

На правах рукописи

ШОНИН Андрей Леонидович

**КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА
РЕЗИДУАЛЬНОЙ ФАЗЫ ОПИСТОРХОЗА**

03.00.19 - паразитология, гельминтология

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Тюмень - 1998

Работа выполнена в Тюменском научно-исследовательском институте краевой инфекционной патологии Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель: Доктор медицинских наук, старший научный сотрудник Степанова Т.Ф.

Официальные оппоненты: Доктор медицинских наук, профессор Бычков В.Г.

Кандидат биологических наук, старший научный сотрудник Домацкий В.Н.

Ведущая организация: Омский научно-исследовательский институт природно-очаговых инфекций МЗ РФ.

Защита состоится 6 февраля 1999 г. в 10 часов на заседании Диссертационного совета Д.020.86.01 во Всероссийском научно-исследовательском институте ветеринарной энтомологии и арахнологии (625041, г.Тюмень, ул.Институтская д.2, тел. 23-05-29, 23-07-88).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке института.

Автореферат разослан “ ____ ” _____ 1998 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор биологических наук, профессор

Н.В.Солопов

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Многолетняя практика показала, что после высокоэффективной антигельминтной терапии описторхоза у значительной части больных сохраняется симптоматика, а в ряде случаев отмечается прогрессирование болезни. Тактика реабилитации контингента паразитологически эффективно пролеченных больных не разработана.

К настоящему времени изучена клиника описторхоза после эффективной антигельминтной терапии (Скареднов и соавт., 1969, 1970, 1972; Петренко, 1969; Белозеров, Шувалова, 1981; Бронштейн, 1982; Пальцев и соавт., 1982; Подлеснов, 1983; Буйкин, Шурыгин, 1986; Скареднов, Степанова, 1986; Степанова, 1988; Павлов, 1990; Степанова, Скареднов, 1991), предложены классификации постописторхозных явлений (Белов, Фейгинова, 1969; Скареднов, Мельников, 1981; Бычков, 1983; Озерецковская, Бычков, Скареднов, 1985; Буйкин и соавт., 1987; Павлов, 1990), обоснован дифференцированный подход к диспансерному наблюдению (Скареднов и соавт., 1969, 1970; Белозеров, Шувалова, 1981; Степанова, 1988), детально изучены патоморфологические процессы в эксперименте (Зубов, Муқанов, 1976; Гиновкер, 1984; Молокова, Майер, 1986; Молокова, Ярославский, 1989; Рычагова и соавт., 1993). Ряд работ посвящен изучению иммунологической реактивности в резидуальном периоде (Лепехин, Дорошенко, 1973; Бронштейн и соавт., 1982; Кашуба и соавт., 1985; Степанова, 1988, 1998; Бужак и соавт., 1989; Легоньков и соавт., 1989; Степанова, Скареднов, Постникова, 1989; Парфенов и соавт., 1989; Зверева и соавт., 1990; Климова и соавт., 1991; Лепехин и соавт., 1987, 1991; Рыбка и соавт., 1991; Суховой и соавт., 1991; Шайн и соавт., 1991; Яковлева и соавт., 1995; Пекло и соавт., 1997; Кальгина и соавт., 1994, 1996, 1998).

Изучению иммунопатологических механизмов при гельминтозах с позиции хозяино-паразитных взаимоотношений посвящены работы Н.Н. Озерецковской (1970 – 1990), Б.А. Астафьева (1975 – 1987), Э.Е. Шуйкиной (1987, 1989). Однако, резидуальная фаза не рассматривалась как исход единого патологического процесса и патогенез данного периода инвазионной болезни изучен недостаточно.

Цель исследования: Выявить ведущие механизмы развития патологического процесса в резидуальной фазе описторхоза и обосновать дифференцированную лечебную тактику.

Задачи исследования:

1. Провести клинико-иммунологическое обследование больных с острым и хроническим описторхозом до и после антигельминтной терапии.
2. Изучить иммунологическую реактивность в группах с различным клиническим течением резидуальной фазы описторхоза.
3. Оценить влияние патогенетической терапии на иммунологическую реактивность в резидуальной фазе описторхоза.

Научная новизна:

- впервые вскрыты ведущие механизмы формирования резидуальной болезни в острой и хронической фазах описторхоза;
- выявлена этапность восстановления различных звеньев иммунологической реактивности после антигельминтной терапии;
- показана возможность клинической реабилитации при тяжелом течении в острой и хронической фазах описторхоза;
- впервые установлено, что при латентном описторхозе формируется стойкий дисбаланс иммунологической реактивности, сохраняющийся и в отдаленные сроки после эффективной антигельминтной терапии;
- впервые выявлены особенности динамики показателей иммунитета при латентном и клинически выраженном хроническом описторхозе;
- впервые доказано патогенетическое значение микробной контаминации гепатобилиарной системы и ее взаимосвязи с иммунологической реактивностью в резидуальной фазе описторхоза.

Практическая значимость.

1. Обоснован комплекс клинико-лабораторных критериев для выбора лечебной тактики при резидуальном описторхозе.
2. Предложена дифференцированная лечебная тактика при различных формах резидуальной фазы инвазионной болезни.

Положения, выносимые на защиту:

1. Ведущая роль иммунологической реактивности в формировании и развитии резидуальной фазы описторхоза.
2. Дифференцированная тактика лечения резидуальной фазы описторхоза.

Внедрение результатов исследований в практику. Материалы работы использованы в: Методических рекомендациях “Клиника, диагностика и лечение описторхоза” (Москва, утверждено МЗ СССР, 1989); Информационном письме о применении препарата азинокс для лечения больных описторхозом (Тюмень, 1991); Информационном письме о применении препарата бильтрицид для лечения описторхоза (Новосибирск, 1991); Информационном письме по тактике лечения больных описторхозом в зависимости от тяжести и форм болезни (Тюмень, 1992); Информационном письме по диспансеризации больных описторхозом (Тюмень, 1993).

Апробация работы. Материалы работы доложены и обсуждены на научной конференции “Гельминтозоозы - меры борьбы и профилактика” (Москва, 1994); научной конференции “Ассоциативные паразитарные болезни, проблемы экологии и терапии” (Москва, 1995); научной конференции “Паразитологические проблемы больших городов” (Санкт-Петербург, 1996); гастроэнтерологическом семинаре, посвященном памяти профессора Д.В.Усова (Тюмень, 1996); VII European Multicollogium of parasitology (Parma, Italy, 1996); областной научно-практической конференции посвященной 75-летию санитарно-эпидемиологической службы (Тюмень, 1997); научной конференции “Актуальные вопросы теоретической и прикладной трематодологии и цестодологии” (Москва, 1997); Международном симпозиуме “Медицина и охрана здоровья” (Тюмень, 1997).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 14 работ.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, 3 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, раздела внедрения результатов исследования в практику, приложения. Список литературы включает 246 источников: 201 отечественный и 45 зарубежных. Текст иллюстрирован таблицами и рисунками.

СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Материалы и методы исследования. Работа выполнена в 1987-1998 гг. в рамках Межотраслевой целевой комплексной научной программы “Описторхоз” (Приказ МЗ СССР от 23.12.83г. № 1464).

Под наблюдением находилось 338 больных описторхозом (45 - с острой фазой и 293 - хронической) в возрасте от 15 до 60 лет (средний возраст $36,3 \pm 0,6$ лет), женщин - 205 и мужчин - 133. Формулировку диагноза осуществляли в соответствии с клинико-морфологической классификацией описторхоза (Озерецковская, Бычков, Скареднов, 1985).

Антигельминтную терапию (АГТ) проводили в период стабилизации клинико-лабораторных показателей после 2-3-х недельной патогенетической терапии. Празиквантель назначали в курсовой дозе 60 мг/кг массы тела в три приема с интервалом 4 часа. Контрольное обследование проводилось через 1, 3, 6 и 12 месяцев и включало клинико-лабораторные методы (анализы крови и мочи, биохимический анализ крови* - билирубин, АСТ, АЛТ, щелочную фосфатазу, холинэстеразу, гаммаглутамилтрансферазу, глюкозу) и инструментальные исследования (УЗИ, ФГДС, ЭКГ, флюорографию органов грудной клетки). Копроовоскопию проводили методами эфир-уксусного осаждения и Столла. Дуоденальное содержимое микроскопировали и исследовали бактериологически. Выделенные микроорганизмы идентифицировали по общепринятым методикам.

Иммунный статус исследовали комплексом методов**. Содержание Т-лимфоцитов определяли в реакции спонтанного розеткообразования (Е-РОК) с эритроцитами барана (Jondal et al., 1972) и их субпопуляций с хелперной (Th) и супрессорной (Ts) активностью методом теофиллинрезистентных и теофиллинчувствительных Е-РОК. Вычисляли соотношение Th/Ts (Понякина, 1983) и индексные показатели: LTI – лейко-Т-клеточный индекс– отношение содержания лейкоцитов и Т-клеток в 1 мкл крови, LBI – лейко-В-клеточный, LOI – лейко-нуль-клеточный (Земсков, 1986) и LMI – лейко-моноцитарный. Т-активные (вы-

* - Исследования выполнены совместно с к.б.н.Бакштановской И.В. с использованием анализатора фирмы "Dr.Lange" и коммерческих наборов реагентов "Human" (Германия).

** - Исследования выполнены совместно с к.б.н.Кальгиной Г.А., к.б.н.Постниковой Т.Ф., к.б.н.Яковлевой В.В.

сокоавидные) лимфоциты выявляли в тесте без холодной инкубации (Wybran et al., 1972). Содержание В-лимфоцитов (ЕАС-РОК) определяли в реакции комплементарного розеткообразования с эритроцитами быка, сенсibilизированными гомологичной антисывороткой кролика и комплементом мыши (Bianko et al., 1970), концентрацию IgG, IgA, IgM методом радиальной иммунодиффузии (Mancini et al., 1965). К 0-лимфоцитам относили клетки, не имеющие маркерных рецепторов (Strelkauskas et al., 1976). Уровень циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) определяли по Ю.А.Гриневичу и А.Н.Алферову (1981).

Специфические антитела к антигену из описторхисов определяли в реакции непрямой гемагглютинации (РНГА) и иммуноферментным методом (ИФА) с классоспецифическими конъюгатами к IgM и IgG (Voller et al., 1976) в модификации А.М.Пономаревой (1981).

Для исключения микст-патологии (эхино- и альвеококкоза, трихинеллеза, токсокароза, токсоплазмоза, туберкулеза, вирусных гепатитов В и С*) использовали коммерческие иммуноферментные тест-системы.

Контрольную группу составляли здоровые доноры.

Обработка материалов осуществлена общепринятыми статистическими методами (Ашмарин И.П., Воробьев А.А., 1962; Урбах В.Ю., 1975) с использованием ЭВМ и пакета прикладных программ Excell 97.

Результаты исследований

Клинико-иммунологическая характеристика резидуального периода острого описторхоза. В острой фазе описторхоза лечение проведено 45 больным (33 мужчины и 12 женщин, средний возраст $34,5 \pm 1,1$ лет). Длительность инвазии на момент госпитализации составила $34,7 \pm 2,7$ дня. Клинически острый описторхоз проявлялся гепатохолангитическим (30 чел.), холангитическим (14) и гастроэнтеритическим (1) синдромами.

АГТ проводилась по вышеуказанной схеме. Побочные явления зарегистрированы в $44,4 \pm 7,4\%$ случаев. Гельминтоцидная эффективность празиквантела составила $97,8 \pm 2,2\%$.

* - Исследования выполнены совместно с к.б.н.Постниковой Т.Ф., к.м.н.Пекло Г.Н.

После АГТ положительная клиническая динамика отмечена у всех больных и проявлялась стабилизацией температуры тела, улучшением общего самочувствия, уменьшением интенсивности или полным купированием болевого синдрома, постепенной нормализацией лабораторных показателей. Резидуальные явления зарегистрированы в $9,1 \pm 4,3\%$ случаев (4 больных с гепатохолангитическим синдромом). Эти пациенты предъявляли жалобы на чувство тяжести в правом подреберье, поташнивание и общую слабость.

Наиболее яркими изменениями иммунологической реактивности в острой фазе описторхоза являются лейкоцитоз и гиперэозинофилия. Количество лейкоцитов увеличено в 2,3 раза ($12179,1 \pm 1063,7$ кл/мкл* против $5287,8 \pm 88,6$ в контрольной группе; $p < 0,001$). Повышено содержание эозинофилов ($51,1 \pm 7,5\%$ или $8,598 \pm 1,096 \cdot 10^9$ /л против $3,5 \pm 1,8$ и $0,260 \pm 0,060$; $p < 0,001$). Регистрируются лимфоцитоз ($2462,7 \pm 145,5$ против $1792,0 \pm 39,3$; $p < 0,001$) и моноцитоз ($317,1 \pm 32,5$ против $244,2 \pm 8,6$; $p < 0,05$). LMI увеличен до $38,4 \pm 3,6$ (против $21,7 \pm 1,2$; $p < 0,001$).

Снижается относительное содержание сегментоядерных нейтрофилов ($23,3 \pm 6,4\%$; $p < 0,001$), тогда как абсолютное не отличается от контроля ($2,183 \pm 0,220$ против $3,650 \pm 0,850 \cdot 10^9$ /л; $p > 0,05$). Понижено относительное содержание Т-лимфоцитов ($34,1 \pm 7,1$ против $50,9 \pm 4,8\%$; $p < 0,05$), но абсолютное – в пределах нормы ($813,3 \pm 60,4$ против $912,2 \pm 29,3$; $p > 0,05$). Высокий LTI ($15,0 \pm 0,5$ против $5,8 \pm 0,3$; $p < 0,001$) подтверждает уменьшение доли Т-клеток. Число Th ($612,6 \pm 48,8$) соответствует контролю, а Ts – снижено ($200,7 \pm 36,5$ против $382,0 \pm 29,0$; $p < 0,001$). В результате повышен индекс Th/Ts ($3,1 \pm 0,6$ против $1,6 \pm 0,2$; $p < 0,001$). Увеличено содержание Та- ($630,7 \pm 61,5$ против $464,7 \pm 35,6$; $p < 0,02$) и 0-лимфоцитов ($1112,6 \pm 108,1$ против $523,3 \pm 20,1$; $p < 0,001$). Возрастание 0-клеток происходит параллельно с лейкоцитами на что указывает нормальный LOI ($10,9 \pm 2,3$).

Показатели гуморального иммунитета повышены ($p < 0,001$): количество В-лимфоцитов в 1,9 раза ($536,8 \pm 43,3$ против $276,9 \pm 9,4$), IgM и IgA в 2,6 ($3,43 \pm 0,36$ г/л против $1,31 \pm 0,03$ и $3,71 \pm 0,42$ против $1,44 \pm 0,30$ г/л, соответственно) и IgG в 1,5 ($16,30 \pm 1,03$ против $10,62 \pm 0,49$ г/л). Высокий LBI ($22,7 \pm 1,5$ против

* - Здесь и далее содержание иммунокомпетентных клеток дается в кл/мкл.

19,1±0,6; $p<0,05$) свидетельствует об уменьшении доли В-лимфоцитов. Уровень ЦИК в 3 раза выше контроля (1102,7±141,3 против 346,8±31,1 у.е.).

СОЭ составляет в среднем 22,3±2,1 (с максимумом 55) против 8,5±6,4 мм/ч в контроле ($p<0,05$).

Выявлена более высокая концентрация IgA (8,50±2,40 против 3,21±0,32 г/л) и IgG (25,80±4,80 против 15,36±0,92 г/л) у больных с последующим формированием резидуальных явлений, чем у выздоровевших больных ($p<0,05$).

В первые сутки после АГТ снижается количество лейкоцитов (на 20%, но $p>0,05$) и эозинофилов (в 2 раза; $p<0,001$), возрастает число сегментоядерных нейтрофилов (до 3,224±0,24·10⁹/л; $p<0,01$). Лейкоцитоз (9758,3±918,8), лимфоцитоз (2604,0±191,6), эозинофилия (31,6±7,0%) и нейтропения (33,5±7,1%) сохраняются. Количество моноцитов понижается до нормы (242,7±24,7 кл/мкл), а LMI остается высоким (40,2±5,2; $p<0,001$).

Несколько повышается число Т-лимфоцитов (1006,1±84,7; $p>0,05$). LTI снижается до 9,7±1,5 ($p<0,001$), но еще превышает контроль ($p<0,02$). При стабильном уровне Th (622,0±46,5) увеличивается содержание Ts на 53% (384,0±53,1; $p<0,001$), как следствие нормализуется индекс Th/Ts (1,6±0,3). Количество Та-лимфоцитов снижается до 588,5±70,3 и соответствует контролю. 0-лимфоциты (996,1±116,7) и L0I (9,8±2,4) существенно не изменяются.

За счет сохранения высокого содержания В-лимфоцитов (601,8±46,4) при снижении лейкоцитоза нормализуется LBI (16,2±3,2). Концентрация иммуноглобулинов повышена: IgG – 16,47±0,86, IgA – 2,98±0,35, IgM – 2,73±0,23 г/л ($p<0,001$). Уровень ЦИК еще несколько повышается (1327,1±175,4 у.е.) и в 3,8 раза превышает контроль ($p<0,001$). СОЭ составляет 19,1±2,1 мм/ч ($p>0,05$).

Выявленные до лечения различия концентраций IgG и IgA в зависимости от исхода заболевания нивелируются – у больных с последующим формированием резидуальных явлений отмечается лишь тенденция к их увеличению по отношению к больным с выздоровлением (16,80±2,10 против 15,70±1,07 и 5,90±1,62 против 3,04±0,55, соответственно; $p>0,05$).

В дальнейшем большая часть исследуемых показателей постепенно нормализуется. Через месяц число лейкоцитов уменьшается ($7000,0 \pm 768,5$; $p < 0,05$) и через год соответствует контролю ($6071,4 \pm 696,2$, $p > 0,05$). Параллельно снижается относительное (в 5 раз) и абсолютное (в 9 раз) содержание эозинофилов (на каждом этапе различия достоверны), достигающее через 3 месяца $6,1 \pm 3,6\%$ ($0,428 \pm 0,084 \cdot 10^9/\text{л}$) и через полгода $3,5 \pm 2,8$ ($0,228 \pm 0,037$). Содержание сегментоядерных нейтрофилов восстанавливается уже на первом месяце ($3,918 \pm 0,323 \cdot 10^9/\text{л}$). В этот же период нормализуется СОЭ, снижаясь до $14,0 \pm 3,0$ мм/ч.

Выявлена тесная взаимосвязь динамики СОЭ с лейкоцитами ($r=0,858$) и эозинофилами ($0,913$), и лейкоцитов с эозинофилами ($r=0,951$), что указывает на ведущую роль последних в воспалительном процессе при остром описторхозе.

Число моноцитов стабильно соответствует норме, а LMI постепенно понижается до $27,8 \pm 4,0$ через год (против $21,7 \pm 1,2$ в контроле; $p > 0,05$).

На фоне умеренного лимфоцитоза ($2170,4 \pm 159,8$), сохраняющегося весь период наблюдения, содержание Т-лимфоцитов и Th находится в пределах доверительного интервала контрольной группы ($841,3 \pm 80,8$ – $919,4 \pm 86,4$ и $595,3 \pm 78,3$ – $564,0 \pm 77,3$ соответственно). LTI уже через месяц понижается до $8,3 \pm 1,5$ ($p > 0,05$) и через год составляет $6,6 \pm 0,8$. Восстанавливается количество Ts от $246,0 \pm 54,2$ через месяц ($p < 0,05$) до $355,5 \pm 54,7$ через год после лечения ($p > 0,05$). Индекс Th/Ts возрастает до $2,4 \pm 0,3$ ($p < 0,05$), а через 3 месяца нормализуется ($1,9 \pm 0,3$). Через полгода отмечается повторный его подъем ($2,5 \pm 0,3$; $p < 0,05$) за счет некоторого увеличения Th и снижения Ts, а через год он равен $1,6 \pm 0,3$ ($p > 0,05$). Повышается содержание Та-лимфоцитов: с $596,5 \pm 86,0$ ($p > 0,05$) в первый месяц, до $716,2 \pm 81,2$ через 3 мес. ($p < 0,02$), до $770,8 \pm 107,5$ и $768,9 \pm 95,7$ через 6 и 12 мес. ($p < 0,01$).

Не отмечено нормализации содержания 0-лимфоцитов, максимум которых наблюдается на 6-м месяце - $1188,4 \pm 122,9$, а через год составляет $894,5 \pm 114,8$ кл/мкл, что на 71% выше контроля ($p < 0,01$). 0-лимфоциты тесно взаимосвязаны с лимфоцитами ($r=0,827$), что наряду с нормальным LOI на всех этапах

(10,4±2,8 - 6,8±0,9) свидетельствует о компенсаторной реакции – выбросе молодых недифференцированных клеток из депо.

До полугода сохраняются повышенными количество В-лимфоцитов (549,9±80,8, $p<0,001$) и концентрация IgA (3,55±0,56 г/л, $p<0,001$). Через год нормализуются уровень В-клеток (356,6±60,9), LBI (17,0±2,3) и IgG (10,60±0,99), а IgA и IgM – повышены (2,26±0,36; $p<0,05$ и 1,96±0,22 г/л; $p<0,01$).

В первый месяц после лечения ЦИК снижаются почти в 2 раза ($p<0,01$) и превышают контроль на 78,5% (619,5±75,1, $p<0,01$), но уже на 3 месяце их уровень нормален (315,2±37,0, $p>0,05$). Выявлена положительная взаимосвязь содержания ЦИК с IgM ($r=0,827$), IgG ($r=0,581$) IgA ($r=0,486$), эозинофилами ($r=0,820$), моноцитами ($r=0,734$) и В-лимфоцитами ($r=0,572$).

Клинико-иммунологическая характеристика резидуального периода хронического описторхоза. Наблюдали 293 больных хроническим описторхозом (193 женщины и 100 мужчин в возрасте 15 - 60 лет /средний возраст 37,1±0,7 лет/). Латентное течение описторхоза диагностировано у 23, а клинически выраженные формы у 270 больных. Длительность инвазии при латентном течении (3,2±1,1 года) ниже чем при клинически выраженном (6,2±0,4; $p<0,02$)

Празиквантель назначали по вышеуказанной схеме. Побочные явления зарегистрированы у 124 больных (42,3±2,9%). Гельминтоцидная эффективность составила 93,5±1,4%.

Клиническое выздоровление зарегистрировано у 130 (47,4±3,0%), а резидуальные явления - у 144 (52,6±3,0%). Анализ результатов диспансерного наблюдения показал зависимость отдаленного клинического эффекта от исходного течения заболевания. При латентном течении резидуальные явления сформировались в 4,3±4,2% случаев, а при клинически выраженном в 57,0±3,0% ($p<0,001$). Положительная динамика выявлена и при тяжелом течении заболевания: у больных с холецистопанкреатитами улучшение зарегистрировано в 66,7±7,1% случаев, при холангиогепатитах – в 48,2±9,8%; стойкая клинико-лабораторная ремиссия в 20,0±6,6% и 29,6±9,0% случаев, соответственно. Ухудшение состояния отмечено в 3,0±1,0% случаев (8 больных).

После АГТ с неполным паразитологическим эффектом (19 больных с клинически выраженным описторхозом) улучшение состояния здоровья отмечено только в $31,6 \pm 10,7\%$ ($p < 0,01$), а стойкой ремиссии не зарегистрировано ни в одном случае. В этой группе длительность инвазии более высокая, чем у эффективно излеченных ($10,3 \pm 2,2$ против $5,6 \pm 0,4$ лет, соответственно; $p < 0,05$).

Иммунологическая реактивность до и после лечения латентного описторхоза. Содержание лейкоцитов, моноцитов, лимфоцитов и эозинофилов на всех этапах наблюдения соответствовало контрольному. Выявлен дефицит клеточного иммунитета: Т-лимфоциты снижены на $22,9\%$ ($703,0 \pm 60,2$; $p < 0,01$), Th на $27,1\%$ ($485,5 \pm 44,0$; $p < 0,01$) и Ts на $43,1\%$ ($217,4 \pm 30,8$; $p < 0,001$). Индекс Th/Ts несколько повышен – $2,2 \pm 0,3$ против $1,6 \pm 0,2$; ($p > 0,05$). Уменьшение доли Т-лимфоцитов в пуле иммунокомпетентных клеток подтверждается высоким LTI ($7,6 \pm 0,5$; $p < 0,01$). Количество Та-лимфоцитов соответствует контролю ($418,6 \pm 54,9$), 0-лимфоцитов увеличено на $51,1\%$ ($790,5 \pm 121,0$; $p < 0,05$), а L0I снижен ($6,7 \pm 1,6$; $p < 0,05$).

Содержание В-лимфоцитов превышает норму на $25,8\%$ ($348,3 \pm 33,0$ против $276,9 \pm 9,4$, $p < 0,05$), вследствие этого LBI снижен ($15,3 \pm 1,5$; $p < 0,05$). Концентрация иммуноглобулинов увеличена с преобладанием IgA – на $65,3\%$ выше контрольного ($2,38 \pm 0,36$ г/л; $p < 0,02$), а IgG и IgM – на 44% ($15,25 \pm 2,0$; $p < 0,05$ и $1,88 \pm 0,19$ г/л; $p < 0,01$). Уровень ЦИК повышен в 2 раза ($708,0 \pm 121,2$ у.е.; $p < 0,01$).

СОЭ не изменяется ни на одном этапе наблюдения и колеблется от $6,4 \pm 1,1$ до $10,0 \pm 4,5$ мм/ч ($p > 0,05$).

В первые сутки после АГТ снижается содержание моноцитов на $25,2\%$ от нормы ($182,7 \pm 28,5$; $p < 0,05$) и повышается LMI ($29,1 \pm 3,5$; $p < 0,05$). На фоне дефицита Т-лимфоцитов ($740,4 \pm 60,2$; $p < 0,01$) нивелируется дисбаланс их субпопуляций за счет прироста Ts на $23,6\%$ ($268,8 \pm 29,7$) при стабильном числе Th ($471,7 \pm 91,2$). Это отражается в нормальном соотношении Th/Ts ($1,8 \pm 0,3$). Выявляется тенденция к понижению Та-лимфоцитов ($400,9 \pm 125,5$) и нормализация 0-лимфоцитов ($537,7 \pm 111,5$), а также L0I ($9,9 \pm 2,4$).

За весь период наблюдения определяется максимальное количество В-лимфоцитов ($421,7 \pm 56,4$ кл/мкл, $p < 0,02$), что на 21,1% больше исходного и в 1,5 раза превышает норму, а LBI минимален - $12,6 \pm 3,0$ ($p < 0,05$). Повышены концентрация IgG ($14,58 \pm 1,94$; $p < 0,05$), IgA ($2,29 \pm 0,35$; $p < 0,02$), IgM ($1,66 \pm 0,15$ г/л; $p < 0,05$) и уровень ЦИК ($662,5 \pm 121,2$ у.е.).

Через месяц после лечения снижается число лейкоцитов ($4175,0 \pm 193,1$; $p < 0,001$) и как следствие выявляются лимфоцито- ($1239,8 \pm 151,8$; $p < 0,001$) и моноцитопения ($118,0 \pm 34,0$; $p < 0,001$). Это минимальное содержание моноцитов за весь период обследования, а LMI – максимален ($35,4 \pm 4,9$, $p < 0,01$).

Сохраняется низкое содержание Т-лимфоцитов ($681,4 \pm 96,5$, $p < 0,05$). Снижается до нормы LTI ($6,1 \pm 0,7$). Равномерно снижено количество Th ($458,5 \pm 71,2$) и Ts ($222,9 \pm 31,0$) и в связи с этим индекс Th/Ts не отличается от нормы ($2,1 \pm 0,2$). По сравнению с другими этапами обследования количество Та- ($309,3 \pm 49,5$; $p < 0,02$) и 0-лимфоцитов ($232,4 \pm 59,5$; $p < 0,001$) минимально.

Содержание В-лимфоцитов ($325,9 \pm 58,5$) и концентрация IgG ($13,23 \pm 1,58$ г/л) снижаются до нормы. Низкий LBI ($12,8 \pm 2,3$; $p < 0,01$) свидетельствует о напряжении гуморального иммунитета. Концентрация IgA в 2,2 раза выше нормы ($3,23 \pm 0,65$; $p < 0,01$), IgM на 42,7% ($1,87 \pm 0,19$ г/л; $p < 0,01$), IgG на 24,6% ($13,21 \pm 1,58$; но $p > 0,05$). Уровень ЦИК несколько снижается, но выше контрольного на 48,3% ($514,5 \pm 98,1$ у.е.; $p < 0,02$).

На последующих этапах обследования большая часть показателей восстанавливается. Уже на 3 месяце после АГТ нормализуется количество лейкоцитов ($6150,0 \pm 464,1$), лимфоцитов ($1996,3 \pm 216,5$), Та- ($428,4 \pm 12,6$) и 0-лимфоцитов ($685,0 \pm 136,9$), LOI ($9,0 \pm 2,7$). Постепенно возрастает содержание моноцитов, достигающее через год $213,6 \pm 50,5$, LMI – снижается до $24,3 \pm 4,4$, что соответствует показателям контрольной группы.

Через 3 месяца после лечения содержание Т-лимфоцитов ($893,5 \pm 65,0$) и Ts ($373,1 \pm 28,5$) восстанавливается, а Th остается сниженным ($520,4 \pm 44,4$, $p < 0,01$). На 6-12 месяцах эти показатели существенно снижаются: до $606,7 \pm 78,6$

($p < 0,001$), $238,6 \pm 32,7$ ($p < 0,001$), $368,1 \pm 69,6$ ($p < 0,001$), соответственно, а LTI повышается до $8,6 \pm 0,8$ ($p < 0,01$). Индекс Th/Ts – в пределах нормы ($1,5 \pm 0,4$).

В течение 3 – 12 месяцев уменьшается напряженность гуморального иммунитета: нормализуется число В-лимфоцитов ($282,2 \pm 36,1$), LBI ($18,4 \pm 2,3$), концентрация IgG ($11,32 \pm 1,22$ г/л) и IgM ($1,51 \pm 0,14$). Нормальная концентрация IgA наблюдается только на 3 месяце ($1,56 \pm 0,19$), затем она повышается на 58% ($2,46 \pm 0,39$ г/л; $p < 0,001$).

Уровень ЦИК понижается в общей сложности на 46% от исходного и через год после лечения составляет $383,4 \pm 89,4$ у.е. ($p > 0,05$). Выявлена положительная взаимосвязь ЦИК с IgG ($r = 0,823$) и IgM ($r = 0,618$). Существенным отличием от острого описторхоза является отсутствие связей ЦИК с эозинофилами ($r = -0,095$; $p < 0,001$) и моноцитами ($r = -0,153$; $p < 0,001$). Выявлено различие коэффициентов корреляции лейкоцитов и эозинофилов ($r = -0,649$, а в острую фазу - $r = 0,951$; $p < 0,001$), лейкоцитов с лимфоцитами ($r = 0,866$ против $r = 0,551$; $p < 0,01$), лейкоцитов с Т-лимфоцитами ($r = 0,686$ против $r = -0,337$; $p < 0,001$), лимфоцитов с Т-лимфоцитами ($r = 0,796$ против $r = 0,443$; $p < 0,02$), Т-лимфоцитов с В-лимфоцитами ($r = 0,808$ против $r = 0,392$; $p < 0,01$). Установлены различия индексных показателей: LTI ($7,6 \pm 0,5$ против $15,0 \pm 0,5$; $p < 0,001$), LBI ($15,3 \pm 1,5$ против $22,7 \pm 1,5$; $p < 0,001$) и LMI ($20,8 \pm 3,6$ против $38,4 \pm 3,6$; $p < 0,001$). Эти данные свидетельствуют о преобладании клеточных и гуморальных факторов иммунитета в патогенезе хронической фазе описторхоза и ведущей роли эозинофилов в острой.

Иммунологическая реактивность при клинически выраженных формах хронического описторхоза. Как до лечения, так и в течение последующего наблюдения стабильным определялось только количество лейкоцитов ($5585,8 \pm 126,6$ - $5300,0 \pm 240,0$). На фоне лимфоцитоза ($1946,7 \pm 48,6$; $p < 0,02$) снижено содержание моноцитов на 21,2% ($192,4 \pm 8,4$, $p < 0,001$). В сравнении с латентным течением описторхоза уровень моноцитов несколько ниже (на 25%; $p > 0,05$), но более высокий LMI ($29,0 \pm 1,7$, против $20,8 \pm 3,6$; $p < 0,05$) свидетельствует о выраженности моноцитопении при клинической реализации инвазии. Она выявлена в $50,6 \pm 3,1\%$ случаев против $21,7 \pm 8,6\%$ ($p < 0,01$) при латентном течении. Количе-

ство эозинофилов ($0,347 \pm 0,039 \cdot 10^9/\text{л}$) существенно не отличается от контрольной группы, однако при латентной инвазии их уровень ниже в 2 раза ($p < 0,001$).

Показатели клеточного иммунитета снижены: Т-лимфоциты на 11,7% ($814,9 \pm 25,8$; $p < 0,02$), Th – на 14% ($572,3 \pm 21,0$; $p < 0,02$), Ts – на 37% ($242,7 \pm 16,0$; $p < 0,001$). Уменьшение числа Т-клеток подтверждается высоким LTI ($6,9 \pm 0,3$; $p < 0,02$). Отмечена тенденция к повышению индекса Th/Ts ($2,4 \pm 0,5$; $p > 0,05$). Увеличено содержание Та-лимфоцитов ($575,1 \pm 21,5$; $p < 0,01$), что на 37,4% выше, чем при латентном описторхозе ($p < 0,01$). Количество 0-лимфоцитов выше нормы на 35% ($706,5 \pm 32,0$; $p < 0,001$), L0I несколько снижен ($7,9 \pm 1,0$; $p > 0,05$).

Выявлено повышение содержания В-лимфоцитов на 53,6% ($425,3 \pm 16,4$; $p < 0,001$) по отношению к контролю и на 22,1% ($p < 0,05$) к латентному описторхозу, соответственно снижен LBI до $13,0 \pm 0,6$ ($p < 0,001$). Отмечается гиперпродукция IgA ($2,54 \pm 0,12$ г/л, что на 76,4% выше нормы; $p < 0,001$), IgM ($2,08 \pm 0,10$; $p < 0,001$) и IgG ($14,54 \pm 0,48$). Уровень ЦИК несколько повышен ($471,6 \pm 69,3$; $p > 0,05$).

СОЭ за весь период наблюдения не претерпевает существенных изменений (до лечения $10,5 \pm 0,5$ и через 1 год после – $9,7 \pm 1,0$ мм/ч).

В первые сутки после лечения содержание лимфоцитов нормализуется ($1767,0 \pm 46,6$; $p > 0,05$), а моноцитов ($198,0 \pm 10,0$) и LMI ($26,4 \pm 1,9$) существенно не изменяется. Снижение (на 25,9%) уровня эозинофилов ($0,257 \pm 0,030 \cdot 10^9/\text{л}$) не достоверно по отношению к исходному.

Содержание Т-лимфоцитов ($778,3 \pm 23,6$), Th ($547,8 \pm 19,8$), Ts ($230,5 \pm 14,0$), а также LTI ($6,7 \pm 0,2$) и индекс Th/Ts ($2,4 \pm 0,6$) практически не изменились. Нормализуется количество Та- ($506,9 \pm 20,0$; $p > 0,05$), 0-лимфоцитов ($587,6 \pm 29,2$) и L0I ($8,9 \pm 1,5$).

На фоне увеличенного числа В-лимфоцитов ($401,3 \pm 15,7$) и концентрации IgG ($13,26 \pm 0,47$ г/л) наблюдается уменьшение концентрации IgA на 15% (до $2,16 \pm 0,11$; $p < 0,02$) и IgM на 10,1% (до $1,87 \pm 0,07$; $p < 0,01$). Однако, все показатели гуморального иммунитета остаются повышенными ($p < 0,001$), а LBI сниженным ($13,0 \pm 0,6$; $p < 0,001$).

Через месяц после АГТ остается сниженным количество моноцитов ($172,1 \pm 10,4$; $p < 0,001$), Т-лимфоцитов ($769,5 \pm 37,4$; $p < 0,01$), Th ($554,2 \pm 32,1$; $p < 0,02$), Ts ($215,3 \pm 19,7$; $p < 0,001$). Достоверно высок уровень В-лимфоцитов ($404,2 \pm 22,8$; $p < 0,001$), IgG ($12,76 \pm 0,54$; $p < 0,01$), IgA ($2,33 \pm 0,15$; $p < 0,001$) и IgM ($1,91 \pm 0,10$ г/л; $p < 0,001$). Содержание лейкоцитов ($4960,8 \pm 149,2$), лимфоцитов ($1752,9 \pm 59,0$), Та- ($527,5 \pm 29,1$) и 0-лимфоцитов ($579,2 \pm 37,6$), ЦИК ($488,6 \pm 76,8$ у.е.) соответствует контрольной группе.

Через 3 месяца определяется максимальное содержание ЦИК – на 95,2% выше нормы ($677,4 \pm 130,4$; $p < 0,02$), IgA – на 83,3% ($2,64 \pm 0,18$ г/л; $p < 0,001$), Та – на 28,1% ($595,5 \pm 34,1$; $p < 0,01$) и 0-лимфоцитов – на 35,9% ($711,0 \pm 44,9$; $p < 0,001$). Количество моноцитов ($202,3 \pm 11,5$) на 51,4% ниже, чем при латентном описторхозе ($p < 0,001$) и на 17,2% ниже контроля; ($p < 0,01$), Ts – на 53,7% ($242,7 \pm 19,7$; $p < 0,001$), что ниже нормы на 36,5% ($p < 0,001$), а концентрация IgA и IgM – выше на 40,9% ($2,64 \pm 0,18$; $p < 0,001$) и 27,8% ($1,98 \pm 0,13$; $p < 0,05$) соответственно.

Через полгода после лечения содержание Т-лимфоцитов при клинически выраженном описторхозе снижено на 13,0% ($p < 0,05$), но на 12,7% выше чем при латентном ($792,4 \pm 31,8$ против $692,0 \pm 26,7$; $p < 0,05$), а ЛТИ повышен ($p < 0,01$) в обеих группах ($7,0 \pm 0,3$ и $7,4 \pm 0,3$; $p > 0,05$). Вследствие высокого содержания Th ($580,9 \pm 26,1$ против $417,6 \pm 47,8$; $p < 0,01$) при выраженном снижении Ts ($211,6 \pm 18,0$ против $274,4 \pm 23,7$ при латентном; $p < 0,05$) увеличивается индекс Th/Ts ($2,7 \pm 0,5$ против $1,5 \pm 0,3$; $p < 0,05$).

Показатели гуморального иммунитета существенно не изменяются (В-лимфоциты - $414,8 \pm 23,7$; IgG - $13,89 \pm 0,71$ г/л, IgA - $2,39 \pm 0,13$, IgM - $1,93 \pm 0,13$; $p > 0,05$) и не отличаются от показателей в группе с латентным описторхозом.

Через год после АГТ нормализуется содержание моноцитов ($210,0 \pm 16,2$), лимфоцитов ($1728,5 \pm 70,8$) и 0-лимфоцитов ($587,4 \pm 37,5$). Сохраняется дефицит Т-клеток ($779,3 \pm 37,7$; $p < 0,01$), повышен ЛТИ ($6,8 \pm 0,4$; $p < 0,05$). Снижено количество Th ($555,5 \pm 41,5$; $p < 0,05$) и Ts ($223,8 \pm 21,0$; $p < 0,001$). Выявляется тенденция увеличения индекса Th/Ts ($2,5 \pm 0,7$; $p > 0,05$). Повышен уровень Та-лимфоцитов ($569,2 \pm 34,6$; $p < 0,05$). По сравнению с латентным описторхозом содержание Т-

лимфоцитов выше на 28,4% ($p < 0,05$), Th – на 50,9% ($p < 0,05$), Та-лимфоцитов – на 51,1% ($p < 0,001$), а LTI ниже на 20,7% ($p < 0,05$).

Напряженность гуморального иммунитета снижается: уменьшается число В-лимфоцитов на 14,9% ($p < 0,05$), концентрация IgM на 16,3% ($p < 0,01$) и IgA на 15,4% ($p < 0,05$) от исходного уровня. Однако нормализации не наблюдается и все показатели превышают контроль: В-лимфоциты на 31% ($361,8 \pm 24,4$; $p < 0,01$), IgG - 27,4% ($13,53 \pm 0,65$; $p < 0,001$), IgA - 49% ($2,15 \pm 0,14$; $p < 0,001$), IgM - 33% ($1,74 \pm 0,10$; $p < 0,001$). LBI в среднем снижен до $14,6 \pm 1,4$ ($p < 0,01$).

Уровень ЦИК соответствует контрольному ($422,6 \pm 54,9$ у.е.) и лишь несколько выше, чем при латентном течении (на 10,5%; $p > 0,05$). Существенным является иной характер корреляционных взаимосвязей при клинически выраженном описторхозе ЦИК с концентрацией IgA ($r = 0,703$ против $r = 0,087$ при латентном; $p < 0,001$), IgG ($r = -0,297$ против $r = 0,823$; $p < 0,001$) и эозинофилами ($r = -0,679$ против $r = -0,095$; $p < 0,01$).

С целью анализа иммунного статуса в зависимости от отдаленного клинического эффекта у больных хроническим описторхозом выделены две группы: 1-я с резидуальными явлениями (144) и 2-я с выздоровлением (130).

В 1-й группе выявлен умеренный лимфоцитоз ($1992,3 \pm 69,0$ - на 11,2% выше, чем в контроле; $p < 0,02$), достоверно чаще регистрировалась эозинофилия ($34,1 \pm 4,2\%$ против $18,0 \pm 3,2\%$ во 2-й; $p < 0,01$), более выражена моноцитопения ($184,2 \pm 10,3$; $p < 0,001$) - на 13,2%, что подтверждается повышением LMI до $30,1 \pm 2,4$ (при норме $21,7 \pm 1,2$; $p < 0,01$), а во 2-й группе - $26,4 \pm 2,4$ ($p > 0,05$).

Содержание Т-лимфоцитов ($837,9 \pm 35,2$) и Th ($597,5 \pm 30,0$) в пределах нормы, а во второй группе они снижены ($770,3 \pm 32,9$ и $529,0 \pm 24,2$; $p < 0,01$) и повышен LTI ($7,3 \pm 0,4$; $p < 0,01$). Количество Ts в обеих группах снижено на 37% по отношению к контрольной ($240,3 \pm 22,4$ и $241,3 \pm 19,2$; $p < 0,001$). Содержание Та-лимфоцитов в 1-й группе выше контроля на 25,8% ($584,5 \pm 31,0$; $p < 0,02$), а во 2-й лишь на 16,5% ($541,3 \pm 31,7$; $p > 0,05$). В 1-й группе концентрации IgA несколько выше (на 13,1%), чем во 2-й ($2,67 \pm 0,17$ и $2,36 \pm 0,15$; $p > 0,05$).

В первые сутки после лечения выявляется снижение количества Т-лимфоцитов ($791,6 \pm 27,5$) и Th ($553,8 \pm 24,5$) в 1-й группе по отношению к контрольной ($p < 0,01$). Отмечается уменьшение до уровня контроля содержания лимфоцитов ($1784,6 \pm 60,1$), Та- ($527,3 \pm 26,3$) и 0-лимфоцитов ($583,0 \pm 42,0$).

Через год после АГТ основным отличием является уровень ЦИК, который в 1-й группе в 2,5 раза выше ($908,6 \pm 185,2$ у.е.), чем во 2-й ($360,0 \pm 102,9$) и в контрольной группах ($p < 0,01$). В этой группе дефицит Т-лимфоцитов ($766,0 \pm 51,4$) значительнее, чем у выздоровевших больных, что подкрепляется высоким ЛТИ ($7,3 \pm 0,6$; $p < 0,05$). Во 2-й группе определяется умеренное повышение функциональной активности Т-клеток - уровень Та-лимфоцитов выше нормы на 26,9% ($589,8 \pm 38,9$; $p < 0,02$). Количество моноцитов в 1-й группе нормализуется ($228,1 \pm 24,7$), во 2-й - снижено на 21,3% ($192,3 \pm 17,0$; $p < 0,01$). Напряженность гуморального иммунитета выявлена в обеих группах, однако в 1-й концентрация IgG на 10,6% выше, чем во 2-й ($13,87 \pm 0,86$ против $12,54 \pm 0,84$; но $p > 0,05$).

Анализ показателей иммунологической реактивности в группе больных после этиотропной терапии с неполным паразитологическим эффектом показал, что содержание эозинофилов ($0,844 \pm 0,200 \cdot 10^9/\text{л}$) в 2,4 раза превышает уровень эффективно излеченных больных ($0,347 \pm 0,039 \cdot 10^9/\text{л}$; $p < 0,02$). Эозинофилия выявляется чаще: относительная в $57,9 \pm 11,6\%$ случаев против $9,5 \pm 1,9\%$ ($p < 0,001$), абсолютная в $94,7 \pm 5,3\%$ против $30,7 \pm 3,0\%$ ($p < 0,001$). В ближайшие сроки после лечения тенденция повышения содержания эозинофилов сохраняется ($0,622 \pm 0,212$). Через 3 месяца уровень эозинофилов снижался в 2,3 раза от исходного ($0,362 \pm 0,122$; $p < 0,05$) и соответствовал контрольному.

Количество Т-лимфоцитов на 13% ниже, чем в группе излеченных ($709,1 \pm 68,5$), Th на 16% ($480,8 \pm 60,4$), Ts на 6% ($228,3 \pm 40,4$), но $p > 0,05$.

Концентрация IgM зарегистрирована на 16,8% ниже, чем у излеченных ($1,73 \pm 0,16$ против $2,08 \pm 0,01$ г/л; $p < 0,05$). LBI ($14,3 \pm 2,5$) и концентрация IgG ($13,17 \pm 1,38$ г/л) существенно не отличаются от нормы.

В первые сутки после лечения только в этой группе наблюдалось резкое увеличение индекса Th/Ts с $2,1 \pm 0,6$ до $4,8 \pm 0,9$ ($p < 0,02$), что в 2 раза выше, чем у

эффективно излеченных больных ($p < 0,05$). Выявленная динамика обусловлена некоторым увеличением количества Th (на 23,9%) и снижением Ts (на 45,5%).

В конце срока наблюдения выявлено снижение количества лейкоцитов на 13,5% по отношению к контрольной группе ($4575,0 \pm 254,8$; $p < 0,01$) и на 13,7% ($p < 0,01$) к группе эффективно пролеченных. Нормализуется абсолютное содержание моноцитов ($214,8 \pm 45,8$) со снижением LMI на 34,5% от исходного (с $31,2 \pm 4,2$ до $21,3 \pm 2,6$; $p < 0,05$).

Показатели клеточного иммунитета соответствуют уровню эффективно излеченных больных (Т-лимфоциты - $744,8 \pm 73,0$; LTI - $6,1 \pm 0,8$; $p > 0,05$). Число Th увеличивается на 12,8% от исходного ($542,3 \pm 73,5$; $p > 0,05$), а Ts - уменьшается на 11,3% ($202,5 \pm 55,4$; $p < 0,01$), вследствие чего индекс Th/Ts на 67,4% выше нормы ($2,7 \pm 0,4$; $p < 0,02$).

Выявлено высокое содержание В-лимфоцитов ($368,1 \pm 32,7$), LBI ниже чем в контроле ($12,4 \pm 2,0$ против $19,1 \pm 0,6$; $p < 0,01$). Концентрация IgG возрастает на 33% ($p < 0,05$) и составляет $17,52 \pm 1,66$ г/л ($p < 0,001$), что на 29,5% ($p < 0,05$) выше уровня эффективно излеченных. Концентрация IgA ($2,43 \pm 0,60$ г/л) и IgM ($1,86 \pm 0,34$ г/л) существенно не изменяется.

Комплексная патогенетическая терапия в резидуальной фазе описторхоза. Наблюдали 29 больных с резидуальными проявлениями хронического описторхоза. На фоне патогенетической терапии во всех случаях достигнута стойкая клинико-лабораторная ремиссия.

В период обострения показатели клеточного иммунитета снижены: Т-лимфоциты - $712,1 \pm 54,7$ ($p < 0,01$), Th - $482,1 \pm 47,0$ ($p < 0,01$) и Ts - $230,0 \pm 39,5$ ($p < 0,01$). Увеличены количество В-лимфоцитов ($388,6 \pm 33,5$; $p < 0,01$), концентрация IgG ($16,30 \pm 1,68$; $p < 0,01$), IgA ($2,71 \pm 0,27$; $p < 0,001$), IgM ($2,27 \pm 0,20$ г/л; $p < 0,001$) и уровень ЦИК ($690,7 \pm 79,8$ у.е.; $p < 0,001$).

После курса патогенетической терапии наблюдается нормализация показателей клеточного иммунитета: Т-лимфоцитов ($800,1 \pm 64,2$), LTI ($6,3 \pm 0,4$) и Th ($542,6 \pm 53,1$). Число Ts остается на 32,6% ниже нормы ($257,5 \pm 39,5$; $p < 0,02$). Индекс Th/Ts - на прежнем уровне ($2,1 \pm 1,1$). Показатели гуморального иммунитета

существенно не изменяются: содержание В-лимфоцитов повышено на 71,8% ($475,7 \pm 36,3$; $p < 0,001$), сохраняется высокая концентрация IgM ($1,90 \pm 0,18$; $p < 0,01$) и IgA ($2,50 \pm 0,33$; $p < 0,01$), а концентрация IgG нормализуется ($13,20 \pm 1,24$ г/л). Уровень ЦИК снижается существенно - на 37% от исходного ($p < 0,01$) - до значения контрольной группы ($435,0 \pm 36,3$). Выявлена моноцитопения ($182,2 \pm 24,2$; $p < 0,02$) и соответственно - высокий LMI ($27,5 \pm 1,5$; $p < 0,01$).

Комплексное обследование 26 больных с хроническим холангиохолециститом непаразитарной этиологии и 15 больных с постописторхозным холангиохолециститом в период обострения наряду с исследованием иммунологической реактивности включало бактериологический анализ желчи.

При постописторхозном холангиохолецистите регистрировались более низкие показатели Т-лимфоцитов ($677,5 \pm 60,9$ против $872,6 \pm 44,6$; $p < 0,02$), Th ($446,8 \pm 48,4$ против $636,5 \pm 44,6$; $p < 0,01$) и повышенный LTI ($7,0 \pm 0,4$ против $5,8 \pm 0,3$; $p < 0,05$). Отмечалась лейко- ($4713,3 \pm 266,9$; $p < 0,05$;) и моноцитопения ($168,3 \pm 22,1$; $p < 0,01$), а у больных с непаразитарным холангиохолециститом содержание лейкоцитов и моноцитов соответствовало норме. Показатели гуморального иммунитета были повышены без существенных различий между группами. Однако, у больных с резидуальным процессом концентрация IgG и IgM, а также уровень ЦИК несколько выше – на 15,4%, 7,0% и 6,8% соответственно.

В обеих группах из желчи выделена резидентная микрофлора желудочно-кишечного тракта (лактобактерии, энтерококки, стафилококк эпидермальный) и условно-патогенные микроорганизмы (стафилококк золотистый, энтеробактерии, грибы рода *Candida*). При постописторхозном холецистите значительно чаще обнаруживали лактобактерии ($80,0 \pm 10,7$ против $34,5 \pm 9,5\%$; $p < 0,01$), стафилококк эпидермальный ($60,0 \pm 13,1$ против $19,2 \pm 7,9\%$; $p < 0,01$) и стафилококк золотистый ($53,3 \pm 13,3$ против $15,4 \pm 7,2\%$; $p < 0,01$). В случаях выделения золотистого стафилококка степень обсемененности желчи у всех больных с непаразитарным холециститом была низкой - десятки колоний в 1 мл, а у половины больных с постописторхозным холециститом - сотни колоний в 1 мл. Вследствие этого обсемененность желчи этим видом составила в среднем $30,0 \pm 14,1$ и

182,5±62,8 КОЕ/мл соответственно ($p<0,02$). Условно-патогенная микрофлора в резидуальном периоде описторхоза высевалась чаще, чем при банальном холецистите (86,7±9,1 против 42,3±9,9%; $p<0,001$). Массивное обсеменение желчи различными ассоциациями (4 и более видов) зарегистрировано в 46,7±13,3% случаев при резидуальных проявлениях описторхоза, а при непаразитарном холецистите таких ассоциаций не выявлено.

При постописторхозном холецистите выявлена отрицательная взаимосвязь массивности обсеменения желчи с количеством лимфоцитов ($r=-0,783$), Т-лимфоцитов ($r=-0,615$) и положительная с иммунорегуляторным индексом ($r=0,760$). Данные взаимосвязи не были значимыми в группе больных с непаразитарным холециститом ($r=-0,053$, $r=-0,147$ и $r=0,327$, соответственно).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В соответствии с поставленной целью работы применен комплексный подход в оценке роли иммунологических механизмов в резидуальной фазе описторхоза. С этих методологических позиций анализировались результаты исследования и разрабатывалась тактика клинической реабилитации.

Сравнительный анализ результатов наблюдения разных групп больных на этапах до и после лечения показал зависимость клинического эффекта от исходного течения заболевания, состояния иммунологической реактивности и ее динамики. Дисбаланс иммунологической реактивности выявляется при всех клинических формах острого и хронического описторхоза с различной степенью дефицита клеточного и напряженности гуморального иммунитета.

Подтверждено выявленное ранее полное восстановление показателей иммунологической реактивности после эффективной антигельминтной терапии в острой фазе описторхоза и частичное – в хронической. Впервые выявлен факт формирования более выраженного дисбаланса иммунитета в группе больных с резидуальными явлениями в отличие от группы с положительным клиническим эффектом.

Примененная комплексная патогенетическая терапия в период обострения резидуальных проявлений оказывает стойкий положительный клинический эф-

фект и сопровождается частичным восстановлением клеточного иммунитета. Сохраняющиеся низкая супрессорная активность и напряженность гуморального звена иммунитета оцениваются как показатели риска повторных обострений резидуального воспалительного процесса.

Впервые доказано значение микробной контаминации гепатобилиарной системы в патогенезе постописторхозного холангиохолецистита и ее взаимосвязь с выраженностью иммунодефицита. Эти данные являются обоснованием включения в комплекс реабилитационных мероприятий иммунокорректирующей и антибактериальной терапии с индивидуальным подбором препаратов и схем их назначения.

Показано отсутствие положительной динамики показателей иммунологической реактивности после специфической терапии с неполным гельминтоцидным эффектом, что свидетельствует о продолжающемся патологическом процессе и является обоснованием назначения повторного курса с целью устранения возбудителя. В качестве прогностического критерия неэффективности лечения может использоваться значительное повышение иммунорегуляторного индекса в ранние сроки.

Выявлено изменение характера корреляционных взаимосвязей ряда показателей иммунологической реактивности в динамике резидуальной фазы в зависимости от исходных клинических форм описторхоза. Степень выраженности дисбаланса иммунного статуса в разных фазах инвазионной болезни отражается на патогенетических механизмах формирования резидуального процесса.

Таким образом, изучение инвазионной болезни с позиции хозяино-паразитных взаимоотношений и их нарушения посредством этиотропной терапии позволило рассматривать резидуальную фазу как исход единого патологического процесса. Благодаря такому подходу вскрыто ведущее значение иммунных механизмов в развитии резидуальной фазы описторхоза. Выявленный у больных с полным гельминтоцидным эффектом дисбаланс иммунологической реактивности обуславливает риск формирования микст-патологии. Данное положение является основанием рекомендовать длительное диспансерное наблюдение,

сроки которого должны определяться полнотой восстановления показателей иммунного статуса.

ВЫВОДЫ

1. После эффективной антигельминтной терапии формируются резидуальные клинические проявления, частота и вариабельность симптомокомплексов которых зависят от исходной тяжести описторхоза.
2. При всех клинических формах острого и хронического описторхоза формируется дисбаланс иммунологической реактивности со стереотипом дефицита клеточного и напряжением гуморального иммунитета. После эффективной антигельминтной терапии выявляется положительная динамика показателей иммунологической реактивности.
3. В резидуальной фазе острого описторхоза установлено полное восстановление показателей иммунологической реактивности. Резидуальная фаза клинически манифестного хронического описторхоза характеризуется более выраженным дисбалансом иммунного статуса, чем латентного: Т-клеточный дефицит сопряжен с повышенной активностью Т-лимфоцитов и напряжением гуморального иммунитета, при латентном - сохраняется дефицит клеточного звена и гипериммуноглобулинемия А.
4. В группе больных с резидуальными явлениями формируется более выраженный дефицит Т-лимфоцитов, отмечается значительное повышение уровня циркулирующих иммунных комплексов и тенденция увеличения концентрации IgG в отличие от группы с положительным клиническим эффектом.
5. Комплексная патогенетическая терапия в период обострения резидуальных проявлений описторхоза оказывает положительный клинический эффект. Показатели иммунологической реактивности полностью не восстанавливаются: сохраняются низкая супрессорная активность и напряженность гуморального звена иммунитета.
6. Длительно сохраняющееся и более выраженное иммунодефицитное состояние у больных с постописторхозным холангиохолециститом коррелирует с массивностью микробной контаминации гепатобилиарной системы в отли-

чие от группы больных с холециститом не паразитарной этиологии. Закономерность сочетания этих патогенетических факторов резидуального воспалительного процесса является основанием дифференцированного комплексного подхода в клинической реабилитации.

7. После специфической терапии с неполным гелминтоцидным эффектом положительной динамики показателей иммунологической реактивности не наблюдается. Выявляются лейкопения, снижение содержания Т-лимфоцитов и Т-супрессоров, повышение иммунорегуляторного индекса, высокая концентрация IgG, свидетельствующие о продолжающемся патологическом процессе. Существенное повышение коэффициента Th/Ts в ранние сроки после лечения может использоваться как прогностический критерий неэффективности специфической терапии.
8. Стадийное развитие иммунного ответа свидетельствует о переключении патогенетических механизмов на этапах формирования инвазионной болезни, что закономерно отражается в изменении показателей иммунологической реактивности и характера их взаимосвязей в резидуальной фазе описторхоза.
9. Разработан комплекс предложений по дифференцированной тактике лечения больных описторхозом в резидуальном периоде с учетом тяжести клинических проявлений болезни, выраженности дисбаланса иммунной системы, степени микробной контаминации гепатобилиарной системы.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Комплексное обследование больных в период диспансерного наблюдения после антигельминтной терапии должно включать исследование иммунного статуса вне зависимости от характера и тяжести резидуальных проявлений.
2. В комплексную патогенетическую терапию больных с резидуальными проявлениями необходимо включать индивидуальную иммунокоррекцию в соответствии с показателями иммунного статуса.
3. Больным с симптомокомплексом постописторхозного холангиохлецистита рекомендуется проведение бактериологического исследования дуоденального содержимого с определением чувствительности выделенной микрофлоры к антибиотикам и соответствующей коррекцией лечения.

4. В комплексе критериев оценки иммунного статуса целесообразно использовать индексные показатели соотношения популяций иммунокомпетентных клеток.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Степанова Т.Ф., Шонин А.Л., Помигалов А.Ю. и др. Предварительные результаты клинического испытания препарата азинокс в острой и хронической фазах описторхоза //Научные основы оздоровительной работы при гельминтозах и некоторых арбовирусных инфекциях. Сборник научных трудов. - Омск, 1989. - С.157-160.
2. Степанова Т.Ф., Помигалов А.Ю., Шонин А.Л. и др. Первый опыт лечения описторхоза отечественным препаратом азиноксом //Мед. паразитология и паразитар. болезни. - 1991. - №6. - С.30-32.
3. Кальгина Г.А., Степанова Т.Ф., Шонин А.Л. Определение популяций лимфоцитов у больных описторхозом с использованием моноклональных антител //Гельминтозоозы - меры борьбы и профилактика: Материалы докладов научн. конф. - М., 1994. - С.71-73.
4. Яковлева В.В. ... Шонин А.Л., Григорьева Т.Л. Анализ клинико-иммунологических показателей у больных хроническим описторхозом в ранние сроки после антигельминтной терапии //Сибирский журнал гастроэнтерологии и гепатологии. - 1995. - № 1. - С.61.
5. Кальгина Г.А. ... Шонин А.Л. и др. Сравнительный анализ Т-системы иммунитета у больных хроническим описторхозом с помощью реакций розеткообразования и моноклональных антител //Ассоциативные паразитарные болезни, проблемы экологии и терапии: Тезисы докл. научн. конф. - М., 1995. - С.75.
6. Бакштановская И.В., Степанова Т.Ф., Шонин А.Л., Григорьева Т.Л. Изменения активности гаммаглутамилтрансферазы и холинэстеразы в крови больных описторхозом в различных фазах заболевания //Мед. паразитология и паразитар. болезни. - 1996. - № 4. - С.33-35.
7. Бакштановская И.В., Степанова Т.Ф., Шонин А.Л. Динамика активности холинэстеразы плазмы крови в резидуальный период описторхоза

//Паразитологические проблемы больших городов: Материалы 2-го Совещания по теме “Окружающая среда и проблемы паразитарного загрязнения”. - Спб., 1996. - С.11.

8. Кальгина Г.А. ... Шонин А.Л., Постникова Т.Ф. Иммунологическая коррекция бильтрицидом в раннем резидуальном периоде у больных хроническим описторхозом //Паразитологические проблемы больших городов: Материалы 2-го Совещания по теме “Окружающая среда и проблемы паразитарного загрязнения”. - Спб., 1996. - С.43.

9. Шонин А.Л., Степанова Т.Ф. Описторхоз в генезе и структуре диффузных заболеваний печени //Гастроэнтерологический семинар. - Тюмень, 1996. - С.52-63.

10. Kalgina G., Stepanova T., Bakshtanovskaya I., Shonin A. Cell immunity in patients with chronic opisthorchiasis in the early period after biltricide treatment //Abstracts of VII European Multicolloquium of Parasitology. – Par-ma, 1996. - V.38, N 1-2. - P.202.

11. Степанова Т.Ф. ... Шонин А.Л. и др. Иммунологический мониторинг после антигельминтной терапии в различные фазы описторхозной инвазии //Медицина и охрана здоровья: Тез. докл. международного симпозиума. - Тюмень, 1997. - С.296.

12. Шонин А.Л. Клиническая эффективность антигельминтной терапии описторхоза в зависимости от исходной тяжести течения заболевания //Тезисы докладов областной конференции, посвященной 75-летию санитарно-эпидемиологической службы. - Тюмень, 1997. - С.134.

13. Шонин А.Л. К патогенезу резидуального описторхоза //Актуальные вопросы теоретической и прикладной трематодологии и цестодологии: Материалы докл.науч.конф. – М.,1997. - С.176-178.

14. Шонин А.Л. О резидуальном периоде описторхоза //Медицина и охрана здоровья: Тез. докл. Международного симпозиума. - Тюмень, 1997. - С.298.