

на правах рукописи

Харахулах Марина Ивановна

КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ЖЕЛУДКА
У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ В СОЧЕТАНИИ
С ХРОНИЧЕСКИМ ОПИСТОРХОЗОМ

14.00.05 – внутренние болезни

Автореферат диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель: доктор
медицинских наук,
М.И. Калюжина

Томск 2004

Работа выполнена в ГОУ ВПО Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России, в ГУ НИИ региональной патологии и патоморфологии СО РАМН.

Научный руководитель:

доктор медицинских наук Калюжина Мария Ивановна

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор Тепляков Александр Трофимович

доктор медицинских наук Бородулина Елена Валентиновна

Ведущая организация – ГОУ ВПО Новосибирская государственная медицинская академия Минздрава России

Защита состоится «_____» _____ 2004г., в «_____» час.

на заседании диссертационного совета Д 208.096.02 при Сибирском государственном медицинском университете по адресу: г. Томск, Московский тракт, 2

С диссертацией можно ознакомиться в научно-медицинской библиотеке Сибирского государственного медицинского университета (636050, г. Томск, пр. Ленина, 107).

Автореферат разослан «_____» _____ 2004г.

Учёный секретарь
диссертационного совета

Тюкалова Л.И.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Сахарный диабет широко распространённое заболевание и каждые 15 лет число больных сахарным диабетом в мире удваивается. [Дедов И.И., Фадеев В.В., 1988, Балаболкин М.И., 2003]. Подобная ситуация стала причиной того, что Всемирная организация здравоохранения впервые использовала термин «эпидемия» применительно к хроническому дегенеративному заболеванию.

По данным ВОЗ, во всех странах мира насчитывается более 175 млн больных сахарным диабетом (СД).

В соответствии с официальной статистикой, СД в нашей стране в настоящее время страдают более 2 млн человек, причём ежегодно регистрируется до 200 тыс новых случаев этого заболевания.

Распространённость СД в России составляет 3%.

Большая социальная значимость СД состоит в том, что он приводит к ранней инвалидизации и летальности, обусловленных наличием поздних осложнений диабета.

Весомое место среди органических поражений при СД занимают изменения пищеварительной системы. Особенностью поражения желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), в том числе и желудка, при СД является скудность клинических проявлений при наличии функциональных и морфологических изменений. [Ефимов А. С. с соавт., 1985; Лигере Р. Я., 1988, Геллер Л. И., 1982.; Арутюнян В. М., 1982.; Kassandra P., 1958.; Yoff Y. S., 1984.]

Диабетическое поражение органов пищеварения объясняют наличием висцеральной нейропатии, диабетической микроангиопатии [Vinnir E. et al., 1962; Cammiller K., 1984; Fedorak R N, et al., 1985.], нарушением превертебральных симпатических ганглиев [Duchen L. W. et al., 1980; Ward M., 1986.], колебанием уровня глюкозы и электролитов крови, вторичными инфекциями, а также нарушением секреции инсулина и глюкагона [Yang R., et al., 1984.]

Состояние органов пищеварения должно страдать в значительно большей степени при сочетании СД с хроническим описторхозом (ХО), часто встречающимся в северно-восточном регионе страны, где инвазированность описторхозом населения достигает 76-100 %. На поражение желудка при ХО указывали [Бычкова Л. С., 1983.; Зверева Л.И., 1989; Колосовская Т. А., 1993; Калюжина М. И., 2000 и др.]

Однако остаются малоизученными и недостаточно освещёнными в литературе вопросы функционального и морфологического состояния желудка при данной микст-патологии, несомненно, оказывающие значительное влияние на особенности течения СД, эффективность антидиабетической терапии, трудоспособность и качество жизни больных. Не разработана тактика ведения пациентов СД на фоне резидуального периода ХО.

Цель работы

Дать функционально-морфологическую характеристику состояния желудка у больных сахарным диабетом в сочетании с хроническим описторхозом и оценить эффективность дегельминтизации.

Задачи исследования

1. Оценить секреторную, инкреторную и моторную функции желудка при сахарном диабете в сочетании с хроническим описторхозом и в его резидуальном периоде в зависимости от давности, типа и тяжести сахарного диабета, а также от давности и интенсивности инвазии.
2. Изучить эндоскопическую картину и морфологическое состояние желудка у больных с микст-патологией.
3. Определить частоту выявления *Helicobacter pylori* в слизистой оболочке желудка до, и в отдалённые сроки после дегельминтизации.
4. Изучить состав и антирадикальную активность надэпителиального слизистого слоя желудка.

5. Установить роль *Helicobacter pylori*, дуоденогастрального рефлюкса, а также нарушений состава и антирадикальной активности надэпителиального слизистого слоя желудка в формировании гастритических изменений у больных с сочетанной патологией.

6. Оценить функциональное состояние желудка у больных сахарным диабетом на фоне резидуального периода хронического описторхоза и разработать способы коррекции выявленных нарушений.

Научная новизна

Нами впервые изучены и представлены клиника и функционально-морфологическое состояние желудка у больных сахарным диабетом в сочетании с хроническим описторхозом во взаимосвязи с основными параметрами диабета (тип, тяжесть, длительность) и хронического описторхоза (длительность). Впервые установлена патогенетическая роль дуоденогастрального рефлюкса, *Helicobacter pylori* и нарушений в составе надэпителиального слизистого слоя желудка и изменений его антирадикальной активности в формировании гастритического процесса при микст-патологии.

Впервые изучено влияние дегельминтизации билтрицидом и попутрилом на функциональное состояние желудка у больных сахарным диабетом на фоне хронического описторхоза, показано положительное влияние дегельминтизации на функциональное состояние желудка, при длительности диабета не более 5 лет. Установлена отрицательная динамика морфо-функционального состояния желудка у больных с микст-патологией в течение 5 лет, в отличие от гельминтологически излеченной группы пациентов.

Впервые изучено и доказано положительное влияние сочетанной терапии энкадом и электродрегингом с раствором никотиновой кислоты на моторную и секреторную функции желудка у больных сахарным диабетом на фоне резидуального периода хронического описторхоза.

Практическая значимость

В результате проведённых исследований выявлены нарушения моторной, секреторной и инкреторной функций желудка, а также структурные изменения слизистой оболочки желудка, зависящие от давности сахарного диабета и хронического описторхоза, а также тяжести течения сахарного диабета.

Доказана целесообразность дегельминтизации даже при длительном течении сахарного диабета и хронического описторхоза, снижающая дальнейшее прогрессирование патологического процесса в желудке.

Результаты проведённого исследования расширят представление о характере поражений желудка у больных сахарным диабетом на фоне хронического описторхоза, позволят правильно оценить состояние больного при сочетанной патологии, осуществлять контроль за лечебными мероприятиями, направленными на нормализацию углеводного обмена и выявленных нарушений со стороны желудка.

Внедрение в клиническую практику

Методы исследования функционально-морфологического состояния желудка у больных СД в сочетании с ХО, лечение больных билтрицидом, попутрилом и энкадом в сочетании с электродрегингом с раствором никотиновой кислоты внедрены в практику работы эндокринологического отделения, отделения дневного стационара областной клинической больницы г. Томска.

Результаты исследования используются в учебном процессе на кафедре терапии факультета повышения квалификации и последипломной подготовки специалистов Сибирского государственного медицинского университета.

Основные положения, выносимые на защиту диссертации

1. Изменения структуры слизистой оболочки желудка у больных сахарным диабетом на фоне хронического описторхоза, сопровождающиеся

нарушениями функционального состояния желудка сохраняются и в резидуальном периоде хронического описторхоза.

2. Независимыми факторами влияющими на структурно-функциональные изменения желудка у больных с микст-патологией являются длительность и тяжесть сахарного диабета и длительность описторхозной инвазии.

3. Применение сочетанной терапии энкадом и электродрегингом с раствором никотиновой кислоты способствуют улучшению моторной и секреторной функций желудка и клиническому течению сахарного диабета на фоне резидуального периода хронического описторхоза.

Апробация работы

Основные положения работы доложены и обсуждены на междугородных и региональных научно-практических конференциях «Актуальные вопросы гастрологии» (г. Томск, 1994, 1995, 1998, 2002), на IV и XII научно-практических конференциях областной клинической больницы г. Томска (г. Томск, 1994; 2002), на заседаниях областного общества гастроэнтерологов, терапевтов г. Томска (1997, 2001), на заседании экспертной комиссии по внутренним болезням Сибирского государственного медицинского университета (2004 г.).

Структура и объём диссертации

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, 3 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, библиографического указателя литературы, который включает 185 отечественных и 74 иностранных источников. Диссертация изложена на 139 страницах машинописного текста, иллюстрирована 22 таблицами и 8 рисунками.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 9 печатных работ, в том числе 1 в центральной печати, которые полностью отражают изложенные результаты, положения и выводы, оформлена заявка на изобретение (приоритетная справка 2004 105 302/174 (005546) от 24.02.2004).

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Исследования проводились на кафедре терапии факультета повышения квалификации и последипломной подготовки специалистов (заведующая - профессор Э.И.Белобородова) Сибирского государственного медицинского университета (ректор - член-корр. РАМН, профессор В.В.Новицкий), на базе эндокринологического и гастроэнтерологического отделений областной клинической больницы (главный врач - заслуженный врач РФ Б.Т.Серых), НИИ региональной патологии и патоморфологии СО РАМН (директор – заслуженный деятель науки РФ, профессор Л. М. Непомнящих).

Клиническая характеристика

В настоящей работе нами изучено клинико-функциональное состояние желудка у 110 больного СД в сочетании с ХО, из них с 1 типом 75, со 2 типом 35 человек (1 гр), 40 больных СД без ХО, в том числе 1 типом 25, со 2 типом 15 человек (2 гр) и 30 больных ХО (3 гр). По тяжести течения СД, а также по наличию микрососудистых осложнений диабета больные 1 и 2 групп практически не различались. Для суждения о нормальных параметрах изучаемых показателей исследовано 30 здоровых лиц (контрольная группа). Выделенные нами группы сопоставимы по полу и по возрасту (от 16 до 45 лет).

Большинство пациентов СД находились в стадии субкомпенсации. Индекс массы тела у больных 1 типом СД, как в основной, так и в группе сравнения, достоверно не отличался от группы здоровых лиц, а у больных 2

типом СД как в 1, так и во 2 группе достоверно превышал значение данного показателя у здоровых лиц.

Лабильное течение СД чаще встречалось у больных 1 типом СД 1 группы, чем 2 группы (30,7% и 12,0%). Стабильное течение СД отмечалось у больных 2 типом СД как 1, так и 2 группы (100%).

Более 75% больных СД имели поздние осложнения СД. В 1 группе больных достоверно чаще, чем во 2 группе, встречались такие поздние осложнения СД как нефропатия: у 76(69,1%) против 17(42,5%), сенсорная нейропатия у 98(89,1%) и у 29(72,5%) больных, препролиферативная ретинопатия у 41(37,2%) и у 6(15,0%) больных. Артериальная гипертония чаще выявлялась у больных 2 типом СД. У больных 1 группы чаще встречалось тяжёлое течение СД по сравнению с больными 2 группы (39,0% и 17,5%), причём в 1 группе тяжелое течение выявлялось при меньшей длительности заболевания.

У больных с сочетанной патологией получены достоверно более высокий уровень гликемии и доза экзогенного инсулина, а также таблетированных сахароснижающих препаратов, необходимых для компенсации диабета при любой его длительности и течении.

Помимо характерных клинических проявлений сахарного диабета, у большинства больных с сочетанной патологией наблюдался болевой синдром, преимущественно в правом подреберье (54,5%), и диспепсический симптомокомплекс (тошнота, чувство горечи во рту) (61,8%). В группе же сравнения эти синдромы отмечались в 4 раза реже, в основном при длительности диабета свыше 5 лет. Астеновегетативный синдром выявлялся у 96,4% больных в 1 группе и у 85,0% во 2 группе ($p < 0,01$). При объективном обследовании небольшое увеличение печени, положительные пузырьные симптомы (Ортнера, Кера) в группе с сочетанной патологией встречались у большинства больных. Более 50% больных 1 группы имели признаки поражения кишечника в виде нарушения его опорожнения, вздутия живота, непереносимости молока, болей в околопупочной области и по ходу толстой

кишки, что в 2 раза чаще, чем во 2 группе больных. С наличием болевого, диспепсического синдромов, увеличения печени, положительных пузырных симптомов и признаков поражения кишечника, говорящих о патологии органов пищеварения, мы связывали склонность больных с сочетанной патологией к гипогликемическим состояниям, лабильному течению диабета (20,9%).

Методы исследования

Обследование больных было комплексным, предусматривающим клинические, лабораторные и современные инструментальные методы исследования. Для уточнения состояния углеводного обмена всем больным проводилось исследование гликемического и глюкозурического профиля, гликированного гемоглобина. Для установления наличия поражения почек и уточнения стадии нефропатии всем больным проводился общий анализ мочи, анализ мочи по Нечипоренко, проба Реберга, определение суточной протеинурии и микроальбуминурии, а также биохимическое исследование крови: определение общего белка, мочевины, креатинина, липидного спектра. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости, электрокардиография и осмотры неврологом и офтальмологом проведены всем больным.

Фракционное исследование желудочной секреции в обе фазы пищеварения проводилось с применением субмаксимальной стимуляции гистамином.

Пепсинообразующая функция желудка исследовалась по методу В.Н. Туголукова (1965).

У части больных была изучена кислотообразующая функция желудка методом внутрижелудочковой рН-метрии с помощью прибора «Гастроскан-5М».

Моторная функция желудка изучалась методом электрогастрографии (ЭГГ) при помощи электрогастрографа ЭГС-4М (Собакин М.А., Мухина А.П., 1961).

Для суждения об инкреторной функции желудка исследовали уровень гастрина в сыворотке крови радиоиммунологическим методом с использованием стандартных наборов фирмы «Cea-Yre-Sorin» (Франция) натощак и после пищевой физиологической нагрузки. ЭГДС проводилась с помощью эндоскопа фирмы “Olympus”, (Япония) по общепринятой методике.

Для оценки морфологического состояния слизистой оболочки желудка и определения формы гастрита проводилась прицельная биопсия из фундального и антрального отделов желудка (Аурин Л.И., 1975).

У ряда больных изучена электронно–микроскопическая картина слизистой оболочки желудка для уточнения роли микроструктурных повреждений на характер клинического течения болезни и функциональное состояние желудка.

При гистологическом описании патологических изменений СОЖ использовались критерии международной классификации ХГ, принятой в г. Сиднее (1990) и модифицированной в 1996 г. Для определения НР использовались гистологический и уреазный тесты.

Степень колонизации оценивали по методике Л.И.Аруина, 1990 г.

Проводился биохимический анализ гликопротеинов НЭССЖ с определением концентрации моносахаров с предварительным ступенчатым гидролизом. Определяли концентрацию гексозаминов по G. Blix (1948), силиаловой кислоты по L. Warren (1959). АРА нативной слизи желудка определяли с помощью модифицированного хемилюминисцентного метода Е.А. Лисси (1992).

ДГР определялся модифицированным радионуклидным методом, суть которого заключается в параллельном изучении радиоактивности желудочного сока и проведении динамической гепатобилисцинтиграфии (ДГБСГ) (Павленко О.А., 1988). Этот метод позволяет определить величину и продолжительность ДГР. О степени ДГР судили по количеству радиофармпрепарата, попадающего в желудок при регургитации дуоденального содержимого.

Наличие описторхозной инвазии устанавливалось путем микроскопии дуоденального содержимого, копроовоскопии, а также используя серологические методы. Интенсивность инвазии оценивали химико-седиментационным методом. При этом у большинства пациентов имелась слабая интенсивность инвазии.

Математическую обработку результатов проводили с использованием критериев Стьюдента, Ньюмена-Кейлса, Вилконсона, χ^2 , критерия Z, расчетом коэффициентов корреляции Пирсона, Спирмена с помощью пакетов статистических программ (STATISTICA for Windows 5.0 StatSoft, Ink., 1995; БИОСТАТИСТИКА 4.03, 1998).

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование секреторной функции желудка показало, что наиболее выраженное снижение кислотной продукции отмечалось в базальную фазу секреции у больных с сочетанной патологией (64,5%) по сравнению с больными СД (42,5%) и с больными ХО (26,7%), ($p < 0,01$). (Табл. 1).

Пепсинообразующая функция желудка была снижена у 60,9% больных 1 группы в базальную и у 70,9% больных в стимулированную фазу секреции. Такая же тенденция к снижению пепсинообразующей функции желудка отмечалась у больных 2 и 3 групп, только в значительно меньшей степени выраженности: в базальную фазу – у 42,5% и у 33,3%, соответственно ($p < 0,01$) и в стимулированную - у 32,5% и у 36,7% больных ($p < 0,01$).

По данным рН-метрии в 1 группе количество пациентов с гипо и анацидным состоянием составило 93,6%, а во 2 группе у 53,3% обследованных ($p < 0,05$).

Снижение секреторной и ферментативной функций желудка зависело, как от длительности СД, так и от длительности описторхозной инвазии (Табл. 1). При наличии СД и ХО более 10 лет отмечено снижение кислотной продукции и выработки пепсина в обе фазы желудочной секреции в 100% случаев.

При анализе характера и величины биоэлектрической активности желудка, соответствующей его моторной деятельности, было выявлено, что у больных СД, особенно при сочетании с ХО, отмечалось выраженное снижение моторной функции желудка более, чем в 2/3 случаев (78,1%), у больных СД более, чем в половине случаев (60,3%) и у больных ХО – в трети случаев (35,8%) (Табл. 2).

Таблица 1

Средние показатели желудочной секреции в исследуемых группах ($M \pm m$)

Группы больных	Фазы желудочной секреции					
	Базальная			Стимулированная		
	Объем (мл)	Дебит соляной кислоты (ммоль/час)	Дебит пепсина (г/час)	Объем (мл)	Дебит соляной кислоты (ммоль/час)	Дебит пепсина (г/час)
1 группа (n=110)	66,76±3,07	1,45±0,15	1,35±0,14	84,53±4,46	4,59±0,18	2,93±0,25
1 – а (n=52)	79,35±4,29	2,38±0,41	2,08±0,37	97,56±5,12	5,89±0,61	4,92±0,57
1 – б (n=30)	76,22±3,78	1,32±0,35 ##	1,29±0,16 ##	84,32±4,68 ##	4,72±0,58 ##	2,71±0,39 ##
1 – с (n=28)	61±3,02 ##	0,91±0,08 ##	0,87±0,11 #	73,18±4,17 ##	2,86±0,36 ##	1,65±0,15 ##
2 группа (n=40)	75,19±3,86	1,98±0,15 *	1,89±0,13 *	95,48±4,12	5,21±0,12 *^^	4,67±0,27 **
2 – а (n=15)	82,43±4,58	2,45±0,31	2,12±0,21	104,62±5,27	6,84±0,65	5,71±0,56
2 – б (n=13)	77,25±4,02	1,97±0,28 #	1,95±0,28	96,29±4,83	5,83±0,59 #	4,95±0,51 #
2 – с (n=12)	66,58±3,81 #	1,63±0,12 #	1,38±0,27 #	87,53±4,15 #	3,18±0,47 ##	2,83±0,34 ##
3 группа (n=30)	83,46±5,12 *	2,45±0,16 * ^	2,31±0,14 * ^	105,62±4,86 *	6,86±0,59 * *	5,68±0,39 ** ^

Примечание: * - достоверность различий с 1 группой (* - $p < 0,05$; ** $p < 0,001$); ^ - достоверность различий со 2 группой (^ - $p < 0,05$); # - достоверность различий с подгруппой а (длительностью СД менее 5 лет) (# - $p < 0,05$; ## - $p < 0,001$); 1а и 2а – длительность СД до 5 лет; 1б и 2б – длительность СД от 5 до 10 лет; 1с и 2с – длительность СД более 10 лет.

Показатели электрогастрограмм у обследованных больных ($M \pm m$)

Группы больных	N	Показатели электрогастрограмм (ЭГГ)	
		Число сокращений (в мин.)	Амплитуда сокращений (мВ)
1 группа	50	1,39±0,07	0,18±0,01
2 группа	30	1,95±0,08 *	0,24±0,02 *
3 группа	28	2,44±0,09 *^	0,33±0,02 *^
Здоровые лица	15	2,54±0,12 *^	0,42±0,04 *^#

Примечание: * - достоверность различий при сравнении с 1 группой, (* - $p < 0,05$); ^- достоверность различий при сравнении со 2 группой, (^ - $p < 0,05$); #- достоверность различий при сравнении с 3 группой, (# - $p < 0,05$).

Моторная активность желудка зависела как от длительности СД, так и описторхозной инвазии.

Эндоскопическое исследование верхних отделов ЖКТ выявило признаки ГЭРБ I и II степени у 2/3 больных СД в сочетании с ХО, что в 2 раза чаще, чем в группе больных СД без ХО. Это связано не только с нарушением пищевода клиренса, выраженной ксеростомией и гипокинезией нижнего эзофагеального сфинктера на фоне вагусной нейропатии, характерных для больных СД, но и отрицательным влиянием описторхозной инвазии на функцию пищевода, что подтверждается наличием ГЭРБ у большей половины больных ХО.

Эндоскопические признаки гастрита встречались у 2/3 больных с сочетанной патологией (1 группа) и ХО (3 группа), а у больных с СД (2 группа) – в 1/3 случаев, в том числе такие признаки, как эритема, отёк, гиперплазия складок желудка – у 67,2% больных 1, у 32,5% -2 и у 50,0% - 3 группы больных. Эрозивно-геморрагические изменения СОЖ с преимущественным поражением антрального отдела желудка в 3 раза чаще встречались у больных 1 группы по

сравнению с больными 2 группы и в 2,5 раза чаще, чем у больных 3 группы. Это, по-видимому, связано с ДГР, который был выявлен в 2,5 раза чаще у больных СД в сочетании с ХО, чем у больных СД без ХО.

Как видно из представленных в таблице 3 данных, уровень базального гастрин оказался сниженным у большинства пациентов 1-й и 2-й группы (78% и 75% соответственно), нормальным у 20% и 22%, повышенным – лишь у отдельных пациентов.

Стимулированный уровень гастрин был снижен у 74% пациентов 1-й группы и у 72% во 2-й группе, при этом прирост гастрин после пищевой нагрузки не превышал 37%, тогда как в группе больных ХО составил 55%, а у здоровых лиц – 59%.

Выявлена прямая корреляционная связь базальной кислотной продукции и базального уровня гастрин ($r=0,621$; $p<0,01$), и между стимулированной кислотной продукцией и стимулированным уровнем гастрин ($r=0,697$; $p<0,01$).

Таблица 3

Базальная и стимулированная концентрация гастрин в сыворотке крови обследованных больных

Группы обследованных	Концентрация гастрин (пг/мл)		% прироста стимулированной концентрации гастрин по отношению к базальному уровню
	базальная	стимулированная	
1 группа (n=32)	40,21±1,92*	53,46±3,28*	36,4%
2 группа (n=25)	48,81±2,24*^	58,74±4,01*	34,6%
3 группа (n=22)	53,28±3,19*^	88,13±6,21^#	54,5%
Здоровые (n=14)	65,25±3,79	103,28±7,64	59,1%

Примечание: * - достоверность различий с группой здоровых лиц ($p<0,05$); ^- достоверность различий с 1 группой($p<0,05$); #- достоверность различий со 2 группой($p<0,05$).

При изучении функционального состояния НЭССЖ у больных СД в сочетании с ХО выявлено, что физико-химические свойства слизи у больных резко отличаются от таковых у здоровых. Секреция “незрелых” гликопротеинов и их быстрый распад подтверждается тем, что сумма деградированных моносахаров у больных СД в сочетании с ХО в 6 раз выше, чем у здоровых лиц.

Получена обратная корреляционная зависимость частоты и выраженности эрозивно-геморрагических изменений слизистой оболочки желудка от концентрации полимеризованных гликопротеинов в общем нуле гликопротеинов слизи желудка у больных СД в сочетании с ХО ($r = -0,388$; $p < 0,05$).

Рис.1. Процентное соотношение моносахаров в гликопротеинах слизи желудка у больных сахарным диабетом и описторхозом

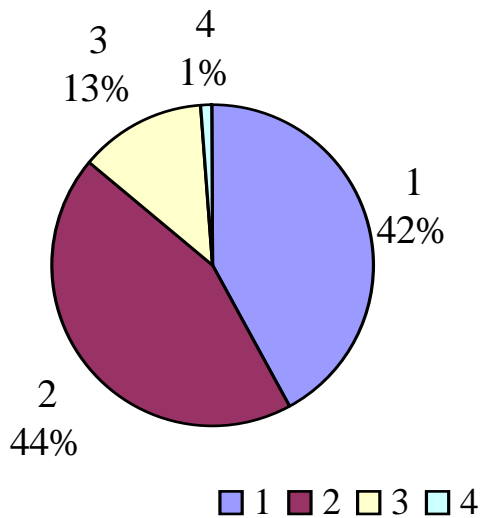
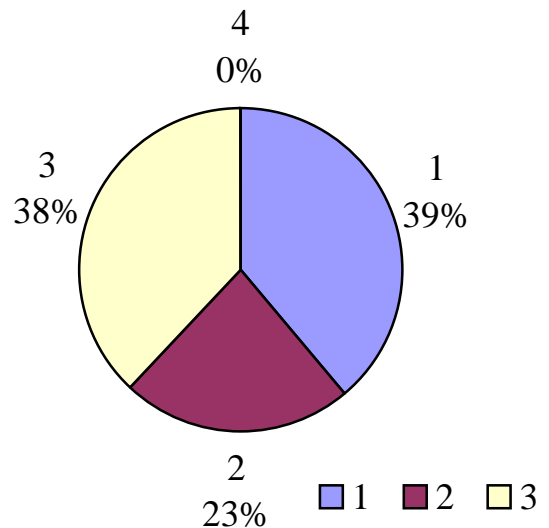


Рис.2. Процентное соотношение моносахаров в гликопротеинах слизи желудка у здоровых людей



1- гексозамины;

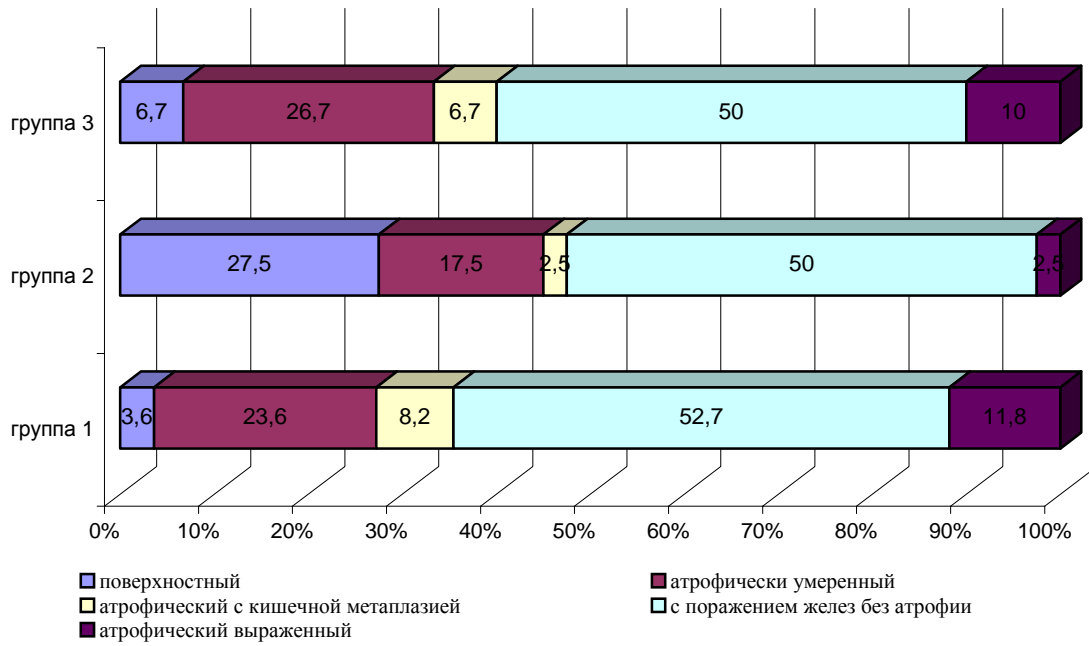
3 - фруктоза

2 – галактоза;

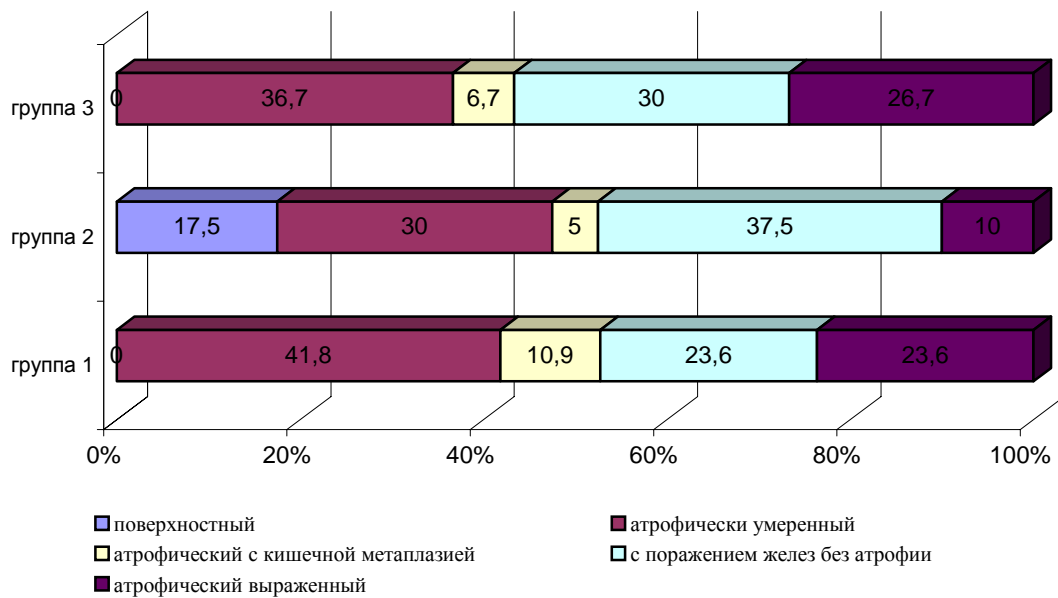
4- ацетилнейраминовая кислота

При изучении АРА нативной слизи желудка установлены высокие её показатели у больных СД в сочетании с ХО при длительности СД менее 5 лет, которые связаны с уровнем секреции гликопротеинов и уровнем их деградации, так как неструктурные компоненты слизистого слоя принимают участие в обеспечении высокого уровня АРА, что расценивается нами как компенсаторная реакция на высокую степень синтеза свободных радикалов. Избыточный синтез свободных радикалов, образующихся лавинообразно цепи окисления, способствуют образованию и накоплению высокотоксичных липоперекисных соединений, усиливающих процессы дестабилизации клеточных мембран и субклеточных структур, а также способствуют гликозилированию белков и развитию диабетической микроангиопатии. По мере увеличения длительности СД и ХО, АРА значительно снижалась ($r = -0,69$; $p < 0,01$).

При морфологическом изучении биоптатов слизистой оболочки желудка выявлено наличие у всех больных **1, 2 и 3** групп различных форм хронического гастрита, но наиболее выраженные структурные изменения отмечались у больных СД в сочетании с ХО.



ФУНДАЛЬНЫЙ ОТДЕЛ



АНТРАЛЬНЫЙ ОТДЕЛ

рис. 3. Гистологическая картина слизистой оболочки желудка у больных исследуемых групп

Как правило, антральный гастрит у больных 1 группы был ассоциирован с НР (91,8%) и с ДГР, который был выявлен радионуклидным методом у 82,7% больных, у 42,5% больных СД и у 72% больных ХО. У больных с ДГР в

антральном отделе желудка преобладали атрофические формы гастрита. ДГР является одним из важных патогенетических факторов формирования антрального гастрита.

Степень тяжести морфологических изменений СОЖ зависела как от длительности СД, так и давности описторхозной инвазии. Так, при длительности СД и ХО более 10 лет выраженная степень атрофического гастрита встречалась в 2,5 раза чаще, чем с продолжительностью СД и ХО до 5 лет ($p < 0,001$).

Электронно-микроскопический анализ гастробиоптатов обнаружил стереотипность изменения эпителиальных структур слизистой оболочки: нечёткая структурированность цитоплазмы покровно-ямочных и железистых клеток, редукция и альтерация мембранных органелл. В резко изменённых эпителиоцитах ядра набухшие с плотным ядрышком в состоянии коллапса. В фундальных железах желудка число высокодифференцированных glanduloцитов уменьшено. Ультраструктура главных клеток отражала появление инволютивных признаков со снижением секреторного потенциала. Часть париетальных клеток характеризовалась повышенной прозрачностью цитоплазматического матрикса с набухшими митохондриями, с деструктурированными кристами, аутофагосомами, липидными включениями. Пилорические железы также претерпевали дистрофические и атрофические изменения. В ультраструктурной организации капилляров также выявлены значительные изменения.

Эти изменения в основном коррелировали с длительностью и тяжестью течения СД. При длительности СД более 3 лет в артериолах и капиллярах появлялись первые признаки формирования микроангиопатии: слабо и умеренно выраженная пролиферация эндотелиальных клеток. При прогрессировании заболевания и увеличении его продолжительности гипертрофия и гиперплазия эндотелиальных клеток в микрососудах становились всё более выраженными, происходило утолщение базальной мембраны. На следующем этапе формирования диабетической

микроангиопатии наряду с гипертрофией всё более выраженными становились дегенеративные изменения эндотелиальных клеток с гиперхромными, пикнотическими, неправильной формы ядрами, с нечётко структурированной электронно-плотной цитоплазмой, с единичными мембранами, органеллами и множественными филаментами. Характерным было значительное утолщение и увеличение слоёв базальной мембраны.

Тяжёлая стадия микроангиопатии проявлялась в атрофии эндотелиальных клеток микрососудов со значительной гипертрофией базальных мембран, свидетельствующей о многократности циклов десквамации и пролиферации эндотелиоцитов, превращающие капилляры в бесклеточные толстостенные трубочки. Циклы ускоренной гибели и обновление эндотелиоцитов приводит к изменению сосудистой архитектоники и облитерации структур микроциркулярного русла.

В целом результаты исследования гастробиоптатов показали, что у больных СД 1 и 2 типа в СОЖ доминируют дистрофические изменения часто в сочетании с моноклеарной клеточной реакцией и склерозом стромы, что патогенетически может быть связано с описторхозной инвазией.

С помощью множественного регрессионного анализа нами установлено, что степень депрессии кислотообразующей функции желудка и структурных изменений СОЖ нарастают по мере утяжеления СД и увеличения продолжительности СД.

Дегельминтизация была проведена 70 больным 1 группы с использованием современных антигельминтных средств: бильтрицида (празиквантель, производство фирмы Bayer AG., Германия), фитопрепарата – попутрил (сухой экстракт коры осины). Условиями для проведения дегельминтизации было отсутствие декомпенсации сахарного диабета и признаков обострения воспалительного процесса в гепатобилиарной системе. Большинство больных перенесли лечение без побочных явлений. У единичных больных, получавших бильтрицид, отмечалась головная боль, головокружение, получавших попутрил – склонность к жидкому стулу, которые купировались

самостоятельно. При проведении лечебного дуоденального зондирования, обращало на себя внимание получение большого количества пузырной желчи, практически у всех больных, пролеченных попутрилом. Кроме того, при этом отмечалось достоверное увеличение скорости напряжения пузырной желчи при любой длительности диабета. Всё это позволило говорить о желчегонном эффекте попутрила, который сопровождался значительным клиническим улучшением состояния больных. Гельминтологическое выздоровление наступило в 90,0% случаев при применении бильтрицида и в 76,7% - попутрила. Анализ влияния дегельминтизации на изучаемые показатели проводился только в случаях гельминтологического выздоровления: оценивалось клиническое течение диабета, секреторная и моторная функции желудка через 1 год и более.

Обращала на себя внимание стабильность течения диабета у большинства больных с лабильным течением до дегельминтизации, где оно наблюдалось у 20,9% больных, тогда как после – только у 5,1% при длительности диабета более 5 лет. После лечения отмечалась выраженная положительная динамика в клиническом состоянии больных: частота болевого, диспепсического синдромов уменьшилась более, чем в 3 раза и астеновегетативного синдрома – в 4 раза. В основном, вышеописанные синдромы сохранялись у больных с длительным течением диабета – свыше 5 лет. Объективные признаки воспалительного процесса в желчевыводящей системе, в виде положительных пузырных симптомов, после дегельминтизации не отмечались. Уменьшились объективные симптомы поражения печени, поджелудочной железы, желудка и кишечника. Вышеуказанная динамика субъективных и объективных симптомов явно говорила о существенном положительном влиянии дегельминтизации на состояние органов пищеварения, что определённо могло способствовать улучшению клинического течения диабета. Анализ полученных данных не выявил различий в зависимости от вида применяемого антигельминтика.

У 1/3 больных при длительности СД до 10 лет удалось снизить дозу инсулина на 4-8 ед (10-20% от исходной), а у 1/5 больных – свыше 10 лет на 4-6

ед (10-12% от исходной дозы). Получено достоверное снижение дозы экзогенного инсулина после дегельминтизации у больных с длительностью диабета до 10 лет ($p < 0,05$).

При исследовании желудочной секреции после дегельминтизации через 1 год и более выявлено, что дебит соляной кислоты и пепсина в стимулированную фазу секреции значительно увеличился ($p < 0,05$) у больных с длительностью диабета до 5 лет, однако не достигала нормальных величин.

Таблица 4

Показатели желудочной секреции у пациентов СД на фоне РО ($M \pm m$).

Группы больных	Стимулированная желудочная секреция					
	До лечения			После лечения		
	Объём (мл)	Дебит соляной кислоты (ммоль/час)	Дебит пепсина (г/час)	Объём (мл)	Дебит соляной кислоты (ммоль/час)	Дебит пепсина (г/час)
a (n=22)	98,66± 5,12	5,74± 0,62	4,07± 0,38	116,88 ±5,65*	7,20± 0,58*	5,66± 0,63*
b (n=18)	84,32± 4,68	4,82± 0,56	2,31± 0,38	101,58 ±6,72*	6,19± 0,63*	3,98± 0,51*
c (n=19)	73,28± 4,18	2,85± 0,35	1,66± 0,16	82,35± 5,67	3,74± 0,29	2,45± 0,16

Примечание: * - статистическая значимость изменения значения показателя в ходе лечения (*- $p < 0,05$).

У больных, имеющих СД более 5 лет, дегельминтизация только способствовала тенденции к увеличению выработки желудочной секреции, но разница не достоверна ($p > 0,05$).

При изучении моторной деятельности желудка при помощи ЭЭГ было выявлено, что после проведённой антигельминтной терапии отмечалось увеличение как амплитуды, так и частоты волн ЭЭГ ($p < 0,05$). (Табл. 5).

Таблица 5

Показатели ЭГГ у пациентов СД на фоне РО через 1 год наблюдения ($M \pm m$).

Показатели	Группы исследуемых	
	До лечения (n=42) n ₂₀ 22	После лечения(n=42) n ₂₀ 22
Число сокращений (в мин)	1,39 \pm 0,07 1,22 \pm 0,06	1,96 \pm 0,05 [^] 1,58 \pm 0,04
Амплитуда сокращений (мВ)	0,18 \pm 0,01 0,17 \pm 0,01	0,31 \pm 0,02 [^] 0,23 \pm 0,02

Примечание: [^] - достоверность различий с группой больных СД в сочетании с ХО до лечения ([^] - $p < 0,05$).

В числителе больные с длительностью СД менее 5 лет и ХО менее 10 лет, в знаменателе больные с длительностью СД и ХО более 10 лет.

При этом нормокинетический тип ЭЭГ после дегельминтизации был выявлен у 50% больных, против 21,4% больных – до лечения ($p < 0,05$).

По данным ЭГДС у больных СД на фоне РО ГЭРБ I степени с наличием отёка и эритемы пищевода встречалась в 3 раза реже, чем до лечения, а ГЭРБ II степени с наличием поверхностных линейных эрозий пищевода после дегельминтизации выявлялась только у единичных больных ($p < 0,001$), всё это говорит о выраженном отрицательном влиянии описторхозной инвазии на моторику желудка и является благоприятным фактором для развития ГЭРБ у данной категории больных.

Эрозивно-геморрагические изменения СОЖ диагностировались у больных СД в сочетании с ХО в 28,2% случаев, а после дегельминтизации – у 13,5% ($p < 0,01$). При этом концентрация полимеризованных гликопротеинов в общем нуле гликопротеинов НЭССЖ увеличилась с 21% до 43% ($p < 0,01$).

Эндоскопические признаки обострения ХГ в виде эритемы, отёка, гиперплазии складок СОЖ уменьшились с 67,2% до 25,5% случаев ($p < 0,01$).

Явления ДГР, выявленные эндоскопически, после дегельминтизации встречались в 28,8% случаев, против 58,2% случаев, при этом преобладала слабая интенсивность рефлюкса, сохраняя продолжительный и нарастающий характер. Частота выявляемости рефлюкс-гастрита после антигельминтной терапии снизилась в 2 раза ($p < 0,001$).

Проведён анализ показателей секреторной функции желудка у 20 больных с микст-патологией без дегельминтизации в динамике через 5 лет и у 17 больных через 5 лет после эффективной дегельминтизации. (Табл. 6)

Таблица 6

Динамика показателей желудочной секреции в стимулированную фазу у больных СД на фоне ХО и РО через 5 лет наблюдения ($M \pm m$).

ГРУППА (n)	Исходные показатели			Показатели через 5 лет		
	Объём (мл)	Дебит соляной кислоты (ммоль/час)	Дебит пепсина (г/час)	Объём (мл)	Дебит соляной кислоты (ммоль/час)	Дебит пепсина (г/час)
СД на фоне ХО (n=20)	106,8 \pm 4,81	4,98 \pm 0,46	3,35 \pm 0,31	84,51 \pm 4,35*	2,94 \pm 0,34*	1,96 \pm 0,17*
СД на фоне РО (n=17)	101,3 \pm 3,86	5,64 \pm 0,43	3,76 \pm 0,41	96,48 \pm 3,91	5,26 \pm 0,38	3,35 \pm 0,42

Примечание * достоверность различий в группе через 5 лет наблюдения (* $p < 0,05$ ** $p < 0,01$)

У больных СД на фоне ХО через 5 лет достоверно снизились все показатели желудочной секреции, а у больных СД на фоне РО в течение 5 лет имелась лишь тенденция к снижению показателей. Оценено состояние

моторной активности желудка у 15 больных с микст- патологией без дегельминтизации через 5 лет и у 13 больных через 5 лет после эффективной дегельминтизации. (Табл. 7).

Таблица 7

Динамика ЭГГ у пациентов СД на фоне ХО и РО через 5 лет ($M \pm m$)

Показатели	Группы исследуемых	
	Исходные данные (n=28) n <u>13</u> 15	Через 5 лет(n=28) n <u>13</u> 15
Число сокра- щений (в мин)	1,77±0,04 1,45±0,03	1,69±0,05 1,22±0,02 [^]
Амплитуда сокращений (мВ)	0,29±0,02 0,20±0,01	0,26±0,03 0,16±0,01 [^]

Примечание: [^] - достоверность различий с исходными показателями больных СД в сочетании с ХО и РО ([^] - $p < 0,05$).

В числителе больные СД на фоне РО, в знаменателе больные СД на фоне ХО.

Установлено, что у пациентов с микст-патологией на фоне ХО имелась статистически значимая отрицательная динамика частоты и амплитуды волн ЭГГ ($p < 0,05$), в отличие от пациентов СД на фоне РО, где эта динамика была не существенна ($p > 0,05$). Таким образом, дегельминтизация у больных СД в сочетании с ХО способствует улучшению моторной активности и секреторной функции желудка у лиц СД с длительностью заболевания менее 5 лет и ХО не более 10 лет, так как гипокинезия и депрессия секреции желудка обусловлены не только СД, но и длительной описторхозной инвазией. Однако при длительном течении СД роль последней малозначима.

Дегельминтизация при микст-патологии с любым сроком продолжительности целесообразна, так как способствует стабилизации патологического процесса в органах пищеварения и в клиническом течении СД. Функционально- морфологические изменения в желудке, обусловленные

описторхозной инвазией, имеют место и в резидуальный период ХО и требуют лечебной коррекции. С целью нормализации нарушений функции желудка у больных СД на фоне РО у 22 больных применён метод сочетанной терапии, включающий электродрегинг с 1% раствором никотиновой кислоты и энкад (комплекс рибонуклеотидов из дрожжевой рибонуклеиновой кислоты, регистрационный номер 87/1185/4, 87/1186/8) в виде 3,5% раствора по 3,0 мл в/м №10. Использование энкада в качестве корректора дискинезий желчевыводящей системы и желудка стало возможным благодаря обнаружению его новых свойств, а именно желчегонного эффекта и нормализации моторики желудочно-кишечного тракта (Калюжина М.И. и соавт., 2000). У больных СД на фоне РО после проведённого курса сочетанной терапии энкадом и электродрегингом с раствором никотиновой кислоты установлена положительная динамика в клиническом течении заболевания со стороны органов пищеварения: улучшение аппетита, уменьшение тяжести и болей в правом подреберье, нормализация опорожнения кишечника, а так же улучшения зрительной функции. Установлено также его корригирующее влияние на моторную и секреторную функции желудка (Табл. 8, 9).

Таблица 8

Показатели ЭГГ при лечении энкадом и электродрегингом с раствором никотиновой кислоты.

ПОКАЗАТЕЛИ	До лечения n=22	После лечения n=22
Число сокращений (в минуту)	1,59±0,03	1,83±0,05***
Амплитуда сокращений (мВ)	0,25±0,02	0,30±0,01*

Примечание: * - статистическая значимость изменения значения показателя в ходе лечения (*- p<0,05;***-p<0,001).

Показатели желудочной секреции в стимулированную фазу при лечении энкадом и электродренингом с раствором никотиновой кислоты

показатели	До лечения, n=2	После лечения, n=22
Объём (мл)	92,36±3,68	112,71±4,26*
Дебит соляной кислоты (ммоль/час)	4,59±0,29	5,74±0,38*
Дебит пепсина (г/час)	2,61±0,23	3,83±0,27*

Примечание: * - статистическая значимость изменения значений показателя в ходе лечения (* - $p < 0,05$).

Выявлено положительное влияние комплексной терапии на физико-химическую структуру слизи, в частности увеличение доли полимеризованных гликопротеидов с 35,0% до 46,0%.

У части больных, которым по различным причинам не проведена дегельминтизация, нами так же применён метод комплексного лечения, однако положительный эффект был не продолжительным.

Мы рекомендуем проводить электродренинг с раствором никотиновой кислоты и одновременно внутримышечные инъекции энкада по 3,0мл №10 внутримышечно ежедневно, 2 раза в год.

Выводы

1. У больных при сочетании сахарным диабетом с хроническим описторхозом имеет место снижение секреторной, инкреторной и моторной функций желудка у большинства обследованных больных,

зависящие от длительности, тяжести сахарного диабета и длительности описторхозной инвазии.

2. Гастрит у больных сахарным диабетом в сочетании с хроническим описторхозом ассоциирован с *Helicobacter pylori* в 91,8% случаев, в 82,7% случаев сопровождается наличием дуоденогастрального рефлюкса, чаще имеет антральную локализацию с преобладанием атрофических процессов на фоне признаков диабетической микроангиопатии.
3. В процессе формирования диабетической гастропатии и гастритических изменений у больных с микст-патологией выявлены изменения физико-химических свойств надэпителиального слизистого слоя желудка с преобладанием секреции «незрелых» гликопротеинов, снижением концентрации полимеризованных гликопротеинов и антирадикальной активности нативной слизи желудка, что сопровождалось увеличением частоты эрозивно-геморрагических изменений в слизистой оболочке желудка.
4. Эффективная дегельминтизация способствует достоверному улучшению показателей функционального состояния желудка у лиц с длительностью сахарного диабета не более 5 лет и хронического описторхоза не более 10 лет и стабилизации патологического процесса в течение 5 лет наблюдения в сравнении с группой лиц без дегельминтизации.
5. Включение в лечебный комплекс энкада и электродрегинга с раствором никотиновой кислоты на этапе реабилитации у пациентов сахарным диабетом на фоне резидуального периода хронического описторхоза оказывает положительное влияние на секреторную и моторную функции желудка и способствует улучшению химической структуры надэпителиального слизистого слоя желудка и течения сахарного диабета.

Рекомендации для внедрения в практику

1. У больных СД на фоне ХО имеются нарушения функционального состояния желудка, которые имеют своё отражение в клиническом течении заболевания. Это необходимо учитывать при проведении лечебных мероприятий.
2. Дегельминтизация показана всем больным СД с ХО, так как способствует достоверному улучшению показателей функционального состояния желудка у лиц с длительностью СД не более 5 лет и ХО не более 10 лет. С длительностью СД более 5 лет и ХО более 10 лет дегельминтизация способствует стабилизации патологического процесса.
3. В качестве этапно-восстановительного лечения пациентов СД на фоне ХО показано комплексное лечение электродрегингом с раствором никотиновой кислоты в сочетании с энкадом.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Состояние органов пищеварения у больных сахарным диабетом на фоне хронического описторхоза (тезисы) // Актуальные вопросы гастроэнтерологии: Материалы 2-ой научно-практической конференции. – Томск, 1994. – С. 88-89 (соавт. Павленко О.А., Милованова Т.А., Крицкая Н.Г., Калюжина Е.В.).
2. Состояние желудка у больных сахарным диабетом в сочетании с хроническим описторхозом // Актуальные вопросы гастроэнтерологии. – Томск, 1994. – С. 89-91 (соавт. Павленко О.А., Крицкая Н.Г.).
3. Пищеварительная система у больных сахарным диабетом на фоне хронического описторхоза (тезисы) // Сибирский журнал гастроэнтерологии и гепатологии. – 1995. - №1. – С. 36 (соавт. Белобородова Э.И., Павленко О.А., Калюжина Е.В., Милованова Т.А., Белобородова Е.В.).
4. Пищеварение у больных сахарным диабетом в сочетании с хроническим описторхозом (тезисы) // Российский журнал гастроэнтерологии,

гепатологии, колопроктологии: Материалы 1-ой Российской гастроэнтерологической недели. – 1995. - №1. – С. 8 (соавт. Белобородова Э.И., Павленко О.А., Калюжина Е.В.).

5. Состояние пищеварительной системы у больных сахарным диабетом на фоне хронического описторхоза // Сборник трудов областной клинической больницы. – Томск. – 1995, - С. 60-61 (соавт. Павленко О.А., Калюжина Е.В., Милованова Т.А.).
6. Биоэлектрическая активность тонкой кишки у больных сахарным диабетом // Сборник трудов областной клинической больницы. – Томск. – 1998. – С. 137-138 (соавт. Павленко О.А., Калюжина Е.В.).
7. Функциональное состояние поджелудочной железы у больных сахарным диабетом на фоне хронического описторхоза // Сборник трудов областной клинической больницы. – Томск. – 2003. – С. 107 (соавт. Павленко О.А., Калюжина М.И., Калюжина Е.В.).
8. Гастродуоденопанкреатическая система у больных сахарным диабетом в сочетании с хроническим описторхозом // Сибирский журнал гастроэнтерологии и гепатологии. – 2003. - № 16. – С. 122-123 (соавт. Калюжина М.И., Павленко О.А., Калюжина Е.В., Науменко М.О., Колосовская Т.А.).
9. Состояние пищеварительной системы у больных сахарным диабетом на фоне резидуального периода хронического описторхоза // Сибирский журнал гастроэнтерологии и гепатологии. – 2003. - № 16. – С. 123-124 (соавт. Павленко О.А., Калюжина М.И., Калюжина Е.В., Тиличенко Ю.А., Науменко М.О.).

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АРА – антирадикальная активность

ГЭРБ – гастроэзофагеальнорефлюксная болезнь

ДГР – дуоденогастральный рефлюкс

ДПК – двенадцатиперстная кишка

ИМТ – индекс массы тела

ЖВС – желчевыводящая система

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

НР – *Helicobacter pylori*

НЭССЖ – надэпителиальный слизистый слой желудка

РО – резидуальный описторхоз

СД – сахарный диабет

СОЖ – слизистая оболочка желудка

УЗИ – ультразвуковое исследование

ХГ – хронический гастрит

ХО – хронический описторхоз

ЭГДС – эзофагогастродуоденоскопия

ЭГГ – электрогастрография

Библиотека литературы по функциональной гастроэнтерологии

www.gastroscan.ru/literature/