

На правах рукописи

РЕПНИКОВА
РЕНАТА ВИТАЛЬЕВНА

КЛИНИЧЕСКАЯ И ФУНКЦИОНАЛЬНО-МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ
ХАРАКТЕРИСТИКА ПОРАЖЕНИЯ ТОЛСТОЙ КИШКИ
ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ОПИСТОРХОЗЕ

14.00.05 - Внутренние болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Томск - 2003

Работа выполнена в Сибирском государственном медицинском университете и Кемеровской государственной медицинской академии

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор Э.И. Белобородова

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор В.Т. Волков

доктор медицинских наук, профессор М.В. Зеневич

Ведущее учреждение:

Новосибирская государственная медицинская академия

Защита диссертации состоится " _____ " _____ 2003 г.
в " _____ " часов на заседании диссертационного совета Д 208.096.02
при Сибирском государственном медицинском университете
(634050, Томск, Московский тракт, 2)

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке
Сибирского государственного медицинского университета МЗ РФ
(г. Томск, пр. Ленина, 107)

Автореферат разослан " _____ " _____ 2003 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор

Л.И. Тюкалова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность. Проблема описторхоза в настоящее время является достаточно актуальной и занимает приоритетное место в медицине. По современным оценкам Всемирной организации здравоохранения, каждый четвертый житель планеты поражен паразитами (Сергиев В.П., 1997; Sornmani S. et al., 1984). Вместе с тем отмечено, что наибольшее число больных и самые высокие показатели заболеваемости, в 3-29 раз превышающие среднефедеративный уровень, зарегистрированы в основных очагах этого гельминтоза в Западной Сибири (Локтева И.М., 1997; Мусыргалина Ф.Ф., 1998; Пустовалова В.Я., 1998). Большая распространенность, сохраняющаяся тенденция к дальнейшему росту числа больных описторхозом придают этой проблеме медико-социальное значение в Западно-Сибирском регионе (Онищенко Г.Г., 2000).

Хронический описторхоз с современных позиций рассматривается как общее заболевание организма, при котором поражаются многие органы и системы (Белобородова Э.И. с соавт., 1996; Пальцев А.И., 1996). Первоочередным и доминирующим является симптомокомплекс поражения желчевыводящих путей и поджелудочной железы - зон облигатного паразитирования гельминтов. Наряду с этим в патологический процесс довольно часто вовлекаются различные отделы кишечника, в частности, и толстая кишка (Белозеров Е.С. с соавт., 1981; Жуков Н.А., 2001). А имеющиеся в литературе работы, посвященные состоянию двигательной деятельности толстой кишки при данном паразитозе, единичны (Смирнова Л.М. с соавт., 1987). Что же касается морфологического состояния толстой кишки при хроническом описторхозе, то подобные сведения практически отсутствуют. Есть указания (Моисеенко А.В. с соавт., 1980; Смирнова Л.М. с соавт., 1989) на воспалительную инфильтрацию без качественной характеристики поражения слизистой оболочки толстой кишки при хроническом описторхозе. Данные работы, во-первых, основаны на обследовании небольшого

количества больных без строгого их отбора и без сопоставления клинической картины поражения толстой кишки с нарушениями ее функциональной деятельности и патоморфологическими изменениями в ней и, во-вторых, при гистологическом изучении слизистой оболочки толстой кишки у пациентов с описторхозом был нарушен методологический подход - проведение аспирационной биопсии слизистой при ректороманоскопии, которую в настоящее время не проводят ввиду неинформативности. Авторы не доказывают, что поражение толстой кишки связано именно с описторхозом, так как не сопоставлялись отмеченные изменения с длительностью и интенсивностью инвазии.

Не изученным остается состояние толстой кишки при хроническом описторхозе после дегельминтизации современными антигельминтными препаратами, в частности, бильтрицидом и фитопрепаратом - сухим экстрактом коры осины, а также их комбинацией. Известно, что освобождение от описторхисов не всегда приводит к исчезновению признаков поражения толстой кишки (Калюжина М.И. с соавт, 1993). Поэтому весьма важным является динамический контроль за функционально-морфологическим состоянием толстой кишки после эффективной дегельминтизации в отдаленные сроки (через 6 месяцев).

Вышеописанные положения побудили нас к изучению характера изменений толстой кишки при данном гельминтозе, используя комплексный подход к диагностике, применяя современные методы исследования.

Цель исследования. Дать клиническую и функционально-морфологическую характеристику поражения толстой кишки при хроническом описторхозе, используя современные методы исследования, и оценить эффективность дегельминтизации.

Задачи исследования

1. Изучить особенности клинической картины поражения толстой кишки при хроническом описторхозе.

2. Оценить функциональное состояние толстой кишки при хроническом описторхозе, изучая двигательную активность кишки методом периферической компьютерной электрогастроэнтерографии и рентгенологическим методом.

3. Исследовать микробиоценоз толстой кишки у больных с хроническим описторхозом.

4. Изучить морфологическое состояние толстой кишки у пациентов, страдающих хроническим описторхозом, используя гистологические и морфометрические методы исследования.

5. Оценить влияние эффективной дегельминтизации на клинко-функционально-морфологические изменения толстой кишки при хроническом описторхозе.

Новизна исследования

Впервые представлена комплексная клинко-функционально-морфологическая характеристика поражения толстой кишки при хроническом описторхозе и раскрыт характер ее поражения. С помощью современных методов исследования у больных хроническим описторхозом доказано наличие хронического неязвенного колита. Впервые доказано, что явления хронического неязвенного колита зависят от длительности и интенсивности описторхозной инвазии. Получены четкие доказательства прямой связи интенсивности инвазии хронического описторхоза с увеличением степени эозинофильной инфильтрации слизистой оболочки толстой кишки.

Новым является и изучение эффекта дегельминтизации у больных с хроническим неязвенным колитом при хроническом описторхозе с использованием современной антигельминтной терапии (билтрицид, сухой экстракт коры осины, либо их сочетание). Впервые доказано положительное влияние эффективной дегельминтизации на клиническое течение пораже-

ния толстой кишки и функционально-морфологическое ее состояние при данном паразитозе.

Практическая значимость

Проведение у пациентов с хроническим описторхозом комплексного обследования, включая и функционально-морфологическое состояние толстой кишки, позволило выявить у них явления хронического неязвенного колита и провести необходимое лечение.

Практически значимым в данном исследовании является проведение антигельминтной терапии у больных с хроническим неязвенным колитом при хроническом описторхозе, поскольку были применены современные антигельминтные препараты, в частности, бильтрицид, и относительно новый растительный антигельминтик (сухой экстракт коры осины). Эффективной оказалась не только схема монотерапии указанными антигельминтными препаратами, но и схема комбинированной терапии, где применялся бильтрицид с последующим приемом сухого экстракта коры осины.

Внедрение

Методы исследования функционально-морфологического состояния толстой кишки при хроническом описторхозе, используемые в работе, а также метод антигельминтной терапии, основанный на комбинации бильтрицида с сухим экстрактом коры осины, внедрены в лечебно-диагностический процесс областной клинической больницы и диагностического центра г. Кемерово.

Результаты исследования, доказывающие поражение толстой кишки в виде хронического неязвенного колита при хроническом описторхозе, а также эффективную дегельминтизацию при данной патологии, внедрены в учебный процесс на кафедре факультетской терапии, клинической иммунологии, профессиональных болезней и эндокринологии Кемеровской государственной медицинской академии и на кафедре терапии ФПК и ППС Сибирского государственного медицинского университета МЗ РФ.

Получено положительное решение на выдачу патента "Способ дифференцированной диагностики паразитарного колита при хроническом описторхозе", № гос. регистрации 2003130290 от 13 октября 2003г.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Хронический описторхоз приводит к клиническим и функционально-морфологическим изменениям в толстой кишке, свойственным хроническому неязвенному колиту.

2. У больных хроническим описторхозом выявлены явления колита, отличающегося выраженной эозинофильной инфильтрацией и более глубокими изменениями слизистой оболочки толстой кишки.

3. Антигельминтная терапия бильтрицидом, сухим экстрактом коры осины и их комбинацией, оцененная через 6 месяцев, значительно улучшает клиническое и функционально-морфологическое состояние толстой кишки при хроническом описторхозе.

Апробация работы

Основные положения диссертации доложены на итоговой научной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых "Проблемы медицины и биологии" Кемеровской государственной медицинской академии (Кемерово, 2000); на 8-й Российской научно-практической конференции с международным участием "Достижения современной гастроэнтерологии" (Томск, 2000); на 9-й научно-практической конференции "Достижения современной гастроэнтерологии" (Томск, 2001); на проблемной комиссии по "Внутренним болезням" Сибирского государственного медицинского университета (Томск, 2002); на 11-й научно-практической конференции "Достижения современной гастроэнтерологии" (Томск, 2003), на экспертном совете по "Внутренним болезням" Сибирского государственного медицинского университета (Томск, 2003).

Структура и объем работы

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, 4 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, библиографического указателя литературы. Диссертация изложена на 135 страницах, иллюстрирована 32 таблицами, 12 рисунками и диаграммами. Библиографический указатель содержит 214 источников, в том числе 143 отечественных и 71 зарубежный.

Публикации

Материалы диссертации опубликованы в 15 научных работах.

Материалы и методы исследования

Обследовано 96 больных хроническим неязвенным колитом, из них 56 пациентов с хроническим описторхозом (1 группа), преимущественно женщины (62,5%), в возрасте от 23 до 48 лет (средний возраст составил $31,5 \pm 1,7$ года) и 40 больных неязвенным колитом без паразитоза (2 группа) в равном соотношении по полу (женщины составляли 60%) и возрасту ($33,2 \pm 1,9$ года) с 1 группой больных. Учитывая возрастные аспекты изменений слизистой оболочки толстой кишки, был ограничен возраст больных до 48 лет.

По клиническим проявлениям со стороны толстой кишки в 1 группе было выделено две подгруппы: 1а (44 из 56) с симптомами поражения толстой кишки у больных хроническим описторхозом, 1б (12 из 56) - без клиники поражения кишечника.

Контрольную группу составили 30 практически здоровых лиц аналогичного возрастного и полового состава без субъективных и объективных признаков поражения внутренних органов.

В первую очередь, сталкиваясь с клиникой поражения толстой кишки при хроническом описторхозе, мы исключали такие заболевания, как язвенный колит, болезнь Крона, недифференцируемый колит, тяжелые за-

болевания внутренних органов (сердца, легких, системные заболевания), могущих повлиять на состояние кишечника. У больных с хроническим описторхозом исключались другие факторы (инфекционный, токсический, лекарственный), способствующие развитию поражения кишечника.

Пациенты, составившие 2 группу, были преимущественно после перенесенной ранее кишечной инфекции (дизентерия, сальмонеллез в анамнезе), и только у четверти больных можно было связать поражение кишечника с приемом алкоголя или длительным приемом медикаментов в анамнезе (анальгетики). При тщательном обследовании у данных пациентов хронический описторхоз не обнаружен. Они отрицали употребление речной рыбы семейства карповых, многие из них (28 из 40) были приезжие. Все больные 2 группы были подразделены на две подгруппы: 2а (31 из 40) - с клинической картиной колитического синдрома, 2б (9 из 40) - с бессимптомным течением, у которых в дальнейшем при обследовании был обнаружен хронический неязвенный колит.

Всем больным проводилась оценка состояния толстой кишки с помощью комплекса лабораторных и инструментальных методов.

Для оценки состояния микробиоценоза толстой кишки выполнено исследование видового и количественного состава микрофлоры фекалий, используя методику Ф.Л. Вильшанской и Р.В. Эпштейн-Литвак (1977).

Исследование двигательной функции толстой кишки проводилось методом периферической компьютерной электрогастроэнтерографии (ЭГЭГ- 01К, Россия) по методике В.А. Ступина (1993), при котором определялись: электрическая активность (Е) и ритмичность сократительной активности толстой кишки с учетом коэффициента ритмичности (К). Кроме того, двигательная деятельность толстой кишки изучалась и рентгенологическим методом (Л.С. Розенштраух, 1985), позволяющим оценить эвакуаторную функцию кишечника и тонус толстой кишки.

Эндоскопическое исследование толстой кишки проводилось фиброколоноскопом "Olympus - CF-1T20L" (Япония) с прицельной биопсией как из дистальных (из прямой кишки на глубине 10-15 см от ануса, сигмовидной кишки на глубине 25-30 см от ануса и в области сфинктера Росси), так и проксимальных отделов слизистой оболочки толстой кишки с последующей окраской биоптатов гематоксилином-эозином и пикрофуксином по Ван-Гизон. Гистологическое исследование срезов включало определение объемной доли железистой ткани, стромы, бокаловидных клеток эпителия, лимфоцитов, макрофагов, плазмоцитов, эозинофилов, нейтрофилов с помощью окулярной измерительной сетки Г.Г. Автандилова, морфометрию с измерением толщины слизистой оболочки, длины, ширины и просвета крипт, высоты эпителия слизистой оболочки толстой кишки с помощью измерительной линейки по методике Г.Г. Автандилова (1981).

В динамике (через 6 месяцев) проводилась ректороманоскопия с прицельной биопсией слизистой оболочки толстой кишки.

Диагноз описторхоза был поставлен на основании эпидемиологического анамнеза, выявления яиц описторхисов в желчи при помощи дуоденального зондирования по классической методике Мельтцера-Лайона, копроовоскопии с определением интенсивности инвазии химико-седиментационным методом, предложенным Ю.А. Березанцевым, Ф.И. Межазакисом, И.А. Павлюковым (1990) и серодиагностики.

Полученные результаты обработаны на IBM ПК с использованием компьютерной программы "Biostat" , Гланц С.-А. (1999).

Результаты исследований и их обсуждение

Продолжительность описторхоза была от нескольких месяцев до 20 и более лет, однако большинство пациентов (75,0%) представлено больными с длительными сроками инвазии (свыше 10 лет), что позволяло предположить практически у всех больных развитие поражения толстой кишки при хроническом описторхозе.

Химико-седиментационным методом у 49 (87,5%) больных выявлена низкая степень интенсивности инвазии (в среднем 24 ± 8 яиц в 1 г кала), у 7 (12,5%) - средняя степень инвазии (в среднем 118 ± 14 яиц в 1 г кала).

При анализе клиники у пациентов с хроническим неязвенным колитом при хроническом описторхозе (1 группа), помимо симптомов дисфункции желчных путей, в 78,6% случаев (44 из 56 больных - 1а подгруппа) наблюдались признаки поражения кишечника, проявляющиеся жалобами на периодические боли по всему животу, чаще по ходу толстой кишки, преимущественно схваткообразного характера (54,5%). Из симптомов кишечной диспепсии наиболее частым было вздутие и урчание в животе (61,4%), запор (45,5%), понос (29,5%), либо их чередование (25,0%). Помимо симптомов кишечной диспепсии, у данных пациентов наблюдалась желудочная диспепсия в виде тошноты (72,5%), отрыжки (65,9%), ощущения сухости во рту (54,5%), реже - снижением аппетита (27,3%), отсутствующая у больных с хроническим колитом без описторхоза (2 группа).

Наблюдение показало, что существенных различий в клинической картине поражения кишечника у больных, как с описторхозом, так и без него, не отмечено. Вместе с тем, выявлено, что у ряда пациентов 1а подгруппы, признаки заболевания толстой кишки носили более упорный характер, были более выраженными, чем во 2а подгруппе.

Кроме того, у больных 1 группы проявления астеновегетативного синдрома наблюдались чаще, чем во 2 группе: раздражительность в 4 раза чаще (37,5% и 5,0% соответственно; $p < 0,001$), потливость - в 3 раза (50,0% и 15,0% соответственно; $p < 0,001$), слабость, повышенная утомляемость - в 2,5 раза (73,2% и 27,5% соответственно; $p < 0,001$). У 28,6% больных данной группы отмечалась аллергическая реакция в виде крапивницы, а у больных 2 группы она отсутствовала.

Электрогастроэнтерография (ЭГЭГ) была проведена 45 пациентам 1 группы и всем больным 2 группы и здоровым лицам. По результатам ЭГЭГ

у 28 (62,2%) больных 1 группы установлено нарушение двигательной функции толстой кишки, из них повышенная двигательная активность (гиперкинетический тип) выявлена у трети больных (28,9%), что в 2 раза чаще, чем во 2 группе (12,5%) ($p < 0,05$), пониженная (гипокинетический тип) - также у трети больных 1 группы (33,3%), но достоверно реже, чем во 2 группе (52,5%) ($p < 0,05$). Достоверно установлено, что патологические типы электромиограмм у пациентов 1 группы по отношению к здоровым и больным 2 группы, носили более выраженный характер (таблица 1).

Таблица 1

Результаты определения двигательной активности толстой кишки
(по данным ЭГЭГ) у обследованных пациентов ($M \pm m$)

Группа обследованных	Е, усл. ед.		
	нормокинетиче- ский тип	гиперкинетиче- ский тип	гипокинетиче- ский тип
Здоровые (n=30) (1)	30,62±0,56 (n =19)	35,51±1,34 (n = 7)	27,44±0,26 (n = 4)
1 группа (n=45) (2)	30,89±0,98 (n =17)	64,41±5,09 (n =13)	19,07±3,48 (n =15)
2 группа (n=40) (3)	30,81±0,63 (n =14)	42,53±2,93 (n =5)	23,80±1,44 (n =21)
P_{1-2}	>0,05	<0,001	<0,05
P_{1-3}	>0,05	<0,05	>0,05
P_{2-3}	>0,05	<0,001	>0,05

Так, при гиперкинетическом типе электромиограмм показатели электрической активности толстой кишки при хроническом описторхозе были практически в 2 раза выше ($p < 0,001$), чем у здоровых лиц и в 1,5 раза выше ($p < 0,001$) по сравнению с показателями 2 группы. При гипокинетическом типе данные показатели у пациентов 1 группы были в 1,5 раза ни-

же. ($p < 0,05$) по сравнению с показателями здоровых лиц. Отмечено, что нормокинетический тип чаще встречался у больных обеих (1 и 2) групп без клиники поражения толстой кишки (66,7% и 55,6% соответственно), причем у пациентов без паразитоза из патологических типов преобладал гипокинетический (44,4% и 8,3% соответственно; $p < 0,05$), а у больных с описторхозом - гиперкинетический (25,0% и 0% соответственно; $p < 0,05$).

По мере увеличения длительности описторхозной инвазии выявлено нарастание процента гипокинетического типа моторики толстой кишки, который увеличивался в 2 раза при длительности от 3 до 10 лет и в 6 раз - свыше 10 лет (11,1% и 67,7% соответственно; $p < 0,05$) и по мере увеличения интенсивности инвазии паразитами (с увеличением степени инвазии в 3 раза чаще (26,3% при низкой степени и 71,4% - при средней степени; $p < 0,05$) наблюдался гипокинетический тип моторики толстой кишки).

Таблица 2

Результаты исследования ритмичности сократительной способности толстой кишки (по данным ЭГЭГ) у обследованных пациентов ($M \pm m$)

Группа обследованных	К (коэффициент ритмичности)		
	норморитм	тахиритм	брадиритм
Здоровые (n=30) (1)	3,31±0,18 (n =6)	7,03±2,67 (n = 22)	2,45±0,36 (n = 2)
1 группа больных (n=45) (2)	3,16±0,15 (n =5)	16,55±3,32 (n =39)	1,92±0,02 (n =1)
2 группа больных (n=40) (3)	3,28±1,02 (n =2)	8,16±2,64 (n =36)	2,03±0,78 (n =2)
P_{1-2}	>0,05	<0,05	>0,05
P_{1-3}	>0,05	>0,05	>0,05
P_{2-3}	>0,05	<0,05	>0,05

Рассматривая состояние ритмичности толстой кишки (таблица 2), выяснено, что у большинства обследованных 1 и 2 групп, а также здоро-

вых лиц наблюдалось повышение амплитуды перистальтических волн (тахиритм). Однако выявленное повышение амплитуды перистальтических волн у пациентов 1 группы было более, чем в 2 раза выше ($p < 0,05$) по отношению к здоровым лицам и достоверно выше ($p < 0,05$), чем во 2 группе.

Рентгенологически двигательная функция толстой кишки изучена у 39 больных 1 группы. У 23 из 39 (59,0%) установлено изменение тонуса толстой кишки: у 15 - повышение, у 8 - снижение. Эвакуация кишечного содержимого была нарушена у 14 из 39 (35,9%) пациентов: у 11 - замедленная, у 3 - ускоренная. Изменения двигательной активности толстой кишки (по результатам ЭГЭГ) нами установлены практически в 2 раза чаще, чем рентгенологически, что позволяет сделать вывод о том, что метод ЭГЭГ, возможно, является более чувствительным, но должен дополняться рентгенологическим методом, который дает представление об эвакуаторной функции толстой кишки и ее тонусе.

Исследование видового и количественного состава микробной флоры толстой кишки проведено у всех пациентов 1 и 2 группы. Состояние микрофлоры кишечника анализировали по стадийной классификации нарушений микробиоценоза кишечника Г.Г. Кузнецовой (1972).

В 1 группе эубиоз выявлен у 13 человек (23,2%). Нарушение кишечной микрофлоры наблюдалось у 43 (76,8%) больных: у 10 выявлена первая стадия нарушения микробиоценоза кишечника, у 7 - вторая стадия, у 18 - третья стадия и у 8 - четвертая стадия. Ассоциированный дисбиоз наблюдался практически у половины больных хроническим неязвенным колитом при описторхозе (48,8%). Нарушение микробиоценоза кишечника при описторхозе у пациентов с клиникой поражения толстой кишки, чем без нее, характеризовалось наиболее выраженными изменениями (3-я и 4-я стадии) микрофлоры (54,6% и 16,7% соответственно; $p < 0,05$).

При сопоставлении данных бактериологического исследования у пациентов 1 и 2 групп отмечено, что в 2 раза чаще у больных с описторхозом

выявлялись наиболее тяжелые стадии (3-я и 4-я стадии) нарушения микробной флоры толстой кишки (46,4% и 22,5%; $p < 0,05$). Зависимости от длительности заболевания описторхозом и интенсивности инвазии паразитами при тщательном изучении микробиоценоза кишечника не выявлено.

Отмечено, что у пациентов 1 группы при нарушении микрофлоры кишечника более, чем в 2 раза чаще встречались патологические типы моторики (25 из 35 человек - 71,4%; $p < 0,01$). При наиболее тяжелых стадиях микробного дисбаланса (3-я и 4-я стадии) у всех больных регистрировалось нарушение двигательной активности толстой кишки (в 100%).

В результате эндоскопического исследования (ФКС) у всех обследованных пациентов с хроническим описторхозом (1 группа) в дистальном отделе толстой кишки (до сфинктера Росси) были выявлены признаки хронического колита в виде гиперемии, отека слизистой. В проксимальных отделах признаков воспаления не обнаружено. Так, у 49 больных данной группы (87,5%) был отмечен катаральный проктосигмоидит, у 7 пациентов (12,5%) - атрофический. Во 2 группе у 34 больных из 40 (85,0%) были выявлены катаральные изменения слизистой оболочки дистального отдела толстой кишки, у 6 (15,0%) - явления атрофии слизистой.

Наличие признаков воспаления в дистальных отделах толстой кишки, и их отсутствие в проксимальных отделах подтверждено при морфологическом и морфометрическом изучении биоптатов как у пациентов с хроническим описторхозом (1 группа), так и без описторхоза (2 группа).

В зависимости от характера гистологических изменений слизистой оболочки толстой кишки все больные с хроническим описторхозом были распределены на три подгруппы.

Первую подгруппу составили 12 пациентов (21,4%) с поверхностным воспалением слизистой оболочки толстой кишки. У этих пациентов морфометрически установлено увеличение объемной доли железистой ткани, бокаловидных клеток и клеток воспалительного инфильтрата.

Во вторую подгруппу вошли 24 пациента (42,9%) с диффузным воспалением дистальных отделов слизистой толстой кишки, характеризующимся выраженной лимфоплазмоцитарной инфильтрацией стромы и собственной пластинки слизистой. У данной группы пациентов установлено выраженное увеличение объемной доли железистой ткани, бокаловидных клеток и значительное увеличение клеток воспалительного инфильтрата.

У 20 больных (35,7%), составивших третью подгруппу, в стенке дистального отдела толстой кишки найдены атрофические изменения, проявляющиеся резко выраженным истончением слизистой, уплощением покровного эпителия, укорочением крипт. В собственной пластинке слизистой на фоне выраженного склероза определялась лимфоплазмоцитарная инфильтрация. Выяснено, что при данном процессе объемная доля железистой ткани была уменьшена, а стромы - увеличена.

При поверхностном и диффузном воспалении толстой кишки без атрофии в 1 группе больных по отношению к здоровым лицам достоверно увеличивалась толщина слизистой оболочки за счет отека ($p < 0,01$ и $p < 0,001$ соответственно). Высота эпителия и глубина крипт прогрессирующе уменьшались ($p < 0,001$) параллельно нарастанию степени тяжести морфологических изменений. Сопоставляя результаты морфометрии у пациентов с диффузным воспалением слизистой оболочки толстой кишки при описторхозе (1 группа), выявлено статистически достоверное увеличение толщины слизистой ($p < 0,05$), чем у пациентов с аналогичным воспалением, но без описторхоза (2 группа) (таблица 3).

У пациентов с хроническим описторхозом (1 группа) по отношению к 2 группе отмечено достоверное увеличение количества эозинофилоцитов, лимфоцитов и нейтрофилоцитов ($p < 0,05$) при поверхностном колите, при диффузном воспалении - эозинофилоцитов и лимфоцитов ($p < 0,01$), плазматических клеток ($p < 0,05$), при атрофии слизистой толстой кишки у пациентов с описторхозом также преобладала эозинофильная инфильтра-

ция ($p < 0,05$). По-видимому, этим и определяется упорное течение хронического колита у пациентов с хроническим описторхозом (таблица 4).

Таблица 3

Микроморфометрические показатели состояния слизистой оболочки толстой кишки у обследованных больных, $M \pm m$ (мкм)

Тип воспаления	Группы больных	Толщина слизистой	Длина крипт	Ширина крипт	Просвет крипт	Высота эпителия
Здоровые (нормальная слизистая) (n=30)		395,2±15,1	325,6±7,2	86,7±8,5	33,2±1,4	37,8±2,1
Поверхностное	1 группа (n= 12) (1)	447,5±12,8 **	375,8±12,7 ***	92,8±6,4	32,9±1,9	35,1±1,2
	2 группа (n= 12)	418,7±11,0	361,2±12,4	90,3±8,1	31,2±2,1	36,1±1,5
Диффузное	1 группа (n= 24) (2)	468,0±12,6 • ***	372,3±10,3 ***	94,3±7,9	34,7±2,2	31,4±1,0 ***
	2 группа (n= 19)	423,2±13,5	355,8±11,3	94,0±9,3	35,2±2,6	33,8±1,8
Атрофия	1 группа (n= 20) (3)	334,5±16,2 ***	297,7±8,7 ***	71,7±6,3	39,6±2,1 **	23,8±1,3 ***
	2 группа (n= 9)	351,7±18,1	284,8±9,6	74,6±9,1	38,3±2,8	26,4±2,4
P_{1-2}		>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	<0,05
P_{1-3}		<0,001	<0,001	<0,01	<0,01	<0,001
P_{2-3}		<0,001	<0,001	<0,01	>0,05	<0,001

Достоверность различий с контролем ** - $P < 0,01$; *** - $P < 0,001$,

Достоверность различий с 2 группой - • $P < 0,05$

Таблица 4

Гистоколичественная характеристика слизистой оболочки толстой кишки
обследованных пациентов (M±m)

Объемная доля, %	Тип воспаления					
	Поверхностное		Диффузное		С атрофией слизистой	
	1 группа (n=12)	2 группа (n=12)	1 группа (n=24)	2 группа (n=19)	1 группа (n=20)	2 группа (n=9)
Желез	52,8±1,0	51,1±0,9	52,9±1,2	52,6±1,2	36,3±0,8	38,2±1,1
Бокал. кл.	35,0±1,1	32,4±1,0	37,0±1,2	36,4±1,0	21,3±1,0	22,5±1,4
Интерст.	47,2±0,8	45,4±0,8	47,1±0,6	46,9±0,7	63,7±1,2	61,1±1,5
Лимфоц.	17,2±0,4•	15,9±0,4	19,0±0,8••	15,6±0,7	15,7±0,8	13,9±0,9
Макроф.	2,7±0,5	2,3±0,4	2,9±0,6	2,2±0,2	2,1±0,2	1,9±0,3
Плазмоц.	7,8±0,7	7,1±0,5	11,2±1,0•	8,4±0,7	10,6±0,9	9,0±1,1
Эозиноф.	6,1±0,5•	4,7±0,3	6,0±0,2••	4,9±0,3	3,1±0,1•	2,6±0,1
Нейтроф.	7,9±1,2•	4,8±0,6	7,1±0,8	6,6±0,5	5,3±0,9	3,4±0,7

Достоверность различий с 2 группой • - P<0,05; •• - P<0,01

Установлена зависимость эозинофилии слизистой от степени инвазии описторхисами. Так, выявлено, что у пациентов с поверхностным и диффузным воспалением в слизистой толстой кишки при средней степени инвазии отмечено достоверное нарастание объемной доли эозинофилоцитов в слизистой (6,9±0,5%) по отношению к пациентам с низкой степенью инвазии паразитами (5,3±0,2%) (p<0,01).

У пациентов 1 группы отмечена прямая зависимость между длительностью заболевания описторхозом и характером органического поражения слизистой оболочки толстой кишки. Выявлено, что с увеличением срока заболевания описторхозом свыше 10 лет практически у всех обследованных (95,0%) наблюдались наиболее выраженные изменения слизистой -

атрофический колит, а при сроке инвазии до 3 лет явления атрофии слизистой толстой кишки не отмечались ни у кого из обследованных.

Таким образом, получена прямая связь гистологических изменений слизистой оболочки толстой кишки с интенсивностью инвазии и продолжительностью течения описторхоза, что может свидетельствовать о паразитарном характере поражения толстой кишки у больных 1 группы.

Органические изменения дистального отдела слизистой оболочки толстой кишки при гистологическом исследовании установлены у 100,0% больных хроническим описторхозом даже при отсутствии клиники поражения кишечника (1б подгруппа), что могло быть результатом латентного течения заболевания. При этом поверхностное воспаление наблюдалось у большинства (66,7%) обследованных и лишь в трети случаев (33,3%) выявлен атрофический проктосигмоидит. У больных при наличии симптомов поражения кишечника (1а подгруппа) в половине случаев (54,5%) наблюдались диффузные изменения слизистой оболочки дистального отдела толстой кишки, у трети - атрофия слизистой (36,4%).

Кроме того, установлена связь степени гистологических изменений слизистой толстой кишки с наличием нарушения микробиоценоза фекалий при хроническом описторхозе. Выявлено, что нарушение микрофлоры толстой кишки преобладало у 2/3 пациентов (65,0%) с атрофическими изменениями слизистой, причем у них были зарегистрированы наиболее выраженные нарушения микробного биоценоза фекалий (3-я и 4-я стадии), по сравнению с пациентами с наличием поверхностных изменений слизистой оболочки толстой кишки (16,6%) ($p < 0,01$).

При структурных изменениях слизистой оболочки толстой кишки отмечались и нарушения двигательной активности кишечника. Так, выявлено, что при увеличении степени выраженности воспалительного процесса в слизистой толстой кишки (атрофического характера) преимущественно

но (75,0%) наблюдалось снижение двигательной функции кишки - гипокинетический тип моторики.

Таким образом, при заболевании описторхозом слизистая оболочка дистального отдела толстой кишки в течение болезни претерпевает изменения - от поверхностных до атрофических, соответствующих хроническому колиту. Прогрессирующие изменения слизистой толстой кишки с нарушением двигательной функции толстой кишки на определенном этапе развития болезни начинают проявляться клинически. У пациентов с хроническим колитом при хроническом описторхозе клинико-функционально-морфологические изменения толстой кишки носят более выраженный характер и сопровождаются эозинофильной инфильтрацией слизистой при всех морфологических вариантах хронического колита, отличаясь от хронического колита без паразитоза.

Дегельминтизация была проведена всем пациентам 1 группы с использованием современных антигельминтных средств: бильтрицида (празиквантель, производство фирмы Bayer A G (Германия) в курсовой дозе 60 мг/кг массы тела, однократно), фитопрепарата (сухой экстракт коры осины (Россия) в курсовой дозе 0,3 г/кг массы тела в течение 5 дней), либо их комбинацией (бильтрицид с последующим приемом через сутки сухого экстракта коры осины). Большинство больных перенесли лечение без побочных явлений и лишь у единичных больных (10,0%), получавших бильтрицид, отмечалась головная боль, головокружение, которые купировались самостоятельно.

Оценка эффективности антигельминтной терапии проводилась через 6 месяцев после лечения на основании микроскопии желчи, копроовоскопии, серодиагностики. Гельминтологическое выздоровление наступило в 86,7% случаев (13 из 15 человек) при применении бильтрицида, в 80,0% (8 из 10 человек) - сухого экстракта коры осины и в 93,3% (14 из 15 человек) - сочетанной терапии. Анализ влияния дегельминтизации на изучаемые по-

казатели проводился только в случаях гельминтологического выздоровления - 35 пациентов: оценивалось клиническое и функционально-морфологическое состояние толстой кишки.

После эффективной дегельминтизации отмечалось значительное улучшение клинического состояния больных в 74,1% случаев (25 из 35 человек): частота болевого синдрома уменьшалась более, чем в 2,5 раза (28,6% и 74,3% соответственно; $p < 0,001$), диспепсического - более, чем в 3,5 раза (20,0% и 74,3% соответственно; $p < 0,001$) и астено-вегетативного синдрома - в 4 раза (20,0% и 80,0% соответственно; $p < 0,001$). В основном сохраняющиеся в динамике после эффективной дегельминтизации вышеописанные синдромы наблюдались у больных с длительным течением описторхоза (свыше 10 лет). Объективные признаки поражения кишечника сохранялись лишь у 14,3% больных (при длительности описторхоза свыше 10 лет).

Вышеуказанная динамика субъективных и объективных симптомов явно говорила о существенном положительном влиянии дегельминтизации на состояние толстой кишки. Анализ полученных данных после эффективной антигельминтной терапии не выявил различий в зависимости от применяемых антигельминтных препаратов.

Функциональное состояние толстой кишки оценивалось в динамике по данным ЭГЭГ и исследованию микробиоценоза фекалий. Так, после эффективной дегельминтизации (35 человек), по данным ЭГЭГ, отмечалась положительная динамика двигательной активности толстой кишки (у 42,9% больных - нормализовалась) и сократительной способности толстой кишки (у 34,3% пациентов нормализовалась, у 5,7% отмечалась тенденция перехода норморитма в тахиритм, а в 60,0% исходный ритм сохранялся и в динамике). Выяснено, что у пациентов с тахиритмом, регистрируемом как до, так и после дегельминтизации, значительное улучшение проявлялось в

виде достоверного снижения коэффициента ритмичности толстой кишки ($K=17,8\pm 2,64$ и $K=9,7\pm 1,15$ соответственно; $p<0,001$).

При исследовании микрофлоры кишечника у всех больных с гелминтологическим выздоровлением в 45,7% случаев отмечена нормализация состава кишечной микрофлоры, в 25,7% - выявлен переход более выраженных стадий нарушения микробиоценоза (3 и 4 стадии), в менее выраженные (1 и 2 стадии) и лишь в 28,6% изменения микробиоценоза оставались на прежнем уровне.

При гистоморфометрическом исследовании биоптатов слизистой оболочки дистальных отделов толстой кишки через 6 месяцев выявлена положительная динамика более, чем у половины больных (57,1%): из них у трети больных (34,3%) с поверхностным и диффузным воспалением произошла нормализация структурных изменений слизистой толстой кишки, у остальных - переход более выраженного воспаления в менее выраженное. У 42,9% больных характер слизистой оставался прежним (преимущественно больные с атрофией слизистой толстой кишки и с длительностью инвазии свыше 10 лет). После эффективной дегельминтизации отмечено не только достоверное уменьшение лимфоплазмочитарной инфильтрации ($p<0,05$), но и значительное уменьшение ($p<0,001$) эозинофильной инфильтрации слизистой оболочки толстой кишки (таблица 5).

Следует отметить, что у пациентов с неэффективной дегельминтизацией (5 из 40 пациентов - 12,5%) через 6 месяцев положительной динамики в клинической картине поражения толстой кишки и функционально-морфологическом ее состоянии не отмечалось. Так, у данных больных сохранялись боли внизу живота, диспепсические явления (вздутие, урчание в животе, нарушение стула) и астеновегетативный симптомокомплекс (слабость, головокружение). Нормализация микрофлоры толстой кишки наблюдалась лишь у 1 пациента с изначально выявленной 1 стадией нарушения микробиоценоза кишечника (20,0%). Положительной динамики через

6 месяцев при гистоморфометрии слизистой оболочки толстой кишки у пациентов с неэффективной противопаразитарной терапией не отмечено.

Таблица 5

Гистоколичественная характеристика слизистой оболочки толстой кишки до и после дегельминтизации ($M \pm m$)

Объемная доля, %	До лечения (n=35)	После лечения (n=35)	P
поверхностное воспаление			
лимфоциты	17,4±0,3	12,8±0,5	<0,001
макрофаги	2,4±0,3	2,1±0,1	>0,05
плазматические клетки	8,2±0,5	5,9±0,3	<0,001
эозинофилоциты	6,0±0,5	3,1±0,2	<0,001
нейтрофилоциты	8,2±0,8	4,2±0,2	<0,001
диффузное воспаление без явлений атрофии			
лимфоциты	19,3±0,6	16,1±0,4	<0,001
макрофаги	2,9±0,4	2,3±0,2	>0,05
плазматические клетки	11,8±0,9	9,5±0,6	<0,05
эозинофилоциты	5,9± 0,2	4,4±0,1	<0,001
нейтрофилоциты	7,4±0,6	6,0±0,3	<0,05
диффузное воспаление с выраженной атрофией			
лимфоциты	15,1±0,5	13,7±0,5	<0,05
макрофаги	2,0±0,2	2,4±0,1	>0,05
плазматические клетки	9,9±0,7	8,4±0,6	>0,05
эозинофилоциты	3,1±0,1	2,6±0,1	<0,05
нейтрофилоциты	5,5±0,8	5,2±0,3	>0,05

Таким образом, эффективная дегельминтизация привела к выраженному не только клиническому улучшению, но и положительной динамике

функциональных и морфологических изменений слизистой оболочки толстой кишки. Все это может подтверждать паразитарный характер заболевания толстой кишки при хроническом описторхозе.

Представленные в работе данные позволяют сделать вывод, что только комплексный подход к диагностике состояния толстой кишки с использованием доступных информативных методов исследования в сочетании с гистоморфометрией слизистой оболочки толстой кишки позволил достоверно судить о характере ее поражения при описторхозе.

Таким образом, отмеченные изменения функционального и морфологического состояния толстой кишки при хроническом описторхозе соответствовали хроническому неязвенному колиту. Учитывая зависимость нарушений двигательной активности толстой кишки, а также изменений слизистой оболочки толстой кишки от интенсивности и длительности описторхозной инвазии, вероятность развития паразитарного колита при хроническом описторхозе очевидна. Это подтверждает отмеченная выраженная эозинофильная инфильтрация слизистой оболочки толстой кишки при всех морфологических вариантах хронического колита у больных описторхозом. Достоверная положительная динамика функционально-морфологических изменений толстой кишки при описторхозе под влиянием эффективной дегельминтизации также позволяет высказать суждение о наличии связи описторхоза с изменениями толстой кишки при этом паразитозе и необходимость дегельминтизации.

ВЫВОДЫ

1. При описторхозе развивается поражение толстой кишки по типу хронического неязвенного колита, прогрессирующее в зависимости от длительности и интенсивности инвазии описторхисами.

2. Двигательная активность толстой кишки у больных хроническим описторхозом, по данным периферической компьютерной электрогастроэнтерографии, была повышенной у 28,9% больных (гиперкинетический

тип), нормальной (нормокинетический тип) - у 37,8%, а сниженная (гипокинетический тип) - наблюдалась у 33,3% пациентов, причем у большинства которых с длительностью описторхозной инвазии свыше 10 лет и с более выраженной степенью интенсивности инвазии.

3. При описторхозе отмечается нарушение микробиоценоза кишечника у большинства больных (76,8%), причем у 46,4% пациентов это нарушение носит тяжелый характер (3-я и 4-я стадии).

4. При хроническом описторхозе морфологически преобладали катаральные изменения слизистой оболочки толстой кишки (64,3%) и только у трети - атрофические, преимущественно с длительностью описторхозной инвазии свыше 10 лет.

5. При всех формах хронического неязвенного колита при описторхозе отмечалась выраженная эозинофильная инфильтрация слизистой оболочки толстой кишки, явления которой значительно уменьшались после эффективной дегельминтизации.

6. В результате эффективной дегельминтизации как монотерапией (бильтрицидом либо сухим экстрактом коры осины), так и сочетанной терапией (бильтрицид с последующим приемом сухого экстракта коры осины) получено отчетливое улучшение клинического и функционально-морфологического состояния толстой кишки у большинства больных.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В эндемичных по описторхозу регионах необходимо тщательное обследование больных, включающее и изучение состояния толстой кишки.

2. С целью раннего выявления заболевания толстой кишки у больных хроническим описторхозом необходимо проводить комплексное обследование с определением двигательной активности толстой кишки, состава кишечной микрофлоры и состояния слизистой оболочки толстой кишки.

3. В случаях выявления описторхозной инвазии рекомендовано проведение дегельминтизации с помощью современной антигельминтной терапии: бильтрицидом (празиквантель, производства фирмы Bayer A G, Германия) в курсовой дозе - 60 мг/кг массы тела в три приема после еды с интервалом в 4 часа в течение одной ночи или фитопрепаратом (сухой экстракт коры осины, Россия) в курсовой дозе - 0,3 г/кг массы тела в три приема до еды по 0,02 г/кг массы тела в течение 5 дней, либо сочетанной терапией (бильтрицид в полной дозе 60 мг/кг массы тела в три приема после еды с интервалом в 4 часа в течение одной ночи с последующим приемом через сутки сухого экстракта коры осины в курсовой дозе - 0,3 г/кг массы тела в три приема до еды по 0,02 г/кг массы тела в течение 5 дней). Способ сочетанной терапии дает наряду с антигельминтным эффектом и желчегонный эффект. Наиболее выраженный положительный эффект от эффективной дегельминтизации следует ожидать при малых сроках заболевания описторхозом.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ

1. Клиника и диагностика острого и хронического описторхоза по материалам гастроэнтерологического отделения ОКБ г. Кемерово //Сборник научных трудов "Медико-биологические проблемы". - Кемерово, 1997. - С. 74-75. (соавторы Рубис И.Р., Начева Л.В.)

2. Поражение печени при остром и хроническом описторхозе //Материалы всероссийской конференции-семинара с международным участием "Проблемы медицины и биологии". - Кемерово, 1998. - С. 89.

3. Поражение поджелудочной железы при хроническом описторхозе //Сборник научных трудов по материалам Всероссийской конференции-семинару "Проблемы медицины и биологии", посвященной 275-летию Российской Академии Наук. - Кемерово, 1999. - С. 125.

4. Поражение желудка и двенадцатиперстной кишки при остром и хроническом описторхозе //Сибирский журнал гастроэнтерологии и гепатологии. - 1999. - №9. - С. 134.

5. Синдром дисбактериоза у больных хроническим описторхозом //Сборник научных трудов "Проблемы медицины и биологии". - Кемерово, 2000. - С. 86-87. (соавторы Рубис И.Р., Начева Л.В.)

6. Состояние сердечно-сосудистой системы у больных хроническим описторхозом с поражением кишечника //Сборник тезисов 4-й ежегодной научной сессии Кемеровского кардиологического центра СО РАМН. - Кемерово, 2000. - С. 12. (соавторы Рубис И.Р., Начева Л.В., Орлов Г.Н.)

7. Патология толстой кишки при хроническом описторхозе //Сибирский журнал гастроэнтерологии и гепатологии. - 2000. - №11. - С. 188. (соавторы Ильина Г.Н., Рубис И.Р., Начева Л.В.)

8. К вопросу о поражении проктосигмоидального отдела толстой кишки при хроническом описторхозе //Сибирский журнал гастроэнтерологии и гепатологии. - 2001. - №12. - С. 37-39. (соавторы Белобородова Э.И., Рубис И.Р., Дик Е.В., Ильина Г.Н.)

9. Клинико-функционально-морфологическое состояние толстой кишки у больных хроническим описторхозом //Ежегодный сборник научно-практических работ. - Кемерово, 2002. - С. 72-75. (соавторы Белобородова Э.И., Рубис И.Р., Ильина Г.Н.)

10. Острый и хронический описторхоз (этиология, патогенез, эпидемиология, клиника, диагностика, лечение и профилактика) //Методические рекомендации для интернов, клинических ординаторов, врачей-терапевтов и гастроэнтерологов. - Кемерово, 2002. - 36 с. (соавтор Рубис И.Р.)

11. Состояние микробиоценоза толстой кишки у больных с колитическим синдромом при хроническом описторхозе //Сибирский журнал гастроэнтерологии и гепатологии. - 2003. - №16. - С. 51-53. (соавторы Белобородова Э.И., Рубис И.Р., Дик Е.В., Ильина Г.Н.)

12. Комплексная оценка моторно-эвакуаторной функции толстой кишки у больных с колитическим синдромом при хроническом описторхозе // X Российско-Японский международный медицинский симпозиум, Якутск, 22-25 августа 2003. - С. 236-237. (соавторы Белобородова Э.И., Рубис И.Р., Ильина Г.Н.)

13. Оценка моторики толстой кишки у больных с поражением кишечника при хроническом описторхозе методом периферической электрогастроэнтерографии // Санкт-Петербургская Медицинская Ассамблея -2003 "Врач-Провизор-Пациент", Сборник научных работ, С.-Пб., 2003. - С. 95. (соавторы Белобородова Э.И., Рубис И.Р., Плотникова Е.Ю.)

14. Электрогастроэнтерография - новый метод диагностики моторики толстой кишки при хроническом описторхозе // Ресурсы берегающей технологии при оказании специализированной медицинской помощи: Сборник научных работ, посвященный 60-летию Областной клинической больницы г. Кемерово. - Новосибирск, 2003. - С. 102-106. (соавторы Белобородова Э.И., Рубис И.Р., Ильина Г.Н.)

15. Современные подходы к оценке состояния слизистой оболочки толстой кишки у пациентов, страдающих хроническим описторхозом при помощи гистоморфометрии // Ресурсы берегающей технологии при оказании специализированной медицинской помощи: Сборник научных работ, посвященный 60-летию Областной клинической больницы г. Кемерово. - Новосибирск, 2003. - С. 107-112. (соавторы Белобородова Э.И., Рубис И.Р., Чернобай Г.Н., Ильина Г.Н.)