, В.А. Казанцев. – М., 2013. – С. 30—35.
50. Канестри, В.Г. Клинически выраженные нежелательные явления у больных ВИЧ–инфекцией, получающих антиретровирусную терапию / В.Г. Канестри, А.В. Кравченко, У.А. Куимова // Инфекционные болезни. – 2017. –Т. 15, № 5. – С. 120.
51. 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.
52. Клиника, диагностика, лечение ВИЧ–инфекции: учебное пособие для врачей / под ред. Д.А. Валишина, Р.Т. Мурзабаевой, А.П. Мамон, Л.В. Мургалеева. – Уфа: Изд-во ГБОУ ВПО БГМУ Минздравсоцразвития России, 2012. – С. 10—11.
53. Клинико–экономические аспекты лечения больных СПИДом и ВИЧ–инфицированных. Обзор международных данных / А.А. Яковлев, Б.Б. Мусатов, Д.Ю. Белоусов [и др.] // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2010. – № 1. – С. 67—76.
54. Клиническая классификация ВИЧ–инфекции: приложение к инструкции по заполнению годовой формы государственного федерального

статистического наблюдения № 61. "Сведения о контингентах больных ВИЧ–инфекцией", утвержденной Приказом Минздравсоцразвития России от 17 марта 2006 г. № 16. – М., 2006.

55. Клинические и лабораторные аспекты инвазии *Dirofilaria imens* человека / Л.А. Ермакова, С.А. Нагорный, Н.Ю. Пшеничная, Е.Ю. Криворотова // Инфекционные болезни. – 2018. – Т. 16, № 1. – С. 51—57.

56. Кнаус, А.А. Современные взгляды на патогенез аскаридоза / А.А.Кнаус // Медицина и экология. - 2010. - С. 1-4.

57. Копанев, Ю.А. Клинико–микробиологические особенности современного течения аскаридоза и энтеробиоза у детей: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 03.00.07 / Копанев Юрий Александрович. – М., 2001. – 27 с.

58. Ко–рецепторы ВИЧ у впервые выявленных лиц, находящихся на поздних стадиях ВИЧ–инфекции / М.Н. Носик, К.А. Рыжов, И.В. Рыманова [и др.] // Инфекционные болезни. – 2017. – Т. 13, № 51. – С. 200—208.

59. Красавцев, Е.Л. Тропические и паразитарные болезни / Е.Л. Красавцев, В.М. Семенов, С.В. Жаворонок. – М.: Medical, 2017. Режим доступа: [https://books google.ru](https://books.google.ru).

60. Кудашкина, Е.Ю. Негативное влияние хронического описторхоза на течение ВИЧ-инфекции / Е.Ю. Кудашкина, Е.А. Сухих // Вестник совета молодых ученых и специалистов Челябинской области. - 2017. - № 4 (19). - С. 24-26.

61. Куимова, У.А. Резистентность ВИЧ к антиретровирусным препаратам у пациентов, ранее не получавших лечение / У.А.Куимова, А.В. Кравченко, Ф.Я. Канестри // Инфекционные болезни. – 2017. – Т. 15, № 5. – С. 148—149.

62. Кучеря, Т.В. Гельминтозы у детей и взрослых– возможные варианты симбиоза / Т.В. Кучеря // Gastro. – 2010. – Т. 11, № 1. – С. 23—27.

63. Лаврентьева, Н.Н. Гельминтозы: учебное пособие для студентов лечебного факультета / Н.Н.Лаврентьева. – Челябинск: ЧелГМА Росздрава, 2010. – 67 с.

64. Латыпов, А.Б. Анализ показателей смертности ВИЧ–инфицированных в Республике Башкортостан в 2013–2017 гг. / А.Б. Латыпов, Д.А. Валишин // Инфекционные болезни. – 2018. – Т. 16, № 3. – С. 26—30.
65. Лекарственная аллергия: методические рекомендации для врачей (часть 2) / Н.И. Ильина, Т.В. Латышева, Т.Н. Мясникова [и др.] // Российский аллергологический журнал. – 2013. – № 6. – С. 25—40.
66. Лелюшев, А.Н. Заболеваемость энтеробиозом населения Тюменской области / А.Н. Лелюшев, Т.Ф. Степанова, Г.В. Шаруха // Важнейшие вопросы инфекционных и паразитарных болезней. - Ижевск, 2018. – Вып. 6. - С. 84-87.
67. Леонова, О.Н. Поражение нервной системы у больных ВИЧ–инфекцией / О.Н. Леонова, Е.В. Степанова, Т.Н. Виноградова // Медико–биологические и социально–психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. – 2012. – № 3. – С. 44—51.
68. Лечение и помощь при ВИЧ/СПИД: Клинические протоколы для Европейского региона ВОЗ. Режим доступа: [http:// document/c 90840Rpdf](http://document/c90840Rpdf)
69. Лобзин, Ю.В. ВИЧ–инфекция: клиника, диагностика, лечение / Ю.В. Лобзин, К.В. Жданов, В.Л. Пастушенков. – СПб.: Фолиант, 2003. – 133 с.
70. Медицинская паразитология. Энтеробиоз. Криптоспориоз. Стронгилоидоз. Режим доступа: <https://sci.house/meditsinskaya-parazitologiya-scibook/enterobioz-75927.html>, 2020.
71. Мефодьев, В.В. Проблемы смешанных инфекций и инвазий в Западной Сибири / В.В. Мефодьев // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. - 2013. - № 5 (72). - С. 19-24.
72. Михалкова, Н.Р. Редкие оппортунистические заболевания у ВИЧ–инфицированных пациентов: атипичный микобактериоз / Н.Р. Михалкова, Т.Н. Калинина, Е.И. Лосин // Вестник Оренбургского государственного университета. – 2015. – № 3 (78). – С. 212—217.
73. Мокроусова, М.А. Инфекция и аллергия: две стороны одной медали / М.А. Мокроусова, А.Н. Мац // Астма и аллергия. – 2015. – № 4. – С. 9—12.

74. Морозова, Е.А. Влияние гельминтных инвазий на вирус иммунодефицита / Е.А. Морозова, Г.Ю. Дегтярская, Н.Н. Строителева // Молодежный научный форум: Естественные и медицинские науки. – 2018. - № 5 (23): Сборник статей XXIV студенческой международной научно–практической конференции. Режим доступа: [https://nauchforum.ru/archive/MNF\\_nature/5\(23\).pdf](https://nauchforum.ru/archive/MNF_nature/5(23).pdf) (Дата обращения: 06.06.2019)
75. Мочалова, А.А. Взгляд на проблему гельминтозов и паразитов на современном этапе / А.А. Мочалова, И.Б. Ершова // Актуальная инфектология. – 2014. – Т. 2, № 3. – С. 61—64.
76. МУК 4.2.735–99 Паразитологические методы лабораторной диагностики гельминтозов и протозоозов. 3.2. Профилактика паразитических заболеваний. Методические указания (СанПиН 3.2.569-96 Профилактика паразитарных болезней на территории Российской Федерации. и СП 1.2.731-99 Безопасность работы с микроорганизмами III-VI групп патогенности и гельминтами), ИПТЭР 25.02.1999. – М.: Минздрав России, 2000. Режим доступа: <http://bestpravo.ru/rossijskoje/hm-normy/s2b.htm>.
77. Национальные рекомендации по диспансерному наблюдению и лечению больных ВИЧ–инфекцией (клинический протокол). Режим доступа: [http://pharmacta.ru/d/2015-10-30\\_4994.pdf](http://pharmacta.ru/d/2015-10-30_4994.pdf).
78. Национальные рекомендации по диспансерному наблюдению и лечению больных ВИЧ–инфекцией. Клинический протокол / В.В. Покровский, О.Г. Юрин, А.В. Кравченко [и др.]. – М., 2015.
79. Нестеров, А.С. Особенности патогенеза и терапии хронических дерматозов при бластоцистной инвазии: автореф. дис. ... д-ра мед.наук : 14.00.11 / Нестеров Алексей Сергеевич. – СПб., 2009. – 34 с.
80. Новая концепция механизмов развития лекарственной гиперчувствительности / Д.А. Тюльпанова, Ш.Ш. Носаев, Е.К. Титерина [и др.] // Иммунология, аллергология, инфектология. – 2017. – № 2. – С. 70—75.
81. Новицкий, В.В. Молекулярные механизмы нарушения взаимодействия эффекторных клеток при патологии инфекционной и неинфекционной природы

- / В.В. Новицкий, Н.В. Рязанцева, Л.С. Литвинова // Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. – 2008. – Т. 28, № 4. – С. 36-48.
82. Новые и возвращающиеся гельминтозы как потенциальный фактор социально–эпидемических осложнений в России / В.П. Сергиев, А.В. Успенский, Н.А. Романенко [и др.] // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. – 2006. – № 2. – С. 46—52.
83. Новый случай висцерального лейшманиоза у больного с ВИЧ–инфекцией в России / Н.В. Рубцова, Т.Н. Ермак, Ю.К. Плотникова [и др.] // Инфекционные болезни. – 2018. – Т. 16, № 2. – С. 116—119.
84. О предупреждении распространения в Российской Федерации заболеваний, вызываемых вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ): федеральный закон. – М., 2016. – С. 4–7.
85. Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при болезни, вызванной вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ–инфекцией): приказ №1511н от 24.12.2012, приложение 2753 от 13.03.2013 г. // Собрание законодательства Российской Федерации / Минздрав РФ. – М., 2013. – 15 с., №27 н новая редакция от 15.03 2019 / Минздрав РФ. – М.,2019. - 15 с.
86. Озерецковская, Н.Н. Эозинофилия крови и иммуноглобулинемия E: особенности регуляции при гельминтозах и аллергических болезнях / Н.Н. Озерецковская // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. – 2007. – № 3. – С. 3—9.
87. Оппортунистические заболевания как причины поражения ЦНС у больных при ВИЧ–инфекции / А.С. Шеломова, Е.В. Степанова, О.Н. Леонова, Н.Л. Смирнова // Инфектология. – 2016. – Т. 8, № 3. – С. 107—116.
88. Опыт лечения больных с ко–инфекцией– хронический гепатит С и ВИЧ с применением препаратов прямого противовирусного действия / А.А. Суздальцев, Е.А. Стребкова, О.В. Агафонова [и др.] // Инфекционные болезни. – 2018. – Т. 16, № 2. – С. 104—108.

89. Особенности клинического течения аскаридоза у ВИЧ-инфицированных / Р.О. Симонов, Ш.В. Тимербулатов, Д.А. Валишин [и др.] // Медицинский вестник Башкортостана. – 2019. – Т. 14, № 1 (79). – С. 22—27.
90. Особенности патоморфологической картины оппортунистических и вторичных заболеваний у ВИЧ-инфицированных больных / О.В. Азовцева, Е.А. Викторова, В.В. Мурочкин, Г.С. Архипов // Вестник Новосибирского государственного университета им. Ярослава Мудрого. – 2019. - № 1 (113). - С.23-33.
91. Особенности течения ВИЧ-инфекции при развитии синдрома системного воспаления: клинические случаи / П.Г. Филлипов, О.Л. Огиенко, Т.Ю. Смирнова, О.А. Тишкевич // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение – 2016. – № 3 (16). – С. 93—99.
92. Папуашвили, М.Н. Клинико-эпидемиологический анализ ВИЧ и оппортунистических инфекций. Алгоритмы диагностики и прогнозирования / М.Н. Папуашвили // Иммунология. – 2002. – № 4. – С. 88—98.
93. Паутова, Е.А. Токсокароз у населения групп риска по ВИЧ и гепатитам в Республике Алтай / Е.А. Паутова, А.С. Довгалева // Российский педиатрический журнал. - 2013. - № 1. - С. 44-48.
94. Пашинская, Е.С. Повреждения наследственного аппарата соматических и эмбриональных клеток хозяина при трихинеллезе во время беременности: автореф. дис. ... канд. биол. наук: 03.02.11 / Пашинская Екатерина Сергеевна. – Витебск, 2012. –20 с.
95. Перегудова, А.Б. Церебральный токсоплазмоз в структуре поражения ЦНС у больных ВИЧ-инфекцией / А.Б. Перегудова, Т.Н.Ермак, В.И.Шахгильдян [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2013. – № 1. – С. 26—30.
96. Пешикова, М.В. История возникновения проблемы ВИЧ/СПИД / М.В. Пешикова, И.В. Красильникова // Вестник Совета молодых ученых и специалистов Челябинской области. - 2018. - Т.2, № 2 (21). - С. 14-15.

97. Плохинский, Н.А. Биометрия / Н.А. Плохинский. – М.: МГУ, 1979. – 367 с.
98. Позднякова, М.А. Профилактическая медицина как научно–практическая основа сохранения и укрепления здоровья населения: сборник научных трудов / М.А. Позднякова. – Н. Новгород: Изд–во Ремедиум–Поволжье, 2019. – Вып. 6. – 250 с.
99. Покровский, В.В. ВИЧ–инфекция и СПИД. Клинические рекомендации / В.В. Покровский. – 4–е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР–Медиа, 2020. – 156 с.
100. Покровский, В.В. ВИЧ–инфекция и СПИД. Национальное руководство. / В.В. Покровский. – М.: ГЭОТАР–Медиа, 2020. – 686 с.
101. Поражение желудочно-кишечного тракта при ВИЧ-инфекции / Г.М. Хасанова, Д.М. Урунова, З.И. Ахмеджанова [и др.] // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2019. - № 3 (77). - С. 24-28.
102. Почва, как фактор поддержания риска заражения населения геогельминтозами / Л.Л. Демидова, Е.П. Хроменкова, О.С. Думбадзе, И.В. Хутарянина // Теория и практика паразитарных болезней животных. – 2016. – № 3. – С. 63—66.
103. Правила постановки диагноза ВИЧ–инфекции: методическое письмо / В.В. Покровский, О.Г. Юрин, Н.В. Козырина, Е.В. Буравцова // Сборник нормативно–правовых актов и методических документов по вопросам диагностики, лечения, эпидемиологического и поведенческого надзора ВИЧ/СПИД и сопутствующих заболеваний. – 2007. – № 4. – С. 4—23.
104. Протоколы диспансерного наблюдения и лечения больных ВИЧ–инфекцией Национального общества инфекционистов. - 2018. Режим доступа: <https://docplayer.ru/44079390-Protokoly-dispansernogo-nablyudeniya-i-lecheniya-bolnyh-vich-infekciey.html>.
105. Профилактика ВИЧ–инфекции: санитарные правила СП 3.1.5.2826–10, утв. 11 января 2011 г. с изменениями № 1, утв. 21 июля 2016 г. – М., 2016.



106. Профилактика паразитарных болезней на территории Российской Федерации: приказ от 30.05.2003 г. №105. СанПин 3.2.1333–03 / МЗ РФ. – М., 2003.
107. Пути улучшения качества лабораторной диагностики гельминтозов / Д.А. Долбин, Е.В. Агафонова, Л.Р. Смирнова, С.М. Хазиева // Казанский медицинский журнал. - 2007. - Т. 88, № 4.- С. 398-401.
108. Развитие оппортунистических поражений у больных ВИЧ– инфекцией при отсутствии выраженного иммунодефицита / Т.Н. Ермак, А.В. Кравченко, В.И. Шагильдян [и др.] // Терапевтический архив. – 2018. – Т. 90, № 11. – С. 9—12.
109. Разработка экспериментальной модели для изучения влияния плазмы ВИЧ–инфицированных пациентов на уровень активации CD 4+ Т–лимфоцитов / Л.В. Серебровская, Л.М. Селимова, Л.Б. Калинина [и др.] // Инфекционные болезни. – 2017. – Т. 15, № 5. – С. 254—255.
110. Рахманова, А.Г. ВИЧ–инфекция и иммуносупрессии / А.Г. Рахманова // ВИЧ–инфекция. – 2013. – Т. 5, № 4. – С. 51—56.
111. Реброва, О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва. – М.: Медиасфера, 2002. – 312 с.
112. Результаты мониторинга параметров эпидпроцесса паразитарных болезней в Российской Федерации / Т.Ф. Степанова, И.В. Бакштановская, А.А. Шепотко, К.Б. Степанова // Инфекция и иммунитет. - 2017. - № 8. - С. 73.
113. Рекомендации по лечению ВИЧ–инфекции и связанных с ней заболеваний, химиопрофилактике заражения ВИЧ. Актуальные вопросы // Эпидемиология и инфекционные болезни. Приложение – 2020. – № 4. – С. 164.
114. Розенберг, В.Я. Анализ смертности пациентов с ВИЧ–инфекцией на примере региона с широкой распространенностью инфекции / В.Я. Розенберг, Ю.К. Плотникова, Е.Е. Воронин // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2018. – Т. 17, № 1 (98). – С. 40—47.

115. Романова, Е.С. Гельминтозы / Е.С. Романова, Г.Ю. Старцева, И.И. Васильев // Российский семейный врач. – 2016. – Т. 20, № 4. – С. 13—20.
116. Сайдакова, Е.В. Роль отдельных субпопуляций CD 4+ Т-лимфоцитов в патогенезе ВИЧ-инфекции / Е.В. Сайдакова // Вестник Пермского университета. Серия Биология- Biology. – 2020. - № 3. - С. 236-241.
117. Сергиев, В.П. Медицинская паразитология: лабораторная диагностика / В.П. Сергиев. – М., 2017. – 250 с.
118. Симонов, Р.О. Особенности патогенеза и клинического течения гельминтозов у ВИЧ-инфицированных / Р.О.Симонов, Д.А. Валишин, Р.Г. Яппаров // Диагностика и лечение глазных проявлений инфекционных и соматических заболеваний: сборник научно–практической конференции. – Уфа, 2018. – С. 89—98.
119. Симонов, Р.О. Острые аллергозы у ВИЧ-инфицированных пациентов на фоне глистной инвазии / Р.О. Симонов, Д.А. Валишин, Р.Г. Яппаров // Диагностика и лечение глазных проявлений инфекционных и соматических заболеваний: сборник научно–практической конференции. – Уфа, 2018. – С. 98—105.
120. Сирица, А.В. Структура причин смерти среди инфицированных ВИЧ в Российской Федерации с 2005 по 2015 гг. / А.В. Сирица, Т.И. Симашов, Н.Н. Ладная // Инфекционные болезни. – 2017. – Т. 15, № 5. – С. 257—268.
121. Скрининговые исследования в оценке риска заражения возбудителями бактериальных зоонозных инфекций и паразитарных инвазий / Г.Ф. Березкина, О.Ю. Старостина, М.И. Панюшкина, С.Н. Романова // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. - 2013. - № 3 (70). - С. 56-58.
122. Современные особенности клиники и патогенеза аскаридоза / Л.В. Мурзагалева, Д.А. Валишин, Р.Т. Мурзабаева [и др.] // Сборник материалов Международного Евро-Азиатского конгресса по Инфекционным заболеваниям. – Витебск, 2008. - С. 158-159.
123. Степанова, Е.Ю. Гепатит С и ВИЧ-инфекция. Профилактика, диагностика, лечение / Е.Ю. Степанова. – М., 2014. – С. 12—13.

124. Тарасова, Л.В. Гельминтозы и протозоы в клинической практике терапевта: справочник поликлинического врача / Л.В. Тарасова, Д.И. Трухан. – Омск, 2014. - С. 55-60.
125. Тканевые гельминтозы у взрослых и детей: методические рекомендации / И.В. Бабаченко, М.М. Лавров, Л.П. Антыпов, В.П. Лаврова. – СПб., 2004. – 30 с.
126. Токмалаев, А.К. Гельминтозы человека: клиничко–патогенетические особенности, современное состояние диагностики / А.К. Токмалаев, Н.М. Ходжаева, Н.Ф. Файзулов // Лечащий врач. – 2007. – № 9. – С. 42—45.
127. Токмалаев, А.К. Клиническая паразитология – протозоы и гельминтозы: учебное пособие / А.К. Токмалаев, Г.М. Кожевникова. – 2–е изд. перераб. и доп. – М.: МИА, 2017. – 385 с.
128. Токсокароз, особенности эпидемиологии (обзор литературы и собственные исследования) / Т.Н. Щевелева, В.С. Софьин, Н.И. Миронова, А.А. Каракотин // Научное обозрение. Медицинские науки. – 2016. - № 6. - С.124-128.
129. Токсоплазмоз ЦНС у ВИЧ-инфицированного пациента на фоне высокоактивной антиретровирусной терапии / Н.В. Бурова, Т.Н. Трофимова, Н.В. Сизова [и др.] // Радиология-практика. – 2015. – № 1. – С. 27—33.
130. Тотолян, А.А. Современные подходы к диагностике иммунопатологических состояний / А.А. Тотолян // Медицинская иммунология. – 2014. – № 1–2. – С. 75—108.
131. Успенский, А.В. Современная ситуация по паразитам и меры борьбы с ними в России и странах СНГ (по материалам координационных отчетов). Эпизоотология, эпидемиология и мониторинг паразитарных болезней / А.В. Успенский, Е.И. Малахова, Т.А. Ершова // Российский паразитологический журнал. – 2014. – № 2. – С. 43—47.
132. Халфин, А.А. Statistica 6. Статистический анализ данных / А.А. Халфин. – М.: Бином, 2008. – 505 с.

133. Хасанова, Г.М. Изменения тиреоидного статуса при кишечной форме аскаридоза / Г.М. Хасанова, Д.А. Валишин, А.Н. Хасанова // Вестник современной клинической медицины. - 2015. - Т. 8, вып. 5. - С. 68-71.
134. Холлендер, М. Непараметрические методы статистики / М.Холлендер, Д. Вульф. – М.: Финансы и статистика, 1983. – 518 с.
135. Черникова, Е.А. Гельминтозы в практике врача–аллерголога / Е.А. Черникова, Г.И. Дрынов // Астма и аллергия. – 2016. – № 1. – С. 5—12.
136. Чернышева, Е.С. Личинки нематод в гистокопрологических анализах. Медицина и здравоохранение / Е.С. Чернышева // Теория и практика паразитарных болезней животных. – 2018. – № 17. – С. 22—24.
137. Шкарин, В.В. Особенности эпидемиологии гельминтозов как сочетанной патологии / В.В. Шкарин, А.С. Благоданова, О.А. Чубукова// Инфекционные болезни: новости, мнение, обучение. - 2017. - № 3. - С. 123-130.
138. Шрайнер, Е.В. Гельминтозы в клинической практике / Е.В. Шрайнер // РМЖ. – 2013. – Т. 21, № 20. – С. 1037-1040.
139. Шрайнер, Е.В. Гельминтозы в клинической практике педиатора: вопросы диагностики, терапии, профилактики / Е.В. Шрайнер // Российский медицинский журнал. Мать и дитя. – 2013. – Т. 21, № 14. – С. 773-777.
140. Экономическая значимость ларвальных гельминтозов / О.С. Думбадзе, Ю.М. Амбалов, Д.В. Донцов [и др.] // Инфекционные болезни. – 2017. – Т. 15, № 51. – С. 88—89.
141. Эльканова, А.Б. Изменения морфо–функционального состояния эозинофилов при эозинофилиях различного генеза / А.Б. Эльканова, М.И. Неткачева // Здоровье и образование в XXI веке. – 2010. – № 7. – С. 14—18.
142. Эпидемиология ВИЧ-инфекции, место мониторинга, научные и дозорные наблюдения, моделирования и прогнозирования обстановки / Н.А. Беляков, В.В. Рассохин, В.В. Розенталь [и др.] // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. - 2019. - Т. 11, № 2. - С. 7-26.

143. Юлиш, Е.И. Клиника, диагностика, лечение и профилактика гельминтозов у детей / Е.И. Юлиш // *Новости медицины и фармации*. - 2011. - № 11-12 (371-372). - С. 6-9. Режим доступа: <http://elibrary.ru/item.asp?id=21182724>.
144. Юрин, О.Г. ВИЧ-инфекция и поражения ЖКТ / О.Г. Юрин, С.В. Морозова // *Гастроэнтерология*. - 2014. - № 72. - С. 360—363.
145. Юрко, Е.В. Характеристика Т-клеточного иммунитета у ВИЧ-инфицированных больных / Е.В. Юрко // *Медицинские новости*. - 2014. - № 7. - С. 80-82.
146. Яковлев, А.А. Причины летальных исходов у ВИЧ-инфицированных пациентов, получающих антиретровирусную терапию / А.А. Яковлев, В.Б. Мусатов, М.А. Савченко // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. - 2015. - Т. 7, № 1. - С. 84—89.
147. Яковлев, А.А. Токсоплазмоз ЦНС у ВИЧ-инфицированного пациента на фоне высокоактивной антивирусной терапии / А.А. Яковлев, А.Г. Рахманова, Т.Н. Трофимов // *Радиология. Практика*. - 2015. - № 1. - С. 27—31.
148. A comparative study of *Opisthorchis felinus* (revolta 1884) infection in inbred c5781/6 and outbred CD-1 mice / D.E. Avgustinovich, A.V. Katokhin, G.V. Kontsevava [et al.] // *Parazitology*. - 2018. - Vol.52, № 1. - P.19—31.
149. Abstracts XXIII of the World Congress on clinical immunology and immunorehabilitation. New York, USA, 28 April– 1 May 2017 // *Allergol. Immunol.* - 2018. - Vol.17, № 4. - P. 246—299.
150. AIDS-related focal brain lesions in the era of highly active antiretroviral therapy / A. Ammassari, A. Cingolani, P. Pezzotti [et al.] // *Neurology*. - 2000. - Vol. 55, № 8. - P. 1184—2000.
151. Aleshina, R.M. Parasitic urticaria. Alerhiini zakhvori u vannia v kinichnii praktytsi / R.M. Aleshina, V.V. Leykina // *Allergic Des. Clin. Pract.* - 2011. - № 2. - P.11—9.
152. Alimonti, J.B. Mechanisms of CD4+T-lymphocyte cell death in human immunodeficiency virus infection and AIDS / J.B. Alimonti, T.B. Ball, K.R. Forke // *J. Gen.Virol.* - 2003. - Vol. 84, № 7. - P. 1649—1661.

153. An atlas of differential diagnosis in HIV disease / M.C.I. Lipman, R.W. Baker, M.A. Johnson, P.A. Volberding. – Second edit. – CRC: Press–parthenon Publishers, 2003. – P. 22—27.
154. Antihelminthics in helminth–endemie areas: effect on HIV disease progression (Review) / A.R. Means, P. Burks, D. Sinclair, J.I. Walson // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2016. – № 4. - CD006419. doi: 10.1002/14651858.CD006419
155. Antinori, A. Updated nosology for YIV–associated neurocognitive disorders (HAND) / A. Antinori, G. Arendt, J.T. Becker // *Neurology.*– 2007. – Vol. 69. – P. 1789—1799.
156. Approaches to development of broadly HIV vaccines. UNAIDS vac. meeting report // *AIDS.* – 2000. – Vol. 15, № 6. – P. 1–25.
157. Association of atopy, asthma, allergic rhinoconjunctivitis, atopic dermatitis and intestinal helminth infections in Cuban / M. Wordemann, R.J. Diaz, L.M. Heredia [et al.] // *Trop. Med. Int. Health.* – 2008. – Vol. 13. – P. 180—186.
158. Atypical toxoplasmic manifestation after discontinuation of maintenance therapy in HIV type 1– infected patient with immune recovery/ J. Ghosn, L. Paris, D. Ajzenberg [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2003. – Vol.37, № 7. – P. 112—114.
159. Babak, O.Ya. The role and place of tissue parasites in human pathology / O.Ya. Babak // *Ukraine Health Medical Newspaper.* – 2007. – № 8. – P. 60—65.
160. Bell, R.G. Ig E, Allergies and helminth parasites: a new perspective on an old conundrum / R.G. Bell // *Immunol. Cell. Biol.* – 2006. – Vol. 74. – P. 337—345.
161. Betts, M.R. Monitoring HIV– specific CD 8 T–cell responses by intracellular cytokine production / M.R. Betts, J.P. Casazza, R.A. Koup // *Immunol.Lett.* – 2001. – Vol. 79, № 1–2. – P. 117—125.
162. Bicanic, T. Immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV–associated cryptococcal meningitis: 4 prospective study / T. Bicanic // *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* – 2009. – Vol. 51. – P. 130134. doi:10.1097/QAI.0b013e3181
163. Bobcova, M.R. Immunity and HIV infection / M.R. Bobcova. – Olimpia–Press, 2006. – P. 5—15.

164. Bodnya, E.I. Clinical and immunological aspects of parasitic diseases / E.I. Bodnya, I.P. Bodnya // *Clin. Immunol. Allergol. Infectol.* – 2007. – Vol. 3, № 8. – P. 8—12.
165. Bruce, J.L. Schistosomiasis / J.L. Bruce // *VBC Tropical Disease Paper.* – 2008. – № 2.
166. Bushman, F.D. HIV: from biology to prevention and treatment / F.D. Bushman, G.J. Nabel, R.S. Swanstrom // *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine.* – 2012. Режим доступа: [http:// perspectivesinmedicine.org/site/misc/hiv.xhtml](http://perspectivesinmedicine.org/site/misc/hiv.xhtml)
167. Cerebral toxoplasmosis complicating the acquired immunodeficiency syndrome: clinical and neuropathological findings in 27 patients / B.A. Navia, C.K. Petito, Y.W. Gold [et al.] // *Ann. Neurol.* – 2014. – № 19. – P. 224.
168. Cerebral toxoplasmosis in adult patients with HIV infection / S. Jayawardena, S. Singh, O. Burzyantseva, H. Glark // *Hosp. Phys.* – 2008. – Vol. 44, № 7. – P. 17—24.
169. Chapira, M. Infection diseases and HIV / M. Chapira. – Israel: PERCARE, 2017. Режим доступа: [www.brulant.ru](http://www.brulant.ru). 2018.
170. Choudharu, S.K. Curing HIV: pharmacologic approaches to target HIV-1 latency / S.K. Choudharu, D.M. Margolis // *Annu Rev. Pharmacol. Toxicol.* – 2011. – № 51. – P. 397—418.
171. Claiborne, D.T. Replicative fitness of transmitted HIV-1 drives acute immune activation, proviral load in memory CD 4+ T-cells and disease progression / D.T. Claiborne, J.L. Prince, E. Scully // *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* – 2015. – Vol. 112, № 12. – P. E1480-9. doi: 10.1073/pnas.1421607112.
172. Cockerham, L.R. Elite control of HIV: is this the right model for a functional cure / L.R. Cockerham, H. Hatano // *Trends Microbiol.* – 2015. – № 23. – P. 71-75.
173. Common presentation of amoebic liver abscess / R.J. Hoff, T. Kilaghbian, V.I. Esekogwi, S.O. Henderson // *Ann. Emerg. Med.* – 2000. – № 34. – P. 351—355.
174. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. Recommendations for a public health approach. - Second edition. - WHO, 2016. - 480 p. Режим доступа: <http://www.who.int/hiv>.

175. Cook, G.C. Parasitic disease in clinical practice / G.C. Cook. – London: Springer–Verlag, 2008.
176. Daar, E.S. Clinical presentations and diagnosis of primary HIV infection / E.S. Daar, C.D. Pilcher, F.M. Hecht // *Curr. Opin. HIV AIDS*. – 2008. – Vol. 3, № 1. – P. 10—15.
177. Defence against the immune barrage: Ytlinth survival strategies / M. Riffkin, F. Seowh, P. Yackson [et al.] // *Immunol. Cell. Biol.*–2006. - Vol. 6. - P. 564-574.
178. Deworming is not a risk factor for the development of atopic diseases: a longitudinal study in Cuban school children / S.D. Van der Werff, J.W. Twisk, M. Wordemann [et al.] // *Clin. Exp. Allergy*. – 2013. – Vol. 43, № 6. – P. 665—671.
179. EACS Global pandemia HIV /AIDS. Januaru 2018. Режим доступа: <http://elibrary.ru/item.asp?id=20355553>.
180. EACS Guidelines Version 8.2. Janury 2017. - 97 p. Режим доступа: <http://www.eacsociety>.
181. EACS Guidelines Version 9. October 2017. - 102 p. Режим доступа: <http://www.eacsociety>.
182. Empiric deworming to delay HIV disease progression in adults with HIV who are ineligible for initiation of antiretroviral treatment (the HEAT study): a multi-site, randomised trial. [Электронный ресурс] / J. Walson, B. Singa, B. Sangaré [et al.]. Режим доступа: [http://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(12\)70207-4/abstract-2013](http://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(12)70207-4/abstract-2013).
183. Ershova, I.B. Prophylaxis of helminthiasis at a vaccination / I.B. Ershova, A.A. Mochalova, I.A. Lohmatova // *Aktual. Infectol.* – 2015. – № 1. - P. 21-24.
184. Espinosa–Castellano, M. Pathogenesis of intestinal amoebiasis: from molecules to disease / M. Espinosa–Castellano, A. Martinez–Palomo // *Clin. Microbiol. Rev.* – 2000.–№ 13.–P. 318—331.
185. Elite controllers are hospitalized more often than persons with medically controlled HIV / T.A. Crowell, K.A. Gebo, J.N. Blankson [et al.] // *J. Infect. Dis.* – 2015. – Vol. 211, № 11. – P. 1692-702. doi: 10.1093/infdis/jiu809.



186. Evaluation (assessment) of three tests for diagnosis of geohelminths in Colombia / M.C. Lopez, L.I. Moncada, Y. Ariza–Araujo [et al.] // *Biomedica*. – 2013. – Vol. 33, № 1. – P. 128—136.
187. Frolova, T.V. The influence of cestode infection with *proteocephalus torulosus* batsch, 1786 on the enzymeactivity in the intestine of the zope (*ballerus ballerus*) / T.V. Frolova, G.I. Izvekova // *Parazitology*. – 2018. – Vol.52, № 4. – P.292—303.
188. Gazzard, B.B. AIDS care chelsea and wesminster hospital AIDS care handbook British association / B.B. Gazzard. – London: BHIVA,2002.
189. Gilles, H.M. Management of severe and complicated malaria / H.M. Gilles. – Geneva: WHO, 2014. – P. 704—714.
190. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV–1–infected adults and adolescents. Developed by the panel on clinical practices for treatment of HIV infection convened by the Department of Health and Services (DHHS). - 2015. Режим доступа: [http:// www.AIDS Sinfo.nih.gov/guidelines](http://www.AIDS Sinfo.nih.gov/guidelines).
191. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV–1–infected adults and adolescents. Developed by the panel on clinical practices for treatment of HIV infection convened by the Department of Health and Human Services (DHHS). - 2018. Режим доступа: <http://www AIDS info.nih.gov/guidelines>.
192. Guidelines on when to start antiretroviral therapy and pre–exposure prophylaxis for HIV. - WHO, 2015. Режим доступа: <http://www.who.int/hiv>.
193. Helminth infection in southern laos high prevalence and low awareness / K. Phongluxa, V. Xayaseng, J. Vongnachack [et al.] // *Parasites*. – 2013. – Vol. 6, № 1. – P. 328.
194. Hoffman, C. HIV 2015/2016 / C. Hoffman, J.K. Rocktrou. – Hamburg: Medicin focus verlag, 2015. –756 p.
195. Hoy, J. HIV management in Australasia: a guide for clinical care / J. Hoy, S. Lewin. – 2012. Режим доступа: [http:// www ashm.org.au/images/publications/monographs /hiv –management – australasia/hiv–management–mono–whole.pdf](http://www ashm.org.au/images/publications/monographs /hiv –management – australasia/hiv–management–mono–whole.pdf).

196. Immune activation and collateral damage in AIDS pathogenesis / F. Miedem, M.D. Hazenberg, K. Tesselaar [et al.] // *Front. Immunol. HIV AIDS*. – 2013. – Vol. 4. – P. 298.
197. Invasiv amoebiasis: an emerging parasitic disease in patients infected with HIV in area endemic for amoebic infection / C.C. Hung, P.J. Chen, S.M. Hsieh [et al.]// *AIDS*. – 1999. – № 13. – P. 2421—2428.
198. Karaulov, A.V. The role of immunity receptors in infectious diseases and maintenance of organism homeostasis / A.V. Karaulov, S.S. Afanasiv, V.A. Aleshkin // *J. Infect. Dis.* – 2018. – Vol. 16, № 1. – P. 70—78.
199. Keiser, J. Efficacy of current drugs against soil-transmitted helminth infections: review and meta-analysis / J. Keiser, J. Utzinger // *JAMA*. – 2008. – Vol. 299, № 16. – P. 1927—1948.
200. Krivopustov, S.P. Helminthiasis in clinical paediatrics: questions of diagnostics, therapy, prophylaxis / S.P. Krivopustov, E.N. Scherbinskaya, I.A. Loginova // *Health Child*. – 2011. – № 4 (31). – P. 71—75.
201. Longitudinal investigation on intestinal parasite infections among rural people in West Dongting lake region / G.H. Hou, Z. Xiao, X.M. Yao [et al.] // *Clin. J. Schistosomias Control*. – 2011. – Vol. 23, № 3. – P. 295—306. Режим доступа: [http://www.volgmed.ru/uploads/files/2016-11/62822-zanyatie\\_46.doc](http://www.volgmed.ru/uploads/files/2016-11/62822-zanyatie_46.doc)
202. Luft, B.J. Toxoplasmic encephalitis in AIDS / B.J. Luft, J.S. Remington // *Clin. Infect. Dis.* – 2011. – № 15. – P. 211.
203. Lynch, N.R. Parasite infections the risk of asthma atopy / N.R. Lynch // *Thorax*. – 2009. – Vol. 54. – P. 659—660.
204. Lynch, N.R. Parasite infections the risk of asthma atopy / N.R. Lynch // *Thorax*. – 2009. – Vol. 54. – P. 659—660.
205. Mammalian metalloprotease inhibition at the barrier of Accaris parasite / L. Sanglas, F.X. Fviles, R. Huber [et al.] // *PNAS*. – 2009. – Vol. 106, № 6. – P. 1746—1747.
206. Manson-Bahr, P.E.C. *Manson's Tropical Diseases* / P.E.C. Manson-Bahr, F.I.C. Apted. – 18-th edition. – London: Bailliere Tindall, 2013. – P. 88—89.

207. Mochalova, A.A. A look at the problem of parasitic Helminth infections, and at the modern stage / A.A. Mochalova, I.B. Ershova // Actual. Infectol. – 2014. – Vol.2, № 3. – P. 61—64.
208. Modjarrad, K. HIV and helminths: time for a new direction [Электронный ресурс] / К. Modjarrad. – 2015. Режимдоступа: [http:// www. thelancet. com/journals/ laninf/article / PIIS1473-3099\(13\)70239-1/abstract](http://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(13)70239-1/abstract)
209. Moir, S. Pathogenic mechanisms of HIV disease / S. Moir, T.W. Chun, A.S. Fauci // *Anne Rev. Pathol.* – 2011. – № 6. – P. 223—248.
210. Montes M. Strongyloides stercoralis: there but not seen / M. Montes, N.Barros // *J. Curr. Opin. Infect. Dis.* — 2010. – Vol. 23, № 5. - P. 500-504. DOI:10.1097/QCO.0b013e32833df718.
211. Najera, J.A. Malaria epidemics. Detection and control, forecasting and prevention / J.A. Najera, R.L. Kouznetzov, C. Delacollette. - WHO/M AL/98.1084. – Geneva, WHO, 2017. - 147 p.
212. Naungiu, T. On HIV diversity / T. Naungiu, R.A. Weiss // *AIDS.* – 2012. - № 10. – P. 1266—70.
213. Neuroendocrine effects of helminthiases (a review) / S. Dolomatov, T. Sataieva, G. Pazovsky, W. Zukow // *Parazitology.* – 2017. – Vol. 51, № 2. – P. 97—103.
214. Nissapatorn, V. Toxoplasmosis in HIV. AIDS:a living legacy southeast Asian / V. Nissapatorn // *J. Trop. Med. Public Heathh.* – 2009. – Vol. 40, № 6. – P. 1158—1178.
215. Penetration of tenofovir and emtricitabine in mucosal tissues: implications prevention of HIV–1 transmission / K.B. Patterson, H.A. Prince, A.J. Jenkins [et al.] // *Sci. Transl. Med.* – 2011. – № 3 (112). - re4. doi: 10.1126/scitranslmed.3003174.
216. Pharmacokinetics of antiretroviral drugs in anatomical sanctuary sites: the male and female genital tract / L.J. Else, S. Taylor, D.J. Back, S.H. Khoo // *Antivir. Ther.* – 2011. – Vol. 16, № 8. – P. 1149—1167.
217. Preexposure prophylaxis for the prevention of HIV infection in the United States. – 2017. Режим доступа: <http://www.cdc.gov/hiv/pdf/guidelines>.

218. Pre-exposure prophylaxis for HIV in women: daily oral tenofovir/emtricitabine, or vaginal tenofovir gel in the VOICE Study (MTN 003) / J.M. Marrazzo, G. Ramjee, G.B. Nair [et al.] // Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. 3–6 Var 2013, Atlanta. Режим доступа: <http://www.retroconference.org/2013b/Abstracts/47951.htm>.
219. Proteomics research features of life activity of parasitic worms / A.A. Kochneva, E.V. Borvinskaya, D.S. Bedulina [et al.] // Parazitology. – 2018. – Vol. 52, № 3. – P. 177—204.
220. Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-1-Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States. Department of Health and Human Services. - 2016. Режим доступа: <http://aidsinfo.nih.gov/guideline>.
221. Report epidemic global AIDS. - Geneva, 2015. Режим доступа: [Global report.asp](http://www.unaids.org/global-report).
222. Sauce, D. Monitoring cellular immune markers in HIV infection: from activation to exhaustion / D. Sauce, C. Eldim, V. Appay // Curr. Opin. HIV/AIDS. – 2013. – Vol. 8, № 2. – P. 125—131.
223. Scar, H. HIV -1 evolution in relation to molecular epidemiology and antiretroviral resistance / H. Scar, C.A.J. Hedskoy // Ann. N.Y.Acad. Sci. – 2011. – № 1230. – P. 108—118.
224. Sceto, R.K. Amoebic liver abscess: epidemiology, clinical features and outcome / R.K. Sceto, D.C. Rockey // West J. Med. – 2015. – № 170. – P. 104—109.
225. Schistosomiasis and soil-transmitted helminthiasis in Rwanda / N. Rujenil, D. Morana, E. Ruberanziza, P. Mazigo Humphrey. – Clinical Trials.Gov. (ICRTP), 2009.
226. Selwyn, P.A. Comprehensive care for latestage HIV/ AIDS: overcoming the false dichotomy of "curative" vs "palliative" care / P.A. Selwyn, M. Forstein // JAMA. – 2003. – Vol. 290. – P. 806—814.

227. Seroprevalence of acquired toxoplasmosis, in HIV-infected and apparently healthy individuals in Jos, Nigeria / Z. Valenta, M. Forsti, J. Karla, A. Kohout // *Parasitologia*. – 2005. – № 47. – P. 233—236.
228. Shapshak, P. Aspect neurology HIV-infection / P. Shapshak, P. Kanguance, R.K. Fujimura // *AIDS*. – 2011. – № 1. – P. 3—21.
229. Shrayner, E.V. Helminthiasis in clinical practice of paediatrician: questions of diagnostics, therapy, prophylaxis / E.V. Shrayner // *Rus. Med. J.* – 2013. – № 14. – P. 773—777.
230. The Antiretroviral Preaparance Registry. - 2018. Режим доступа: <http://www.apregistry.com/InterimReport.aspx>.
231. The atopic march: progression from atopic dermatitis to allergic rhinitis and asthma / T. Zheng, J. Yu, M.N. Oh [et al.] // *Allergy Asthma Immunol. Res.* – 2015. – Vol.3, № 2. – P. 67—73.
232. The causes and consequences of HIV evolution / A. Rambaut, D. Posada, K.A. Crandall, E.C. Holmes // *Nat. Rev. Genet.* – 2004. – № 1. – P. 52—61.
233. The increase of eosinophils in the blood when the hepatitis. - 2017. - Kusivaka.ru. Режим доступа: <http://kusivaka.ru/gepatit/uvelichenie-eozinofilov-v-krovi-pri-gepatite-s>.
234. The role of langerhans cell in the sexual transmission of HIV / T. Kawamura, S.E. Kurtz, A. Blauvelt, S. Shimada // *J. Dermatol. Sci.* – 2005. – Vol. 40, № 3. – P. 147—155.
235. The use antiretroviral drugs for treating and preventing YIV- infection (Recommendation for the public health approach). - WHO, 2013. - 269 p.
236. Toxoplasmosis in HIV/AIDS patients: a current situation / V. Nissapatorn, C. Lee, K.F. Quek [et al.] // *Jap. J. Infect. Dis.* – 2004. – Vol. 57, № 4. – P. 160—165.
237. Transition to new antiretroviral drags in HIV programes: Clinical and programatic consideration. - WHO, 2017. - 34 p. Режим доступа: <http://www.who.int/hiv>.

238. Wainberg, M.A. Development of antiretroviral drug resistance/ M.A. Wainberg, G.J. Zaharatos, B.G. Brenner // *N. Engl. J. Med.* – 2011. – Vol. 365, № 7. – P. 637—646.
239. Weiss, S.T. Parasites and asthma/allergy: what is the relationship? / S.T. Weiss // *Allergy Clin. Immunol.* – 2009. – Vol. 105. – P. 205—210.
240. WHO. Bulletin information № 366. - Geneva, 2017. Режим доступа: [http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs\\_366/ru/index/html](http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs_366/ru/index.html), <http://whglbdoc.who.int/publications/2012/9789241503129.tnd.hdf>.
241. WHO. Consolidated guidelines on HIV prevention, diagnosis, treatment and care for key populations. - WHO, 2014. Режим доступа: <http://www.who.int>.
242. WHO. Control of foodborne trematode infections. - Geneva, 2017. - WHO Techn. Rep. Ser. № 849. Режим доступа: <http://www.who/inf>.
243. WHO. Division of Control of Tropical Diseases. Progress Report 1997. – Geneva, 2015. Режим доступа: <http://www.who/inf>.
244. WHO. Expert Committee on Onchocerciasis. - Geneva, 2016. - WHO Techn. Rep. Ser. № 752. Режим доступа: <http://www.who/inf>.
245. WHO. Leishmania and HIV in Gridlok. – Geneva, 2014. Режим доступа: <http://www.who/inf>.
246. WHO. Model prescribing information. – Geneva, 2015. Режим доступа: <http://www.who/int>.
247. WHO. Of Tropical Helminths// Tropical Disease Research Progress 1995–1996. – Geneva, 2009. Режим доступа: <http://www.who/inf>.
248. WHO. Report of the Informal Consultation on the Use of Chemotherapy for the Control of Morbidity due to Soil-Transmitted Nematodes in Humans. WHO/CTD/SIO/96.2. – Geneva, 2010. Режим доступа: <http://www.who/inf>.
249. WHO. Report of the WHO Informal Consultation on Hookworm Infection and Anaemia in Girls and Women. – Geneva, 2016. Режим доступа: <http://www.who/int>.
250. Yu, Sen-Hai Epidemiology and Morbidity of Food Borne Intestinal Trematode Infections / Sen-Hai Yu, K.E. Mott. – Geneva, 2014.

251. Yulish, E.I. Clinic, diagnostics, treatment and prophylaxis of helminthiasis for people / E.I. Yulish // *News Med. Pharm.* – 2014. – № 11–12. – P. 371—372.
252. Zaykov, S.V. Helminthiasis and allergic diseases / S.V. Zaykov // *Clin. Immunol. Allergol. Infectol.* – 2009. – Vol. 3, № 2. – P. 24—35.

## СПИСОК ИЛЛЮСТРАЦИОННОГО МАТЕРИАЛА

1. Рисунок 2.1.1. Распределение пациентов по гендерно-возрастной принадлежности в группах исследования [с.51].
2. Рисунок 2.1.2. Распределение пациентов в группах исследования [с.52]
3. Рисунок 3.1.3. Процентное соотношение структуры заболеваемости гельминтозами (энтеробиоз, аскаридоз) у населения Российской Федерации, Республики Башкортостан (РБ) и среди ВИЧ-инфицированных пациентов по РБ. [с.64]
4. Рисунок 3.2.2.4. Распределение ВИЧ-инфицированных пациентов в исследовании в зависимости от симптоматики [с.77].
5. Рисунок 3.2.2.5. Клинические проявления аллергического компонента среди выявленных лиц ВИЧ-инфицированных пациентов с гельминтозами [с.78].
6. Рисунок 3.2.3.6. Последовательные изменения численности эозинофилов у ВИЧ-инфицированных пациентов основной группы № 1 с энтеробиозом в сравнении контрольной группой. № 6 с энтеробиозом [с.81].
7. Рисунок 3.2.3.7. Последовательные изменения численности эозинофилов у ВИЧ-инфицированных пациентов основной группы № 2 с энтеробиозом в сравнении контрольной группой. № 6 с энтеробиозом [с.83].
8. Рисунок 3.2.3.8. Последовательные изменения численности эозинофилов у ВИЧ-инфицированных пациентов основной группы № 3 с энтеробиозом в сравнении контрольной группой. № 6 с энтеробиозом [с.84].
9. Рисунок 3.2.3.9. Последовательные изменения численности эозинофилов у ВИЧ-инфицированных пациентов основной группы № 4 с энтеробиозом в сравнении контрольной группой. № 6 с энтеробиозом [с.85].
10. Рисунок 3.2.3.10. Последовательные изменения численности эозинофилов у ВИЧ-инфицированных пациентов основной группы № 1 с аскаридозом в сравнении контрольной группой. № 6 с аскаридозом [с.87].



11. Рисунок 3.2.3.11. Последовательные изменения численности эозинофилов у ВИЧ-инфицированных пациентов основной группы № 2 с аскаридозом в сравнении контрольной группой. № 6 с аскаридозом [с.88].

12. Рисунок 3.2.3.12. Последовательные изменения численности эозинофилов у ВИЧ-инфицированных пациентов основной группы № 3 с аскаридозом в сравнении контрольной группой. № 6 с аскаридозом [с.89].

13. Рисунок 3.2.3.13. Последовательные изменения численности эозинофилов у ВИЧ-инфицированных пациентов основной группы № 4 с аскаридозом в сравнении контрольной группой. № 6 с аскаридозом [с.90].

14. Рисунок 3.2.3.14. Последовательные изменения численности эозинофилов у ВИЧ-инфицированных пациентов четырех основных групп в подгруппах с энтеробиозом [с.92].

15. Рисунок 3.2.3.15. Последовательные изменения численности эозинофилов у ВИЧ-инфицированных пациентов четырех основных групп в подгруппах с аскаридозом [с.93].

16. Рисунок 3.3.16. Динамика значений иммуноглобулинов класса IgM, IgG, IgA в группах исследования у ВИЧ-инфицированных пациентов с энтеробиозом [с.96].

17. Рисунок 3.3.17. Динамика значений иммуноглобулинов класса IgM, IgG, IgA в группах исследования у ВИЧ-инфицированных пациентов с аскаридозом [с.97].

18. Рисунок 3.3.18. Последовательные изменения уровня эозинофилов в гемограмме в группе ВИЧ-инфицированных пациентов с гельминтами и на антигельминтной терапии на разных этапах наблюдения [с.105].

19. Рисунок 3.3.19. Последовательные изменения уровня содержания IgE в сыворотке крови ВИЧ-инфицированных пациентов с гельминтозами и на антигельминтной терапии на разных этапах наблюдения [с.107].

20. Рисунок 3.4.20. Последовательные изменения среднего уровня численности субпопуляции CD4+ Т-лимфоцитов в группе № 1 в целом и в контрольной группе № 6 в подгруппах с энтеробиозом и аскаридозом [с.110].

21. Рисунок 3.4.21. Последовательные изменения среднего уровня численности субпопуляции CD4+ Т-лимфоцитов в группе № 2 в целом и в контрольной группе № 6 в подгруппах с энтеробиозом и аскаридозом [с.111].

22. Рисунок 3.4.22. Последовательные изменения среднего уровня численности субпопуляции CD4+Т-лимфоцитов в группе № 3 в целом и в контрольной группе № 6 в подгруппах с энтеробиозом и аскаридозом [с.113].

23. Рисунок 3.4.23. Последовательные изменения среднего уровня численности субпопуляции CD4+Т-лимфоцитов в группе № 4 в целом и в контрольной группе № 6 в подгруппах с энтеробиозом и аскаридозом [с.114].

24. Рисунок 3.4.24. Последовательные изменения среднего уровня численности субпопуляции CD4+ Т-лимфоцитов в четырех основных (группы № 1,2,3,4) и в контрольной группе 6 в подгруппах пациентов с энтеробиозом [с.116].

25. Рисунок 3.4.25. Последовательные изменения среднего уровня численности субпопуляции CD4+ Т-лимфоцитов в четырех основных (группы № 1,2,3,4) и в контрольной группе 6 в подгруппах пациентов с аскаридозом [с.117].

26. Рисунок 3.4.26. Уровень изменений численности CD4+Т-лимфоцитов в группах исследования ВИЧ-инфицированных пациентов с энтеробиозом [с.118].

27. Рисунок 3.4.27. Уровень изменений численности CD4+Т-лимфоцитов в группах исследования ВИЧ-инфицированных пациентов с аскаридозом [с.119].

28. Рисунок 3.5.28. Изменение относительного уровня субпопуляции Т-лимфоцитов CD3+ клеток (%) в группах исследования ВИЧ-инфицированных с гельминтозами (энтеробиоз, аскаридоз) на АРТ и без нее [с.121].

29. Рисунок 3.5.29. Изменение уровня субпопуляции CD3+ лимфоцитов в группах исследования ВИЧ-инфицированных с гельминтозами на АРТ и без нее [с.124].

30. Рисунок 3.5.30. Динамика изменения средних значений числа субпопуляции CD3+ лимфоцитов (кл/мкл) в исследовании [с.126].

31. Рисунок 3.5.31. Динамика содержания уровня соотношения CD3+/CD4+ лимфоцитов в группах исследования ВИЧ-инфицированных с гельминтозами (энтеробиоз, аскаридоз) на АРТ и без нее [с.128].

32. Рисунок 3.5.32. Динамика изменения уровня соотношения CD3+//CD4+ лимфоцитов (%) в группах исследования ВИЧ-инфицированных с гельминтозами (энтеробиоз, аскаридоз) на АРТ и без нее [с.130].

33. Рисунок 3.5.33. Изменение уровня субпопуляции CD4+клеток в группах исследования ВИЧ-инфицированных с гельминтозами (энтеробиоз, аскаридоз) на АРТ и без нее [с.131].

34. Рисунок 3.5.34. Динамика изменения средних значений субпопуляции CD4+ лимфоцитов (абс.) в группах исследования ВИЧ-инфицированных с гельминтозами [с.133].

35. Рисунок 3.5.35. Изменение содержания численности субпопуляции CD8+ лимфоцитов в исследуемых группах ВИЧ-инфицированных на АРТ с гельминтозами (энтеробиоз, аскаридоз) [с.135].

36. Рисунок 3.5.36. Динамика изменения средних значений субпопуляции CD8+ лимфоцитов (абс.) в группах исследования ВИЧ-инфицированных с гельминтозами [с.136].

37. Рисунок 3.5.37. Динамика уровня соотношения субпопуляции CD4+ и CD8+ лимфоцитов (CD4+/CD8+) в группах исследования ВИЧ-инфицированных с гельминтозами на АРТ и без нее [с.138].

38. Рисунок 3.5.38. Динамика изменения уровня соотношения CD4+/CD8+ лимфоцитов (%) в группах исследования ВИЧ-инфицированных с гельминтозами (энтеробиоз, аскаридоз) [с.139].

39. Рисунок 3.6.1.39. Динамика изменения уровня содержания субпопуляции CD4+ лимфоцитов (кл/мкл) в группе исследования ВИЧ-инфицированных пациентов с гельминтозами (энтеробиоз, аскаридоз) на АРТ и на динамическом наблюдении на разных этапах исследования [с.141].

40. Рисунок 3.6.1.40. Изменения уровня содержания субпопуляции CD4+ лимфоцитов в группе исследования ВИЧ-инфицированных на АРТ с гельминтозами и дегельминтизации на разных этапах наблюдения [с.144].

41. Рисунок 3.6.2.41. Последовательность ведения пациента с ВИЧ-инфекцией и с назначенной схемой АРТ в повседневной клинической практике [с.147].

42. Рисунок 3.6.2.42. Диагностический алгоритм, разработанный на основании данных проведенного исследования [с.148].

Таблица 1 Клинические синдромы групп сравнения ВИЧ-инфицированных с гельминтозами (энтеробиоз, аскаридоз) и контрольных групп пациентов без ВИЧ-инфекции с гельминтозами и ВИЧ-инфицированных без гельминтозов [с.67].

Таблица 2 Клиническая характеристика групп сравнения ВИЧ-инфицированных пациентов с энтеробиозом и контрольной группы с энтеробиозом [с.73].

Таблица 3 Клиническая характеристика групп сравнения ВИЧ-инфицированных пациентов с аскаридозом и контрольной группы с аскаридозом [с.75].

Таблица 4 Сравнение эозинофильных показателей гемограммы в группах исследования ВИЧ-инфицированных с гельминтозами (энтеробиоз, аскаридоз) и без них [с. 94].

Таблица 5 Концентрация иммуноглобулинов классов IgA, IgM, IgG, IgE у ВИЧ-инфицированных пациентов с гельминтозами (энтеробиоз, аскаридоз) и проявлениями аллергии [с.99].

Приложение :

1. Рисунок 1 Относительная частота встречаемости различных синдромов в основной группе № 1 и контрольной группе № 6 при развитии энтеробиоза и аскаридоза [с.204]

2. Рисунок 2 Относительная частота встречаемости различных синдромов основной группе № 2 и контрольной группе № 6 при развитии энтеробиоза и аскаридоза [с.205].

3. Рисунок 3 Относительная частота встречаемости различных синдромов основной группе № 3 и контрольной группе № 6 при развитии энтеробиоза и аскаридоза [с.206].

4. Рисунок 4 Относительная частота встречаемости различных синдромов основной группе № 4 и контрольной группе № 6 при развитии энтеробиоза и аскаридоза [с.207].

5. Рисунок 5 Относительная частота встречаемости различных вариантов синдромов в четырех основных и контрольной группе при развитии энтеробиоза [с.208].

6. Рисунок 6 Относительная частота встречаемости различных вариантов синдромов в четырех основных и контрольной группе при развитии аскаридоза [с.209].

## ПРИЛОЖЕНИЕ

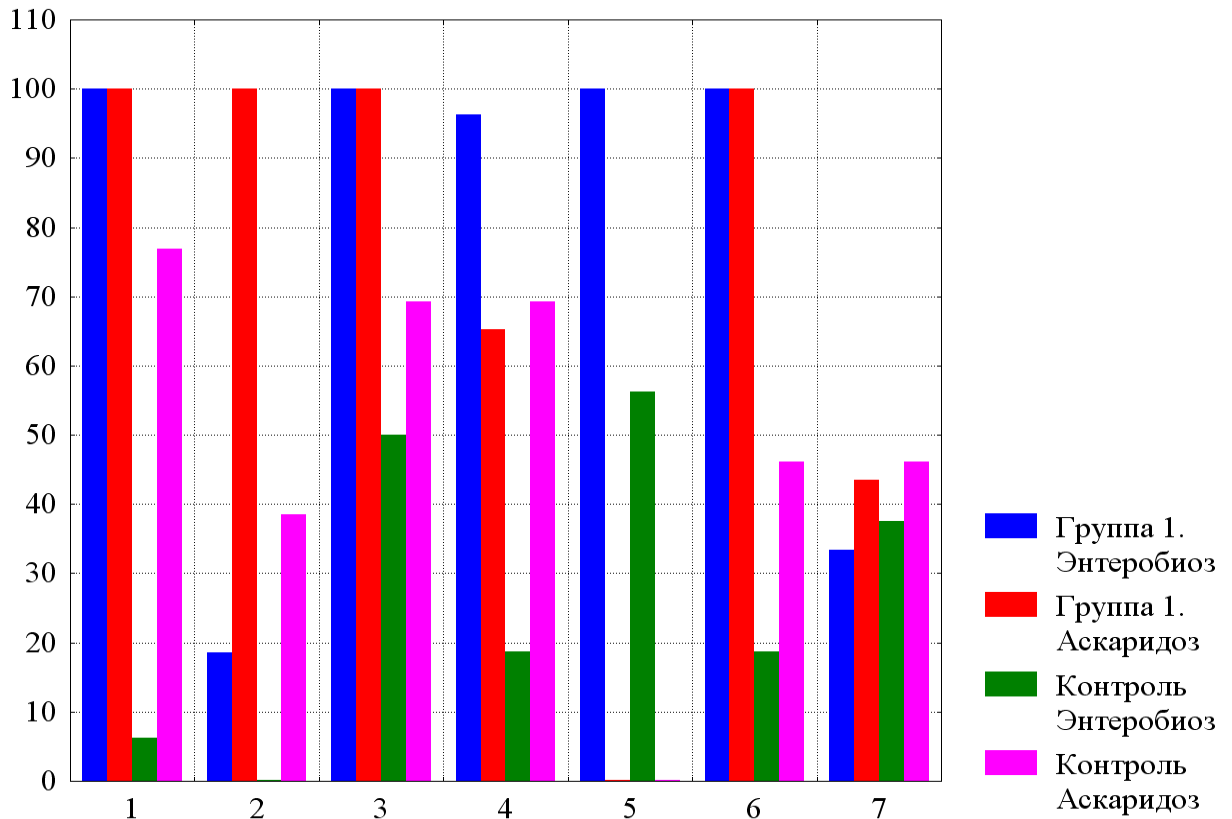


Рисунок 1 - Относительная частота встречаемости различных синдромов в основной группе № 1 и контрольной группе № 6 при развитии энтеробиоза и аскаридоза.

По оси абсцисс номера синдромов: 1 – астено-вегетативный, 2 – токсико-аллергический, 3 – диспепсический, 4 – болевой-абдоминальный, 5 – зуд в перианальной области, 6 – интоксикационный, 7 – эозинофилия. По оси ординат – относительная частота встречаемости данного синдрома в % от общего числа обследуемых пациентов.

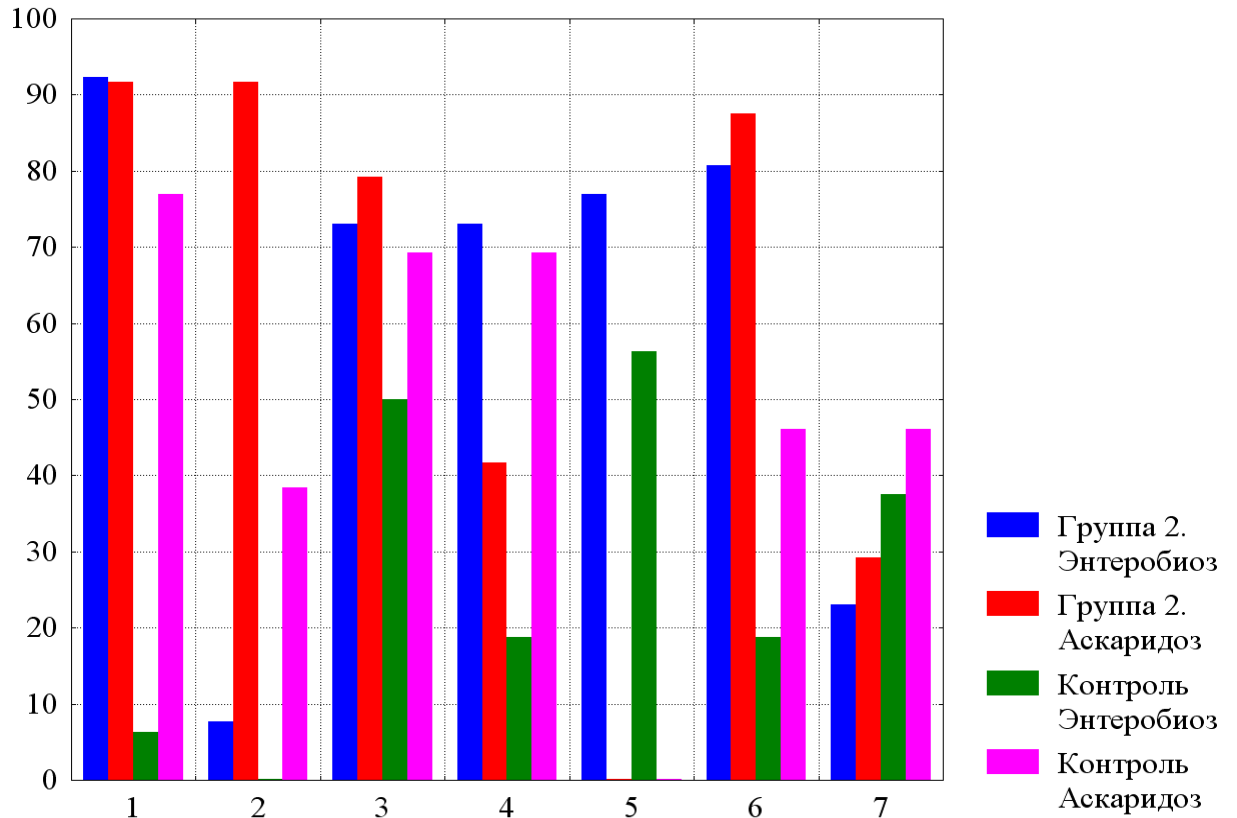


Рисунок 2 - Относительная частота встречаемости различных синдромов в основной группе № 2 и контрольной группе № 6 при развитии энтеробиоза и аскаридоза.

По оси абсцисс номера синдромов: 1 – астено-вегетативный, 2 – токсико-аллергический, 3 – диспепсический, 4 – болевой-абдоминальный, 5 – зуд в перианальной области, 6 – интоксикационный, 7 – эозинофилия. По оси ординат – относительная частота встречаемости данного синдрома в % от общего числа обследуемых пациентов.

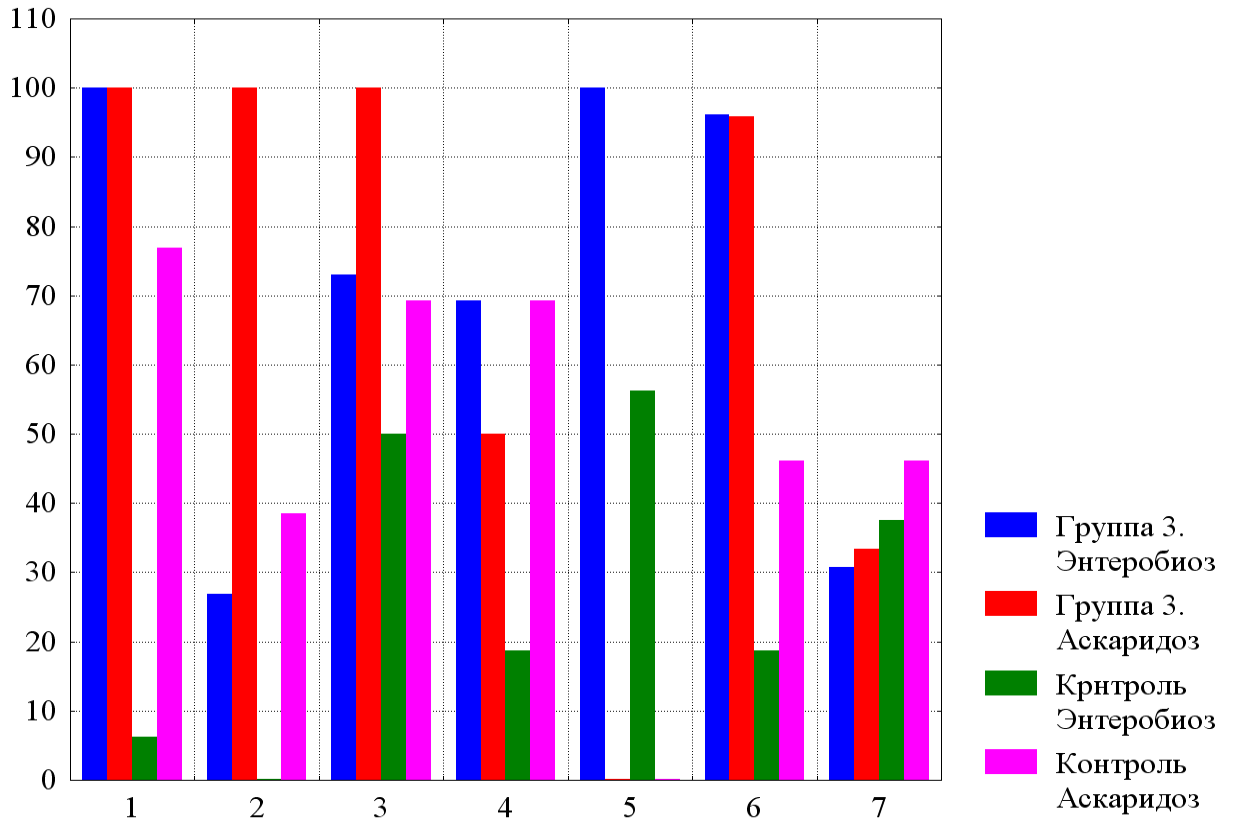


Рисунок 3 - Относительная частота встречаемости различных синдромов в основной группе № 3 и контрольной группе № 6 при развитии энтеробиоза и аскаридоза.

По оси абсцисс номера синдромов: 1 – астено-вегетативный, 2 – токсико-аллергический, 3 – диспепсический, 4 – болевой-абдоминальный, 5 – зуд в перианальной области, 6 – интоксикационный, 7 – эозинофилия. По оси ординат – относительная частота встречаемости данного синдрома в % от общего числа обследуемых пациентов.



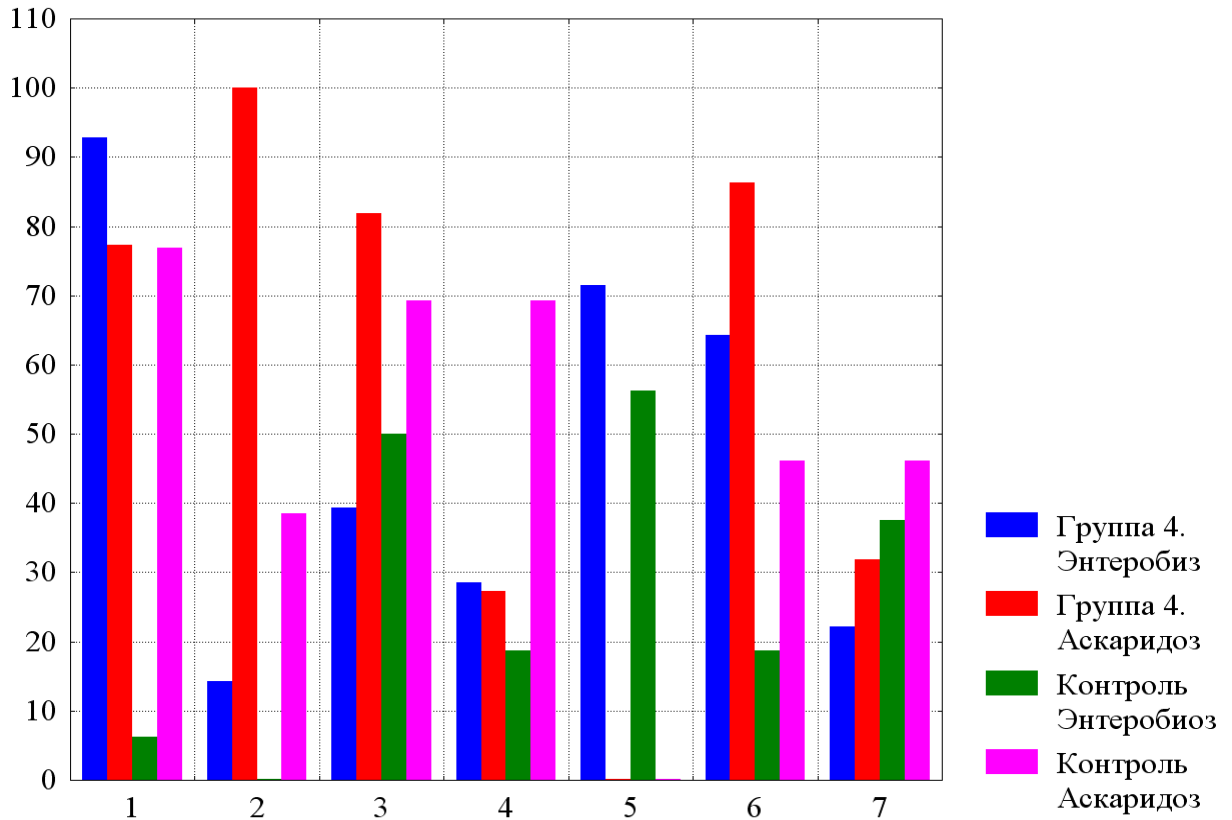


Рисунок 4 - Относительная частота встречаемости различных синдромов в основной группе № 4 и контрольной группе № 6 при развитии энтеробиоза и аскаридоза.

По оси абсцисс номера синдромов: 1 – астено-вегетативный, 2 – токсико-аллергический, 3 – диспепсический, 4 – болевой-абдоминальный, 5 – зуд в перианальной области, 6 – интоксикационный, 7 – эозинофилия. По оси ординат – относительная частота встречаемости данного синдрома в % от общего числа обследуемых пациентов.

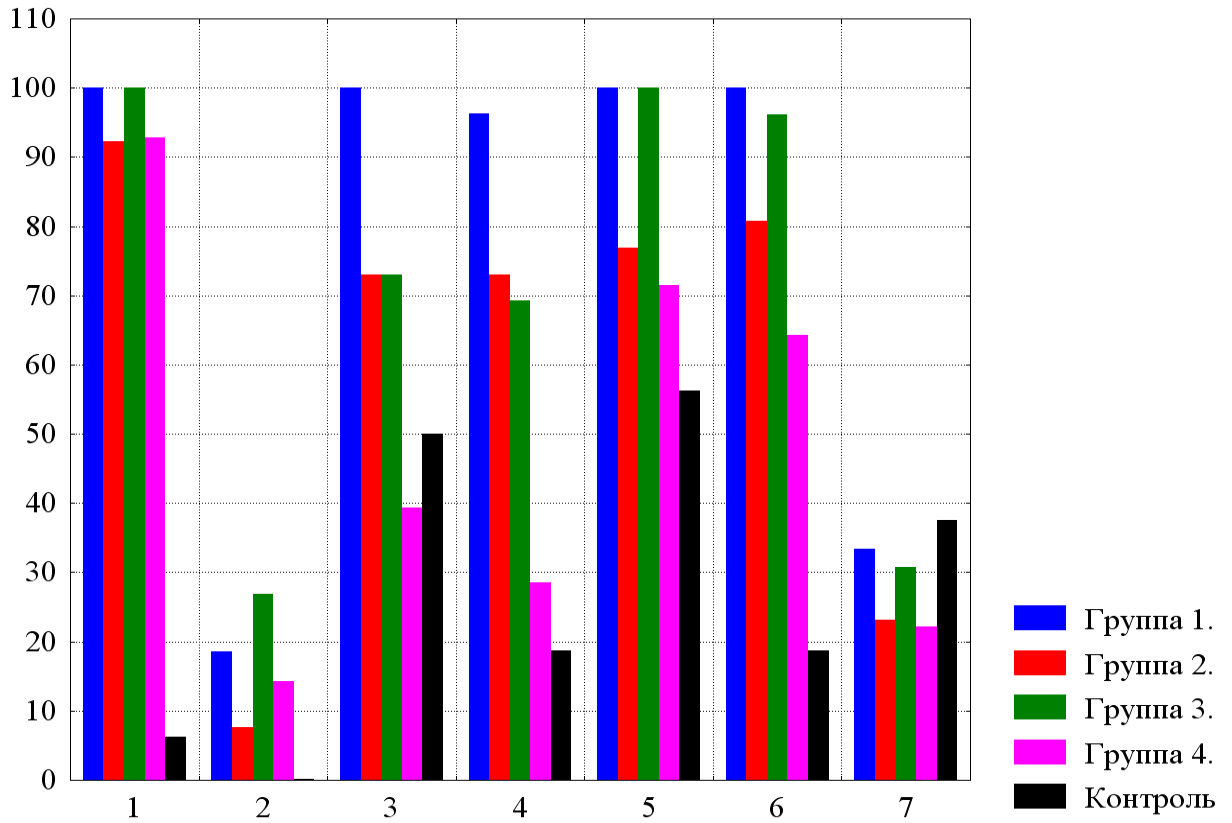


Рисунок 5 - Относительная частота встречаемости различных вариантов синдромов в четырех основных и контрольной группе при развитии энтеробиоза.

По оси абсцисс номера синдромов: 1 – астено-вегетативный, 2 – токсико-аллергический, 3 – диспепсический, 4 – болевой-абдоминальный, 5 – зуд в перианальной области, 6 – интоксикационный, 7 – эозинофилия. По оси ординат – относительная частота встречаемости данного синдрома в % от общего числа обследуемых пациентов.

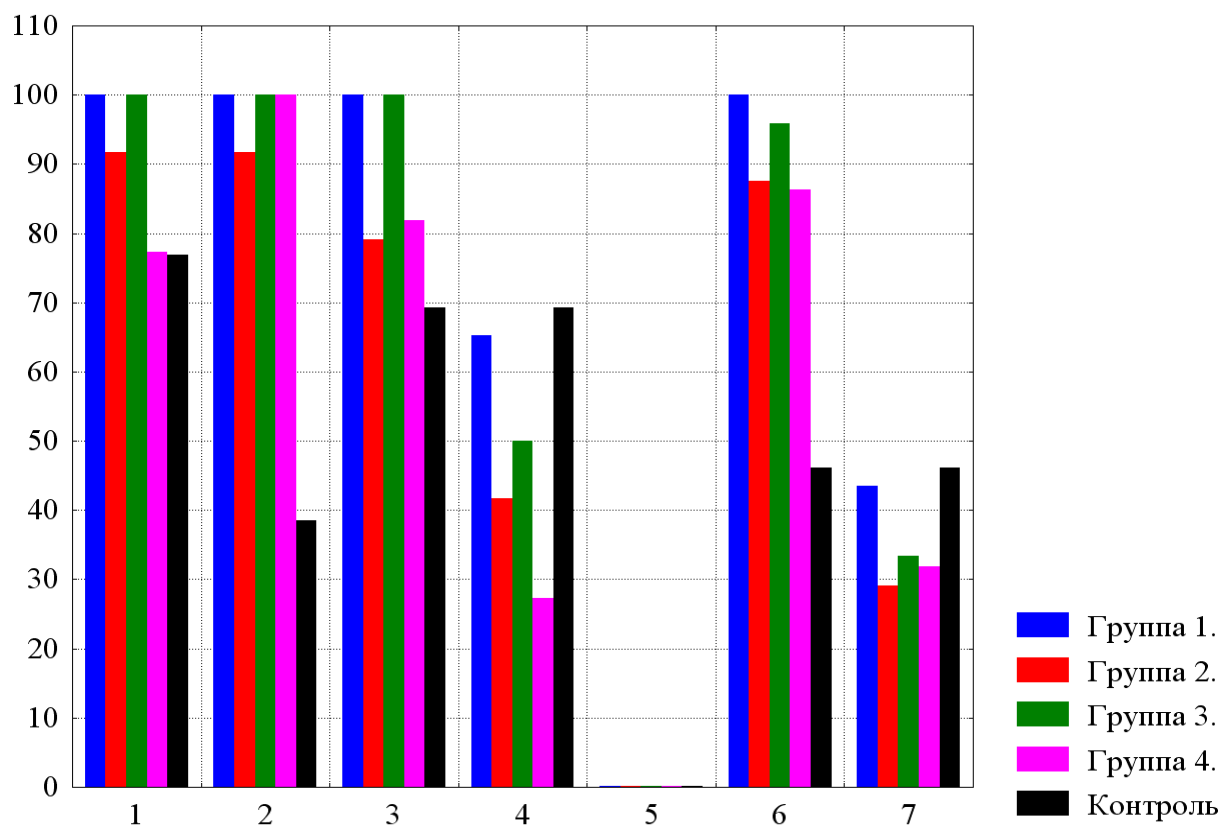


Рисунок 6 - Относительная частота встречаемости различных вариантов синдромов в четырех основных и контрольной группе при развитии аскаридоза.

По оси абсцисс номера синдромов: 1 – астено-вегетативный, 2 – токсико-аллергический, 3 – диспепсический, 4 – болевой-абдоминальный, 5 – зуд в перианальной области, 6 – интоксикационный, 7 – эозинофилия. По оси ординат – относительная частота встречаемости данного синдрома в % от общего числа обследуемых пациентов.

**Клинические примеры:**

1. Больной В., 23 года (медицинская карта № 26700)

Обратился в Центр ГБУЗ РЦПБ со СПИДом и ИЗ в 2017 году с жалобами на слабость, тошноту, боли в животе, частые запоры, ночной кашель, кожный зуд, повышенную температуру тела до 37,8 - 37,9 градусов С

Анамнез: ВИЧ-инфекция с персистирующей лимфаденопатией в субклинической стадии III В-23.1 была диагностирована в 2016 году, жалоб не было, к врачам не обращался, АРТ не принимает. При обследовании: головные боли, дыхание жесткое, при осмотре - живот симметричный, печень не увеличена, при пальпации живота наблюдается болезненность, кожные покровы чистые, без высыпаний, температура тела до 37,7 С.

Результаты общего анализа крови в лейкоформуле :

Лейкоциты 10х9/л-	Эозинофил %	Базофилы %	Нейтрофиль юные %	Нейтрофиль Палочкояд %	Нейтрофилы Сегментояд %	Лимфо циты %	Моно циты %
норма	1 - 5	0- 1	0- 1	1- 6	47 - 72	19- 37	3-11
показатели	12	3	0	3	55	19	8

Результат биохимического анализа крови показал пониженный уровень гемоглобина Нв - 100 г/л и повышенный уровень общего белка 88 г/л и билирубина - 26 мкмоль/л, остальные показатели в пределах нормы.

Показатели иммунограммы : Т- лимфоциты субпопуляции - CD3+клетки - 672 кл/мкл, CD4+ клетки - 450 кл/мкл, CD8+ клетки - 1385 кл/мкл, Вирусная нагрузка - 25000 копий /л. Копроовоскопия (метод толстого мазка под целлофаном по Като и Миура) 3-х кратная была положительной, обнаружались яйца аскарид. Анализ ПЦР был положительный на аскариды. Исследование иммуноглобулинов показало IgA- 1112 МЕ/мл, IgM - 283 МЕ/мл, IgG -2768 Ме/мл, IgE-105 Ме/мл. На основании проведенного клинико-лабораторного обследования и учитывая основной диагноз поставлен сопутствующий диагноз - аскаридоз. Назначено и проведено лечение

антигельминтным препаратом Альбендазол 400 мг по схеме- по 400 мг 1 раз в сутки за 1 час до еды, курс 3 дня. В динамике наблюдения состояние больного улучшилось, прошла интоксикация, боли в животе, нормализовалась температура тела. В крови показатели лейкоформулы в пределах нормы, эозинофилы 5%. Показатели биохимического анализа крови в пределах нормы. При исследовании показателей клеточного иммунитета выявлена нормализация абсолютного числа субпопуляций лимфоцитов: CD3+клетки - 1118 кл/мкл, CD4+ клетки - 610 кл/мкл, CD8+клетки - 1787 кл/мкл, вирусная нагрузка - 20000 копий /л. После окончания лечения на второй месяц были проведены повторные лабораторные исследования. Копроовоскопия не выявила яиц аскарид. Анализ ПЦР отрицательный на аскариды. Больному В. назначена АРТ по стандартной утвержденной схеме: ламивудин/зидовудин, эфавиренц.

Таким образом, у больного В, распределенного в группу исследования - № 2 - ВИЧ-инфицированных пациентов с гельминтозами без АРТ и с дегельминтизацией, несмотря на низкие значения субпопуляции CD4+ лимфоцитов, а так же субпопуляции CD3+, CD8+ лимфоцитов и высокую вирусную нагрузку РНК ВИЧ, после дегельминтизации параметры иммунного статуса звена Т-клеточного иммунитета нормализовались, хотя вирусная нагрузка осталась почти на том же уровне. В дальнейшем, при ведении пациента в течении 6 месяцев - показатели лейкоформулы в пределах нормы, эозинофилии нет.

## 2. Больная К., 32 лет (медицинская карта № 26721)

Состоит на диспансерном учете по поводу ВИЧ-инфекции с 2016 года. Обратилась в Центр ГБУЗ РЦПБ со СПИДом и ИЗ в сроки полуугодового наблюдения в 2017 году.

Анамнез: ВИЧ-инфекция с персистирующей лимфоаденопатией в субклинической стадии III В-23.1, выявлена в 2016 году. С 2016 года на АРТ по схеме: ламивудин/зидовудин, эфавиренц. АРТ переносила хорошо, побочных явлений не зарегистрировано. При поступлении показатели иммунограммы : CD4+

лимфоциты - 890 кл/мкл, вирусная нагрузка РНК ВИЧ - 9450 копий/л. Обратилась в Центр ГБУЗ РЦПБ со СПИДом и ИЗ с жалобами на периодические высыпания на коже и слизистых, общее недомогание, головокружение, нарушение сна, субфебрильную температуру. При обследовании: при осмотре - живот симметричный безболезненный, печень не увеличена, нерегулярные запоры, высыпания на кожных покровах, периодическая субфебрильная температура.

Результаты общего анализа крови в лейкоформуле :

Лейкоциты 10х9/л-	Эозинофилы %	Базофилы %	Нейтрофилы юные %	Нейтрофилы Палочкояд %	Нейтрофилы Сегментояд %	Лимфоциты %	Моноциты %
норма	1 - 5	0- 1	0- 1	1- 6	47 - 72	19- 37	3-11
показател	13	3	1	5	45	27	6

Результат биохимического анализа крови показал пониженный показатель гемоглобина Нв - 96 г/л, повышенные показатели холестерина 8,2 ммоль/л, билирубина - 25 мкмоль/л, АЛТ - 40 ед/л, остальные показатели в пределах нормы.

Показатели иммунограммы: Т- лимфоциты субпопуляции - CD3+клетки - 689 кл/мкл, CD4+ клетки - 712 кл/мкл, CD8+клетки - 1198 кл/мкл, Вирусная нагрузка РНК ВИЧ - 187 копий /л. Копроовоскопия (метод толстого мазка под целлофаном по Като и Миура) 3-х кратная была положительной, обнаружались единичные фрагменты аскарид, яйца аскарид. Анализ ПЦР был положительный на аскариды. Исследования иммуноглобулинов показали : IgA - 98 МЕ/мл, IgM - 272 МЕ/мл и IgG - 2490 Ме/мл, а так же IgE - 128 Ме/мл. На основании проведенного клинико-лабораторного обследования и учитывая основной диагноз поставлен сопутствующий диагноз - аскаридоз. Назначено и проведено лечение антигельминтным препаратом Альбендазол 400 мг по схеме - по 400 мг 1 раз в сутки за 1 час до еды, курс 3 дня. В динамике наблюдения состояние пациентки улучшилось, высыпаний на коже и слизистых не наблюдалось, диспептических явлений не было, температура тела была в пределах нормы. В крови показатели лейкоформулы в пределах нормы, эозинофилы 4%. Показатели биохимического анализа крови в пределах нормы, за исключением Нв -105 г/л. При исследовании

показателей клеточного иммунитета выявлена нормализация абсолютного числа субпопуляций лимфоцитов: CD3+клетки - 1139 кл/мкл, CD4+ клетки - 768 кл/мкл, CD8+клетки - 1749 кл/мкл, Вирусная нагрузка РНК ВИЧ существенно снизилась до 85 копий/л. После окончания дегельминтизации были проведены повторные лабораторные исследования. Кoprooвoскoпия дала отрицательный результат - не выявила яиц аскарид. ПЦР отрицательная на аскариды. АРТ была продолжена по прежней схеме. Отдаленные наблюдения за состоянием течения ВИЧ-инфекции у больной К. в течении 6 месяцев побочных явлений и аллергических проявлений на проводимую АРТ не показали.

Таким образом, у больной К., распределенную в группу исследования № 4 - ВИЧ-инфицированных пациентов с гельминтозами на АРТ и с дегельминтизацией, после проведенного лечения противогельминтным препаратом произошла нормализация показателей Т-клеточного иммунитета абсолютного числа субпопуляций лимфоцитов - CD3+, CD4+, CD8+ клеток, вирусная нагрузка РНК ВИЧ снизилась, показатели лейкоформулы в пределах нормы, что говорит об эффективности АРТ при проводимой дегельментизации.

### 3. Больной И., 18 лет (медицинская карта № 26836)

Состоит на диспансерном учете по поводу ВИЧ-инфекции с 2017 года. Обратился в Центр ГБУЗ РЦПБ со СПИДом и ИЗ повторно в 2017 году с жалобами на плохое самочувствие.

Анамнез: ВИЧ-инфекция с персистирующей лимфоаденопатией в субклинической стадии III В-23.1 выявлена в 2017 году. АРТ временно не получал по показаниям высокого иммунного статуса. При поступлении показатели иммунограммы : субпопуляции Т- лимфоциты CD4+ лимфоциты - 978 кл/мкл, вирусная нагрузка РНК ВИЧ - 76 копий/л. Обратился в Центр ГБУЗ РЦПБ со СПИДом и ИЗ с жалобами на слабость, боли в животе - около пупка, понос, зуд в области анального отверстия и промежности, увеличение паховых лимфоузлов, повышенную температуру тела до 37,8 градусов. При обследовании: живот симметричный, слабо болезненный около пупка, печень не увеличена,

периодический понос, кожные покровы и слизистые чистые, правый паховый узел увеличен до 1 см, левый менее 1 см, субфебрильная температура тела. Результаты анализа крови показали среднюю степень эозинофилии.

Результаты общего анализа крови в лейкоформуле :

Лейкоцит 10 <sup>9</sup> /л-	Эозинофил %	Базофилы %	Нейтрофиль юные %	Нейтрофиль Палочкояд %	Нейтрофилы Сегментояд %	Лимфо циты %	Моно циты %
норма	1 - 5	0- 1	0- 1	1- 6	47 - 72	19- 37	3-11
показател	9	3	0	5	55	21	7

Результат биохимического анализа крови показал повышенный показатель билирубина - 22 мкмоль/л, остальные показатели в пределах нормы.

Показатели иммунограммы: Т лимфоциты субпопуляции CD3+клетки - 640 кл/мкл, CD4+ клетки - 339 кл/мкл, CD8+клетки - 1550 кл/мкл, Вирусная нагрузка РНК ВИЧ - 480 копий /мл. Копроовоскопия (метод перианального соскоба по Торгушину) 3-х кратная была положительной, обнаружались яйца остриц. Анализ ПЦР был положительный на острицы. Исследования иммуноглобулинов показали : IgA - 298 МЕ/мл, IgM - 287 МЕ/мл, IgG - 1490МЕ/мл, IgE- 87 Ме/мл . На основании проведенного клинико-лабораторного обследования и учитывая основной диагноз поставлен сопутствующий диагноз - энтеробиоз в острой стадии. Назначено и проведено лечение антигельминтным препаратом Альбендазол 400 мг по схеме - по 400 мг 1 раз в сутки за 1 час до еды, курс 3 дня. В дальнейшем в динамике наблюдений состояние больного нормализовалось, диспептических явлений и болей в животе не отмечалось, зуда в промежности и в области анального отверстия не было, температура тела 36,7 градусов. В крови показатели лейкоформулы в пределах нормы, эозинофилы 5%. Показатели биохимического анализа крови в пределах нормы. При исследовании показателей Т-клеточного иммунитета отмечалась нормализация абсолютного числа субпопуляций лимфоцитов: субпопуляции CD3+клетки - 889 кл/мкл, CD4+ клетки - 428 кл/мкл, CD8+клетки - 1668 кл/мкл, вирусная нагрузка РНК ВИЧ осталась на том же уровне - 480 копий/л. После окончания дегельминтизации были проведены повторные лабораторные



исследования. Копроовоскопия показала отрицательный результат - не выявила яиц остриц. ПЦР - отрицательная на острицы. Больному И. по клинико-лабораторным показаниям назначена АРТ по стандартной утвержденной схеме: ламивудин/зидовудин, эфавиренц.

Таким образом, у больного И., распределенного в группу исследования № 2 - ВИЧ-инфицированных пациентов с гельминтозами без АРТ и с дегельминтизацией, при низком значении параметров субпопуляции CD4+ , CD3+, CD8+ лимфоцитов после дегельминтизации показатели иммунного статуса звена Т-клеточного иммунитета субпопуляции CD3+, CD8+ клетки восстановились до нормальных значений , а субпопуляция CD4+лимфоциты увеличились, несмотря на отсутствие АРТ, но вирусная нагрузка РНК ВИЧ осталась на том же уровне. В дальнейшем, при ведении пациента в течении 6 месяцев показатели лейкоформулы нормализовались, эозинофилы в норме.

#### 4. Больная Р., 19 лет (медицинская карта № 26589)

Состоит на диспансерном учете по поводу ВИЧ-инфекции с 2015 года. Обратилась в Центр ГБУЗ РЦПБ со СПИДом и ИЗ в плановом обследовании в 2016 году.

Анамнез: ВИЧ-инфекция с персистирующей лимфоаденопатией в субклинической стадии III В-23.1, выявлена в 2015 году. С 2015 года на АРТ по утвержденной схеме: ламивудин/зидовудин, эфавиренц. АРТ переносила хорошо, побочных явлений не зарегистрировано. При поступлении показатели иммунограммы : субпопуляция CD4+ лимфоциты - 280 кл/мкл, вирусная нагрузка РНК ВИЧ - 11600 копий/л. Обратилась в Центр ГБУЗ РЦПБ со СПИДом и ИЗ с жалобами на головные боли, тошноту, нерегулярный стул с запорами или диареей, иногда - рези в животе, зуд в промежности, периодическую повышенную температуру тела до 37,8 - 37,9 градусов. При обследовании: при осмотре - живот симметричный, безболезненный, печень не увеличена, кожны покровы и слизистые

чистые, наблюдается субфебрильная температура тела. Результаты анализа крови показали высокую степень эозинофилии.

Результаты общего анализа крови в лейкоформуле :

Лейкоцит 10х9/л-	Эозинофил %	Базофилы %	Нейтрофиль юные %	Нейтрофиль Палочкояд %	Нейтрофилы Сегментояд %	Лимфо циты %	Моно циты %
норма	1 - 5	0- 1	0- 1	1- 6	47 - 72	19- 37	3-11
показател	12	4	1	8	52	13	10

Результат биохимического анализа крови показал пониженный гемоглобин Нв - 110 г/л, повышенные показатели общего белка 85 г/л, билирубина - 32 мкмоль/л, АЛТ - 33 ед/л, АСТ -31 ед/л, остальные показатели были в пределах нормы.

Показатели иммунограммы: Т -лимфоциты субпопуляции - CD3+клетки - 520 кл/мкл, CD4+ клетки - 738 кл/мкл, CD8+клетки - 1230 кл/мкл, Вирусная нагрузка РНК ВИЧ - 139 копий /л. Копроовоскопия (метод перианального соскоба по Торгушину) 3-х кратная была положительной, обнаружались яйца остриц. Анализ ПЦР - положительный на острицы. Исследования иммуноглобулинов показали : IgA - 340 МЕ/мл, IgM - 289 МЕ/мл, IgG - 2447 МЕ/мл, IgE - 116 Ме/мл . На основании проведенного клинико-лабораторного обследования и наличия основного диагноза ВИЧ-инфекции в субклинической стадии 3 был поставлен сопутствующий диагноз - энтеробиоз. Назначено и проведено лечение антигельминтным препаратом Альбендазол 400 мг по схеме - по 400 мг 1 раз в сутки за 1 час до еды, курс 3 дня. В дальнейшем в динамике наблюдения состояние больной улучшилось, диспептических явлений и болей в животе больной не отмечалось, зуда в промежности и зоне ануса не было, температура тела 36,7 градусов. В крови показатели лейкоформулы в пределах нормы, эозинофилы 4%. При исследовании показателей Т- клеточного иммунитета отмечалась нормализация показателей: субпопуляции - CD3+клетки - 1120 кл/мкл, CD4+ клетки - 989 кл/мкл, CD8+клетки - 1740 кл/мкл, вирусная нагрузка РНК ВИЧ снизилась до 45 копий/л. После окончания дегельминтизации были проведены повторные лабораторные исследования. Копроовоскопия показала отрицательный результат - не выявила яиц

остриц. ПЦР - отрицательная на острицы. Больной Р. АРТ была продолжена по прежней схеме. Отдаленные наблюдения за состоянием течения ВИЧ-инфекции у больной Р. побочных явлений и аллергических проявлений на проводимую АРТ не показали.

Таким образом, у больной Р., распределенной в группу исследования № 4 - ВИЧ-инфицированных пациентов с гельминтозами на АРТ и с дегельминтизацией, после проведенной дегельминтизации на фоне АРТ показатели иммунного статуса звена Т-клеточного иммунитета субпопуляции CD3+, CD4+, CD8+лимфоцитов восстановились до нормальных значений, вирусная нагрузка РНК ВИЧ существенно снизилась до 45 копий/л. В дальнейшем при ведении пациента в течении 6 месяцев - показатели лейкоформулы нормализовались, эозинофилы стали в пределах нормы. Показатели биохимического анализа крови в пределах нормы.

Нормализация показателей иммунного статуса ВИЧ-инфицированных пациентов на АРТ показывает хорошую эффективность специфической терапии ВИЧ -инфекции при проводимой дегельментизации.