

© В.Е.Шанихина, М.Я.Малахова, 2006
УДК 616.33/.342-002.44-072.1-08-031.84Эрисод

В.Е.Шанихина, М.Я.Малахова

РЕЗУЛЬТАТЫ ЭНДОСКОПИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ ЭРИСОДА В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ОСТРЫХ НЕОСЛОЖНЕННЫХ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНЫХ ЯЗВ

Кафедры эндоскопии (зав. — проф. М.И.Кузьмин-Крутецкий) и клинической лабораторной диагностики (зав. — проф. А.В.Козлов) Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования

Ключевые слова: острые неосложненные гастродуоденальные язвы, антиоксиданты, перекисное окисление липидов, супероксиддисмутаза, лечение.

Введение. Последние годы характеризуются пристальным вниманием клиницистов, патофизиологов и патоморфологов к группе больных, страдающих острыми гастродуоденальными язвами. Это объясняется двумя причинами. Во-первых, количество таких пациентов довольно велико и все увеличивается. Острые изъязвления клинически проявляются у 1% больных, по сведениям патоморфологов эта частота с 1% возрастает до 24%, а при выборочной фиброэзофагогастродуоденоскопии — у 50–100% оперированных по поводу острых хирургических заболеваний. Во-вторых, вероятность возникновения осложнения в виде профузного кровотечения, возникающего у 30% больных с острыми гастродуоденальными язвами [2].

В настоящее время патогенез острых гастродуоденальных язв выяснен не полностью, что затрудняет эффективную профилактику и лечение данного заболевания, но в клинических и экспериментальных условиях многими авторами было доказано, что при патологических процессах, сопровождающихся нарушениями кровотока в слизистой оболочке желудка, нередко развиваются острые язвы [3]. При этом важное место занимает локальная гипоксия отдельных участков слизистой

оболочки ввиду определенных гемодинамических причин, поскольку существует тесная взаимосвязь между кровотоком и защитным барьером слизистой оболочки желудка. Некоторые авторы считают, что локальный некроз слизистой оболочки желудка является следствием энергетического дефицита на фоне сниженной оксигенации, кроме того, снижение кровотока в слизистой оболочке желудка приводит к аноксии и анаэробнозу, что повышает содержание молочной кислоты и приводит к снижению рН внутри клетки [5]. С другой стороны, имеются данные о том, что оксидативный стресс приводит к образованию острых гастродуоденальных язв за счет усиления активности свободнорадикального окисления (СРО) в слизистой оболочке желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК). Сочетание избытка конечных продуктов СРО с дефицитом аденозинтрифосфорной кислоты обуславливает образование кровоизлияний, острых эрозий и язв [2]

Установлено, что у пациентов с острыми гастродуоденальными язвами имеется значительная активация процессов СРО и снижение буферной способности антиоксидантной системы организма (АОС) [4]. Ключевым ферментом АОС является супероксиддисмутаза (СОД).

Сотрудниками ФГУП ГосНИИ особо чистых биопрепаратов (Санкт-Петербург) разработан препарат «Эрисод»¹, основным действующим веществом которого является фермент — эритроцитарная СОД человека. Это естественный био-

¹Разрешен для медицинского применения и промышленного выпуска МЗ РФ 14.11.1997 г., регистрационное удостоверение № 97/335/8.

антиоксидант, обладающий противовоспалительным, антиоксидантным, антигипоксическим и антицитолитическим свойством.

Цель работы — оценка эффективности местного эндоскопического применения эрисода у пациентов с острыми неосложненными гастродуоденальными язвами на фоне базисной противоязвенной терапии.

Материал и методы. Основную группу составили 30 пациентов, которым традиционная противоязвенная терапия, включающая блокатор протонной помпы и цитопротектор, была усилена трансэндоскопическим периульцерозным введением эрисода. Контрольную группу составили 30 пациентов, которым проводилась традиционная противоязвенная терапия без дополнительного введения эрисода.

Препарат «Эрисод, лиофилизированный порошок для инъекции по 4 мг (1 600 000 ЕД) в ампулах» «ex tempore» растворяли в 4 мл изотонического раствора натрия хлорида. С помощью эндоскопического многоцветного инъектора с убирающейся иглой NM-9L-1 фирмы «Olympus» (Япония) производили трансэндоскопическое обкалывание язвенного дефекта из 3–4 точек. Число обкалываний варьировали от 2 до 6 и проводили через день.

Функциональное состояние антиоксидантной системы и интенсивность СРО липидов в биоптатах гастродуоденальной слизистой оболочки оценивались по активности СОД и содержанию малонового диальдегида (МДА). Активность СОД определяли спектрофотометрическим методом, основанным на торможении реакции окисления кверцетина [1]. Определение уровня МДА в гомогенатах тканей проводили по методу M.Uchiyama [6].

Активность СОД в слизистой оболочке желудка и в луковице ДПК у 15 здоровых добровольцев мужчин без каких-либо клинико-эндоскопических признаков поражений гастродуоденальной зоны, принятая за норму, была равна соответственно (500 ± 5) уЕД/мг ткани и (800 ± 5) уЕД/мг ткани. Уровень МДА там же у этих добровольцев, принятый за норму, был равен $(0,07 \pm 0,004)$ нмоль/мг ткани и $(0,08 \pm 0,004)$ нмоль/мг ткани соответственно. Эти исследования были выполнены в ФГУП Гос. НИИ особо чистых биопрепаратов (Санкт-Петербург).

Результаты и обсуждение. В обеих клинических группах преобладали мужчины среднего и пожилого возраста (60%) со сходной патологией, которая способствовала образованию острых неосложненных гастродуоденальных язв. Наибольшее число пациентов были с патологией сердечно-сосудистой системы: 66,7% — в основной и 60% — в контрольной группе. В табл. 1 представлена характеристика поражений гастродуоденальной слизистой оболочки у пациентов обеих клинических групп.

В обеих клинических группах язвенный дефект был одиночным и в большинстве наблюдений располагался в антральном отделе желудка. По площади и глубине острых неосложненных гастродуоденальных язв достоверных различий между группами не выявлено ($p > 0,05$).

Таблица 1

Характеристика поражений гастродуоденальной слизистой оболочки у пациентов в клинических группах

Показатели	Группы	
	основная (n=3)	контрольная (n=30)
Площадь язвенного дефекта, см ²	2,4±2,2	2,3±1,9
Глубина язвенного дефекта, см	0,43±0,07	0,41±0,07
Локализация язвенного дефекта:		
нижняя треть тела	4	5
антральный отдел	20	20
луковица ДПК	6	5

Таблица 2

Активность СОД и уровень МДА в гастродуоденальной слизистой оболочке до начала лечения (M±m)

Показатель	Условная норма (n=15)	Основная группа (n=30)	Контрольная группа (n=30)
СОД, уЕД/мг ткани желудка	500,0±5,0	200,0±5,5*	210,0±5,6*
МДА, нмоль/мг ткани желудка	0,07±0,004	0,28±0,014*	0,29±0,015*
СОД, уЕД/мг ткани луковицы ДПК	800,0±5,0	320,0±4,6*	315,0±4,5*
МДА, нмоль/мг ткани луковицы ДПК	0,08±0,004	0,32±0,016*	0,30±0,015*

*Отличие от показателя в группе условной нормы носит достоверный характер ($p < 0,001$).

В табл. 2 представлены результаты исследований показателей функционального состояния ферментативного звена АОС и интенсивности СРО в биоптатах гастродуоденальной слизистой оболочки в клинических группах до начала лечения.

Результаты исследований показали, что в биоптатах пациентов обеих клинических групп в отличие от группы условной нормы отмечается увеличение уровня МДА в 4 раза. В ферментативном звене АОС отмечалась выраженная инактивация: по сравнению с группой условной нормы снизилась активность СОД в обеих клинических группах в 2,5 раза.

Таким образом, обнаруженные нами в биоптатах пациентов обеих клинических групп с острыми неосложненными гастродуоденальными язвами повышение уровня МДА и выраженная инактивация ферментативного звена АОС свидетельствуют об истощении фонда биоантиоксидантов на фоне интенсификации процессов окисления. Эти факторы позволяют говорить о снижении буферной емкости АОС и, как следствие, о снижении адаптивных возможностей организма пациентов с острыми неосложненными

Таблица 3

Активность СОД и уровень МДА в гастродуоденальной слизистой оболочке при эпителизации острых язв ($M \pm m$)

Показатель	Условная норма (n=15)	Основная группа (n=30)	Контрольная группа (n=30)
СОД, уЕД/мг ткани желудка	500,0 $\pm$ 5,0	450,0 $\pm$ 4,6*	300,0 $\pm$ 5,5*
МДА, нмоль/мг ткани желудка	0,07 $\pm$ 0,004	0,09 $\pm$ 0,005*	0,18 $\pm$ 0,009*
СОД, уЕД/мг ткани луковицы ДПК	800,0 $\pm$ 5,0	750,0 $\pm$ 6,0*	500,0 $\pm$ 5,0*
МДА, нмоль/мг ткани луковицы ДПК	0,08 $\pm$ 0,004	0,10 $\pm$ 0,005*	0,20 $\pm$ 0,010*

*Достоверность различия между группами при $p < 0,001$.

гастродуоденальными язвами, что играет существенную роль в генезе данной патологии.

Сроки эпителизации всех острых язв у пациентов основной группы составили 3–9 сут в среднем (6,0 $\pm$ 3,3) сут. В контрольной группе сроки эпителизации всех острых язв были 7–13 сут, в среднем (11,3 $\pm$ 4,1) сут ($p < 0,05$).

Известно, что острые неосложненные гастродуоденальные язвы имеют свои особенности: большие размеры, отсутствие множественных изъязвлений, образование язвы на фоне ишемии слизистой оболочки, зависимость от сердечно-сосудистой недостаточности. Это можно объяснить сосудистыми расстройствами, которые играют здесь главную роль. Их основным проявлением является ишемия ткани, которая приводит к угнетению факторов защиты и образованию крупных язвенных дефектов. Локализация язвенных дефектов преимущественно в антральном отделе подтверждает эти предположения, так как этот отдел наиболее чувствителен к ишемии: происходит нарушение муцинообразования, защитный слизистый покров исчезает, и эпителий выходного отдела желудка становится беззащитным перед нормальным или даже сниженным уровнем кислотно-пептической агрессии [2].

Гистологическое исследование биоптатов позволило установить, что в целом в основе острого ulcerогенеза лежит некротический деструктивный процесс с воспалительной лимфолейкоцитарной инфильтрацией на фоне нарушений микроциркуляции.

Внутриклеточные процессы при остром изъязвлении слизистой оболочки сопряжены следующим образом: гипоксия или тканевое воспаление активируют процессы перекисного окисления липидов, избыточное накопление его продуктов ведет к развитию синдрома липидной перекисидации, который включает в себя патогенетически взаимосвязанные компоненты, такие как повреждение мембранных липидов и белков, набухание и разрушение митохондрий, ионный дисбаланс клетки, деструкцию лизосомальных мембран, активацию внут-

риклеточных катепсинов и, как следствие, гибель клетки. У пожилых пациентов процессы перекисидации при прочих равных условиях вызывают поражения слизистой оболочки желудка большей тяжести [2, 3].

В табл. 3 представлены результаты исследований показателей функционального состояния ферментативного звена АОС и интенсивности СРО в биоптатах гастродуоденальной слизистой оболочки в клинических группах при эпителизации острых язв.

Анализ данных табл. 3 позволяет утверждать, что активность СОД у пациентов основной группы была достоверно выше, чем у пациентов контрольной группы, и приближалась к аналогичному показателю группы условной нормы.

По сравнению с контрольной группой уровень МДА был в 2 раза ниже в основной группе и почти равнялся аналогичному показателю группы условной нормы. На фоне традиционной терапии в контрольной группе при эпителизации язв отмечалась небольшая тенденция к нормализации показателей АОС и СРО в тканях.

Таким образом, выявленный по клиническим и лабораторным данным позитивный эффект от применения эрисода в комплексной терапии острых неосложненных гастродуоденальных язв у пожилых пациентов с патологией сердечно-сосудистой системы свидетельствует о важном значении антиоксидантной недостаточности и интенсификации процессов СРО в возникновении острых неосложненных гастродуоденальных язв.

Выводы. 1. Местное эндоскопическое применение эрисода на фоне базисной противоязвенной терапии у пожилых пациентов с острыми неосложненными гастродуоденальными язвами позволило ускорить эпителизацию язвенных дефектов в среднем на 5 сут.

2. На фоне местного применения эрисода отмечено значительное снижение активности конечного продукта перекисного окисления ли-

пидов — МДА, а также выявлено достоверное повышение уровня ферментативного звена АОС в слизистой оболочке гастродуоденальной зоны за счет увеличения активности СОД в тканях.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Костюк В.А., Потапович А.И., Ковалева Ж.В. Простой и чувствительный метод определения активности супероксид-дисмутазы, основанный на реакции окисления кверцетина // Вопр. мед. химии.—1990.—№ 2.—С. 88–91.
2. Курыгин А.А., Скрыбин О.Н. Острые послеоперационные гастродуоденальные язвы.—СПб.: Сфинкс, 1996.—371 с.
3. Поташов Л.В., Алиев М.А., Седов В.М., Нурмаков А.Ж. Кровотечения из острых и хронических гастродуоденальных язв.—Алма-Ата: Казахстан, 1982.—334 с.
4. Сухомлин А.К. Применение антиоксидантов и антигипоксантов для комплексной терапии острых язв желудка и двенадцатиперстной кишки: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.—СПб., 1998.—25 с.
5. Menguy R., Desbaillets L., Masters Y.F. Mechanism of stress ulcer: influence of hypovolemic shock on energy metabolism in

the gastric mucosa // Gastroenterology.—1974.—Vol. 66, № 1.—P. 46–55.

6. Uchiyama M., Michare M. Determination of molonaldialdehyde precursor in tissues by thyobarbituric acid test // Ann. Biochem.—1978.—Vol. 86, № 1.—P. 271–278.

Поступила в редакцию 30.11.2005 г.

V.E.Shanikhina, M.Ya.Malakhova

RESULTS OF ENDOSCOPIC APPLICATION OF ERISOD IN COMPLEX TREATMENT OF ACUTE UNCOMPLICATED GASTRODUODENAL ULCERS

An analysis of results of endoscopic application of Erisod in complex treatment of 30 patients with acute uncomplicated gastroduodenal ulcers has shown that local application of Erisod makes the period of epithelization of ulcerous defects on average 5 days shorter. The positive effect of using Erisod in complex therapy of gastroduodenal ulcers in elderly patients with pathology of the cardio-vascular system emphasizes the significance of antioxidant insufficiency in the appearance of acute uncomplicated gastroduodenal ulcers.



*Уважаемые читатели, авторы,
представители медицинского сервиса
и производители медицинских препаратов и оборудования!*

ИЗДАТЕЛЬСТВО «ЭСКУЛАП» ПРЕДЛАГАЕТ СВОИ УСЛУГИ:

- ◆ компьютерный набор, вёрстка, изготовление диапозитивов для последующего полиграфического исполнения;
- ◆ размещение заказов на полиграфических предприятиях и контроль всего цикла исполнения;
- ◆ издание рекламных буклетов, пригласительных билетов и проспектов для выставок и презентаций;
- ◆ издание монографий с полной редакционной подготовкой авторской рукописи;
- ◆ размещение рекламы медицинских препаратов, оборудования, специальной литературы в журналах «Вестник хирургии имени И.И.Грекова», «Вопросы онкологии», «Морфология».

Ж д ё м В а ш и х п р е д л о ж е н и й :
197110, Санкт-Петербург, Левашовский пр., 12
Телефон (812) 542-40-45;
E-mail: aesculap@mail.wplus.net