

УДК 616.995.122:616.34-002]-07

ВЛИЯНИЕ ОПИСТОРХИСНОЙ ИНВАЗИИ НА КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ХРОНИЧЕСКИХ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ КИШЕЧНИКА

Ирина Олеговна СВЕТЛОВА¹, Екатерина Юрьевна ВАЛУЙСКИХ²

¹ГОУ ВПО Новосибирский государственный медицинский университет
630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52

²Клиника НИИ физиологии СО РАМН
630117, г. Новосибирск, ул. Арбузова, 6

Изучены клинические особенности хронических воспалительных заболеваний кишечника у 120 пациентов (63 человека с язвенным колитом и 57 человек с болезнью Крона) в зависимости от наличия инвазии *Opisthorchis felineus*. Яйца описторхисов выявлены при микроскопии кала и/или желчи у 13 (22,8%) пациентов с болезнью Крона и у 23 человек (36,6%) при язвенном колите. Не выявлено существенных отличий по течению, распространенности и тяжести язвенного колита при описторхозе. Наличие описторхоза не влияло на характер течения, локализацию, распространенность и активность болезни Крона. У инвазированных описторхисами пациентов достоверно чаще встречалась фибростенотическая форма болезни Крона и не было ни одного случая пенетрирующей формы. Вывод: инвазия *Opisthorchis felineus* не усугубляет клинические проявления хронических воспалительных заболеваний кишечника.

Ключевые слова: хронические воспалительные заболевания кишечника, язвенный колит, болезнь Крона, клинические проявления ХВЗК, *Opisthorchis felineus*.

Отмеченный с начала XX века в Северной Америке и Западной Европе рост заболеваемости хроническими воспалительными заболеваниями кишечника (ХВЗК), в том числе болезнью Крона (БК) и язвенным колитом (ЯК), после второй мировой войны распространился в юго-восточном направлении [1]. Мы являемся свидетелями «эпидемии» ХВЗК в странах восточной Европы и Азии. Причины географического и временного градиента в распространенности и заболеваемости ХВЗК активно обсуждаются исследователями. Повторение «западного сценария» ХВЗК в Азии объясняют общей «вестернизацией» образа жизни, нарастанием психоэмоционального напряжения, а также улучшением гигиенических условий, уменьшением контакта с пищевыми и почвенными бактериями и снижением распространенности эндемичных паразитозов, что препятствует формированию иммунологической толерантности [1–5].

К болезням, связанным с врожденным отсутствием или потерей иммунологической толерантности, относят глютеную энтеропатию (целиакию), атопию, системные воспалительные заболевания соединительной ткани, а также ХВЗК [5–7]. Воспалительные заболевания кишечника характеризуются неспецифическим иммунным воспалением стенки кишки, при-

чины которого окончательно не установлены. По мнению многих исследователей, в основе патогенеза этих болезней лежит наследуемое несовершенство механизмов контроля интенсивности иммунного ответа на неидентифицированный или внутрипросветный антиген [3, 8, 9]. Неудовлетворительные результаты лечения ХВЗК традиционными (аминосалицилаты, глюкокортикостероиды и цитостатики) и новыми (ингибиторы провоспалительных цитокинов) медикаментами подтолкнули к использованию в качестве модуляторов воспаления и иммунного ответа пробиотиков и малопатогенных кишечных гельминтов. В качестве терапевтического агента используются два вида кишечных нематод: *Necator americanus* и *Trichuris suis*. Получены многообещающие результаты их применения при болезни Крона и язвенном колите [5, 10, 11], рассеянном склерозе, бронхиальной астме. Гельминтотерапия при ХВЗК по эффективности (43–72%) сопоставима с результатами применения традиционных средств, обладает минимумом побочных эффектов и чрезвычайно привлекательна с экономической точки зрения [5].

Наряду с поиском новых методов лечения широко изучаются инфекционные и иммуногенетические факторы, модифицирующие клинические проявления ХВЗК. Для региона

Светлова И.О. — канд.м.н., доцент кафедры терапии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки врачей, e-mail: isvetlova@ngs.ru

Валуysких Е.Ю. — зав. терапевтическим отделением, e-mail: valuyskich@mail.ru

Западной Сибири характерна высокая инвазированность населения описторхозом, которая по данным ряда исследователей достигает 76–100% [13, 14]. Спектр клинических проявлений описторхоза чрезвычайно широк, при этом у коренных жителей эндемичных регионов преобладают латентные и малосимптомные формы инвазии. С одной стороны, есть данные об отрицательном влиянии паразитов на проявление заболеваний с нарушением иммунологической толерантности (псориаз, гломерулонефрит, сахарный диабет типа 1) [5]. С другой стороны, доказан иммуносупрессивный эффект описторхизной инвазии, что может подавлять активность хронического воспаления в кишечнике [6]. Наличие иммунной недостаточности при хроническом описторхозе (ХО) подтверждается угнетением Т-клеточного звена иммунитета, преимущественно за счет хелперной клеточной популяции, снижением фагоцитарной активности макрофагов, увеличением продукции иммуноглобулинов и циркулирующих иммунных комплексов [8].

Многообразие патогенетических механизмов описторхизной инвазии ставит вопрос об особенностях течения ХВЗК при микст-патологии, а также о необходимости и тактике лечения хронического описторхоза у больных ХВЗК в эндемичных регионах.

Целью настоящей работы было изучение клинических особенностей ХВЗК при наличии сопутствующей описторхизной инвазии.

Материалы и методы

С 2003 года в Новосибирске проводится регистрация больных, страдающих язвенным колитом и болезнью Крона. К настоящему времени разными способами (по обращаемости, архивным документам) выявлено 680 больных ВЗК: 375 — с язвенным колитом, 277 — с болезнью Крона и 28 — с «неклассифицируемым» колитом. Соотношение ЯК:БК составило 2,3, что очень близко к эпидемиологическим показателям Дании, Норвегии [2, 9]. Средний возраст заболевших — 33 года для ЯК и 36 лет для БК, однако возраст дебюта болезни варьирует в широких пределах. Выявлено 2 пика заболеваемости — 21–25 и 50 лет. Количество мужчин и женщин, страдающих ХВЗК, одинаково.

На базе клиники НИИ физиологии СО РАМН из числа выявленных больных обследовано 120 человек (63 с язвенным колитом и 57 — с болезнью Крона). Диагноз был поставлен на основании общепринятых критериев ВЗК (клинических, эндоскопических, гистологических). Средний срок от дебюта заболевания до установления диагноза при язвенном колите составил 2,7 года, при болезни Крона — 6,5 лет. В течение этого времени пациенты

многократно обследовались амбулаторно и в стационарах, в том числе с целью установления возможной паразитарной инвазии (паразитологическое исследование кала и дуоденального содержимого). В клинике НИИ физиологии СО РАМН обследование включало сбор семейного анамнеза, клинико-лабораторные и инструментальные исследования по показаниям, в том числе поиск описторхоза. Клинический анализ обследованной группы больных ВЗК проведен по форме и характеру течения заболевания, локализации и распространенности воспалительного процесса.

Все пациенты с описторхозом указывали в анамнезе на употребление речной рыбы семейства карповых. Диагноз хронического описторхоза основывался на выявлении в кале и (или) дуоденальном содержимом яиц *Opisthorchis felinus* по данным предыдущих или текущего обследования. Пациенты с выявленным и пролеченным ранее описторхозом обследовались с целью доказательства излеченности инвазии и определялись в соответствующую группу в зависимости от результатов контрольного овоскопического исследования. Иммуноферментный анализ для диагностики описторхоза не использовался из-за снижения чувствительности и специфичности метода на фоне активного иммунного воспаления и иммуносупрессивной терапии ХВЗК.

В настоящей работе мы исследовали возможную связь описторхизной инвазии с клиническими проявлениями ЯК и БК. Проведено сравнение по форме, локализации, протяженности, тяжести и характеру заболеваний в двух группах больных ВЗК — с выявленной описторхизной инвазией и без нее. Значимость различия долей оценивалась с помощью критерия Стьюдента для альтернатив.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом НИИ физиологии СО РАМН, все включенные в исследование пациенты подписали информированное согласие.

Результаты исследования и их обсуждение

Среди 120 обследованных пациентов с ХВЗК описторхоз был выявлен у 36 человек, то есть у 30,0%. Сравнить полученный результат пораженности описторхозом больных ХВЗК в Новосибирске с популяционными данными или результатами обследования других групп пациентов чрезвычайно сложно, так как представленные в литературе сведения крайне разноречивы. Поиск описторхоза разными методами и у разных групп населения Западной Сибири дает разброс значений от 30 до 70–100% [12–14]. На рисунке показано распределение пациентов с БК и ЯК в зависимости от наличия у них описторхозной инвазии. Опи-

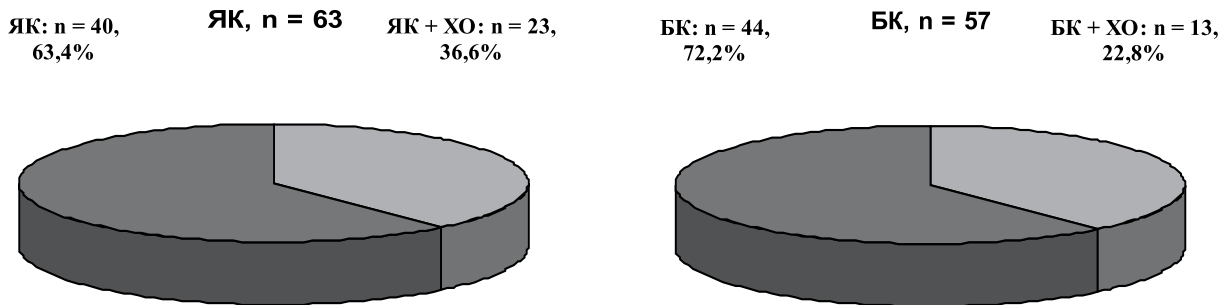


Рис. Частота инвазии *Opistorchis felineus* у больных язвенным колитом и болезнью Крона в Новосибирске.

сторхоз был диагностирован у 36,6% пациентов с язвенным колитом и у 22,8% — с болезнью Крона. Существенных различий по полу и возрасту между группами инвазированных и неинвазированных выявлено не было.

В соответствии с Европейским консенсусом по болезни Крона и российскими методическими рекомендациями принято разграничивать болезнь по активности (ремиссия, легкая, умеренная и высокая), частоте обострений (непрерывное течение, нечастые обострения — 1 раз в год, частые обострения — 2 и более раз в год), локализации, ответу на терапию [3]. Также принято выделять формы болезни Крона — воспалительно-инфильтративную (по Венской классификации 1998 года — не стенозирующая и не пенетрирующая), стенозирующую (с образованием стриктур) и пенетрирующую (перфоративную), приводящую к образованию абдоминальных инфильтратов, межкишечных свищей и абсцессов [9].

У обследованных нами пациентов с болезнью Крона непрерывное течение заболевания отмечено у 50,8%, часто рецидивирующее — у 36,8%, редко рецидивирующее — у 12,4% пациентов. Распространенное поражение (более 100 см) встречалось у 56,8% человек. Воспалительно-инфильтративная форма выявлена у 54,4% обследованных, стенозирующая — у 14% и пенетрирующая — у 31,6% больных БК. По локализации воспалительного очага пациенты с болезнью Крона распределились следующим образом: илеоцекальный отдел поражен у 3,5% пациентов, только подвздошная кишка (терминальный илеит) — у 3,5%, толстая кишка (в том числе и прямая) — у 66,7% (из них только аноректальная область — у 4%), тонкая кишка — у 3,5%. Сочетанное поражение ЖКТ выявлено у 22,8% исследованных. В таблице 1 представлены полученные данные в зависимости от наличия инвазии описторхисами.

Существенные различия получены только по форме заболевания — при наличии микст-патологии достоверно реже встречается пене-

трирующая форма болезни Крона и достоверно чаще — стенозирующая (вероятно, вследствие меньшей активности деструктивного воспаления, но более интенсивного фиброза в кишечной стенке). При определении риска рецидива болезни Крона у оперированных больных после резекции кишечника стенозирующая форма БК считается более благоприятным фактором, чем пенетрирующая или воспалительно-инфильтративная. Не выявлено ни одного случая пенетрирующей формы болезни Крона у зараженных описторхисами пациентов. Таким образом, можно сделать вывод о преобладании менее агрессивной формы болезни Крона при ее сочетании с описторхозной инвазией.

Основными характеристиками ЯК, согласно классификации, принято считать характер течения (редко-рецидивирующая встречается, по нашим данным, в 30,2% случаев, часто-рецидивирующая — в 36,5%, непрерывная — в 28,6%, острая форма — в 4,7%), протяженность воспаления в толстой кишке (дистальный колит — в 27%, левосторонний — в 25,4%, субтотальный — в 20,6%, тотальный — в 27% случаев), тяжесть течения заболевания (определяется формой, протяженностью и активностью воспалительного процесса в толстой кишке) [3, 4].

В таблице 2 представлены сравнительные данные по клиническим проявлениям язвенного колита у пациентов с описторхозом и неинвазированных лиц.

Не выявлено различий по течению, протяженности и степени тяжести язвенного колита у зараженных описторхисами и неинвазированных пациентов, хотя имеется тенденция к более легкому и редко рецидивирующему течению ЯК при сопутствующем описторхозе, не достигающая статистической значимости.

Полученные данные позволяют сделать вывод, что влияние хронического описторхоза на клинические проявления язвенного колита минимально, возможно, вследствие иммуносупрессивного действия гельминтов. Отсутствие

Таблица 1

Клиническая характеристика группы пациентов с болезнью Крона

Всего пациентов с БК, n = 57	БК, n = 44		БК + ХО, n = 13		p
	n	%	n	%	
1. Форма заболевания:					
воспалительно-инфильтративная	24	54,5	7	53,8	0,9
пенетрирующая	11	25	0	0	0,04*
стенозирующая	2	4,5	6	46,2	0,0003*
2. Характер течения:					
нечастые обострения (или дебют)	6	13,6	1	7,7	0,5
рецидивирующее	18	40,9	3	23,1	0,2
непрерывно рецидивирующая	20	45,5	9	69,2	0,1
3. Локализация процесса:					
илеоцекальный отдел	1	2,3	1	7,7	0,3
толстая кишка	32	72,7	6	46,2	0,07
тонкая кишка	2	4,5	0	0	0,4
терминальный илеит другая локализация (или	1	2,3	1	7,7	0,3
сочетанные поражения разных отделов ЖКТ)	8	18,2	5	38,5	0,1
4. Протяженность процесса:					
менее 100 см	25	56,8	6	46,2	0,5
более 100 см	19	43,2	7	53,8	0,5
5. Тяжесть (активность) процесса:					
легкая	12	27,3	3	23,1	0,7
умеренная	24	54,5	8	61,5	0,6
тяжелая	8	18,2	2	15,4	0,8

Примечание: * — статистическая значимость различий ($p < 0,05$).

Таблица 2

Клиническая характеристика группы пациентов с язвенным колитом

Всего пациентов с ЯК, n = 63	ЯК, n = 40		ЯК + ХО, n = 23		p
	n	%	n	%	
1. Характер течения:					
острое	3	7,5	0	0	0,1
рецидивирующее	9	22,5	10	43,6	0,08
часто рецидивирующее	17	42,5	6	26	0,2
непрерывно рецидивирующее	11	27,5	0	0	0,1
2. Протяженность процесса:					
дистальный колит	11	27,5	6	26,1	0,9
левосторонний колит	9	22,5	7	30,4	0,4
субтотальный колит	7	17,5	6	26,1	0,4
тотальный колит	13	32,5	4	17,4	0,2
3. Тяжесть процесса:					
легкая	12	30	11	47,8	0,1
умеренная	18	45	9	39,1	0,6
тяжелая	10	25	3	13,1	0,2

негативного воздействия описторхозной инвазии на воспаление в кишечнике при ХВЗК противоречит традиционным представлениям и требует более обдуманного и осторожного подхода к дегельментизации. При латентном

течении или минимальных проявлениях со стороны желчевыводящей системы и верхних отделов желудочно-кишечного тракта лечение описторхоза, вероятно, может быть отложено до достижения стойкой ремиссии ХВЗК.

Выводы:

1. Наличие описторхозной инвазии не влияет существенно на частоту обострений, тяжесть и протяженность воспалительного процесса у больных язвенным колитом.

2. Частота стенозирующей формы болезни Крона у пациентов с описторхозом достоверно выше, чем у неинвазированных.

3. Не выявлено ни одного случая пенетрирующей болезни Крона при микст-патологии (болезнь Крона + хронический описторхоз).

Литература

1. Emerging Issues in Inflammatory Bowel Diseases // Falk Symposium Abstracts. Sydney, 2006. 104 p.
2. Ekbot A. The IBD epidemiology // 1st International Meeting on Chronic Inflammatory Bowel Disease: A report. Madrid, 2000.
3. Адлер Г. Болезнь Крона и язвенный колит. М.: ГЕОТАР-МЕД, 2001. 500 с.
- Adler G. Crohn's disease and ulcerative colitis. M.: GEOTAR-MED, 2001. 500 p.
4. Shivananda S., Lennard-Jones J., Logan R. Incidence of inflammatory bowel diseases across Europe: is there a difference between north and south? Results of the collaborative study on inflammatory bowel diseases (EC-IBD) // Gut. 1996. 3. 690–697.
5. Hunter M.M., McKay D.M. Review article: helminths as therapeutic agents for inflammatory bowel disease. // Aliment. Pharmacol. Ther. 2004. 19. (2). 167–177.
6. Хардикова С.А., Белобородова Э.И., Пестерева П.Н. Состояние иммунной системы у больных псориазом в сочетании с хроническим описторхозом // Вестник дерматологии и венерологии. 2005. (6). 33–35.
- Hardikova S.A., Beborodova E.I., Pesterev P.N. Condition of immune system at sick of a psoriasis in a combination with chronic opisthorchiasis // Vestnik dermatologii i venerologii. 2005. (6). 33–35.

7. Falcone F.H., Pritchard D.I. Parasite role reversal: worms on trial // Trends Parasitol. 2005. 21. (4). 157–160.
8. Белоусова Е.А. Язвенный колит и болезнь Крона. Тверь: Издательство «Триада», 2002. 128 с.
- Belousova E.A. Ulcerative colitis and Crohn's disease. Tver: Izdatelstvo «Triada», 2002. 128 p.
9. Белоусова Е.А. Европейский консенсус по лечению болезни Крона // Фарматека. 2008. (2). 52–57.
- Belousova E.A. European consensus on treatment of Crohn's disease // Pharmateca. 2008. 2008. (2). 52–57.
10. Croese J., O'Neil J., Masson J. et al. A proof of concept study establishing Necator americanus in Crohn's patients and reservoir donors // Gut. 2006. 55. 136–137.
11. Zaccane P., Fehervari Z., Phillips J.M. et al. Parasitic worms and inflammatory diseases // Parasite Immunol. 2006. 28. (10). 515–523.
12. Курилович С.А., Решетников В.О. Эпидемиология заболеваний органов пищеварения в Западной Сибири. Новосибирск, 2000. 165 с.
- Kurilovich S.A., Reshetnikov V.O. The epidemiology of gastrointestinal diseases in Western Siberia. Novosibirsk, 2000. 165 p.
13. Николаева Н., Николаева Л., Гигилева Н. Описторхоз (эпидемиология, клиника, диагностика, лечение) // Врач. 2007. (5). 7–9.
- Nikolaeva N., Nikolaeva L., Gigileva N. Opisthorchiasis (epidemiology, clinic, diagnostics, treatment) // Vrach. 2007. (5). 7–9.
14. Пальцев А.И. Заболевания органов пищеварения при хроническом описторхозе. Новосибирск, 1996. 170 с.
- Paltsev A.I. The gastrointestinal diseases with chronic opisthorchiasis. Novosibirsk, 1996. 170 p.
15. Бронштейн А.М., Токмалев А.К. Паразитарные болезни человека: протозоозы и гельминтозы. М.: РУДН, 2002. 207с.
- Bronshstein A.M., Tokmalev A.K. Parasite infection of the person: protozooses and helminthiasis. M.: RUDN, 2002. 207 p.

EFFECT OF OPISTHORCHIS FELINEUS INVASIA ON INFLAMMATORY BOWEL DISEASES CLINICAL MANIFESTATIONS

Irina Olegovna SVETLOVA¹, Ekaterina Yurievna VALUYSKICH²

¹Novosibirsk State Medical University
52, Krasny prospect, Novosibirsk, 630091

²Institute of Physiology Clinic
6, Arbusov st., Novosibirsk, 630117

Clinical characteristics of 120 IBD patients (63 UC + 57 CD) with and without opisthorchosis were studied. Ova of *Opisthorchis felinus* in feces and/or in bile were found in 13 (22,8%) patients with CD and in 23 (36,6%) with UC. There was no statistically significant difference in course, location, severity of ulcerative colitis between of isolated UC-group and mixt-groups (UC + opisthorchosis). Course, location, duration and activity of Crohn's disease also were similar. Crohn's disease behaviour was associated with opisthorchosis. Fibrostenotic type of Crohn's disease was significantly higher in invasiveid patients and no penetrative form of CD was found in mixt- groups (CD + opisthorchosis). Conclusions: *Opisthorchis felinus* invasion does not negatively influence on inflammatory bowel diseases clinical manifestations.

Key words: inflammatory bowel diseases, Crohn's disease, ulcerative colitis, *Opisthorchis felinus*, clinical manifestations.

Svetlova I.O. — Associated Professor of cathedra of Internal Medicine of Post-Graduate Education, e-mail: isvetlova@ngs.ru
Valuyskih E.Y. — chief of the gastroenterological department, e-mail: valuyskich@mail.ru