

- Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - Хабаровск. - 2000.-23 с.
7. Панцырев Ю.М., Гринберг А.А. Ваготомия при осложненных дуоденальных язвах. - М., 1979. - 160 с.
8. Сальман М.М. Рентгенологическая оценка результатов лечения органосохраняющих операций при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки // Клини. мед. - 1997. - №5. - С.28-29.
9. Соколов Г.Е., Белобородова Э.И., Жерлов Г.К. Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки. - Томск, 2001. - 382 с.
10. Хачиев Л.Г., Калиш Ю.И., Рахманов А.В. и др. О частоте и некоторых особенностях осложненных форм язвенной болезни желудка // Вестн. хирургии. - 1982. - №3. - С.23-26.
11. Ярема И., Яковенко И. Язвенная болезнь желудка // Мед. газета. - 2002. - №88. - С.8-9.

О ШИЛОВ С.Н., ПИЛЬСКАЯ С.Л., СОЛДАТОВА О.Г., НИКОЛАЕВА Н.Н., ТРУФАНОВА Л.В.,
ГИТЛИНА А.Г. -
УДК 616.342-002.44-073.759

НАРУШЕНИЯ ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНОЙ МОТОРИКИ ПРИ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ

*С.Н. Шилов, С.Л. Пильская, О.Г. Солдатова, Н.Н. Николаева,
А.В. Труфанова, А.Г. Гитлина.*

(Красноярская государственная медицинская академия, ректор - акад. РАЕН и АН ВШ, д.м.н., проф.
В.И. Прохоренков, кафедра патофизиологии, зав. - проф. С.Н.Шилов)

Резюме. Исследование моторно-эвакуаторной функции желудка и проксимальных отделов тонкого кишечника у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки методом компьютерной гастроэнтерографии (ЭГЭГ) показало значительное нарушение биоэлектрической и моторной активности ЖКТ, как в период обострения, так и ремиссии, что позволяет считать нарушение гастроинтестинальной моторики фактором патогенеза язвенной болезни. Кроме того, у больных ЯБ ДПК по данным кардиоритмографии установлены признаки энергодифицитного метаболизма. Доказывается также участие нитрооксидергических процессов в ульцерогенезе.

Полученные результаты позволяют рекомендовать ЭГЭГ исследование, определение реактивности медленноволновых колебаний гемодинамики и содержания оксида азота в сыворотке крови для прогнозирования тяжести течения патологического процесса и индивидуализации лечебных мероприятий.

Язвенная болезнь (ЯБ) широко распространена во всем мире, а среди заболеваний органов пищеварения занимает ведущее место.

В России ЯБ страдают почти 10% взрослого населения, причем 60-70% язв локализуются в двенадцатиперстной кишке [3]. Чаше всего эта патология встречается у людей молодого, работоспособного возраста, от 20 до 40 лет [14]. В течение года рецидивы наблюдаются у 66,6% больных, осложнения - у 19,3%, что приводит к длительной нетрудоспособности или инвалидизации больных и экономическим потерям [3].

Ряд научных исследований, посвященный изучению механизмов развития заболевания, разработке и внедрению в клиническую практику все новых методов диагностики, лечения и реабилитации, дает пока, к сожалению, скромные положительные результаты [6].

Одной из нерешенных проблем в изучении механизмов развития язвенной болезни остаются нарушения моторно-эвакуаторной функции желудка и кишечника. Отмечается также важная роль дисмоторики не только в течение основного заболевания, но и в развитии осложнений [15]. Однако, характер, закономерности и патогенетические механизмы дискинезий ЖКТ при язвенной болезни изучены недостаточно [11]. Вероятно, это обусловлено отсутствием до недавнего времени доступных, безопасных неинвазивных методов исследования моторики ЖКТ [10]. При этом, до

настоящего времени остаются актуальными поиски новых факторов патогенеза дисфункции ЖКТ при ЯБ. В последние годы интенсивно изучаются уровни энергообеспечения метаболических процессов и адаптивных реакций в условиях той или иной патологии [1,4,13], однако, данных, касающихся язвенной болезни, до настоящего времени не получено.

Вместе с тем, новейшие исследования в области патофизиологии существенно расширили представления о роли ауто- и паракринных медиаторных систем эндотелиального происхождения, в частности, оксида азота, в развитии патологических процессов [8,9,17]. Есть первые указания на то, что интенсивность образования оксида азота в клетках эндотелия и вегетативной нервной системе может оказывать регулирующее влияние на деятельность ЖКТ и процесс ульцерогенеза [7,8]. Однако, специальных исследований по этой проблеме не проводилось.

С учетом вышеизложенного, было решено исследовать состояние моторно-эвакуаторной функции и некоторые звенья патогенеза дискинезий ЖКТ при язвенной болезни ДПК, а также определить содержание вазоактивного эндотелиального фактора - оксида азота в сыворотке крови при обострении и ремиссии язвенной болезни ДПК, и в условиях эксперимента установить значение NO-зависимых процессов в ульцерогенезе.

Материалы и методы

Для реализации поставленных задач было обследовано 90 человек в возрасте от 18 до 40 лет. Наблюдалось две группы: контрольная - 40 соматически здоровых молодых людей, и вторая - больные язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки ($n=50$), получавшие трехнедельный курс стандартного противоязвенного лечения.

Клиническое обследование больных включало данные анамнеза, объективного осмотра и эндоскопического исследования.

У всех больных проводилась оценка моторно-эвакуаторной функции желудка и проксимальных отделов тонкого кишечника по результатам компьютерной периферической электрогастроэнтерографии (ЭГЭГ) с использованием аппарата ЭГЭА-01 [10].

Электрогастроэнтерография регистрировалась в положении больного лежа, натощак, в течении 12 минут в каждом случае. Оценивались следующие показатели ЭГЭГ: мощность сигнала желудка и кишечника (МСж и МСк); средняя величина биопотенциала желудка и кишечника (СВБж и СВБк); медленные волны (МВ)

Уровень энергообеспечения адаптивных процессов у исследуемых групп больных оценивался по мощности медленноволновых колебаний гемодинамики (МКГ), при проведении кардиоритмографического исследования [1,5]. Оценивался частотный диапазон МВ - до 0,03 Гц с использованием классификации энергоизмененных состояний А.Н. Флейшмана [12,13]. Осуществлялась пятиступенчатая регистрация 200 кардиоциклов с применением стандартных функциональных нагрузок: фоновая запись (ФН) - умственная нагрузка (УН) - запись после 3 мин восстановления (Вос1) - гипервентиляция (ГВ) - запись после 3 мин восстановления (Вос2).

Исследование проводилось в положении больного лежа на спине, с расположением электродов по схеме снятия ЭКГ в стандартных отведениях.

Определение оксида азота (NO) в крови осуществлялось модифицированным методом Грисса [7] больным второй группы.

Для выяснения роли оксидергических процессов в генезе язвообразования, был проведен экс-

перимент на белых беспородных крысах. Язва желудка моделировалась по О. Kabe (1971).

Было использовано три группы животных (по 10 в каждой). Контрольная - крысы с ацетатной язвой желудка. Вторая группа - крысы, которые в течение двух недель до операции получали ежедневно в виде пищевых добавок предшественник NO L-аргинин (фирмы "Nutri Pouer", США) в дозе - 5 мг/кг. И третью - составили крысы, которым за 30 мин до операции внутривенно вводился блокатор NO-синтазы - L-NMMA (N-methyl-L-arginine, фирмы ICN) в дозе 10^{-5} ммоль/кг.

Забор материала и подготовка гистологических препаратов производились на 11 день, окраска гематоксилин-эозином.

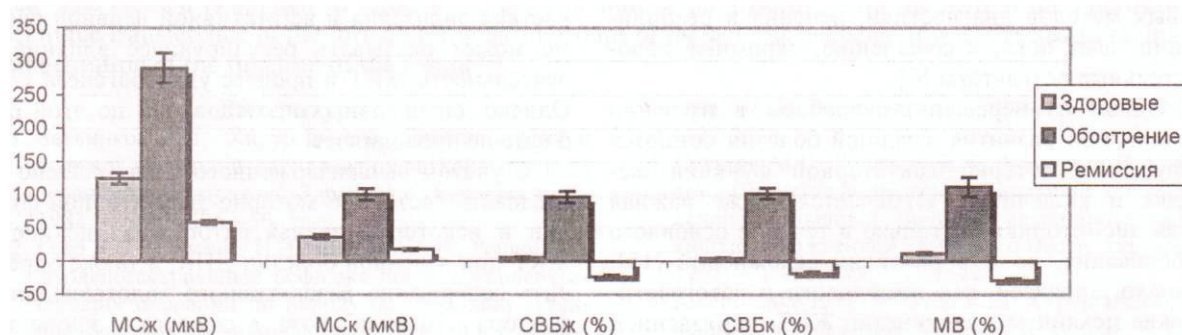
Результаты и обсуждение

В результате исследований установлено, что биоэлектрическая активность ЖКТ находилась в пределах колебаний показателей нормы, включенных в базу данных программного обеспечения метода, или значимо от нее не отклонялась.

В стадии обострения язвенной болезни фиксировался очень высокий уровень всех исследуемых показателей активности ЖКТ: МСж и МСк превышали уровень здоровых лиц соответственно на 111 и 104%; СВБж и СВБк - на 97,6 и 102%, а мощность медленных волн на 112,4% (рис.1).

Таким образом, период обострения заболевания характеризовался ростом возбудимости, тонической и спонтанной биоэлектрической активности мышечных элементов стенки пищеварительного тракта. Уровни полученных показателей соответствовали гиперкинетическому типу ЭГЭГ, выявляемому при гиперкинезе ЖКТ [16] и сопровождались характерными жалобами больных на боли в эпигастрии, изжогу и тошноту.

В период ремиссии по окончании курса стандартной противоязвенной терапии фиксировалось снижение мощности сигналов желудка и кишечника по отношению к уровню периода обострения в пять раз, а в сравнении с контролем на 57 и 61% соответственно. Отмечалась также аналогичной степени депрессия средних величин биопотенциалов и медленных волн, причем до уровня более низкого, чем у здоровых лиц (рис. 1).



Примечание: достоверность различий $p < 0,01$

Рис. 1. Показатели биоэлектрической активности желудка и кишечника у больных ЯБ ДПК в стадии обострения и ремиссии

Параметры ЭГЭГ в этот период заболевания, в целом, соответствовали ее гипокинетическому типу, характерному для депрессии моторики. Отмечалась очень низкая мощность МВ, указывающая на уменьшение количества периодов тонической активности мышечных элементов ЖКТ. Клинически, в период ремиссии, несмотря на купирование болевого синдрома и улучшение общего самочувствия, больными зачастую предъявлялись жалобы на чувство переполнения в эпигастрии и тяжести после еды, расстройство стула. Выявленная нами депрессия гастроинтестинальной моторики в период ремиссии ЯБ ДПК, безусловно, должна иметь патогенетическое значение в возникновении и сохранении гомеостатических сдвигов при данной патологии.

При оценке интенсивности медленноволновых колебаний гемодинамики (МКГ) имели значение не только уровень мощности, но и направление вектора ее изменений. У больных при обострении ЯБ, показатель мощности Мв] колебался в пределах существенно более низких, чем у лиц соматически здоровых ($150-650 \text{ мс}^2$). Было показано [2, 12, 13], что депрессия показателей мощности МКГ, свидетельствует о наличии различных состояний гипозергоза. Однако при обострении ЯБ нами было выявлено два различных типа реагирования мощности Мв] на функциональную нагрузку (рис.2).

Первый тип - больные, у которых вектор изменения мощности МКГ на ФОН направлен вниз ("нагрузочный энергодефицит"). Второй тип - направление изменения мощности на нагрузку вверх ("энергодефицитное состояние"). Данные ряда авторов о динамике МКГ при развитии некоторых патологических процессов позволяют считать первый тип реакции прогностически более благоприятным в отношении исходов заболеваний [4, 12].

В стадии ремиссии у больных ЯБ ДПК, также выделено два типа реагирования мощности МКГ

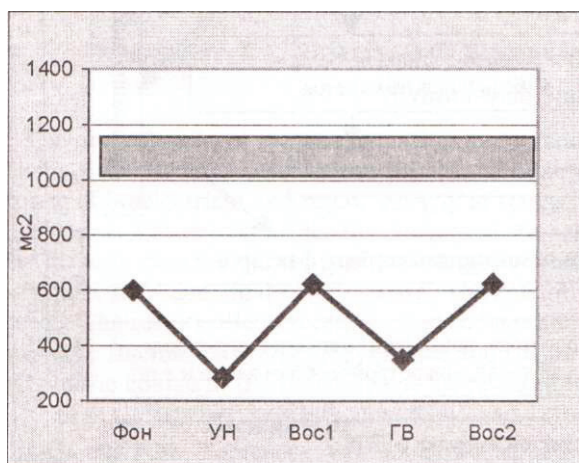
на функциональную нагрузку: с вектором изменения мощности медленных волн в первом случае - вниз, а во втором - вверх. При этом, первый тип реакций выявлялся уже в 2 раза чаще, чем второй. Кроме того, при втором типе наблюдалось почти двухкратное увеличение мощности МВ] ВО всех точках измерения.

Таким образом, установлено, что период ремиссии язвенной болезни сопровождается ростом мощности МКГ, а следовательно, повышением энергообеспеченности метаболизма. А это, в свою очередь, обуславливает рост эффективности механизмов саногенеза. Однако, полнота восстановления функций ЖКТ при ремиссии ЯБ во многом определялась индивидуальными характеристиками колебательных процессов гемодинамики и их реактивностью на нагрузку.

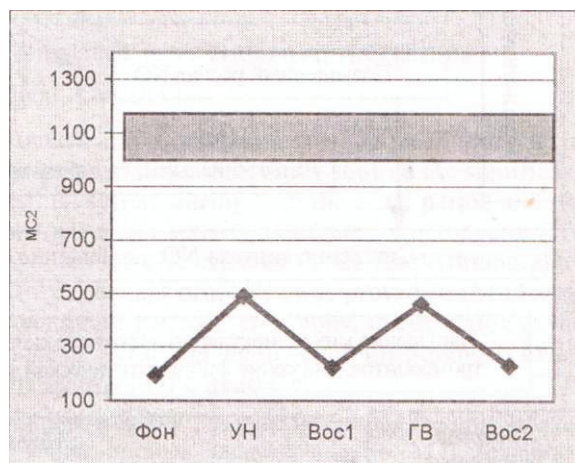
Анализ данных уровней активности вегетативной нервной системы при обострении ЯБДПК, выявил существенные отличия у лиц с разными типами реакции МКГ на функциональную нагрузку. По результатам кардиоритмографического исследования у больных с первым типом реакции определялось доминирующее влияние парасимпатического отдела ВНС (66% случаев). У больных с исходно устойчивым энергодефицитным состоянием, парасимпатикотония выявлялась только в 40% случаев, а доминирующее влияние симпатического отдела - в 12%.

В основе расстройств двигательной активности ЖКТ при ЯБДПК, описанных нами ранее, по всей видимости, лежат флюктуации доминирующей активности парасимпатической НС и нарушения процессов энергообеспечения адаптивных реакций. Это, в свою очередь, может способствовать дисбалансу пищеварительных пептидов - регуляторов функций пищеварительной системы.

Следовательно, можно заключить, что наличие энергодефицитного метаболизма является важным патогенетическим фактором ульцерогенеза и дисфункций ЖКТ при язвенной болезни, а также не-



А



В

Обозначения: • - диапазон Мв, в группе контроля. Фон - исходная величина Мв] УН - умственная нагрузка; Вос. 1,2 - запись после первого и второго восстановительного периода; ГВ - гипервентиляция.

Рис.2. Уровень мощности МВ] у больных язвенной болезнью в период обострения с первым (А) и вторым (В) типом реагирования

благоприятно влияет на характер течения заболевания.

Исследование возможной роли NO в патогенезе язвенной болезни ДПК, дало следующие результаты. Оказалось, что в период обострения содержание NO в сыворотке крови, в среднем, в 1,5 раза превышало уровень здоровых лиц (соответственно $0,356 \pm 0,035$ и $0,194 \pm 0,027$ мкг/мл). В фазу ремиссии данный показатель составлял $0,233 \pm 0,025$ мкг/мл и значимо уже не отличался от уровня практически здоровых лиц аналогичного возраста.

В зависимости от содержания нитритов в крови мы выделили больных с относительно неболь-

шим их увеличением - от 0,21 до 0,32 мкг/мл ($p=12$) и со значительным ростом уровня NO - от 0,32 до 0,45 мкг/мл ($p=10$).

При этом была выявлена следующая взаимосвязь: больные с незначительным увеличением содержания нитритов в крови, при определении энергетического профиля, имели первый тип реагирования мощности МКГ на функциональную нагрузку, а с более высоким содержанием NO в крови обладали преимущественно вторым типом реагирования.

Таким образом, клинко-лабораторные данные свидетельствуют об участии NO-зависимых реакций в ульцерогенезе.

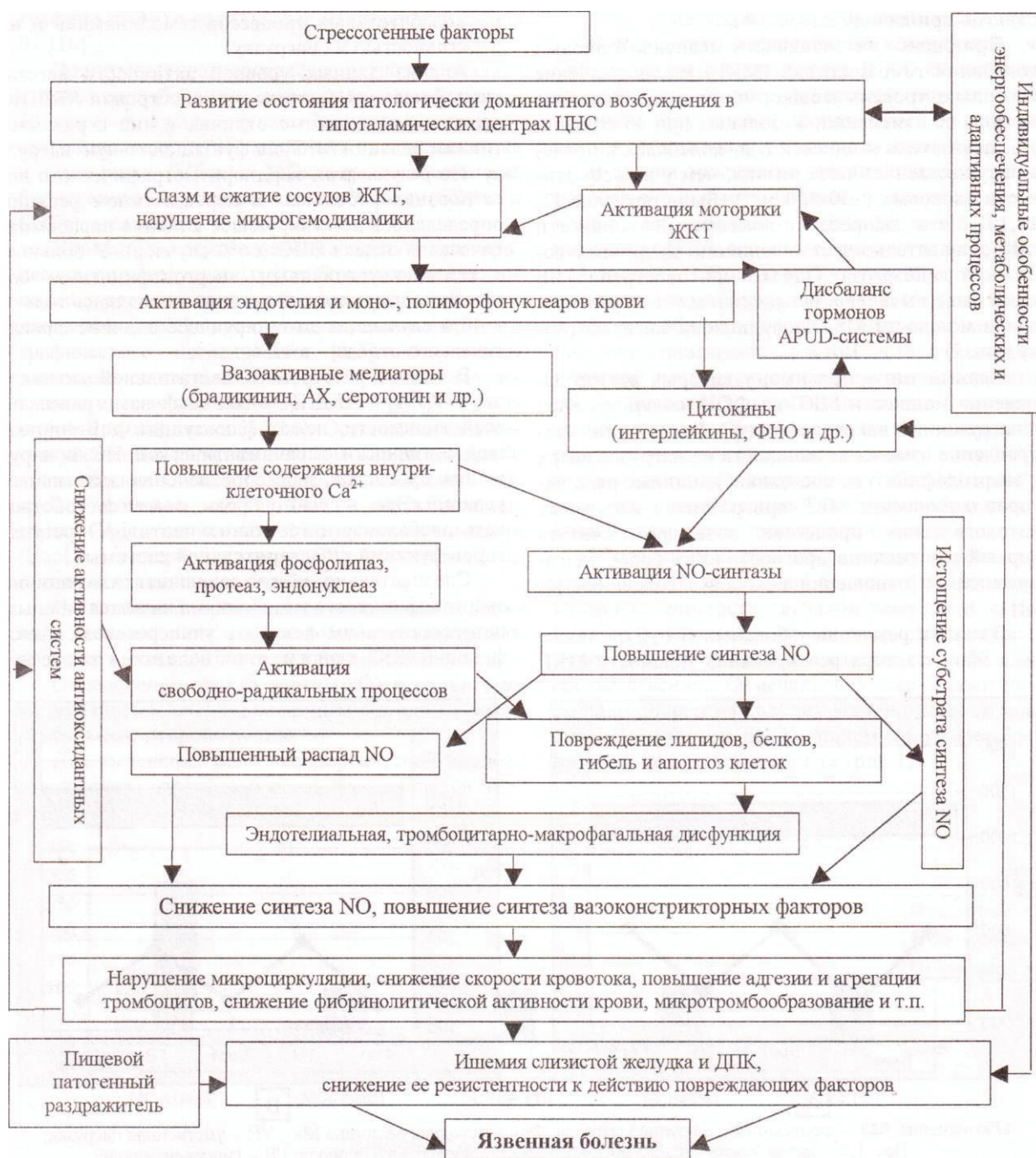


Рис.3. Схема взаимосвязи NO зависимых процессов и дискинезий ЖКТ в патогенезе язвенной болезни

В условиях эксперимента на лабораторных крысах, были получены следующие результаты. При изучении гистологических препаратов желудка крыс с ацетатной язвой четко выявлялись типичные для язвы некробиотические изменения слизистой и формирующаяся грануляционная ткань.

Гистологическая картина биоптатов желудка животных, получавших L-аргинин характеризовалась яркими деструктивно-дистрофическими изменениями на фоне плохо выраженных сосудисто-пролиферативных реакций. Отмечались зоны геморрагического некроза, а также участки сращения серозной оболочки желудка с печенью.

Гистологический материал экспериментальной группы животных, получавших блокатор NOS (L-NMLA), имел самые незначительные альтеративные изменения. Сосудистые и деструктивные процессы были слабо выражены. Грануляционная ткань относительно хорошо выражена, с большой плотностью и площадью капилляров и фибробластов.

Таким образом, полученные нами данные подтверждают и доказывают представления об участии нитроксидазгических процессов в язвенно-генезе. При этом они могут являться, по всей видимости, факторами как пато-, так и саногенеза.

Результаты проведенного нами исследования, а так же анализ современных литературных данных по проблеме позволяет в заключении предложить схему (далеко не полную) патогенеза повреждения стенки желудка и ДПК при язвенной болезни (рис.3)

Таким образом, по результатам исследования можно сделать следующие выводы:

С помощью электрогастроэнтерографии у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки установлены значительные нарушения биоэлектрической и моторной активности ЖКТ. Период обострения характеризуется гиперкине-

тическим типом ЭГЭГ и усилением гастроинтестинальной моторики. При ремиссии, по окончании стандартной терапии, ЭГЭГ имеет гипокинетический тип, отражающий угнетение моторно-эвакуаторной функции ЖКТ. Это позволяет считать нарушения гастроинтестинальной моторики фактором патогенеза как в период обострения, так и ремиссии язвенной болезни двенадцатиперстной кишки.

У лиц, страдающих язвенной болезнью ДПК выявляются низкие исходные и при функциональных нагрузках уровни мощности медленноволновых колебаний гемодинамики, что свидетельствует о наличии у больных энергодифицитного метаболизма. Энергодифицитные состояния имеют индивидуальные отличия и в разной степени подвергаются коррекции терапевтическими мероприятиями.

Нитроксидазгические процессы также являются фактором патогенеза язвенной болезни. Стимуляция NO-зависимых процессов при моделировании ацетатной язвы желудка у крыс усиливает явления альтерации, а избирательная блокада NO-синтазы приводит к уменьшению язвенно-генеза процессов. Обострение язвенной болезни ДПК сопровождается полуторократным увеличением содержания оксида азота в сыворотке крови больных.

Полученные результаты дают основания рекомендовать больным с язвенной болезнью ДПК электрогастроэнтерографическое исследование в динамике для выявления наличия и степени моторно-эвакуаторных нарушений в работе ЖКТ.

Определение реактивности медленноволновых колебаний гемодинамики и уровня содержания оксида азота в сыворотке крови при обострении язвенной болезни позволит прогнозировать тяжесть течения патологического процесса и в большей степени индивидуализировать лечебные мероприятия.

THE DAMAGE OF GASTROINTESTINAL MOTOR ACTIVITY IN PATIENTS WITH DUODENAL ULSER

S.N. Shilov, S.L. Pilskaia, O.G. Soldatova, N.N. Nikolaeva, L.V. Trufanova, A.G. Gitlina

(Krasnoyarsk State Medical Academy)

The investigation of motor-evacuating function of the stomach and proximal parts of the small intestine in patients with duodenal ulcer disease by the method of the computer gastroenterography showed the significant damage of bioelectrical and motor activity of the gastrointestinal system during both the acute period and the remission. It allows to consider the damage of the gastrointestinal motor activity as a factor of pathogenesis of ulcer disease. Besides the signs of the energodeficient metabolism were detected by the cardiorythmography in patients with duodenal ulcer disease. The role of the NO - dependent processes was proved in the ulcerogenesis. The results allow to recommend the method of the computer gastroenterography, the detection of the slow-wave fluctuations of hemodynamics and the maintenance of NO in the blood serum for prognosis of severity of the course of the pathological process and individualization of the treatment.

Литература

1. Баевский Р.М., Берсенева А.П. Оценка адаптационных возможностей и риск развития заболеваний. - М.: Медицина, 1997. - 236 с.
2. Баевский Р.М., Никулина Г.А. Холтеровское мониторирование в космической медицине: анализ вариабельности сердечного ритма // Вестн. аритмологии. - 2000. - №16. - С.6-16.
3. Григорьев П.Я. Медикаментозная терапия заболеваний органов пищеварения. - М.: Медицина, 1999. - 180 с.
4. Илюхина В.А. Предпосылки и перспективы исследования физиологических аспектов проблемы энергодифицита при астенических состояниях здорового и больного человека // Физиология человека. - 1995. - №1. - С. 143-160.

5. Илюхина В.А. Энергодефицитные состояния здорового и больного человека. - СПб: Медицина, 1993. - С.221.
6. Комаров Ф.И., Рапопорт С.И. Возвращаясь к язвенной болезни // Врач. - 2000. - №4. - С.9-11.
7. Ларионов Н.П., Маленюк Е.Б., Круглов С.В. и др. Роль оксида азота (NO) в патогенезе язвенной болезни желудка // Патфизиология органов и систем. Типовые патологические процессы: Тез. докл. II Рос. Конф. по патофизиологии. - М., 2000. - С.131.
8. Марков Х.М. О биорегуляторной системе аргинин - окись азота // Патол. физиол. и экспериментальная терапия. - 1996. - С.34-39.
9. Поленов С.А. Окись азота в регуляции функции желудочно-кишечного тракта // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 1998. - №1. - С.53-60.
10. Ребров В.Г., Станковский В.А., Куланина Г.И. Особенности регистрации электрической активности желудка и кишечника с поверхности тела пациента // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 1996. - №2. - С.48-52.
11. Товбушенко М.П. Неспецифическая адаптация организма и энергетический обмен при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки, их динамика под влиянием лечебных физических фактов: Автореф. дис. ... д-ра. мед наук. - Пятигорск, 1995. - 35 с.
12. Флейшман А.Н. Медленные колебания гемодинамики. - Новосибирск: Наука, 1999. - 254 с.
13. Флейшман А.Н. Медленные колебания (теория, практическое применение в практической медицине и профилактике), Новосибирск: Наука, 1998. - 264 с.
14. Хендерсон Д.М. Патфизиология органов пищеварения: Пер. с англ. - М., СПб., 1999. - 354 с.
15. Чернякевич С.А. Моторная функция верхних отделов пищеварительного тракта в норме и патологии // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 1998. - №2. - С.33-39.
16. Эттингер А.П. Основы регуляции электрической и двигательной активности желудочно-кишечного тракта // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 1998. - №4. - С.13-17.
17. Petros A., Lamb G., Leone A. Effects of a nitric oxide synthase inhibitor in humans with septic shock // Cardiovasc. Res. - 1994. - Vol.28. - P.34-39.

© ПОЛЫНЦЕВА Л.В., УБАШЕЕВ И.О., КОЖЕВНИКОВА Н.М., АЛЕКСАНДРОВА Т.Е.,

СТРУБИНОВА В.Н. -

УДК 616-002.44.001.5-092.9+615.246.2+546.654

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ПРИРОДНОГО ЦЕОЛИТА, МОДИФИЦИРОВАННОГО ИОНАМИ ЛАНТАНА, НА ТЕЧЕНИЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ЯЗВЫ ЖЕЛУДКА У БЕЛЫХ КРЫС

Л.В. Полынцова, И.О. Убашеев, Н.М. Кожевникова, Т.Е. Александрова, В.Н. Струбинова.

(Институт общей и экспериментальной биологии Сибирского отделения Российской академии наук, г. Улан-Удэ. директор - д.б.н., чл.-корр. РАН В.М. Корсунов, лаборатория безопасности биологически активных веществ, зав. - д.б.н., проф. И.О. Убашеев)

Резюме. Изучали антиульцерогенную активность природного цеолита и цеолита, модифицированного ионами редкоземельного элемента лантана, в опытах на крысах с хронической ацетатной язвой желудка. Установлено, что цеолит, модифицированный ионами лантана, за счет наличия в нем ионов редкоземельного элемента обладает более выраженной антиульцерогенной активностью, ускоряя процессы регенерации и стимулируя функциональную активность желудочного сока. Показано, что в основе выявленного эффекта лежит ингибирование процессов перекисного окисления липидов, стимуляция барьерной функции слизистой оболочки желудка.

В настоящее время в связи с высокой заболеваемостью язвенной болезнью желудка актуальной задачей является поиск новых лекарственных средств, позволяющих оптимизировать терапию данного заболевания. В этом аспекте представляет огромный интерес многовековой опыт тибетской медицины. Тибетские медики еще в глубокой древности хорошо знали лечебные свойства различных минералов и успешно применяли их в своей лечебной практике. Как в народной, так и в современной медицине для коррекции патологических состояний широко использовались природные цеолиты как средства, оказывающие положительное влияние на функциональное состояние органов пищеварения [3]. В последнее десяти-

летие в ряде стран (США, Япония, Куба, КНР, Италия, Франция, Турция и др.), в том числе и в России проводится большая работа по исследованию природных цеолитов. В медицине возникло новое направление, которое можно обозначить как сорбционная терапия. Методом сорбционной технологии разработаны эффективные стимуляторы регенерации на основе клинотилолитсодержащего туфа и редкоземельных элементов (РЗЭ). Эта технология позволяет повысить биологическую активность природных цеолитов путем введения в матрицу цеолита микроэлементов, в частности, РЗЭ лантана [4].

Целью исследования явилось изучение антиульцерогенной активности цеолита, модифициро-