

УДК 616.345

В. Л. Мельников, В. А. Максимов, Ю. В. Обухов, М. Г. Горбунова

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ И МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СОСТОЯНИЯ ТОЛСТОЙ КИШКИ У НОСИТЕЛЕЙ HBsAg

Рассматривается одно из проявлений инфицированности вирусным гепатитом В – «здоровое» носительство HBsAg. Выявляются эндоскопические, морфологические и морфометрические признаки патологических изменений.

По данным Госкомсанэпиднадзора РФ (1995), вирусным гепатитом В ежегодно заболевает в нашей стране не менее 50 тысяч человек.

Особая и не менее сложная проблема связана с хроническим носительством вируса гепатита В. Число вирусоносителей в мире достигает 350 млн человек, составляющих основной резервуар этой инфекции [1–3].

Под носительством HBsAg понимают наличие HBsAg в организме человека более шести месяцев при отсутствии клинических, морфологических и биохимических признаков гепатита [4].

При носительстве HBsAg происходит синтез HBsAg в печени инфицированного организма, однако это не приводит к заметному разрушению гепатоцитов. Длительный, иногда в течение всей жизни, синтез связан с интеграцией ДНК вируса гепатита В. Интегрированный геном вируса гепатита В активно функционирует, продуцируя вирусные белки HBcAg, HBeAg, и значительное количество HBsAg [5]. Несмотря на это, в гепатоцитах отсутствуют показатели воспалительно-некротических процессов и уровень активности сывороточных трансаминаз находится в пределах нормы [6].

Многочисленные работы отечественных и зарубежных авторов посвящены изучению состояния желудочно-кишечного тракта при носительстве HBsAg.

При исследовании секреторной функции желудка у носителей HBsAg выявлены показатели, позволяющие говорить о том, что у носителей HBsAg секреторная функция желудка снижена [7].

Состояние гепатобилиарной системы у носителей HBsAg наиболее полно описано в работах В. А. Максимова, Н. А. Пархоменко, С. Н. Зеленцова, Ю. В. Обухова [7–11]. Так, по их данным, у носителей HBsAg выявляется преимущественно гиперсекреторный (по объему полученной желчи) тип желчеотделения. Доказано, что желчь носителей HBsAg обладает литогенными свойствами (уменьшение холато-холестеринового коэффициента в результате снижения концентрации холевой кислоты и повышения концентрации холестерина во всех порциях желчи). У большинства носителей HBsAg выявлены различные нарушения моторики билиарного тракта.

Мы проводили исследование состояния толстой кишки у носителей HBsAg.

Носители HBsAg выявлялись при обязательном ежегодном диспансерном обследовании стабильного восьмитысячного контингента населения, проживающего в средней полосе России. Обследование проводилось с 1984 г. по 1995 г. и, помимо стандартного набора методов исследования, включало определение маркеров вирусного гепатита В (HBV) методами иммуноферментного анализа (ИФА) и реакции обратной пассивной гемагглютинации (РОПГА).

В результате этого скрининга HBsAg-носительство выявлено у 248 человек (3,1 % от всей обследованной группы). Распределение по полу и возрасту показано на рисунке 1.

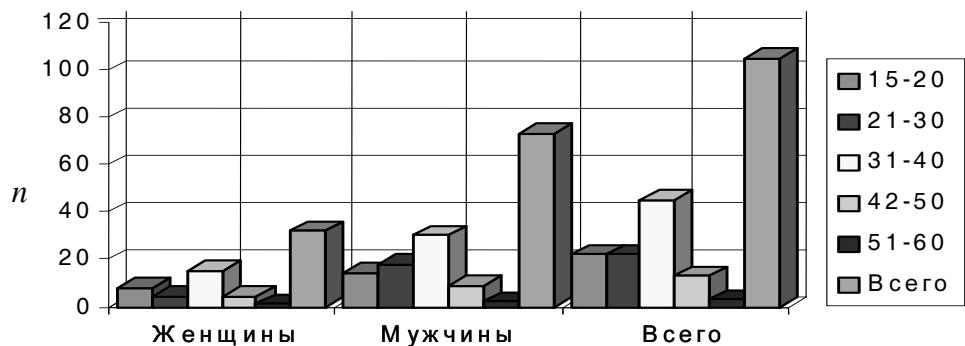


Рис. 1 Распределение носителей HBsAg по полу и возрасту

У всех носителей HBsAg было проведено исследование сыворотки крови на наличие маркеров вирусного гепатита В (HBsAg, анти-HBs, анти-HBcIgM, анти-HBcIgG, анти-HBe, HBeAg) методом ИФА и РОПГА. Определялся также маркер гепатита Д (анти-HD) и гепатита С (анти-HC). Все положительные результаты подтверждались реакцией нейтрализации. Постановку методов и расчет величины cutoff проводили согласно инструкции и соответствующему диагностическому набору.

Для последующего изучения состояния слизистой оболочки толстой кишки у носителей HBsAg из этого числа было отобрано 83 пациента, считавшихся практически здоровыми, не предъявлявших жалоб, патогномоничных для заболеваний толстой кишки и печени, не имеющих указаний в анамнезе на перенесенный гепатит, не имеющих иных (кроме HBsAg) маркеров вирусов инфекционных гепатитов, HBsAg в сыворотке крови обследованных лиц обнаруживался более шести месяцев. При объективном, лабораторном и специальных методах обследования отсутствовали признаки патологии со стороны печени.

Все носители HBs-антитела подвергались клиническому обследованию, которое включало изучение жалоб обследуемого, анамнеза заболевания, жизни, режима и характера питания, объективного статуса, данных общеклинических исследований крови, мочи.

Проводились биохимические исследования крови на содержание белка (альбумина и глобулиновых фракций), билирубина, холестерина и β-липопротеидов, на активность трансаминаз (аланин-аминотрансферазы, аспартат-аминотрансферазы), осадочные пробы (тимол-вероналовая, сулемовая), на С-реактивный белок.

Для характеристики состояния толстой кишки мы проводили эндоскопическое обследование с биопсией, морфологическое исследование биоптатов с морфометрией, изучали состояние микробиоценоза толстой кишки.

Эндоскопическое обследование толстой кишки у носителей HBsAg

Для эндоскопического изучения состояния толстой кишки была проведена колоноскопия у 83 носителей HBsAg, причем у 15 из них – тотальная.

Эндоскопическая оценка состояния толстой кишки проводилась по следующим критериям:

- тонус кишечной стенки;
- характер перистальтики;
- сохранность и выраженность гаустрации;
- наличие и характер атрофических и воспалительных изменений слизистой оболочки кишки;
- выраженность сосудистой сети;
- наличие и характер дефектов слизистой оболочки.

Результаты проведенного исследования отражены в таблице 1.

Таблица 1

Эндоскопически выявленные изменения
толстой кишки у носителей HBsAg ($n = 83$)

	Coecum	Colon ascendens	Colon transversum	Colon descendens	Colon pelvinum	Rectum
Тонус кишечной стенки						
Повышен	2	2	7	6	6	4
Нормальный	12	12	73	74	75	78
Понижен	1	1	3	3	2	1
Характер перистальтики						
Бурная	0	0	0	0	0	0
Нормальная	13	13	83	83	83	83
Вялая	0	0	0	0	0	0
Выраженность гаустрации						
Сильно	0	0	1	1	1	1
Нормально	13	13	61	61	61	61
Слабо	0	0	22	22	22	22
Отсутствует	0	0	0	0	0	0
Выраженность воспалительных изменений						
Сильно	8	6	24	24	24	26
Умеренно	1	1	7	10	17	18
Слабо	1	1	8	8	10	8
Отсутствуют	7	7	44	41	32	32
Выраженность атрофических изменений						
Сильно	0	0	14	14	15	15
Умеренно	5	5	11	11	12	12
Слабо	2	2	8	8	10	10
Отсутствуют	8	8	50	50	46	46
Характер дефектов слизистой оболочки						
Язвы	0	0	0	0	0	0
Эрозии	0	0	0	0	0	0
Полипы	0	0	0	0	0	0
Выраженность сосудистой сети						
Сильно	0	0	0	0	0	0
Нормально	15	15	83	83	83	83
Слабо	0	0	0	0	0	0

В зависимости от выявленной эндоскопической картины формировалось то или иное эндоскопическое заключение.

В связи с отсутствием четкой эндоскопической классификации заболеваний толстой кишки при постановке эндоскопических диагнозов придерживались следующих формулировок:

- *поверхностный колит* соответствовал тотальным выраженным воспалительным изменениям слизистой оболочки толстой кишки;
- *поверхностный проктит* или *проктосигмоидит* соответствовал локальным выраженным воспалительным изменениям;
- *атрофический колит* соответствовал тотальным выраженным атрофическим изменениям;
- *атрофический проктит* или *проктосигмоидит* соответствовал локальным выраженным атрофическим изменениям;
- *синдром раздраженной толстой кишки*; такой диагноз ставился в случае малой выраженности или мозаичности воспалительных и атрофических изменений.

Состояние толстой кишки по эндоскопическим заключениям представлено в таблице 2.

Таблица 2
Состояние толстой кишки по эндоскопическим
заключениям у носителей HBsAg

	Контрольная группа (<i>n</i> = 32)		Носители HBsAg (<i>n</i> = 83)		Достоверность
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	
Картина нормальной слизистой	15	46,88	12	14,46	<i>p</i> < 0,01
Поверхностный колит	2	6,25	21	25,3	<i>p</i> < 0,05
Поверхностный проктит (проктосигмоидит)	7	21,88	15	18,07	<i>p</i> > 0,1
Атрофический колит	1	3,13	16	19,28	<i>p</i> < 0,01
Атрофический проктит (проктосигмоидит)	2	6,25	10	12,05	<i>p</i> < 0,01
Синдром раздраженной толстой кишки	5	6,25	9	10,84	<i>p</i> > 0,1

Из данных таблицы 2 видно, что поверхностный колит определялся у 24 носителей HBsAg (28,91 %), поверхностный проктит или проктосигмоидит определялся у 17 человек (20,48 %). В контрольной группе эти показатели были достоверно (*p* < 0,05) меньше и обнаруживались у 2 (6,25 %) и 7 (21,88 %) человек соответственно.

Атрофический колит или атрофический проктосигмоидит (проктит) обнаруживался в контрольной группе у 1 (3,13 %) и 2 (6,25 %), тогда как в группе носителей HBsAg у 18 (21,69 %) и у 11 (13,25 %) человек соответственно. Разница в показателях достоверна (*p* < 0,01).

Синдром раздраженной толстой кишки обнаруживался в контрольной группе и у носителей HBsAg у 5 (15,63 %) и у 9 (10,84 %) человек соответственно. Показатели в этом случае были не достоверны (*p* > 0,1).

Картина нормальной слизистой обнаруживалась у 13 (15,66 %) обследованных носителей HBsAg и у 15 (46,88 %) человек из контрольной группы, причем достоверность была высокой (*p* < 0,01).

Таким образом, на основании данных, полученных в результате проведения колоноскопий, стало возможным разделить обследованных на четыре группы по эндоскопическому критерию (таблица 3):

- 1) группа с картиной нормальной слизистой;
- 2) группа с воспалительными изменениями слизистой оболочки толстой кишки, выраженным как тотально, так и локально;
- 3) группа с атрофическими изменениями слизистой оболочки толстой кишки, выраженным как тотально, так и локально;
- 4) группа со смешанными изменениями слизистой оболочки толстой кишки, в которую были включены лица с неярко выраженным мозаичными изменениями воспалительного и атрофического характера.

Таблица 3

Частота патологических изменений толстой кишки
у носителей HBsAg по данным колоноскопии

Эндоскопически выявленные изменения слизистой оболочки толстой кишки	Контрольная группа (<i>n</i> = 32)		Носители HBsAg (<i>n</i> = 83)	
	<i>N</i>	%	<i>n</i>	%
Картина нормальной слизистой	15	46,88	12	14,46
Воспалительные изменения	9	28,13	36	43,37
Атрофические изменения	3	9,38	26	31,33
Изменения смешанного характера	5	15,63	9	10,84

Становится ясным, что у носителей HBsAg картина нормальной слизистой толстой кишки встречается в три раза реже, чем в контрольной группе (14,46 % – у носителей, 46,88 % – в контрольной группе), в то же время воспалительные и атрофические изменения наблюдаются гораздо чаще (43,37 % и 31,33 % – у носителей HBsAg и 28,13 % и 9,38 % – в контрольной группе соответственно).

Полученные нами результаты позволяют говорить о том, что нормальное состояние слизистой толстой кишки у носителей HBsAg обнаруживается гораздо реже, чем патологические изменения. Это должно служить причиной постановки носителей HBsAg на диспансерный учет как группу риска по развитию более серьезных заболеваний (опухоли, опухолевидные образования и т.п.).

Морфологическая характеристика слизистой оболочки толстой кишки

Известно, что все эндоскопические заключения необходимо подкреплять морфологическими диагнозами. С этой целью в ходе эндоскопического обследования производились биопсии слизистой оболочки толстой кишки постоянно из трех мест: селезеночного угла ободочной кишки (flexura lienalis), сигмовидной кишки (colon pelvinum) и ампулярного отдела прямой кишки (pars ampullaris recti). Кроме того, при тотальной колоноскопии биопсия выполнялась дополнительно из печеночного угла ободочной кишки (flexura hepatica) и из участка восходящей ободочной кишки (colon ascendens), непосредственно прилегающего к слепой кишке (коесум). Полученные биоптаты фиксировались в 10 % забуференном по Лилли формалине в течение 24 ч, затем подвергались парафиновой проводке с правильной ориентацией кусочков в парафиновом блоке. Серийные срезы окрашивались гематоксилином-эозином.

Обобщенная характеристика морфологических изменений слизистой оболочки толстой кишки приведена в таблице 4. Как видно из представленных в ней данных, у носителей HBsAg выявлялись различные патологические изменения слизистой оболочки.

Таблица 4
Особенности морфологической характеристики слизистой оболочки толстой кишки у носителей HBsAg

Слизистая оболочка толстой кишки	Контрольная группа (<i>n</i> = 32)		Носители HBsAg (<i>n</i> = 83)		Достоверность
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	
Норма	21	65,63	13	15,66	<i>p</i> < 0,01
Гиперсекреторная (воспалительная) колонопатия	8	25	41	49,4	<i>p</i> < 0,01
Гипосекреторная (атрофическая) колонопатия	3	9,38	29	34,94	<i>p</i> < 0,01

Нормальная морфологическая картина у обследуемой группы отмечалась значительно реже, чем у лиц контрольной группы (15,66 и 65,6 % соответственно, *p* < 0,01).

Наиболее частыми патологическими изменениями у носителей были четко выраженные признаки воспалительной реакции (у 49,4 %; *p* < 0,01). Несколько реже патологические изменения в слизистой толстой кишки у носителей проявлялись атрофическими процессами (у 34,94 %, *p* < 0,01).

Таким образом, можно говорить о том, что как воспалительные, так и атрофические изменения слизистой оболочки толстой кишки достоверно чаще встречались у «здоровых» носителей HBsAg, чем у лиц контрольной группы.

Морфометрическая характеристика слизистой оболочки толстой кишки

При увеличении микроскопа в 400 раз с помощью окулярной стереометрической сетки Г. Г. Автандилова [12] на поперечном срезе биоптата определяли объемные доли железистой ткани, бокаловидных клеток эпителия и плазматических клеток в строме собственной пластинки слизистой оболочки. Были использованы результаты оценок десяти случайных наложений на гистологический срез биоптатов окулярной сетки, имеющей 100 тест-точек (всего 1000 точек). По числу совпадений тест-точек с изучаемыми структурами (железы, строма, бокаловидные клетки, плазматические клетки) определяли объемные доли изучаемых элементов (в процентах).

Г. Г. Автандиловым предложены следующие морфометрические показатели, характеризующие норму: объемная доля железистой ткани – 30–35; объемная доля бокаловидных клеток эпителия – 15–19; объемная доля плазматических клеток в строме слизистой оболочки – 1–2,9.

При исследовании и анализе колонобиоптатов нами было выделено три состояния толстой кишки, два из которых были названы колонопатиями, по аналогии с описанными изменениями в слизистой толстой кишки.

Гипосекреторная или атрофическая колонопатия характеризовалась уменьшением объемных долей железистой ткани, бокаловидных клеток эпи-

телия, плазматических клеток собственной пластины и снижением высоты эпителия.

Нормальное состояние слизистой оболочки характеризовалось показателями, указанными выше. Высота эпителия в этом случае составляла в среднем 28,3 мкм.

Гиперсекреторная или воспалительная колонопатия характеризовалась повышением объемных долей железистой ткани, бокаловидных клеток эпителия, плазматических клеток собственной пластины и незначительным снижением высоты эпителия.

Результаты морфометрических исследований биоптатов слизистой оболочки толстой кишки у носителей HBsAg отражены в таблице 5.

Таблица 5

Показатели морфометрического исследования биоптатов слизистой оболочки толстой кишки у носителей HBsAg

	Норма	Гиперсекреторная (воспалительная) колонопатия	Гипосекреторная (атрофическая) колонопатия
Железистая ткань, об. %	$32,5 \pm 2,5$	$50,8 \pm 3,1$	$23,4 \pm 1,7$
Бокаловидные клетки эпителия, об. %	$17,3 \pm 1,9$	$29,9 \pm 1,5$	$5,7 \pm 0,8$
Плазматические клетки собственной пластины, об. %	$1,9 \pm 0,9$	$2,67 \pm 0,6$	$0,77 \pm 0,1$
Высота эпителия, мкм	$28,3 \pm 1,3$	$26,4 \pm 0,7$ $p < 0,05$	$19,8 \pm 0,7$ $p < 0,05$
Плазматические клетки, об. %	$11,2 \pm 0,4$	$16,2 \pm 0,3$ $p < 0,05$	$16,2 \pm 0,5$ $P < 0,05$
Лимфоплазмоцитарный инфильтрат, об. %	$12,5 \pm 1,6$	$20,2 \pm 2,3$	$29,7 \pm 2,3$

Как видно из приведенных данных, гиперсекреторная (воспалительная) колонопатия характеризовалась увеличением объемной доли железистой ткани, повышением числа бокаловидных и плазматических клеток, а также тенденцией к увеличению плазматических клеток собственной пластины и лимфоплазмоцитарного инфильтрата по сравнению с нормой.

С другой стороны, при гипосекреторной (атрофической) колонопатии отмечаются прямо противоположные тенденции в направленности морфометрических характеристик слизистой оболочки толстой кишки. Отмеченные закономерности являются типичными для воспалительных и атрофических изменений в слизистой толстой кишки и неоднократно отмечались в литературе.

Численность каждой из вышеназванных групп показана в таблице 6.

Таблица 6

Результаты морфометрического исследования слизистой оболочки толстой кишки в количественном выражении

	Носители HBsAg ($n = 83$)	
	n	%
Норма	13	15,66
Гиперсекреторная колонопатия	41	49,4
Гипосекреторная колонопатия	29	34,94

Как видно из таблицы, результаты морфологического и морфометрического исследований идентичны. Это связано с тем, что морфологическое заключение формировалось только на основании морфометрических данных.

Таким образом, при анализе разделов, посвященных морфологическому и морфометрическому исследованию, становится ясным, что морфометрия в данном случае играет основную роль в формировании морфологического диагноза.

Состояние микробиоценоза толстой кишки у носителей HBsAg

Было установлено, что у 49,53 % носителей HBsAg при нормальном количестве бифидобактерий имеет место снижение типичных кишечных палочек и появление условно-патогенных микроорганизмов. У 34,58 % обследуемых нарушение микрофлоры толстой кишки характеризовалось снижением количества типичных кишечных палочек, снижением количества бифидобактерий и увеличением количества условно-патогенной флоры.

Для более полного представления о глубине нарушений кишечного микробиоценоза было выделено две степени дисбактериоза (таблица 7).

Таблица 7
Степени дисбактериоза у носителей HBsAg

	Носители HBsAg (n = 83)	
	n	%
Нормальное состояние микрофлоры	13	15,6
Первая степень дисбиотических сдвигов	41	49,4
Вторая степень дисбиотических сдвигов	29	34,9

Первая степень дисбиотических сдвигов характеризовалась изменением аэробной флоры при сохранении количественного содержания бифидобактерий или незначительном сокращении их количества. Первая степень дисбактериоза наблюдалась у 52 носителей HBsAg.

Для второй степени дисбиотических сдвигов характерны изменения аэробной флоры, сопровождающиеся выраженным дефицитом бифидофлоры, вторая степень дисбактериоза была определена у 36 антигеноносителей.

Таким образом, полученные результаты исследования микробиоценоза у носителей HBsAg показывают, что у абсолютного большинства антигеноносителей нарушен микроэкологический баланс толстой кишки, т.е. имеет место дисбактериоз различной степени выраженности.

Выводы

1. У носителей HBsAg чаще, чем в контрольной группе, наблюдаются воспалительные и атрофические изменения слизистой оболочки толстой кишки, что подтверждается эндоскопическими, морфологическими и морфометрическими исследованиями.
2. У большинства носителей HBsAg развивается дисбактериоз различной степени выраженности.
3. У носителей HBsAg наблюдается комплексное нарушение состояния толстой кишки.

Список литературы

1. **Дунаевский, О. А.** Вирусные гепатиты и дифференциальная диагностика заболеваний печени / О. А. Дунаевский. – Тверь, 1993.
2. **Касавина, М. А.** Эпидемиологическое исследование географии носительства и путей передачи антигена гепатита В : автореф. дис. ... канд. мед. наук / М. А. Касавина. – М., 1973.
3. **Собеслауски, О.** Преобладание маркеров вирусного гепатита В в разных странах / О. Собеслауски // Совместное исследование ВОЗ. – 1980. – Т. 58. – С. 621–628.
4. **Балаян, М. С.** Вирусные гепатиты : энциклопедический словарь / М. С. Балаян, М. И. Михайлов. – М., 1994.
5. **Михайлов, М. И.** Гепатит В и гепадновирусы : автореф. дис. ... д-ра. мед. наук / М. И. Михайлов. – М., 1988.
6. **Perrillo, R. P.** Hepatitis B: transmission and natural history / R. P. Perrillo // Gut. – 1993. – Vol. 34. – Suppl. 2 (April).
7. **Зеленцов, С. Н.** Клиническая и функционально-морфологическая характеристика печени, желудка и двенадцатиперстной кишки у носителей HBsAg : дис. ... канд. мед. наук / С. Н. Зеленцов. – М., 1989.
8. Диагностика и лечение дискинезий желчевыводящих путей у больных вирусным гепатитом «В» и у носителей HBsAg : метод. рекомендации / В. А. Максимов, А. В. Змызгова, Н. А. Пархоменко [и др.]. – М., 1988.
9. **Максимов, В. А.** Двигательные расстройства билиарного тракта у больных хроническими гастритами и язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки / В. А. Максимов, А. Л. Чернышев // Сб. тез. докл. на пленуме Всесоюзного научного общества гастроэнтерологов. – Рига, 1986.
10. **Обухов, Ю. В.** Оценка внешнесекреторной функции печени и микробного пейзажа толстой кишки у носителей HBsAg : дис. ... канд. мед. наук / Ю. В. Обухов. – М., 1995.
11. **Пархоменко, Н. А.** Клинико-лабораторная оценка моторики билиарного тракта при острых, хронических вирусных гепатитах В, HBsAg-носительстве и других поражениях печени : дис. ... канд. мед. наук / Н. А. Пархоменко. – М., 1988.
12. **Автандилов, Г. Г.** Медицинская морфометрия / Г. Г. Автандилов. – М. : Медицина, 1990. – 384 с.