

На правах рукописи

БОЛЬШЕШАПОВ
Андрей Александрович

ЗАКОНОМЕРНОСТИ ИЗМЕНЕНИЙ
ОКСИДАТИВНЫХ И ВОССТАНОВИТЕЛЬНЫХ
ПРОЦЕССОВ ПРИ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ
ЖЕЛУДКА, ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ
КИШКИ И ИХ ВЛИЯНИЕ НА ИСХОДЫ
ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ

14.00.27 – хирургия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Иркутск – 2007

Работа выполнена на кафедре факультетской хирургии ГОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет» Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию на базе клиники ГОУ ВПО ИГМУ Росздрава

Научный руководитель:

доктор медицинских наук,
профессор

Щербатых Андрей Викторович

Научный консультант:

доктор медицинских наук,
профессор

Кулинский Владимир Ильич

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук,
профессор, заслуженный врач РФ
кандидат медицинских наук,
доцент

Чикотеев Сергей Павлович

Соботович Владимир Филиппович

Ведущее учреждение:

ГОУ ВПО «Красноярская государственная медицинская академия» Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию (г. Красноярск)

Защита состоится « ____ » _____ 2007 г. в ____ часов на заседании диссертационного совета Д.208.032.01 при ГОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет» Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию по адресу: 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке
ГОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет»
Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию

Автореферат разослан « ____ » _____ 2007 года

Ученый секретарь
диссертационного совета,
кандидат медицинских наук, доцент



Желтовский Ю.В.

Список аббревиатур, используемых в работе

АОА	– антиокислительная активность
ГДЗ	– гастродуоденальная зона
ГР	– глутатионредуктаза
ГПО	– глутатионпероксидаза
ГТ	– глутатионтрансфераза
ДК	– диеновые конъюгаты
ДПК	– двенадцатиперстная кишка
ЖКТ	– желудочно–кишечный тракт
МДА	– малоновый диальдегид
ПГРС	– постгастрорезекционные синдромы
ПОЛ	– перекисное окисление липидов
СОЖ	– слизистая оболочка желудка
СО	– слизистая оболочка
ЯБ	– язвенная болезнь
GSH	– восстановленный глутатион

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Язвенная болезнь желудка (ЯБЖ) и двенадцатиперстной кишки (ЯБДПК) по-прежнему является серьезной и не решенной проблемой медицины (Байрон Дж.Х., 1993; Дегтярева И.И., 1995; Василенко В.Х., 1997; Жерлов Г.К., 2003), от которой страдают до 30 % всех гастроэнтерологических больных (Цимерман Я.С., 1992; Ивашкин В.Т., 1993; Шептулин А.А., 1995). В России на диспансерном наблюдении находятся около 3 миллионов больных с ЯБ, из которых каждому десятому выполнена операция. Уровень заболеваемости составляет 6,49 чел. на 1000 населения (Малов Ю.С., 1993). По данным мировой статистики, на Европейском континенте ЯБ встречается у 10 % населения, в Испании ежегодно умирает 2000 больных с кровотечениями при ЯБ (Ruiz del Arbol Olmos L., 1996), в США ею страдают около 20 миллионов человек, из которых 10000 ежегодно подвергаются оперативному лечению и 6000 погибают от осложнений этого заболевания (Гриневич В.Б., 1999; Харнас С.С., 2000). Несмотря на то, что заживление гастродуоденальных язв в результате консервативного лечения наблюдается у 80 % больных, у 60 % возникает рецидив заболевания (Исаков В.А., 1997; Григорьев - П.Я., 1998; Алексеенко С.А., 1999; Heatfey R.V., 1991; Nair S., 2000).

Большая частота язвенных осложнений у пациентов, поступающих в хирургические стационары, и частое рецидивирование язвы в ближайшие годы после современной фармакотерапии, несмотря на ее успешность, не позволяют считать, что эпоха хирургического лечения ЯБ завершилась. Наряду с этим, актуальной в настоящее время является и проблема постгастрорезекционных расстройств. Установлено, что число лиц, страдающих тяжелыми функциональными нарушениями пищеварения после резекции желудка, достигает 20–50 % (Бу-

салов А.А., 1966; Березов Ю.Е., 1974; Велявин Г.Д., 1975; Юлдашев К.Ю., 1976; Самсонов М.А., 1984; Харнас С.С., 2000; Данилов А.М., 2002).

Актуальным и перспективным направлением в клинической медицине в настоящее время является изучение свободнорадикального перекисного окисления липидов (ПОЛ), что определяется той ключевой ролью, которую играют эти процессы в норме и при развитии различных патологических состояний, в том числе при ЯБЖ и ДПК (Новицкий В.А., 1993; Подопригорова В.Г., 1999; Хомерики С.Г., 2001; Махакова Г.Ч., 2001; Mobley N.L.T., 1991; Salim A.S., 1993; Yasutake K., 1998; Tandon R. et al., 2004; Anandan R. et al., 2004; Arend A. et al., 2005).

Установленные в эксперименте и в клинике нарушения процессов ПОЛ при ЯБЖ и ДПК, сопровождающиеся накоплением продуктов перекисидации и снижением антиоксидантной защиты организма, могут иметь большое значение для диагностики, лечения и диспансерного наблюдения за данной категорией больных. В процессе развития язвы в край периульцерозной зоны устремляются полиморфноядерные лейкоциты (Успенский В.М., 1991; Hatz R.A., 1996; Moran A.P., 1996; Bayir Y. et al., 2006), их мощный приток и гипоксия стимулируют образование свободных радикалов, включающие супероксидные анионы, гидроксильные радикалы, перекись водорода (Новицкий В.А., 1993; Mobley N.L.T., 1991; Demir S., 2003). Однако клинические аспекты проблемы ПОЛ в хирургической гастроэнтерологии изучены, на наш взгляд, недостаточно хорошо. До настоящего времени нет системных данных об уровне ПОЛ в слизистой оболочке пораженной гастродуоденальной зоны до и после резецирующих операций, не изучена динамика их накопления, активность естественных антиоксидантных защитных систем, в частности, системы глутатиона, не проведено сопоставление обнаруженных изменений с морфологическими характеристиками слизистой оболочки. Сказанное выше обусловило наш интерес к изучению процессов ПОЛ как возможного патогенетического и прогностического фактора в развитии болезней оперированного желудка и поставило эту проблему в число актуальных.

Цель исследования

Выявить закономерности изменений оксидативных и восстановительных процессов при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, разработать методы прогнозирования и профилактики болезней оперированного желудка.

Задачи исследования:

1. Изучить показатели процессов перекисного окисления липидов и системы глутатиона в крови и слизистой оболочке при неосложненном и осложненном течении язвенной болезни.
2. Установить закономерности изменений в системе перекисного окисления липидов и глутатиона при болезнях оперированного желудка.
3. Установить взаимосвязь между выраженностью нарушений оксидативных и восстановительных процессов и морфологическими изменениями слизистой оболочки оперированного желудка.

4. Разработать критерии прогноза болезней оперированного желудка.
5. Предложить принципы профилактики болезней оперированного желудка.

Научная новизна исследования

Впервые проведен параллельный анализ основных показателей перекисного окисления липидов и системы глутатиона в крови и слизистой оболочке гастродуоденальной зоны до и после хирургического лечения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки.

Выявлена взаимосвязь показателей перекисного окисления липидов с морфологическими изменениями слизистой оболочки оперированного желудка.

Впервые разработана система прогноза болезней оперированного желудка с использованием в качестве дополнительных прогностических критериев уровня концентрации диеновых конъюгатов и активность глутатионредуктазы в слизистой оболочке желудка и двенадцатиперстной кишки. Предложены принципы профилактики болезней оперированного желудка, основанные на установленных прогностических критериях.

Практическая значимость

На основе изучения показателей клинической картины, данных дополнительных методов исследования и обнаруженных изменений в системе перекисного окисления липидов предложены критерии прогнозирования болезней оперированного желудка. Профилактические мероприятия, направленные на определенные прогностические факторы, помогут снизить частоту болезней оперированного желудка. Полученные результаты могут использоваться в качестве основы при разработке новых подходов в антиоксидантной терапии болезней оперированного желудка.

Внедрение результатов в практику

Разработанные принципы прогнозирования, диагностики и лечения неудовлетворительных результатов хирургического лечения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки внедрены и используются в хирургическом отделении факультетских клиник ИГМУ, хирургическом отделении госпиталя в/ч 67657, хирургическом отделении ГКБ № 1 г. Братска.

По результатам работы получены 2 удостоверения на рационализаторские предложения, опубликовано 10 научных работ в центральной и местной печати.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. При язвенной болезни желудка, двенадцатиперстной кишки и болезнях оперированного желудка происходят выраженные изменения концентрации первичных и вторичных продуктов перекисного окисления липидов в крови и слизистой оболочке гастродуоденальной зоны.

2. Изменения концентрации глутатиона и активности ферментов его метаболизма (глутатионтрансферазы, глутатионпероксидазы и глутатионредуктазы) при язвенной болезни желудка, двенадцатиперстной кишки и постгастрорезекционных синдромах выявлены в эритроцитах, плазме крови и слизистой оболочке желудка.

3. Использование в качестве прогностических критериев показателей концентрации диеновых конъюгатов и активности глутатионредуктазы в слизистой оболочке желудка и двенадцатиперстной кишки позволяет повысить чувствительность прогноза болезней оперированного желудка.

Апробация работы

Материалы исследования представлены на XIII и XV съездах Ассоциации хирургов Иркутской области (Иркутск, 2004; 2006), V Монгольско-Российской научно-практической конференции (Улан-Батор – Иркутск, 2004), V Восточно-Сибирской гастроэнтерологической конференции с международным участием «Клинико-эпидемиологические и этно-экологические проблемы заболеваний органов пищеварения» (Красноярск, 2005), XII Symposium of the Russia-Japan Medical Exchange (Красноярск, 2005), VII Международной научно-практической конференции «Здоровье и образование в XXI веке» (Москва, 2006).

По материалам диссертационного исследования опубликовано 10 печатных работ, в которых изложены основные положения диссертации.

Структура и объем работы

Диссертация изложена на 146 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, главы о материалах и методах исследований, трех глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и указателя использованной литературы. Работа содержит 25 таблицы, 16 рисунков. Библиография включает 216 источников, из них 129 отечественных и 87 зарубежных.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Общая характеристика клинического материала

Работа выполнена на основе прямого и ретроспективного анализа результатов обследования и хирургического лечения 52 пациентов с ЯБЖ и ДПК за период с 2002 по 2006 г. В том числе 40 пациентов составивших основную группу (ОЯБ) обследованы до и после хирургического лечения. В группу клинического сравнения ГКС1, для сравнения с нормальными показателями ПОЛ и системы GSH, вошли 15 практически здоровых человек, не имевших жалоб со стороны ЖКТ. В ходе обследования у них не выявлено никаких заболеваний воспалительного характера, что могло повлиять на результаты исследования ПОЛ, GSH и ферментов его метаболизма в крови и СО культуры желудка и ДПК. Подбор группы ГКС1 осуществлялся параллельно исследованию всех клинических групп, изменений показателей по времени не было.

В обеих группах преобладали мужчины, составив $70 \pm 7,2$ % наблюдений в группе ОЯБ (табл. 1) и 69 ± 12 % наблюдений в группе ГКС1. Средний возраст обследуемых в анализируемых группах составил соответственно 41 ± 14 и $41 \pm 9,1$ года. По возрасту и полу сравниваемые группы значительно не различались ($p > 0,1$).

Таблица 1

Распределение больных основной группы по полу и возрасту

Нозологические варианты	Всего	Пол		Возраст, лет				
		М	Ж	21–30	31–40	41–50	51–60	61–70
Язвенная болезнь желудка	10	7	3	2	–	5	1	2
Язвенная болезнь ДПК	30	21	9	10	7	7	3	3
Всего:	40	28	12	12	7	12	4	5

Среди обследованных группы ОЯБ у 30 ($75 \pm 6,8\%$) больных установлены основные признаки осложненного течения ЯБ (язвенный дефект более 2 см в диаметре, выраженная рубцово-язвенная деформация луковицы ДПК и пилородуоденальный стеноз II–III степени, желудочно-кишечное кровотечение, пенетрация, перфорация язвы в анамнезе или сочетание вариантов осложнений). Эти пациенты объединены в подгруппу осложненного течения ЯБ – ОЯБ1. Еще у 10 ($25 \pm 6,8\%$) пациентов отмечено неосложненное течение ЯБ, которые включены в подгруппу ОЯБ2. Больные подгрупп по полу и возрасту значимо не различались ($p > 0,1$).

Анализ отдаленных результатов хирургического лечения ЯБ проведен у 52 пациентов. Оценку отдаленных результатов операций проводили по шкале качества жизни после хирургического лечения ЯБ, предложенной Г.К. Жерловым с соавт. (2003). В основную группу (ОПГРС) вошли 37 ($71 \pm 6,3\%$) пациентов, результаты операций которых признаны удовлетворительными и неудовлетворительными. При комплексном обследовании у больных этой группы выявлены различные ПГРС. Группу клинического сравнения (ГКС2) составили 15 ($29 \pm 6,3\%$) практически здоровых лиц, не предъявляющие на момент обследования жалоб со стороны ЖКТ, результаты операций которых признаны отличными и хорошими.

В обеих группах преобладали мужчины, составив $68 \pm 7,7\%$ наблюдений в ОПГРС и $73 \pm 11\%$ наблюдений в ГКС2 (табл. 2).

Таблица 2

Распределение больных основной группы по полу и возрасту

Группы обследования	Всего	Пол		Возраст, лет				
		М	Ж	< 30	31–40	41–50	51–60	60 и >
ОПГРС	37	25	12	2	4	10	14	7
ГКС 2	15	11	4	8	2	2	1	2
Всего:	52	36	16	10	6	12	15	9

По полу сравниваемые группы значимо не различались ($p > 0,1$). Средний возраст обследуемых в анализируемых группах составил соответственно $51 \pm 1,8$ и $36 \pm 3,7$ лет.

В целом по характеру произведенных вмешательств анализируемые группы значимо не отличались ($p > 0,1$) (табл. 3).

В структуре обнаруженных ПГРС изолированные функциональные нарушения установлены у $35 \pm 7,8\%$ обследованных ($n = 13$) (рис. 1). В составе функциональных нарушений: демпинг-синдром различной степени тяжести уста-

новлен у 10 пациентов ($27 \pm 7,3 \%$), синдром приводящей петли у 2 пациентов ($15 \pm 10 \%$), и постваготомический синдром у 1 больного.

Таблица 3

Распределение пациентов по способу хирургического вмешательства

Характер операции	Группы обследования			
	ОПГРС		ГКС 2	
	абс.	%	абс.	%
Бильрот-1	5	13,5	3	20,0
СПВ+пилоропластика	1	2,7	–	–
Бальфур	10	27,0	3	20,0
Гофмейстер-Финстерер	18	48,7	7	46,6
Витебский	1	2,7	1	6,7
Резекция по Ру	2	5,4	1	6,7
Всего:	37	100	15	100

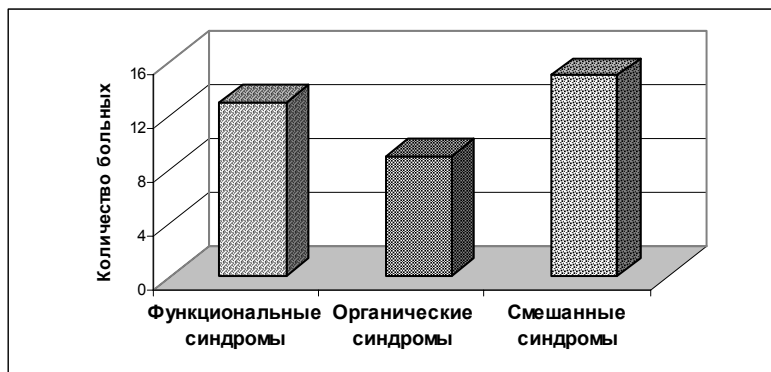


Рис. 1. Характер постгастрорезекционных синдромов.

Органические синдромы выявлены у 9 обследованных ($24 \pm 7,1 \%$). Смешанные постгастрорезекционные синдромы установлены у 15 пациентов ($41 \pm 8,1 \%$). В структуре смешанных синдромов чаще выявлялся хронический анастомозит и гастрит культи желудка в сочетании с демпинг-синдромом и постгастрорезекционной астенией. В целом, большую часть болезней оперированного желудка составили смешанные расстройства.

Методы исследования

Больным проводилось комплексное клиническое исследование, включающее сбор жалоб, анамнестических данных, фиброгастроуденоскопию, двухчасовую рН-метрию, контрастное рентгенологическое исследование желудка, а так же исследование продуктов ПОЛ, концентрации GSH и активности ферментов его метаболизма в крови, СОЖ, тонкой кишки. Исследование биохимических показателей оксидативных процессов и состояния системы GSH осуществляли на кафедре биохимии ИГМУ (зав. – проф. В.И. Кулинский) и ЦНИЛа ИГМУ (зав. – к.м.н. О.В. Колбасеева).

Для оценки функционального состояния ЖКТ до и после оперативного лечения больным проводили стандартное рентгеноконтрастное исследование желудка и ДПК. Изучали признаки рубцово-язвенной деформации и стеноза пилородуоденальной зоны в обычных условиях. Интерпретацию полученных рентгенограмм проводили с учетом признаков моторно-эвакуаторных нарушений ЖКТ, установления факта наличия язвенного дефекта желудка, ДПК или гастроэнтероанастомоза, описанных А.Н. Михайловым (1994). Рентгенологическими признаками нарушений пассажа считаем: задержку контрастной взвеси в желудке, ДПК, нарушение маятникообразных и перистальтических сокращений желудка, расширение просвета желудка (или культы), анастомоза и отводящей кишки.

Эндоскопическое исследование выполнялось по общепринятой методике – проводилась комплексная визуальная оценка состояния верхних отделов пищеварительного тракта, включавшая в себя как определение степени выраженности функциональных нарушений со стороны клапанного аппарата пищевода, желудка и ДПК, анастомоза и тощей кишки, так и выраженность воспалительных изменений слизистой гастродуоденальной области, обращали внимание на наличие желчи в просвете желудка.

Во время фиброзофагогастродуоденоскопии (ФЭГДС) у оперированных пациентов осуществляли биопсию слизистой оболочки культы желудка, анастомоза и тощей кишки для гистологического исследования. Взятый материал фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина, готовили парафиновые срезы толщиной 5–7 микрон, окрашивали гематоксилином и эозином. Препараты изучали и фотографировали на МБИ-15. Для проведения морфометрии использовали метод Г.Г. Автандилова (1980) с помощью окулярной измерительной сетки. Подсчет клеточных структур проводили в 10 малых квадратах по 10 случайным наложениям сетки. Визуально оценивалась степень лейкоцитарной инфильтрации, состояние собственной пластинки слизистой, антральных и фундальных желез. Препараты консультированы проф., зав. каф. пат. физиологии И.Ж. Семинским.

Для исследования кислотообразующей функции желудка применяли внутрижелудочную рН-метрию, которую проводили на ацидогастромониторе АГМ-5 МП (Гастроскан-5) с непрерывной регистрацией кислотопродуцирующей функции желудка с интервалом 20 секунд в течение 2 часов с последующей обработкой данных на ПЭВМ. Измерительные электроды располагали в теле желудка, антральном отделе и ДПК. У больных с резецированным желудком два электрода зонда устанавливали в культе желудка и один в отводящей петле тощей кишки. Контроль расположения электродов осуществляли рентгенологически.

Для оценки происходящих биохимических нарушений использовали определение продуктов ПОЛ в сыворотке крови и гомогенате СО. Забор венозной крови проводили натощак, центрифугировали 15 минут при 3000 об./мин, полученную сыворотку подвергали исследованию. Кусочки слизистой культы желудка, анастомоза и тощей кишки забирали путем биопсии во время ФЭГДС, гомогенизировали, центрифугировали 15 минут при 3000 об./мин, концентрацию продуктов ПОЛ определяли в надосадочной жидкости (Гончаренко М.С. и соавт.,

1985; Гаврилов В.Б. с соавт., 1988). Принцип метода определения диеновых конъюгатов (ДК) основывается на установлении содержания первичных продуктов ПОЛ в предложенных образцах по поглощению липидным экстрактом монохроматического светового потока в ультрафиолетовой области спектра (233 нм). Метод определения малонового диальдегида (МДА) основан на взаимодействии МДА с тиобарбитуровой кислотой (ТБК), что приводит к образованию хромогена с максимумом поглощения в красной области видимого спектра при длине волны 532 нм.

Оценивая состояние антиоксидантной системы организма, определяли антиокислительную активность (АОА), концентрацию GSH и активность ферментов его метаболизма. Для оценки АОА использовали модельную систему, представляющую собой суспензию липопроотеида желтка куриных яиц, позволяющих оценить способность сыворотки крови тормозить накопление ТБК-активных продуктов в суспензии. В основе реакции лежит образование окрашенного триметинового комплекса с максимумом поглощения при 532 нм.

В образцах крови систему GSH исследовали отдельно – в эритроцитах и плазме, в СОЖ и ДПК. Концентрацию GSH и активность ферментов глутатион-трансферазы (ГТ), глутатионпероксидазы (ГПО), глутатионредуктазы (ГР) определяли стандартными методами на спектрофотометре.

Определение концентрации GSH проводили с реактивом Эллмана 5.5'-ди-тиобис-2-нитробензоатом по Anderson M.E. (1989), ГПО – по методу Stults F.H. (1977), ГТ – по Habig N.H. (1974), ГР – по Racker E. (1955).

Статистическая обработка результатов исследования

При статистической обработке данных для каждого вариационного ряда проводилась оценка распределения на нормальность тестами Колмогорова – Смирнова, Лиллифорса (при $p > 0,05$) и Шапиро – Вилка (при $p < 0,05$). Поскольку в большинстве случаев распределение отличалось от нормального, использовали непараметрические методы. Полученные результаты исследования представлены медианой (Me) с указанием области 50% квартиля ($Q_{25-й}$ и $Q_{75-й}$ квартили). Значимость различий оценивали с помощью критерия Манна – Уитни (U). Относительные величины в тексте диссертации представлены в процентах с ошибкой процента.

Для качественных показателей значимость различий определяли с помощью двустороннего точного метода Фишера (F) для четырехпольной таблицы.

Корреляционный анализ данных в выборках проводили с применением непараметрического коэффициента корреляции Спирмена (r_s). При оценке выявленной зависимости учитывали выраженность корреляции и ее значимость. При коэффициенте корреляции $< 0,3$ зависимость считали слабой, $0,3-0,5$ – умеренной, $0,5-0,7$ – средней, $> 0,7$ – тесной. Значимость корреляции оценивали по общепризнанным критериям: при $p < 0,05$, считали наличие зависимости между признаками значимым. При $p > 0,05$ наличие или отсутствие связи между признаками считали неустановленным.

Для построения модели прогноза использовали метод бинарной логистической регрессии путем последовательного тестирования предикторных свойств различных факторов, не противоречащих биологическим закономерностям. В результате логит-преобразования, с целью линеаризации модели использовали уравнение вероятности наступления события для некоторого случая. Добивались получения статистически значимой математической модели с максимальным коэффициентом детерминации (R^2). На полученной модели исследовали регрессионные коэффициенты (β) отдельных факторов и их статистическую значимость. Статистическая обработка результатов произведена с помощью системы программного обеспечения анализа данных Statistica 6.0 (StatSoft, Inc. 2001), пакета программ SPSS for Windows 11.5.0 (2002).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты обследования больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки

У обследованных группы ОЯБ1 рентгенологически феномен язвенной «ниши» выявлялся в $45 \pm 9,2$ % наблюдений ($n = 13$). У $41 \pm 9,1$ % ($n = 12$) установлены признаки нарушения эвакуаторной функции, проявляющиеся задержкой контрастной массы в желудке, и во всех случаях они сочетались с клинической картиной стеноза выходного отдела желудка II–III степени. У $9 (90 \pm 9,5$ %) пациентов группы ОЯБ2 эвакуаторная функция была нормальной, что соответствовало клиническому течению неосложненной ЯБ.

Проведенный анализ кислотопродуцирующей и ощелачивающей функции желудка показал, что у пациентов группы ОЯБ1 в $56 \pm 9,9$ % случаев ($n = 14$) отмечали гиперацидность и непрерывное кислотообразование с декомпенсацией ощелачивания в антральном отделе, что соответствует общепринятым представлениям о патогенезе ЯБ. Нормоацидность отмечалась у 2 пациентов, еще у $7 (28 \pm 9,0$ %) выявлено гипоацидное состояние. Анацидность в желудке обнаружено у 2 больных. При исследовании тех же показателей в группе ОЯБ2 установлено, что у $7 (70 \pm 14$ %) обследованных, показатели кислотности желудочного сока были также высокими. В то же время ощелачивающая функция в антральном отделе у всех 7 больных была компенсированной. Гипоацидность установлена у 2, еще у одного пациента отмечалась нормоацидная реакция СОЖ.

Таким образом, в сравниваемых группах преимущественно отмечалась гиперацидность желудочного сока. Значимых различий в кислотно-ощелачивающей функции желудка между пациентами сравниваемых групп не было ($p > 0,1$).

Эндоскопическая картина характеризовалась наличием воспалительных изменений в СОЖ, что выявлено у 40 обследованных из двух групп. Наиболее часто в группе ОЯБ1 обнаруживали диффузный поверхностный гастрит – $87 \pm 6,2$ % ($n = 26$). В группе ОЯБ2 макроскопическая картина диффузного поверхностного гастрита установлена у всех 10 пациентов.

Наличие язвенного дефекта установлено у 24 ($80 \pm 7,3$ %) пациентов группы ОЯБ1, причем у 7 ($23 \pm 7,7$) больных размер дефекта превышал 2,5 см. У 9 ($90 \pm 9,5$ %) пациентов группы ОЯБ2 также определялся язвенный дефект слизистой оболочки, однако размеры дефекта не превышали 1,5 см. Проявления стеноза выходного отдела желудка обнаружены у 8 ($27 \pm 8,1$ %) больных группы ОЯБ1. В 6 ($20 \pm 7,3$ %) наблюдениях последний характеризовался как субкомпенсированный, еще у 1 пациента эндоскопические признаки соответствовали картине компенсированного стеноза. У 1 пациента установлен декомпенсированный стеноз выходного отдела.

Эндоскопических признаков стеноза выходного отдела желудка в группе обследуемых ОЯБ2 не было.

Исследование показателей ПОЛ в сыворотке крови и гомогенате слизистой ГДЗ выполнено у 30 больных ОЯБ1 и у 10 пациентов группы ОЯБ2. Для сравнения показателей ПОЛ с нормальными исследование выполнено у 15 практически здоровых добровольца составивших группу клинического сравнения ГКС1.

Таблица 4

Показатели ПОЛ в сыворотке крови сравниваемых групп

Группы сравнения		ДК, мкмоль/мл	МДА, мкмоль/мл	АОА, усл./ед.
ОЯБ1 $n = 30$	Me	20,58 ^{б, м}	2,63	0,179
	Q^{25-75}	16,6–23,3	2,09–3,05	0,122–0,263
ОЯБ2 $n = 10$	Me	8,72	3,26	0,206
	Q^{25-75}	4,91–14,9	2,77–3,67	0,087–0,277
ГКС1 $n = 15$	Me	9,00	2,81	0,129
	Q^{25-75}	7,40–11,4	2,46–3,06	0,052–0,169

Примечания ко всем последующим таблицам: в сравнении с ГКС1 а – $p < 0,05$; б – $p < 0,01$; в – $p < 0,001$. В сравнении между ОЯБ1 и ОЯБ2: к – $p < 0,05$; л – $p < 0,01$; м – $p < 0,001$. Значимость различий указана по критерию (U) Манна–Уитни.

Проведенное исследование показало, что концентрация ДК в сыворотке крови больных с осложненным течением ЯБ ОЯБ1 резко (на 136 %) выше чем в группе пациентов с неосложненным течением заболевания ОЯБ2 (табл. 4). Изменений в концентрации вторичных продуктов ПОЛ установлено не было ($p_U > 0,1$). Общая АОА сыворотки в группах ОЯБ1 и ОЯБ2 также не менялась ($p_U < 0,1$).

В сравнении с ГКС1 отмечено значимое возрастание концентрации ДК в сыворотке крови группы ОЯБ1 на 129 %. В группе ОЯБ2 концентрация ДК сыворотки оставалась на одном уровне с ГКС1 ($p_U > 0,1$). По отношению к ГКС1 концентрация вторичных продуктов ПОЛ сыворотки в группах ОЯБ1 и ОЯБ2 значимо не изменялась ($p_U > 0,1$). Значимых изменений в общей АОА сыворотки в группах ОЯБ1 и ГКС1 не установлено ($p_U < 0,1$). АОА сыворотки в группе пациентов ОЯБ2 также не менялась ($p_U < 0,1$).

В гомогенате СОЖ и ДПК в обеих группах обследованных отмечаются высокие концентрации ДК. Так, в группе ОЯБ1 концентрация ДК на 35 % выше, чем в группе ОЯБ2. По показателю концентрации ДК в СО между группами получены значимые различия (табл. 5).

**Показатели ПОЛ в гомогенате слизистой оболочки
ГДЗ сравниваемых групп**

Группы сравнения		ДК, мкмоль/мл	МДА, мкмоль/мл	АОА, усл. ед.
ОЯБ1 <i>n</i> = 30	<i>Me</i>	25,80 ^п	5,08	0,192
	Q^{25-75}	21,44–38,34	4,64–6,14	0,150–0,496
ОЯБ2 <i>n</i> = 10	<i>Me</i>	19,08	5,84	0,212
	Q^{25-75}	3,10–21,90	5,05–6,66	0,163–0,990

В сыворотке крови концентрация ДК увеличивается при осложненном течении заболевания, в то время как в период обострения ЯБ без осложнений их концентрация не меняется. Концентрация МДА и АОА сыворотки крови остается неизменной в сравниваемых группах.

Проводимый анализ показателей глутатиона в эритроцитах больных группы ОЯБ1 отметил выраженное снижение активности ГПО (на 66 и 68 %) в сравнении с группами ГКС1 и ОЯБ2 соответственно (табл. 6).

**Концентрация глутатиона и активность ферментов
в эритроцитах сравниваемых групп**

Группы сравнения		ГТ, нмоль/мин на 1 мг белка	ГПО, нмоль/мин на 1 мг белка	ГР, нмоль/мин на 1 мг белка	GSH, мкмоль/г
ОЯБ1 <i>n</i> = 30	<i>Me</i>	3,76	6,91 ^{а,к}	1,55	1,37
	Q^{25-75}	2,85–4,84	4,07–21,12	1,11–2,86	1,20–1,71
ОЯБ2 <i>n</i> = 10	<i>Me</i>	3,24	21,49	3,06 ^б	1,34
	Q^{25-75}	2,92–4,07	8,09–33,80	2,09–4,09	1,17–1,60
ГКС1 <i>n</i> = 15	<i>Me</i>	3,68	20,25	1,55	1,20
	Q^{25-75}	3,27–6,47	17,90–23,25	1,06–1,97	0,70–1,36

В то же время различий в активности ГПО эритроцитов у пациентов ОЯБ2 и ГКС1 отмечено не было ($p_U > 0,1$). При сравнении активности ГР в эритроцитах группы ОЯБ2 установлено значительное увеличение на 97 %, в сравнении с ГКС1. Данный фермент осуществляет важную роль в восстановлении окисленного глутатиона в восстановленный. Наряду с этим концентрация GSH и активность ГТ в эритроцитах пациентов данной группы в сравнении с ГКС1 значимо не изменялась ($p_U > 0,1$). Это может свидетельствовать, что при неосложненном течении ЯБ происходит активация ГР, которая в достаточной мере обеспечивает надежную защиту эритроцитов от воздействия ДК, то есть является компенсаторным сдвигом, направленным на защиту от оксидативного стресса.

Различий в концентрации восстановленного глутатиона и активности основных ферментов плазмы крови между группами ОЯБ1 и ОЯБ2 в исследовании отмечено не было ($p_U > 0,1$). В группе больных ОЯБ1, по сравнению с ГКС1, в плазме крови отмечено выраженное снижение активности ГПО на 75 %. Изменение активности ГТ, ГР между группами ОЯБ1 и ГКС1 не отмечено ($p_U > 0,1$). В плазме концентрация GSH также не изменялась ($p_U < 0,1$) (табл. 7).

**Концентрация глутатиона и активность ферментов в плазме крови
сравниваемых групп**

Группы сравнения		ГТ, нмоль/мин на 1 мг белка	ГПО, нмоль/мин на 1 мг белка	ГР, нмоль/мин на 1 мг белка	GSH, мкмоль/г
ОЯБ1 n = 30	Me	0,28	0,51 ^б	0,40	1,17
	Q ²⁵⁻⁷⁵	0,18–0,48	0,23–0,84	0,17–0,73	1,10–1,77
ОЯБ2 n = 10	Me	0,27	0,73	0,45 ^б	2,00 ^а
	Q ²⁵⁻⁷⁵	0,21–0,89	0,51–2,19	0,41–0,55	1,10–3,70
ГКС1 n = 15	Me	0,23	2,06	0,24	1,10
	Q ²⁵⁻⁷⁵	0,15–0,26	1,07–3,70	0,20–0,33	0,57–1,40

У пациентов группы ОЯБ2 в сравнении с ГКС1 происходит резкое увеличение активности ГР на 88 %. В то же время отмечается значительное увеличение концентрации GSH на 82 %.

В гомогенате слизистой оболочки ГДЗ больных с неосложненным течением ЯБ, в сравнении с группой ГКС1, установлено выраженное (61 %) возрастание активности ГТ. Значимого изменения активности ферментов ГР и ГПО не обнаружено ($p_U < 0,1$) (рис. 2).

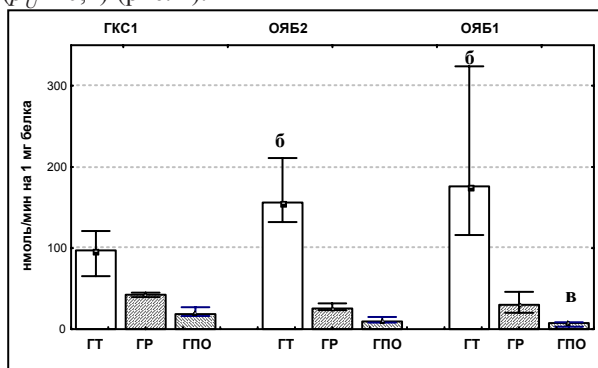


Рис. 2. Сдвиги в системе глутатиона в слизистой оболочке ГДЗ групп сравнения. б – $p < 0,01$; в – $p < 0,001$ в сравнении с контролем.

В случае осложненного течения ЯБ также установлено более значительное (81 %) повышение активности ГТ ткани. В то же время обнаружилось выраженное снижение активности ГПО, на 60 % в ткани данной группы, в сравнении с контролем. Значимых различий между группами не установлено ($p_U > 0,1$).

Таким образом, снижение активности ГПО СО в группе ОЯБ1 согласуется со сниженной активностью этого фермента в эритроцитах и плазме крови, что может указывать на значительное расстройство в системе глутатиона при тяжелом течении заболевания. Вероятно, это может происходить в результате снижения индукции этого фермента. В то же время активность ГТ резко возрастала в группах, в сравнении с ГКС1. Эти сдвиги, возможно, являются компенсаторной реакцией.

Корреляционный анализ показателей ПОЛ в сыворотке крови и тканях обследуемых групп установил умеренную корреляцию в концентрации ДК ($r_s = +0,56$; $n = 27$; $p < 0,05$) в группе ОЯБ1. Вероятно, концентрация ДК в сыворотке крови у больных с осложненной ЯБ повышается с возрастанием ДК в слизистой оболочке. По остальным показателям ПОЛ в сыворотке и тканях сравниваемых групп корреляций не было ($p_s > 0,1$).

В эритроцитах группы ОЯБ1 между активностью ГР и ГТ установлена умеренная корреляция ($r_s = +0,46$; $n = 27$; $p < 0,05$). Вероятно ГР восстанавливает окисленный глутатион без значимого увеличения его концентрации, поскольку последний активно используется в работе ГТ. Между ГПО эритроцитов и концентрацией ДК плазмы умеренная отрицательная корреляция ($r_s = -0,40$; $n = 26$; $p < 0,05$).

Анализ корреляций в группе больных ОЯБ2 показал, что имеется сильная прямая корреляция между ГР и ГПО эритроцитов ($r_s = +0,89$; $n = 10$; $p < 0,01$). Кроме этого, между активностью ГПО эритроцитов и концентрацией ДК плазмы установлена умеренная отрицательная корреляция ($r_s = -0,42$; $n = 10$; $p < 0,03$). Схожие корреляционные зависимости в двух группах указывают на то, что ГПО используется в инактивации первичных продуктов ПОЛ в сыворотке крови больных с ЯБ.

Результаты обследования больных в отдаленном периоде хирургического лечения язвенной болезни

Анализ клинической картины у больных, перенесших резекцию желудка по поводу ЯБ, установил, что наиболее частыми жалобами были боли в эпигастрии, слабость после приема пищи, диспепсические нарушения, среди которых отмечались – отрыжка ($65 \pm 7,8$ %), преимущественно воздухом, тошнота ($46 \pm 8,2$ %), снижение аппетита ($49 \pm 8,2$ %). Несколько реже наблюдалась рвота (29 ± 11 %), что характеризовало тяжелое течение заболевания. Кроме того, довольно часто больные отмечали потерю аппетита и снижение массы тела. Нарушение работоспособности, в период обострения, отмечали практически все больные.

У больных группы ОПГРС чаще отмечались нарушения эвакуаторной функции, характеризующиеся задержкой в $41 \pm 9,5$ % и ускорением в $48 \pm 9,6$ % наблюдений эвакуации контраста из культи желудка, снижением кислотопродуцирующей функции желудка ($59 \pm 9,5$ %), явлениями поверхностного и атрофического гастрита выявляемых при эндоскопическом исследовании, и проявлениями анастомозита $63 \pm 9,3$ % случаев.

Морфологическое исследование СОЖ и тонкой кишки взятого при биопсии проведено у 24 больных ОПГРС и 10 пациентов группы ГКС2. При морфометрическом анализе общей клеточной инфильтрации СО культи желудка, зоны анастомоза и тонкой кишки в сравниваемых группах установлены значимые различия (рис. 3).

Так, лимфоидно-макрофагальная инфильтрация в желудке пациентов ОПГРС увеличивалась на 64 % в сравнении с ГКС2. В зоне анастомоза клеточная инфильтрация собственной пластинки слизистой оболочки больных груп-

пы ОПГРС практически соответствовала найденным изменениям в желудке и была значительно, на 75 %, выше чем в ГКС2. В группе ОПГРС общая клеточная инфильтрация слизистой оболочки ДПК и тощей кишки резко возрастает на 130 % в сравнении с ГКС2.

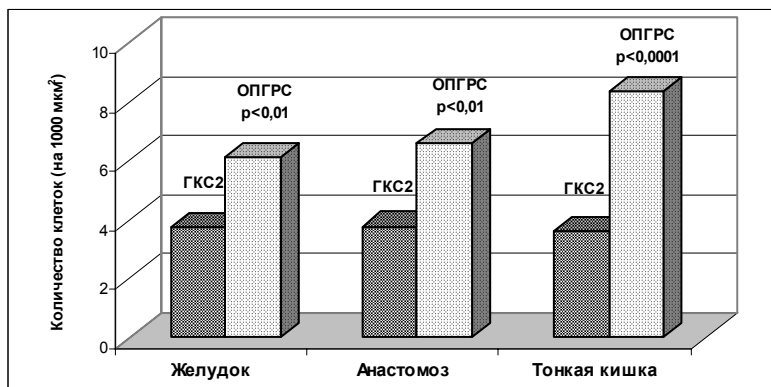


Рис. 3. Плотность общей клеточной инфильтрации слизистой оболочки различных отделов ЖКТ в сравниваемых группах.

Исследование показателей ПОЛ в сыворотке крови и гомогенате слизистой гастродуоденальной зоны выполнено у 30 больных ОПГРС. Во вторую группу вошли 12 пациентов группы ГКС2. Для сравнения показателей ПОЛ с нормальными исследование выполнено у 14 человек ГКС1 (табл. 8).

Таблица 8

Показатели ПОЛ в сыворотке крови сравниваемых групп

Группы сравнения		ДК, мкмоль/мл	МДА, мкмоль/мл	АОА, усл. ед.
ОПГРС n = 30	Me	15,9 ^{б,п}	2,88	0,230 ^а
	Q ²⁵⁻⁷⁵	12,00–17,7	2,47–3,50	0,088–0,451
ГКС2 n = 12	Me	9,49	2,30	0,184
	Q ²⁵⁻⁷⁵	8,72–11,8	2,11–2,90	0,129–0,284
ГКС1 n = 14	Me	9,00	2,81	0,129
	Q ²⁵⁻⁷⁵	7,40–11,4	2,46–3,06	0,052–0,169

Примечания ко всем последующим таблицам: в сравнении с ГКС1 а – p < 0,05; б – p < 0,01; в – p < 0,001. В сравнении между ОПГРС и ГКС2: к – p < 0,05; л – p < 0,01; м – p < 0,001. Значимость различий указана по критерию (U) Манна–Уитни.

Проведенное исследование установило, что концентрация ДК в сыворотке крови в группе ОПГРС выше на 77 % в сравнении с этим показателем в ГКС1, и на 67 % выше, чем в группе ГКС2. Изменений в концентрации МДА установлено не было (p_U > 0,1). Общая антиокислительная активность сыворотки крови группы ОПГРС значимо не отличалась от группы ГКС2 (p_U < 0,1). В группе ОПГРС в сравнении с ГКС1 АОА сыворотки резко возростала на 78 %. Очевидно, найденные изменения указывают на активацию ПОЛ у пациентов с болезнями оперированного желудка.

В гомогенате слизистой оболочки группы ОПГРС установлено значительное возрастание на 89 % концентрации МДА в сравнении с ГКС2. Значимых изменений в концентрации ДК в ткани не было ($p_U > 0,1$) (рис. 4).

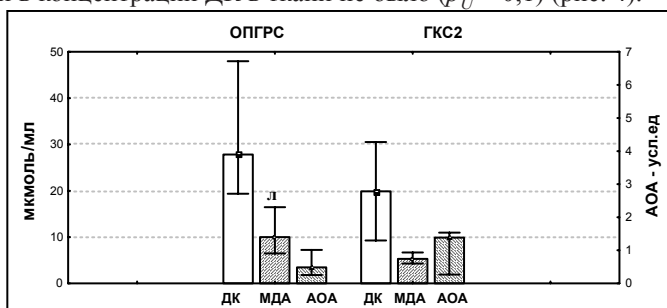


Рис. 4. Изменения показателей ПОЛ в слизистой оболочке ГДЗ групп сравнения. л – $p < 0,01$ в сравнении с ГКС2.

Сравнительный анализ концентрации глутатиона эритроцитов в сравниваемых группах показал, что у пациентов группы ОПГРС происходит увеличение концентрации глутатиона по сравнению с ГКС2 на 25 % (табл. 9). В эритроцитах больных в группе ОПГРС активность ГПО была снижена на 65 % по отношению к пациентам группы ГКС2. Активность ГТ и ГР в эритроцитах сравниваемых групп значимо не менялась ($p_U > 0,1$).

Концентрация глутатиона в эритроцитах основной группы ОПГРС была на 49 % выше, чем у здоровых людей ГКС1. Активность ГПО, напротив, у больных ОПГРС была умеренно снижена на 61 %, в сравнении с ГКС1. Сравнительный анализ активности ферментов и концентрации глутатиона в эритроцитах ГКС 2 и ГКС 1 не установил значимых изменений ($p_U > 0,1$).

Таблица 9

Концентрация глутатиона и активность ферментов в эритроцитах сравниваемых групп

Группы сравнения		ГТ, нмоль/мин на 1 мг белка	ГПО, нмоль/мин на 1 мг белка	ГР, нмоль/мин на 1 мг белка	GSH, мкмоль/г
ОПГРС $n = 30$	Me	3,19	7,94 ^{а,к}	1,61	1,79 ^в
	Q ²⁵⁻⁷⁵	1,81–4,74	4,07–21,12	1,13–1,87	1,52–1,97
ГКС2 $n = 12$	Me	3,81	22,70 ^н	1,94	1,43
	Q ²⁵⁻⁷⁵	3,50–6,50	10,0–33,1	1,21–2,34	1,17–1,60
ГКС1 $n = 15$	Me	3,68	20,25	1,55	1,20
	Q ²⁵⁻⁷⁵	3,27–6,47	17,90–23,25	1,06–1,97	0,70–1,36

Активность ГПО плазмы группы ОПГРС в сравнении со здоровыми добровольцами ГКС1 умеренно снижалась на 68 %, а в ГКС2 отмечено снижение на 62 % (табл. 10). Концентрация глутатиона в группе ГКС2 была значительно выше – на 108 %, чем у здоровых добровольцев ГКС1.

Таким образом, у пациентов группы ОПГРС, в сравнении с ГКС2, концентрация глутатиона в эритроцитах возрастает, в то же время активность ГПО

значительно снижается. Отсутствие различий в концентрации GSH эритроцитов и активности ферментов ГКС 2 и ГКС1 может говорить об отсутствии нарушений в системе глутатиона эритроцитов. Однако в плазме крови группы ОПГРС и ГКС 2 по отношению к здоровым ГКС1 имеется выраженное снижение активности ГПО.

Таблица 10

Концентрация глутатиона и активность ферментов в плазме крови сравниваемых групп

Группы сравнения		ГТ, нмоль/мин на 1 мг белка	ГПО, нмоль/мин на 1 мг белка	ГР, нмоль/мин на 1 мг белка	GSH, мкмоль/г
ОПГРС <i>n</i> = 30	Me	0,22	0,66 ^b	0,27	11,7
	Q ²⁵⁻⁷⁵	0,11–0,35	0,32–1,95	0,12–0,84	11,0–22,8
ГКС2 <i>n</i> = 12	Me	0,18	0,78 ^a	0,34	23,0 ^a
	Q ²⁵⁻⁷⁵	0,12–0,27	0,46–1,75	0,24–0,39	11,0–29,0
ГКС1 <i>n</i> = 15	Me	0,23	2,06	0,24	11,0
	Q ²⁵⁻⁷⁵	0,15–0,26	1,07–3,70	0,20–0,33	5,70–14,0

Проведенный корреляционный анализ показателей ПОЛ в сыворотке, в гомогенате слизистой оболочки и системы глутатиона крови установил в группе ОПГРС положительную умеренную корреляцию между активностью ГТ и ГР эритроцитов ($r_S = +0,61$; $n = 30$; $p < 0,01$), ГТ и концентрацией глутатиона эритроцитов ($r_S = +0,58$; $n = 30$; $p < 0,01$), ГТ эритроцитов и АОА плазмы ($r_S = +0,45$; $n = 21$; $p < 0,05$). Найденные корреляции в группе ОПГРС могут указывать на то, что обнаруженная активация ПОЛ в крови и слизистой оболочке у таких пациентов в сравнении с ГКС2 приводит к компенсаторной активации системы GSH. В результате концентрация GSH в эритроцитах возрастает, вместе с тем и усиливается АОА сыворотки.

Найденная умеренная отрицательная корреляция между концентрациями глутатиона и концентрацией МДА в гомогенате слизистой оболочки ($r_S = -0,53$; $n = 24$; $p < 0,01$) может косвенно указывать на то, что GSH эритроцитов участвует в инактивации вторичных продуктов ПОЛ в СО культуры желудка. В группе ГКС2 значимых корреляций в системе GSH крови и плазмы не отмечено. Учитывая, что активную роль в продукции активных форм кислорода играют клетки сегментоядерного звена, их мощный приток и гипоксия стимулируют образование свободных радикалов, включающие супероксидные анионы, гидроксильные радикалы, перекись водорода.

Проведенный корреляционный анализ показателей ПОЛ в сыворотке крови и гомогенате слизистой оболочки с показателями клеточной инфильтрации сравниваемых отделов слизистой оболочки ЖКТ установил между концентрацией МДА сыворотки и количеством нейтрофилов прямую корреляцию ($r_S = +0,50$; $n = 16$; $p < 0,05$). АОА сыворотки отрицательно коррелировала с количеством мононуклеаров и сегментоядерными лейкоцитами в слизистой желудка ($r_S = -0,44$; $n = 20$; $p < 0,05$ и $r_S = -0,48$; $n = 20$; $p < 0,05$, соответственно).

В гомогенате слизистой концентрация ДК напрямую коррелировала с количеством клеток в составе инфильтрации тонкой кишки ($r_s = +0,45$; $n = 23$; $p < 0,05$). Между количеством клеток мононуклеарного ряда в клеточной инфильтрации слизистой оболочки анастомоза и концентрацией МДА ткани отмечается тесная прямая корреляционная зависимость ($r_s = +0,88$; $n = 21$; $p < 0,05$). Возможно анастомозит, характеризующийся выраженным воспалением, приводит к генерации клетками активных форм кислорода.

Таким образом, как при осложненном течении ЯБ, так и при ПГРС происходит увеличение ПОЛ и снижение антиоксидантной защиты, что означает развитие оксидативного стресса. Потенциально компенсирующие изменения (распространенное увеличение активностей ГТ и ГР и концентрации GSH) в системе глутатиона не выражены или отсутствуют. В отличие от этого при ГКС2 признаки активации ПОЛ не обнаружены, в системе глутатиона уменьшается только активность ГПО, а концентрация GSH- важная защитная реакция – возрастает. При ОЯБ2 отсутствуют любые проявления оксидативного стресса и обнаружены только благоприятные реакции. Следовательно, в двух последних группах преобладает нормализация оксидативного метаболизма и активация системы глутатиона.

Прогнозирование появления постгастрорезекционных синдромов после хирургического лечения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки

В процессе проверки всех представленных показателей на возможность участия в построении модели прогноза методом пошаговой корреляции установлены основные значимые предикторы. Так, непараметрическая зависимость с исходом хирургического лечения была установлена для возраста обследуемых групп ($r_s = +0,36$; $p < 0,02$), длительности язвенного анамнеза ($r_s = +0,63$; $p < 0,00001$), осложненного течения ЯБ ($r_s = +0,53$; $p < 0,001$). Среди биохимических показателей, определяемых в крови и гомогенате СОЖ, в дооперационном периоде установлена прямая зависимость исхода хирургического лечения с концентрацией ДК ткани ($r_s = +0,52$; $p < 0,01$) и активностью ГР ткани ($r_s = +0,61$; $p < 0,003$). С учетом обнаруженных более слабых и парных корреляций и исключения эффекта мультиколлинеарности среди возможных предикторов модели прогноза были удалены: частота обострения заболевания в течение года, локализация язвенного дефекта, концентрация ДК сыворотки крови, нарушение эвакуаторной функции желудка до оперативного лечения. Для построения модели прогноза был применен логистический регрессионный анализ.

Таким образом, для показателя возраста больного до операции получено (X_1) ($\beta = 0,093$, $p = 0,05$), длительности язвенного анамнеза (X_2) ($\beta = 0,248$, $p = 0,044$), осложненного течения ЯБ (X_3) ($\beta = 2,87$, $p = 0,034$) для показателя концентрации ДК в СОЖ (X_4) ($\beta = 0,082$, $p = 0,048$) а для активности ГР в СОЖ (X_5) ($\beta = 0,161$, $p = 0,041$) свободный член уравнения $-12,79$, $p = 0,008$.

Вероятность появления ПГРС в отдаленном периоде хирургического лечения ЯБ рассчитывалась по конечной формуле:

$$P = 1/1 + e^{-z},$$

где: **e** – основание натурального логарифма.

Полученная модель без включения показателей концентрации ДК и активности ГР в гомогенате слизистой оболочки ГДЗ довольно точно и значимо описывала прогноз отдаленных результатов, достигая точности 83,0 %, однако доля влияния всех предикторов модели на дисперсию зависимой переменной составила 67 % ($R^2 = 0,67$).

Конечное уравнение регрессии для прогнозирования исхода хирургического лечения ЯБ выглядело следующим образом:

$$z = -12,79 + 0,093 \times X_1 + 0,248 \times X_2 + 2,87 \times X_3 + 0,082 \times X_4 + 0,161 \times X_5$$

В итоге получена модель прогноза, которая достаточно точно и значимо позволяет предсказать до 91,3 % правильных результатов. Причем точность результатов, включая к базовым предикторам биохимические показатели, возрастает. При этом доля влияния всех предикторов модели на дисперсию зависимой переменной составила 82 % ($R^2 = 0,82$), что вполне достаточно для адекватного прогнозирования с использованием данной модели.

Принципы профилактики постгастрорезекционных синдромов в исходе хирургического лечения язвенной болезни

Между установленными в исследовании показателями прогноза в группах выявлены значимые различия. Определены средние значения показателей и 95% доверительный интервал для количественных показателей (табл. 11).

Таблица 11

Показатели прогноза исходов оперативного лечения язвенной болезни

Показатели	Отличные и хорошие результаты	Удовлетворительные и неудовлетворительные результаты	p_U
	<i>M</i> (95% ДИ) <i>n</i>	<i>M</i> (95% ДИ) <i>n</i>	
Возраст до операции (лет)	33 (29,62–46,11) <i>n</i> = 15	53 (46,65–54,53) <i>n</i> = 37	< 0,005
Длительность анамнеза (лет)	3 (2,05–5,65) <i>n</i> = 15	8 (7,19–10,63) <i>n</i> = 37	< 0,001
Концентрация ДК в СОЖ (мкмоль/мл)	20,70 (12,33–23,32) <i>n</i> = 14	25,80 (29,82–43,50) <i>n</i> = 26	< 0,0001
Активность ГР в СОЖ (нмоль/мин на 1 мг белка)	20,20 (16,32–27,49) <i>n</i> = 12	48,0 (37,79–49,99) <i>n</i> = 26	< 0,0001

С учетом 95 % доверительного интервала определены критические значения количественных показателей прогноза неблагоприятных отдаленных исходов хирургического лечения ЯБ. По возрасту до операции сравниваемые группы значимо различались ($p_U < 0,005$). Таким образом, средний возраст пациентов с благоприятными результатами лечения составил 33 (29,62–46,11) года.

Средняя длительность язвенного анамнеза в группе пациентов с отличными и хорошими результатами до операции составила 3 (2,05–5,65) года. Таким образом, согласно полученной модели прогностически благоприятными условиями для хирургического лечения ЯБ явились: возраст больных до 46 лет, дли-

тельность язвенного анамнеза до 5 лет и отсутствие осложнений в течении заболевания.

Среди биохимических показателей, определяемых в исследовании, установлены значимые различия между группами в концентрации ДК и активности ГР в СОЖ. Критическим значением для неблагоприятного отдаленного исхода оперативного лечения концентрации ДК в СОЖ у больных ЯБ до операции более 25 мкмоль/мл, а активность ГР в СОЖ более 37 нмоль/мин на 1 мг белка. Основное биологическое значение ГР заключается в обеспечении перечисленных выше ферментов восстановленным GSH, т.е. поддержание высокого уровня GSH и низкого GSSG и, следовательно, высокого отношения GSH/GSSG. Таким образом, по нашим данным концентрации ДК ткани и активность ГР в СО указывают на состояние оксидативного стресса до оперативного лечения при ЯБ.

Таким образом, вполне обоснованно применение в комплексном лечении и подготовке к оперативному лечению применение антиоксидантов, это может значительно снизить процент неудовлетворительных результатов хирургического лечения.

Установлена слабая, но статистически значимая отрицательная непараметрическая корреляция между локализацией язвенного процесса и исходом оперативного лечения ($r_s = -0,34$; $n = 52$; $p < 0,01$). Такое влияние, возможно, связано с вариантами хирургических вмешательств при различных локализациях язвенного процесса, однако корреляционный анализ вариантов хирургических операций и отдаленных исходов не установил значимых связей. Кроме того, установлена умеренная непараметрическая зависимость между выявленными нарушениями эвакуаторной функции желудка ($r_s = +0,49$; $n = 48$; $p < 0,004$). Вполне обосновано, что своевременное и качественное выявление и лечение этих состояний в целом окажет положительное воздействие на отдаленные исходы хирургического лечения.

ВЫВОДЫ

1. При язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки наблюдается значительная активация процессов свободнорадикального окисления липидов в слизистой оболочке гастродуоденальной зоны. Осложненное течение язвенной болезни характеризуется прямо пропорциональным ростом концентрации диеновых конъюгат в слизистой оболочке и сыворотке крови, на фоне резкого снижения активности глутатионпероксидазы в крови и слизистой оболочке желудка.

2. При постгастрорезекционных синдромах отмечается увеличение концентрации продуктов перекисного окисления липидов, причем в сыворотке крови за счет диеновых конъюгат, а в слизистой оболочке резецированного желудка еще и за счет малонового диальдегида, при этом отмечается резкое снижение активности глутатионпероксидазы эритроцитов и плазмы и возрастает концентрация глутатиона.

3. Для прогнозирования постгастрорезекционных синдромов после хирургического лечения язвенной болезни необходимо проведение комплексного об-

следования в предоперационном периоде, включая показатели перекисного окисления липидов и системы глутатиона.

4. Использование в качестве прогностических критериев показателей концентрации диеновых конъюгат и активности глутатионредуктазы слизистой оболочки желудка до операции позволяет увеличить ценность прогноза возникновения болезней оперированного желудка после хирургического лечения язвенной болезни от 83 % до 91,3 %.

5. Активация процессов перекисного окисления липидов и угнетение антиоксидантной защиты при язвенной болезни до и после оперативного лечения диктует включение в комплекс консервативной терапии препаратов с антиоксидантной активностью.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У больных с язвенной болезнью наряду с основными методами исследования целесообразно определять показатели перекисного окисления липидов и системы глутатиона в слизистой оболочке желудка.

2. Основными прогностическими факторами неудовлетворительных отдаленных результатов хирургического лечения язвенной болезни являются: возраст больного до операции, длительность язвенного анамнеза, наличие осложнений. Использование в качестве дополнительных предикторов прогноза показатели концентрации диеновых конъюгат и активность глутатионредуктазы в слизистой оболочке гастродуоденальной зоны позволяет предсказывать возникновение различных постгастрорезекционных расстройств в 91,3 % случаев.

3. Целесообразно назначение больным с осложненным течением язвенной болезни и с постгастрорезекционными синдромами в комплексном лечении препаратов с антиоксидантной активностью с целью нормализации процессов перекисного окисления липидов и усиления антиоксидантной защиты организма.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Соколова С.В. Клиническое значение перекисного окисления липидов после резекции желудка по поводу язвенной болезни / С.В. Соколова, А.В. Щербатых, О.В. Колбасеева, А.А. Большешапов // Сборник научных работ «Актуальные проблемы медицины». – Томск, 2004. – Т. 3, № 2. – С. 241.

2. Соколова С.В. Функциональные характеристики оперированного желудка при постгастрорезекционных синдромах / С.В. Соколова, А.Л. Агрызков, А.А. Большешапов // Вестник ассоциации хирургов Иркутской области. – Иркутск, 2004. – С. 59–60.

3. Соколова С.В. Процессы перекисного окисления липидов при постгастрорезекционных синдромах / С.В. Соколова, О.В. Колбасеева, А.А. Большешапов // Вестник ассоциации хирургов Иркутской области. – Иркутск, 2004. – С. 61–62.

4. Соколова С.В. Закономерности функционально-морфологических изменений оперированного желудка / С.В. Соколова, А.В. Щербатых, С.М. Кузнецов, А.А. Большешапов // Сибирский медицинский журнал. – 2004. – Т. 48, № 7. – С. 28–29.

5. Неретина С.В. Клиническое значение перекисного окисления липидов при постгастрорезекционных синдромах / С.В. Неретина, А.В. Щербатых, О.В. Колбасеева, А.А. Большешапов // Вестник Российского гос. мед. универ. – М., 2004. – № 8 (39). – С. 84–85.

6. Соколова С.В. Функционально-морфологические характеристики оперированного желудка при постгастрорезекционных синдромах / С.В. Соколова, А.В. Щербатых, А.А. Большешапов // Доклады V Монгольско-Российской научно-практической конференции. – Улан-Батор – Иркутск, 23–24 ноября, 2004 г. – 2004. – С. 87–91.

7. Соколова С.В. Показатели функционального состояния оперированного желудка при постгастрорезекционных синдромах / С.В. Соколова, А.А. Большешапов // Клинико-эпидемиологические и этно-экологические проблемы заболеваний органов пищеварения. Материалы V Восточно-Сибирской гастроэнтерологической конференции с международным участием. – Красноярск, 2005. – С. 102–103.

8. Щербатых А.В. Перекисное окисление липидов и антиоксидантная система при язвенной болезни и постгастрорезекционных синдромах / А.В. Щербатых, В.И. Кулинский, А.А. Большешапов, С.В. Соколова // Сибирский медицинский журнал. – 2005. – Т. 52, № 3. – С. 9–13.

9. Кузнецов С.М. Эндоскопическая верификация болезней оперированного желудка / С.М. Кузнецов, М.Ш. Ошеров, А.В. Щербатых, А.А. Большешапов и др. // The XII Symposium of the Russia-Japan Medical Exchange: Abstracts of Symposium. September 20–21, 2005 Krasnoyarsk, Russia. – P. 69–70.

10. Большешапов А.А. Перекисное окисление липидов и система глутатиона в крови больных с постгастрорезекционными синдромами / А.А. Большешапов, М.В. Ясько, В.И. Бахтаирова, О.А. Булавинцева и др. // Материалы VII Международной научно-практической конференции «Здоровье и образование в XXI веке» 23–26 ноября. – М., 2006. – С. 84.

Библиотека литературы по функциональной гастроэнтерологии:

www.gastroscan.ru/literature/