

На правах рукописи

Витебский Марк Феликсович

**ПРИЦЕЛЬНАЯ ЭНДОСКОПИЧЕСКАЯ рН-МЕТРИЯ
В ДИАГНОСТИКЕ И ДИНАМИЧЕСКОМ КОНТРОЛЕ ЛЕЧЕНИЯ
НЕСПЕЦИФИЧЕСКОГО ЯЗВЕННОГО КОЛИТА**

14.01.04 – внутренние болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание учёной степени

кандидата медицинских наук

Барнаул - 2011

Диссертационная работа выполнена в Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Алтайский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»

Научный руководитель:

Заслуженный врач Российской Федерации, доктор медицинских наук, профессор **Федоровский Александр Феликсович**

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор **Осипова Ирина Владимировна**
кандидат медицинских наук **Гритчина Ольга Ивановна**

Ведущая организация:

Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Новосибирский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» (г. Новосибирск).

Защита состоится "20" июня 2011 г. в 10-00 часов на заседании диссертационного совета Д 208.002.01 при Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Алтайский государственный медицинский университет» Росздрава по адресу: 656038, г. Барнаул, пр. Ленина, 40.

С диссертацией можно ознакомиться в научно-медицинской библиотеке Государственного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Алтайский государственный медицинский университет» Росздрава по адресу: 656031, г. Барнаул, ул. Папанинцев, 126.

Автореферат разослан "11" мая 2011 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор

Е.И. Бувеч

Общая характеристика работы

Актуальность проблемы

Среди воспалительных заболеваний кишечника одно из ведущих мест занимает неспецифический язвенный колит (НЯК) (Водилова О.В. и соавт., 2004; Яблокова Э.Н. и соавт., 2006; Adler G., 2001; Charles N. Bernstein et al., 2006).

По данным различных исследований, в настоящее время заболеваемость язвенным колитом колеблется, по разным данным, от 4 до 20 случаев на 100000 населения, в среднем - 8-10 случаев. Распространенность неспецифического язвенного колита колеблется от 28 до 117 больных на 100000 населения (Rioux J. et al., 2000; Charles N. Bernstein et al., 2006).

Хотя уровень заболеваемости неспецифическим язвенным колитом значительно уступает другим гастроэнтерологическим заболеваниям, тяжестью протекания, частотой осложнений и летальностью он занимает одно из ведущих мест в структуре заболеваний желудочно-кишечного тракта (Румянцев В.Г., 2009). Определенные трудности представляет ранняя диагностика различных клинических форм НЯК, что принципиально важно для выбора тактики лечения.

Существующие многочисленные рутинные методы диагностики хронических воспалительных заболеваний толстого кишечника, в том числе и неспецифического язвенного колита, не всегда дают однозначный ответ. Многие авторы указывают на невысокую информативность отдельно взятого метода обследования и отмечают повышение информативности комплекса диагностических мероприятий (Халиф И.Л., Лоранская И.Д., 2004; Кушнир И.Э., 2006; Харченко Н.В., Сурок О.Я., 2007; Vogt W., 2005; Van Deventer S.J. et al., 2006).

К сожалению, за исключением морфологического исследования биоптатов, ни один из разработанных методов не дает возможности для точного определения сущности воспалительных процессов в толстой кишке. Даже весь комплекс клинических, эндоскопических и гистологических данных при язвенном колите может иметь неспецифичный характер (Гравировская Н.Г., 2006; Осадчук А.М., Осадчук М.А., 2006; Kaufman H.L. et al., 2002).

В настоящее время приоритетным в медицине являются неинвазивные и безопасные как для пациента, так и для медицинского персонала методы диагностики. Разработка малоинвазивной (эндоскопической) методики, обеспечивающей экспресс-диагностику функционального состояния слизистой толстой кишки, остается актуальной проблемой в гастроэнтерологии.

Одним из таких методов может выступать прицельная эндоскопическая рН-метрия слизистой толстой кишки, ранее применяемая в диагностике и дифференциальной диагностике заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки (Раппопорт С.С. и соавт., 2005; Яковлев Г.А., 2009).

Применение данного метода для ранней диагностики и мониторинга течения НЯК является актуальной научной и практической темой в современной гастроэнтерологии, позволяющего повысить информативность и диагностиче-

скую ценность рутинных методов диагностики и снизить процент диагностических ошибок у пациентов с неспецифическим язвенным колитом.

Цель исследования: определить диагностические возможности прицельной эндоскопической рН-метрии слизистой толстой кишки в ранней диагностике, динамическом контроле и оценке эффективности проводимого лечения у больных неспецифическим язвенным колитом.

Задачи исследования:

1. Определить возможность применения прицельной эндоскопической рН-метрии для исследования функционального состояния слизистой ободочной кишки и разработать ее методику.
2. Установить количественные показатели нормы функционального состояния слизистой ободочной кишки при обследовании пациентов, не страдающих заболеваниями желудочно-кишечного тракта.
3. Определить особенности функционального состояния слизистой различных отделов ободочной кишки при различных клинических формах неспецифического язвенного колита.
4. Определить роль прицельной эндоскопической рН-метрии в комплексе диагностических мероприятий при неспецифическом язвенном колите.
5. Оценить значение прицельной эндоскопической рН-метрии в динамическом контроле и оценке эффективности проводимого лечения у больных неспецифическим язвенным колитом.

Научная новизна исследования

Разработана методика прицельной эндоскопической рН-метрии для исследования функционального состояния слизистой ободочной кишки.

Впервые установлены количественные показатели нормы функционального состояния слизистой ободочной кишки для здоровых людей и пациентов, не страдающих заболеваниями желудочно-кишечного тракта.

Впервые определены особенности функционального состояния слизистой различных отделов ободочной кишки при различных клинических формах неспецифического язвенного колита.

Впервые показана высокая диагностическая информативность прицельной эндоскопической рН-метрии в ранней диагностике неспецифического язвенного колита, сопоставимая с колоноскопией, морфологическим и клинико-лабораторными методами обследования.

Показана высокая диагностическая информативность прицельной эндоскопической рН-метрии в динамическом контроле за течением воспалительного процесса и оценке эффективности проводимого лечения у больных неспецифическим язвенным колитом.

Практическая значимость

Исследование определило рН-метрические критерии нормы функционального состояния слизистой ободочной кишки.

Исследование показало высокую диагностическую ценность прицельной эндоскопической рН-метрии для различных клинических форм неспецифического язвенного колита в комплексе диагностических мероприятий.

Описаны основные диагностические рН-метрические критерии для различных клинических форм неспецифического язвенного колита.

Продемонстрирована диагностическая ценность неинвазивного метода диагностики различных клинических форм неспецифического язвенного колита.

Применение данного метода диагностики позволяет в ранние сроки распознавать различные клинические формы неспецифического язвенного колита, что способствует назначению своевременного и адекватного лечения этой категории больных.

Внедрение в практику

Полученные результаты исследования внедрены в практику эндоскопического отделения Больницы Управления делами Президента Республики Казахстан, г. Астана, в учебный процесс кафедры лучевой диагностики с курсом эндоскопии ФПК и ППС ГОУ ВПО «Алтайский медицинский университет Росздрава».

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Прицельная эндоскопическая рН-метрия является высокоинформативным, неинвазивным и безопасным методом диагностики различных клинических форм неспецифического язвенного колита, сопоставимая с клинко-лабораторными, морфологическими методами обследования и колоноскопией.

2. Прицельная эндоскопическая рН-метрия является высокоинформативным методом диагностического контроля и оценке эффективности проводимого лечения больных неспецифическим язвенным колитом.

Апробация материалов диссертации.

Основные положения диссертационной работы доложены: на всероссийской научно-практической конференции (Барнаул, 2008 г.); на III международной Пироговской студенческой научной медицинской конференции (Москва, 2008 г.); на IV международной Пироговской студенческой научной медицинской конференции (Москва, 2009г.); на ежегодной конференции ДиаМА (Минск, 2009 г.); на совместном заседании кафедр пропедевтики внутренних болезней, «Сестринское дело», лучевой диагностики с курсом эндоскопии ФПК и ППС ГОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет Росздрава» (Барнаул, 2010 г.).

Внедрение результатов исследования в практику.

Основные теоретические положения диссертационной работы внедрены в учебный процесс на кафедре лучевой диагностики с курсом эндоскопии ФПК и ППС, ГОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет Росздрава. Методика прицельной эндоскопической рН-метрии при неспецифиче-

ском язвенном колите внедрена в лечебный процесс в эндоскопическом отделении РГП «Больница Управления делами Президента Республики Казахстан» г. Астана.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 7 научных работ, из них 2 – в референтном журнале, рекомендованном ВАК РФ для публикации материалов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, получен патент на изобретение.

Структура диссертации

Основной текст диссертации изложен на 153 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, 2 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка цитируемой литературы. Текст работы иллюстрирован 47 таблицами и 7 рисунками. Библиографический указатель включает 236 источников, в том числе 130 отечественных и 106 иностранных источников.

Личный вклад автора заключается в концептуальном формулировании идеи представленной работы. Автором осуществлялась курация, основное обследование и проведение прицельной эндоскопической рН-метрии тематическим больным, формирование базы данных, анализ и статистическая обработка полученного материала.

Содержание работы

Материал и методы исследования. Результаты диссертационной работы основаны на данных комплексного клинико-лабораторного обследования 103 пациентов основной группы (ОГ) с неспецифическим язвенным колитом (НЯК), находившихся на стационарном лечении в гастроэнтерологическом отделении Больницы УДП РК г. Астаны за период с 2005 по 2009 гг.

Контрольную группу составили 58 здоровых лиц без заболеваний желудочно-кишечного тракта (средний возраст $42,0 \pm 1,9$ лет).

Критерии включения:

- хронический неспецифический язвенный колит с минимальной, умеренной и выраженной степенью активности воспалительного процесса;
- возраст пациентов 20-67 лет;
- наличие информированного согласия больного на участие в исследовании.

Критерии исключения:

- болезнь Крона;
- доброкачественные и злокачественные образования толстого кишечника;
- геморрой;
- наличие других хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта в стадии обострения;
- отказ пациента от участия в исследовании.

Среди рассматриваемых больных НЯК было 55 мужчин и 48 женщин, что составляет 53,4 % и 46,6 % соответственно.

Возраст пациентов колебался от 20 до 67 лет и в среднем составил $43,5 \pm 2,7$ лет.

Распределение больных по полу и возрасту показано в таблице 1.

Таблица 1.

Распределение больных НЯК зависимости от пола и возраста (n=103)

Возраст	Пол				Всего	
	мужчины		женщины			
	абс.	%.	абс.	%.	абс.	%.
20-30	7	6,8	3	2,9	10	9,7
31-40	15	14,6	6	5,8	21	20,4
41-50	13	12,6	9	8,7	22	21,35
51-60	11	10,7	17	16,5	28	27,2
От 61 и выше	9	8,7	13	12,7	22	21,35
Всего	55	53,4	48	46,6	103	100

При этом большую часть обследованных больных составляли пациенты работоспособного возраста от 41 до 61 лет, которые в совокупности дают 72 человек (69,9%).

Наличие НЯК в анамнезе (от 6 месяцев до 3-х лет) было отмечено у 23 (22,3%), более 3-х лет - у 80 (77,7%) пациентов.

В результате обследования у 31 (30,1%) больных выявлен холецистит, хроническим панкреатитом и язвенной болезнью страдали 29 (28,2%) и 26 (25,2%) больных соответственно, урогенитальная патология обнаружена у 17 (16,5%) пациентов (табл. 2).

Таблица 2.

Вид и частота сопутствующих заболеваний у больных НЯК (n=103)

Заболевание	Число наблюдений	% $\pm S_p$
холецистит	31	30,1 \pm 2,6
хронический панкреатит	29	28,2 \pm 3,0
язвенная болезнь	26	25,2 \pm 3,0
урогенитальная патология	17	16,5 \pm 3,0

Для выполнения поставленных задач и достижения цели исследования пациенты ОГ в зависимости от степени активности НЯК были рандомизированы на три подгруппы, сопоставимые между собой по половой принадлежности и среднему возрасту:

1-ю подгруппу – составили 40 больных НЯК с минимальной степенью активности воспалительного процесса.

2-ю подгруппу – 35 больных НЯК с умеренной степенью активности воспалительного процесса.

3-ю подгруппу – 28 больных НЯК с выраженной степенью активности воспалительного процесса.

Все больные для верификации диагноза были обследованы по единому комплексу диагностики, что позволило получить репрезентативные результаты.

В комплекс клинико-лабораторных и инструментальных диагностических мероприятий входили: сбор жалоб, анамнеза заболевания и жизни, объективное обследование, общепринятые клинико-лабораторные методы исследования. Общий анализ крови (определение концентрации гемоглобина, количества эритроцитов, лейкоцитов, подсчет лейкоцитарной формулы и скорости оседания эритроцитов), копрологическое исследование кала определяли по общей принятой методике. Одновременно проводилось исследование иммунного статуса.

Для постановки диагноза наряду со сбором анамнеза, выполненными лабораторных исследований у всех пациентов проводили колоноскопию с обязательной биопсией слизистой толстого кишечника и оценивали функциональное состояние толстой кишки методом прицельной эндоскопической рН-метрии.

Для исследования состояния иммунной системы использовали отечественные моноклональные антитела научно-производственного центра «Мед БиоСпектр» при Институте иммунологии (Москва). При этом относительное и абсолютное количество Т-клеток определяли с помощью моноклональных антител CD3⁺, Т-хелперов с помощью CD4⁺, Т-киллеров с помощью CD8⁺, субпопуляции с помощью CD16⁺. В-лимфоциты определяли с помощью моноклональных антител CD19⁺. Количественное определение сывороточных иммуноглобулинов классов G, A, M проводили методом радиальной иммунодиффузии в геле по G. Mancini (1965), НСТ – тест (тест восстановления нитросинего тетразолия) – по методу Б.С. Нагоева и соавторов (1981), ЦИК в сыворотке крови определяли по методу А.Ю. Гриневиц и А.Н. Алферова (1981), С – реактивный белок определяется латексным методом с помощью реактивов фирмы ООО «Ольвекс Диагностикум» (Санкт-Петербург).

Колоноскопию (КС) осуществляли видеоколоноскопами фирмы "Pentax" ЕРКі. Исследования проводили после соответствующей подготовки (утром натощак после 14-часового голодания и не ранее чем через 20 часов после отмены всех медикаментозных препаратов).

Описание и оценка состояния толстой кишки проводились в соответствии с рекомендациями Комитета мирового союза по эндоскопии пищеварительной системы (OMED), то есть оценивались: эластичность, растяжимость, цвет слизистой, отмечались повреждения слизистой оболочки, структура сосудов, просвет и стенка кишки, описывались состояние сфинктера и наличие содержимого в просвете.

Биопсия проводилась специальными щипцами, с шипом, входящими в стандартный набор колоноскопа.

Морфологическое исследование биоптата выполнялось с помощью бинокулярного микроскопа фирмы «Zeiss» с цифровой цветной системой ввода и системой видеоанализа.

Прицельную эндоскопическую рН-метрию слизистой ободочной кишки осуществляли при помощи колоноскопа "Pentax" ЕРКі. До проведения рН-метрии наконечник электрод сравнения присоединялся к запястью пациента. Под визуальным контролем через биопсийный канал колоноскопа проводили рН-метрический зонд с измерительным электродом до соприкосновения его с исследуемым участком слизистой оболочки толстой кишки (СОТК). Важной деталью являлось расположение рН-зонда в момент контакта со слизистой оболочкой, продольная ось рН-зонда должна быть расположена перпендикулярно к поверхности слизистой. После визуального установления (соприкосновения) электродов со слизистой производили определение рН слизистой ободочной кишки.

Показатели рН у всех обследуемых регистрировали в течение 2-3 секунд в четырех точках каждого отдела толстой кишки. Этот способ реализовали на комплексе аппаратуры, содержащем ацидометр АГМ-03, «Исток-Система» (Россия) и видеокколоноскопа «Pentax» ЕРКі..

Измерение рН СОТК производили в 9 точках определения: 1 – начальный отдел ободочной кишки (за баугиниевой заслонкой); 2 – середина восходящей ободочной кишки; 3 – печеночный угол; 4 – граница третьей и второй трети поперечной ободочной кишки; 5 – граница первой и второй трети поперечной ободочной кишки; 6 – селезеночный угол; 7 – верхняя треть нисходящей ободочной кишки; 8 – средняя треть нисходящей ободочной кишки; 9 – нижняя треть нисходящей ободочной кишки (перед сфинктером Балли).

Обоснованием выбора данных точек послужили анатомические особенности толстой кишки, а именно, ее деление на отделы посредством сфинктеров.

В работе использованы различные методы статистической обработки в зависимости от типа случайных величин и поставленной задачи исследования (Гланц С. 1998; Боровиков В.П., 1997, 2001).

Для оценки типа распределения признаков использовали показатели эксцесса и асимметрии, характеризующие форму кривой распределения. Распределение считали нормальным при значении данных показателей от -2 до 2.

Значения непрерывных величин представлены в виде $M \pm m$, где M – выборочное среднее и m – стандартная ошибка среднего. Значения качественных признаков представлены в виде наблюдаемых частот и процентов.

В случаях нормального распределения, а также равенства выборочных дисперсий, для сравнения средних использовали t-критерий Стьюдента. Равенство выборочных дисперсий оценивали по F-критерию. Для сравнения связанных выборок использовали парный t-критерий Стьюдента.

В случае распределений, не соответствующих нормальному, а также при неравенстве дисперсий, использовали непараметрические U-критерий Манна-Уитни (для независимых выборок) и T-критерий Вилкоксона (для связанных выборок).

Значимость различий между качественными признаками оценивали с помощью z-критерия с использованием поправки Йейтса на непрерывность, при условии, что все значения частот сравниваемых признаков больше 5.

Для сравнения качественных признаков в независимых выборках использовали непараметрический критерий χ^2 . При наличии малых частот (менее 10) для данного критерия использовали поправку Йейтса на непрерывность. При частотах меньше 5 использовали точный метод Фишера. Для сравнения качественных признаков в связанных выборках применяли Q-критерий Кочрена.

Корреляцию между качественными и количественными признаками оценивали с помощью рангового коэффициента корреляции Спирмена (R) с последующей проверкой его значимости.

Уровень статистической значимости при проверке нулевой гипотезы принимали $P < 0,05$. Во всех случаях использовали двусторонние варианты критериев. При сравнении нескольких групп между собой использовали поправку на множественность сравнений.

Обработку и графическое представление данных проводили с помощью компьютерных программ Statistica 6.0 и SPSS 12 for Windows.

Результаты исследования и их обсуждение

На первом этапе нашего исследования в контрольной группе было проведено рН-метрическое исследование СОТК с целью разработки методики прицельной эндоскопической рН-метрии (ПЭрНМ) и создания референтной базы значений, позволяющих определить границы нормы для конкретных обследуемых и определенных отделов ободочной кишки.

Проведенное исследование показало, что у обследованных здоровых лиц вне зависимости от возраста и пола, была характерна динамика к увеличению рН от проксимального до дистального отделов слизистой оболочки ободочной кишки (от $7,58 \pm 0,11$ до $8,83 \pm 0,13$). Рассчитанное значение градиента рН от точки 1 до точки 9 составило $(16,49 \pm 0,12)\%$ (табл. 3).

Таблица 3.

Показатели ПЭрНМ слизистой ободочной кишки у здоровых лиц (n=58)

Места измерения рН	Значение рН,
1-За баугиниевой заслонкой	$7,58 \pm 0,11$
2-Середина восходящей ободочной кишки	$8,10 \pm 0,12$
3-Печеночный угол	$8,23 \pm 0,13$
4-Граница третьей и второй трети поперечной ободочной кишки	$8,28 \pm 0,13$
5-Граница первой и второй трети поперечной ободочной кишки	$8,42 \pm 0,14$
6-Селезеночный угол	$8,42 \pm 0,13$
7-Верхняя треть нисходящей ободочной кишки	$8,57 \pm 0,11$

8-Средняя треть нисходящей ободочной кишки	8,71±0,11
9-Нижняя треть нисходящей ободочной кишки (перед сфинктером Балли)	8,83±0,13
Среднее по отделам	8,35±0,12

В основной группе НЯК минимальной степенью активности диагностирован у 40 пациентов (38,9%), умеренной – у 35 (33,9%), выраженной – у 28 (27,2%) больных. Наиболее частыми клиническими симптомами НЯК в ОГ были: боль в животе, которая регистрировалась у 103 (100%) пациентов, многократный неустойчивый стул – у 94 (91,3%) больных, выделение крови при дефекации – у 96 (93,2%) пациентов.

При пальпации живота у части пациентов определялась болезненность в левой подвздошной области, около пупка (92 случаев – 89,3%), а у 11 (10,6%) больных появлялись симптомы раздражения брюшины.

Характерным симптомом НЯК явились тошнота, метеоризм, тенезмы, которые регистрировались у 45 (43,7%), 67 (65,0%), 63 (61,2%) больных соответственно.

Одновременно 75 (72,8%) больных предъявляли жалобы на повышение температуры тела до 38°C, а 9 (8,7%) пациентов выше 38°C.

Исследование иммунного статуса показало, что у больных НЯК из всех подгрупп исследования, по сравнению с группой здоровых лиц ($P < 0,05$), наблюдалось снижение уровня ($CD3^+$), ($CD19^+$), увеличение содержания Ig G, ЦИК и изменение соотношения регуляторных субпопуляций Т- лимфоцитов в сторону уменьшения числа Т-хелперов ($CD4^+$). Также у пациентов 2-й подгруппы регистрировалось повышение уровня Ig M ($P_2 < 0,01$), снижение содержания Ig A ($P < 0,001$) и нарушение функциональной активности нейтрофилов, что проявилось в снижении спонтанного ($P < 0,01$), и повышении индуцированного фагоцитоза ($P < 0,001$) по НСТ-тесту. У больных 3-й подгруппы изменение показателей иммунного гомеостаза были более выраженными, характеризовались дефицитом всех трех звеньев иммунной защиты ($P < 0,05$).

По данным КС у больных НЯК с минимальной степенью активности (1-я подгруппа) проктит и/или проктосигмоидит наблюдался у 55% больных, а у остальных 45% объем поражения ограничивался левым отделом толстой кишки. У пациентов с умеренной степенью активности (2-я подгруппа) дистальная форма колита составила 20%, поражение левых отделов – 57,1 %. субтотальное или тотальное поражение толстой кишки - 20%. У больных выраженной степенью активности (3-я подгруппа) дистальная форма колита определялась в 7,2% случаев, поражение левых отделов толстой кишки - у 10,7%, субтотальное или тотальное поражение регистрировалось в 71,4% случаев, а у 10,7% больных – илеоколит (табл. 4).

Таблица 4.

Локализация процесса у больных с различной степенью активности НЯК по данным КС (n=103)

Локализация процесса	1-я подгруппа (n=40)		2-я подгруппа (n=35)		3-я подгруппа (n=28)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
проктит	5	12,5	1	2,9	0	0
дистальный колит	17	42,5	6	17,1	2	7,2
колит левых отделов	18	45,0	20	57,1	3	10,7
субтотальный колит	0	0	7	20,0	11	39,3
тотальный колит	0	0	1	2,9	9	32,1
илеоколит	0	0	0	0	3	10,7

Первичными эндоскопическими признаками у 100% больных НЯК минимальной степенью активности явилось размытость сосудистого рисунка слизистой толстой кишки. У 60% пациентов наблюдались петехиальные кровоизлияния, а единичные эрозии и язвы слизистой регистрировались у 95% и у 7,5% больных соответственно. При этом незначительные налеты на слизистой наблюдались у 12,5% пациентов, а зернистость слизистой оболочки выявлялась у 7,5% больных.

У пациентов с умеренной степенью активности воспалительного процесса контактная кровоточивость, множественные эрозии и язвы наблюдались у 100%, 71,4% и 28,6% больных соответственно.

У пациентов с выраженной степенью активности спонтанная кровоточивость, множественные эрозии и язвы выявлялись в 100% случаев.

При морфологическом исследовании биоптата СОТК у обследованных больных наблюдались эрозии, инфильтрация слизистой оболочки кишки плазматическими клетками, макрофагами, эозинофилами, полиморфно-ядерными лейкоцитами и крипт-абсцессы. Глубина распространения воспаления соответствовала гистологическим изменениям, характерным для разной степени активности НЯК.

Так у больных 1-й подгруппы в 13 (32,5%) случаях регистрировались единичные кисты, в 8 (20%) случаев - выявлялся криптит, в 14 (35%) случаев – крипт абсцессы. При этом у 80% пациентов наблюдался отек слизистой, а у 100% больных дистрофические изменения эпителия. Во 2-й подгруппе у 100% больных определялся инфильтрат в строме слизистой оболочки с преобладанием средней степени плотности (54,3%) и с моноклеарным клеточным составом (62,9%). У 100% больных регистрировались единичные кисты, криптит, крипт-абсцессы, отек и дистрофические изменения эпителия.

У пациентов 3-й подгруппы в 100% случаев определялся инфильтрат высокой степени плотности с моноклеарным и гранулоцитарным клеточным составом, в 13 (32,5%) случаев - регистрировались единичные кисты, в 8 (20%) случаев - выявлялся криптит, в 14 (35%) случаев – крипт абсцессы. При этом у 80% пациентов наблюдался отек слизистой, а у 100% больных дистрофические изменения эпителия.

Данные, характеризующие показатели рН слизистой оболочки ободочной кишки у пациентов с неспецифическим язвенным колитом в зависимости от степени активности заболевания представлены в таблице 5.

Исследование показало, что у пациентов с НЯК вне зависимости от степени активности воспалительного процесса значения рН в исследованных точках определения были снижены по сравнению с контрольными показателями ($P < 0,05$).

В результате проведенного сравнения в подгруппах больных НЯК были выявлены некоторые различия по исследованному показателю, достигающие в ряде случаев степени достоверности.

В первой точке определения (за баугиниевой заслонкой) средние значения рН у пациентов 1-й подгруппы были наиболее высокими и на 6,8% ($p < 0,05$) превышали аналогичный показатель по сравнению с больными 2 и 3-й подгрупп.

Таблица 5.

Сравнительная характеристика рН слизистой оболочки толстой кишки у больных с различной степенью активности НЯК ($\bar{X} \pm m$)

Точки определения рН	Контроль	1 подгруппа (n=40)	2 подгруппа (n=40)	3 подгруппа (n=40)
1-За баугиниевой заслонкой	7,58±0,11	7,41±0,13	6,92±0,13*#	6,92±0,13*^
2- Середина восходящей ободочной кишки	8,10±0,12	7,58±0,11*	7,12±0,11* #	7,01±0,11*^
3-Печеночный угол	8,23±0,13	7,58±0,13*	7,35±0,14*	7,01±0,14*^!
4-Граница третьей и второй трети поперечной ободочной кишки	8,28±0,13	7,58±0,13*	7,35±0,13*	7,01±0,13*^!
5-Граница первой и второй трети поперечной ободочной кишки	8,42±0,14	7,67±0,14*	7,41±0,14*	7,12±0,14*^
6-Селезеночный угол	8,42±0,13	7,83±0,13*	7,24±0,13*#	7,12±0,13*^
7-Верхняя треть нисходящей ободочной кишки	8,57±0,11	7,83±0,11*	7,24±0,11*#	7,24±0,11*^
8-Средняя треть нисходящей ободочной кишки	8,71±0,11	7,94±0,11*	7,35±0,13*#	7,24±0,13*^
9-Нижняя треть нисходящей ободочной кишки	8,80±0,13	8,10±0,13*	7,41±0,13*#	7,35±0,13*^
Среднее по отделам	8,35±0,12	7,67±0,13*	7,24±0,13*#	7,12±0,13*^

Примечание: () – достоверность различия с контролем ($P < 0,05$); (#) – достоверность различия между 1 и 2 подгруппой ($P < 0,05$); (^) – достоверность различия между 1 и 3 подгруппой ($P < 0,05$); (!) – достоверность различия между 2 и 3 подгруппой ($P < 0,05$). Статистическую значимость различий оценивали с помощью непараметрических T-критерия Вилкоксона и U-критерия Манна-Уитни.*

Во второй точке (середины восходящей ободочной кишки) средние значения рН у пациентов 1-й подгруппы были также наиболее высокими и на 3,4% ($p < 0,05$) и на 7,5% ($p < 0,05$) соответственно превышали аналогичный показатель у больных 2 и 3-й подгрупп.

В третьей точке (печеночный угол) наиболее низкий уровень рН наблюдался у пациентов 3-й подгруппы и его показатель статистически значимо на 7,5% ($p < 0,05$) отличался от больных 1-й подгруппы и на 4,6% ($p < 0,05$) от больных 2-й подгруппы.

В четвертой точке определения (граница третьей и второй трети поперечной ободочной кишки) показатель рН оставался на прежнем уровне в исследуемых подгруппах пациентов.

В пятой точке определения (первой и второй трети поперечной ободочной кишки) наиболее низкий уровень рН зарегистрирован у пациентов 3-й подгруппы и его показатель на 7,2% ($p < 0,05$) и на 3,9% ($p < 0,05$) соответственно отличался от больных 2-й и 3-й подгруппы.

В шестой точке (селезеночный угол) в 1-й подгруппе уровень рН был наиболее высоким и статистически значимо на 7,5% ($p < 0,05$) и на 9,1% ($p < 0,05$) превышал аналогичный показатель у больных 2 и 3-й подгрупп.

В точках определения, находящихся в нисходящей ободочной кишке (7, 8, 9 точки) различия уровней рН между подгруппами больных были статистически значимыми, при этом наиболее высокий уровень наблюдался у больных 1-й подгруппы, средний - у пациентов 2-й подгруппы, низкий - у больных 3-й подгруппы.

Также статистически значимыми были и различия по средним значениям рН на протяжении всей ободочной кишки (на 5,6% между 1-й и 2-й и на 7,2% между 1-й и 3-й подгруппами пациентов).

Значительные и статистически значимые различия ($p < 0,05$) были выявлены также при сравнении значений градиента рН слизистой оболочки от проксимального отдела к дистальному между подгруппами. У больных 1-й подгруппы данный показатель на 23,9% и 33,3% был выше по сравнению с больными 2-й и 3-й подгрупп.

Таким образом, сравнительный анализ рН слизистой оболочки ободочной кишки показал, что у больных НЯК исходно среднее значение показателя рН слизистой толстой кишки имело статистически значимые различия в зависимости от степени активности воспалительного процесса. Так среднее значение показателя рН слизистой толстой кишки у больных с минимальной степенью активности НЯК были наибольшими, с умеренной степенью активности – промежуточными, а при выраженной степени активности – наименьшими.

При констатации среднего значения градиента рН слизистой оболочки ободочной кишки от 9% и выше можно говорить о минимальной степени активно-

сти НЯК, от 6,5 до 7,1% – умеренной степени активности, от 6,3% и ниже – выраженной степени активности воспалительного процесса.

Для оценки возможностей прицельной эндоскопической рН-метрии в динамическом контроле эффективности лечения различных клинических форм НЯК рН-метрическое исследование СОТК проводилось на 4-е, 8-е, 14-е, 21-е сутки лечения и перед выпиской из стационара в сопоставлении с рутинными клинико-лабораторными и инструментальными методами обследования.

У пациентов с минимальной степенью активности НЯК (1-я подгруппа) на 4-е сутки проводимого лечения возрастание градиента рН между проксимальными и дистальными отделами толстой кишки было зарегистрировано у 31 (77,5%) пациентов и он составил $(12,41 \pm 0,12)\%$ ($P < 0,05$), у 9 (22,5%) больных возрастание градиента рН не наблюдалось.

На 8-е сутки лечения рассчитанное значение градиента рН статистически значимо возросло до $(16,2 \pm 0,13)\%$ ($P < 0,001$) и достигло контрольного уровня у всех обследованных больных, что говорило в пользу купирования воспалительного процесса в толстой кишке и хорошо коррелировало с клиническими проявлениями заболевания, восстановлением структурных и морфологических изменений слизистой ободочной кишки.

Так в эти сроки у 36 (90%) пациентов купировались боли в животе ($r = -0,51$, $p < 0,02$), у 33 (82,5%) - нормализовался стул ($r = -0,49$, $p < 0,05$).

По данным КС количество пациентов, у которых выявлялся проктосигмоидит, сократилось в 7 раз, а поражением левых отделов толстой кишки – в 9 раз. При этом у 37 (82,5%) не наблюдалась контактная кровоточивость слизистой толстой кишки ($r = -0,43$, $p < 0,02$), количество эрозий сократилось в 10 раз ($r = -0,52$, $p < 0,02$), язвы слизистой толстого кишечника отсутствовали у 40 (100%) больных ($r = -0,55$, $p < 0,01$).

При морфологическом исследовании биоптата слизистой толстой кишки только у 9 (22,5%) пациентов определялся инфильтрат в строме слизистой оболочки с низкой степенью плотности и мононуклеарным клеточным составом ($r = -0,44$, $p < 0,05$), кисты, криптит сохранялись у 2 (5%) больных, крипт-абсцессы – у 3 (7,5%) ($r = -0,51$, $p < 0,05$). Количество больных, у которых регистрировался отек слизистой толстой кишки, и дистрофические изменения эпителия сократилось в 4,5 и 2,6 раза соответственно.

На 14-е сутки лечения и при выписке больных из стационара (21-е сутки) все пациенты с минимальной степенью активности НЯК имели рН-метрическую картину, соответствующую критериям нормы, на фоне полного клинико-лабораторного выздоровления при нормальной колоноскопической картине и морфологическими данными.

У пациентов с умеренной степенью активности НЯК (2-я подгруппа) на 4-е и 8-е сутки проводимого лечения возрастание градиента рН между проксимальными и дистальными отделами толстой кишки не было зарегистрировано.

Однако на 14-е сутки лечения рассчитанное значение градиента рН статистически значимо возросло до $(14,41 \pm 0,12)\%$ ($P < 0,001$) и достигло контрольного уровня у всех обследованных больных. Данное увеличение градиента происходило за счет повышения и нормализации рН между первой и третьей (сред-

нее значение рН $8,10 \pm 0,13$) точками, а также возрастания рН в области селезеночного угла на 12,5%.

Нормализация показателей рН СОТК в эти сроки лечения коррелировала с клиническими проявлениями заболевания, восстановлением эндоскопической и морфологической картинами НЯК. При этом количество пациентов, предъявляющих жалобы на боли в животе уменьшилось в 11,6 раз ($r = -0,48$, $p < 0,05$), и только у 3 (8,5%) больных они сохранялись при выписке из стационара. У 32 (91,4%) пациентов наблюдалось снижение частоты стула до 1-2 раз в сутки ($r = -0,61$, $p < 0,02$) и лишь 3 (8,5%) сохранялось учащение стула до 2-3 раз в сутки и небольшое количество примеси крови в кале. Одновременно с этим в 14,5 раза уменьшилось число больных, отмечающих тахикардию, у всех больных исчезла тошнота и наблюдалась нормализация температуры тела.

По данным КС количество пациентов, у которых выявлялось поражение левых отделов толстой кишки, сократилось в 6,6 раза, дистальный колит наблюдался лишь у 2 (5,7%) пациентов, а субтотальное или тотальное поражение толстой кишки не регистрировалось. При этом у 32 (91,4%) больных наблюдалось восстановление сосудистого рисунка ($r = -0,52$, $p < 0,05$), контактная кровоточивость отсутствовала у 33 (94,3%) ($r = -0,63$, $p < 0,02$), единичные эрозии и язвы – у 30 (85,7%) и 33 (94,3%) больных соответственно ($r = -0,59$, $p < 0,01$, $r = -0,67$, $p < 0,001$).

При морфологическом исследовании биоптата слизистой толстой кишки у 20 (57,4%) пациентов регистрировалось отсутствие инфильтрата в строме слизистой оболочки ($r = -0,62$, $p < 0,01$), количество больных у которых выявлялись кисты, криптит сократилось в 3,5 раза, микроабсцессы – в 2,7 раза ($r = -0,53$, $p < 0,02$), крипт-абсцессы – в 7 раз ($r = -0,68$, $p < 0,01$). Количество больных, у которых отсутствовал отек слизистой толстой кишки, и дистрофические изменения эпителия сократилось в 4,4 и 1,5 раза соответственно.

При выписке больных из стационара (23-е сутки) все пациенты с умеренной степенью активности НЯК имели рН-метрическую картину, соответствующую критериям нормы, на фоне полного клинико-лабораторного выздоровления при нормальной эндоскопической картине и морфологическими данными.

У пациентов с выраженной степенью активности НЯК (3-я подгруппа) на 4-е и 8-е сутки проводимого лечения возрастание градиента рН между проксимальными и дистальными отделами толстой кишки не было зарегистрировано.

На 14-е сутки лечения рассчитанное значение градиентов рН возросло до $(8,13 \pm 0,13)\%$, но не достигло контрольного уровня у всех обследованных больных.

На 21-е сутки лечения рассчитанное значение градиента рН от точки 1 до точки 9 статистически значимо возросло и составило $(14,38 \pm 0,13)\%$ ($P < 0,05$). Данное увеличение градиента происходило за счет резкого повышения и нормализации рН между первой и третьей (среднее значение рН $8,19 \pm 0,13$) точками и постепенного возрастания рН между остальными парами точек.

Нормализация рН-метрической картины СОТК коррелировала с восстановлением клинической картины заболевания, эндоскопических и морфологических характеристик НЯК.

В эти сроки лечения у 23 (82,1%) больных купировались боли в животе ($r=-0,53$, $p<0,05$), у 24 (85,7%) пациентов нормализовался стул ($r=-0,64$, $p<0,02$).

По данным КС на 21-е сутки лечения количество пациентов, у которых выявлялось субтотальное или тотальное поражение толстой кишки не регистрировалось, поражение левых отделов толстой кишки сократилось в 3 раза, дистальный колит наблюдался лишь у 3,6% пациентов.

При этом у 23 (82,1%) больных сосудистый рисунок слизистой принимал четкий характер ($r=-0,62$, $p<0,02$), количество пациентов, у которых выявлялась контактная кровоточивость, снизилось в 5 раз ($r=-0,74$, $p<0,02$), эрозии – в 5,6 раза ($r=-0,71$, $p<0,05$), язвы – в 3,5 раза ($r=-0,77$, $p<0,001$). Налеты на слизистой и ее зернистость наблюдались лишь у 21,5% и 10,7% больных соответственно.

При морфологическом исследовании биоптата слизистой толстой кишки у 12 (42,9%) пациентов регистрировалось отсутствие инфильтрата в строме слизистой оболочки ($r=-0,52$, $p<0,05$), количество больных у которых выявлялись кисты, крипит сократилось в 2,4 и 2,3 раза соответственно, микроабсцессы – в 5,6 раза ($r=-0,63$, $p<0,01$), крипт-абсцессы – в 2,2 раз ($r=-0,78$, $p<0,05$). Количество больных, у которых отсутствовал отек слизистой толстой кишки, и дистрофические изменения эпителия сократилось в 4 и 1,9 раза соответственно.

При выписке больных из стационара (28-е сутки) все пациенты с выраженной степенью активности НЯК имели рН-метрическую картину, соответствующую критериям нормы, на фоне полного клинико-лабораторного выздоровления при нормальной эндоскопической картине и морфологическими данными.

С учетом проведенного исследования нами предложен лечебно-диагностический алгоритм (рис. 1).

Из представленного алгоритма следует, что всем пациентам с подозрением на НЯК необходимо провести комплексное клинико-лабораторное обследование, оценить состояние иммунного статуса, провести колоноскопию с биопсией СОТК. Для ранней диагностики НЯК у данной категории больных рекомендуется оценить рН СОТК методом прицельной эндоскопической рН-метрии. При регистрации среднего градиента рН от 9 % и выше можно говорить о НЯК минимальной степени активности, от 6,5 до 8,9% - об умеренной степени активности, ниже 6,4% - выраженной степени активности. На основании полученных данных (до результатов морфологического исследования СОТК) пациентам с первого дня поступления в стационар можно назначать медикаментозную терапию согласно Формулярной системе МЗ РФ.

С помощью метода прицельной эндоскопической рН-метрии, контроль эффективности лечения у пациентов с минимальной степенью активности НЯК целесообразно провести на 8-е сутки лечения, у больных умеренной степенью активности – на 14-е сутки, у пациентов с выраженной степенью активности – на 21 - сутки лечения. При констатации среднего значения градиента рН выше

14% рекомендовано продолжить лечение до 21 суток у больных НЯК минимальной степенью активности, до 23 суток – у пациентов с умеренной степенью активности и до 28 суток - у больных с выраженной степенью активности воспалительного процесса. При регистрации среднего градиента рН ниже 14% в каждой группе больных рекомендовано усилить проводимую терапию и после окончания проводимого лечения, для подтверждения купирования воспалительного процесса слизистой оболочки ободочной кишки, необходимо провести контрольное комплексное клинико-лабораторное и инструментальное обследование.

Таким образом, приведенные выше данные свидетельствуют в пользу высокой диагностической информативности прицельной эндоскопической рН-метрии в динамическом контроле оценки эффективности проводимой терапии у больных неспецифическим язвенным колитом. Учитывая абсолютную безопасность данного метода многократное его применение с данной целью возможно у всех категорий пациентов. Метод повышает информативность колоноскопии, морфологического исследования при мониторинге течения воспалительного процесса толстой кишки, особенно в раннем периоде лечения, регистрируя признаки купирования. Применение прицельной эндоскопической рН-метрии в сочетании с рутинными методами обследования повышает общую информативность оценки эффективности проводимого лечения у больных с различными клиническими формами неспецифического язвенного колита.

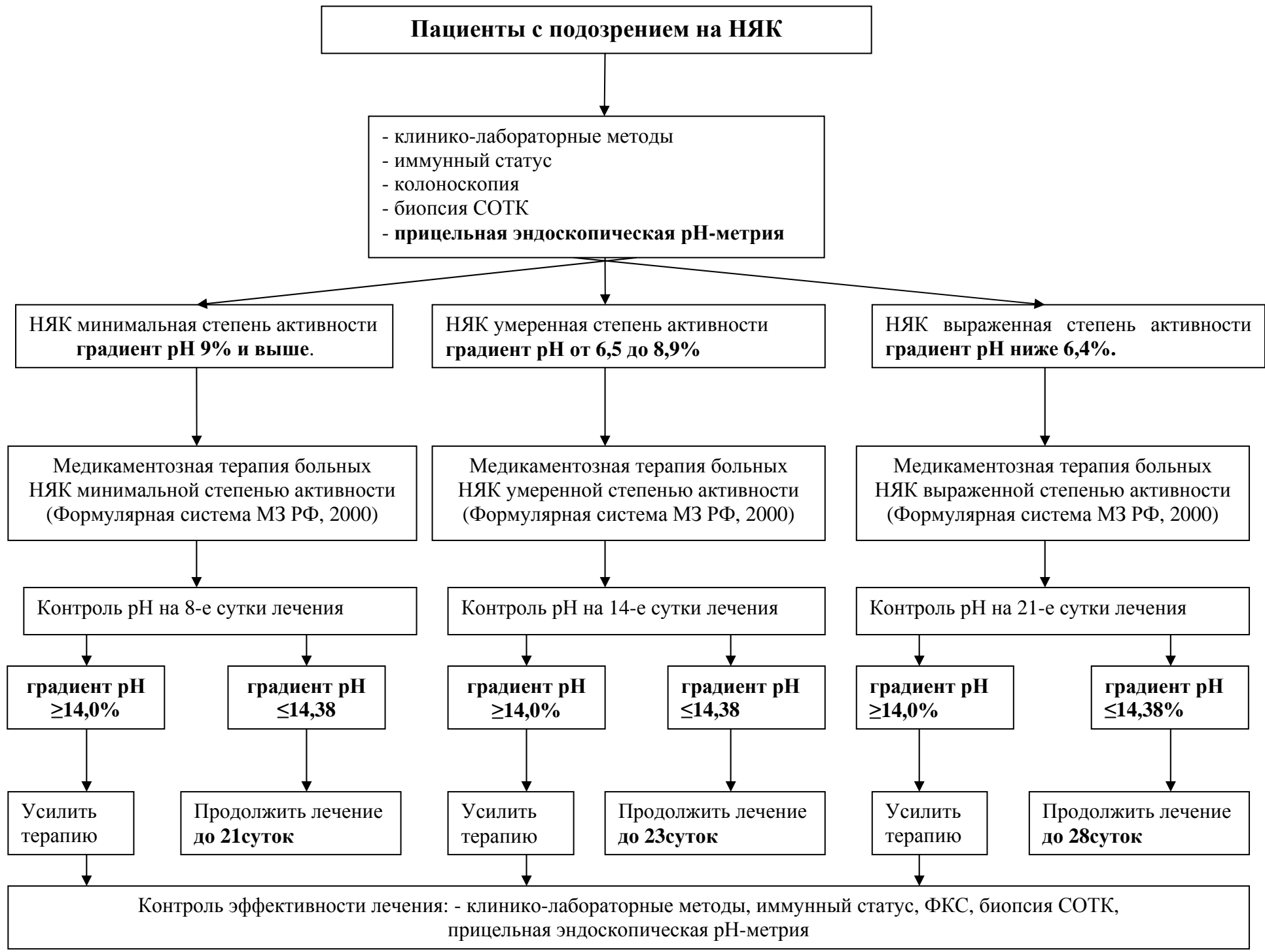


Рис. 1. Алгоритм лечебно-диагностических мероприятий у больных неспецифическим язвенным колитом

Выводы

1. Прицельная эндоскопическая рН-метрия является высокоинформативным методом ранней диагностики и динамическом контроле оценки эффективности проводимого лечения у больных неспецифическим язвенным колитом в комплексе диагностических мероприятий.

2. Прицельная эндоскопическая рН-метрия позволяет выявить воспалительные изменения слизистой ободочной кишки до органических изменений, регистрируемыми рутинными методами исследования, в частности КС, биопсией, что делает применяемый метод более информативным на ранней стадии заболевания.

3. Прицельная эндоскопическая рН-метрия, являясь абсолютно безопасным и неинвазивным методом обследования, может применяться у всех категорий пациентов в комплексе диагностических мероприятий.

4. У пациентов, не страдающих заболеваниями желудочно-кишечного тракта, наблюдается повышение рН слизистой оболочки в динамике от проксимального отдела ободочной кишки к дистальному (от $7,58 \pm 0,11$ до $8,83 \pm 0,13$) с градиентом в пределах $(16,49 \pm 0,12)\%$.

5. У больных неспецифическим язвенным колитом отмечается снижение показателей рН относительно здоровых лиц. При выявлении среднего значения градиента рН слизистой оболочки ободочной кишки от 9% и выше можно говорить о минимальной степени активности НЯК, от 6,5 до 8,9% – умеренной степени активности, от 6,4% и ниже – выраженной степени активности воспалительного процесса.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для ранней диагностики неспецифического язвенного колита применение прицельной эндоскопической рН-метрии показано всем пациентам с подозрением на данное заболевание.

2. Оценка эффективности проводимого лечения должна осуществляться на основании нормализации среднего значения градиента рН слизистой оболочки ободочной кишки в сопоставлении с клиничко-лабораторными и инструментальными данными.

3. Для осуществления оценки эффективности лечения у больных неспецифическим язвенным колитом необходимо проводить рН-метрический мониторинг. У пациентов с минимальной степенью активности на 8-е сутки лечения в точках 1, 3, 9, умеренной степенью активности – на 14 сутки в точках 1, 3, 6, 9, выраженной степенью активности – на 21 сутки в точках 1, 3, 6, 9.

4. Для подтверждения купирования воспалительного процесса слизистой ободочной кишки необходимо проводить рН-метрическое исследование после окончания проводимого лечения. Критерием стабилизации процесса служат нормальные рН-метрические показатели при нормализации клиничко-лабораторных показателей. При динамическом наблюдении больным показана рН-метрия не реже 1 раза в год или немедленно при появлении клиники обострения процесса.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Витебский, М.Ф. Новые возможности исследования функционального состояния оболочки слизистой толстого кишечника / М.Ф. Витебский, А.Г. Ремнев // Современные методы диагностики: материалы Всероссийской научно-практической конференции – Барнаул, 2008. - С. 185 - 186.
2. Витебский, М.Ф. Некоторые особенности подготовки толстого кишечника к эндоскопическим исследованиям / М.Ф.Витебский // Вестник РГМУ: материалы III международной Пироговской студенческой научной медицинской конференции – Москва, 2008. - С. 18.
3. Витебский М.Ф. Пат.2358639 Российская Федерация, МПК 61В 1/00. Способ диагностики хронического неспецифического язвенного колита / М.Ф. Витебский, А.Г. Ремнев, А.Ф. Федоровский. - № 2007137503/14; заявл. 09.10.2007; опубл. 20.06.2009. – Бюл.№17.
4. Витебский, М.Ф. Новый способ диагностики хронического неспецифического язвенного колита / М.Ф. Витебский, А.Г. Ремнев // Вестник РГМУ: материалы IV международной Пироговской студенческой научной медицинской конференции – Москва, 2009. - С. 18.
5. Витебский, М.Ф. Особенности результатов прицельной рН-метрии слизистой оболочки ободочной кишки при неспецифическом язвенном колите / М.Ф. Витебский, А.Ф.Федоровский, А.Г. Ремнев // Актуальные проблемы деятельности консультативно-диагностических центров: материалы ежегодной конференции ДиаМА – Минск, 2009. - С.58.
6. Витебский, М.Ф. Нормативные значения водородного показателя слизистой оболочки толстой кишки / М.Ф. Витебский, А.Ф.Федоровский, А.Г. Ремнев // Актуальные проблемы деятельности консультативно-диагностических центров: материалы ежегодной конференции ДиаМА – Минск, 2009. - С. 59 - 60.
7. Витебский М.Ф. Оценка функционального состояния слизистой ободочной кишки у здоровых лиц и у больных неспецифическим язвенным колитом с использованием метода прицельной эндоскопической рН-метрии /М.Ф. Витебский, А.Ф. Федоровский//Новые технологии –Майкоп, 2011.-С. 149-151.
8. Витебский М.Ф. Роль прицельной эндоскопической рН-метрии в дифференциальной диагностике степени активности воспалительного процесса у больных неспецифическим язвенным колитом / М.Ф. Витебский, А.Ф. Федоровский //Новые технологии –Майкоп, 2011.-С. 152-155.

Список принятых в работе сокращений

АД - артериальное давление

ЖКТ - желудочно-кишечный тракт

ИС – иммунная система

КЩР - кислотнo-щелoчная реакция

НСТ-тест - тест восстановления нитросинего тетразолия

НЯК - неспецифический язвенный колит

ОГ – основная группа

ПЭрНМ - прицельная эндоскопическая рН-метрия

СОТК - слизистая оболочка толстой кишки

СОЭ - скорости оседания эритроцитов

СРБ - С - реактивный белок

КС - колоноскопия

ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы

CD – кластер дифференцировки

Ig (A, M, G) – иммуноглобулины классов A, M, G

рН - водородный показатель

рНМЗ – рН-метрический зонд

"

"

.....

"

"

"

"

<"

....."j wr <ly y y 0 cwt quecp 0 wlt kgt cwt gl"

"

"