

МИНИСТЕРСТВО СЕЛЬСКОГО ХОЗЯЙСТВА СССР
ВСЕСОЮЗНАЯ ОРДЕНА ЛЕНИНА
АКАДЕМИЯ СЕЛЬСКОХОЗЯЙСТВЕННЫХ НАУК
ИМЕНИ В. И. ЛЕНИНА

ВСЕСОЮЗНЫЙ ИНСТИТУТ ГЕЛЬМИНТОЛОГИИ
ИМЕНИ АКАДЕМИКА К. И. СКРЯБИНА

На правах рукописи

Г. М. ФАЙБУСОВИЧ

**СОСТОЯНИЕ ЖЕЛЧЕВЫДЕЛИТЕЛЬНОЙ
СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ ОПИСТОРХОЗОМ
И СПЕЦИФИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ
ЭТОГО ГЕЛЬМИНТОЗА**

АВТОРЕФЕРАТ
ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ
КАНДИДАТА МЕДИЦИНСКИХ НАУК

Научный руководитель — профессор, доктор ме-
дицинских наук Н. Н. ПЛОТНИКОВ

Москва — 1967

МИНИСТЕРСТВО СЕЛЬСКОГО ХОЗЯЙСТВА СССР
ВСЕСОЮЗНАЯ ОРДЕНА ЛЕНИНА
АКАДЕМИЯ СЕЛЬСКОХОЗЯЙСТВЕННЫХ НАУК
ИМЕНИ В. И. ЛЕНИНА

ВСЕСОЮЗНЫЙ ИНСТИТУТ ГЕЛЬМИНТОЛОГИИ
ИМЕНИ АКАДЕМИКА К. И. СКРЯБИНА

На правах рукописи

Г. М. ФАЙБУСОВИЧ

СОСТОЯНИЕ
ЖЕЛЧЕВЫДЕЛИТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ
У БОЛЬНЫХ ОПИСТОРХОЗОМ
И СПЕЦИФИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ
ЭТОГО ГЕЛЬМИНТОЗА

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т
ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ
КАНДИДАТА МЕДИЦИНСКИХ НАУК

Научный руководитель — профессор, доктор ме-
дицинских наук Н. Н. ПЛОТНИКОВ

Москва — 1967

Работа выполнена в клиническом отделе Института медицинской паразитологии и тропической медицины имени Е. И. Марциновского Министерства здравоохранения СССР (директор института действ. чл. АМН СССР проф. П. Г. Сергиев).

Официальные оппоненты — доктор медицинских наук проф. Н. М. Кончаловская, кандидат медицинских наук З. Г. Апросина.

Защита диссертации состоится _____ 1967 г. во Всесоюзном институте гельминтологии имени акад. К. И. Скрябина (Москва, Б. Черемушкинская, 90).

Дата рассылки автореферата: _____ 1967 г.

Описторхоз человека известен с 1891 г., когда К. Н. Виноградов при вскрытии трупа 34-летнего крестьянина-сибиряка обнаружил в печени мелкого паразита, названного им сибирской двуусткой. Позднее оказалось, что он идентичен гельминту, описанному в 80-х годах Rivolta и de Jong у животных. R. Blanchard (1895) предложил называть его описторхисом. В начале XX века М. Askanazy и W. Rindfleisch описали 40 случаев описторхоза людей в Европе (дельта Немана), а Ф. И. Романов — 106 случаев в Томске. В 1926 г. М. Г. Рудицкий предложил простой способ прижизненной диагностики этого заболевания по яйцам паразита в дуоденальном соке.

Почти 40 лет описторхоз считался редкой болезнью. Однако в 1929 г. участковый врач Светлов и врач-офтальмолог Р. К. Окулова установили значительное распространение этого гельминтоза в Тобольске и к северу от него. Почти в это же время 70-я Союзная гельминтологическая экспедиция академика (тогда профессора) К. И. Скрябина нашла описторхоз среди больших групп населения бывшей Уральской области, а в дальнейшем трудами экспедиций, руководимых Н. Н. Плотниковым (1930—1937), было установлено, что в бассейне Оби расположен крупнейший в мире очаг описторхоза. Очаги меньшего значения обнаружены в некоторых других районах Советского Союза.

Opisthorchis felinus (Rivolta, 1884) относится к типу плоских червей, классу сосальщиков. Паразит имеет развитую пищеварительную, экскреторную и половую системы. Характерной морфологической особенностью являются два крупных семенника — четырехлопастной передний и пятилопастной задний, расположенные наискось друг от друга в задней части тела (откуда и название червя, образованное от греческих слов *opisthen* — «сзади» и *ogchis* — «семенник»). Цикл развития описторхиса, сложный, как у всех сосальщиков, и вполне расшифрованный только к началу 30-х годов, совершается со сменой трех хозяев. Промежуточным хозяином служит пресноводный моллюск *Vithynia leachi*, дополнительные хозяева —

карповые рыбы, окончательные -- рыбацкие животные и человек. Заражение описторхозом связано с употреблением в пищу термически недостаточно обработанной рыбы. В последнее время борьба с описторхозом приобретает особую актуальность в связи с интенсивным освоением Тобольского Севера, развитием промышленности в Тюменской области, куда прибывает много новоселов, быстро перенимающих бытовые привычки коренного населения. С другой стороны, миграция населения приводит к тому, что больные описторхозом становятся объектом врачебного попечения и в местностях, свободных от этого гельминтоза.

В патогенезе описторхоза главное место принадлежит поражению желчевыделительной системы. Установлено, что *O. felineus*, фиксированный на эпителиальной выстилке желчных путей, вызывает в ней сложные изменения преимущественно пролиферативного характера. По данным Н. Н. Плотникова (1939, 1953), описторхозная инвазия в типичных случаях сопровождается расширением внутривисцеральных желчных протоков и гиперплазией эпителия с железистыми разрастаниями, а вблизи самих паразитов наблюдается мощная фиброзная реакция.

Клинический опыт заставил обратить внимание на многочисленные функциональные расстройства, подчас выступающие в клинике на первый план и не вполне коррелирующие с количественной степенью инвазии. Уже в ранних работах Н. Н. Плотникова имеются описания застойного желчного пузыря при описторхозе; в монографии автора (1953) в сжатом виде изложена концепция билиарных дискинезий как вторичных функциональных нарушений, закономерно сопровождающих описторхозный ангиохолит. Постоянное вовлечение в процесс внепеченочных желчных протоков и пузыря, хотя бы в нем или в них не содержалось паразитов, отмечено и Р. М. Ахрем-Ахремовичем (1953, 1963). М. Э. Винников (1952, 1959) писал о «своеобразной форме невоспалительного поражения желчного пузыря» у больных описторхозом. Дискинезии желчного пузыря отводят видное место в клинике этого гельминтоза Н. Н. Озерецковская и Хан Ден Хо (1957). А. Erhardt и соавторы (1962) считают возможным говорить о «глистном холецистите» при описторхозе.

Эти важные для клиники представления остаются, однако, недостаточно конкретизированными. Возможности совокупно обследования больных средствами современной терапевтической клиники не нашли еще, как нам кажется, достаточно

полного применения при описторхозе, в частности для выяснения важного вопроса о соотношении структурных и функциональных изменений гепатобилиарной системы, характерных для этого заболевания. Добавим, что большая часть исследований носит статический, а не динамический характер. При относительно большом количестве работ, посвященных статистике тех или иных однажды зарегистрированных патологических отклонений у больных описторхозом, имеются лишь немногие сообщения, в которых рассмотрены вопросы терапии. Отчасти это объясняется тем, что до самого последнего времени в распоряжении врачей не было вполне надежного средства против описторхоза, которое бы гарантировало уничтожение подавляющего большинства паразитов у большинства больных.

Настоящая работа основана на наблюдениях над 153 больными описторхозом в возрасте 22—63 лет, лечившимися в клинике Института медицинской паразитологии и тропической медицины им. Е. И. Марциновского в 1964—1966 годах. Мы поставили перед собой задачу изучить следующие вопросы: каковы патологические изменения желчевыделительного аппарата при описторхозе, как они возникают и в чем проявляются; каковы ближайшие и отдаленные результаты лечения описторхоза новым антигельминтиком хлосилом (1,4-бис-трихлорметилбензолом) в сочетании с неспецифическими средствами и в какой мере комплексная терапия этого гельминтоза способна устранить нарушения желчевыделительной системы.

Клиническая характеристика больных

Среди больных было 106 женщин и 47 мужчин. Диагноз поставлен на основании обнаружения яиц *O. felineus* в дуоденальном соке; об интенсивности инвазии судили по результатам количественного определения яиц в кале (N. Stoll, 1923). Метод Столла обладает степенью точности $\pm 10\%$ (N. Stoll a. W. Hausheer, 1926) и позволяет идентифицировать инвазию при наличии не менее 50—60 яиц в 1 г фекалий. Больных с весьма интенсивной инвазией (более 5000 яиц в 1 г кала) было 6 чел., с инвазией средней интенсивности (более 1000 яиц) — 39, со слабой инвазией (более 50 яиц) — 60, с весьма слабой инвазией (яйца описторхисов найдены только в дуоденальном соке) — 48 чел. Больные с ассоциированными

поражениями печени неописторхозной этиологии не вошли в этот материал.

76% обследованных — жители Западной Сибири и Северо-Восточного Казахстана. Остальные заразились описторхозом в Пермской и Свердловской областях, Татарской и Коми АССР и на Украине. Дату заражения у большинства больных определить невозможно. К тому же у лиц, постоянно проживающих в очагах описторхоза и привычно употреблявших в пищу полусырую рыбу, имело место, по всей вероятности, неоднократное заражение. Тем не менее удалось установить, что, по крайней мере, у одной трети больных момент или период заражения отделен от клинического начала болезни бессимптомным промежутком длительностью от нескольких месяцев до 18 лет.

По давности клинических проявлений заболевания больные распределяются так: до 5 лет — 53 чел., до 10 лет — 45, до 15 лет — 40, до 20 лет — 6 и свыше 20 лет — 4 человека. Принято думать, что описторхисы могут жить в организме хозяина 10—20, в крайнем случае до 25 лет. Но у одной из наших больных паразитиносительство длилось без реинвазии около 30 лет.

У некоторых больных в первые недели после заражения наблюдались кратковременные острые явления, мало характерные для «классического» описторхоза: лихорадка, озноб, боли в мышцах, жидкий стул; в ряде случаев отмечена лейкомоидная эозинофильная реакция, описанная как редкая находка при описторхозе И. А. Кассирским (1951), Р. М. Ахрем-Ахремовичем (1954), Н. А. Зубовым с соавторами (1964) и некоторыми другими авторами. Подобные ранние аллергические эпизоды, которые, по-видимому, встречаются чаще, чем распознаются, служат как бы прологом к будущей хронической фазе. Так, в группе студентов, заразившихся во время путешествия по Ханты-Мансийскому национальному округу, острый период, длившийся от нескольких дней до 3—4 недель, закончился кажущимся выздоровлением, и лишь спустя 5—15 месяцев выявились типичные признаки поражения гепатобилиарной системы.

В периоде развернутых проявлений билиарный синдром сделался ведущим у подавляющего большинства больных. Анализ симптомов позволяет выделить два клинических синдрома поражения желчевыводящей системы у больных описторхозом. **Синдром пузырной недостаточности** характеризуется тупыми распирающими болями в правой подреберной области без острых болевых кризов, тошнотой, потерей аппе-

тита, непереносимостью жирных и жареных блюд; преобладает запор; нередко головные боли («билиарная мигрень»). Имеется выраженная болезненность при пальпации в проекции желчного пузыря. Дуоденальное зондирование, если оно удается, приносит пациенту значительное облегчение. Этот синдром в наиболее законченном виде проявился у 34 больных. При **синдроме желчной колики** (бескаменной) диспептические явления не столь выражены, хотя приступ болей провоцируется нарушением диеты; по окончании приступа больные чувствуют себя удовлетворительно. Указания на желчную колику имеются у 49 больных, но наиболее ярко этот синдром проявился у 25 больных.

Между степенью тяжести клинических проявлений патологии внепеченочных желчных путей и количественным уровнем описторхозной инвазии не установлено четкого параллелизма. Желтуха при неосложненном описторхозе, по нашим данным, не встречается.

Дуоденальное зондирование и исследование желчи

У 153 больных выполнено 766 дуоденальных зондирований трехэтапным методом. При отсутствии рефлекса Мельцера-Лайона на сернокислую магнезию вводили питуитрин подкожно (Н. Kalk и W. Schöndube, 1926), питуитрин с повторной инстилляцией магнезии (Н. Н. Пленов, 1957), а также атропин, платифиллин, подогретый раствор карлсбадской соли и др.

Изучались следующие показатели, диагностическое значение которых представляется наименее спорным: поступление зонда в дуоденум, характер пузырного рефлекса, внешний вид желчи, количество порции «В», содержание билирубина в трех порциях желчи, морфология желчного осадка, рост микрофлоры при посеве желчи на среду Эндо и простые питательные среды.

Обратное выталкивание оливы зонда из 12-перстной кишки в желудок, отмеченное у 10% больных, служит косвенным подтверждением данных А. П. Изаака (1959) о тонокинетических нарушениях 12-перстной кишки при описторхозе.

Нарушение пузырного рефлекса (отсутствие желчи «В» при повторных зондированиях) установлено у 17% больных, грубые изменения окраски порции «В» (дегтеобразная, биливердиновая, очень светлая) — у 26%. По количеству пузырной желчи можно до некоторой степени судить о емкости желчного пузыря. При этом, правда, приходится считаться с тем, что

полного опорожнения пузыря при любом способе его раздражения не бывает (S. Lichtman, 1949; А. Фишер, 1959, и др.). Поэтому диагностическое значение имеет лишь повышение количества пузырной порции (норма до 75 мл). Патологически повышенное количество порции «В» получено у 36% больных; в отдельных случаях из пузыря извлекали до 180—200 мл насыщенной желчи. Этим данным соответствуют результаты определения билирубина (у 30 больных). Концентрация пигмента в порции «А» составила $15,4 \pm 9,0$ мг%, в порции «В» — $40,0 \pm 12,3$ мг%, в порции «С» — $15,8 \pm 13,8$ мг% (относительное снижение содержания билирубина в пузырной порции сравнительно с печеночной).

При микроскопии желчного осадка яйца описторхисов найдены у 100%, кристаллы холестерина у 40%, повышенное количество лейкоцитов и эпителиальных клеток — у 26% больных. Эти данные не дают основания говорить о значительной частоте активного холецистита у наших больных. Лишь в одном случае мы обнаружили в желчи глыбки чернобурого пигмента, описанного М. Askanazy (1904) в качестве патогномичного для описторхоза признака.

Бактериологическое исследование желчи выполнено у 84 больных; патогенная или условно-патогенная микрофлора в порциях «В»—«С» найдена у 56%. По своему составу (преобладание стрепто-стафилококков и группы кишечной и паракришечной палочек) она в общем не отличается от бактериальной флоры желчных путей, высеваемой при банальных воспалительных процессах. Однако оценить реальное значение микрофлоры желчных путей у больных описторхозом не так просто. Можно с уверенностью сказать, что описторхоз, расстраивая сложный и тонкий механизм эвакуации желчи из пузыря и протоков, способствует вторичному бактериальному инфицированию билиарной системы. Сопоставление результатов бактериологического исследования с данными клиники показывает, однако, что в большинстве случаев «инфекция» желчных путей не сопровождается убедительными признаками холецистита или холангита: уверенно можно говорить лишь о дискинезии желчных путей. Видимо, это обстоятельство и послужило основанием для гипотезы Винникова об особой невоспалительной природе поражения желчного пузыря при описторхозе.

В норме, по данным многочисленных исследователей, желчь стерильна. Поэтому нельзя пройти мимо того факта, что более половины описторхозных больных является носителями ми-

кробной инфекции желчных путей. Хотя риск бактериальных осложнений далеко не всегда реализуется у больных описторхозом, тем не менее он существует. Гнойный холангит исторически был самой ранней находкой при описторхозе (К. Н. Виноградов, Е. А. Пастор, Ф. И. Романов и др.).

Рентгенологическое исследование

Немногочисленные литературные данные по холецистографии при описторхозе (Хан Ден Хо, 1957; А. П. Изаак, 1960) содержат указания на увеличение тени желчного пузыря при этом гельминтозе, сопровождающееся в ряде случаев нарушением его сократимости. Современные методы рентгенодиагностики желчного пузыря дают возможность более детально изучить состояние этого органа, хотя точная оценка его функции сопряжена до сих пор со значительными трудностями.

Рентгенологическое исследование произведено у 146 больных (145 оральных холецистографий с билитрастом и 10 внутривенных холеграфий с билигностом или билиграфином) по методике, разработанной на кафедре рентгенорадиологии I МОЛМИ (Л. Д. Линденбрaten и И. О. Кругляков, 1961; Л. Д. Линденбрaten, 1965). Для изучения двигательной функции желчного пузыря был использован метод серийной холецистографии (Е. Boyden, 1926) с волюметрией пузыря по G. Siffert de Paula e Silva (1949)*

Тень желчного пузыря на рентгенограммах получена у 138 больных. Причиной отрицательной холецистографии у 5 больных было, как показывает анализ клинико-лабораторных данных, поражение самого пузыря, а в остальных 3 случаях можно думать о недостаточности печени или нарушении всасывания билитраста в пищеварительном тракте. У 27% больных была отмечена недостаточная интенсивность холецистографической тени на снимках. Установлена высокая частота увеличения желчного пузыря у больных описторхозом: у 44% объем пузыря превышает 75—80 куб. см, в том числе у 19% он достигает 100—180 куб. см. Эти цифры характеризуют описторхоз как заболевание, способствующее патологическому застою желчи в желчном пузыре. Выше мы говорили о повышенном содержании кристаллов холестерина в желчи у обследованных больных. В связи с этим был изучен вопрос о частоте

* Рентгенологическая часть выполнена при участии сотрудницы кафедры рентгенорадиологии I МОЛМИ В. А. Гусевой.

холелитиаза при описторхозе. Частота конкрементов желчного пузыря составила в нашем материале 4%, что приблизительно соответствует данным М. Э. Винникова, М. К. Гиндце и др. и не превышает частоту камненосительства среди лиц, свободных от этого гельминтоза. Камни желчного пузыря и протоков у больного описторхозом следует, на наш взгляд, расценивать как сопутствующую патологию, а не как следствие гельминтоза.

Выраженные нарушения двигательной функции желчного пузыря при пробе со стандартизированным пищевым раздражителем (2 сырых куриных яйца, а также некоторые другие смеси) обнаружены у 29% обследованных больных. Эти нарушения (дискинезии) можно разделить на три типа: а) **гиперкинетический**, характеризующийся ускоренным сокращением пузыря в ответ на введение пищевого раздражителя; при этом из пузыря эвакуируется все или почти все его содержимое; б) **гипертонический**, при котором наблюдается небольшая степень уменьшения тени пузыря в начале периода опорожнения, после чего орган пребывает в состоянии частичного сокращения весьма продолжительное время, а затем медленно расслабляется; в) **гипокинетический**, который выражается в замедлении и ослаблении сокращения желчного пузыря, обычно увеличенного. Три четверти всех больных с рентгенологически установленными нарушениями моторики желчного пузыря имеют гипокинетическую дискинезию.

Между рентгенологическими и клиническими данными существует известный параллелизм. Для больных с гипокинетической дискинезией характерны дистензионные боли, выраженные диспептические нарушения, запор (синдром пузырной недостаточности). У больных с гипертоническим и гиперкинетическим типами дискинезии чаще встречается синдром желчной колики.

Следует отметить, что лишь около 40% клинически распознаваемых описторхозных дискинезий находит убедительное рентгенологическое подтверждение. Это обусловлено, с одной стороны, относительным несовершенством функциональной рентгенодиагностики желчного пузыря, а с другой стороны — недостаточной клинической дифференциацией дискинезий пузыря, сфинктера Одди, других звеньев желчевыводящей системы. Поэтому понятие билиарной дискинезии при описторхозе пока не может быть описано полностью в рентгенологических терминах. Однако в тех случаях, когда двигательные нарушения желчного пузыря распознавались рентгенологически,

клиника дискинезии отличалась наибольшей определенностью.

Четкого соответствия между нарушением функций желчного пузыря и степенью интенсивности описторхозной инвазии в нашем материале нет. У обследованных больных тяжесть клинической картины описторхоза обусловлена не только и не столько паразитарным ангиохолитом, сколько вторичными расстройствами желчного пузыря и, возможно, других отделов внепеченочной желчной системы.

Радиометрическое исследование

В 1955 г. G. Tarlin, O. Meredith и H. Kade описали метод исследования печени и желчных путей, основанный на введении в организм двойной калиевой или натриевой соли тетраодтетрахлорфлюоресцеина, меченного радиоактивным йодом (бенгалроз — J^{131}). Краска бенгалроз, будучи введена в кровь, избирательно улавливается полигональными клетками печени (A. Mendeloff, 1949) и через желчные пути выводится в кишечник. Изменения радиоактивности в печени, регистрируемые при помощи коллимированного сцинтилляционного счетчика, графически могут быть представлены в виде кривой, которую делят условно на три части: восходящую, отражающую преимущественно накопление радиоактивного индикатора в клетках печени, горизонтальную, сигнализирующую о наступлении подвижного равновесия между накоплением краски и выделением ее с желчью, и нисходящую, которая свидетельствует об освобождении печени и желчных путей от краски (Tarlin и соавторы, 1955, 1957, 1959).

Накопившиеся за последние годы наблюдения говорят о том, что проба с бенгалроз- J^{131} является высокочувствительным органоспецифичным тестом функционального состояния гепатобилиарной системы. Важно указание ряда авторов (Tarlin и соавт., 1957; P. Veraguth и соавт., 1959; H. M. Петров и В. В. Трусов, 1963, и др.) на ценность этого теста при выявлении изменений желчевыводящих путей, в частности при внутривнутрипеченочном холестазае.

В клинике паразитарных болезней эта проба не использовалась, если не считать работы F. Sallani и соавторов (1958) о функции печени при шистозоматозе.

Тест бенгалроз поставлен у 45 больных описторхозом (возраст 25—55 лет). Контрольную группу составили 7 здоровых лиц в возрасте от 25 до 50 лет. Шести больным произведено

повторное исследование через 6—8 месяцев после лечения. Всего выполнено 58 исследований*.

Тубус счетчика установки ДСУ-60 устанавливали вплотную к телу больного по передней аксиллярной линии, у края ребер; ось счетчика была направлена медио-дорзально с наклоном к центру печеночной тупости. Импульсы подсчитывали на установке Б-2. Была применена следующая методика: лежащему на спине пациенту вводили в вену 2 мл (5 мккюри) раствора бенгальской розовой; в момент окончания инъекции помощник включал счетную установку. Исследование длилось 59 минут (каждое измерение занимало одну минуту с последующим минутным перерывом), потом повторялось через 90 мин. и через 24 часа после введения краски. Регистрировали только активность над областью печени. Фон на установке колебался от 15 до 25 имп./мин.

Расчеты, произведенные Ю. Б. Мандельцвайгом и С. М. Сладковой, показали, что при таком способе максимальная поглощенная доза излучения составляет 18,2 мрад. Она связана главным образом с действием бета-частиц и приходится почти целиком на печень, так как бета-частицы, обладающие коротким пробегом, практически не выходят за пределы органа. Указанная доза согласуется с санитарными правилами СССР (М. И. Смирнова, 1963).

Все больные и здоровые перенесли исследование без каких-либо осложнений.

Для оценки результатов мы использовали показатели, последовательно характеризующие все три отрезка радиометрической кривой. Отношение

$$\frac{N_t - N_{t'}}{N_{t'}}$$

где N_t и $N_{t'}$ — количество импульсов в минуту в моменты времени t и t' , характеризует изменение активности за время $t - t'$: чем больше значение дроби, тем быстрее меняется активность; положительный знак дроби означает нарастание, отрицательный — убывание активности; при значении дроби, близком к нулю ($N_t \approx N_{t'}$) кривая радиоактивности идет параллельно оси абсцисс. Таким образом, дробь $(N_t - N_{t'}) : N_{t'}$ содержит характеристику любого произвольно избранного от-

* Радиометрическая часть выполнена на базе радиологического отделения Института гигиены труда и профессиональных заболеваний АМН СССР под руководством канд. мед. наук М. И. Смирновой.

резка кривой и может быть использована в качестве диагностического показателя.

Согласно экспериментальным данным (L. Meigman, 1960, и др.), в первые минуты после инъекций бенгалроз радиоактивность над печенью практически равнозначна активности крови, протекающей через печень; собственно поглощение начинает себя проявлять, лишь начиная с 4-й — 5-й минуты. Следовательно, значение N_5 может служить первым ориентиром, условно понимаемым как начало поглощения. Второй ориентир — момент достижения равновесия между поглощением и выделением, или «пик максимальной радиоактивности». По нашим наблюдениям, он наступает у здоровых через $19 \pm 1,5$ мин., что согласуется с некоторыми литературными данными. Поэтому мы избираем в качестве второго ориентира (начало «плато») значение N_{19} . Ориентирами для экскреторной части кривой мы избрали значения N_{59} , N_{90} и N_{1440} (через 24 часа), соответственно принятой методике исследования.

Основные результаты приведены в табл. 1.

Исследование контрольной группы дало однородные результаты по всем показателям поглощения и экскреции краски, близкие к нормативам, имеющимся в литературе. Типичная кривая воспроизводит «классические» кривые Тэплина и других авторов.

У больных с весьма интенсивной описторхозной инвазией найдено статистически достоверное удлинение времени поглощения T_{\max} ($p < 0,05$) и особенно продолжительности «плато» ($p < 0,001$); показатели экскреции также достоверно отличаются от «нормы» ($p < 0,05$). Типичная гепатограмма деформирована: восходящая часть пологая, а нисходящая в течение всего времени исследования идет, почти не приближаясь к оси абсцисс. Те же отклонения выявляются у больных со средней интенсивностью инвазии, но менее отчетливо; впрочем, и здесь показатель T_{\max} достоверно отличается от контроля и изменены показатели экскреции. Кривая уплощена преимущественно в своей нисходящей части. Наконец, больные со слабой и очень слабой инвазией по радиометрическим показателям приближаются к контрольной группе. Типичная кривая примерно соответствует «норме».

Таким образом, проба с бенгалроз показала изменения, более или менее пропорциональные интенсивности описторхозной инвазии. У больных с высокой инвазией нарушены и поглощение, и экскреция краски; при средней интенсивности инвазии нарушается только экскреция.

Таблица 1

Результаты теста бенгалроз — J^{131} в контрольной группе
и у больных описторхозом

	Поглощение			Экскреция					
	скорость поглощения $\frac{N_{19}-N_5}{N_5}$	пик максимальной радиоактивности T_{max}	длительность плато (мин.)	скорость начального этапа экскреции $\frac{N_{59}-N_{90}}{N_{90}}$	скорость конечного этапа экскреции $\frac{N_{90}-N_{140}}{N_{140}}$	остаточная активность над печенью через 24 часа			
						N_{140}	N_1	N_{140}	N_{max}
Контроль									
М	0,56	19	40	0,15	5,09	0,19	0,41		
т	0,06	1,5	9		1,30	0,02	0,03		
Высокая инвазия									
М	0,44	40	455	—	2,03	0,67	2,16		
т	0,05	12	17			0,25	0,75		
Средняя инвазия									
М	0,66	44	42	0	2,27	0,25	0,69		
т	0,003	6,6	4			0,04	0,01		
Слабая инвазия									
М	0,52	31	40	0,12	3,24	0,24	0,73		
т	0,07	5,4	9			0,06	0,20		
Весьма слабая инвазия									
М	0,50	29	42	0,15	5,04	0,13	0,37		
т	0,04	5,3	6,1		0,70	0,01	0,06		

По Н. Н. Плотникову (1939, 1953), морфологические изменения внутрипеченочных желчных ходов при описторхозе пропорциональны наличному количеству паразитов в печени. Лишь при особо массивной и длительной инвазии наблюдается поражение печеночной паренхимы типа междолькового или внутريدолькового цирроза. Этим, по-видимому, объясняется замедление поглощения радиоактивной краски, обнаруженное у больных с высоким уровнем инвазии. Более частой находкой является замедление экскреции. Можно предполагать, что оно

происходит на уровне мелких внутрипеченочных желчных ходов, т. е. вызвано частичной обтурацией их с внутрипеченочным холестазом как следствием этого процесса.

Повторное исследование 6 больных после лечения не выявило существенных сдвигов по сравнению с исходными данными. Это можно трактовать как косвенное свидетельство безвредности специфического лечения.

Лечение

Несмотря на значительную эффективность гексахлорэтана, этот препарат не мог полностью удовлетворить исследователей. В 1962 г. Н. Н. Плотников и З. С. Ялдыгина получили доказательство гельминтоцидного действия 1,4-бис-трихлорметилбензола при описторхозе кошек. С 1963 г. препарат (позднее названный хлоксил) испытывается в клинике.

Хлоксил — белый кристаллический порошок без вкуса и почти без запаха, не растворимый в воде. Его структурная формула отличается от формулы гексахлорэтана тем, что между атомами углерода в молекуле хлоксила находится ароматическое бензольное кольцо. Как показали фармакологические исследования М. И. Лебедевой и И. А. Кузнецовой (1963), Т. П. Веселовой с соавторами (1963), Wang Sheng-miao с соавторами (1965), хлоксил мало токсичен для подопытных животных, хотя и обладает, подобно гексахлорэтану, кумулятивными свойствами.

Специфическое лечение 153 больных описторхозом проводилось по следующей схеме. Препарат назначали в порошке внутрь трижды в день после еды. Суточная доза 0,10—0,15 на один килограмм веса больного, что обычно составляло 6—10 г (не более 15 г). Индивидуальная доза устанавливалась исходя из общего состояния больного и с учетом его конституции (большой атлетического сложения — 0,15 г/кг, астеник — 0,10 г/кг), а не исходя из интенсивности инвазии. Лечение хлоксилем продолжалось два дня. Цикловая доза 0,20—0,30 г/кг, в среднем от 15 до 20 граммов.

Хлоксил хорошо переносится больными. Побочные явления были незначительны и не требовали вмешательства.

Лечение хлоксилем в типичных случаях сопровождалось увеличением числа выделяемых с калом яиц вследствие гибели червей и переваривания их пищеварительными соками. У 38% больных мертвые паразиты в количестве до 155 экземпляров выделились с желчью через дуоденальный зонд. Выделе-

ние погибших паразитов после приема хлосила является фактом, не имеющим прецедента в практике лечения трематодозов печени у человека всеми ранее применявшимися средствами. Оно наблюдается обычно в первые 7—9 дней после введения препарата, но возможно и через 21 день после лечения. Чем выше уровень инвазии, тем больше вероятность выделения мертвых гельминтов; чем глубже нарушения моторики желчного пузыря, тем эта вероятность меньше. Гибель описторхисов под действием препарата может сопровождаться кратковременным повышением абсолютного числа эозинофилов в периферической крови. Подъем числа яиц в кале сменяется прогрессивным снижением — в типичных случаях до нуля. Одновременно нормализуется уровень эозинофилов. Признаком полной ликвидации инвазии является исчезновение яиц описторхисов из дуоденального сока, подтвержденное повторными анализами.

Результаты лечения (срок наблюдения до 3 месяцев) представлены в табл. 2.

Таблица 2

Ближайшие результаты лечения описторхоза хлосилом

	Количество больных	%
Полный эффект (экстенс-эффективность)	70	45,8
Частичный эффект	63	41,1
Итого	133	86,9
Без эффекта	20	13,1
Всего подвергнуто лечению	153	100,0

Отдаленные результаты лечения прослежены у 73 больных (срок наблюдения до 29 месяцев). Показатели ближайшей паразитологической эффективности в этой группе были несколько хуже средних показателей для всей совокупности больных. Это обстоятельство повышает надежность оценки отдаленных результатов. Во всех остальных отношениях группа длительно прослеженных не выделялась из общей массы.

Из 73 больных 72 живы и находятся в удовлетворительном состоянии. Один пациент скончался от холедохоцеллюлярного рака через 9 месяцев после лечения, ближайшие паразитологические результаты которого были неудовлетворительны.

Отдаленные паразитологические результаты лечения хлорсилом 73 больных таковы: полное излечение — 22 чел. (30,1%), частичное излечение — 38 чел. (52,1%), неэффективное лечение — 13 чел. (17,8%). Таким образом, лечение оказалось эффективным у 82,2% длительно прослеженных больных. У этих же больных ближайшая эффективность составляла 72,6%. Следовательно, показатель эффективности лечения описторхоза хлорсилом улучшается по мере удлинения сроков наблюдения.

У 4 из 15 больных, считавшихся по предварительным данным полностью излеченными, через 6—17 месяцев появились яйца описторхисов в дуоденальном соке. Анализ клинико-паразитологических данных позволяет считать главной причиной позднего появления яиц нарушение эвакуации желчи из внутривисцеральных желчных ходов или желчного пузыря.

40 больных из числа не вполне вылеченных после первого цикла хлорсила получили повторное лечение в виде 1—3 дополнительных циклов. В итоге из 73 больных описторхозом, получивших от одного до четырех циклов специфической терапии, полностью излечено 44 (60,2%) и частично — 21 (28,8%). Повышение показателя эффективности лечения после повторных циклов по сравнению с показателем эффективности после одного цикла статистически достоверно. Таким образом, неуспех или неполный успех однократного лечения не исключает возможности устранения или резкого снижения инвазии после повторного лечения. Повторное лечение хлорсилом в случае явной неудачи первого цикла целесообразно проводить не ранее чем через 2—3 месяца после первого цикла, а в случае частичного неуспеха — не ранее чем через 5—6 месяцев. При повторных назначениях хлорсила переносимость препарата, по нашим данным, не ухудшается.

Оценивая отдаленную клиническую эффективность лечения, полезно помнить, что ликвидация описторхисов в организме больного неравнозначна выздоровлению. Устойчивость жалоб и некоторых объективных симптомов во многом связана с морфологическими и функциональными изменениями билиарной системы, которые не склонны исчезать одновременно с исчезновением паразитов. Поэтому специфическая терапия описторхоза должна быть дополнена патогенетическим лечением, которое надлежит построить с учетом данных дуоденального зондирования, анализа желчи, холецистографии. Можно предложить следующую примерную схему комплексной терапии больного с описторхозом желчных путей (табл. 3):

Специфическое лечение хлорсидом в сочетании с патогенетической терапией привело к стойкому улучшению самочувствия у 80,5% длительно прослеженных больных (срок наблюдения от 3,5 до 29 месяцев); 26,4% считают себя полностью вы-

Т а б л и ц а 3

Схема лечения описторхоза

Дни лечения	Патогенетическое лечение	Специфическое лечение	Антибактериальное лечение
I—VIII	Желчегонные, дуоденальные зондирования	—	—
IX—X	—	Хлорсид	—
XI (отдых)	—		—
XII—XIII	Дуоденальное зондирование		—
XIV—XXX	Желчегонные; минеральные воды; спазмолитики, ганглиоблокаторы (при гипертонической и гиперкинетической дискинезиях и синдроме желчной колики); холекинетики, частые дуоденальные зондирования (при гипокинетической дискинезии и синдроме пузырной недостаточности); субституты желудочного сока (при угнетении секреции); физиотерапия		—

здоровевшими. Улучшение самочувствия сопровождалось частичной или полной нормализацией объективного статуса, включая физикальные симптомы, данные дуоденального зондирования и анализа желчи, показатели желудочного сока и в ряде случаев показатели повторной холецистографии.

Выводы

1. Клинические признаки нарушения деятельности желчевыделительной системы после заражения описторхозом появляются после скрытого периода длительностью от нескольких месяцев до 15—18 лет. Клинические данные позволяют выделить две формы поражения билиарной системы у больных описторхозом: синдром пузырной недостаточности и синдром желчной колики (бескаменной).

2. Рентгенологически у больных с синдромом пузырной недостаточности выявляется чаще гипокинетическая, у больных с желчной коликой — гипертоническая или гиперкинетическая дискинезия желчного пузыря.

3. Радиометрическое исследование гепатобилиарной системы выявило нарушения экскреции, пропорциональные интенсивности описторхозной инвазии.

4. При лечении 153 больных хлоксилом (1,4-бис-трихлорметилбензолом) полное или частичное паразитологическое излечение достигнуто у 133 чел. (86,9%) при сроке наблюдения до трех месяцев. По мере удлинения наблюдения показатель эффективности улучшается.

5. Высокая гелминтоцидная активность и низкая токсичность хлоксила позволяют рекомендовать его, в сочетании с патогенетической терапией, для массового лечения описторхоза.

Диссертация изложена на 237 страницах машинописи и иллюстрирована 52 рисунками и фотографиями.

Печатные работы по теме диссертации:

1. Опыт изучения внешнесекреторной функции печени при описторхозе с помощью радиоактивного красителя бенгалроз. «Медицинская паразитология и паразитарные болезни», 1966, № 4.
2. Выделение погибших паразитов через дуоденальный зонд как показатель эффективности лечения описторхоза хлорсилом. «Советская медицина», 1966, № 7.
3. О состоянии желчных путей при описторхозе (клинико-рентгенологические сопоставления). «Медицинская паразитология и паразитарные болезни», 1965, № 4. (В соавторстве с В. А. Гусевой).
4. К специфической терапии описторхоза у человека гексахлорпарахлорсилом. «Медицинская паразитология и паразитарные болезни», 1964, № 6. (В соавторстве с Н. Н. Плотниковым, Н. Н. Озерцковской и другими).
5. Случай группового одномоментного заражения описторхозом. «Советская медицина», 1966, № 9. (В соавторстве с В. К. Карнауховым).
6. Клиническая, биохимическая и радиометрическая оценка состояния гепатобилиарной системы при различных вариантах течения описторхоза. («Терапевтический архив», 1967, № 1. В соавторстве с М. И. Алексеевой).
7. К специфической терапии описторхоза и клонорхоза хлорсилом (гексахлорпарахлорсилом). (Принято к печати журналом «Медицинская паразитология и тропическая медицина». В соавторстве с Н. Н. Плотниковым и другими).

