

Черногорюк Георгий Эдинович

**ЭОЗИНОФИЛИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ОПИСТОРХОЗЕ
КАК ФАКТОР РИСКА ЭРОЗИВНО-ЯЗВЕННОЙ
ПАТОЛОГИИ ЖЕЛУДКА И ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ
ЗАБОЛЕВАНИЙ БРОНХОЛЕГОЧНОЙ СИСТЕМЫ
(Клинико-морфологические аспекты)**

14.00.05 - внутренние болезни

03.00.25 - гистология, цитология, клеточная биология

АВТОРЕФЕРАТ

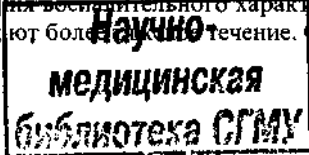
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Инвазированность взрослых кошачьей двуусткой достигает в Западно-Сибирском регионе 70 - 80%, а детей - до 25 % (Михайлов М.М., 1998; Балашова И.И., 2001; Завойкин В.Д. и соавт., 2001; Лантух И.Б. с соавт., 2001). Поражая органы постоянного обитания гельминта - желчевыводящие пути, печень, поджелудочную железу, а также органы, находящиеся на путях его миграции, хронический описторхоз оказывает системное действие на организм человека, значительно изменяя течение заболеваний на его фоне (Боль Б.К., Яковлев И.И., 1932; Максимова Л.Е., 1970; Налобин А.В., 1972; Забозлаев А.Г., 1974; Яблоков Д.Д., 1979, 1980; Федорова И.М. и соавт., 1979; Глумов В.Я., 1981; Шлычков А.В., 1989; Бычков В.Г., Яроцкий Л.С., 1990; Тиличенко Ю.А., 1991; Белобородова Э.И., 1992, 1996, 1997, 1999; 2001; Лепёхин А.В., 1992, 2001; Бодня Е.И., 1993; Пальцев А.И., Сидорова Л.Д., 1994; Пальцев А.И., 1995; Посохов И.Н., 1997; Тюкалова Л.И., 2000; Лепёхин А.В., 2001; Озерецковская Н.Н., 2000, 2001; Павленко О.А., 2001 и др.).

В хроническую стадию описторхозной инвазии увеличивается частота и изменяется клиническое течение заболеваний желудочно-кишечного тракта (Карзин В.В., 1971; Шаймарданова М.И., 1973; Родина Н.П., Павлов Б.А., 1974; Яблоков Д.Д., 1979, 1980; Белобородова Э.И., 1979, 1995, 1996, 1999; Бронштейн А.М., 1987; Сердюков А.Е., 1993; Пальцев А.И. и соавт., 1994; Задорожная Н.А., 1995; Шлычков А.В., 1997; Калюжина Е.В., 1999; Пальцев А.И., Мигуськина Е.И., 1999; Пальцев А.И., 1999; Калюжина М.И., 1988; 2000; Белялова И.Г., Зуевский В.П., 2001; Мартынова В.Г., 2001; Павленко О.А., 2001 и др.). При язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, сочетающихся с хроническим описторхозом, отягощается клиническое течение основного заболевания, формируются трудно рубцующиеся язвы, медленно достигается клиничко-эндоскопическая ремиссия, учащаются рецидивы (Белобородова Э.И. и соавт., 1997, 2001; Крылова Н.А. и соавт. 1999, 2000 и др.), чаще возникают кровотечения, перфорация язвы (Родина Н.П., Павлов Б.А., 1974; Яблоков Д.Д., Мосин Г.П., 1980 и др.).

Бронхолегочные заболевания воспалительного характера в случае их сочетания с описторхозом приобретают более тяжелое течение. Одним из наиболее по-



стоянных проявлений патологии легких при описторхозе является бронхообструктивный синдром, который в клинической картине может выступать на первый план или протекать субклинически (Кардаков Ю.И., 1979; Шлычков А.В., 1981, 1985; Стрелис А.К. и соавт., 1988; Волков В.Т., 1988; Поташов Д.А., 1989 и др.).

Существуют различные точки зрения, объясняющие патологию внутренних органов при хроническом описторхозе: токсико-аллергическое воздействие, нарушения метаболизма, неадекватность защитных реакций хозяина, молекулярная микрия и структурная близость элементов поверхностной мембраны зрелых форм гельминтов элементам органов и тканей хозяина, дестабилизация мембран на уровне целостного организма, высокая активность калликреин-кининовой системы, стимуляция апоптоза дериватами описторхозных нуклеаз (Яблоков Д.Д., 1979; Шлычков А.В., Кучер С.И., 1981; Шлычков А.В., 1985, Поташов Д.А., 1989; Гиновкер А.Г., 1991; Жуков Н.А., Климова С.К., 1992; Тюкалова Л.И., 1999; Калюжина М.И., 2001; Кудрявцев Д.П. и соавт., 2001; Орлов М.Д. и соавт., 2001; Озерецковская Н.Н., 2000, 2001; Пехтерева-Донченко Е.В. и соавт., 2001 и др.).

Представления об антигельминтной защите в последнее время, как правило, связываются с клетками-эффекторами - эозинофилами. Эозинофилия крови при хроническом описторхозе наблюдается примерно у 50 % инвазированных. Зрелые эозинофилы 13–18 часов циркулируют в крови, а затем уходят в различные ткани, предпочтительно, в легкие и желудочно-кишечный тракт, где остаются в течение примерно 6 дней (Spry C.F.J., 1988; Rothenberg M.E. et al., 1988; Kroegel C. et al., 1994).

При глистных инвазиях часть эозинофилов устремляется в регионы обитания паразитов. Вместе с тем, эозинофилы могут фиксироваться в других органах, о чем свидетельствуют случаи эозинофильной пневмонии на фоне хронического описторхоза, обнаружение в хроническую стадию инвазии повышенного количества эозинофилов в тканях и средах организма (Зубов Н.А., 1973, 1979; Жуков Н.А., Смирнова Л.М., 1979; Стрелис А.К. и соавт., 1979; Белобородова Э.И., Колосовская Т.А., 1986; Смирнова Л.М. и соавт., 1987; Шлычков А.В., 1989; Пальцев А.И., 1994; Иванова О.И. и соавт., 2001).

Эозинофилы продуцируют вещества, обладающие цитотоксическими свойствами в отношении эпителиоцитов различных локализаций: бронхиального и альвеолярного, желудочно-кишечного тракта, корнеального. Кроме того, продукты эозинофилов способны влиять на функцию органов, вызывая бронхо- и вазоконстрикцию, гиперсекрецию слизи, повышение проницаемости сосудов, агрегацию тромбоцитов и пр. (Nogueira N.M. et al., 1980; Jong E.C. et al., 1981; Ayars G.H. et al., 1985; Lee T.N., 1986; Kay A.B.; 1989; Hisamatsu K. et al., 1990; Holgate S.T. et al., 1991; Busse W.W., Sedgwick J.B., 1992; Tagari P. et al., 1992; Aldave A.J., 1994; Kroegel C. et al., 1994; Rudzki Z., 1995; Чучалин А.Г., 1997; Джальчинова В.Б., Чистяков Г.М., 1997; Justinich C.J. et al., 1997; Ohmiya N. et al., 1997; Kim K.C. et al., 1999; Sakurai Y.; et al., 1997; Loukides S., et al., 2002 и др.).

В анализируемых источниках не рассматривается возможное участие тканевых эозинофилов в формировании органной патологии, ассоциированной с хроническим описторхозом, не обсуждается в прямой постановке вопрос об эозино-

филии как факторе риска заболеваний внутренних органов в хроническую стадию инвазии. Именно этим, весьма актуальным, проблемам посвящена диссертационная работа.

Цель работы: Оценить местные клеточные механизмы возникновения и течения бронхолегочной и желудочной патологии в хроническую стадию описторхозной инвазии на фоне эозинофилии.

Задачи:

1. Определить влияние эозинофилии крови на частоту сочетания хронического описторхоза с воспалительными заболеваниями бронхолегочной системы и эрозивно-язвенными заболеваниями желудка и ДПК.

2. Изучить плотность эозинофильной инфильтрации слизистой оболочки желудка у больных эрозивно-язвенными заболеваниями желудка на фоне хронического описторхоза при различных показателях эозинофилии крови.

3. Сравнить плотность эозинофильной инфильтрации СОЖ в различные фазы острого периода язвенной болезни желудка при хроническом описторхозе и у пациентов без инвазии, выяснить влияние эозинофильной инфильтрации СОЖ на клиническое течение эрозивно-язвенной патологии желудка.

4. Исследовать связь патоморфологических изменений слизистой оболочки желудка при эрозивно-язвенных заболеваниях на фоне хронического описторхоза с плотностью эозинофильной инфильтрации, колонизацией СОЖ *Helicobacter pylori*.

5. Выяснить влияние эозинофилии на цитологический состав индуцированной мокроты при хронической обструктивной болезни легких в сочетании с хроническим описторхозом, исследовать связь клеточных маркеров воспаления с бронхиальной обструкцией.

6. Изучить особенности клинического течения воспалительных бронхолегочных заболеваний при описторхозной эозинофилии (острые пневмонии, хроническая обструктивная болезнь легких).

7. Провести сравнительную оценку уровня Ил-5 в крови при описторхозной инвазии до и после дегельминтизации; исследовать соотношение содержания Ил-5 и количества эозинофилов в крови.

8. Дать морфофункциональную характеристику эозинофилов различной локализации - в крови, тканях, индуцированной мокроте у пациентов инвазированных *O. felineus*.

Научная новизна. Впервые установлено влияние эозинофилии на частоту сочетания хронического описторхоза с эрозивно-язвенными заболеваниями желудка, с воспалительными заболеваниями бронхолегочной системы - бронхитами, пневмониями. Определен относительный риск эозинофильной реакции при хроническом описторхозе в отношении эрозивно-язвенных и воспалительных бронхолегочных заболеваний.

Впервые показано, что при эрозивно-язвенной патологии желудка в сочетании с хроническим описторхозом в области дефекта СОЖ имеется повышенная плотность инфильтрации слизистой оболочки эозинофилами, большая часть которых дегранулирует. Выявлена зависимость плотности эозинофильной инфильтрации СОЖ от эозинофилии крови при сочетанных с ХО эрозивно-язвенных заболева-

ниях желудка. Показана связь эозинофильной инфильтрации СОЖ с глубиной патоморфологических изменений в СОЖ при эрозивно-язвенных заболеваниях на фоне ХО. Установлено, что в фазу рубцевания язвы желудка при хроническом описторхозе у пациентов с эозинофилией продолжает оставаться высокая плотность эозинофильной инфильтрации СОЖ.

Впервые дана оценка совместного участия тканевых эозинофилов СОЖ, Н. rułogі, тканевых базофилов в генезе эрозивно-язвенных поражений желудка при хроническом описторхозе.

Впервые выявлено, что при хронической обструктивной болезни легких в сочетании с хроническим описторхозом увеличивается количество эозинофилов в индуцированной мокроте; показатели бронхиальной обструкции коррелируют с количеством нейтрофилов и эозинофилов в индуцированной мокроте. При эозинофильной реакции на гельминт пневмонии на фоне хронического описторхоза протекают тяжелее, по сравнению с клиникой этого заболевания у пациентов без эозинофилии. Показано, что при ХОБЛ на фоне ХО эозинофильный компонент воспаления в бронхах способствует формированию нейтрофилзависимой бронхиальной обструкции. Установлено, что эозинофилы индуцированной мокроты при ХОБЛ в сочетании с ХО морфометрически соответствуют эозинофилам низкой плотности. Эозинофильная реакция при хроническом описторхозе не только увеличивает вероятность возникновения пневмоний, но и способствует более тяжелому их течению.

Впервые установлено, что эозинофилия при хроническом описторхозе сочетается с высоким уровнем Ил-5, который после дегельминтизации снижается вместе с количеством эозинофилов в крови. Показано, что эозинофилия при ХО сопровождается увеличением в крови количества низкоплотностных эозинофилов, что указывает на активацию этого лейкоцитарного пула. При хроническом описторхозе показатель повреждения эозинофилов крови в среде, содержащей очищенные иммунодоминантные фракции белков *O. felinus*, выше, чем у неинвазированных. Наибольшая ответная реакция эозинофилов на антигены описторхисов наблюдается при соматической патологии, сочетанной с ХО (бронхиты, гастроуденальные заболевания).

Практическая значимость и реализация результатов работы.

Показано, что эозинофилия при хроническом описторхозе является фактором риска эрозивно-язвенной патологии желудка, воспалительных заболеваний бронхолегочной системы, оказывает влияние на характер клинического течения этих заболеваний.

Результаты исследования позволяют рекомендовать обязательное проведение дегельминтизации пациентам с гельминтозной эозинофилией, как профилактическую меру гастроуденальной и бронхолегочной патологии.

Дегельминтизацию целесообразно проводить при достижении стойкой ремиссии гастроуденальных заболеваний и хронической обструктивной болезни легких, а после перенесенной пневмонии - по окончании реабилитационного периода и полном выздоровлении. Вследствие того, что при дегельминтизации возможно

поступление в кровь повышенного количества антигенного материала описторхисов с последующим усилением эозинофилии и повышением риска обострения расматриваемых заболеваний, антигельминтную терапию необходимо проводить в условиях стационара, под врачебным контролем. В период дегельминтизации пациентам с язвенной болезнью желудка и ДПК рекомендуется назначать противорецидивную терапию, а при ХОБЛ - поддерживающую терапию, профилаксирующую бронхообструкцию.

Повышенное количество эозинофилов в индуцированной мокроте не может считаться дифференциально-диагностическим признаком при проведении дифференциальной диагностики между ХОБЛ и бронхиальной астмой в сочетании с ХО, так как этот критерий в той или иной степени может быть следствием эозинофильной реакции организма на гельминт.

Результаты исследования внедрены в практику работы клиники пропедевтики внутренних болезней, лечебных учреждений г. Томска, г. Новосибирска. Поданы заявки на получение двух патентов на изобретения.

Новые научные данные, формирующие представление об эозинофилии при хроническом описторхозе как о компоненте, участвующем в генезе гастроуденальных и бронхолегочных заболеваний при микст-патологии, используются в преподавании на кафедрах медицинского университета.

Апробация работы. Материалы диссертации были представлены в виде докладов и обсуждены: на Всероссийской научно-практической конференции «Медико-биологические и экологические проблемы здоровья человека на Севере» (Сургут, 2000, 2002); на 10-12-х Национальных конгрессах по болезням органов дыхания, СПб, Москва, 2000, 2001, 2002; на второй и третьей международных конференциях «Здоровье и образование в XXI веке» - Москва, 2001, 2002; Международной научно-практической конференции «Развитие научных исследований на медицинских факультетах университетов России» - Москва, 2001; на Международном форуме «Информатизация процессов охраны здоровья населения» - Турция, Кемер, 2001; на 9-м Международном симпозиуме «Мониторинг здоровья и состояние окружающей среды. Технологии и информационные базы данных» - Греция, о. Крит, 2001; на 9-й научно-практической конференции «Достижения современной гастроэнтерологии» - Томск, 2001; на региональной конференции «Актуальные аспекты природноочаговых болезней» - Омск, 2000; на конференции, посвященной 100-летию со дня рождения Б.М. Шершевского - Томск, 2001; на Международной конференции «Актуальные проблемы инфектологии и паразитологии» - Томск, 2001; на 15-й Международной научной конференции «Математические методы в технике и технологиях» - Тамбов, 2002; на Международном симпозиуме «Информационные технологии в медицине, санитарии и экологии» - Шарм-Эль-Шейх, Египет, 2002; на VI Всероссийской научной конференции с международным участием «Молекулярные основы иммунорегуляции, иммунодиагностики и иммунотерапии» - СПб, 2002; на конференции «Актуальные вопросы экспериментальной и клинической морфологии» - Томск, 2002; на 2-й Восточно-Сибирской гастроэнтерологической конференции и 4-й конференции терапевтов республики Хакасия - Абакан, 2002;

Российско-американском рабочем семинаре «Studies of Socio-Natural Co-evolution from Different Parts of the World» - Новосибирск, 2002.

Основные положения диссертации, выдвигаемые на защиту.

1. Эозинофильная реакция на гельминты является одним из факторов, оказывающих влияние на частоту и характер течения сочетанной с хроническим описторхозом эрозивно-язвенной патологии желудка, воспалительных бронхолегочных заболеваний, при которых повышается плотность инфильтрации слизистых оболочек желудка и бронхов эозинофилами.

2. Эрозивно-язвенные заболевания желудка на фоне хронического описторхоза, как правило, сочетаются с инфицированием СОЖ *H. pylori* и сопровождаются увеличением плотности инфильтрации СОЖ эозинофилами и тканевыми базофилами. Степень выраженности патоморфологических изменений в слизистой оболочке желудка при микст-патологии коррелирует с плотностью эозинофильной инфильтрации. Повышенная плотность эозинофильной инфильтрации СОЖ, сохраняясь в период рубцевания язвы желудка, увеличивает сроки репарации язвенного дефекта.

3. При хронической обструктивной болезни легких в сочетании с хроническим описторхозом в индуцированной мокроте больных увеличивается количество эозинофилов. Бронхиальная обструкция при ХОБЛ коррелирует как с нейтрофильными, так и с эозинофильными лейкоцитарными маркерами местного воспаления. Пневмонии в хронической стадии описторхоза протекают тяжелее у пациентов с эозинофильной реакцией на гельминт.

4. Эозинофильная реакция при хроническом описторхозе сочетается с высоким уровнем Ил-5 в крови, сопровождается увеличением в крови субпопуляции низкоплотностных эозинофилов, а также эозинофилов, реагирующих дегрануляцией на иммунодоминантные фракции белков *O. felineus*.

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 49 научных работ.

Работа выполнялась на кафедре пропедевтики внутренних болезней (заведующий - профессор Ф.Ф. Тетенев), кафедре морфологии и общей патологии медико-биологического факультета (заведующая - профессор И.В. Суходоло), в клиниках Сибирского государственного медицинского университета (главный врач - В.М. Шевелев), центральной научно-исследовательской лаборатории (заведующий - профессор А.Н. Байков) Сибирского государственного медицинского университета (ректор - член-корр. РАМН, профессор В.В. Новицкий), в лаборатории интеллектуальных систем (заведующая - д.т.н., профессор А.Е. Янковская) Томского государственного архитектурно-строительного университета.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 279 страницах, иллюстрирована 54 таблицами, 14 рисунками и содержит введение, обзор литературы, описание методов исследования, четыре главы, отражающие собственные результаты, обсуждение полученных результатов и выводы. Список использованной литературы содержит 480 наименований, из них 135 отечественных и 345 иностранных авторов.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Клиническая характеристика

Обследовано 405 пациентов с хроническим описторхозом. Из них 136 в сочетании с эрозивно-язвенными заболеваниями желудка, 46 - с хронической обструктивной болезнью легких; 69 - с пневмониями; 154 пациента с хроническим описторхозом, у которых проводилось исследование Ил-5 в крови, выделение фракций эозинофилов на градиентах плотности, определение показателя повреждения эозинофилов в среде, содержащей антигена *O. felineus*; 51 пациент с эрозивно-язвенными заболеваниями желудка без инвазии гельминтами.

Исследование влияния эозинофилии на ассоциированность ХО с другими заболеваниями осуществлялась путем анализа историй болезни 1119 пациентов (42,2% - женщины; 57,8 % - мужчины; средний возраст - 47,3 лет), госпитализированных в терапевтические клиники Сибирского государственного медицинского университета в 1996-2000 гг. как в плановом порядке, так и по скорой помощи. Поводом для госпитализации служили различные заболевания терапевтического профиля. Основным критерий выборки медицинской документации - присутствие диагноза «хронический описторхоз», подтвержденный копроовоскопией, обнаружением яиц описторхисов в дуоденальном содержимом. Из исследования исключены случаи бронхиальной астмы, сочетанной с ХО, так как основной критерий условного деления пациентов на группы сравнения - «эозинофилия» мог инициироваться обоими заболеваниями. Исключались случаи вторичных пневмоний, а также случаи бронхитов на фоне сердечной недостаточности. В анализируемый контингент не включались пациенты, при лечении которых применяли глюкокортикостероиды. Регистрировались все заболевания на фоне ХО. Частота сочетания ХО анализировалась со следующими заболеваниями: с острым бронхитом, хроническим необструктивным бронхитом, хронической обструктивной болезнью легких, пневмониями, эрозиями желудка и ДПК, язвенной болезнью желудка и ДПК. Для исследования влияния эозинофилии на ассоциированность заболеваний с хроническим описторхозом группы сравнения формировались по альтернативному признаку - наличия или отсутствия эозинофилии.

Эозинофилией крови считали количество клеток равное или превышающее $0,350 \times 10^9/\text{л}$ (в дальнейшем обозначается - $0,350\text{Г}/\text{л}$) или 5 % и более в лейкоцитарной формуле (Гриншпун Л.Д., 1982; ХэмА., Кормак Д., 1983). Отвергали или подтверждали наличие эозинофилии после 2-8-кратного исследования крови в течение 2-6 недель.

В исследованиях использовали классификацию и терминологию в соответствии с МКБ-10.

При эндоскопической характеристике стадий и фаз развития язвенного процесса в желудке руководствовались классификациями, предложенными П.Я. Григорьевым (1986; 1990). Для характеристики эрозий использовали классификацию В.Д. Водолагина (1996), и рекомендации СИ. Пиманова (2000).

С целью изучения влияния эозинофилии при хроническом описторхозе на характер клинического течения и морфологические изменения СОЖ при эрозивно-

язвенной патологии обследовано 187 пациентов с язвенной болезнью желудка и эрозиями СОЖ: из них 136 - с описторхозом, 51 - без описторхозной инвазии. Средний возраст пациентов основной группы составлял 39,8 лет; количество женщин - 54, мужчин - 82. В группе сравнения - средний возраст 42,1 лет; женщин - 29; мужчин - 22. Диагноз ХО подтверждался обнаружением яиц гельминтов в кале. Диагноз описторхоза отвергался после трехкратной копроовоскопии, отрицательных серодиагностических проб. На основании эпидемиологического анамнеза была установлена примерная давность описторхозной инвазии - у 60% она оказалась более 10 лет, и у 40 % - от двух до пяти лет.

Диагноз гастродуоденального заболевания основывался на данных анамнеза, клинической картине, результатах эндоскопического исследования, морфологического изучения биоптатов из СОЖ. Биопсийный материал этого контингента, полученный из края эрозивно-язвенного дефекта, был подвергнут гистологическому исследованию.

По поводу эрозивно-язвенного заболевания желудка всем пациентам проводилась адекватная терапия. Первое контрольное эндоскопическое исследование осуществлялось на 14-16-й день от начала лечения в стационаре. При выписке больным назначались конкретные сроки проведения дегельминтизации в период ремиссии.

Группа пациентов с ХОБЛ обследовалась с целью изучения влияния эозинофильной реакции крови при хроническом описторхозе на цитологический состав индуцированной мокроты с последующим анализом связи клеточных компонентов мокроты с показателями бронхиальной обструкции. В этом разделе исследований формировались три группы сравнения: первая - ХОБЛ, ХО, эозинофилия крови; вторая - ХОБЛ, ХО, количество эозинофилов в крови не увеличено; третья - ХО, эозинофилия (без сопутствующей бронхолегочной патологии).

Пациенты с ХОБЛ поступали в клинику преимущественно (92 %) в стадию обострения с проявлениями «кашлевого», интоксикационного, бронхообструктивного синдромов, дыхательной недостаточности. Возраст составлял от 36 до 62 лет. Из 46 пациентов женщин было 13 (28 %). Все мужчины и 5 женщин имели длительный стаж курения (от 18 до 39 лет). Наличие производственных вредностей как в прошлом, так и в текущий период выявить не удалось.

Диагноз ХОБЛ основывался на анамнезе, клинической картине заболевания - экспираторной одышке, выслушивании высокотональных сухих хрипов, особенно при форсированном выдохе в клиностатическом положении пациента. У 54 % пациентов наблюдались клинические признаки эмфиземы легких - коробочный перкуторный звук, уменьшение экскурсии нижнего края легких, в некоторых случаях эмфизематозное изменение конфигурации грудной клетки. По степени тяжести заболевания в исследование включены пациенты с легкой и средней степенью тяжести заболевания. Синдром бронхообструкции подтверждался исследованием функции внешнего дыхания. Исполнялся компьютеризированный блок аппаратуры «Master Lab Pro» (фирмы «Эрих Йегер», Германия). Проводилась оценка стандартизованных показателей - ОФВ-1, ОФВ-1/ЖЕЛ, МОС 25-75%, с вычислением отношения фактических величин к должным. Хроническая недостаточность

внешнего дыхания у всех пациентов была по типу вентиляционных нарушений, преимущественно обструктивного характера. У 30 % были смешанные нарушения: выявлялись умеренные признаки как обструкции, так и рестрикции. Все пациенты относились к 1-му функциональному (компенсированному) классу хронического нарушения внешнего дыхания (Ф.Ф. Тетевев с соавт., 1993; 1994).

Рентгенологическое исследование грудной клетки подтверждало наличие обструктивных изменений, позволяло исключать другие заболевания.

Соответственно классификации (Кокосов А.Н., 2002) по показателю ОФВ-1, заболевание у всех пациентов протекало к легкой и средней степени тяжести (ОФВ-1, соответственно, > 70 % и 50 - 69 % от должных величин. По классификации, предложенной в 1997 году международной группой специалистов по легочным и инфекционным заболеваниям (Авдеев С.Н., Чучалин А.Г., 2001), обследуемый контингент больных по клиническим проявлениям относился ко 2-й группе. Для этой группы характерны возраст менее 65 лет, ОФВ-1 > 50 % от должного, менее четырех обострений в год. Основными возбудителями, выделенными у 52 % больных, являлись *M. catarrhalis* и *S. pneumoniae* в двух случаях *S. aureus*. Основной причиной обострения у этих больных была вирусная инфекция. Пациентам назначались бронхолитические средства: в первую очередь антихолинергические, бета-2-симпатомиметики, препараты теофилина пролонгированного действия, а также мукорегуляторные и муколитические средства. Из антибиотиков применяли аминопенициллины (амоксциллин, ампициллин), макролиды (кларитромицин), в некоторых случаях - офлоксацин. В обследуемую группу не включены пациенты, лечившиеся глюкокортикостероидными препаратами в связи с влиянием последних на эозинофильный компонент воспаления.

У всех пациентов рассматриваемой группы сопутствующим заболеванием был хронический описторхоз, который диагностировался указанными выше методами. Для сравнительного анализа полученных данных были сформированы две подгруппы в зависимости от выявления эозинофильной реакции крови (с эозинофилией 25 пациентов, с количеством этих клеток в пределах «нормы» - 21 человек). Во время лечения основного заболевания дегельминтизация не проводилась, так как период обострения мог осложниться дегельминтизационным синдромом (по этой же причине дегельминтизация не проводилась у больных с эрозивно-язвенными заболеваниями в период обострения). Все пациенты были выписаны с субъективным улучшением и положительной динамикой показателей функции внешнего дыхания, с рекомендацией проведения дегельминтизации в период стойкой ремиссии легочного заболевания.

В исследование были включены 69 пациентов с пневмониями для выяснения влияния описторхозной эозинофилии на характер течения этого заболевания, из них - 28 женщин (40 %). Возраст: до 30 лет - 20,6 %, от 31 до 50 лет - 48 %, 51 год и старше - 31,4 %. Диагноз пневмонии основывался на клинико-рентгенологических и лабораторных данных. Описторхоз как сопутствующее заболевание диагностировался на основании копрологических исследований. Группы сравнения формировались по альтернативному признаку - «эозинофильная реакция крови». С эозинофилией крови был 41 пациент, с количеством эозинофилов, не превыша-

ющих указанный выше предел, - 28 человек. Эозинофилию отвергали после трехкратного общего клинического анализа крови. Сравнение клинических проявлений заболевания проводилось по 104 признакам. В соответствии с алгоритмом исследования больных с бронхолегочными заболеваниями (Тетенев Ф.Ф., 1995), признаковое пространство включало жалобы больных при поступлении, данные анамнеза, осмотра и физического исследования. Анализировались также результаты рентгенологического исследования органов грудной клетки, функции внешнего дыхания, исследований крови, общего клинического и бактериологического анализов мокроты, электрокардиографии, а также динамика клинических проявлений.

Методы исследования

Объектами исследования являлись:

* биоптаты, полученные из края язвенного или эрозивного дефекта слизистой оболочки желудка (от 187 пациентов), с последующим гистологическим исследованием;

♦ цитологические мазки индуцированной мокроты (128 препаратов) от 46 больных хроническим обструктивным бронхитом в острый период в сочетании с хроническим описторхозом и от 18 пациентов с описторхозом без сопутствующих бронхолегочных заболеваний с целью подсчета цитограмм ИМ, с последующим компьютерным морфометрическим изучением эозинофилов;

♦ гепаринизированная венозная кровь от 60 пациентов с хроническим описторхозом, и от 16 практически здоровых лиц для выделения эозинофилов на ступенчатых градиентах плотности перколла (всего 76 проб) с последующей количественной оценкой плотностных фракций, а также компьютерным морфометрическим изучением эозинофилов, выделенных на различных градиентах плотности;

* кровь для исследования количества интерлейкина-5 (от 45 пациентов до дегельминтизации и у 14 - после антигельминтной терапии), всего 59 проб;

* капиллярная кровь 49 пациентов с хроническим описторхозом для определения показателя повреждения эозинофилов в среде, содержащей антигена *O. felineus*;

* 1119 историй болезни пациентов с хроническим описторхозом.

Морфологические изменения в СОЖ, а также обсемененность СОЖ *H. pylori* оценивали по визуально-аналоговой шкале согласно модифицированной Сиднейской Системе классификации гастритов в препаратах, окрашенных гематоксилином и эозином (Аруин Л.И. с соавт., 1998).

Плотность инфильтрации СОЖ эозинофилами и тканевыми базофилами, а также морфологию эозинофилов исследовали в гистологических препаратах, окрашенных основным коричневым и прочным зеленым по методу В.Ю. Голофеевского, С.Г.Щербака (1987).

Получение и исследование клеточного состава индуцированной мокроты проводили согласно методике, изложенной С.Н. Авдеевым, Э.Х. Анаевым, А.Г. Чучалиным (1998). Для цитохимического исследования использовали мазки ИМ, окрашенные по методу Е.В. Пигаревского, В.Н. Мезинга (1981).

Для оценки морфофункциональных характеристик эозинофилов использовали метод выделения эозинофилов на градиенте плотности перколла (Oloffson T. et al., 1980). Для этого метода получали 20 мл венозной крови, взятие которой осуществляли утром натощак. Предварительно в гепаринизированной крови определяли общее количество лейкоцитов, производили подсчет гемограммы. В работе использовался перколл производства компании «Amersham Pharmacia Biotech», Великобритания. Готовили серию растворов перколла с плотностью 1,105; 1,095; 1,090; 1,081; 1,070. В полученных с каждого градиента перколла мазках подсчитывали 100 клеток крови, определяли относительное содержание в них эозинофилов.

Морфометрическое изучение эозинофилов крови, мокроты, а также оценку относительного количества катионных протеинов в цитоплазме проводили методом компьютерного анализа цифровых скенограмм. В окрашенных препаратах крови, мокроты в световом микроскопе при увеличении $\times 1350$ цифровой фотокамерой производили фотографирование эозинофилов. Скенограмму импортировали в программу Adobe Photoshop 6.0. Выделяли эозинофил, измеряли его площадь в $\mu\text{м}^2$, выделяли ядро эозинофила, определяли площадь в $\mu\text{м}^2$, исследовали интенсивность окраски в синем спектре по медиане и моде спектра. Выделяли цитоплазму клетки, измеряли ее площадь, исследовали интенсивность окраски в зеленом спектре по медиане и моде спектра. Рассчитывали ядерно-цитоплазматический коэффициент. Для каждого препарата определяли средние показатели.

Измерение уровня сывороточного Ил-5 было проведено с помощью твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием стандартных наборов фирмы «Cytelisa» (США) в соответствии с рекомендациями производителя.

Реакцию эозинофилов на антигены описторхисов исследовали по показателю повреждения эозинофилов в среде с антигенами. С этой целью была применена оригинальная методика, в основу которой положен способ диагностики аллергии с помощью изучения морфологии эозинофилов (Нишева Е.С., Потихонова Н.А., Попова Р.Д., 1995). В качестве антигенов использовали стандартные «Триоп-стрип» тестовые системы для иммуноферментной диагностики описторхоза (производства ЗАО «Вектор-бест», г. Новосибирск), содержащие очищенные фиксированные иммунодоминантные фракции белков *O. felinus* (Ткаченко Т.Н., Офищев В.И., 2001). Утром натощак получали из пальца пациента 200 мкл крови, которую смешивали со 100 мкл 5 % цитрата натрия. 150 мкл цитратной крови помещали в стрип, содержащий фиксированные антигены описторхисов. Обе системы инкубировали в течение 30 мин при температуре $37,0^\circ\text{C}$, периодически встряхивая содержимое. После инкубации готовили тонкие мазки крови, которые фиксировали в метиловом спирте, окрашивали по Май-Грюнвальду. Под иммерсионной системой просматривали не менее 25 эозинофилов в каждом препарате, подсчитывали количество эозинофилов с измененными морфологическими свойствами, вычисляли процент таких клеток. Критерии морфологически измененных эозинофилов оценивали по методике Е.С. Нишевой с соавт. (1995). Рассчитывали показатель повреждения эозинофилов (ППЭ), который выражался отношением разности количества эозинофилов в опыте и контроле к количеству поврежденных

эозинофилов в контрольной пробе. Показатель повреждения эозинофилов (ППЭ) рассчитывался по формуле:

$$\text{ППЭ} = \frac{|\text{Эо}(o) - \text{Эо}(к)|}{\text{Эо}(к)};$$

Эо(о) - количество поврежденных Эо в опытной пробе в %,

Эо(к) - количество поврежденных Эо в контрольной пробе в %.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась методами дисперсионного, корреляционного анализа Пирсона, критерия Стьюдента, χ^2 . Нулевые гипотезы отвергались при достижении уровня значимости соответствующего статистического критерия $p < 0,05$. Критерий Стьюдента и другие параметрические методы применяли в тех случаях, когда величины показателей отвечали нормальному закону распределения. В противном случае пользовались непараметрическими методами - корреляциями по Спирмэну, непараметрическим дисперсионным анализом Краскэла-Уиллиса, тестами Манна-Уитни, Вальда-Волфовица, парным анализом Вилкоксона. Непараметрические корреляции использовали также в тех случаях, когда показатели характеризовались дискретными величинами. Проверка нормальности распределения проведена методами Колмогорова-Смирнова, Лиллиефорса и Шапиро-Уилки; гипотезы о равенстве генеральных дисперсий - критериями Кохрэне, Фишера.

Относительный риск заболеваний рассчитан по методике, разработанной на основе методов доказательной медицины, изложенной в монографии Б.А. Кобринского(2000)*.

Биометрический анализ осуществлен с использованием пакетов программ STATISTICA 5,0 for Windows. Материал исследования систематизирован с помощью пакета EXCEL 97.

Основные результаты исследования и их обсуждение

В основу общей концепции работы положены морфофункциональные характеристики эозинофила, который может при определенных условиях высвобождать биологически активные вещества, способные повреждать окружающие ткани в силу своих токсических свойств, инициировать воспаление, изменять состояние иммунной системы слизистых оболочек, а также оказывать влияние на функцию органа.

Из 1119 случаев ХО эозинофилия выявлена у 491 пациента (43,9 %) при среднем количестве эозинофилов - $0,79 \pm 0,03$ Г/л ($6,8 \pm 0,3$ %). Все случаи ХО, в зависимости от проявления эозинофильной реакции, были условно разделены на три группы: со стабильной эозинофилией - 21,1 %, когда при каждом исследовании

Б.А. Кобринский. Континуум переходных состояний и мониторинг динамики здоровья детей. - М.: Детстемиздат, 2000. - 152 с.

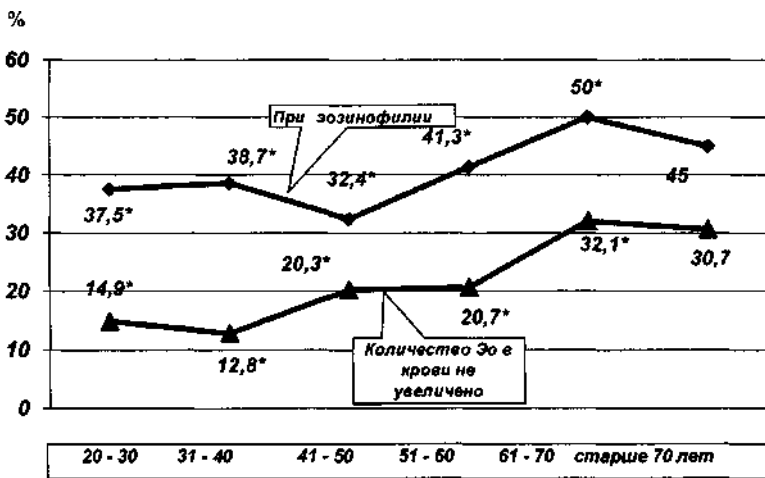


Рис. 1. Частота сочетания бронхитов, пневмоний с хроническим описторхозом в зависимости от степени выраженности эозинофильной реакции (* - различия статистически достоверны)

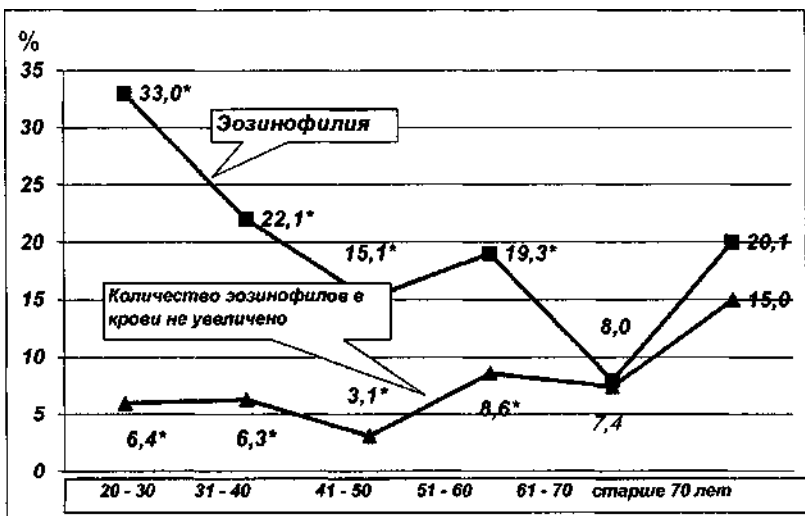


Рис. 2. Частота сочетания пневмоний с хроническим описторхозом в зависимости от степени выраженности эозинофильной реакции (* - различия статистически достоверны)

количество эозинофилов превышало указанный выше предел, с переменной - 25,0%, количество эозинофилов в пределах «нормы» при каждом исследовании было у 53,9% инвазированных.

Сравнение частоты ассоциированности анализируемых нозологических форм с ХО показало, что из 491 случаев хронического описторхоза с сопутствующей эозинофилией такие бронхолегочные заболевания, как острый бронхит, хронический необструктивный бронхит, ХОБЛ как в стадии обострения, так и в стадии ремиссии, а также пневмонии были диагностированы у 196 пациентов, что составило 39,9%.

При ХО с «нормальным» содержанием эозинофилов в группе из 628 госпитализированных эти заболевания выявлены у 134 (21,3%); $P < 0,01$. Наибольшие различия в частоте сочетания заболеваний легких с ХО (в 3,02 раза) наблюдались в возрастном интервале 31-40 лет (рис. 1). Было также установлено, что на частоту сочетания ХО с бронхолегочными заболеваниями влияет в большей степени стабильная эозинофилия (рис. 4), при которой процент ассоциированности наиболее высок - 25,4 %. При переменной эозинофилии этот показатель значительно ниже - 11,7% и сопоставим с частотой сочетания в группе с «нормальным» количеством эозинофилов крови 11,8% ($P < 0,01$; $P < 0,001$).

Из 491 госпитализированных пневмония на фоне ХО с эозинофилией была выявлена у 68 (17,9 %), в группе без эозинофилии (628 человек) - у 6,8 % ($P < 0,001$). Различия в наибольшей степени проявились в возрасте 20-30 лет - 33,0 % и 6,4 % ($P < 0,001$) (рис. 2). В старшей возрастной группе пациентов с эозинофильной реакцией сочетание пневмоний с ХО уменьшалось, несмотря на общую тенденцию роста частоты этого заболевания. Острые пневмонии с одинаковой частотой наблюдались как при стабильной, так и при переменной эозинофилии в 20,7 % - 20,9% случаев, значительно отличаясь от частоты сочетания пневмоний с хроническим описторхозом при отсутствии эозинофилии - 9,4% ($P < 0,01$) (рис. 4).

Анализ гастродуоденальной патологии при ХО позволил получить статистически значимые различия в частоте сочетания эрозивно-язвенных заболеваний желудка в зависимости от эозинофильной реакции инвазированных. Очевидно, что эрозии СОЖ и язвенная болезнь желудка являются заболеваниями с различным патогенезом, объединяющим моментом которых в патоморфозе является дефект слизистой оболочки. Тем не менее мы провели сравнительный анализ всей этой группы заболеваний в зависимости от степени выраженности эозинофильной реакции на гельминт. Формальным поводом для такого объединения послужило и то, что в МКБ-10 эти две нозологии относятся к одной и той же номенклатуре.

Эрозивно-язвенная патология желудка у пациентов с эозинофилией крови при ХО диагностирована у 11,81 % , при ХО без эозинофилии крови - у 5,89 % ($P < 0,01$). Эрозии и язвы ДПК у больных с описторхозной эозинофилией обнаружены у 18,53% пациентов, в группе с нормальным количеством эозинофилов в крови - у 11,78 % ($P < 0,01$). Язвенная болезнь желудка из общего числа лиц с ХО и эозинофильной реакцией крови (491 случай) была выявлена у 39 человек (7,9 %), без эозинофилии (общее число случаев - 628) - у 21 (3,3 %) ($P < 0,01$). Язвенная болезнь ДПК обнаружена в первой группе (с эозинофилией крови) у 72 пациентов (14,7 %);

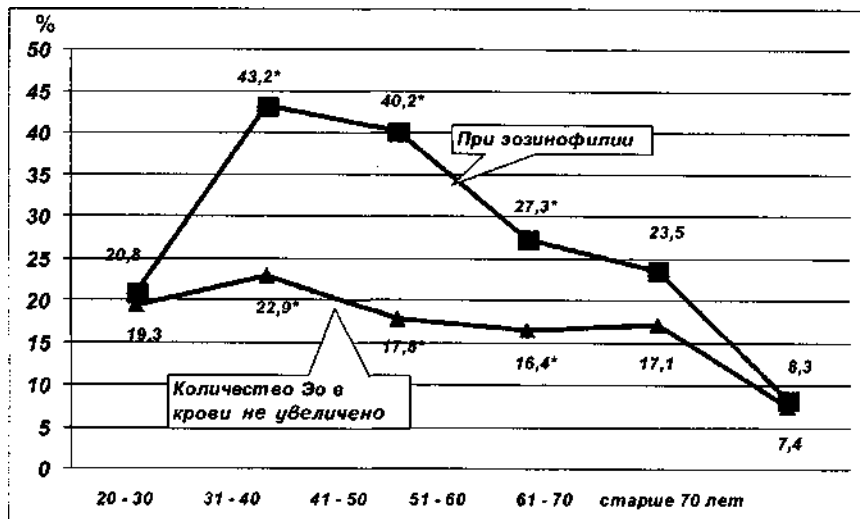


Рис. 3. Частота сочетания хронического описторхоза с гастродуоденальными язвами и эрозиями в различных возрастных группах (* - различия статистически достоверны)

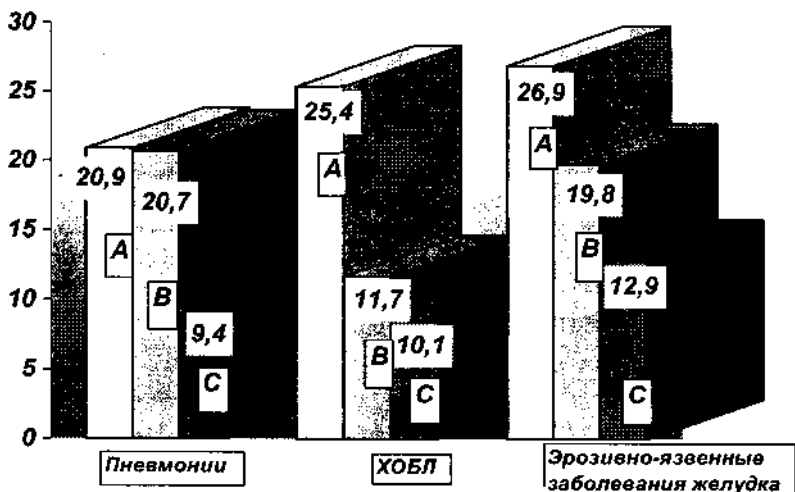


Рис. 4. Частота сочетания заболеваний с хроническим описторхозом в зависимости от эозинофилии: А - постоянной, В - переменной, С - количество эозинофилов в крови не увеличено

во второй - у 61 (9,7 %), доверительная вероятность - 98,9 % ($P < 0,05$), то есть различия существенны. В целом по группе «язвенная болезнь» при хроническом описторхозе с эозинофилией крови из 491 поступивших в клинику у 111 была выявлена указанная нозология (22,6 %), а при ХО без эозинофилии - у 61 пациента (9,7 %), то есть в 1,7 раза чаще ($P < 0,05$). Сравнительный анализ частоты сочетания ХО с эрозиями не выявил статистически значимых различий при сопоставлении этой нозологической формы в зависимости от локализации (наблюдались лишь тенденции к более частому сочетанию при эозинофилии). Существенные различия обнаружены при сравнении эрозий, независимо от локализации дефекта. При эозинофилии крови эта патология была выявлена у 7,7 % инвазированных, без эозинофилии - у 4,6 % ($P < 0,05$). Наиболее часто эрозивно-язвенные заболевания желудка на фоне ХО сочетались со стабильной эозинофилией (рис. 4). В этих случаях патология желудка выявлялась в 2 раза чаще, чем в группе с «нормальным» количеством эозинофилов - 26,9 % и 12,9 %, соответственно ($P < 0,01$). Среди инвазированных с эозинофилией крови в возрастных группах «31 - 40 лет» и «41 - 50 лет» отмечено более чем двукратное возрастание частоты эрозивно-язвенных заболеваний по сравнению с группой «20 - 30 лет» с 20,8 % до 43,2 - 40,2 % ($P < 0,05$) (рис. 3). В группе пациентов с хроническим описторхозом, но без эозинофильной реакции крови, в этом возрасте также был некоторый «рост» частоты ассоциированности инвазии с хроническим эрозиями и язвами желудка и ДПК, но статистически эти различия несущественны. В целом в основных сравниваемых группах частота ассоциированности ХО с эрозивно-язвенными заболеваниями составила при эозинофилии крови 30,3 %, без эозинофилии 17,7 % ($P < 0,001$), с наибольшими различиями в возрастном диапазоне «31 - 50 лет» (рис. 3). Так в группе «31 - 40 лет» частота сочетания с хроническим описторхозом указанных нозологий при эозинофилии крови составила 43,2 %, а в аналогичной возрастной группе, но при нормальном количестве эозинофилов в крови - 22,9 % ($P < 0,01$); в возрасте 41 - 50 лет при эозинофилии этот показатель был 40,2%, без эозинофилии - 17,8 % ($P < 0,001$).

Кроме статистического сравнения частоты сочетания заболеваний с исследуемым фактором, был применен критерий, называемый «относительный риск», показывающий, во сколько раз заболеваемость лиц, подвергавшихся воздействию какого либо фактора, выше, чем среди контингента без такого влияния. Этот показатель определяет кратность превышения заболеваемости в популяции (субпопуляции) при наличии анализируемого фактора. Относительный риск показывает также силу связи между воздействием и заболеванием. Относительный риск может изменяться от 0 (в случае, когда болезнь встречается только в контрольной группе) до ∞ (если болезнь возникает только в группе, подверженной воздействию исследуемого фактора) и равен 1 при условии, что фактор вообще не влияет на развитие болезни, т.е. значение показателей в опытной и контрольных группах равны. Если воздействие фактора риска способствует развитию болезни, то относительный риск превышает 1 (Кобринский Б.А., 2000).

Этот критерий, характеризующий эффект воздействия эозинофилии, в данном исследовании является основным, так как показывает, во-первых, существует ли

вообще какая-либо зависимость частоты заболеваний от исследуемого фактора и, во-вторых, может служить мерой влияния фактора риска, которая важна при изучении этиологии болезни (Флетчер Р. и др., 1998).

В наших исследованиях величина относительного риска (табл. 1) находилась в пределах от 3,0 до 1,5 и поскольку превышала единицу, есть основание утверждать, что степень выраженности эозинофильной реакции организма при хроническом описторхозе является фактором, влияющим на возникновение язвенной болезни желудка и ряда воспалительных бронхолегочных заболеваний.

Таблица 1
Влияние эозинофилии на относительный риск заболеваний, ассоциированных с хроническим описторхозом

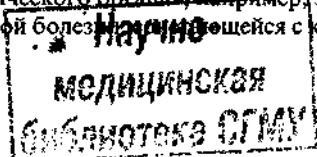
Нозологические формы, ассоциированные с хроническим описторхозом	Виды оценки эффекта		
	Риск среди контингента без эозинофилии	Риск среди контингента с эозинофилией	Относительный риск
Эрозивно-язвенные заболевания желудка	0,15	0,29	1,95
Язвенная болезнь желудка	0,03	0,09	3,0
Язвенная болезнь ДПК	0,11	0,17	1,5
Эрозии желудка	0,05	0,08	1,6
Эрозии ДПК	0,02	0,04	2,0
Заболевания бронхолегочной системы воспалительного характера	0,27	0,66	2,45
Пневмонии	0,07	0,16	2,29
ХОБЛ	0,125	0,25	2,0

Таким образом, при ХО с эозинофильной реакцией крови увеличивается частота сочетания инвазии с анализируемой соматической патологией, возрастает риск возникновения эрозивно-язвенных поражений СОЖ и воспалительных заболеваний бронхолегочной системы.

Следующие разделы работы являлись попыткой объяснения механизмов патологического воздействия эозинофилии при хроническом описторхозе, ее влияния на клиническое течение заболеваний желудочно-кишечного тракта и бронхолегочной системы.

В контексте этой задачи важным моментом является решение вопроса о соотношении гемической и тканевой эозинофилии. При заболеваниях, для которых характерна эозинофилия, нередко наблюдается инфильтрация этими клетками тканей, не входящих в состав «критического органа», например, эозинофильная инфильтрация в желудке при язвенной болезни, ассоциирующейся с крапивницей (Ojetti

460274



V. et al., 2001), в тонкой кишке при атопической экземе (Perkkio M., 1980). Эозинофильный гастроэнтерит возникает в 25 % случаев на фоне эозинофилии либо при аллергии, либо при бронхиальной астме (Johnstone J.M., 1978; Park H.S., 1995).

Круг заболеваний, при которых наблюдается тканевая эозинофилия, достаточно обширен, но среди них самое большое место занимают паразитозы (Гриншпун Л.Д., 1963, 1979, 1982; Beeson P., Bass D., 1977; Kroegel S. et al., 1994; Озерецковская Н.Н., 1999, 2000. и др.), исключением не является и хронический описторхоз (Зубов Н.А., 1973, 1979; Жуков Н.А., 1979; Смирнова Л.М., 1987; Шлычков А.В., 1989; Иванова О.И. и соавт., 2001). А.И. Пальцев (1994) обнаружил в желудочном содержимом при описторхозе повышенное количество эозинофилов. Эозинофилия при гельминтозах является потенциально опасной для появления различного рода заболеваний, с наибольшей вероятностью могут поражаться легкие (Paty E. et al., 1986; Gleich G.J. et al., 1989 и др.), желудочно-кишечный тракт (Walker N.I. et al., 1995; Del Pozo V. et al., 1999; Moqbel R., 1986; Arizono N. et al., 1990; Kayes S.G., 1997 и др.).

Эозинофилы участвуют в генезе заболеваний желудка и нижележащих отделов ЖКТ и без сочетания гастродуоденальной патологии с гельминтозами. Эти клетки, концентрируясь в повышенном количестве в СО ЖКТ, принимают участие в формировании рефлюкс-эзофагитов, эрозивно-язвенной патологии желудка, энтеритов, колитов (Hoefer R.A. et al., 1977; Maluenda C. et al., 1984; Sarin S.K. et al., 1987; Torpier G., 1988; Benfield G.F. et al., 1990; Black D.D. et al., 1990; S. Niemela с соавт., 1995; Wang J. et al., 1995; Oshitani R. et al., 1996; Riddel R.H., 1996; Scolapio J.S. et al., 1996; Justinich C.J. et al., 1997; Ohmiya N. с соавт., 1997; Kristopaitis T. et al., 1997; Chung H.L. et al., 1999; Hirocawa M. et al., 1999; Taha Y. et al., 2001).

По нашим данным, при язвенной болезни желудка на фоне описторхозной эозинофилии, плотность эозинофильной инфильтрации в биоптатах, полученных из края дефекта СОЖ, составляла 293 ± 20 клеток/мм², при эрозиях - 330 ± 39 клеток/мм², что было значительно выше, чем у пациентов с этой же сочетанной патологией, но без эозинофильной реакции на гельминт - 153 ± 17 клеток/мм² и 125 ± 28 клеток/мм², соответственно ($P < 0,001$) (табл. 2, рис.5). Еще меньшая плотность эозинофильной инфильтрации обнаруживалась в биоптатах, полученных от пациентов с язвенной болезнью желудка и эрозиями, без сопутствующего ХО - 112 ± 6 клеток/мм² в краях язвенного дефекта и 142 ± 33 клеток/мм² у края эрозий. При эрозивных поражениях слизистой (речь идет о вторичных эрозиях в фазу обострения) эозинофильная инфильтрация СОЖ у пациентов с ХО и эозинофилией крови была выше, чем при ХО без эозинофилии крови и при эрозиях желудка у неивазированных, соответственно - 330 ± 39 клеток/мм², 125 ± 28 клеток/мм² ($P < 0,001$) и 142 ± 33 клеток/мм² (при сравнении с группой «ХО, эозинофилия крови» - $P < 0,01$).

В острой фазе язвенной болезни желудка, то есть без эндоскопических признаков начала заживления язвы, имелись такие же соотношения плотности эозинофильной инфильтрации СОЖ в сравниваемых группах, но с пропорциональным увеличением этого показателя во всех группах (табл. 3).

Прослеживая динамику эозинофильной инфильтрации СОЖ в процессе заживления язвенного дефекта, мы выяснили, что при хроническом описторхозе в

Таблица 2

Плотность эозинофильной инфильтрации СОЖ (на 1мм²) при язвенной болезни желудка и эрозиях в период обострения в сочетании с хроническим описторхозом ($X \pm x$)

пп	Группы пациентов	п	Кол-во эозинофилов	Нозологические формы	п	Кол-во эозинофилов
1.	ХО, эозинофилия крови	88	303 ± 18	а) Язвенная болезнь желудка	67	293 ± 20
				б) Эрозии желудка	21	336 ± 39
2.	ХО, кол-во эозинофилов в крови не увеличено	48	151 ± 17	с) Язвенная болезнь желудка	30	153 ± 17
				д) Эрозии желудка	18	125 ± 28
3.	Неинвазированные	57	118 ± 14	е) Язвенная болезнь желудка	45	112 ± 16
				0 Эрозии желудка	12	142 ± 33
Р		$P_{1-2} < 0,001$ $P_{1-3} < 0,001$	$P_{a-c} < 0,001$ $P_{a-e} < 0,001$	$P_{b-d} < 0,001$ $P_{d-f} < 0,001$		

период репарации язвы по-прежнему оставалась высокая плотность эозинофильной инфильтрации области язвы по сравнению с неинвазированными (табл. 4). Кроме того, имелась прямая зависимость количества эозинофилов в фазу «красного рубца» от первоначального уровня тканевой эозинофилии в острый период заболевания (табл. 5).

Особая роль эозинофилов заключается в их способности повреждать ткани хозяина вследствие дегрануляции этих клеток и выброса в окружающие ткани цитотоксических веществ (Гриншпун Л.Д., 1982; Wardlaw A.J., 1990; Анаев Э.Х., 1994; Чучалин А.Г., 1997; Chung H.L., et al., 1999; Cheng J.F., 1999; Ishii J et al., 2000; Levy A.M., 2001). Особенно быстро эозинофилы концентрируются и дегранулируют в гастроинтестинальном тракте, превращаясь в так называемые «активированные» клетки (Kato M. et al., 2001 и др.). В наших исследованиях наибольшее количество активированных эозинофилов на единицу площади СОЖ обнаружено у пациентов в острый период эрозивно-язвенных заболеваний желудка при сочетании их с ХО и эозинофилией крови, в среднем 291 ± 20 клеток/мм² при язвенной болезни и 246 ± 19 клеток/мм² при эрозиях слизистой.

Активированных эозинофилов в СОЖ оказалось меньше в группе пациентов при сочетании заболеваний желудка с ХО, но без эозинофилии крови (соответственно, 149 ± 13 клеток/мм² и 105 ± 13 клеток/мм²). Примерно столько же активированных эозинофилов на единицу площади было выявлено и при эрозивно-язвенных заболеваниях без описторхозной инвазии - 109 ± 9 клеток/мм² (при язвенной болезни желудка) и 90 ± 8 клеток/мм² (при эрозиях желудка) (рис. 6).

Таблица 3

Сравнительная плотность эозинофильной инфильтрации СОЖ в острую фазу язвенной болезни желудка ($X \pm x$)

№ пп	Группы пациентов	п	Кол-во эозинофилов в СОЖ на 1 мм ²
1.	Язвенная болезнь желудка, хронический описторхоз, эозинофилия	39	347 ± 23
2.	Язвенная болезнь желудка, хронический описторхоз, количество эозинофилов в крови не увеличено	21	177 ± 20
3.	Язвенная болезнь желудка у неинвазированных	33	131 ± 19
	Р		$P_{1,2} < 0,001$ $P_{1,3} < 0,001$ $P_{2,3} < 0,05$

Таблица 4

Сравнительная динамика плотности эозинофильной инфильтрации на 1 мм² СОЖ при язвенной болезни желудка на фоне ХО в различные периоды ($X \pm x$)

	п	Острый	п	Рубцевания	Р
Язвенная болезнь желудка, хронический описторхоз, эозинофилия крови	28	310 ± 22	28	224 ± 31	$P < 0,01$
Язвенная болезнь желудка у неинвазированных	23	137 ± 14	23	104 ± 19	$P > 0,05$
Р		$P < 0,001$		$P < 0,01$	

Таким образом, высокая плотность в СОЖ эозинофилов, значительная часть которых активизирована при эрозивно-язвенных заболеваниях на фоне ХО, может приводить к повышенной концентрации эозинофильных продуктов в регионе. Протеолитическая активность катионных протеинов, токсичные кислородные метаболиты, способность эозинофильных медиаторов вызывать вазоконстрикцию, повышать проницаемости сосудов, способствовать агрегации тромбоцитов создают условия для возникновения цитотоксического эффекта в отношении эпителиоцитов желудка. Этот механизм можно назвать прямым токсическим действием эозинофилов на слизистую оболочку желудка.

Таблица 5

Сравнительная плотность эозинофильной инфильтрации в фазу «красного рубца» при язвенной болезни желудка на фоне хронического описторхоза ($X \pm x$)

Кол-во эозинофилов на 1 мм ² СОЖ в острый период	п	Кол-во эозинофилов на 1 мм ² в фазу «красного рубца»
700 - 300 на 1 мм ²	18	253 ± 23
менее 300 на 1 /мм ²	10	172 ± 28
P		P < 0,05



Рис. 6. Плотность инфильтрации СОЖ дегранулированными эозинофилами: 1 - при ХО с эозинофилией крови; 2 - при ХО, количество эозинофилов в крови не увеличено; 3 - у неинвазированных $P_{1,2,3} < 0,001$

Возможно, эозинофилы могут опосредованно влиять на процессы патоморфоза в тканях. Известно кооперативное взаимодействие эозинофилов, тучных клеток и базофилов. О роли тучных клеток при хронических неаллергических заболеваниях слизистой оболочки желудка известно немного. Вместе с тем, имеются данные, которые указывают на активную роль тканевых базофилов в генезе эрозивно-язвенных заболеваний желудка (Kurbel S., 1995; Rudzki Z. et al., 1995; Bechi P. et al., 1996; Nacajima S., Arisono N., 1996; Kristopaitis T. et al., 1997 и др.).

При язвенной болезни желудка статистически значимых различий в показателях средней плотности инфильтрации СОЖ ТБ при ХО и у неинвазированных выявлено не было. При эрозиях СОЖ на фоне ХО количество ТБ на единицу пло-

щадя СОЖ в среднем оказалось наибольшим - 43 ± 9 клеток/мм². У пациентов без инвазии описторхисами - 10 ± 4 /мм²; $P < 0,001$ (табл. 6; рис. 7).

Т а б л и ц а

Плотность инфильтрации СОЖ тканевыми базофилами (ТБ) в острый период эрозивно-язвенных заболеваний желудка на фоне хронического описторхоза ($X \pm x$)

№ пп	Группы исследуемых	Нозологическая форма	п	Количество ТБ на 1мм ² СОЖ
1.	Хронический описторхоз	Язвенная болезнь желудка и ДПК	97	11 ± 1
2.		Эрозии	39	$43 \pm 9^*$
3.	Неинвазированные	Язвенная болезнь желудка и ДПК	45	12 ± 3
4.		Эрозии	12	10 ± 4

* $P < 0,001$.

В группе больных с сочетанной патологией (ХО с эрозиями СОЖ) обнаружена достоверная прямая корреляция между плотностью эозинофильной и базофильной инфильтрацией СОЖ ($R = +0,33$; $P < 0,05$). Вместе с тем, дисперсионный анализ показал влияние тканевых эозинофилов на плотность инфильтрации СОЖ ТБ при эрозивно-язвенных заболеваниях желудка в сочетании с ХО как при высокой, так и умеренной степени инфильтрации СОЖ эозинофилами $N = 21,5$ ($P < 0,001$) и $N = 29,1$ ($P < 0,001$), соответственно. При эрозивно-язвенных заболеваниях без сопутствующего описторхоза такое влияние не определялось, $N = 6,5$ ($P = 0,303$).

Таким образом, при эрозивно-язвенных заболеваниях желудка в сочетании с хроническим описторхозом имеется связь между количеством эозинофилов в СОЖ и инфильтрацией слизистой ТБ. При эрозиях желудка на фоне хронического описторхоза плотность инфильтрации ТБ области дефекта слизистой значительно выше, чем при язвенной болезни желудка. Влияние эозинофилов на плотность инфильтрации СОЖ ТБ, может указывать на то, что в область зоны воспаления в СОЖ привлекаются базофилы из кровяного русла или активация Th2 инициирует тучноклеточную реакцию в тканях (Озерецковская Н.Н., 1997). С одной стороны, тучные клетки и базофилы активизируют эозинофилы, «привлекая» их к совместно кооперативному участию в местных иммунных взаимодействиях. С другой - эозинофилы могут стимулировать выброс ТБ гистамина и других веществ, инициирующих воспаление и создающих еще один фактор, способствующий язвообразованию (Archer G.T., Jackas M., 1965; Chi E.I., Henderson W.R., 1984; Zheutlin L.M. et al., 1984).

Вопрос опосредованного влияния эозинофилов на эрозивно-язвенные процессы мы не можем исследовать в отрыве от одного из основных, как представляется на сегодняшний день, факторов патогенеза заболеваний желудка - Н. pylori. При патологии желудка, ассоциированной с описторхозом, замечена большая частота

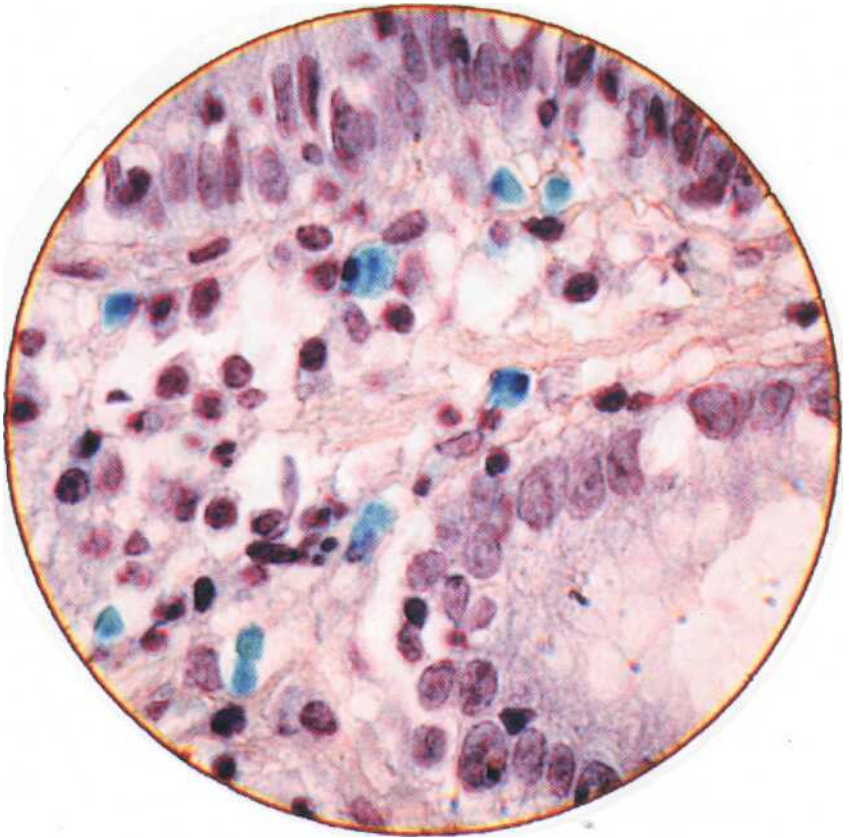


Рис. 5. Эозинофилы, нейтрофилы в собственной пластинке слизистой оболочки пилорического отдела желудка. Язвенная болезнь желудка. Хронический описторхоз. Окраска по методу В.Ю. Голофеевского, С.Г. Щербака. X 480.

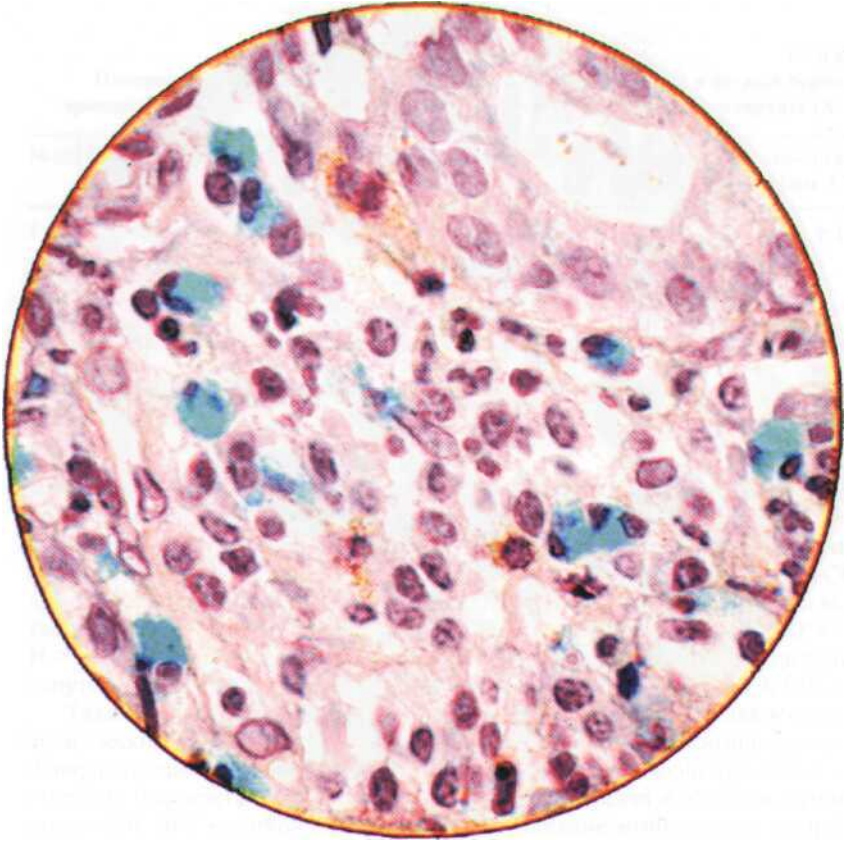


Рис. 7. Эозинофилы и тканевые базофилы в собственной пластинке слизистой оболочки тела желудка. Язвенная болезнь желудка. Хронический описторхоз. Окраска по методу В.Ю. Голофеевского, С.Г. Шербака. X 480.

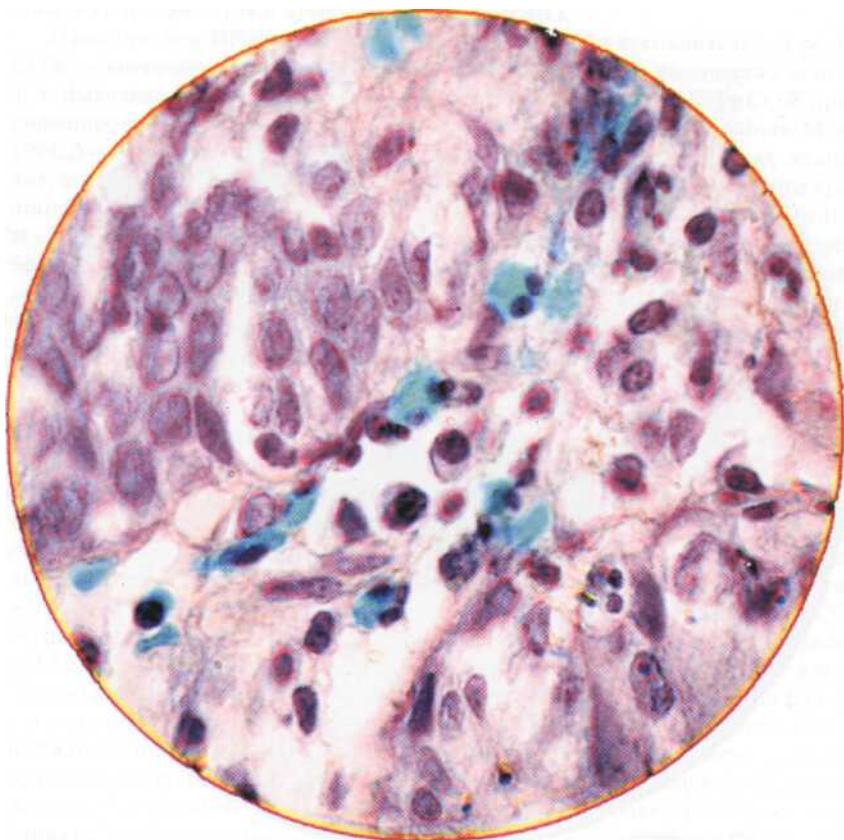


Рис. 8. Эозинофилы в собственной пластинке слизистой оболочки желудка вблизи от краевого дефекта СОЖ; умеренно выраженная дисплазия покровно-ямочного эпителия. Язвенная болезнь желудка. Хронический описторхоз. Окраска по методу В.Ю. Голофеевского, С.Г. Щербака. X 480.

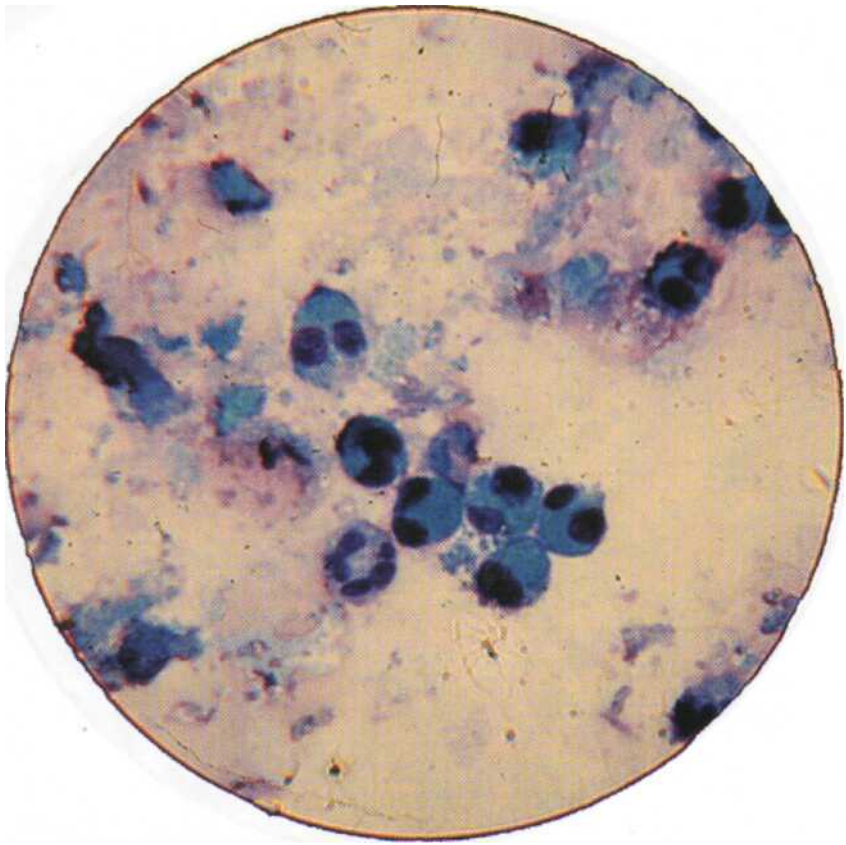


Рис. 11. Эозинофилы в индуцированной мокроте. Хроническая обструктивная болезнь легких, средней степени тяжести. Фаза обострения. Хронический описторхоз. Окраска по методу Е.В. Пигаревского, В.Н. Мезинга. X 480.

та колонизации слизистой оболочки НР (Пальцев А.И. и соавт., 1994; Белоборова Э.И. и соавт., 1995; Зуевский В.П., 2001 и др.).

Известно, что НР-инфицирование сопровождается воспалительной реакцией СОЖ, в клеточном составе которой имеется повышенное количество эозинофилов. Выявлено 13-кратное и более увеличение концентрации ЭКП в СОЖ при НР-инфицировании (Radin M.J. et al., 1990; Berstad K. et al., 1992; Ashorn M. et al., 1994; Avunduk C. et al., 1996; Braun U. et al., 1997). В некоторых случаях эозинофилия, инициированная НР, вызывает генерализованные проявления в виде крапивницы и появления дермальных эозинофилов (Muracami K., et al., 1996; Ojetti V., et al., 2001). Замечено, что эозинофилы, привлеченные НР-инфекцией при язвенной болезни, продолжают проникать в СОЖ даже спустя продолжительное время после эрадикации; количество эозинофилов в СОЖ возвращается к норме очень медленно, в течение года (Genta R.M. et al., 1993). В результате присутствия эозинофилов в СОЖ у этих больных продолжается персистирующий процесс деструкции и атрофии СОЖ (Kikuchi T. et al., 2000).

Как показали наши исследования, при эрозивно-язвенных заболеваниях, сочетающихся с описторхозом, плотность эозинофильной инфильтрации выше, чем у пациентов неинвазированных (295 - 233 клеток/мм² и 96 - 68 клеток/мм², соответственно ($P < 0,001$), однако присутствие НР существенно не отразилось на показателях средних величин плотности эозинофильной инфильтрации в СОЖ ни у пациентов с описторхозом, ни у пациентов без инвазии. Вместе с тем, корреляционный анализ выявил достоверную сильную прямую связь соотношения плотности эозинофильной инфильтрации с частотой и степенью НР-колонизации СОЖ в острый период язвенной болезни желудка на фоне описторхозной эозинофилии ($R = 0,52$; $P < 0,001$). В других группах обследуемых, то есть у пациентов с язвенной болезнью желудка и «нормальном» количестве эозинофилов в крови на фоне ХО и у неинвазированных, статистически достоверной связи между плотностью эозинофильной инфильтрации СОЖ и обсемененностью НР обнаружено не было. Существование зависимости между эозинофильной инфильтрацией СОЖ, интенсивностью и частотой НР колонизации прослеживается в проведенных нами исследованиях также и в случаях с высокой плотностью эозинофилов в СОЖ - 770-201 клеток/мм². Причем, эта связь наблюдалась как в отношении общего количества эозинофилов в СОЖ ($R = + 0,3$; $P < 0,05$), так и в отношении активированных эозинофилов $R = + 0,32$, дегранулирующих ($R = + 0,32$; $P < 0,05$), дегранулированных ($R = + 0,32$; $P < 0,05$). При плотности эозинофильной инфильтрации менее 201 клеток/мм² у инвазированных с эрозивно-язвенными заболеваниями, а также у неинвазированных статистически достоверная связь между эозинофилами и НР-инфицированностью утрачивается.

Корреляционный анализ не устанавливает направленность связи, он выявляет ее наличие и характер - прямую или обратную зависимость. Между исследуемыми показателями связь носит положительный характер. На основании этого можно предполагать, что при увеличении обсемененности слизистой НР возрастает плотность эозинофильной инфильтрации. Вероятно, возможна и другая направленность событий - высокая плотность эозинофильной инфильтрации вследствие

влияния на иммунную систему слизистой оболочки желудка создает условия для жизнедеятельности *H. pylori*. Рассмотрим это предположение подробнее.

В последние годы растет количество доказательств защитной роли Т_H пула лимфоцитов при *H. pylori* инфекции. Сравнение клонов Т-клеток, выделенных от инфицированных *H. pylori* пациентов, страдающих язвенной болезнью или без нее, выявило разные профили цитокинов: 82 % клонов Т-клеток, выделенных от больных язвенной болезнью желудка, продемонстрировали профиль Т_H цитокинов, в то время как большинство (64 %) клонов от лиц без язвенной болезни - профиль Т_H0-цитокинов (Andersen L., 1999). При сочетанной патологии ситуация меняется. Глистная инвазия инициирует Т_H2 - иммунный ответ, что даже при «мягких» нарушениях дифференцировки Т_H0-, Т_H1-, Т_H2-лимфоцитов может приводить, по мнению А.В. Кононова (1999) к прорыву иммунной системы слизистой оболочки желудка, вызывая повышенную чувствительность к патогену. Косвенным доказательством того, что при хроническом описторхозе изменяется дифференцировка Т_H0 преимущественно в Т_H2-лимфоциты, является проведенное нами исследование уровня Ил-5 (входящего в профиль цитокинов Т_H2 - лимфоцитов).

По нашим данным у инвазированных *O. felinus* и эозинофильной реакцией организма количество Ил-5 в крови оказалось более, чем в 2 раза выше того уровня, который определялся после дегельминтизации. Кроме того, при ХО выявлена высокая степень парных корреляций между количеством эозинофилов в крови и содержанием Ил-5. Как известно, важнейшим физиологическим источником Ил-5 являются активированные Т_H2-лимфоциты, точнее подтип CD4+, относящийся к клону Т_H2 (Nakajima H. et al., 1992; Ocudaira H. et al., 1996). Таким образом, при хроническом описторхозе может изменяться баланс Т_H1/Т_H2 лимфоцитов, что, вероятно, влияет на состояние иммунной системы слизистой оболочки и негативно отражается на способности СОЖ противодействовать *H. pylori*.

Возможен еще один механизм опосредованного действия эозинофилов в СОЖ как язвообразующего фактора при НР-инфицировании. Существует мнение, что под инфицированной НР поверхностью клетки воспалительного инфильтрата вызывают деструкцию слизистой оболочки желудка (Fox J.G. et al., 1991; Rocha G.A. et al., 1991; Moura S.B. et al., 1993; Sakakibara M. et al., 1994; Аруин Л.И., и соавт., 1998; Агава J.C. et al., 2000). При этом большое значение в генезе повреждения СОЖ на фоне НР-инфицирования придается нейтрофилам. Последние привлекаются в слизистую таким аттрактантом, как Ил-8, вырабатываемым эпителиальными клетками, а также продуктами *H. pylori*. Нейтрофилы, инфильтрирующие СОЖ, повреждают клетки СОЖ через активацию перекисного окисления липидов мембран (Nogueira N.M. et al., 1980; Jong E.C. et al., 1981; Fan X.G. et al., 1995; Аруин Л.И., 1998, 1999; Piotrowski W.J., Marczac J., 2000 и др.). На этом этапе не исключается опосредованная роль эозинофилов. Активность нейтрофилов, а следовательно, и их повреждающий эффект, возрастают при контакте с эозинофильными продуктами (Jong E.C. et al., 1984; Мой J.N. et al., 1990; Janin A. et al., 1993), что вполне вероятно при высокой плотности инфильтрации СОЖ эозинофилами.

Предположение о возможном участии описторхозной эозинофилии в генезе эрозивно-язвенных заболеваний желудка послужило мотивацией к исследованию связи этого фактора с патоморфологическими изменениями в СОЖ. Кроме того, представление о хеликобактерном инфицировании, как о ведущей причине заболеваний верхнего отдела пищеварительного тракта, а также установленные соотношения НР-колонизации СОЖ с эозинофильной инфильтрацией, продиктовали необходимость анализа совместного влияния этих факторов на патологические изменения в СОЖ. Интерес представляло выяснения влияния и тучноклеточной инфильтрации на патоморфологические процессы в СОЖ.

Корреляционный анализ позволил выявить достоверные связи между общим количеством эозинофилов на единицу площади СОЖ (от 770 клеток/мм² до 201 клеток/мм²) и выраженным воспалением, интенсивностью дисрегенераторных процессов в СОЖ, частотой выявления краевых некрозов, внутриэпителиальных микроабсцессов, интенсивностью обсеменения НР (рис. 8). При этом определялись корреляции высокой и средней интенсивности от $R = + 0,62$ ($P < 0,01$) до $R = + 0,3$ ($P < 0,05$). Чаще обнаруживались связи с активированными эозинофилами, то есть с дегранулирующими или полностью дегранулированными. В свою очередь, частота и интенсивность НР-колонизации коррелировала с выраженным воспалением, частотой и степенью метаплазии покровно-язочного эпителия.

При эрозивно-язвенных заболеваниях с относительно небольшой плотностью эозинофильной инфильтрации - 200 и менее клеток на 1 мм² количество выявленных связей эозинофильной инфильтрации с признаками общепатологических изменений в СОЖ оказалось меньше, чем в предыдущей группе (2 против 13). Здесь прослеживалась связь между плотностью эозинофильной инфильтрации и выраженным воспалением ($R = + 0,44$; $P < 0,01$). В третьей группе, в которую вошли пациенты с эрозивно-язвенными заболеваниями желудка без гlistной инвазии, преобладали связи НР-обсеменности, в частности, с метаплазией эпителия, дисплазией, частотой краевых некрозов в СОЖ. Эозинофилы СОЖ проявили себя здесь лишь одной статистически значимой корреляцией - частотой дисплазий эпителия ($R = + 0,39$; $P < 0,01$).

Аналогичное соотношение морфологических признаков в группах сохранялось и при исследовании направленности связей. У пациентов с ХО наиболее значимое влияние на процессы патоморфологических изменений в СОЖ имела плотность эозинофильной инфильтрации. Причем в большей степени это влияние было выражено у пациентов с высокой плотностью эозинофильной инфильтрации СОЖ, о чем можно судить по значению «Н-критерия» при анализе соотношений с непараметрическим дисперсионным анализом Краскэла-Уоллиса. При эрозивно-язвенных заболеваниях у неинвазированных *O. felinus* обнаруженные патоморфологические изменения в СОЖ определялись колонизацией СОЖ *H. pylori*.

В контексте проблемы рассматривалось влияние плотности эозинофильной инфильтрации на клинические проявления эрозивно-язвенных заболеваний желудка. Были проанализированы клинико-эндоскопические признаки, носящие сугубо объективный характер. Для этого анализа группы сравнения формировались в зависимости от плотности эозинофильной инфильтрации СОЖ. Одну группу составили инвазированные, в биоптатах СОЖ которых было 770 - 201 клеток/мм², другую - с плотностью эозинофильной инфильтрации с 200 и менее клеток на 1 мм². Третья группа включала пациентов без инвазии (рис. 9).

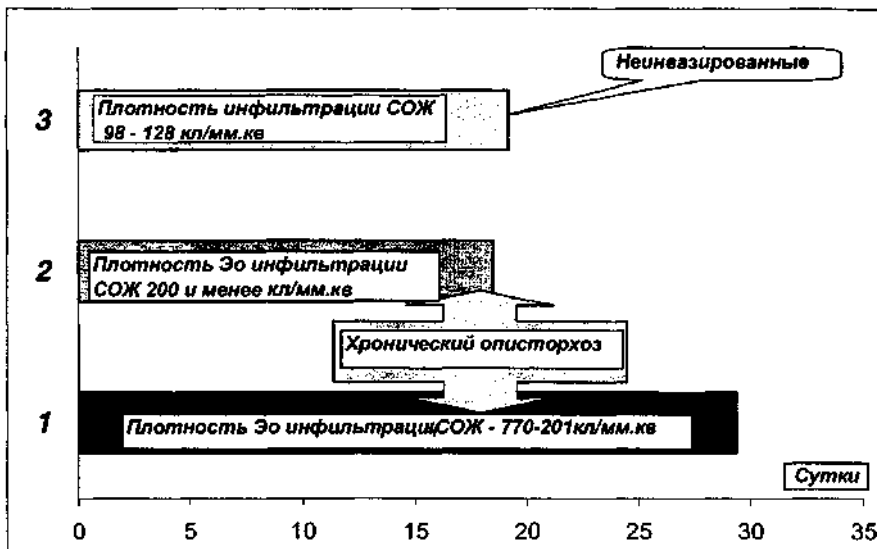


Рис. 9. Средние сроки формирования «красного рубца» при язвенной болезни желудка (от начала лечения)

По частоте локализации язв желудка значимых различий выявлено не было - большинство дефектов СО у пациентов всех трех исследуемых групп локализовалось в средней трети, антральном и пилорическом отделах желудка. Множественные язвы желудка чаще наблюдались при высокой плотности эозинофильной инфильтрации слизистой в сочетании с ХО - 27 % по сравнению с неинвазированными - 5,0 % ($P < 0,05$). Формирование «красного рубца» к концу второй недели лечения язвенной болезни при высокой эозинофилии СОЖ наблюдали только в 12,5 % случаев, в то время как на фоне умеренной эозинофильной инфильтрации при ХО и у лиц неинвазированных заживление к этому времени наступало, соответственно, у 66,7 % и 57,1 % пациентов ($P < 0,001$ и $P < 0,001$). Следовательно, средние сроки появления «красного рубца» у пациентов с обильной тканевой эозинофилией на фоне ХО составили $29,4 \pm 1,9$ дней, при умеренной тканевой эозинофилии - $18,5 \pm 1,45$ дней, у неинвазированных - $19,2 \pm 2,2$ ($P < 0,001$). Локализация, характер эрозий желудка в сравниваемых группах существенно не отличались. Таким образом, при повышенной эозинофильной инфильтрации СОЖ у пациентов с язвенной болезнью желудка, сочетающейся с хроническим описторхозом, чаще обнаруживались множественные язвы желудка и ДПК, значительно увеличивались сроки рубцевания язвенного дефекта.

Вполне понятен механизм легочной эозинофилии при тканевых гельминтозах, когда либо личинки, либо зрелые паразиты проникают в легочную ткань, инициируя тем самым местную антигельминтную эозинофильную реакцию. В этом случае агрессивные потенции эозинофилов реализуются не только в отношении гельминтов, но и нормальных структур легкого, сочетаясь со способностью вызывать в бронхах – бронхоспазм, гиперсекрецию слизи, отек, микротромбоз сосудов и пр. (A Nettles V.F., 1976; Kay B., 1985; Fudjimoto K. at al., 1990; Dimayuga E. et al., 1991; - Takamoto M., 1997; Hall L.R. et al., 1998 и др.). Вместе с тем, при кишечных гельминтозах также возможна миграция эозинофилов в легкие под воздействием гельминтных антигенов (Gabor L.G, Rothwell T.L., 1994). Этому может способствовать любой неспецифический аллерген (Kayes S.G., 1986).

Выбор ХОБЛ как модели влияния гельминтной эозинофилии на воспалительные заболевания бронхолегочной системы продиктован: во-первых, высоким уровнем ассоциированности ХОБЛ с хроническим описторхозом, особенно при эозинофилии крови, во-вторых, хорошо известным фактом инициации бронхообструкции эозинофильным компонентом воспаления в бронхах, в-третьих, тем, что бронхообструктивный синдром при ХО в сочетании с заболеваниями легких весьма частое явление (Павлов Б.А., 1974; Кардаков Ю.И., 1979; Шлычков А.В., 1981, 1985 и др.).

Для оценки характера воспаления в бронхиальном дереве при ХОБЛ в сочетании с ХО исследовался клеточный состав индуцированной мокроты. Было сформировано три группы пациентов: первая - больные с ХОБЛ в сочетании с ХО и эозинофильной реакцией на гельминты; вторая - с аналогичной микст-патологией, но с «нормальным» количеством эозинофилов в крови, третья - пациенты с хронической описторхозной инвазией, эозинофилией крови, но без бронхолегочных заболеваний. Были выявлены существенные различия в цитологическом составе ИМ сравниваемых групп (рис. 10). При ХОБЛ преобладающим клеточным компонентом были нейтрофильные лейкоциты - $42,5 \pm 5,8$ % (первая группа) и $63,9 \pm 4,4$ % (вторая группа), $P < 0,01$. Индуцированная мокрота пациентов без бронхолегочных заболеваний содержала наибольшее количество макрофагов - $39,9 \pm 2,8$ % и нейтрофилов - $38,5 \pm 2,7$ %. У пациентов с ХОБЛ и описторхозной эозинофилией количество эозинофилов в ИМ составило $25,4 \pm 4,9$ %, (рис. 11) с ХОБЛ и без эозинофилии - $9,8 \pm 2,9$ % ($P < 0,05$), у инвазированных без сопутствующий бронхолегочных заболеваний - $8,4 \pm 1,4$ %. Эти же соотношения наблюдались и при сравнении абсолютного количества эозинофилов на единицу объема ИМ.

Сопоставление количества эозинофилов крови и индуцированной мокроты показало достоверную прямую корреляцию между ними $R = +0,52$ ($P < 0,05$), при эозинофильной реакции на гельминты.

С целью изучения влияния клеточных маркеров воспаления в бронхиальном дереве на один из определяющих синдромов ХОБЛ - бронхообструкцию были исследованы связи показателей, характеризующих ограничение воздушного потока в бронхах с количественными характеристиками цитологического состава ИМ. Исследование отношений в системе «эозинофилы крови - клетки индуцированной мокроты - показатели бронхиальной обструкции» проводилось с использованием

дисперсионного и корреляционного анализов. При этом исследовались только те связи, в которых корреляции по отношению к показателям бронхиальной проходимости носили отрицательный характер. Сравнивались две группы пациентов, у которых ХОБЛ сочеталась с хроническим описторхозом: первая - с эозинофилией крови, вторая - с «нормальным» количеством эозинофилов.

В первой группе выявлена средней степени отрицательная, статистически достоверная корреляция $R = -0,48$ ($P < 0,01$) между количеством нейтрофилов в индуцированной мокроте и ОФВ-1/ФЖЕЛ. Однофакторный дисперсионный анализ также выявил зависимость показателей бронхиальной обструкции от нейтрофильного маркера воспаления при ХОБ на фоне гемической эозинофилии. F-критерий у этой группы пациентов находился в пределах от 17,3 (при исследовании связи «нейтрофилы ИМ - ОФВ-1/ФЖЕЛ», $P < 0,01$) до 6,1 (в паре «нейтрофилы ИМ - МОС-25-75», $P < 0,05$). Во второй группе, где были представлены пациенты с ХОБЛ и ХО, но без эозинофильной реакции крови на гельминты, соотношения между клеточными факторами воспаления в бронхах и показателями бронхиальной обструкции были иными. Отрицательные корреляции с показателями ФВД определялись с количеством эозинофилов в ИМ: средней силы с ОФВ-1/ФЖЕЛ - $R = -0,43$ ($P < 0,05$) и сильные - с МОС 25-75 - $R = -0,77$ ($P < 0,05$).

Таким образом, выявились, казалось бы, парадоксальные функциональные связи: при выраженной местной эозинофилии в СОБ бронхиальную обструкцию определяют нейтрофилы и наоборот, при выраженном нейтрофильном воспалении на показатели бронхиальной обструкции влияют эозинофилы. Этот факт нами интерпретирован как наличие зависимости между эозинофильным компонентом воспаления и нейтрофильной активностью в СОБ. Данные результаты подтвердились и при анализе связи клеточного состава ИМ с проходимостью бронхов в зависимости от количества эозинофилов в ИМ. При высоком содержании эозинофилов в мокроте (более 10 %) (табл. 7) выявлено еще большее влияние нейтрофильного воспаления на бронхиальную обструкцию. Высокие степени корреляции $R = -0,91$ ($P < 0,001$) определялись между количеством нейтрофилов и ОФВ-1/ФЖЕЛ, а также с МОС-25-75 % ($R = -0,75$; $P < 0,01$).

В группе больных, у которых количество эозинофилов в ИМ было менее 10 %, на показатели бронхообструкции в большей степени видимо влияли эозинофилы, между количеством которых и показателями вентиляции легких выявлялась отрицательная корреляционная связь ($R = -0,72$; $P < 0,01$; $R = -0,48$; $P < 0,05$). Таким образом, эозинофильный компонент воспаления СОБ у больных ХОБЛ в сочетании с ХО не только непосредственно связан с бронхообструкцией, но и инициирует нейтрофилзависимое ограничение воздушного потока в бронхах. При ХОБЛ и ранее наблюдали тесное взаимодействие между эозинофилами и нейтрофилами в СОБ, выявляемое корреляционными связями. Несмотря на то, что при ХОБЛ воспаление в бронхах носит преимущественно нейтрофильный характер, было замечено участие в бронхиальной обструкции и эозинофилов, количество которых в ИМ коррелировало с ОФВ-1/ЖЕЛ (Rutgers S.R. et al, 2000 и др.).

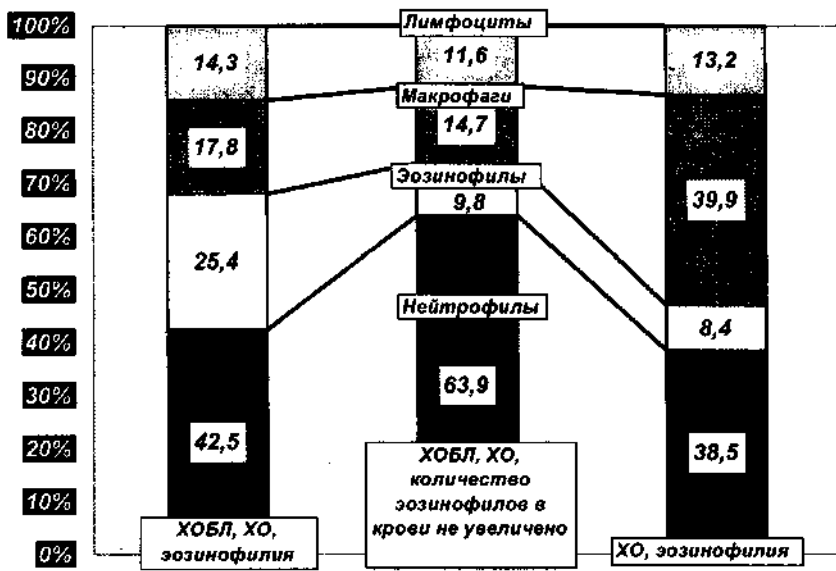


Рис. 10. Клеточный состав индуцированной мокроты при хроническом описторхозе в сочетании с ХОБЛ

Усиление влияние нейтрофильного компонента на бронхиальную обструкцию при сочетании ХОБЛ и ХО в условиях присутствия в воспалительном инфильтрате большого количества эозинофилов можно объяснить тем, что токсические свойства нейтрофилов и макрофагов повышаются, когда эозинофильные дериваты ЭПО начинают взаимодействовать с поверхностью этих клеток (Jong E.C. et al., 1984; Moy J.N. et al., 1990; Janin A. et al., 1993). В результате этого стимулируется киллерный механизм макрофагов и нейтрофилов, что показано в отношении стафилококков (Ramsey P.G. et al., 1982), токсоплазмы (Locksey R.M. et al., 1982), трипаносом (Nogueira N.M., 1982). В свою очередь, нейтрофилы и макрофаги через собственные медиаторы и цитокины влияют на функцию эозинофилов (Prin L. et al., 1986). Так, G.Balzano с соавт. (1999) нашли при ХОБЛ связь между количеством эозинофильного катионного протеина в ИМ, количеством эозинофилов, нейтрофилов и степенью бронхиальной обструкции. Авторы пришли к выводу: несмотря на то, что нейтрофилы СОБ при этом заболевании являются основным клеточным маркером местных клеточных реакций воспаления, эозинофилы также играют значительную роль в патогенезе хронического воспаления при ХОБЛ, инициируя нейтрофильную инфильтрацию слизистой дыхательных путей, бронхообструкцию через механизм повышенной продукции эластазы. Последнее обстоя-

тельство вызывает гиперпродукцию в бронхах слизи (J.R. Spurzem et al., 1991; Suzuki T. et al., 1996; Fischer B.M., 2000; Maestrelli P. et al., 2001), бронхоспазм и гиперреактивность бронхов (Suzuki T. et al., 1996), запускает механизм эластолиза легочной паренхимы, особенно при дефиците альфа-1 антитрипсина (Shapiro S.D., 1994; Barnes P.J., 2000; Кокосов А.Н., 2002).

Таблица 7

Сопоставление бронхиальной обструкции с клеточными маркерами воспаления

Группы исследуемых	Сопоставляемые	показатели	Статистические показатели корреляционного анализа	
			R	P
Количество эозинофилов в индуцированной мокроте 10 % и более (n =28)	Нейтрофилы ИМ	ОФВ-1/ФЖЕЛ	- 0,94	0,0001
		МОС-25	- 0,71	0,0058
		МОС-50	- 0,6	0,028
		МОС-75	- 0,66	0,0136
		МОС- 25-75	- 0,75	0,0027
Количество эозинофилов в индуцированной мокроте менее 10 % (n =18)	Эозинофилы ИМ	ОФВ-1/ФЖЕЛ	- 0,72	0,002
		МОС- 25-75	- 0,48	0,049

Таким образом, при хронической обструктивной болезни легких, ассоциированной с хроническим описторхозом, ведущими клеточными маркерами воспаления являются нейтрофилы и эозинофилы. Антигельминтная эозинофилия увеличивает в бронхах эозинофильный компонент воспаления, при котором в большей степени инициируется нейтрофильный генез лимитирования воздушного потока в бронхах.

Нами проведен сравнительный анализ клинического течения пневмоний у пациентов двух групп, инвазированных описторхисами - с эозинофильной реакцией на гельминт (первая группа) и с «нормальным» количеством эозинофилов в крови (вторая группа). Признаковое пространство сравниваемых групп включало 104 клинических, инструментальных и лабораторных показателя. По ряду из них были установлены статистически значимые различия.

Так, на фоне ХО с эозинофильной реакцией острое начало заболевания наблюдалось более, чем в 2 раза чаще, чем у пациентов без эозинофильной реакции на гельминт - 67,6 % и 31,0%; $P < 0,01$. При эозинофилии заболевание чаще сопровождалось ознобом - 70,6 %, во второй группе 23,0 %, $P < 0,001$, повышением температуры тела выше 39°C - у 47,1 % и у 23,0 % больных, соответственно, $P <$

0,05), а также более частым вовлечением плевры в воспалительный процесс, что проявлялось болью в грудной клетке при дыхании (у 85,3 % первой группы по сравнению с пациентами без эозинофильной реакции 38,0 %, $P < 0,001$). В первой группе кашель с отделением слизисто-гнойной или «ржавой» мокроты наблюдался у 71,0 % пациентов и у 30,8 % - второй группы; $P < 0,01$).

При объективном исследовании в начальный период заболевания обширность поражения легких позволяла чаще выявлять у больных первой группы синдром уплотнения в легком, проявляющийся усилением голосового дрожания над участком воспаления (50 % и 7,0 %, $P < 0,001$), притуплением перкуторного звука (88,2 % и 38,0 %; $P < 0,001$). У больных этой же группы при поступлении в клинику чаще выслушивались влажные хрипы 76,5 % и 23,1 %, $P < 0,001$.

Более обширное поражение легких при пневмониях на фоне эозинофильной реакции подтверждалось рентгенологическим исследованием грудной клетки. Воспалительная инфильтрация в 2-х и более сегментах у них выявлялась в 85,3 %, в то время как у пациентов без эозинофилии в 29,0 % ($P < 0,001$). У всех больных второй группы лихорадочный период на фоне лечения не превышал пяти дней, у 59,0% пациентов первой группы он продолжался 6-10 дней, а иногда и дольше. При контрольном рентгенологическом исследовании остаточные признаки в виде очагового пневмофиброза чаще оставались у больных первой группы - 53,0 % и 15,0% во второй группе, $P < 0,01$. Следствием удлинения клинических проявлений заболевания явилось увеличение сроков пребывания пациентов первой группы в клинике в среднем до 23,4 дней. У больных второй группы период госпитализации был в среднем 17,6 дней. В целом, у пациентов с эозинофилией крови пневмонии на фоне хронического описторхоза протекают тяжелее, характеризуются более обширным вовлечением в воспаление легочной паренхимы, у них медленнее идет процесс восстановления по сравнению с пациентами, у которых хронический описторхоз не сопровождается эозинофильной реакцией.

Определение количества Ил-5 при хроническом описторхозе в наших исследованиях проводилось с целью выяснения его роли в репликации эозинофилов при хроническом описторхозе, влияния дегельминтизации на продукцию Ил-5, а также для косвенного суждения о дифференцировке Th0 - лимфоцитов в Th2 при хроническом описторхозе, что имеет значение в формирования местного иммунитета слизистых оболочек (Кононов А.В., 1999; Пыцкий В.И. и соавт., 1999; Finkelman F.D., Urban J.F. Jr., 2001).

Оказалось, что при эозинофилии у инвазированных *O. felineus* людей уровень сывороточного Ил-5 почти в 8 раз выше, чем при отсутствии эозинофильной реакции на гельминт ($227,8 \pm 30,8$ пг/мл и $27,74 \pm 4,84$ пг/мл; $P < 0,001$) (табл. 8). Среднее количество Ил-5 в крови при ХО равнялось $103,07 \pm 27,68$ пг/мл, после дегельминтизации через 2-3 недели снижалось до $50,21 \pm 12,13$ пг/мл ($P < 0,05$). Обнаружена сильная корреляционная связь между содержанием Ил-5 в крови и количеством циркулирующих эозинофилов как до дегельминтизации, так и в ближайшие сроки после - $r = 0,87$; $P < 0,001$; $r = 0,69$; $P < 0,01$, соответственно.

Таким образом, эозинофилия крови при хроническом описторхозе обеспечивается высоким уровнем Ил-5, продукция которого, в свою очередь, зависит, по

Таблица

Количество ИЛ-5 в крови больных при хроническом описторхозе ($X \pm x$)

№ пп	Группы обследуемых пациентов	n	Количество ИЛ-5 (пг/мл)	P
1.	ХО, эозинофилия	21	227,8 ± 30,8	< 0,001
2.	ХО, количество эозинофилов в крови менее 5%	22	27,74 ± 4,84	
3.	До дегельминтизации	43	103,07 ± 27,68	< 0,05
4.	После дегельминтизации	14	50,21 ± 12,13	

крайней мере, от двух факторов: во-первых, от способности организма больного дифференцировать Th0 в клон CD4+, что находится под контролем гена на хромосоме 11q13; во-вторых, от способности организма синтезировать ИЛ-5, контролируемой геном 5q31 - q33 в кластере генов других цитокинов (Moro-Furlani A.M., Krieger H., 1992; Touze J.E. et al., 1998).

Нами предложена патогенетическая интерпретация влияния эозинофилии при ХО на эпидемиологические и клинические особенности заболеваний бронхолегочной системы.

Компонент эозинофильного воспаления в СОБ может инициировать бактериальную инфекцию. Так, С. Blair с соавт. (2001) в эксперименте на мышах показали, что аллергическое воспаление дыхательных путей (с присутствием эозинофилов в воспалительном инфильтрате) увеличивает риск бактериальной инфекции, вызванной *Streptococcus pneumoniae*, причем поражаются дистальные отделы респираторного тракта, легкие. Исследование бронхоальвеолярного лаважа у пациентов с легочными трансплантатами позволило сделать вывод, что увеличение содержания эозинофилов и ЭКП в БАЛ приводит к развитию бактериальной легочной инфекции, так как цитотоксическое действие продуктов эозинофилов на эпителиоциты легких создает плацдарм для бактериальной агрессии (Dosanjh A.K. et al., 1997). Необходимо подчеркнуть, что между количеством эозинофилов в воспалительном инфильтрате и концентрацией продуцируемых ими веществ в СО при бронхолегочных заболеваниях имеется сильная корреляция (Keating V.M., 1997; Chalmers G.W., et al., 2001; Obase Y. et al., 2001; Loukides S. et al., 2002).

Развитие пневмоний на фоне ХО с эозинофилией может быть связано также и с бронхообструкцией. Известно, что хронические бронхообструктивные заболевания легких, в частности ХОБЛ и БА, являются фактором риска пневмоний (Epler G.R., et al., 1985; Стрелис А.К. и соавт., 1988; Волков В.Т. 1988; Cordier J.F., 1991; Farg V.M. et al., 2000; Pereira E.D., 2000). Бронхообструктивный компонент при пневмонии на фоне ХО обнаружили А.В. Шлычков, С.И. Кучер (1981), А.В. Шлычков (1985). Реализация патогенного эффекта происходит через повышенную секрецию мокроты, значительную ее вязкость, способствующую развитию инфекции, которая, в свою очередь индуцирует локальный воспалительный процесс - концентрацию эффекторных клеток в паренхиме легкого, с последующей

протеиназной деструкцией ткани, привлечением фибробластов, возникновением синдрома комплекса пневмонии (Cordier J.F., 1991; Jansen H.M., 1995 и др.).

Патогенез развития воспалительных бронхолегочных заболеваний в сочетании с ХО может быть обусловлен и нарушением баланса Th1/Th2 - иммунного ответа. Под влиянием инфекций идет активация иммунного ответа по Th1 - зависимому пути и тормозится Th2 - зависимый путь (Пыцкий В.И. с соавт., 1999). При ХО (как и при других гельминтозах) складывается обратная ситуация. Антигены гельминтов инициируют Th-2 ответ, следовательно, даже при «мягких» нарушениях дифференцировки Th0 - Th1 - Th2- лимфоцитов будет происходить прорыв местного иммунитета. Нарушение сложного каскада взаимодействий цитокинов и рецепторов лимфоцитов в иммунной системе слизистых оболочек может приводить к изменению соотношения Th1/Th2, что обычно обуславливает повышение чувствительности к патогену или развитие иммунопатологических реакций (Конов А.В., 1999). При гельминтозах Th2 цитокиновый антагонизм увеличивает риск инфекций связанных с Th1 - зависимым иммунным ответом (Yan Y. et al., 1997; Finkelman F.D., Urban J.F. Jr., 2001).

Эозинофилы неоднородны по своим морфологическим и функциональным качествам. Отражением морфологических изменений, происходящих в эозинофилах, является характеристика показателя плотности клеток, получаемая путем разделения клеточной взвеси на градиенте плотности с использованием перколлы. Морфологически низкоплотные эозинофилы содержат меньше гранул, увеличены в объеме, экспрессируют молекулы адгезии (Yukawa T. et al., 1989; Hartnell A. et al., 1992; Саликаева Ю.О., 2000). Эозинофилы низкой плотности экспрессируют на своей поверхности больше рецепторов для IgG, IgE, CD44, больше усваивают деоксиглюкозы, больше потребляют кислорода, в них инкорпорировано больше фосфолипидов, что свидетельствует об их высокой метаболической активности (Winqvist I. et al., 1982; Prin L. et al., 1983; Cromwell O. et al., 1990).

У здоровых людей примерно 90% эозинофилов периферической крови являются нормоплотными (Fucuda T. et al., 1985; Prin L. et al., 1986; Shult P.A. et al., 1988), при заболеваниях - аллергическом рините (Frick W.E. et al., 1988), бронхиальной астме (Fukuda T. et al., 1985; Shult P.A. et al., 1988; Frick W.E. et al., 1989; Klorogge E. et al., 1989; Саликаева Ю.О., 2000; Геренг Е.А., 2002), атопическом дерматите у детей (Е.А. Ружицкая с соавт., 2000), а также при гельминтозах (Prin L. et al., 1986; Spry C.F.J., 1988) увеличивается фракция низкоплотных, высокоактивных эозинофилов.

В наших исследованиях при ХО наблюдалось увеличение количества эозинофилов низкой плотности, наиболее выраженное при эозинофильной реакции на гельминты (табл. 9).

Некоторые исследователи считают, что становясь низкоплотными, эти клетки, активно дегранулируя, уменьшаются в объеме, в цитоплазме появляется большое количество вакуолей (Rosa I. et al., 1997). Другие утверждают, что низкоплотные эозинофилы, наоборот, больше по величине, несмотря на относительно малое количество гранул (Yukawa T. et al., 1989; Hamada A., et al., 1992; Dvorak A.M. et al., 1990; Kroegel C. et al., 1993).

Таблица 9

Распределение эозинофилов крови при хроническом описторхозе на прерывистых градиентах плотности раствора перколла (в процентах по отношению к общему количеству лейкоцитов каждой фракции ($X \pm x$))

Плотность раствора Перколла	Группы обследуемых			P
	Хронический описторхоз, эозинофилия (n = 26)	Хронический описторхоз, количество эозинофилов в крови не увеличено (n = 34)	Контрольная группа (n = 16)	
	1	2	3	
1,070	17,1 ± 1,36	3,09 ± 0,38	2,6 ± 0,50	P ₁₋₂ < 0,001 P ₁₋₃ < 0,001 P ₂₋₃ > 0,05
1,081	19,8 ± 1,1	3,9 ± 0,85	1,2 ± 0,32	P ₁₋₂ < 0,01 P ₁₋₃ < 0,01 P ₂₋₃ > 0,05
1,090	25,87 ± 4,74	8,0 ± 3,47	6,0 ± 0,43	P ₁₋₂ < 0,05 P ₁₋₃ < 0,05 P ₂₋₃ > 0,05
1,095	22,46 ± 4,89	19,6 ± 3,58	16,2 ± 2,51	P > 0,05
1,105	32,36 ± 5,22	23,3 ± 3,14	26,8 ± 3,18	P > 0,05

Методом компьютерного анализа цифровых скенограмм эозинофилов, полученных на различных градиентах плотности, нами были исследованы некоторые морфометрические показатели этих клеток. В частности, измерены общая площадь клетки, площадь ядра, вычислено ядерно-цитоплазматическое соотношение. Кроме того, была определена яркость окраски ядра клетки в синем спектре, а также яркость окраски цитоплазмы в зеленом спектре. Последние два измерения позволяют косвенно оценивать, в первом случае количество хроматина в ядре, во втором - количество катионных протеинов.

Статистически значимые различия относились к морфометрическим показателям (табл. 10). Низкоплотная фракция эозинофилов отличалась от нормоплотных эозинофилов прежде всего большей площадью клетки - $88,4 \pm 3,4$ $\mu\text{м}^2$ и $70,02 \pm 1,51$ $\mu\text{м}^2$ ($P < 0,01$) и, соответственно большей площадью цитоплазмы - $31,5 \pm 1,26$ $\mu\text{м}^2$ и $45,9 \pm 1,7$ $\mu\text{м}^2$ ($P < 0,01$). Поскольку показатели площади ядра нормо- и низкоплотных эозинофилов существенно не отличались ($38,7 \pm 1,34$ $\mu\text{м}^2$ и $42,5 \pm 2,06$ $\mu\text{м}^2$; $P > 0,05$), различия в ядерно-цитоплазматическом соотношении обусловлены большими размерами цитоплазмы. Исследования ядра в синем спектре не выявило сколько-нибудь заметных отличий в эозинофилах раз-

личных фракций. Яркость цитоплазмы в зеленом спектре была значительно выше в клетках, относящихся к низкоплотностной фракции, как по моде ($162,4 \pm 4,5$ и $189,0 \pm 2,1$; $P < 0,01$), так и по медиане ($123,0 \pm 4,1$ и $190,4 \pm 4,8$; $P < 0,05$). Последние показатели позволяют косвенно оценивать уменьшение количества гранул в этих клетках и свидетельствуют о появлении большего количества в них вакуолей. Следовательно, этот критерий характеризует интенсивность де-грануляции клеток. Яркость цитоплазмы эозинофилов ИМ несколько меньше, чем низкоплотностных эозинофилов крови (мода, соответственно, $178,06 \pm 2,074$; $189,0 \pm 2,1$; $P < 0,05$), но в то же время значительно интенсивнее по сравнению с нормоплотностными эозинофилами крови (мода, $178,06 \pm 2,07$ и $162,4 \pm 2,4$; соответственно, $P < 0,05$).

Эти данные демонстрируют морфологическое сходство низкоплотностных эозинофилов крови и эозинофилов индуцированной мокроты, что свидетельствует об активизации этих клеток, находящихся в составе воспалительного инфильтрата слизистой оболочки бронхов.

Механизм антигельминтного действия эозинофилов, как известно, реализуется через их сенсибилизацию к антигенам паразитов, при контакте с которыми происходит высвобождение основного, катионного протеинов, пероксидазы, нейротоксина и пр. веществ, способных разрушать кутикулу паразита. При рекрутировании эозинофилов в ткани повреждающее действие этих клеток на окружающие биоструктуры связано не только с активными субпопуляциями этих клеток, но и их способностью в присутствии специфического и неспецифического IgE (Озерецковская Н.Н., 2000), отвечать дегрануляцией на гельминтные антигены, которые, в свою очередь, могут проникать в слизистые оболочки, как желудочно-кишечного тракта так и бронхолегочной системы (Gabor L.G., Rothwell T.L., 1994; Stankiewicz M.A. et al., 1995; Hargreave F.E., Leigh R., 1999).

Показатель повреждения эозинофилов (ППЭ) при контакте сочищенными фиксированными иммунодоминантными фракциями белков *O. felineus* при хроническом описторхозе в наших исследованиях составлял $19,1 \pm 1,1$ у здоровых - $5,61 \pm 1,4$ ($P < 0,01$). При ХО в сочетании с соматической патологией, в которой присутствует или доминирует элемент воспаления, ППЭ несколько выше, чем у лиц без подобного рода заболеваний - $27,11 \pm 2,5$ и $11,43 \pm 1,16$, соответственно ($P < 0,01$).

Изменения эозинофилов крови у инвазированных *O. felineus* при воздействии антигена гельминта носили преимущественно характер цитолиза - клетки в 2 и более раз превышают размеры окружающих нейтрофилов, оболочка разорвана, рядом находятся гранулы, в некоторых препаратах наблюдался распад ядра.

Вместе с тем, дегрануляция эозинофилов под влиянием антигенов гельминтов наблюдалась не у всех инвазированных. Возможно, это связано с различной способностью исследуемых реагировать в хронической стадии гельминтоза выработкой в достаточном количестве IgG4, который может конкурентно блокировать рецепторы Fc ϵ RII (возможно Fc ϵ RI), препятствуя присоединению IgE, индуцирующим процесс дегрануляции эозинофилов (Озерецковская Н.Н., 2000).

Таким образом, при ХО эозинофильная реакция на гельминт сопровождается увеличением репликации низкоплотностной субпопуляции Эо, для которых харак-

терна повышенная экспрессия мембранных рецепторов, вследствие чего они могут легко активизироваться. Это ведет к росту концентрации цитотоксических протеинов, обладающих протеолитической активностью не только в отношении инородных субстанций, но и нормальных тканей. При ХО эозинофилы крови реагируют на иммунодоминантные белки *O. felinus* дегрануляцией и цитоллизом. Высвобождающиеся из эозинофилов биологически активные вещества могут повреждать эпителий бронхолегочной системы, желудочно-кишечного тракта, действуя синергично с другими факторами участвующими в патогенезе заболеваний.

Таблица 10

Морфологическая характеристика фракций эозинофилов крови выделенных на градиентах плотности перколла при хроническом описторхозе ($X \pm x$)

Морфометрические показатели эозинофилограммы	Фракции эозинофилов		P
	Нормоплотностная (n = 34)	Низкоплотностная (n = 26)	
Площадь клетки (мкм ²)	70,02 ± 1,51	88,4 ± 3,4	0,0012
Площадь ядра (мкм ²)	38,7 ± 1,34	42,5 ± 2,06	> 0,05
Площадь цитоплазмы (мкм ²)	31,5 ± 1,26	45,9 ± 1,7	0,0051
Ядерно-цитоплазматическое соотношение	1,23 ± 0,05	0,93 +0,036	0,0066
Показатели гистограммы спектра ядра (синий спектр)			
- мода	138,4 + 4,9	140,5 ± 1,52	> 0,05
- медиана	139,4 ± 5,4	141,5 + 1,47	> 0,05
Показатели гистограммы спектра цитоплазмы эозинофилов (зеленый спектр)			
- мода	162,4 ± 2,4	189,0 ± 2,1	0,0013
- медиана	123,0 ± 4,1	190,4 ± 4,8	0,0151

В целях выявления закономерностей, включая причинно-следственные связи, в развитии заболеваний на фоне хронического описторхоза, был проведен предварительный анализ данных, дополненных в последующем результатами собственных исследований в отношении генеза микст-патологии. Работа была проведена на базе интеллектуальных систем ИМСЛОГ-МЕД, ИМСЛОГ-2001, основанных на тестовых методах распознавания образов и глубоких логико-комбинаторных оптимизирующих преобразованиях в пространстве признаков (А.Е. Янковская). Эти системы предназначены для выявления различного рода закономерностей и принятия оптимальных решений. Автор диссертации принимал непосредственное участие в структуризации данных и знаний, создании баз знаний в данной проблемной области, исследовании интеллектуальной системы.

Общая концепция патологического влияния эозинофилии при хроническом описторхозе и участие эозинофилов в генезе эрозивно-язвенных поражений желудка и воспалительных заболеваний бронхолегочной системы может быть представлена в следующем виде.

- Эозинофильная реакция при ХО генетически детерминирована; она возникает у индивидуумов с определенным генотипом, формирующим экспансию популяции Th2 в ответ на стимулирующее действие растворимых метаболитов и компонентов кутикулы паразита, с наследственной предрасположенностью к повышенной продукции Ил-5, а также, возможно, зависит от интенсивности инвазии, кортикостероидной активности и пр.

- Покинув костный мозг, после непродолжительной циркуляции в крови (в течение нескольких часов) эозинофилы покидают также и кровяное русло, задерживаются в тканях преимущественно в желудочно-кишечном тракте и легких, где через 6-9 суток подвергаются апоптозу. Часть популяции этих клеток фиксируется в местах локализации гельминтов (желчевыводящая система, протоки поджелудочной железы), где они могут контактировать с паразитами.

- В общей популяции эозинофилов при хроническом описторхозе, сопровождаемом эозинофильной реакцией, возрастает субпопуляция низкоплотных, активированных эозинофилов, обладающих повышенной способностью к адгезии, экспрессии поверхностных рецепторов, к синтезу специфических секретлируемых продуктов и дегрануляции, что отчасти вызывается стимулирующим влиянием повышенной концентрации Ил-5, которая сопровождается эозинофильную реакцию у инвазированных.

- В случае возникновения очага воспаления в желудочно-кишечном тракте, бронхолегочной системе, под влиянием аттрактантов, а также вследствие присутствия в слизистых оболочках растворимых метаболитов гельминтов, обладающих антигенными свойствами, активированные эозинофилы могут концентрироваться в зоне воспаления, в количестве превышающем необходимые пределы кооперативного взаимодействия иммунокомпетентных клеток.

- Повышенная концентрация в очаге воспаления цитокинов, в частности Ил-5, пролонгирует «время жизни» эозинофилов, активизирует их дегрануляцию. Дегрануляция эозинофилов в тканях при хроническом описторхозе инициируется также антигенами паразитов, растворимые фракции которых способны проникать в слизистые оболочки и контактировать с тканевыми эозинофилами. Реализация цитотоксического эффекта эозинофилов может зависеть от конкурентной продукции сывороточных IgE и IgG4, в связи с тем, что IgG4 блокирует рецепторы Fc_εRII (возможно, Fc_εRI) эозинофилов, в результате чего антигенспецифический IgE не может присоединиться к этим рецепторам и вызвать дегрануляцию эозинофилов (рис. 12).

- Большая плотность инфильтрации зоны воспаления дегранулирующими эозинофилами создает повышенную концентрацию эозинофильных продуктов, обладающих цитотоксическим эффектом в отношении эпителиоцитов всех локализаций, индуцирующих апоптоз клеток эпителия, способных повреждать матрикс, изменять состояние иммунной системы слизистых оболочек, инициировать воспалительный процесс, влиять на функцию органа, тем самым, увеличивая совокупное действие других факторов, инициировавших заболевание.

- Экспрессия Th2 клона лимфоцитов, вызванного антигенной гельминтной стимуляцией, изменяет соотношение Th1/Th2 популяций лимфоцитов, что приводит к нарушению сложного каскада взаимодействий цитокинов и рецепторов лимфоцитов, изменяет в целом иммунную систему слизистых оболочек, что обуславливает повышение чувствительности организма к патогену.

- При бронхолегочных заболеваниях на фоне хронического описторхоза высокая концентрация тканевых эозинофилов в СО бронхов инициируется не только растворимыми метаболитами паразитов, но и в их присутствии усилением аналогичного эффекта другими антигенами. Цитотоксическое действие продуктов эозинофилов на эпителиоциты бронхов и альвеол способствует бактериальной экспансии, инициирующей нейтрофильное воспаление. Эозинофилы воздействием на поверхность нейтрофилов дериватов эозинофильной пероксидазы активизируют последние, в результате чего происходит концентрация нейтрофильной эластазы в очаге воспаления, которая через экспрессию гена респираторного муцина увеличивает продукцию секреторными клетками слизи, вызывает бронхоспазм и гиперреактивность бронхиального дерева, запускает механизм эластолиза паренхимы, особенно при дефиците альфа-1 антитрипсина. Эозинофильный компонент воспаления также участвует в ограничении воздушного потока в бронхах, инициируя гиперреактивность бронхов и бронхоспазм.

- При эрозивно-язвенных заболеваниях желудка (рис. 12), ассоциированных с описторхозом, высокая плотность инфильтрации СОЖ активированными эозинофилами создает большую концентрацию в СОЖ депозитов эозинофильных цитотоксических веществ и, следовательно, усиление их патогенного воздействия на эпителиоциты желудка, ускоряет их апоптоз. Кроме того, связь эозинофилов в СОЖ с тучноклеточной инфильтрацией, роль которой при эрозивно-язвенной патологии может быть двоякой: с одной стороны, тучные клетки и базофилы могут активировать эозинофилы, «привлекая» их к совместному антибактериальному действию (имеется в виду *H. pylori*), с другой - эозинофилы стимулируют выброс тучными клетками гистамина и других биоактивных веществ, тем самым, поддерживая воспалительный процесс. При эозинофильной реакции возможно усиление патогенного действия *H. pylori* вследствие ослабления местной иммунной защиты СОЖ из-за изменения дифференцировки Th0 преимущественно в Th2-лимфоцитарный пул и нарушения соотношения Th1/Th2. Кроме того, в этих условиях увеличивается возможность активации эозинофильными продуктами нейтрофилов, привлеченных в этот регион как ИЛ-8 эпителиоцитов, так и аттрактантами *H. pylori*. В результате усиливается токсическое действие на эпителиоциты желудка токсических радикалов кислорода, продуцируемых нейтрофилами. Вследствие указанных причин, при хроническом описторхозе чаще возникают эрозивно-язвенные заболевания желудка, чаще обнаруживаются множественные язвы желудка и ДПК, значительно увеличиваются сроки рубцевания язвенного дефекта.

- Эозинофильный фактор генеза эрозивно-язвенных поражений желудка, воспалительных заболеваний бронхолегочной системы в хроническую стадию описторхоза следует рассматривать как фоновый патогенетический механизм, способствующий возникновению заболеваний, реализующийся в полной мере при возникновении патологии, инициированной различными этиологическими факторами, в конечном итоге приводящий к более тяжелому и длительному рецидивирующему течению болезни.

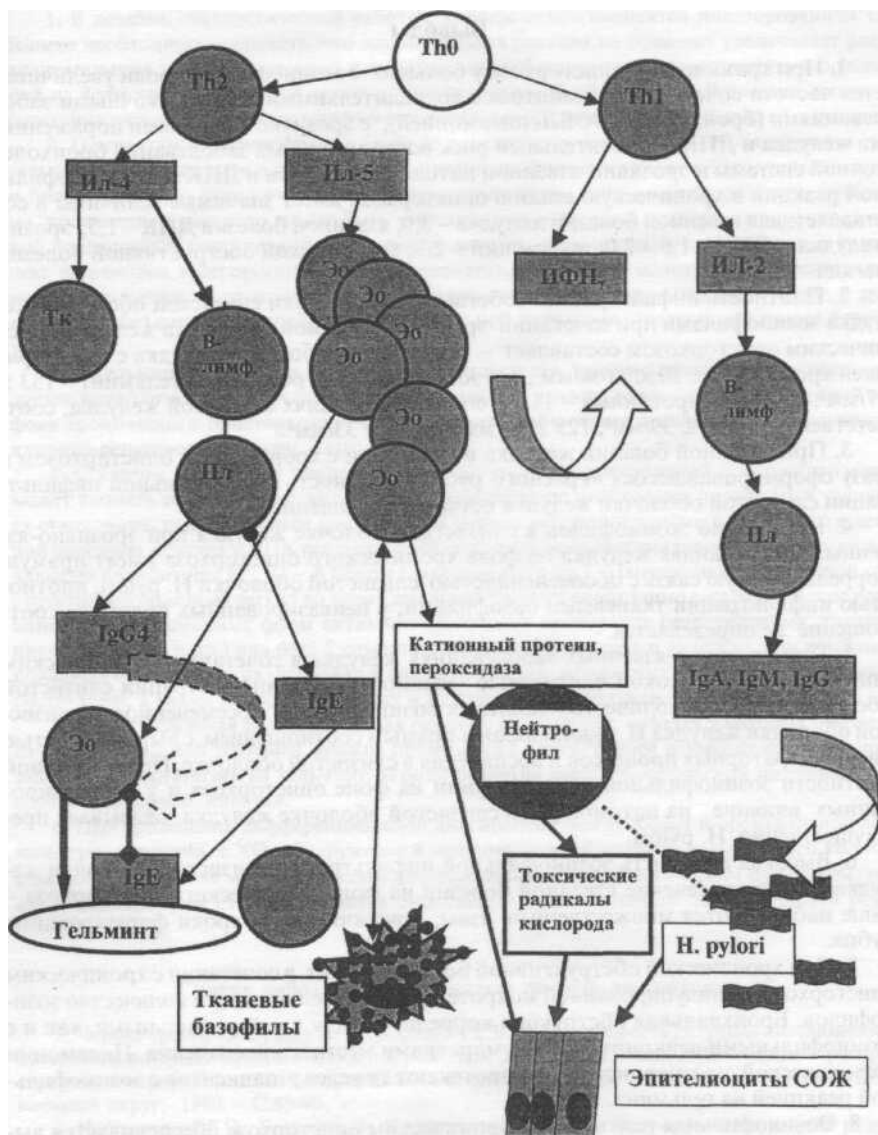


Рис. 12 Механизм участия тканевых эозинофилов в патогенном воздействии на эпителиоциты желудка при эрозивно-язвенных заболеваниях в сочетании с хроническим описторхозом

Выводы

1. При хроническом описторхозе у больных с эозинофилией крови увеличивается частота сочетания гельминтоза с воспалительными бронхолегочными заболеваниями (бронхитами, ХОБЛ, пневмонией), с эрозивно-язвенными поражениями желудка и ДПК. Относительный риск воспалительных заболеваний бронхолегочной системы и эрозивно-язвенной патологии желудка и ДПК при эозинофильной реакции в хроническую стадию описторхоза имеет значимые величины и составляет: для язвенной болезни желудка - 3,0; язвенной болезни ДПК - 1,5; эрозий желудка и ДПК - 1,6 - 2,0; пневмоний - 2,3; хронической обструктивной болезни легких - 2,0.

2. Плотность инфильтрации собственной пластинки слизистой оболочки желудка эозинофилами при сочетании эрозивно-язвенной патологии желудка с хроническим описторхозом составляет - при язвенной болезни желудка с эозинофилией крови - 293 ± 20 клеток/мм², без эозинофильной реакции на гельминт - 153 ± 17 /мм²; у неинвазированных - 112 ± 6 /мм²; при эрозиях слизистой желудка, соответственно, - 330 ± 39 /мм², 125 ± 28 /мм² и 142 ± 33 /мм².

3. При язвенной болезни желудка в сочетании с хроническим описторхозом в фазу сформировавшегося «красного рубца» плотность эозинофильной инфильтрации слизистой оболочки желудка остается повышенной.

4. Количество эозинофилов в слизистой оболочке желудка при эрозивно-язвенных заболеваниях желудка на фоне хронического описторхоза имеет прямую корреляционную связь с обсемененностью слизистой оболочки *H. pylori*, плотностью инфильтрации тканевыми базофилами; у неинвазированных подобное соотношение не определяется.

5. При эрозивно-язвенных заболеваниях желудка в сочетании с хроническим описторхозом и высокой плотностью эозинофильной инфильтрации слизистой оболочки желудка количество тканевых эозинофилов и обсемененность слизистой оболочки желудка *H. pylori* связаны прямым соотношением с выраженностью дисрегенераторных процессов и воспаления в слизистой оболочке. При умеренной плотности эозинофильной инфильтрации на фоне описторхоза и у неинвазированных влияние на патоморфоз в слизистой оболочке желудка оказывает преимущественно *H. pylori*.

6. Высокая плотность эозинофильной инфильтрации слизистой оболочки желудка утяжеляет течение язвенной болезни на фоне хронического описторхоза - чаще наблюдаются множественные язвы, увеличиваются сроки формирования рубца.

7. При хронической обструктивной болезни легких в сочетании с хроническим описторхозом в индуцированной мокроте больных увеличивается количество эозинофилов. Бронхиальная обструкция коррелирует как с нейтрофильными, так и с эозинофильными лейкоцитарными маркерами местного воспаления. Пневмонии в хронической стадии описторхоза протекают тяжелее у пациентов с эозинофильной реакцией на гельминт.

8. Эозинофильная реакция при хроническом описторхозе обеспечивается высоким уровнем в крови Ил-5, который после дегельминтизации снижается синхронно с количеством эозинофилов в крови.

9. Морфофункциональные свойства эозинофилов крови при хроническом описторхозе изменяются - увеличивается фракция низкоплотностных клеток, происходит сенсбилизация эозинофилов к иммунодоминантным белкам *O. felinus*.

Рекомендации для внедрения в практику

1. В лечебно-диагностической работе с контингентом пациентов инвазированных *O. felineus* необходимо учитывать, что эозинофильная реакция на гельминт увеличивает риск возникновения эрозивно-язвенной патологии, способствует затяжному течению заболеваний на фоне противоязвенной терапии; при хронической обструктивной болезни легких в сочетании с хроническим описторхозом эозинофилия усиливает бронхиальную обструкцию.

2. Пациентам с эозинофилией на фоне описторхоза рекомендуется обязательная дегельминтизация как мера в определенной степени профилактирующая гастродуоденальную и бронхолегочную патологию. С целью предупреждения дегельминтизационного синдрома, проявлением которого может быть усиление эозинофильной реакции, спровоцированной повышенным поступлением антигенного материала описторхисов в кровотоки, в комплекс подготовки к дегельминтизации рекомендуется назначать однократное парентеральное введение глюкокортикостероидов пролонгированного действия (кеналог - 40 мг, и др.) пациентам без сопутствующей гастродуоденальной патологии эрозивно-язвенного характера.

3. Дегельминтизацию при язвенной болезни желудка, хронических бронхитах рекомендуется проводить по достижении стойкой ремиссии, а после пневмонии, перенесенной на фоне хронического описторхоза, - по окончании реабилитационного периода и полном клинико-рентгенологическом выздоровлении.

4. С учетом того, что у пациентов с гельминтозной эозинофилией дегельминтизация может вызвать ее увеличение, антигельминтную терапию необходимо проводить в условиях стационара, под врачебным контролем. В период дегельминтизации пациентам с язвенной болезнью желудка и ДПК рекомендуется назначать противорцидивную терапию, включающую ингибиторы H^+ , K^+ - АТФазы (лансопризол и др.). Пациентам с хронической обструктивной болезнью легких во время дегельминтизации необходимо систематическое применение ингаляционных форм антихолинергических препаратов (ипратропиума, тиотропиума бромид и др.) или бета-2 симпатомиметиков (фенотерол и аналоги) или комбинированных бронхолитиков (беродуал и аналоги) в дозах, адекватных выраженности бронхообструкции, а также мукорегуляторных и муколитических средств.

5. Индивидуальная разъяснительная работа с пациентами, инвазия у которых протекала с эозинофильной реакцией, должна проводиться с акцентуацией внимания на особенностях реакции организма на гельминт, угрозы развития иммунокомплексной патологии в случае повторной инвазии.

6. При проведении дифференциальной диагностики между ХОБЛ и бронхиальной астмой, при сочетании с ХО, обнаружение в индуцированной мокроте повышенного количества эозинофилов не может считаться дифференциально-диагностическим признаком, так как в определенной степени является следствием гельминтогенной эозинофильной реакции организма.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Черногорюк Г.Э. Ершов А.Ф., Юркевич Е.В. Заболеваемость острыми пневмониями, бронхитом в период акклиматизации к условиям Западной Сибири //Материалы к распространению передового опыта медицинского обеспечения войск. - Новосибирск: Краен. Сиб. военный округ, 1980. - С.89-90.

2. Черногорюк Г.Э., Ершов А.Ф. К вопросу об изучении факторов естественной резистентности у больных острой пневмонией в условиях Западной Сибири //Материалы к распространению передового опыта медицинского обеспечения войск. - Новосибирск: Краен. Сиб. военный округ, 1980. - С.56-57.

3. Черногорюк Г.Э., Васильев Н.В., Ершов А.Ф. Клинико-иммунологические аспекты течения острых пневмоний при адаптации к климато-географическим условиям Западной Сибири // Адаптация человека в различных климато-географических и производственных условиях: Материалы Всесоюзной научно-практической конференции - т.3. - Новосибирск, 1981.- С.111-112.
4. Черногорюк Г.Э., Васильев Н.В., Ершов А.Ф. Показатели неспецифической резистентности организма как фактор риска при адаптации к новым климато-географическим условиям //Адаптация человека в различных климато-географических и производственных условиях: Материалы Всесоюзной научно-практической конференции - т.3. - Новосибирск, 1981. - С.3-4.
5. Черногорюк Г.Э., Васильев Н.В., Ершов А.Ф. Сравнительная характеристика заболеваемости острыми пневмониями и состояние естественной резистентности при адаптации к новым климато-географическим условиям //Особенности патологии коренного и пришлого населения в условиях Кра. Севера: Матер. Всесоюзной научн.-практ. конф. - Красноярск, 1981. - С.98-99.
6. Черногорюк Г.Э. Клиника, диагностика и профилактика острых пневмоний в климато-географических условиях Западной Сибири (методические рекомендации). - Новосибирск: Краен. Сиб. военный округ, 1981. - 6 с.
7. Черногорюк Г.Э. К вопросу об изменении неспецифической резистентности организма при острых очаговых пневмониях в условиях адаптации к климату Западной Сибири // Актуальные вопросы военной медицины. - Томск, 1982. - С.112-113.
8. Черногорюк Г.Э., Васильев Н.В., Ершов А.Ф. Клинико-иммунологические особенности течения острых пневмоний у местных и приезжих жителей Западной Сибири //Военно-медицинский журнал. - 1988. - № 9. - С. 50-51.
9. Черногорюк Г.Э. О необходимости фармакологической коррекции неспецифической резистентности и иммунитета у больных пневмонией в климато-географических условиях Западной Сибири //Иммунологическая недостаточность; клинико-лабораторные методы выявления и иммунокоррекция. - Томск: Изд-во Томского гос. универ-та, 1988. - С.28-30.
10. Черногорюк Г.Э., Ершов А.Ф. Заболевания органов дыхания в коллективах адаптирующихся к климато-географическим условиям Западной Сибири. Приморья, Закавказья / /Материалы к распространению передового опыта мед обеспечения войск. - Ч.1.- Новосибирск: Краен. Сиб. военный округ, 1988. - С.48-50.
11. Янковская А.Е., Тетенев Ф.Ф., Черногорюк Г.Э. Отражение образного мышления специалиста в интеллектуальной распознающей системе патогенеза заболеваний(на примере бронхиальной астмы) //Новости искусственного интеллекта. - 1999. - №1.- С. 129-140.
12. Черногорюк Г.Э., Янковская А.Е. Концептуальная модель построения интеллектуального пользовательского интерфейса в системе предварительного обследования пациента в условиях поликлиники //Пользовательский интерфейс в современных компьютерных системах: Сб. материалов Междун. конф. - Орел, 1999. - С.334-346.
13. Янковская А.Е., Аметов Р.В., Черногорюк Г.Э. Графическая визуализация данных, знаний и закономерностей в прикладных интеллектуальных информационных системах // Искусственный интеллект. Научн.-теор. журнал. - Донецк. - 2000. - №2. - С.279-284.
14. Ассоциированность бронхолегочных заболеваний с хроническим описторхозом на фоне эозинофилии крови /Г.Э. Черногорюк, Е.П. Рослякова, В.В. Песняк, И.Д. Беспалова //Биологические и экологические проблемы здоровья человека на Севере: Материалы Всерос. научно-практич. конференции. - Т.1. - Сургут, 2000. - С.35-38.
15. Эозинофилия при хроническом описторхозе как фактор риска бронхолегочных заболеваний /Г.Э. Черногорюк, Е.П. Рослякова, И.Д. Беспалова, В.В. Песняк, Л.С. Полищук //Материалы 10-го Национального конгресса по болезням органов дыхания. - СПб, 2000. - С.85.
16. Янковская А.Е., Тетенев Ф.Ф., Черногорюк Г.Э. Отражение образных представлений специалиста в интеллектуальной распознающей системе патогенеза заболеваний //Компьютерная хроника. - 2000. - №6. - С.77-92.

17. Антигельминтная эозинофилия и ее влияние на ассоциированность заболеваний легких и желудка с хроническим описторхозом /Г.Э. Черногорюк, Ф.Ф. Тетенов, Т.Н. Бодрова, Е.П. Рослякова, И.Д. Беспалова, В.В. Песняк //Актуальные проблемы инфектологии и паразитологии: Материалы Международной конференции. - Томск, 2001. - С.51.

18. Морфометрические показатели эозинофильной инфильтрации слизистой оболочки желудка у больных язвенной болезнью на фоне хронического описторхоза /Г.Э. Черногорюк, Е.П. Рослякова, И.В. Суходоло, Ф.Ф. Тетенов, В.В. Песняк // Актуальные проблемы инфектологии и паразитологии: Материалы Международной конференции. - Томск, 2001. - С.73.

19. Особенности пневмоний ассоциированных с хроническим описторхозом на фоне эозинофилии /Г.Э. Черногорюк, Ф.Ф. Тетенов, В.В. Песняк, Л.С. Полищук, А.А. Волнина, О.В. Ахмедзянова // Актуальные проблемы инфектологии и паразитологии: Материалы Международной конференции. - Томск, 2001. - С.51-52.

20. Влияние описторхоза на биомеханику дыхания при бронхиальной астме /Г.Э. Черногорюк, Т.Н. Бодрова, Ф.Ф. Тетенов, В.Т. Волков, О.В. Ахмедзянова // Актуальные проблемы инфектологии и паразитологии: Материалы Международной конференции. - Томск, 2001. - С.58.

21. Черногорюк Г.Э. Влияние эозинофилии на ассоциированность хронического описторхоза с другими заболеваниями //Здоровье и образование в XXI веке: Материалы 2-й Международной конференции. - М., 2001. - С. 187.

22. Янковская А.Е., Черногорюк Г.Э. Выявление функциональных связей в биологических процессах на базе интеллектуальной системы (на примере антигельминтного иммунитета) //Математические методы в технике и технологиях: Сб. трудов 14-й Международной конференции. - Т. 5. - Смоленск, 2001. - С.41-43.

23. Влияние эозинофилии на характер и течение заболеваний легких на фоне хронического описторхоза /Г.Э. Черногорюк, Ф.Ф. Тетенов, Т.Н. Бодрова, О.В. Ахмедзянова. //Научно-практическая конференция посв. 100-летию со дня рождения Б.М. Шершевского: Сб. докладов. - Томск, 2001. - С.174-180.

24. Янковская А.Е., Черногорюк Г.Э. Система диагностики и мониторинга здоровья населения в эндемическом очаге описторхоза //Мониторинг здоровья населения и окружающей среды. Технологии и информационные базы данных: Труды IX Междунар. симп., Греция, о. Крит. - М., 2001. - С. 193-195.

25. Черногорюк Г.Э., Рослякова Е.П., Песняк В.В. Helicobacter pylori, эозинофилы и тканевые базофилы при эрозивно-язвенных заболеваниях желудка на фоне хронического описторхоза //Развитие научных исследований на медицинских факультетах университетов России: Тез. докл. - М., 2001. - С. 88.

26. Черногорюк Г.Э., Дубаков А.В., Ахмедзянова О.В. Бронхообструктивный синдром при хроническом описторхозе //Материалы 11-го Национального конгресса по болезням органов дыхания. - М., 2001. - С. 123.

27. Поровский Я.В., Тетенов Ф.Ф., Черногорюк Г.Э. Влияние хронического описторхоза на состояние системы кроветворения у ликвидаторов аварии на ЧАЭС // Медицинские и экологические эффекты ионизирующей радиации (К 15-летию аварии на ЧАЭС): Материалы 1-й Международной конференции. - Томск - Северск, 2001. - С. 120-123.

28. Тканевая эозинофилия в общей структуре патоморфоза при эрозивно-язвенных дефектах слизистой оболочки желудка на фоне хронического описторхоза /Г.Э. Черногорюк, И.В. Суходоло, Ф.Ф. Тетенов, Е.П. Рослякова, В.В. Песняк //Сибирский медицинский журнал. - 2001. - №3-4. - С. 51 - 54.

29. Черногорюк Г.Э. Роль эозинофилии в генезе эрозивно-язвенных заболеваний желудка при хроническом описторхозе //Российский журнал гастроэнтерологии и гепатологии. - 2001. - №5. -Т.9. - Прил.5. - С.44.

30. О возможном участии эозинофилов в развитии патологии внутренних органов при хроническом описторхозе /Г.Э. Черногорюк, Е.П. Рослякова, В.В. Песняк, И.Д. Беспалова, О.В. Ахмедзянова //Актуальные аспекты природноочаговых болезней: Материалы межрегиональной научно-практ. конф., посв. 80-летию Омского НИИПИ МЗ РФ. - Омск, 2001. - С.233-235.

31. Динамика плотности эозинофильной инфильтрации слизистой оболочки желудка при язвенной болезни ассоциированной с хроническим описторхозом /Г.Э. Черногорюк, И.В. Суходоло, Ф.Ф. Тетев, Е.П. Рослякова, В.В. Песняк //Сибирский журнал гастроэнтерологии и гепатологии. - 2001. - №12,13. - С.215-216.
32. Янковская А.Е., Черногорюк Г.Э. Интеллектуальная система для принятия решения по лечению заболеваний сочетанных с хроническим описторхозом //Информатизация процессов охраны здоровья населения: Труды междунар. форума. - Турция, Кемер. - М., 2001. - С.178-180.
33. Черногорюк Г.Э., Букреева Е.Б., Ламброва Е.Г. Эозинофилия в генезе воспалительных заболеваний бронхолегочной системы на фоне хронического описторхоза //Медико-биологические и экологические проблемы здоровья человека на Севере: Сборн. трудов междунар. конф. -Ч.2 - Сургут, 2002. - С.235-238.
34. Черногорюк Г.Э., Янковская А.Е. Интеллектуальная система для изучения генеза заболеваний на фоне хронической инвазии *Opisthorchis felineus* //Информационные технологии в здравоохранении. - 2002. - № 1-2. - С. 27-28.
35. Янковская А.Е., Черногорюк Г.Э. Интерфейс интеллектуальной системы для изучения генеза заболеваний на фоне хронического описторхоза //Математические методы в технике и технологиях: Сб. трудов 15 междунар. научн. конф. - Т.5 - Тамбов, 2002. - С.137-140.
36. Субпопуляции эозинофилов при хроническом описторхозе, выделенные в многоступенчатом градиенте плотности /Г.Э. Черногорюк. Е.П. Рослякова, В.В. Песняк, Н.В. Хусаинова, О.В. Ахмедзянова //Здоровье и образование в XXI веке: Материалы 3-й Междунар. научн.-практ. конф. - М., 2002. - С.422.
37. Влияние эозинофилии на клеточный состав индуцированной мокроты при хроническом обструктивном бронхите на фоне хронического описторхоза /Г.Э. Черногорюк. Е.П. Рослякова, В.В. Песняк, Н.В. Хусаинова, О.В. Ахмедзянова //Здоровье и образование в XXI веке: Материалы 3-й Междунар. научн.-практ. конф. - М., 2002. - С.422.
38. Черногорюк Г.Э., Суходоло И.В., Рослякова Е.П. Морфологические аспекты хеликобактерно-эозинофильного синергизма в генезе язвенной болезни желудка и ДПК в сочетании с хроническим описторхозом //Актуальные вопросы экспериментальной и клинической морфологии. Выпуск 2: Сб. научных трудов, посв. 150-летию со дня рожд. А.С. Догеля. - Томск, 2002. - С.226-228.
39. Янковская А.Е., Черногорюк Г.Э. Диагностика заболеваний и формирование синдромов на основе интеллектуальной тестовой распознающей системы //Информационные технологии в медицине, санитарии и экологии: Сб. трудов Международного симпозиума. - Египет, Шарм-Эль-Шейх, 2002. - С.59-62.
40. Экзогенные и эндогенные факторы формирования хронического обструктивного бронхита /Е.Б. Букреева, Г.Э. Черногорюк, Е.Н. Дементьева, Г.С. Сеитова //Сибирский медицинский журнал. - 2002. (принята к публикации).
41. Роль эозинофилии в генезе хронического обструктивного бронхита ассоциированного с хронической описторхозной инвазией *Opisthorchis felineus* /Г.Э. Черногорюк, В.В. Песняк, Е.П. Рослякова, Т.А. Евдокимова, Н.В. Хусаинова, О.В. Ахмедзянова, Е.Г. Ламброва //Медицинская иммунология. - 2002. - (в печати).
42. Черногорюк Г.Э., Суходоло И.В., Рослякова Е.П. Хеликобактерно-эозинофильный синергизм при язвенной болезни желудка в сочетании с хроническим описторхозом //Клинико-эпидемиологические и этно-экологические проблемы заболеваний органов пищеварения: Материалы 2-й Восточно-Сибирской гастроэнтерологической конференции и 5-й конференции терапевтов республики Хакасия. - Абакан, 2002. - С.75-76.
43. Клеточные маркеры воспаления при хроническом обструктивном бронхите в сочетании с хроническим описторхозом /Г.Э. Черногорюк, О.В. Ахмедзянова, Ф.Ф. Тетев, Т.Н. Бодрова, Н.В. Хусаинова, В.В. Песняк, Е.П. Рослякова, Е.Г. Ламброва //Материалы 12-го Национального конгресса по болезням органов дыхания. - М., 2002. - С. (принята к публикации).
44. Субпопуляционный состав эозинофилов при хроническом обструктивном бронхите в сочетании с хроническим описторхозом / Г.Э. Черногорюк, И.В. Суходоло, О.В. Ах-

медзянова, Н.В. Хусаинова, В.В. Песняк, Е.П. Рослякова, Е.Г. Ламброва //Материалы 12-го Национального конгресса по болезням органов дыхания. - М., 2002. (принята к публикации).

45. Клетки индуцированной мокроты и бронхиальная обструкция при хроническом обструктивном бронхите в сочетании с хроническим описторхозом Г.Э. Черногорюк, О.В. Ахмедзянова, Ф.Ф. Тетенев, Т.Н. Бодрова, Н.В. Хусаинова //Материалы 12-го Национального конгресса по болезням органов дыхания. - М., 2002. (принята к публикации).

46. Эозинофильное воспаление и нейтрофилзависимая лимитация воздушного потока при хроническом обструктивном бронхите в сочетании с хроническим описторхозом //Г.Э. Черногорюк, Л.М. Огородова, Ф.Ф. Тетенев, И.В. Суходоло, Т.А. Евдокимова //Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. - 2002. (принята к публикации).

47. Влияние тканевых эозинофилов и $H. pylori$ на патоморфоз слизистой оболочки при язвенной болезни желудка в сочетании с хроническим описторхозом /Г.Э. Черногорюк, И.В. Суходоло, Е.П. Рослякова, Л.Л. Шубин, Т.А. Евдокимова, В.В. Песняк //Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2002. - №. - Прилож. - (принята к публикации).

48. Роль тканевых эозинофилов в генезе эрозивно-язвенных заболеваний желудка в сочетании с хроническим описторхозом /Г.Э. Черногорюк, И.В. Суходоло, Е.П. Рослякова, В.В. Песняк, Т.А. Евдокимова, Е.Г. Ламброва, Л.Л. Шубин //Сибирский журнал гастроэнтерологии и гепатологии. - 2002. - (принята к публикации).

49. Эозинофилия при хроническом описторхозе как фактор риска эрозивно-язвенных заболеваний желудка /Г.Э. Черногорюк, И.В. Суходоло, Е.П. Рослякова, Е.Г. Ламброва, Т.А. Евдокимова, В.В. Песняк, Л.Л. Шубин //Материалы Третьих геллеровских чтений, посв. памяти проф. Л.И. Геллера. - Хабаровск, 2002. (принята к публикации).

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

БА	бронхиальная астма
БОП	большой основной протеин
Г/л	Гига/л, $\times 10^6$ /л
ГМ-ККФ (GM-CSF)	гранулоцитарно-моноцитарный колониестимулирующий фактор
ЖКТ	желудочно-кишечный тракт
ИЛ (IL)	интерлейкин
ИМ	индуцированная мокрота
МОС	максимальная объемная скорость
ОФВ	объем форсированного выдоха
ПГ	простагландин
СО	слизистая оболочка
СОБ	слизистая оболочка бронхов
ФНО (TNF)	фактор некроза опухолей
ФЖЕЛ	форсированная жизненная емкость легких
ФАТ	фактор активации тромбоцитов
ХОБЛ	хроническая обструктивная болезнь легких
ХО	хронический описторхоз
ЭКП	эозинофильный катионный протеин
ЭН	эозинофильный нейротоксин
Эо	эозинофил
ЭПО	эозинофильная пероксидаза
ЭПХ	эозинофильный протеин X
ThO, Th1, Th2	T-хелперы 0,1,2
Ig	иммуноглобулин



Сдано в набор 30.07.02. Подписано в печать 1.08.02.
Бумага офсетная. Формат 60 X 84 ¹/₁₆. Печать офсетная. Тираж 100. Заказ 1254.

Издательство «Красное знамя», г. Томск, пр. Фрунзе, 103.