

# Кислотообразующая функция желудка и элементный состав желчи у больных хроническим описторхозом в сочетании с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью

**Кривцова Ольга Владимировна**

**14.00.05 - внутренние болезни**

**Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук**

**Москва - 2005**

---

## **ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ**

**Актуальность проблемы:** По данным эпидемиологических исследований в мире насчитывается около 21 млн. человек, инфицированных печеночными трематодами (Watanapa P., Watanapa W., 2002). На территории России наиболее поражен описторхозом Западно-Сибирский регион, где по данным разных авторов 30-70% популяции страдает этим гельминтозом (Пальцев А.И., 1996; Курилович С.А., Решетников О.В., 2000). Так, в Тюменской обл. заболеваемость описторхозом в 1991-96 гг. в 15-21 раз превышала среднефедеральную (Степанова Т.Ф., 2002), что составляло 490,5 и 553,3 на 100 тыс. населения, соответственно, в 1991 и в 1996 г. Несмотря на многочисленные исследования и успехи в лечении и профилактике этого гельминтоза, и в настоящее время он является не только медицинской, но и социально-экономической проблемой (Пальцев А.И., 1996; Калюжина М.И., 2000; Степанова Т.Ф., 2002; Зиганшин Р.В., 2003).

На поражение ЖКТ при ХО обращали внимание многие исследователи (Иванов В.Н., 1965; Афанасьева С.А., 1973; Мельников В.И., 1974; Мирзоев А.П., 1976; Бабинов Б.Н., 1979; Дунаев П.В., 1982; Пальцев А.И., 1996, 2003; Турилова Н.С., 1996; Калюжина М.И., 2000), подчеркивая, что ХО, будучи системным процессом, поражает органы пищеварения и может быть причиной возникновения не только ДГР, но и ГЭР. Несмотря на многочисленные исследования ЖКТ у больных с ХО, недостаточно изучены механизмы формирования и особенности ГЭР.

По частоте ГЭРБ признана лидирующим заболеванием в гастроэнтерологии. Распространенность этого заболевания среди взрослого населения в России составляет до 40-60% (Ивашкин В.Т., Трухманов А.С., 2003). Согласно современным взглядам ГЭРБ - полиэтиологическое заболевание со множеством факторов развития, одним из которых является достаточно длительный контакт слизистой оболочки пищевода с рефлюктом (Holloway B, 1991; Smout A., 1992; Verlinden M., 1993), которым может быть соляная кислота, пепсин, желчные кислоты, панкреатические ферменты (Vaezi M.X, Singh S., Richter J.E., 1995). Основным симптомом ГЭРБ является изжога, оказывающая значительное влияние на качество жизни больных (Wiklund J., Bardhan. K. D., Muller-Lissner S., 1998; Dent J., Brun J., Fendric A.M. et al., 1999; Lind T., Havelund T., Lundell I., 1999). Отсутствие

эндоскопических проявлений не говорит об отсутствии болезни (Dent J., Brun J., Fendric A.M et al., 1999). Внедрение методики суточного исследования рН в пищеводе и желудке расширило представления не только о состоянии КФЖ, но и о характере моторных нарушений со стороны верхнего отдела ЖКТ (De Meester T.R., 1980, 1985, 1989, 1991; Fine S.M., McCallum K.W., 1984; Johnson L.F., 1986; Decastecker J.S., 1990). Известны отдельные исследования в данном направлении при заболеваниях ЖВП (Галлямова С.А., 2002; Селезнева Э.А., 2002; Гнусаев С.Ф., 2003). В доступной литературе данные об исследовании желудочной секреции при помощи суточного мониторирования рН у больных с описторхозом практически отсутствуют.

Благодаря работам Г.Г. Брюно (1898), Н.Н. Клодницкого (1902), С.М. Горшкова (1937), И.Т. Курцина (1939), К.М. Быкова (1947), М.Ф. Нестерина (1965), В.А. Галкина, В.А. Максимова (1979), С.Н. Крутикова (1991), в настоящее время известны изменения, происходящие с желчью в желчных протоках и желчном пузыре, состав желчи. Макро- и микроэлементы, всасывающиеся в ДПК и тонкой кишке, являются одними из компонентов желчи, но аспекты, касающиеся их обмена и роли в пищеварительном процессе, остаются малоизученными. Имеются лишь отдельные сообщения о концентрациях микро- и макроэлементов в нормальной желчи (Полянцеv В.А., 1996; Голованова Е.С., Аминова А.И., 2002). Вопросы патогенеза описторхоза, касающиеся обмена элементов, остаются малоизученными; проведенные ранее исследования освещают лишь обмен меди и кобальта (Дроздов В.Н. с соавт., 1968, 1977; Калинин М.Г. с соавт., 1969; Максимова Л.Е. с соавт., 1979).

Учитывая недостаточную изученность поражений пищевода при описторхозе, появление новых возможностей исследования моторной и секреторной функций желудка, отсутствие комплексных исследований по влиянию макро- и микроэлементного состава желчи на формирование рефлюксных нарушений при ХО, представляется актуальным изучение особенностей ГЭР и элементного статуса желчи у больных ХО.

**Цель работы:** Исследовать кислотообразующую функцию желудка, характер рефлюксных нарушений, макро- и микроэлементный состав желчи у больных с хроническим описторхозом в сочетании с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью.

**Задачи исследования:**

1. Изучить клиническую картину хронического описторхоза в сочетании с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью.
2. Дать комплексную оценку рефлюксных нарушений при хроническом описторхозе в сочетании с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью.
3. Оценить макро- и микроэлементный состав желчи больных хроническим описторхозом, гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и их сочетанием.
4. Изучить взаимосвязь между макро- и микроэлементным составом желчи, кислотообразующей и моторной функциями желудка, характером рефлюксных нарушений.

**Научная новизна:** На основании комплексных клинических и функциональных исследований изучены особенности клинической картины ХО в сочетании с ГЭРБ, особенности течения ГЭРБ на фоне ХО. Доказано, что течение ХО в сочетании с ГЭРБ характеризуется отсутствием достоверных отличий в клинических и лабораторных показателях, в то время как течение ГЭРБ при ХО изменяется: присоединяется болевой абдоминальный синдром, изменяется характер диспепсического и астено-невротического синдромов, появляются признаки поражения гепатобилиарной зоны.

Дана комплексная оценка КФЖ и рефлюксных нарушений при ХО, ГЭРБ и их сочетании. Показано, что при ГЭРБ чаще регистрируется гиперацидное состояние КФЖ, тогда как достоверных отличий в кислотопродукции в группах с ХО (несмотря на наличие ГЭРБ) нет. Также выявлено снижение длительности низкой рН в пищеводе, количества кислотных ГЭР в течение суток, значительно меньшая максимальная длительность кислотного рефлюкса при ХО по сравнению с больными ГЭРБ и сочетанной патологией. При этом при сочетанной патологии отмечено достоверное увеличение количества щелочных ГЭР и длительности времени с высокой рН в пищеводе.

Впервые изучено состояние макро- и микроэлементного статуса желчи у больных ХО, ГЭРБ и их сочетанием. Доказано, что в желчи у больных ХО и ГЭРБ отмечается достоверно более высокое содержание меди, молибдена, марганца и алюминия и достоверно более низкий уровень магния и хрома по сравнению с контрольной группой. Впервые доказана взаимосвязь элементного состава желчи с клиническими проявлениями, кислотообразованием в желудке, характером рефлюксных нарушений у больных ХО, ГЭРБ и их сочетанием.

**Научно-практическая значимость:** Полученные данные подтверждают целесообразность проведения суточной рН-метрии в пищеводе и желудке больным с ХО, ГЭРБ и их сочетанием с целью уточнения КФЖ, определения характера рефлюксных нарушений. При наличии изжоги у больного с нормальной или сниженной КФЖ необходимо рекомендовать целенаправленное обследование на присутствие описторхозной инвазии.

Выявленный дисбаланс в содержании макро- и микроэлементов в желчи у больных с ХО, ГЭРБ и их сочетанием свидетельствует о необходимости коррекции содержания магния, хрома, меди, молибдена, марганца и алюминия.

**Внедрение в практику:** Результаты исследования внедрены в практическую деятельность Научного центра профилактического и лечебного питания ТюмНЦ СО РАМН, ЗАО "МСЧ "Нефтяник", ММЛПУ "Городской консультативно-диагностический центр", в учебный процесс кафедры внутренних болезней Тюменской государственной медицинской академии.

**Положения, выносимые на защиту:**

1. В клинике ХО имеют место "пищеводные" проявления (изжога, отрыжка, боль за грудиной), наиболее выраженные при его сочетании с ГЭРБ.

2. КФЖ при ХО характеризуется гипо- и нормацидным состоянием, тогда как при ГЭРБ чаще регистрируется гиперацидное состояние КФЖ.

3. Макро- и микроэлементный статус желчи у больных ХО по сравнению с группой контроля характеризуется снижением содержания магния, повышением уровнем молибдена, алюминия, марганца, меди, а при ГЭРБ - снижением уровня хрома, повышением уровня меди в желчи.

**Апробация результатов исследования:** Материалы исследований представлены и обсуждены на Региональной V научно-практической конференции "Пожилой человек. Качество жизни" (Тюмень, 2000); Международном симпозиуме "Медицина и охрана здоровья 2002" (Тюмень, 2002); Научно-практической конференции "Вопросы внутренних болезней в Тюменском регионе" (Тюмень, 2003 год); VII Международной научной конференции "Здоровье семьи - XXI век" (Пермь (Россия), Валетта (Мальта), 2003); X Российской гастроэнтерологической неделе (Москва, 2004); заседаниях Тюменского общества гастроэнтерологов (Тюмень, 2003, 2004); межлабораторной конференции ГУ НИИ питания РАМН (Москва, 2004), V Международной конференции по реабилитологии (Москва, 2004).

**Публикации по теме диссертации:** По теме диссертации опубликовано 9 печатных работ.

**Объем и структура диссертации:** Диссертация изложена на 130 страницах машинописного текста и содержит введение, обзор литературы, главу - материалы и методы, три главы, отражающие результаты собственных исследований, обсуждение, выводы, практические рекомендации. Работа содержит 25 таблиц, 9 рисунков. Указатель литературы включает 182 источника, из них 124 отечественных, 58 - иностранных авторов.

**Материалы и методы исследования:** Проведено комплексное клиническое и инструментальное обследование 127 мужчин в возрасте от 18 до 59 лет, средний возраст -  $32,5 \pm 10,8$  лет.

Критерии включения в исследование: добровольное письменное согласие на участие в исследовании; мужчины в возрасте от 18 до 59 лет; больные ГЭРБ (неэрозивная форма); больные ХО, поздняя фаза; больные ХО, поздняя фаза, в сочетании с ГЭРБ.

Диагноз эндоскопически негативной ГЭРБ установлен в соответствии с рекомендациями консенсуса Всемирного Гастроэнтерологического общества (Dent J., Brun J., Fendric Л.М, et al., 1999). Диагноз ХО установлен на основании классификации Г.Ф. Белова и Ф.Л. Фейгиновой (1971).

Критерии исключения из исследования: больные с острым описторхозом; больные с эрозивной формой ГЭРБ; больные с другими гельминтозами или паразитарными инвазиями; больные с обострением хронического холецистита; больные с ЖКБ; больные с грыжами пищеводного отверстия диафрагмы; больные с осложненной ГЭРБ (хроническая язва пищевода, стриктура пищевода, пищевод Барретта); больные с язвенной болезнью желудка и ДПК; больные с опухолями брюшной полости; больные, перенесшие оперативное лечение на органах брюшной полости; больные с системными заболеваниями соединительной ткани; больные, имеющие

противопоказания к проведению pH-метрии (искривление носовой перегородки, варикозное расширение вен пищевода, психические заболевания); больные с нестерильной желчью.

Все обследованные были разделены на 4 группы:

1 группа - контрольная - 30 мужчин (отсутствие ГЭРБ, ХО, признаков, относящихся к критериям исключения);

2 группа - 33 мужчины с ХО;

3 группа - 34 мужчины с ГЭРБ;

4 группа - 30 мужчин с ХО в сочетании с ГЭРБ.

Распределение больных по группам, наличию ХО и ГЭРБ, возрасту, длительности заболеваний, факторам риска, вариантам клинического течения представлено в табл. 1.

**Таблица 1. Клиническая характеристика изучаемых групп больных**

Признак	1 группа	2 группа	3 группа	4 группа
Возраст, годы	27,6+4,6 3	32,9+12, 4	29,3+7, 6	32,3+7, 5;
ХО, (%)	0	100	0	100
Длительность заболевания ХО, (%)				
До 5 лет	0	9,1	0	6,7
5-10 лет	0	66,7	0	83,3
более 10 лет	0	24,2	0	10,0
ДЖП, (%)				
Гипермоторный тип	0	6,1	2,9	0,0
Гипомоторный тип	0	78,8	8,8	90,0
Эрозивный гастрит	0	9,1	2,9	13,3
Эрозивный дуоденит	0	18,1	0	23,3
Хронический холецистит	0	36,4	0	36,7
Хронический холангит	0	6,1	0	6,7
Дегельминтация в анамнезе, (%)	0	15,6	0	33,3
ГЭРБ, (%)	0	0	100	100
Длительность заболевания				

ГЭРБ,	(%)				
До 5 лет		0	41,5	0	54,1
5-10 лет		0	24,5	0	21,6
более 10 лет		0	34,0	0	24,3
ИМТ,	(%)				
Нормальный		90,0	90,9	85,3	93,4
Повышенный		10,0	6,1	5,9	3,3
Ожирение 1		0	3,0	5,9	3,3
Ожирение 2		0	0	2,9	0
Ожирение 3		0	0	0	0
Курение, (%)		20,0	33,3	70,6	70,0
Употребление алкоголя, (%)		53,3	54,5	61,8	53,3

Для решения поставленных задач использовали методы общеклинического обследования: анамнез с учетом действия факторов риска (употребление в пищу рыбы семейства карповых; ожирение; употребление продуктов и медикаментов, влияющих на функцию НПС; курение; прием алкогольных напитков; профессиональные вредности; социально-экономическое положение); изучение данных объективного обследования; лабораторное исследование: общий анализ крови, биохимическое исследование крови (билирубин, трансаминазы, ЩФ, ГГТП, амилаза, холестерин, сахар); копрограмма; исследование кала на яйца глистов химико-седиментационным методом; микроскопическое и бактериологическое исследование желчи; определение антител к *Opisthorchis felinus* в венозной крови методом иммуноферментного анализа; ЭКГ.

*Эндоскопическое исследование* пищевода, желудка и ДПК проводили с помощью эндоскопа "GIF-Q20" фирмы "Olimpus". Во время эндоскопии выполняли биопсию слизистой оболочки желудка.

*Суточное мониторирование pH* в пищеводе и желудке проводили на чистом фоне (препараты, влияющие на КФЖ и моторную функцию ЖКТ, отменяли за 3 дня до исследования) натощак в 10 ч утра, с помощью компьютерной системы "Гастроскан-24". Интервал измерений от 1,1 до 9,2 pH, период считывания pH - 20 с.

*Ультразвуковое исследование* печени и ЖВП проводили натощак на аппарате "LOGUS-500" с повторным измерением объема ЖП через 40 мин после желчегонного завтрака (100 г сметаны 10% жирности).

*Рентгенологическое исследование* пищевода и желудка проводили на аппарате "EDR-750". Использовали методики обзорного бесконтрастного исследования органов грудной клетки и брюшной полости, контрастное исследование с водной взвесью сульфата бария и двойного контрастирования с помощью воздуха; проводились пробы, провоцирующие забросы контраста в пищевод: натуживание, покашливание, компрессия живота, исследование в условиях пробы Вальсальвы, положения Тренделенбурга.

*Дуоденальное зондирование* проводили по методике Мальтцера-Лайона натошак в 8 ч. утра, для достижения рефлюкса ЖП использовали 40 мл 40% раствора глюкозы, вводимого через зонд (Горшкова С.М., Курцин И.Т., 1967); часть желчи из пузырьной порции с соблюдением правил забора материала на стерильность отбирали и исследовали на наличие микрофлоры.

Исследование желчи *спектрометрическим методом*: для определения качественного и количественного элементного состава желчи использовали эмиссионный спектральный анализ методом одновременной многоканальной регистрации при помощи лазерного микроспектроанализатора ЛМА-10 фирмы "CARL ZEISS JENA", спектрограф PGS-2. Масса исследуемого вещества 0,04 г. Расшифровка спектрограмм и определение количественного содержания элементов проводили по базе данных программно-вычислительного комплекса МАЭС-8. Абсолютная чувствительность метода  $10^{-12}$  -  $10^{-14}$  г.

С целью исключения экзогенного дефицита или избытка элементов у всех исследуемых оценивали *пищевой статус*. Использовали дневник питания, включающий в себя подробную характеристику рациона питания за 2 дня (1 будний и 1 выходной (праздничный): время приема пищи, наименование продукта или блюда, его количество, особенности кулинарной обработки. Для оценки количества потребляемой пищи (г/сут.) использовали "Альбом порций продуктов и блюд", разработанный сотрудниками НИИ питания РАМН (Мартинчик А.Н. и соавт., 1995). Для анализа химического состава пищевого рациона использовали программный пакет "dietmast - ассистент диетолога", разработанный сотрудниками ТюмНЦ СО РАМН, в основу которого заложены нормы физиологических потребностей в пищевых веществах и энергии для различных групп населения (утверждены МЗ СССР 08.05.1991 г., №578-91). Потребление основных продуктов питания в группах обследованных, распределение основных нутриентов, макро- и микроэлементный состав среднесуточного рациона питания достоверно не отличалось от контрольной группы и общей популяции мужчин данной возрастной группы г. Тюмени (Матаев С.И., 2001).

Учитывая доказанную роль кофе, цитрусовых, томатов, шоколада в расслаблении ИПС и развитии ГЭРБ (Mason RJ, et all, 1998; Modlin I.M., Sachs G., 1998), оценивали наличие их в пищевом рационе исследуемых. Установили, что в группах с ГЭРБ 78,1% больных употребляли кофе более 3-х раз в день, частый прием цитрусовых, томатов и шоколада отмечался соответственно у 46,9%, 43,8% и 39,0% больных. Регулярный прием лекарственных препаратов, способствующих расслаблению ИПС, отмечали 10,9% больных в группах с ГЭРБ, так прием спазмолитиков (но-шпа) - 4,7% больных, 9,4% больных регулярно принимали кофеинсодержащие препараты (цитрамон).

*Статистический анализ* результатов проводили с использованием параметрических и непараметрических методов в зависимости от параметров распределения вариационных рядов с использованием статистического пакета SPSS 11.0. Степень взаимосвязей различных параметров оценивали по критерию корреляционных связей Пирсона.

Изучение меры участия отдельных факторов проведено методом дисперсионного (факторного) анализа.

## **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

**1. Клинические проявления ХО в сочетании с ГЭРБ.** Длительность инвазии ХО в группах обследованных больных колебалась от 2 до 16 лет. В группе больных с сочетанной патологией достоверно реже наблюдалась длительность инвазии более 10 лет - 10,0% против 24,2%,  $p < 0,05$ .

Результаты проведенного исследования показали, что течение ХО и ХО в сочетании с ГЭРБ характеризуется отсутствием достоверных отличий в клинических и лабораторных показателях. По сравнению с изолированной ГЭРБ при сочетании ХО и ГЭРБ достоверно чаще встречалась постоянная изжога (13,3% против 2,9%,  $p < 0,01$ ). В группе с изолированной ГЭРБ 23,5% больных отмечали зависимость изжоги от положения тела, что достоверно различалось с группой с сочетанием ХО и ГЭРБ (6,7%,  $p < 0,01$ ). У больных с сочетанной патологией достоверно чаще, чем в группе с изолированной ГЭРБ отмечалась отрыжка горьким (30,0% против 5,9%,  $p < 0,01$ ), отрыжка воздухом (33,3% против 14,7%), тогда как у больных ГЭРБ отрыжка кислым (67,6%) встречалась достоверно чаще ( $p < 0,05$ ), чем в группе больных с сочетанной патологией (26,7%). В группе с сочетанной патологией по сравнению с изолированной ГЭРБ достоверно чаще встречались повышенная саливация (6,7% против 2,9%,  $p < 0,05$ ) и тошнота (60,0% против 17,6%,  $p < 0,01$ ). Болевой синдром (чувство тяжести в правом подреберье, боли в правом подреберье) отмечали около половины больных с ХО и ХО+ГЭРБ, причем характер его в группах существенно не отличался, что согласуется с данными литературы (Зубов Н.А., 1977; Пальцев А.И., 1996). Характер болевого синдрома обусловлен тем, что описторхисы, в первую очередь, поражают органы своего постоянного обитания, к которым относятся печень и ЖВП. Это доказывают и данные УЗИ - высокая частота встречаемости ДЖП в группах с ХО.

Проведенный дисперсионный анализ выявил, что длительность описторхозной инвазии является одним из основных факторов, влияющих на формирование ДЖП по гипомоторному типу ( $F=12,7$ ,  $p < 0,01$ ), между данными признаками обнаружена прямая корреляционная взаимосвязь ( $кк=0,798$ ,  $p < 0,01$ ), указывающая на то, что с увеличением длительности инвазии возрастает число случаев ДЖП по гипомоторному типу.

Считается, что описторхоз является системным заболеванием (Пальцев А.И., 1996, 2003). Это подтверждается тем, что проявления астеноневротического синдрома были выявлены у 100% больных ХО в сочетании с ГЭРБ и у 87,9% больных изолированным ХО. Самым частым симптомом являлась эмоциональная лабильность, которая была выявлена в 96,7% случаев у больных с сочетанной патологией и в 54,5% у больных с ХО ( $p < 0,05$ ). При дисперсионном анализе установлено, что астено-невротический синдром ассоциирован с длительностью описторхозной инвазии ( $F=8,7$ ,  $p < 0,01$ ), между этими факторами определена прямая корреляционная взаимосвязь ( $кк=0,725$ ,  $p < 0,01$ ), свидетельствующая о том, что с увеличением продолжительности инвазии нарастает интенсивность астено-невротического синдрома (появляются расстройства



сна, общая слабость, эмоциональная лабильность).

**2. Кислотообразующая функция желудка и характер рефлюксных нарушений у больных ХО в сочетании с ГЭРБ.** При суточном мониторинге желудочной секреции установлено, что наиболее часто гиперацидное состояние КФЖ отмечалось в группе больных с ГЭРБ по сравнению с остальными группами; достоверных отличий в группах с ХО по данному показателю (несмотря на наличие ГЭРБ) нет (табл. 2). Гипоацидное состояние КФЖ одинаково часто регистрировалось у больных в группах с ХО. Анацидность отмечалась только в группе больных с ХО, тогда как в остальных обследованных группах анацидных состояний не зарегистрировано.

**Таблица 2. Состояние кислотообразующей функции желудка в группах (%)**

Состояние КФЖ	1 группа	2 группа	3 группа	4 группа	P
Гиперацидность (0,9-1,7)	13,3	24,2	55,9	16,7	*, ^, x, oo
Нормаацидность (1,8-2,9)	70,0	42,4	38,2	50,0	*, ^
Гипоацидность (3,0-4,9)	16,7	30,3	5,9	33,3	*, ^, #, xx, oo
Анацидность (5,0-7,0)	0	3,0	0	0	*, x, \$

Примечание. Достоверность различий \*-  $p_{1-2} < 0,05$ ; ^ -  $p_{1-3} < 0,05$ ; ^^ -  $p_{1-3} < 0,01$ ; # -  $p_{1-4} < 0,05$ ; x -  $p_{2-3} < 0,05$ ; xx -  $p_{2-3} < 0,01$ ; o -  $p_{3-4} < 0,05$ ; oo -  $p_{3-4} < 0,01$ ; \$ -  $p_{2-4} < 0,05$

Дисперсионный анализ выявил, что одним из факторов, влияющих на формирование гипоацидной и анацидной КФЖ, является длительность описторхозной инвазии ( $F=9,36$ ,  $p < 0,01$ ), прямая корреляционная взаимосвязь ( $кк=0,658$ ,  $p < 0,01$ ) между этими параметрами указывает, что с увеличением продолжительности инвазии возрастает частота анацидного и гипоацидного состояния КФЖ. При дисперсионном факторном анализе также установлено влияние гипоацидного состояния КФЖ на формирование кислотных рефлюксов ( $F=9,6$ ,  $p < 0,05$ ), обратная корреляционная связь ( $кк=-0,593$ ,  $p < 0,05$ ) между этими факторами свидетельствует, что при увеличении частоты гипоацидности в желудке уменьшается количество кислотных рефлюксов в пищевод.

Установлено значительное учащение ДГР у больных с ХО (79,3%), в группе с ГЭРБ - у 44,1% больных. При наличии ГЭРБ и ХО частота ДГР значительно возрастала и составляла более 90%, достоверность различий в группах больных с ХО по сравнению с контрольной группой и группой с ГЭРБ составила  $p < 0,001$  и  $p < 0,05$  соответственно.

У всех обследованных больных были выявлены кислотные рефлюксы (табл. 3), причем их количество за сутки в контрольной группе составило  $37 \pm 14,5$ , что не противоречит литературным данным (DeMeester T.R., 1993). Количество кислотных ГЭР значительно возрастало при ГЭРБ

(60,1±18,6) и сочетании ХО и ГЭРБ (49,9±6,1). При ХО по сравнению с больными ГЭРБ и сочетанной патологией отмечалось снижение длительности низкой рН в пищеводе, количества кислотных ГЭР в течение суток, значительно меньшая максимальная длительность кислотного рефлюкса (табл. 3).

**Таблица 3. Характеристика кислотных пищеводных рефлюксов в группах**

Параметры	1 группа	2 группа	3 группа	4 группа	P
Время с рН менее 4 (%)	3,2±1,2	2,9±0,3	17,0±4,3	5,5±1,8	^^, xxx, oo, \$
Количество кислотных рефлюксов (абс.ед)	37±14,5	32±12,3	60,1±18,6	49,9±16,1	^, x, \$
Количество кислотных рефлюксов продолжительностью более 5 мин. (абс.ед.)	2,1±0,4	2,0±0,2	12,4±3,2	4,4±1,6	^^, #, xxx, oo, \$
Макс. длительность кислотного рефлюкса (мин.)	12,5±3,5	6,0±2,2	25,4±6,2	12,3±3,2	*, ^, xx, o, \$

Примечание. Достоверность различий \*- p<sub>1-2</sub><0,05; ^- p<sub>1-3</sub><0,05; ^^ - p<sub>1-3</sub><0,001; # - p<sub>1-4</sub><0,05; x - p<sub>2-3</sub><0,05; xx - p<sub>2-3</sub><0,01; xxx - p<sub>2-3</sub><0,001; o - p<sub>3-4</sub><0,05; oo - p<sub>3-4</sub><0,01; \$ - p<sub>2-4</sub><0,05

В группах с ХО процент времени с рН более 7 в пищеводе был достоверно выше (p<0,05) по сравнению с контрольной группой и группой с ГЭРБ (табл. 4). Учитывая достоверно большее количество щелочных ГЭР в течение суток в группе с сочетанием ХО и ГЭРБ по отношению к группам с изолированной патологией, можно предположить взаимоотношающее влияние этих заболеваний. При сочетании ХО и ГЭРБ отмечено достоверное увеличение количества щелочных ГЭР и длительности щелочного времени в пищеводе (табл. 4). Эпизоды рефлюкса четко коррелировали по времени с появлением симптомов щелочного рефлюкса. Обнаружена прямая корреляционная связь эпизодов щелочного рефлюкса по данным рН-метрии со временем появления горечи во рту (кк=0,786, p<0,01), изжоги (кк=0,704, p<0,01), болей в области мечевидного отростка грудины (кк=0,658, p<0,01).

**Таблица 4. Характеристика щелочных пищеводных рефлюксов в группах**

Параметры	1 группа	2 группа	3 группа	4 группа	P
Время с рН более 7 (%)	8,54±2,6	20,5±5,2	12,8±3,3	26,7±6,7	*,##,х,о
Количество щелочных рефлюксов (абс.ед.)	16,2±4,1	38,4±13,2	32,2±12,2	66,6±18,8	*,^,##,о,\$
Количество щелочных рефлюксов продолжительностью более 5 мин. (абс.ед.)	5,3±1,9	18,2±5,2	0	20,5±6,1	** , ^, ##, х, о
Макс. длительность щелочного рефлюкса (мин.)	22,3±7,3	42,5±15,1	2,5±0,5	67,5±19,1	*, ^, ##, xxx, ooo

Примечание. Достоверность различий \*-  $p_{1-2} < 0,05$ ; \*\* -  $p_{1-2} < 0,01$ , ^ -  $p_{1-3} < 0,05$ ; ^ -  $p_{1-3} < 0,01$ ; ## -  $p_{1-4} < 0,01$ ; х -  $p_{2-3} < 0,05$ ; xxx -  $p_{2-3} < 0,001$ ; о -  $p_{3-4} < 0,05$ ; ooo -  $p_{3-4} < 0,001$ ; \$ -  $p_{2-4} < 0,05$

При корреляционном анализе выявлена взаимосвязь между количеством пищеводных щелочных рефлюксов в течение суток и длительностью описторхозной инвазии ( $кк=0,650$ ,  $p < 0,05$ ), ДЖП по гипомоторному типу ( $кк=0,398$ ,  $p < 0,05$ ), а также максимальной длительностью щелочного рефлюкса и длительностью описторхозной инвазии ( $кк=0,302$ ,  $p < 0,01$ ), ДЖП по гипомоторному типу ( $кк=0,566$ ,  $p < 0,05$ ).

**3. Макро- и микроэлементный состав желчи у больных ХО в сочетании с ГЭРБ.** Известно, что длительное паразитирование описторхисов в ЖВП способствует холестазу и нарушению резервуарной, резорбционной и моторной функций ЖП, в связи с этим изменяется всасываемость различных веществ. Кроме того, за счет токсико-аллергического действия гельминтов и продуктов их жизнедеятельности, развиваются дистрофические и некротические изменения гепатоцитов, что приводит к нарушению биотрансформации веществ.

Наиболее значимые различия по группам обнаружены в отношении магния в отличие от кальция и железа. Из табл. 5 видно, что достоверно более низкий уровень магния выявлен во всех порциях желчи в группах больных ХО ( $p < 0,005$ ) по сравнению с группой контроля и группой с ГЭРБ.

**Таблица 5. Содержание магния в различных порциях желчи в группах,  $10^{-6}$  мкг/г**

	1 группа	2 группа	3 группа	4 группа	p
1 порция	22,62±0,93	13,68±0,74	21,73±0,54	13,88±0,74	*, ^, #
2 порция	21,06±0,45	10,50±0,60	22,80±0,92	12,12±0,84	*, ^, #
3 порция	22,20±0,99	15,3±0,84	20,21±0,79	15,8±0,63	*, ^

Примечание. Достоверность различий \*-  $p_{1-2} < 0,05$ ; ^ -  $p_{1-4} < 0,05$ ; # -  $p_{2-3} < 0,05$

Сравнительный анализ микроэлементного состава желчи (табл. 6-9) показал, что в группах больных с ХО отмечалось повышенное содержание меди во второй и третьей порциях желчи, а в группе с изолированной ГЭРБ - в первой и второй порциях желчи.

**Таблица 6. Содержание микроэлементов в первой порции желчи,  $10^{-9}$  мкг/г**

	1 группа	2 группа	3 группа	4 группа	р
Сг	22±0,9	6±0,3	6±0,5	8±0,3	*, ^, #
Сu	240±8,0	280±17,0	420±24,0	300±16,2	^, x, o
Мо	1±0,1	6±0,4	14±2,0	7±0,4	***, ^^^, ###, x, o
Мn	60±2,0	50±3,0	70±4,0	50±2,0	-
Zn	1960±60,0	3675±85,0	3633±165,0	3642±74,0	*, ^, #
Со	3±0,2	36±1,7	23±2,0	32±1,1	***, ^^^, ###
Al	4±0,3	17±0,7	5±0,3	18±0,9	**, ##, xx, oo

Примечание. Достоверность различий \*-  $p_{1,2}<0,05$ ; \*\* -  $p_{1,2}<0,01$ ; \*\*\* -  $p_{1,2}<0,001$ ; ^ -  $p_{1,3}<0,05$ ; ^^^ -  $p_{1,3}<0,001$ ; # -  $p_{1,4}<0,05$ ; ## -  $p_{1,4}<0,01$ ; ### -  $p_{1,4}<0,001$ ; x -  $p_{2,3}<0,05$ ; xx -  $p_{2,3}<0,01$ ; o -  $p_{3,4}<0,05$ , oo -  $p_{3,4}<0,01$

У больных ХО, ГЭРБ и ХО+ГЭРБ по сравнению с группой контроля отмечается достоверно высокий уровень молибдена во всех трех порциях желчи.

Во всех трех порциях желчи в группах с ХО выявлено высокое содержание алюминия, достоверно отличающееся от группы контроля и группы с ГЭРБ. Содержание марганца в первой порции желчи во всех обследованных группах не отличалось от группы контроля, тогда как отмечено достоверно более высокое содержание этого элемента во второй и третьей порциях желчи у всех обследованных групп больных, наиболее выраженное у больных ХО и ХО+ГЭРБ.

**Таблица 7. Содержание микроэлементов во второй порции желчи,  $10^{-9}$  мкг/г**

	1 группа	2 группа	3 группа	4 группа	Р
Сг	13±1,6	13±1,9	2±0,3	10±1,2	^^^, xxx, ooo
Сu	190±8,0	320±18,9	730±42,7	510±23,5	*, ^, #, xx,
Мо	3±0,3	11±1,5	39±3,5	19±1,8	**, ^^^, ##, xx, o
Мn	20±1,0	70±1,0	180±12,0	90±2,0	*, ^^^, ##, x, o
Zn	3080±119,0	3600±109,0	2383±2110	3012±175,0	-
Со	7±0,5	10±1,2	8±1,7	10±1,1	-
Al	3±0,3	13±0,9	4±0,3	14±0,8	*, #, xx

Примечание. Достоверность различий \*-  $p_{1,2}<0,05$ ; \*\* -  $p_{1,2}<0,01$ ; ^ -  $p_{1,3}<0,01$ ; ^^^ -  $p_{1,3}<0,001$ ; # -  $p_{1,4}<0,05$ ; ## -  $p_{1,4}<0,01$ ; x -  $p_{2,3}<0,05$ ; xx -  $p_{2,3}<0,01$ ; xxx -  $p_{2,3}<0,001$ ; o -  $p_{3,4}<0,05$ ; ooo -  $p_{3,4}<0,001$

**Таблица 8. Содержание микроэлементов в третьей порции желчи,  $10^{-6}$  мкг/г**

	1 группа	2 группа	3 группа	4 группа	P
Cr	12±0,9	5±0,3	9±1,8	7±0,4	*
Cu	210±11,0	420±21,4	340±25,3	390±19,4	*, #
Mo	3±0,2	10±1,1	4±0,3	9±9,0	** , #, x, o
Mn	30±2,0	110±11,0	70±5,0	100±10,0	** , ^, ##
Zn	4760±227,0	2583±148,0	2075±129,0	2268±131,0	*, ^, #
Co	10±1,9	22±2,1	5±0,7	19±1,1	*, ^, #, xx, o
Al	1±0,1	22±2,2	1±0,1	19±1,6	***, ###, xxx, ooo

Примечание. Достоверность различий \*-  $p_{1,2} < 0,05$ ; \*\* -  $p_{1,2} < 0,01$  \*\*\* -  $p_{1,2} < 0,001$ ; ^ -  $p_{1,3} < 0,05$ ; # -  $p_{1,4} < 0,05$ ; ## -  $p_{1,4} < 0,01$ ; ### -  $p_{1,4} < 0,001$ ; x -  $p_{2,3} < 0,05$ ; xx -  $p_{2,3} < 0,01$ ; xxx -  $p_{2,3} < 0,001$ ; o -  $p_{3,4} < 0,05$ ; ooo -  $p_{3,4} < 0,001$

Заслуживает внимания распределение цинка в порциях желчи (табл. 6-9): в первой порции у больных исследуемых групп по сравнению с группой контроля отмечено достоверно более высокое его содержание, во второй порции - достоверных отличий от его содержания у контрольной группы не обнаружено, в третьей порции - у всех обследованных групп уровень элемента достоверно снижен. Выявлено достоверно более высокое содержание кобальта в первой порции желчи у больных всех групп (особенно в группе больных ХО) в отличие от группы контроля. Уровень хрома во всех трех порциях желчи у больных с ГЭРБ был достоверно более низким по сравнению с группой контроля, в группах больных с описторхозом содержание этого элемента снижено только в первой порции желчи.

**Таблица 9. Характеристика содержания микроэлементов по порциям желчи в группах больных по сравнению с группой контроля**

	ХО	ГЭРБ	ХО+ГЭРБ
1 порция	CrЯ	CrЯ	CrЯ
	*	CuЭ	*
	MoЭ	MoЭ	MoЭ
	ZnЭ	ZnЭ	ZnЭ
	CoЭ	CoЭ	CoЭ
	CoЭ	CoЭ	CoЭ
2 порция	*	Cr	*
	CuЭ	CuЭ	CuЭ
	MoЭ	MoЭ	MoЭ
	MnЭ	MnЭ	MnЭ
	AlЭ	*	AlЭ
3 порция	CuЭ	*	CuЭ
	MoЭ	MoЭ	MoЭ
	MnЭ	MnЭ	MnЭ
	ZnЯ	ZnЯ	ZnЯ
	AlЭ	*	AlЭ

\* - достоверных отличий по сравнению с контрольной группой не выявлено

Вышеуказанные изменения элементного состава желчи нельзя объяснить особенностями рациона обследуемых. Не исключено нарушение их всасывания в тонком кишечнике и участие в метаболизме описторхозов. Известны исследования (Дроздов В.Н. с соавт., 1968, 1977), касающиеся биологической роли таких элементов, как медь, марганец, железо, кобальт, в которых показано нарушение их обмена при некоторых глистных инвазиях (дифиллоботриоз).

Можно предположить, что макро- и микроэлементы, входящие в состав желчи, оказывают непосредственное влияние на клинические проявления заболеваний, состояние КФЖ и моторной функции желудка и пищевода. Дополнительным аргументом в пользу данного тезиса являются результаты корреляционного и дисперсионного (факторного) анализа взаимосвязи макро- и микроэлементного состава желчи больных ХО и ГЭРБ с

клиническими проявлениями и характером рефлюксных нарушений, который выявил отрицательную корреляцию ( $F=3,50$ ,  $p<0,05$ ;  $кк=-0,374$ ,  $p<0,05$ ) между содержанием магния и длительностью описторхозной инвазии. Это указывает на то, что с увеличением продолжительности инвазии снижается содержание магния в желчи. При дисперсионном анализе выявлена взаимосвязь уровня магния с формированием гипомоторного типа ДЖП ( $F=12,6$ ,  $p<0,05$ ;  $кк=-0,438$ ,  $p<0,05$ ) и возникновением щелочного ГЭР ( $F=5,89$ ,  $p<0,01$ ;  $кк=-0,522$ ,  $p<0,05$ ), отрицательная корреляция между этими факторами указывает на то, что с уменьшением количества магния увеличивается частота гипокинезии ЖП и щелочных ГЭР.

Наряду с этим выявлено, что на снижение эхогенности печени при описторхозе влияет содержание таких микроэлементов, как цинк ( $F=27,9$ ,  $p<0,01$ ;  $кк=-0,722$ ,  $p<0,01$ ), медь ( $F=6,9$ ,  $p<0,01$ ;  $кк=0,562$ ,  $p<0,01$ ) и кобальт ( $F=6,22$ ,  $p<0,01$ ;  $кк=-0,786$ ,  $p<0,01$ ). Существующие взаимосвязи свидетельствуют о том, что при уменьшении содержания цинка и кобальта, увеличении содержания меди увеличивается частота повышенной эхогенности печени. Также выявлено, что содержание алюминия в желчи зависит от длительности описторхозной инвазии ( $F=29,4$ ,  $p<0,01$ ;  $кк=0,598$ ,  $p<0,051$ ): положительная корреляционная связь свидетельствует о том, что с увеличением продолжительности инвазии увеличивается содержание алюминия в желчи во всех трех порциях. Содержание алюминия влияет на выраженность саливации ( $F=12,2$ ,  $p<0,05$ ;  $кк=0,624$ ,  $p<0,01$ ), формирование анацидного ( $F=12,2$ ,  $p<0,05$ ;  $кк=0,796$ ,  $p<0,01$ ) и гипоацидного ( $F=5,3$ ,  $p<0,01$ ;  $кк=0,664$ ,  $p<0,01$ ) состояния КФЖ. Положительные корреляционные связи свидетельствуют о том, что повышение содержания алюминия в желчи сопровождается увеличением выраженности саливации, частоты анацидного и гипоацидного состояния. Установлена прямая корреляционная связь между содержанием меди и частотой тошноты ( $кк=0,725$ ,  $p<0,05$ ), рвоты ( $кк=0,654$ ,  $p<0,05$ ) и отрыжки горьким ( $кк=0,398$ ,  $p<0,01$ ). Выявлена положительная корреляционная взаимосвязь между повышенным содержанием марганца в желчи и частотой гипомоторной ДЖП ( $кк=0,395$ ,  $p<0,05$ ), количеством щелочных ГЭР ( $кк=0,398$ ,  $p<0,05$ ).

В целом, анализ полученных результатов показывает, что при сочетании ХО и ГЭРБ происходит изменение их клинического течения, изменяется КФЖ, моторная функция пищевода, желудка и ДПК, а также возникает дисбаланс в элементном составе желчи, связанный с клиническими проявлениями заболеваний и характером рефлюксных нарушений.

### **Выводы.**

1. Клиническая картина ХО в сочетании с ГЭРБ характеризуется достоверно более частой встречаемостью по сравнению с изолированным описторхозом изжоги (96,7% против 54,5%,  $p<0,001$ ) и отрыжки (90% против 48,5%,  $p<0,01$ ),
2. В группах с ХО гипоацидное состояние КФЖ встречается в 2 раза чаще, чем в контрольной группе. При ГЭРБ в 3 раза чаще, чем в группе контроля, регистрируется гиперацидное состояние КФЖ. ХО сопровождается

снижением, а ГЭРБ - увеличением длительности низкой рН в пищеводе, количества кислотных ГЭР в течение суток, значительно меньшей максимальной длительностью кислотного рефлюкса. При сочетании ХО и ГЭРБ увеличивается количество щелочных ГЭР и длительность времени с высокой рН в пищеводе.

3. Макро- и микроэлементный состав желчи у больных ХО характеризуется низким содержанием магния, повышенным уровнем молибдена, алюминия, марганца, меди по сравнению с группой контроля. При ГЭРБ в желчи отмечается достоверно низкий по сравнению с контрольной группой уровень хрома и высокий уровень меди.

4. С увеличением длительности описторхозной инвазии снижается уровень магния и повышается уровень алюминия в желчи. В свою очередь содержание магния в желчи влияет на развитие гипомоторной дискинезии желчного пузыря и частоту щелочного рефлюкса в пищевод, а алюминия - на выраженность саливации и развитие гипо- и анацидного состояния кислотообразующей функции желудка.

### **Практические рекомендации.**

1. При установлении диагноза хронического описторхоза с целью раннего выявления нарушений КФЖ и моторной функции желудка, а также оптимизации терапии, целесообразно проведение суточного мониторирования интрапищеводной и желудочной рН.

2. Больным с частой изжогой и нормальной или сниженной КФЖ по результатам суточного мониторирования рН необходимо рекомендовать целенаправленное обследование на наличие описторхозной инвазии.

3. Больным с ХО, ГЭРБ и их сочетанием необходимо проводить коррекцию элементного статуса.

### **Список работ, опубликованных по теме диссертации**

1. Кривцова О.В., Кривцова Л.И., Коркин А.Л. Трудности в диагностике гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Научный вестник ТюмГМА.- 2000.- №3(7). - С. 81.

2. Кривцова О.В., Кривцова Л.И., Болотнова Т.В. Использование суточного мониторирования рН в диагностике гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Научный вестник ТюмГМА.- 2002. - №7-8(21-22) - С.31.

3. Кривцова О.В., Кривцова Л.И., Болотнова Т.В. Характер рефлюксных нарушений у больных с хроническим описторхозом // Научный вестник ТюмГМА - 2003. - №2(24) - С.47.

4. Матаев С.И., Бычков В.Г., Кривцова О. В., Крылов Г.Г., Янин В.Л., Хадиева К.Д., Ушакова А.А., Леончикова И.В., Орлов М.Д., Шонин А.Л. Семейные вспышки инфекционных заболеваний у населения среднего Приобья // Материалы VII Международной научной конференции "Здоровье семьи - XXI век".- Пермь (Россия) - Валетта (Мальта), 2003. - С. 121-122.

5. Матаев С.И., Бычков В.Г., Кривцова О.В., Соловьева А.В., Ковтунова Е.В., Крылов Г.Г., Росинская А.А., Сурмач О.А. Влияние суперинвазивного



описторхоза на течение беременности и родов в условиях гиперэндемического очага // Материалы VII Международной научной конференции "Здоровье семьи - XXI век".- Пермь (Россия) - Валетта (Мальта), 2003. - С.122-123.

6. Матаев С.И., Кривцова О.В., Кривцова Л.И., Василькова Т.Н. Содержание магния в желчи больных хроническим описторхозом, гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и их сочетанием // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. Приложение № 23.- 2004.- Т.14. - №5. - С.103.

7. Матаев С.И., Кривцова О.В., Кривцова Л.И., Василькова Т.Н. Сравнительная характеристика содержания микроэлементов в пузырной порции желчи больных хроническим описторхозом, гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и их сочетанием // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. Приложение №23. - 2004. - Т.14. - №5. - С.104.

8. Матаев С.И., Кривцова О.В., Василькова Т.Н., Кривцова Л.И. Кислотообразующая функция желудка и характер рефлюксных нарушений по данным суточного мониторирования рН в пищеводе и желудке у больных хроническим описторхозом, гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и их сочетанием // Вестник Санкт-Петербургской Государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова. - 2004. - № 4, - С. 187-188.

9. Матаев С.И., Кривцова О.В., Василькова Т.Н., Кривцова Л.И. Макро- и микроэлементный состав желчи у больных хроническим описторхозом, гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и их сочетанием // Вестник Санкт-Петербургской Государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова.- 2005. - № 1.

---

Работа выполнена в ФГУ Научном центре профилактического и лечебного питания Тюменского Научного Центра СО РАМН, ГОУ ВПО Тюменской государственной медицинской академии.

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор Матаев Сергей Иванович.

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор Максимов Валерий Алексеевич.

доктор медицинских наук, профессор Шептулин Аркадий Александрович.

Ведущая организация: ГУ НИИ терапии СО РАМН (г. Новосибирск).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГУ НИИ питания РАМН.

Автореферат разослан 17 февраля 2005 г.

Ученый секретарь диссертационного совета, доктор биологических наук, профессор В.М. Коденцова.

---

## **Список сокращений**

Абс.ед. - абсолютные единицы;  
ГТПП - гаммаглутамилтранспептидаза;  
ГЭР - гастроэзофагеальный рефлюкс;  
ГЭРБ - гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь;  
ДГР - дуодено-гастральный рефлюкс;  
ДЖП - дискинезия желчного пузыря;  
ДПК - двенадцатиперстная кишка;  
ЖВП - желчевыводящие пути;  
ЖКБ - желчно-каменная болезнь;  
ЖКТ - желудочно-кишечный тракт;  
ЖП - желчный пузырь;  
ИМТ - индекс массы тела;  
кк - коэффициент корреляции;  
КФЖ - кислотообразующая функция желудка;  
Макс. - максимальная;  
НПС - нижний пищеводный сфинктер;  
УЗИ - ультразвуковое исследование;  
ХО - хронический описторхоз;  
ЩФ - щелочная фосфатаза;  
ЭКГ - электрокардиография;  
Г - коэффициент значимости влияния факторов;  
р - коэффициент достоверности.