

На правах рукописи

ЕФРЕМОВА НАТАЛИЯ ВИТАЛЬЕВНА

**КЛИНИЧЕСКИЕ, ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ И МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ
ИЗМЕНЕНИЯ ТОЛСТОЙ КИШКИ ПРИ ЛИМФОМАХ
В ПЕРИОД РЕМИССИИ**

14.01.04 – внутренние болезни

14.01.21 – гематология и переливание крови

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Новосибирск – 2011

Работа выполнена в Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор

Поспелова Татьяна Ивановна

доктор медицинских наук

Солдатова Галина Сергеевна

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор

Осипенко Марина Федоровна

доктор медицинских наук, профессор

Журавская Эмилия Яновна

Ведущая организация: Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации

Защита состоится «_____» _____ 2011 г. в _____ часов на заседании диссертационного совета Д 206.062.02 при Новосибирском государственном медицинском университете (630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52; тел.: (383) 229-10-83)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Новосибирского государственного медицинского университета (630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52)

Автореферат разослан « _____ » _____ 2011 года

Ученый секретарь диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор

В. П. Дробышева

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. В последние десятилетия достигнуты значительные успехи в лечении лимфом: повысилось число полных ремиссий, увеличилась безрецидивная выживаемость больных, описаны случаи выздоровления. Все это стало возможным благодаря внедрению новых методов диагностики и использованию интенсивной программной полихимиотерапии [Воробьев А. И. и соавт., 2007; Поддубная И. В., 2006; Rosenberg S. A., Dudley M. E., 2009]. Опухолевый процесс сопровождается глубокими дегенеративными и дистрофическими изменениями различных органов и тканей, в то же время и химиолучевая терапия приводит к нарушению естественных защитных барьеров в организме, оказывает цитотоксическое действие не только на опухолевые, но и на другие высокопролиферирующие ткани, такие как слизистые оболочки гастроинтестинального тракта. Это приводит к нарушению его функции не только на этапах индукции-консолидации ремиссии, но и в отдаленные сроки после цитостатической терапии [Ильин Н. В., 2002; Солдатова Г. С., 2001; Barton M. B. et al., 2000; Josting A., 2000]. Проведенными ранее исследованиями показано, что у больных лимфомами в период КГР после проведения цитостатической терапии формируется полиорганная патология с поражением сердечно-сосудистой, эндокринной, гепатобилиарной систем и гастроинтестинального тракта [Ковалева Л. Г., 1990; Делягин В. М., 1997; Поспелова Т. И., 1998; Солдатова Г. С., 2001; Пуртова Л. А., 2002; Шамаева Г. В., 2004; Цыб А. Ф. и соавт., 2009]. Вместе с тем, проблема изучения поражения гастроинтестинального тракта, в том числе толстой кишки, у больных лимфомами в отдаленный период ремиссии представляет значительный интерес, поскольку толстая кишка принимает участие в процессе всасывания, а ее функциональная способность обеспечивается за счет микрофлоры кишечника. Имеющиеся в литературе данные о нарушениях микрофлоры при лимфомах являются недостаточными для понимания роли дисбиотических изменений в формировании патологии толстой кишки после цитостатической и лучевой терапии, кроме того, не разработаны дифференцированные подходы к коррекции нарушенного микробиоценоза у данной категории больных. Между тем формирование функциональных и дисбиотических нарушений в толстой кишке может лежать в основе морфологических изменений в ней и способствовать их прогрессированию. Указанные нерешенные

вопросы легли в основу настоящей работы.

Цель работы. Изучить особенности поражения толстой кишки у больных лимфомами и разработать подходы к коррекции микробиоценоза в отдаленный период клинико-гематологической ремиссии.

Задачи исследования

1. Изучить клинические и функциональные особенности поражения толстой кишки у больных лимфомами в ранний и отдаленный периоды клинико-гематологической ремиссии.

2. Оценить состав внутриспросветной кишечной микрофлоры толстой кишки и ее взаимосвязь с кислотообразующей функцией желудка у больных лимфомами в период ремиссии.

3. Дать морфологическую оценку состояния слизистой оболочки толстой кишки у больных лимфомами в различные периоды клинико-гематологической ремиссии.

4. Оценить эффективность восстановительной терапии и ее влияние на клиническое, морфофункциональное состояние и микробиоценоз толстой кишки в отдаленный период клинико-гематологической ремиссии.

Научная новизна. Впервые проведена комплексная оценка клинико-функционального и морфологического состояния толстой кишки у больных лимфомами в отдаленный период (более 5 лет) КГР. Получены сведения о спектре микрофлоры толстой кишки у больных, лечение которых проводилось по стандартным программам химиотерапии. Показано, что у 100 % больных в отдаленный период ремиссии сохраняются микробиологические нарушения в толстой кишке, при этом имеются клинические проявления поражения толстой кишки. Впервые разработана схема восстановительной терапии в отдаленный период после химиолучевой терапии с использованием пре- и пробиотиков. Проведена оценка эффективности проводимой восстановительной терапии, способствующей улучшению клинического состояния больных, ускорению скорости пассажа по кишечнику, уменьшению степени тяжести микробиологических нарушений в толстой кишке.

Практическая значимость работы. Результаты работы расширяют представление о характере функциональных и морфологических изменений толстой кишки у больных лимфомами в отдаленный период КГР, что требует своевремен-

ной диагностики, правильной интерпретации и совершенствования лечебно-профилактических мероприятий. Разработан алгоритм коррекции микробиоценоза толстой кишки в отдаленный период КГР у больных после цитостатической и лучевой терапии, внедрена схема восстановительной терапии этих больных с использованием пре- и пробиотиков.

Основные положения, выносимые на защиту

1. У больных лимфомами в ранний и отдаленный периоды ремиссии наблюдаются клинические симптомы поражения толстой кишки, изменение скорости пассажа по кишечнику, нарушение микробиоценоза толстой кишки.

2. Наиболее выраженные морфологические изменения толстой кишки у больных лимфомами отмечены в отдаленный период клинико-гематологической ремиссии и характеризуются прогрессированием атрофических и склеротических процессов.

3. Восстановительная терапия пре- и пробиотиками приводит к улучшению клинического состояния больных, ускорению скорости пассажа по кишечнику, уменьшению тяжести микробиологических нарушений в толстой кишке.

Апробация работы. Основные положения диссертации доложены и обсуждены на научной конференции «Медицинская геномика и протеомика» (Новосибирск, 2009), на II съезде терапевтов Сибири и Дальнего Востока (Новосибирск, 2010), на ежегодной научной конференции «Фундаментальные науки – медицине» (Новосибирск, 2010), на 7-й Научной сессии Института гастроэнтерологии и клинической фармакологии СПбГМА им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, 2010), на Всероссийской научно-практической конференции, посвященной 50-летию ФГУ «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови ФБМА России» с международным участием (Киров, 2010), на Всероссийском конгрессе с международным участием «Психосоциальные факторы и внутренние болезни: состояние и перспективы» (Новосибирск, 2011), на Международном Славяно-Балтийском научном медицинском форуме «Санкт-Петербург-Гастро-2011» (Санкт-Петербург, 2011).

Внедрение результатов исследования в практику. Материалы диссертации внедрены в работу терапевтического отделения Центральной клинической больницы Сибирского отделения РАН (Новосибирск), гематологического отделения

Городской клинической больницы № 2 (Новосибирск), в работу кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии ФПК и ППВ Новосибирского государственного медицинского университета, в учебный процесс кафедры внутренних болезней медицинского факультета Новосибирского государственного университета.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 16 печатных работ, в том числе 3 статьи – в рецензируемых научных журналах, рекомендуемых для публикаций основных результатов исследований.

Объем и структура диссертации. Материалы диссертации изложены на 144 страницах машинописного текста. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, характеристики материала и методов, 2 глав результатов собственных исследований, обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Диссертация иллюстрирована 28 таблицами, 2 рисунками, описанием клинического случая. Библиография включает 216 источников (122 отечественных и 94 зарубежных авторов).

Личный вклад автора. Весь материал, представленный в диссертации, собран, обработан и проанализирован лично автором.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование одобрено локальным этическим комитетом Новосибирского государственного медицинского университета (протокол № 19 от 18 декабря 2009 г.) и проведено в 2 этапа (рис. 1). В анализ включены 127 больных лимфомами с установленным диагнозом лимфоидной опухоли в период клинко-гематологической ремиссии (после 6-8 курсов полихимиотерапии), при этом с лимфомой Ходжкина (ЛХ) было 86 (67,7 %) человек, с неходжкинской злокачественной лимфомой (НХЗЛ) – 41 (32,3 %). В обеих группах преобладали женщины. Средний возраст больных составил $39,1 \pm 14,23$ лет. В отдаленный период КГР с ЛХ включено в исследование 77 больных (61,1 %), с НХЗЛ – 49 (38,9 %), также преобладали женщины. Средний возраст обследуемых составил $40,5 \pm 13,9$ лет. Средняя продолжительность ремиссии гематологического заболевания составила $66,5 \pm 9,3$ месяцев. Все больные на этапах индукции-консолидации ремиссии получили интенсивную терапию по стандартным протоколам, включающим комплекс цитостатических препаратов, обладающих миело-, гастро-, кардио-, гепато-, нефротоксическим действием, 64,5 % больных проведена сочетанная полихимио-

и лучевая терапия. Телегамматерапия ниже уровня диафрагмы выполнена 10 (8,3 %) больным. Среднее число курсов полихимиотерапии составило $6,6 \pm 1,9$. Группой сравнения послужили 42 человека с постинфекционным синдромом раздраженного кишечника, средний возраст $40,2 \pm 16,9$ лет. Для оценки эффективности восстановительной терапии проведено когортное сравнительное исследование (II этап). Методом случайных чисел сформированы 4 группы пациентов, сопоставимых по полу, возрасту, интенсивности воздействия повреждающих факторов. Количество больных в группах определялось согласно выделенной квоте препаратов.

Для выявления особенностей поражения толстой кишки использованы 4 группы критериев (клинические, микробиологические, эндоскопические, морфологические), прослежена динамика частоты жалоб больных, микробиологических, морфологических изменений до и после проведения восстановительной терапии.

Специальные методы исследования. Кислотообразующая функция желудка изучалась путем определения внутрижелудочного pH по Линару [Лея Ю. Я., 1987]; скорость пассажа по кишечнику – по карболеновому тесту; качественный и количественный состав микрофлоры толстой кишки оценивался бактериологическим методом в соответствии с методическими указаниями МЗ РК №10.05.044.03 от 2004 года «Бактериологическая диагностика дисбактериоза кишечника»: определяли видовой состав и количество отдельных представителей микрофлоры толстой кишки. С целью оценки характера нарушений функций кишечника проводилась копроскопия [Плетнева Н.Г. и соавт., 1999]. Эндоскопическое исследование кишечника выполнено 116 больным в период ремиссии, у 97 из них проведена морфологическая оценка состояния слизистой оболочки прямой кишки [Аруин Л.И. и соавт., 1998].

Статистическая обработка осуществлялась с использованием статистического пакета SPSS 12.0. С помощью метода вариационной статистики определялась средняя арифметическая (M), ее ошибка ($\pm m$), критерий Стьюдента (t) при различных уровнях значимости (p). Используются непараметрические критерии – U-критерий Манна-Уитни для несвязанных выборок и критерий Уилкоксона для зависимых выборок при неправильной функции распределения, χ^2 Пирсона, точный тест Фишера.

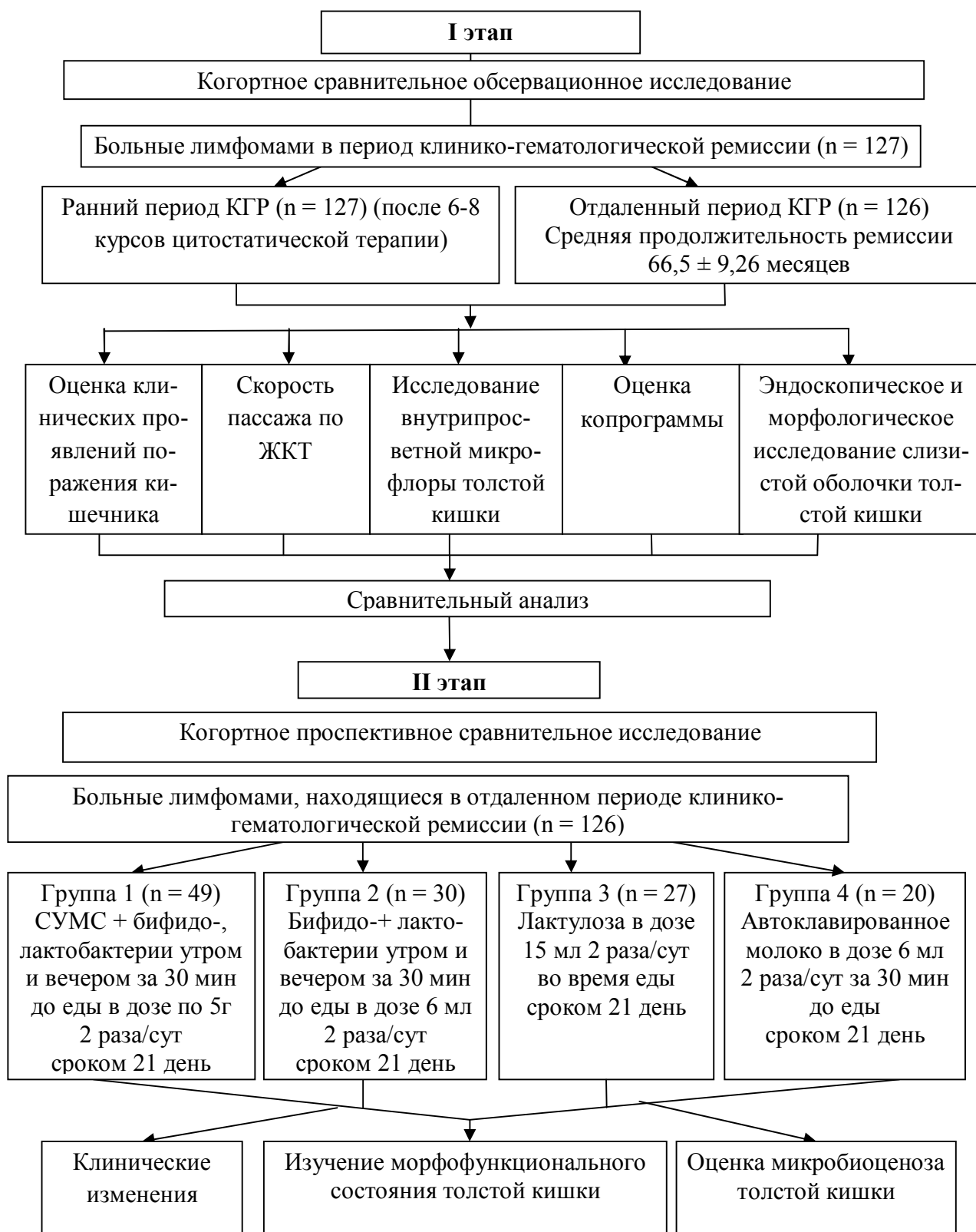


Рис. 1. Дизайн исследования

При нормальном распределении достоверность различий оценивали по критерию Стьюдента (t) для двух независимых выборок, парному критерию Стьюдента для двух связанных выборок. Для определения связи признаков использовали корреляционный (определение коэффициента корреляции по Пирсону) анализ.

Наличие высокой корреляционной взаимосвязи считали при r от 0,6 до 1,0. За достоверность различий принимали значение $p < 0,05$, вероятность различий составляла 95 % и более. При $0,05 < p > 0,1$ отмечали тенденцию к существованию различий в выборках по анализируемому признаку.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Клинико-функциональные и морфологические изменения толстой кишки у больных лимфомами в различные периоды ремиссии. Ввиду сходства клинической симптоматики поражения толстой кишки при различных видах лимфом независимо от проводимой терапии (полихимиотерапия или полихимио- в сочетании с лучевой терапией), больные были объединены в одну группу. Почти у всех пациентов как в ранний, так и в отдаленный периоды КГР имел место астенический синдром различной степени выраженности: умеренным он был у 29,1 % больных в ранний период ремиссии, тогда как в отдаленный период он верифицирован уже у 41,3 % пациентов ($p = 0,04$).

В группе больных в ранний период КГР клинические признаки поражения кишечника были выявлены у 87,4 % обследуемых, но и в отдаленном периоде ремиссии, несмотря на 5-летний промежуток времени, прошедший после проведения цитостатической терапии, сохранялись жалобы, указывающие на поражение толстой кишки (60,3 %). При этом минимальная клиническая активность определялась у 59,5 % обследуемых в ранний период и не намного реже (в 46,8 % случаев) в отдаленный период ремиссии, умеренная – в 29,9 % и 13,5 %, соответственно ($p = 0,001$). У пациентов в отдаленный период ремиссии сохранялись жалобы на запоры (23,0 % обследуемых), вздутие живота (26,9 %), урчание и переливание в кишечнике (37,3 %). Боли в животе тупого характера отмечали 42,9 % пациентов.

Оценка скорости пассажа по кишечнику показала, что у больных в отдаленный период ремиссии достоверно чаще замедлялась эвакуация кишечного содержимого ($31,0 \text{ час} \pm 2,7 \text{ час}$) по сравнению с больными в ранний период КГР ($25,0 \text{ час} \pm 2,7 \text{ час}$) и группой сравнения ($21,2 \text{ час} \pm 2,3 \text{ час}$) ($p = 0,05$), что свидетельствует о неблагоприятном влиянии цитостатической и лучевой терапии на эвакуаторную функцию кишечника, вызывая у большей части больных снижение ее двигательной активности в отдаленном периоде КГР, что связано с развивающимися в последующем атрофическими и склеротическими процессами в слизи-

стой оболочке толстой кишки.

Анализ эндоскопических результатов исследования показал, что только у трети обследуемых (29,0 %) в ранний период, у 30,2 % – в отдаленный период КГР и у 23,8 % группы сравнения слизистая оболочка толстой кишки при осмотре не была изменена, тогда как у 85,7 % больных с ПИ-СРК, у 62,5 % в раннем периоде и у 35,1 % в отдаленном периоде ремиссии имелись признаки хронического неспецифического воспаления. Чаше встречалось истончение (атрофия) слизистой оболочки (45,7 %) и нарушение перистальтики (59,5 %).

Состояние внутрипросветной микрофлоры толстой кишки у больных лимфомами. У больных в ранний период КГР I степень тяжести отклонений в микрофлоре определена у 27,6 %, 2-я – у 50,4 %, 3-я – у 22,1 % больных. В отдаленный период КГР, несмотря на 5-летний промежуток времени, прошедший после проведения цитостатической терапии, также имели место отклонения в микробиоте: 1-я и 2-я степень тяжести достоверно не отличались (31,7 % и 54,8 % больных, соответственно), 3-я степень встречалась реже – у 13,5 %. Содержание бифидобактерий у больных в отдаленный период КГР было ниже нормы более чем у половины обследуемых (52,4 %), лактобактерий – у 15,1 % больных, нормальной кишечной палочки – у 40,5 %. Частота встречаемости потенциально-патогенных микроорганизмов семейства кишечных составила 23,0 %, что незначительно ниже по сравнению с больными в ранний период КГР (25,2 %). В группе сравнения эти бактерии выявлены у 40,5 % пациентов ($p = 0,02$ и $p = 0,05$, соответственно). У 5,6 % обследуемых в отдаленный период ремиссии выявлены грибы рода *Candida*, в ранний период КГР они встречались у 8,7 % обследуемых и достоверно реже (в 4,8 % случаев) в группе сравнения ($p = 0,033$). У пациентов в ранний период КГР нормальное содержание бифидобактерий определялось лишь у 12,6 % и составляло $8,5 \text{ млрд/г} \pm 1,50 \text{ млрд/г}$, было снижено – у 61,4 %, отсутствовало – у 6,3 % больных, что связано с коротким промежутком времени, прошедшим после цитостатической терапии. Лактобактерии были снижены у 19,7 % обследуемых. Отсутствие кишечной палочки констатировано у 7,1 % больных в ранний период и у 8,7 % пациентов в отдаленный период ремиссии. Полученные данные свидетельствуют о том, что у больных лимфомами, вне зависимости от времени, прошедшего после проведения противоопухолевой терапии, имелись нарушения микробио-

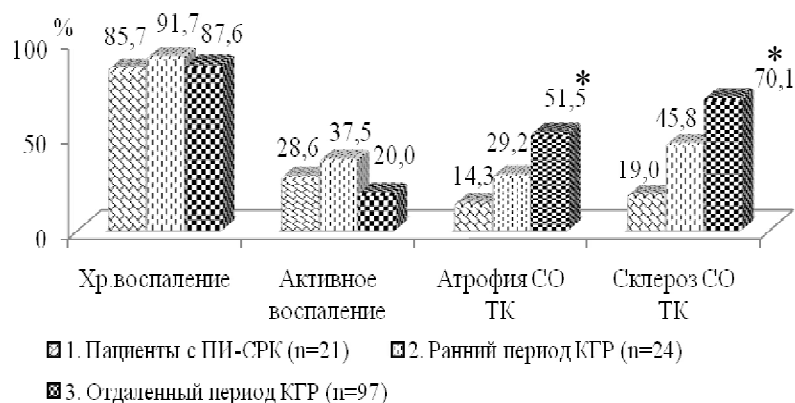
ценоза толстой кишки, что, по-видимому, связано с негативным влиянием на состав микрофлоры агрессивной цитостатической терапии и проводимой длительно антибактериальной терапией по поводу интеркуррентных инфекций у 31,3 % больных.

Кислотообразующая функция желудка и состояние микрофлоры толстой кишки у больных лимфомами в период ремиссии. У больных лимфомами как в ранний, так и в отдаленный период ремиссии в теле желудка преобладала гипоацидная КОФ у 35,7 % и 49,4 % обследуемых, соответственно, при этом достоверно чаще эти изменения встречались у больных в отдаленный период КГР ($p = 0,04$). Но и гиперацидное состояние диагностировали достоверно чаще у больных в отдаленный, чем у обследуемых в ранний период ремиссии – 25,3 % и 17,9 %, соответственно ($p = 0,05$). При изучении взаимосвязи КОФ и микробиоценоза толстой кишки выявлено, что при нарушении секреции в желудке регистрировались более тяжелые отклонения в кишечной микробиоте: при гиперацидности 3-я степень тяжести выявлена у 34,8 % больных, что в 7,9 раза чаще, чем при нормацидном желудочном содержимом (4,4 % больных), при гипоацидности тяжелая степень дисбактериоза выявлена у 28,9 % больных, что также в 6,6 раза больше, чем у больных с нормацидностью ($p = 0,008$ и $p = 0,017$ соответственно).

Оценка функции пищеварения по данным копроскопии. Бродильная диспепсия (увеличенное количество крахмала, клетчатки, органических кислот, йодофильной флоры) выявлена у 18 (38,3 %) человек в отдаленный период ремиссии и достоверно реже у больных в ранний период КГР (21,3 %) ($p = 0,04$), тогда как гнилостная диспепсия (много мышечных волокон, неперевариваемой клетчатки, йодофильной флоры, слизи) чаще отмечалась у пациентов в ранний, чем отдаленный период (68,1 % и 40,4 % соответственно) ($p = 0,05$). Изменения копрограммы как в ранний, так и отдаленный периоды ремиссии косвенно свидетельствуют о значительных отклонениях в микрофлоре толстой кишки у 97,8 % больных, а также о нарушении переваривания и всасывания как в верхних, так и в дистальных отделах пищеварительного тракта, что также подтверждено при бактериологическом исследовании кала.

Морфологическая характеристика слизистой оболочки толстой кишки у больных лимфомами. При морфологическом исследовании хронические воспа-

лительные изменения в слизистой оболочке толстой кишки выявлены у подавляющего числа больных: у 91,7 % пациентов в ранний период, 87,6 % больных в отдаленный период ремиссии и у 85,7 % в группе сравнения (рис. 2), однако степень выраженности их в раннем периоде ремиссии была достоверно выше, чем у больных в отдаленном периоде, что, по-видимому, связано с непосредственным химиотерапевтическим воздействием. Вместе с тем частота развития в отдаленном периоде ремиссии атрофии слизистой оболочки (53,6 %), склероза подслизистой оболочки (70,1 % больных) была достоверно выше, чем у больных сразу после окончания ПХТ (29,2 % и 45,8 % соответственно). Анализ корреляционных взаимосвязей показал, что с ростом числа курсов ПХТ усиливаются не только атрофические ($p = 0,02$, $r = 0,6$) и склеротические процессы в толстой кишке ($p = 0,04$, $r = 0,6$), но и увеличивается степень выраженности воспаления ($p = 0,03$, $r = 0,4$), а также активность хронического воспаления ($p = 0,01$, $r = 0,7$) у больных лимфомами в отдаленный период ремиссии.



Примечание: *- достоверность различий с группой сравнения, $p < 0,05$.

Рис. 2. Морфологическая характеристика слизистой оболочки толстой кишки у больных лимфомами

Таким образом, у больных в отдаленный период КГР прогрессируют процессы атрофии и склерозирования, обусловленные предшествующей цитостатической терапией в связи с неспецифическим действием цитостатиков на активно пролиферирующий эпителий, с сохраняющимися нарушениями микрофлоры толстой кишки, двигательной функции кишечника и с формирующимся проапоптотическим постцитостатическим состоянием в эпителии слизистой оболочки (Агеева Т. А., 2002), а также вследствие развития облитерирующего эндартериита в прилежащей, насыщенной сосудами

соединительной ткани [Andreyev J., 2005; Paulsen F. et al., 1996].

При оценке взаимосвязи микрофлоры толстой кишки с активностью воспаления в слизистой оболочке толстой кишки, атрофией и склеротическими изменениями оказалось, что хроническое воспаление в толстой кишке ассоциируется с более тяжелыми формами дисбактериоза ($OR = 1.907$). В то же время отмечена корреляция степени тяжести дисбактериоза с развитием склеротических ($OR = 1.888$) и атрофических процессов ($OR = 1.009$), что, по-видимому, обусловлено ухудшением условий обитания микрофлоры, нарушением двигательной функции кишечника.

Восстановительная терапия у больных лимфомами в отдаленный период ремиссии. С целью восстановления микробного баланса, улучшения функционирования толстой кишки, были использованы пребиотик (Лактулоза) и пробиотики (СУМС + бифидо-, лактобактерии; Бифидо- + лактобактерии), поскольку терапия, направленная на восстановление нормального микробиоценоза кишечника, является одной из самых физиологичных [Бондаренко В. М., Воробьев А. А., 2004; Шендеров Б. А., 2001; Ардатская М. Д., 2009]. Отмечено, что употребление всех используемых препаратов значительно уменьшает симптомы поражения кишечника, однако клиническая эффективность была наиболее выраженной в группах, получавших СУМС + бифидо- и лактобактерии ($p = 0,05$). Наиболее значимый нормализующий эффект в отношении лактобактерий, кишечной палочки, подавления условно-патогенной флоры оказывает СУМС + бифидо-, лактобактерии, только бифидобактерий и энтерококков хорошую эффективность показал препарат на основе бифидо- + лактобактерий. Проведенная терапия пробиотиками достоверно улучшила микробиоценоз кишечника, уменьшив 3-ю степень тяжести отклонений в микрофлоре толстой кишки у 20,0 % больных в группе, получавших СУМС + бифидо- и лактобактерии ($p < 0,05$), и у 26,6 % в группе, принимавших бифидо- и лактобактерии ($p < 0,05$). В группе пациентов, принимавших пробиотик на основе СУМС + бифидо- и лактобактерий достоверное уменьшилось число больных со сниженным уровнем бифидобактерий с 63,0 % до 32,6 % ($p = 0,004$), в группе, употреблявших бифидо- + лактобактерии – с 40,0 % до 23,3 % ($p = 0,01$). Аналогичные результаты получены и в отношении лактобактерий ($p = 0,001$). Содержание *E.coli* статистически значимо снизилось с $460,7 \text{ млн/г} \pm 60,7 \text{ млн/г}$ до

243,3 млн/г $\pm$ 33,5 млн/г ($p = 0,004$) в группе больных, употреблявших СУМС + бифидо- и лактобактерии, в группе больных, принимавших бифидо- + лактобактерии, – с 276,7 млн/г $\pm$ 42,1 млн/г до 211,3 млн/г $\pm$ 36,7 млн/г ($p = 0,05$).

Важным являлось уменьшение потенциально-патогенной микрофлоры, т. к. реализуя свой патогенный потенциал, она вызывает деструктивные, дистрофические и даже некротические изменения слизистой оболочки (с 40,0 % до 26,7 %). У больных лимфомами, принимавших Лактулозу, имелась лишь положительная тенденция к нормализации показателей микрофлоры. У пациентов, принимавших автоклавированное молоко, напротив, достоверно увеличилось число больных с повышенным уровнем энтерококков ($p = 0,005$), что приводило к дисфункции кишечника.



Рис. 3. Алгоритм коррекции микробиоценоза толстой кишки у больных лимфомами в период клинико-гематологической ремиссии

Повторное эндоскопическое исследование после проведения курса восстановительной терапии показало, что активность хронического воспаления в слизистой оболочке толстой кишки изменилась достоверно только в группе больных, получавших СУМС + бифидо-, лактобактерии (с 50,0 % до 14,3 % больных). Нами раз-

работан алгоритм коррекции микробиоценоза толстой кишки у больных лимфомами в отдаленный период КГР (рис. 3), включающий использование пре- и пробиотиков в зависимости от характера нарушенной микрофлоры.

ВЫВОДЫ

1. У больных лимфомами после химиолучевой терапии в ранний и отдаленный периоды клинико-гематологической ремиссии имеются клинические симптомы поражения толстой кишки: вздутие живота (39,4 % и 26,9 % соответственно), боли (55,1 % и 42,9 % соответственно), снижение двигательной активности (38,3 % и 53,0 % соответственно).

2. В отдаленный период ремиссии у больных лимфомами сохраняются отклонения в анаэробной и аэробной микрофлоре кишечника, проявляющиеся снижением содержания бифидо- и лактобактерий, уменьшением количества полноценной в ферментативном отношении кишечной палочки, повышением энтерококков, появлением потенциально-патогенных бактерий и грибов рода *Candida*.

3. У больных лимфомами наиболее тяжелые отклонения в кишечной микробиоте регистрируются при гипер- и гипоацидности кислотообразующей функции желудка.

4. Морфологические изменения слизистой оболочки толстой кишки в отдаленном периоде ремиссии выражены в большей степени, чем в раннем периоде, и характеризуются прогрессированием атрофии (51,5 % и 29,2 % соответственно, $p = 0,001$) и склероза слизистой оболочки (70,1 % и 45,8 % соответственно, $p = 0,03$).

5. Восстановительная терапия пре- и пробиотиками у больных лимфомами в отдаленный период ремиссии способствует уменьшению степени тяжести отклонений в микробиоценозе толстой кишки, снижению активности воспалительного процесса в слизистой оболочке толстой кишки, улучшению клинического состояния больных.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Выявленные в результате проведенного исследования клинико-функциональные, микробиологические, эндоскопические и морфологические изменения толстой кишки у больных лимфомами обосновывают необходимость проведения всем пациентам на этапе первичной диагностики и в процессе цито-

статической терапии ректоскопии, копроскопии, изучения кишечной микрофлоры, скорости пассажа по кишечнику с целью предупреждения возникновения осложнений со стороны кишечника в отдаленный период ремиссии.

2. Учитывая значительные микробиологические нарушения у больных лимфомами в период клинико-гематологической ремиссии, всем пациентам показано проведение курсов коррекции микробиоценоза с использованием про- и пребиотиков: при нарушении содержания лактобактерий, кишечной палочки, для подавления условно-патогенной флоры показан прием пробиотика на основе СУМС + бифидо-, лактобактерий; при изменении содержания бифидобактерий, энтерококков – препарат на основе бифидо- + лактобактерий.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Солдатова Г.С., Лосева М.И., Поспелова Т.И., Агеева Т.А., Новикова Т.В., **Кускова Н.В.** Патогенетические механизмы повреждения кишечника при гемобластозах после противоопухолевой терапии // **Вестник НГУ. Серия: Биология, клиническая медицина.** 2008. Т. 6. Выпуск 3. Часть 1. С. 50-58, автора – 0,17 п.л.

2. Солдатова Г.С., **Ефремова Н.В.**, Новикова Т.В., Агеева Т.А., Виноградов С.П. Состояние микробиоценоза толстой кишки и его роль в поддержании гомеостаза у больных лимфомами // **Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук.** 2010. Т. 30, № 5. С. 97-105, автора – 0,23 п.л.

3. Солдатова Г.С., **Ефремова Н.В.**, Виноградов С.П., Бурундукова М.В. Клиническая и микробиологическая характеристика поражения толстой кишки у больных лимфомами в ранний и отдаленный периоды клинико-гематологической ремиссии // **Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук.** 2011. Т. 31, № 2. С. 41-47, автора – 0,23 п.л.

4. Солдатова Г.С., Лосева М.И., Агеева Т.А., **Ефремова Н.В.**, Бгатова Н.П. Особенности морфологических изменений слизистой оболочки толстой кишки у больных гемобластозами // I Съезд терапевтов Сибири и Дальнего Востока : сборник тезисов докладов. Новосибирск, 2005. С. 676-678, автора – 0,08 п.л.

5. Солдатова Г.С., Лосева М.И., Агеева Т.А., Поспелова Т.И., Саксонова О.Н., **Ефремова Н.В.**, Новикова Т.В., Волковская Л.А. Подходы к реабилитации больных гемобластозами // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. Материалы Двенадцатой Российской Гастроэнтерологиче-

ской Недели. Москва, 2006. Том XVI, № 5. Приложение 28. С.60, автора – 0,02 п.л.

6. Солдатова Г.С., Янушкевич Л.А., **Ефремова Н.В.**, Агеева Т.А., Виноградов С.П. Особенности хеликобактерной инфекции у больных гемобластозами в период клинико-гематологической ремиссии // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология : материалы 7 съезда научного общества гастроэнтерологов России. Москва, 2007. С. 414-415, автора – 0,05 п.л.

7. Солдатова Г.С., Пospelова Т.И., **Ефремова Н.В.**, Виноградов С.П., Маслова Л.М. Эффективность пробиотиков у пациентов после цитостатической терапии // II съезд терапевтов Сибири и Дальнего Востока : сборник материалов. Новосибирск, 2010. С. 42, автора – 0,03 п.л.

8. **Ефремова Н.В.**, Солдатова Г.С., Пospelова Т.И. Микробиоценоз толстой кишки у пациентов с лимфомами // Актуальные вопросы трансфузиологии и клинической медицины. Всероссийская научно-практическая конференция, посвященная 50-летию Кировского научно-исследовательского института гематологии и переливания крови с международным участием. 2010. С. 285-286, автора – 0,08 п.л.

9. Солдатова Г.С., Пospelова Т.И., **Ефремова Н.В.**, Виноградов С.П. Сравнительная эффективность пре- и пробиотической терапии у больных лимфомами после цитостатической терапии // Материалы 7-й Научной сессии Института гастроэнтерологии и клинической фармакологии СПбГМА им. И.И. Мечникова // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. 2010. № 4. М11, автора – 0,03 п.л.

10. **Ефремова Н.В.**, Солдатова Г.С., Пospelова Т.И. Микробиологическая характеристика поражения толстой кишки у больных лимфомами в период клинико-гематологической ремиссии // Санкт-Петербург-Гастро-2011 : материалы 13-го Международного Славяно-Балтийского научного медицинского форума, Санкт-Петербург, 2011 // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. 2011. М30-31, автора – 0,08 п.л.

11. Солдатова Г.С., **Ефремова Н.В.**, Пospelова Т.И., Виноградов С.П., Янушкевич Л.А. Психосоциальные особенности больных гемобластозами в период клинико-гематологической ремиссии // Психосоциальные факторы и внутренние болезни: состояние и перспективы : материалы Всероссийского конгресса, Новосибирск, 2011 // Сибирский медицинский журнал. 2011. Приложение 1. Т.26 С. 237, автора – 0,03 п.л.

12. Солдатова Г.С., Волковская Л.А., **Ефремова Н.В.**, Виноградов С.П. Состояние микрофлоры толстой кишки у больных гемобластозами // Современные лечебные и диагностические методы в медицинской практике : материалы 6-ой научно-практической конференции врачей. Новосибирск, 2005. С.155-157, автора–0,09 п.л.
13. Солдатова Г.С., Чурин Б.В., **Ефремова Н.В.**, Егорова Н.А. Онкологическая заболеваемость населения Новосибирского Научного Центра и пути профилактики злокачественных опухолей // Современные лечебные и диагностические методы в медицинской практик : материалы 7-ой научно-практической конференции врачей. Новосибирск, 2008. С. 255-258, автора–0,13 п.л.
14. Солдатова Г.С., Пospelова Т.И., Лосева М.И., Янушкевич Л.А., Новикова Т.В., **Ефремова Н.В.**, Агеева Т.А., Виноградов С.П. Состояние органов пищеварения онкогематологических больных: результаты проспективного наблюдения, подходы к лечению // Современные лечебные и диагностические методы в медицинской практике: материалы 7-ой научно-практической конференции врачей. Новосибирск, 2008. С. 252-255, автора – 0,06 п.л.
15. Солдатова Г.С., Пospelова Т.И., **Ефремова Н.В.**, Шихалева Н.Ф. Влияние пробиотика Экофлор на микробиоценоз толстой кишки у больных лимфомами // Медицинская геномика и протеомика : материалы научной конференции. Новосибирск, 2009. С.82, автора – 0,03 п.л.
16. Солдатова Г.С., Пospelова Т.И., **Ефремова Н.В.**, Виноградов С.П. Эффективность реабилитационной терапии у пациентов после цитостатической терапии // Фундаментальные науки – медицине : материалы ежегодной научной конференции. Новосибирск, 2010. С. 93, автора – 0,03 п.л.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ЛХ	лимфома Ходжкина
НХЗЛ	неходжкинские злокачественные лимфомы
КГР	клинико-гематологическая ремиссия
ПХТ	полихимиотерапия
ЖКТ	желудочно-кишечный тракт
ИКА	индекс клинической активности
КОФ	кислотообразующая функция