

На правах рукописи

ГОРБУНОВ Александр Юрьевич

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ И ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ МИНЕРАЛЬНОЙ
ВОДЫ «УВИНСКАЯ» В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ
ГАСТРИТОМ КУЛЬТИ ЖЕЛУДКА**

14.00.05 - Внутренние болезни

14.00.51 - Восстановительная медицина, лечебная
физкультура и спортивная медицина,
курортология и физиотерапия

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук



Ижевск-2004

Работа выполнена в Ижевской государственной медицинской академии

Научный руководитель: доктор медицинских наук,
профессор
Вахрушев Яков Максимович

Официальные оппоненты: доктор медицинских наук,
профессор
Корепанов Анатолий Максимович

доктор медицинских наук,
профессор
Владимирский Евгений Владимирович

Ведущая организация: Уральская государственная медицинская академия, г. Екатеринбург.

Защита состоится «13» мая 2004 года в «10» часов на заседании диссертационного Совета К.208.029.02 при Ижевской государственной медицинской академии по адресу: 426034, г. Ижевск, ул. Коммунаров, 281.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Ижевской государственной медицинской академии.

Автореферат разослан «7» апреля 2004 года.

Ученый секретарь
диссертационного совета
кандидат медицинских наук, доцент

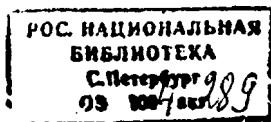
Казакова И.А.

Общая характеристика работы

Актуальность темы. Несмотря на определенные успехи консервативной терапии язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, основным методом лечения осложненных ее форм, по-прежнему, является резекция желудка (Чернышев А.Л., Белоконев В.И., 1989; Жижин Ф.С. с соавт., 1998; Кузин М.И., 2001). При этом совершенствование хирургической техники и внедрение новых оперативных методов существенно сократили число ближайших послеоперационных осложнений (Жерлов Г.К. с соавт., 2001). На улучшение непосредственных и отдаленных результатов лечения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки значительно повлиял принцип индивидуального выбора метода операции (Репин В.Н. с соавт., 1993; Проничев В.В., 1999; Мартов Ю.Б. с соавт., 2001).

Вместе с тем, резекция желудка не приносит полного излечения болезни, так как от 10-15% до 70-85,9% случаев у пациентов развиваются те или иные постгастрорезекционные расстройства, сложность патогенеза и многообразие клинических проявлений которых создают определенные трудности в их лечении (Халмуратова Р.А. с соавт., 1994; Вахрушев Я.М., Иванов Л.А., 1998; Сумин В.В. с соавт., 2001; Delcore R., Cheung L.Y., 1991; Eagon J.C. et al., 1992). При этом, ведущее место среди постгастрорезекционных расстройств занимает гастрит культи желудка (Нуртдинов М.А. с соавт., 1997; Бурденко Е.Г., 2000; Королев М.Л. с соавт., 2002).

В этой связи вопрос о проведении реабилитации пациентов, перенесших оперативное вмешательство на желудке, является весьма актуальным (Клименко Л.И., 1997; Мурадов Н.Н., Исламов Б.Ф., 2000; Барановский А.Ю., 2001). В реабилитации больных с заболеваниями пищеварительной системы широко используется бальнеотерапия (Бобров Л.Л. с соавт., 1999; Попов А.А. с соавт., 2003). При этом, наиболее эффективными считаются минеральные воды средней и малой минерализации, в которых преобладают гидрокарбонат - анионы, сульфат - анионы, хлорид - анионы, катионы натрия, магния, кальция (Выгоднер Е.Б., 1987; Серебряна Л.С. с соавт., 1995; Зорина В.Л. с соавт., 2002).



В последние годы в лечении и профилактике заболеваний органов пищеварения успешно используется сульфатная натриево-кальциевая минеральная вода санатория «Ува» Удмуртской Республики (Горбунов Ю.В., 1998; Субботин С.П., 2002). Однако, ее эффективность при постгастрорезекционных синдромах не изучена.

Цель работы. Клинико-патогенетическое обоснование применения минеральной воды «Увинская» в лечении больных хроническим гастритом культи желудка.

Задачи исследования:

1. Изучить клинико-функциональные особенности течения хронического гастрита культи желудка у больных, оперированных по поводу осложнений язвенной болезни..

2. Оценить терапевтическую эффективность минеральной воды «Увинская» по общеклиническим и морфологическим данным.

3. Провести исследование некоторых гормонов, циклических нуклеотидов, метаболитов коллагена и определить их роль в реализации действия минеральной воды «Увинская».

4. Определить показания к применению минеральной воды «Увинская» у больных хроническим гастритом культи желудка.

Научная новизна. Впервые проведено изучение влияния минеральной воды «Увинская» на клинико-функциональные показатели и морфологическое состояние слизистой оболочки у больных хроническим гастритом культи желудка. Показано, что минеральная вода «Увинская» оказывает противовоспалительное действие на слизистую оболочку культи желудка с благоприятными сдвигами ее микрорельефа, дифференцировки специализированных glanduloцитов и тенденцией к нормализации микроциркуляторного русла. Положительные морфологические изменения тесно сочетаются с клинико-функциональными показателями, что проявляется в исчезновении или уменьшении болевого синдромов, диспепсических жалоб, тенденцией к нормализации кислотообразующей функции культи желудка. Установлено значение ряда гормонов и циклических нуклеотидов в реализации терапевтического эффекта минеральной воды «Увинская».

Сульфатная натриево-кальциевая минеральная вода «Увинская» оказывает положительное влияние на динамику ряда показателей обмена белков и метаболитов коллагена.

Практическая значимость. Результаты исследований вносят вклад в углубление представлений об этиологии и патогенезе хронического гастрита культи желудка у больных, оперированных по поводу осложнений язвенной болезни. В работе дано клинико-патогенетическое обоснование применения минеральной воды «Увинская» в лечении больных с постгастрорезекционными расстройствами и разработаны научно обоснованные рекомендации по ее использованию в конкретной клинической ситуации с учетом функционального состояния культи желудка. Показано, что бальнеотерапия МВ «Увинская» способствует клинико-морфологической ремиссии и позволяет снизить частоту рецидивов заболевания.

Положения, выносимые на защиту:

1. У больных язвенной болезнью, перенесших резекцию желудка по поводу ее осложнений, по данным отдаленных наблюдений, в 100% случаев выявляется хронический гастрит культи желудка.

2. Применение сульфатной натриево-кальциевой минеральной воды «Увинская» является патогенетически обоснованным и клинически эффективным методом в лечении больных хроническим гастритом культи желудка с пониженной кислотностью.

3. Бальнеотерапия минеральной водой «Увинская» оказывает положительное влияние на динамику ряда гормональных показателей и циклических нуклеотидов, а также способствует восстановлению обмена белков и коллагена у больных хроническим гастритом культи желудка.

4. Минеральная вода «Увинская» при хроническом гастрите культи желудка обеспечивает уменьшение частоты обострений заболевания в отдаленном периоде.

Внедрение в практику. Метод лечения больных с хроническим гастритом культи желудка с пониженной кислотностью минеральной водой «Увинская» внедрен в практику работы санатория «Ува», гастроэнтероло-

гических и терапевтических отделений 1 Республиканской клинической больницы и 8 городской клинической больницы г. Ижевска.

Апробация работы. Материалы диссертации доложены и обсуждены на конференции биохимиков Урала, Поволжья и Западной Сибири (Ижевск, 2001), III внеочередном съезде научного общества гастроэнтерологов России (Москва, 2002), научно-практической конференции «Актуальные вопросы курортологии, физиотерапии и организации санаторно-курортной помощи сельскому населению» (Ува, 2002), IX Российской гастроэнтерологической неделе (Москва, 2003), XXX ежегодной научной сессии ЦНИИ гастроэнтерологии (Москва, 2003), V Славяно-Балтийском научном форуме «Санкт-Петербург-Гастро-2003» (Санкт-Петербург, 2003), 7 Международном Конгрессе «Парентеральное и энтеральное питание» (Москва, 2003).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 13 работ.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 217 страницах машинописного текста. Работа состоит из введения, 5 глав, заключения (резюме с обсуждением результатов), выводов, практических рекомендаций, указателя литературы. Текст иллюстрирован 27 таблицами, 8 рисунками, 27 фотографиями, 3 клиническими примерами. Указатель литературы включает 260 отечественных и 105 иностранных источников.

Материалы и методы исследования

Для решения поставленных в работе задач проведено всестороннее, целенаправленное обследование и лечение 100 больных хроническим гастритом культи желудка, оперированных по поводу осложнений язвенной болезни.

У 68% пациентов произведена резекция желудка по способу Бильрот-1, а у 32% - по Бильрот-2. Мужчин было 89, женщин - 11 в возрасте от 21 до 74 лет (средний возраст - $52,42 \pm 1,2$ лет). Продолжительность заболевания у 38% пациентов с болезнью оперированного желудка составила от 7 до 9 лет, у 24% - от 4 до 6 лет, у 24% - свыше 10 лет и у 14% - до 3 лет.

По поводу кровотечения были оперированы 36% пациентов, стеноза привратника - 28%, пенетрации язвы в поджелудочную железу, сальник и круглую связку печени — 14%, перфорации язвы - 10%, часторецидивив-

рующего течения язвенной болезни двенадцатиперстной кишки — 5%, гигантской язвы двенадцатиперстной кишки - 3%. Кроме этого, 4% пациентов язвенной болезнью желудка были оперированы в связи с угрозой повторного желудочного кровотечения.

У 14 больных после операции в анамнезе отмечался демпинг - синдром легкой степени тяжести, у 7 - анастомозит, у 2 - синдром приводящей петли функционального характера и у 2 - гипогликемический синдром легкой степени тяжести.

При обследовании больных, наряду с общеклиническими данными, использован ряд современных лабораторно-инструментальных, радиологических, радиоиммунологических и морфологических исследований. Так, определение уровня общего белка и белковых фракций в сыворотке крови проводилось на аппарате «Livia user manual» фирмы «Cormay» (Италия). Содержание в крови холестерина, бета-липопротеидов, триглицеридов, глюкозы, аланиновой (АЛТ) и аспарагиновой (АСТ) аминотрансфераз, щелочной фосфатазы (ЩФ) и амилазы определялось на анализаторе FP-901 (M) фирмы «Labsystems» (Finland). Содержание в сыворотке крови билирубина оценивалось на аппарате «Livia user manual» фирмы «Cormay» (Италия), а калия, натрия и кальция — на анализаторе «Easy Lyte Calcium» фирмы «Medica» (США).

Интрагастральная рН-метрия проводилась при помощи зонда оригинальной конструкции с сурьмяным и хлорсеребряным электродами (Машагатов В.Ф. с соавт., 1978). При этом учитывался базальный уровень рН, позволивший разграничить нарушения желудочной секреции на гипо-, нормо-, и гиперхлоргидрические состояния. Оценка результатов рН-метрии проводилась по методике ЮЛ. Лея (1988). Оценка моторно-эвакуаторной функции культи желудка осуществлялась с помощью динамической гастросцинтиграфии (Петров Н.М. с соавт., 1998).

Для оценки состояния слизистой оболочки культи желудка всем больным до лечения проводилось эндоскопическое исследование фиброгастро-дуоденоскопом японской фирмы «ОЛИМПУС». При фиброгастроскопии для гистологического исследования осуществлялась прицельная биопсия

СОЖ 2-3 кусочков с задней и передней стенки культи желудка. Оценка гистологических препаратов проводилась на кафедре патологической анатомии ИГМА доцентом, к.м.н. Е.Л. Баженовым.

Наличие *Helicobacter pylori* в биоптатах слизистой оболочки культи желудка исследовали с помощью окраски карболовым фуксином (Rocha G.A. et al., 1989).

При определении в крови обследуемых антител к НР методом непрямого иммуноферментного анализа применялась тест-система «Immunosomb II *Helicobacter pylori* IgG» фирмы «Orgenics» (Израиль). Концентрация специфических IgG выражалась в ед/мл.

Оценка показателей метаболизма коллагена проводилась по результатам уровней свободного гидроксипролина (СГОП), пептидосвязанного гидроксипролина (ПГСОП) в сыворотке крови и общего гидроксипролина (ОБГОП) в гомогенатах биоптатов слизистой оболочки культи желудка по методу П.Н. Шараева с соавторами (2003). Концентрация СГОП, ПГСОП в сыворотке крови выражалась в мкмоль/л, а концентрация общего гидроксипролина в биоптатах слизистой оболочки культи желудка - мг/100 мг сухой ткани. Количественное определение гормонов и циклических нуклеотидов в сыворотке крови проводилось радиоиммунологическим методом с использованием стандартных тест-наборов.

Результаты исследований представлены в международных единицах СИ и подвергнуты статистической обработке с вычислением средних величин (M), средних ошибок (t). Результаты исследования сравнивались путем вычисления критерия достоверности разности показателей Стьюдента (t) и определения вероятности (p) и считались достоверными при $p < 0,05$. Для выявления зависимости между различными показателями использовался метод корреляционного анализа.

Результаты исследования и их обсуждение

Проведенное исследование свидетельствует, что ведущим клиническим синдромом у обследуемых был болевой, имевший место у всех больных. У 75% пациентов были боли ноющего характера, а у 66% боли носили перио-

дический характер. У 16 больных преобладал болевой синдром слабой интенсивности, у 70 - возникал после приема пищи, а у 89 - протекал без иррадиации.

У всех пациентов были констатированы те или иные диспепсические проявления, а у части - наблюдалось сочетание двух и более диспепсических симптомов. При объективном обследовании у 65% больных отмечалась обложенность языка белым налетом. Боль при пальпации эпигастральной области выявлена у 72% пациентов. Боли локализовались в зоне Шоффара у 9 больных. Болезненность в точках Кача и Поргеса отмечалась у 20. Положительный симптом Менделя был выявлен у 12 пациентов. При пальпации печени ее болезненность в правом подреберье была выявлена у 4 пациентов. При этом размеры печени по Курлову были увеличены у 3. У 10 больных отмечались положительные «пузырные» симптомы — Лепене и Ортнера.

Курсовое лечение минеральной водой «Увинская» получили 70 пациентов, которые составили группу наблюдения. Методика бальнеотерапии была следующей: на фоне диеты №1 по М.И. Певзнеру минеральная вода назначалась в начальной дозе 50 мл в течение 3 дней (с последующим увеличением до 100-150 мл) 3 раза в день. Пациентам с пониженной кислотообразующей функцией культи желудка вода назначалась за 30 минут, а больным с повышенной кислотностью за 1-1,5 часа до приема пищи, температурой 28-30° С. Курс водолечения составил 21 день. Температурный режим водолечения, время приема и количество принимаемой минеральной воды обоснованы экспериментальными данными и результатами острого клинического тестирования, которые проводились сотрудниками кафедры факультетской терапии с курсами гематологии и эндокринологии (зав. - доктор медицинских наук, профессор Корепанов А.М.) Ижевской государственной медицинской академии.

Группу сравнения составили 30 больных, которые получали, наряду с лечебным питанием, медикаментозную терапию: пепсидил, ацидин-пепсин, витамины группы В, мотилиум, децител, ферментные препараты, рибоксин; по показаниям - спазмолитики, антациды, H₂-блокаторы гистаминовых ре-

цепторов, антибактериальные препараты (ампициллин, амоксициллин, фуразолидон).

В процессе курсового лечения минеральной водой «Увинская» полностью удалось снять болевой синдром у 40% больных, у 45,8% пациентов отмечено его уменьшение, у 7,1% он сохранился, а у 7,1% - усилился. Усиление болей было связано с появлением острых (неполных) эрозий в слизистой культи желудка у 3 (4,3%) и пептической язвы анастомоза у 2 (2,9%) пациентов, что подтверждалось проведенной контрольной фиброгастродуоденоскопией на 12-14 день от начала бальнеотерапии. Уменьшение болевого синдрома в группе наблюдения происходило на 4-6 день ($4,92 \pm 1,2$), исчезновение - на 7-10 ($9,52 \pm 1,4$) день водолечения, а в группе сравнения уменьшение на 2-3 день ($2,34 \pm 0,96$) и исчезновение на 3-6 ($5,2 \pm 1,2$) день от начала медикаментозной терапии.

Курсовая бальнеотерапия способствовала устранению и диспепсических жалоб. Наиболее быстро в обеих группах больных устранялись рвота, тошнота и отрыжка. В ходе курсовой терапии благоприятное действие водолечения сопровождалось уменьшением метеоризма и урчания в животе. У 34 пациентов нормализовался стул.

Боль при пальпации эпигастральной области после лечения сохранилась у 14 пациентов из 50 группы наблюдения и у 3 из 22 группы сравнения. Кроме этого, у 6 больных, получивших водолечение, отмечалась болезненность соответственно в точках Кача и Поргеса и сохранялся положительный симптом Менделя. В группе сравнения у 3 пациентов после лечения сохранились боли при пальпации, а у одного - определялся положительный симптом Менделя.

Благоприятная динамика клинических проявлений болезни у больных гастритом культи желудка после курсовой бальнеотерапии МВ «Увинская» сопровождалась и некоторыми положительными изменениями со стороны ряда лабораторных показателей. В частности, уровень гемоглобина у пациентов группы наблюдения достоверно увеличивался с $123,3 \pm 4,7$ до $133,4 \pm 2,7$ г/л ($p < 0,05$), а у больных группы сравнения с $114,4 \pm 5,9$ до $126,1 \pm 3,8$ г/л ($p > 0,05$). В обеих группах больных наблюдалась тенденция к увеличе-

нию количества эритроцитов, а в группе наблюдения отмечалось уменьшение СОЭ.

Курсовая бальнеотерапия МВ «Увинская» оказывала благоприятное влияние на ряд параметров функционального состояния печени. Так, в группе наблюдения отмечалось снижение уровня билирубина с $12,29 \pm 2,04$ до $7,56 \pm 1,1$ мкмоль/л ($p < 0,05$) и щелочной фосфатазы со $105,27 \pm 10,22$ до $88,2 \pm 12,11$ ед/л ($p > 0,05$). Содержание общего белка в группе наблюдения увеличивалось с $68,3 \pm 1,23$ до $74,2 \pm 1,55$ г/л ($p < 0,05$), а в группе сравнения - с $68,3 \pm 1,23$ до $75,9 \pm 0,9$ г/л ($p < 0,001$). У пациентов группы сравнения увеличивался и уровень альбуминов с $48,43 \pm 2,03$ до $54,7 \pm 1,9\%$ ($p < 0,05$).

Мы проследили за динамикой болевого синдрома в зависимости от исходного состояния кислотообразующей функции культи желудка. Для этого больные были подразделены на группу с пониженной ($pH > 2,0$) и группу с повышенной кислотностью ($pH < 1,6$). При этом у большинства обследуемых (73 пациента) наблюдалась пониженная кислотообразующая функция культи желудка ($pH = 4,17 \pm 0,12$). У 27 больных выявлялась повышенная кислотность ($pH = 1,88 \pm 0,14$). Разница между повышенным и пониженным рН была достоверной ($p < 0,001$). Среди обследуемых как с высоким, так и с низким рН преобладали лица в возрасте от 41 до 60 лет ($53,2 \pm 3,18$). Однако, в группе больных с пониженной кислотностью отсутствовали больные до 30 лет и в 16,4% случаев составили лица старше 60 лет. В группе пациентов с пониженной кислотностью в 65,7% случаев сроки после оперативного лечения были более 7 лет, а в группе с повышенной кислотностью в 77,8% случаев - сроки составили от 4 до 9 лет.

Анализ характеристики болевого синдрома в зависимости от кислотообразующей функции культи желудка свидетельствует, что периодически возникающая, неинтенсивная (слабая), ноющая боль, которая возникала сразу после приема пищи, больше характерна для пациентов с хроническим гастритом культи желудка с пониженной кислотообразующей функцией. У больных с хроническим гастритом культи желудка с повышенной кислотностью боль у большинства обследуемых носила постоянный характер, усиливалась натощак и была более интенсивной.

В процессе проводимого курсового лечения уменьшение болевого синдрома у большинства обследуемых с пониженной кислотностью как группы наблюдения (55 пациентов), так и группы сравнения (18 больных) наступало на 4-6 день от начала проводимой терапии, а исчезновение болей на 7-10 день в группе наблюдения и на 3-6 день в группе сравнения. В то же время, из 15 пациентов с повышенной кислотностью, получавших бальнеотерапию МВ «Увинская» у 5 боли усилились, а у 5 остались без изменений. Наряду с положительной динамикой болевого синдрома у обследуемых как с пониженной, так и с повышенной кислотообразующей функцией культи желудка наблюдалась и положительная динамика диспепсических проявлений болезни. Их исчезновение в процессе проводимого лечения отмечалось несколько раньше у больных с пониженной кислотностью как в группе наблюдения, так и в группе сравнения.

При объективном исследовании боль при пальпации брюшной стенки после курсового лечения обычно уменьшалась несколько позже обратного развития эпигастралгий. Несколько быстрее она проходила у пациентов как группы наблюдения, так и группы сравнения с пониженной кислотообразующей функцией культи желудка, чем у больных с повышенной кислотностью.

В процессе бальнеотерапии минеральной водой «Увинская» уровень базального повышенного рН пациентов достоверно снижался с $4,17 \pm 0,12$ до $3,68 \pm 0,14$ ($p < 0,05$). В то же время у больных с пониженным рН бальнеотерапия приводила к незначительному его повышению с $1,88 \pm 0,14$ до $1,96 \pm 0,17$ ($p > 0,05$). В группе сравнения полученная динамика была более выраженной: у пациентов с пониженной кислотностью рН уменьшался с $4,17 \pm 0,12$ до $2,31 \pm 0,12$, а с повышенной кислотностью рН увеличивался с $1,88 \pm 0,14$ до $2,23 \pm 0,15$ ($p < 0,001$).

Для более объективной оценки полученной положительной динамики в группе наблюдения проводилось исследование стимулированного гистамином рН до и после курсового лечения минеральной водой «Увинская». При этом, уровень стимулированного рН по отношению к базальному в группе больных с пониженной кислотностью до лечения имел тенденцию к пони-

жению. Однако, его понижение с $4,17 \pm 0,12$ до $3,92 \pm 0,09$ было недостоверным ($p > 0,05$). Аналогичная динамика была выявлена во второй группе пациентов, где пониженный базальный рН после стимуляции гистамином уменьшался с $1,88 \pm 0,14$ до $1,76 \pm 0,11$ ($p > 0,05$).

После проведенной курсовой бальнеотерапии отмечалось несколько иная динамика стимулированного рН по отношению к базальному: в группе наблюдения с пониженной кислотностью уровень его достоверно снижался с $3,68 \pm 0,14$ до $2,84 \pm 0,16$ ($p < 0,01$), в группе больных с повышенной кислотностью снижался незначительно с $1,96 \pm 0,17$ до $1,85 \pm 0,13$ ($p > 0,05$). Кроме этого, существенная положительная динамика стимулированного рН отмечалась в группе пациентов с пониженной кислотообразующей функцией культи желудка после проведенного лечения, где уровень его достоверно снижался с $3,92 \pm 0,09$ до $2,84 \pm 0,16$ ($p < 0,001$). В группе пациентов с повышенной кислотностью стимулированный рН увеличивался незначительно (с $1,76 \pm 0,11$ до $1,85 \pm 0,13$, $p > 0,05$).

У больных хроническим гастритом культи желудка, по данным гастросцинтиграфии, выявлялись различные типы моторных нарушений резецированного органа. Так, у 5 больных был выявлен «застойный» тип эвакуации. При этом время опорожнения резецированного желудка увеличивалось до $88,8 \pm 5,5$ минуты (норма = 45–60 минут). У 3 больных с хроническим гастритом культи желудка и сопутствующим демпинг-синдромом легкой степени тяжести эвакуация пробного завтрака отмечалась в ускоренном темпе, но равномерно и оценивалась как «удовлетворительно-ускоренный» тип. Время опорожнения желудка при этом сокращалось до $36,6 \pm 1,5$ минут. У 2 обследованных эвакуаторная функция резецированного желудка находилась в пределах нормативных значений и составляла $55,8 \pm 3,61$ минут. После курсовой бальнеотерапии значительного улучшения моторно-эвакуаторной функции культи желудка не отмечено ($p > 0,05$). Вместе с тем, у пациентов с «застойным» и «удовлетворительно-ускоренным» типом эвакуации наблюдалась тенденция к улучшению исследуемых временных параметров с $88,8 \pm 5,5$ до $82,3 \pm 6,2$ минут и с $36,6 \pm 1,5$ до $42,7 \pm 4,7$ минут соответственно.

Проведенные гистологические и электронно-микроскопические исследования показали глубокую перестройку структурно-функциональной организации слизистой оболочки культи желудка, характерную для хронического гастрита. При этом изменения захватывали как эпителиальный компонент слизистой, так и собственную ее пластинку с нарушением проницаемости сосудов микроциркуляторного русла и образованием клеточного инфильтрата, состоящего из различных гематогенных клеток. Важно отметить, что для большинства больных с пониженной кислотностью характерно наличие в слизистой культи хронического атрофического гастрита с поражением обкладочных и главных клеток. У пациентов с повышенной кислотностью чаще выявлялись признаки поверхностного гастрита без поражения желез. Заслуживает внимания факт появления G-клеток в фундальных железах слизистой культи желудка в обеих группах обследуемых.

Курсовая бальнеотерапия приводила к снижению плотности инфильтрата собственной пластинки слизистой, а также к положительной динамике в структурных компонентах сосудов микроциркуляторного русла в биоптатах больных как с пониженной, так и с повышенной кислотообразующей функцией культи желудка. Однако, наиболее выраженная положительная динамика отмечалась в биоптатах пациентов с высоким рН. При этом, митотический индекс достоверно снижался с $4,84 \pm 0,14\%$ до $3,43 \pm 0,11\%$ ($p < 0,001$). Митотический индекс в биоптатах слизистой культи желудка больных с высокой кислотностью достоверно не изменялся ($p > 0,05$). Бактериоскопическое выявление *Helicobacter pylori* показало наличие слабой (у больных с высоким рН) и умеренной (у больных с низким рН) обсемененности микроорганизмами, а исследование в крови содержания антител к НР свидетельствовало о сохраняющейся после оперативного вмешательства инфекции у пациентов обеих групп.

Причем, у большинства обследуемых с повышенной кислотностью наблюдалась более высокая концентрация специфических к НР иммуноглобулинов G, чем у больных с пониженной кислотообразующей функцией культи желудка. После курсового лечения минеральной водой «Увинская» колонизация НР слизистой культи желудка сохранялась.

Проведенное исследование уровня гастрина в крови больных гастритом культуры желудка показало, что у пациентов как с пониженной, так и с повышенной кислотностью имеет место достоверное понижение базального уровня гастрина в крови по сравнению со здоровыми (таблица 1).

После проведенной курсовой бальнеотерапии в обеих группах обследуемых наблюдалось достоверное его понижение по сравнению со здоровыми. Однако следует отметить, что после курсового лечения МВ «Увинская» у больных с пониженной кислотностью наблюдалось дальнейшее достоверное уменьшение гастрина в крови по отношению к исходному его уровню. У пациентов с повышенной кислотностью его понижение было незначительным.

Таблица 1.

Динамика уровня гастрина и циклических нуклеотидов у обследуемых в процессе курсовой бальнеотерапии

Обследуемые группы	Гастрин (пг/мл)		цАМФ (пмоль/л)		цГМФ (пмоль/л)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Здоровые	122,4 ± 5,3	-	12,8 ± 1,3	-	7,3 ± 0,5	-
Больные гастритом с пониженной кислотностью	81,95 ± 3,84 p<0,001	60,28 ± 3,15 p<0,001 p _i < 0,01	24,32 ± 1,19 p<0,001	20,38 ± 1,3 p _i <0,05	7,65 ± 0,8 p>0,05	5,96 ± 0,9 p _i >0,05
Больные гастритом с повышенной кислотностью	64,23 ± 3,68 p<0,001	61,51 ± 4,86 p<0,001 p _i >0,05	23,43 ± 2,8 p<0,001	21,16 ± 3,2 p _i >0,05	8,94 ± 0,92 p>0,05	6,71 ± 0,3 p _i <0,05

Примечание: p – достоверность различий по отношению к здоровым; *p_i* – достоверность различий по отношению к исходному уровню; *n* – число наблюдений.

Проведенный корреляционный анализ показал, что у больных с пониженной кислотностью до лечения наблюдается слабая положительная связь, между уровнем гастрина и рН культуры желудка ($\gamma = 0,25$). У пациентов с повышенной кислотностью до лечения на фоне низкого уровня гастрина в

крови и пониженного уровня рН также отмечается положительная корреляция ($\gamma=0,22$).

После курсового лечения минеральной водой «Увинская» у больных с пониженной кислотностью наблюдалась достоверная динамика восстановления взаимосвязи, присущей нормальному состоянию гастродуоденальной системы между гастринообразованием и продукцией соляной кислоты. При этом, повышение кислотности в базальных условиях способствовало понижению уровня гастрина ($\gamma = 0,75$). Во второй группе больных на фоне тенденции к повышению рН отмечено незначительное уменьшение уровня гастрина ($\gamma = -0,15$).

У больных хроническим гастритом как с пониженной, так и с повышенной кислотностью отмечено повышение содержания циклических нуклеотидов в крови по сравнению со здоровыми (таблица 1). При этом, было более существенное увеличение уровня цАМФ, чем цГМФ. После проведенной курсовой бальнеотерапии отмечено понижение содержания цАМФ в обеих группах больных. Однако, если у пациентов с повышенным рН уровень его понижался достоверно, то у обследуемых с пониженным рН это снижение было недостоверным. У больных с пониженной кислотностью содержание цГМФ изменялось незначительно, а у пациентов с повышенной кислотностью уровень цГМФ снижался достоверно.

Из вышеизложенного принципиальное значение имеет, на наш взгляд, достоверное понижение цАМФ больных с повышенным рН. Увеличение кислотообразующей функции культи желудка к концу бальнеотерапии у больных этой группы вызывает снижение «напряженности» секреторных факторов, в частности, гастрина. Это обстоятельство, в конечном итоге, приводит и к понижению уровня цАМФ в крови.

У пациентов хроническим гастритом культи желудка с повышенной кислотностью курсовое лечение минеральной водой приводит к недостоверному увеличению рН, снижению уровня гастрина ($p>0,05$) и достоверному уменьшению уровня цГМФ. Вероятно, данное обстоятельство в этой группе пациентов связано с меньшим противовоспалительным и незначительным ощелачивающим эффектом водолечения.

У больных хроническим гастритом культуры желудка с пониженной кислотностью в изучении механизма действия МВ «Увинская» большим подспорьем явилось определение уровня метаболитов коллагена в крови и биоптатах обследуемых (таблица 2). У пациентов до лечения в сыворотке крови отмечалось значительное увеличение содержания СГОП и ПСГОП, а коэффициент отношения СГОП/ПСГОП в сравнении со здоровыми лицами был снижен. После проведенного лечения больных отмечено достоверное снижение в крови СГОП и тенденция к снижению ПСГОП и показателя СГОП/ПСГОП.

Таблица 2.

Динамика показателей обмена коллагена в сыворотке крови и биоптатах СОЖ у больных гастритом культуры желудка в процессе лечения ($M \pm t$)

Группы обследуемых	СГОП (мкмоль/л)	ПСГОП (мкмоль/л)	СГОП/ПСГОП	ОбГОП (мг/100мг сухой ткани)
Группа наблюдения (n=10)	$42,42 \pm 2,9 *$	$35,64 \pm 2,5*$	$1,19 \pm 0,07$	$7,5 \pm 0,8$
	$31,48 \pm 3,2 **$	$28,7 \pm 3,3$	$1,1 \pm 0,06$	$12,5 \pm 1,34 **$
Здоровые (n=10)	$12,2 \pm 0,45$	$8,6 \pm 0,34$	$1,35 \pm 0,11$	$8,4 \pm 0,43$

*Примечание: в числителе — показатели до лечения, в знаменателе - после лечения; * -различие статистически достоверно по сравнению со здоровыми; ** —различие статистически достоверно по сравнению с исходным уровнем; n - число наблюдений.*

Уровень общего гидроксипролина в биоптатах слизистой оболочки культуры желудка у пациентов до лечения в сравнении со здоровыми был незначительно снижен. После проведения курсовой бальнеотерапии уровень его по сравнению с исходным достоверно увеличивался.

Изменения гормонального статуса после резекции желудка по поводу язвенной болезни достаточно широко освещены в литературе (Вахрушев Л.М., Иванов Л.А., 1998; Проничев В.В. с соавт., 1998; Abrahamovich O.O. et al., 1996). Однако, проблема изучения состояния гормонального статуса при применении минеральных вод у больных с постгастрорезекционными син-

дромами остается достаточно актуальной. В связи с этим нами была предпринята попытка оценить динамику содержания ряда гормонов у больных с резецированным желудком в процессе курсового лечения минеральной водой «Увинская». Базальный уровень исследуемых гормонов в крови пациентов был неоднозначным в зависимости от кислотообразующей функции культи желудка (таблица 3).

Так, исходный уровень кортизола у пациентов с пониженной кислотообразующей функцией культи желудка был значительно выше, чем у здоровых и достоверно превышал его уровень в группе пациентов с высокой кислотностью. У больных с повышенной кислотообразующей функцией культи желудка базальный уровень кортизола также достоверно превышал уровень здоровых и был существенно снижен по сравнению с группой пациентов с пониженной кислотностью.

На фоне увеличения кортизола отмечено незначительное увеличение содержания инсулина в обеих группах обследуемых и С-пептида в группе больных с пониженной кислотностью. Гиперкортизолемиа, очевидно, отражает эндокринно-метаболическую адаптацию организма на состоявшееся оперативное вмешательство (Шаляпина В.Г., Ракицкая В.В., 2003).

После проведенного курса лечения МВ «Увинская» выявлена отчетливая динамика изменения уровней гормонов анаболически-катаболического действия (таблица 3). При этом более существенные сдвиги были отмечены в группе больных с гастритом культи желудка с повышенной кислотностью: достоверно увеличивался уровень кортизола и наблюдалась тенденция к увеличению инсулина. Незначительное увеличение инсулина и С-пептида отмечалось и в группе больных гастритом культи желудка с пониженной кислотностью.

Заслуживают определенного внимания и результаты исследования тиреоидных гормонов, также имеющих причастность к регуляции функций органов пищеварения. Так, у обследуемых обеих групп отмечено незначительное снижение в крови уровня трийодтиронина. В то же время у больных с хроническим гастритом культи желудка с пониженной кислотностью отмечалось повышение исходного уровня тироксина по сравнению со здоро-

выми, а у пациентов с повышенной кислотностью - его понижение. В процессе бальнеотерапии минеральной водой «Увинская» было установлено, что содержание трийодтиронина в обеих группах обследуемых повышалось, несколько даже превышая уровни у здоровых в группе больных с пониженной кислотообразующей функцией. Уровень тироксина у пациентов с пониженной кислотностью также имел тенденцию к дальнейшему повышению, а в группе больных с повышенной кислотообразующей функцией культуры желудка отмечалось его дальнейшее снижение.

Таблица 3.

Динамика уровней некоторых гормонов в крови больных гастритом культуры желудка в процессе бальнеотерапии МВ «Увинская»

Гормоны	Здоровые (n=15)	Больные с низкой кислотностью (n=20)		Больные с высокой кислотностью (n=15)	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Кортизол (нмоль/л)	364,8 ± 22,3	*899,13±86,9*	752,24 ± 71,63	*573,35 ± 45,6	802,9±86,7**
Инсулин (мкед/мл)	8,83 ± 0,96	9,65±0,8	11,08 ± 1,3	10,4 ± 1,5	11,6 ± 1,4
С-пептид (пмоль/л)	300,0 ± 37,1	583,61±107,4	718,19 ± 121,9	-	-
ТТГ (мкед/л)	2,19 ± 0,27	1,89±0,21	1,84 ± 0,2	2,29 ± 0,94	1,91 ± 0,78
Т3 (нмоль/л)	1,82 ± 0,14	1,7±0,17	2,12 ± 0,53	1,56 ± 0,29	1,71 ± 0,46
Т4 (нмоль/л)	117,5 ± 15,2	128,92± 11,35	150,69 ± 12,49	115,75 ± 13,14	112,4± 9,86
СТГ (мкед/л)	1,47 ± 0,1	*0,63 ± 0,07	1,44 ± 0,34**	-	-

Примечание: * слева —различие статистически достоверно по сравнению со здоровыми; * справа -различие статистически достоверно между группами обследуемых с пониженной и повышенной кислотностью; ** —различие статистически достоверно по сравнению с исходным уровнем; n - число наблюдений.

При изучении исходных уровней секреции гормонов гипофиза выявлены разнонаправленные их изменения. В частности, у обследуемых с пониженной кислотообразующей функцией культы желудка выявлено незначительное снижение уровня ТТГ, а у больных с повышенной кислотностью отмечалось его увеличение. После курсового лечения минеральной водой «Увинская» отмечено незначительное снижение уровня ТТГ в обеих группах больных. Исходный уровень СТГ у больных гастритом культы желудка с пониженной кислотообразующей функцией был снижен. После курсовой бальнеотерапии отмечено достоверное его увеличение в данной группе пациентов.

Отмеченные сдвиги в содержании в крови кортизола, инсулина, С-пептида, СТГ, ТТГ, гормонов щитовидной железы в ходе лечения минеральной водой «Увинская», следует признать благоприятными, особенно у больных с пониженной кислотообразующей функцией культы желудка, как свидетельствующими о достижении динамического равновесия между процессами катаболизма (кортизол) и анаболизма (СТГ, инсулин и С-пептид). Следовательно, курсовой прием минеральной воды «Увинская» при хронических гастритах культы желудка с пониженной кислотностью проявляет себя как корректор метаболизма негормональной природы и позволяет активно воздействовать на процессы, происходящие в слизистой оболочке культы желудка, особенно в плане восстановления кислотообразования.

Анализ течения хронического гастрита¹ культы желудка с различной кислотообразующей функцией в отдаленные сроки после бальнеотерапии МВ «Увинская» показал более благоприятную динамику у больных с пониженной кислотностью (увеличение продолжительности ремиссии, уменьшение частоты обострений заболевания, стабилизация показателей рН и гастрина).

Таким образом, предложенный и апробированный метод лечения больных хроническим гастритом культы желудка сульфатной натриево-кальциевой МВ «Увинская» улучшает клинико-функциональные показатели пациентов с пониженной кислотностью. При этом важно подчеркнуть, что наступившие положительные структурно-функциональные сдвиги со стороны слизистой оболочки культы желудка сопровождаются достоверным

снижением митотического индекса, улучшением микроциркуляции и уменьшением воспалительно-дистрофических процессов в СОЖ. Достигнутые благоприятные изменения обеспечивают дальнейшую регрессию воспалительных проявлений в резецированном органе, что приводит к положительной динамике в эндокринной регуляции координированной деятельности культи желудка.

Итоги проведенной работы позволили рекомендовать минеральную воду «Увинская» для лечения больных хроническим гастритом культи желудка. При курсовой бальнеотерапии апробирован оптимальный питьевой режим водолечения и определены показания для его проведения. Показанием для бальнеотерапии минеральной водой «Увинская» является морфологически верифицированный гастрит культи желудка с пониженной кислотностью.

Выводы

1. У пациентов, перенесших резекцию желудка по поводу осложнений язвенной болезни, в 100% случаев выявляется хронический гастрит культи желудка: у 73% больных он протекает с пониженной кислотностью, а у 27% - с повышенной. Клиническая картина заболевания находится в определенной зависимости от возраста больных, сроков оперативного лечения, кислотообразующей функции культи желудка и инфицированности *Helicobacter pylori*.

2. Курсовая бальнеотерапия минеральной водой «Увинская» у 45,8% больных приводит к уменьшению болевого синдрома, у 40% - его исчезновению, у 82,9% - ликвидации диспепсических жалоб, у 54,6% - нормализации стула, у 34,2% - устранению болезненности живота при пальпации.

3. Минеральная вода «Увинская» оказывает положительное влияние на структурные компоненты слизистой культи желудка: нормализуется ультраструктурная организация сосудов микроциркуляторного русла, уменьшается воспалительная активность и совершенствуется дифференцировка специализированных glanduloцитов. Наиболее эффективные изменения отмечены у пациентов гастритом культи желудка с пониженной кислотностью,

что подтверждается достоверным снижением митотического индекса с $4,84 \pm 0,14\%$ до $3,43 \pm 0,11\%$.

4. Важным результатом бальнеотерапии у больных с пониженной кислотностью является повышение кислотобразования в культуре желудка. Это достигается восстановлением гастринового механизма секреции соляной кислоты и улучшением посреднической роли в обкладочных клетках циклических нуклеотидов.

5. При бальнеотерапии у больных гастритом культуры желудка с пониженной кислотностью наблюдается достоверное увеличение СТГ и тенденция к увеличению инсулина, С-пептида, Т₃, Т₄ и снижению кортизола; при повышенной кислотности отмечено достоверное увеличение кортизола при практически неизменных уровнях инсулина, ТТГ, Т₃ и Т₄.

6. Бальнеотерапия минеральной водой «Увинская» оказывает положительное влияние на обмен коллагена, проявляющееся снижением в крови свободного гидроксипролина (СГОП), пептидосвязанного гидроксипролина (ПГСОП), показателя соотношения СГОП/ПГСОП в сыворотке крови и увеличением содержания общего гидроксипролина в биоптатах слизистой оболочки культуры желудка.

Практические рекомендации

1. Перед применением минеральной воды «Увинская» у больных хроническим гастритом культуры желудка следует провести следующий минимум обследования: полный анализ крови и мочи, анализ кала на скрытую кровь, [внутрижелудочную рН-метрию](#), фиброгастроскопию (по возможности с биопсией слизистой культуры желудка и ее гистологическим исследованием), ультразвуковое исследование гепатобилиарного тракта. При выявлении клинических симптомов демпинг-синдрома или синдрома приводящей петли рекомендуется проводить гастросцинтиграфто.

2. Бальнеотерапия минеральной водой «Увинская» показана больным при морфологически верифицированном хроническом гастрите культуры с пониженной кислотностью, в фазу неполной клинической ремиссии заболе-

вания, при отсутствии язвы анастомоза и эрозий слизистой оболочки желудка (в том числе по данным анамнеза).

3. Минеральная вода «Увинская» назначается на фоне диеты № 1 по М.И. Певзнеру (идеальный вариант - диета № Р) в начальном объеме 50 мл 3 раза в день в течение 3 дней температурой 28°С с последующим увеличением дозы до 150 мл (2/3 стакана). Воду пьют медленно, небольшими глотками за 30 минут до приема пищи, 3 раза в день в течение 21 дня.

Список опубликованных работ по теме диссертации

1. Иванов Л.А. Значение продолжительности язвенной болезни и различных ее осложнений в формировании постгастрорезекционных синдромов после резекции желудка /Иванов Л.А., Лысенко В.А., Горбунов А.Ю., Гурьянова О.Ю., Стеклова Г.П., Быданов В.А. //В кн.:«40- летие МСЧ № 4» (юбилейный сборник). - Ижевск, 2000.- С 78.

2. Иванов Л.А. Оценка слизеобразующей функции желудка после оперативного лечения больных язвенной болезнью /Иванов Л.А., Горбунов А.Ю. //В кн.: «Актуальные проблемы теоретической и прикладной биохимии» (материалы конференции биохимиков Урала, Поволжья и Западной Сибири) - Ижевск, 2001.- С. 47-48.

3. Горбунов А.Ю. Применение минеральной воды «Увинская» в лечении больных с постгастрорезекционными синдромами /Горбунов А.Ю. //Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. - 2002. - № 1. - С. 126.

4. Горбунов А.Ю. Некоторые аспекты восстановительного лечения больных с постгастрорезекционными синдромами /Горбунов А.Ю., Вахрушев Я.М., Баженов Е.Л. //Агрокурорт. - 2002. - № 4. - С. 15 - 16.

5. Горбунов А.Ю. Клинико-морфологическая оценка бальнеотерапии при постгастрорезекционном гастрите /Горбунов А.Ю., Баженов Е.Л., Вахрушев Я.М. //Сибирский журнал гастроэнтерологии и гепатологии. - 2002. - № 14,15.-С.158.

6. Горбунов А.Ю. Морфологическая характеристика слизистой оболочки культи желудка до и после курсового лечения минеральной водой «Увинская» (Удмуртия) /Горбунов А.Ю., Баженов Е.Л., Вахрушев Я.М., Капустин Б.Б. //Морфологические ведомости, Москва-Минск, 2003. - № 1-2. - С. 56 — 58.

7. Вахрушев Я.М. Изучение некоторых показателей гормонального статуса и белкового обмена при использовании минеральной воды «Увинская» в лечении больных постгастрорезекционными синдромами /Вахрушев Я.М., Горбунов А.Ю., Григус Я.И. //Российский журнал гастроэнтерологии, гепа-

тологии, колопроктологии (10-летний юбилей журнала). - 2003. - № 5. — С. 24.

8. Марданов Д.Н. К оценке клинико-функционального состояния органов пищеварения у больных, оперированных по поводу язвенной болезни /Марданов Д.Н., Горбунов А.Ю., Григус Я.И., Зорина А.В., Петрова Т.А., Мандрыгина Г.В. //Труды Ижевской государственной медицинской академии (юбилейный сборник). - Ижевск, 2003. - Т. ХLI. - С. 107 -109.

9. Бабин С.Н. Радионуклидный метод исследования моторно-эвакуаторной функции желудка и кишечника /Бабин С.Н., Марданов Д.Н., Горбунов А.Ю. // Материалы III Межвузовской конференции молодых ученых и студентов. - Ижевск, 2003. - С. 97 - 99.

10. Петров Н.М. Исследования моторно-эвакуаторной функции желудка и кишечника у больных язвенной болезнью /Петров Н.М., Марданов Д.Н., Горбунов А.Ю., Бабин С.Н. //Сборник научных трудов, посвященный 50-летию Республиканской клинической больницы Министерства здравоохранения Республики Татарстан «Современные проблемы развития регионального здравоохранешм». - Казань, 2003. - С. 217.

11. Горбунов А.Ю. Динамика уровней гормонов и циклических нуклеотидов в крови при бальнеотерапии больных с постгастрорезекционными синдромами /Горбунов А.Ю., Зорина А.В., Вахрушев Я.М. // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. - 2003. - № 1. - С. 87.

12. Вахрушев Я.М. Социально-гигиеническая характеристика больных с постгастрорезекционными расстройствами /Вахрушев Я.М., Иванов Л.А., Горбунов А.Ю., Марданов Д.Н. //Социально-гигиенический мониторинг населения /Материалы 7 Республиканской научно-практической конференции. - Рязань. - 2003. - С. 78 - 80.

13. Вахрушев Я.М. Оценка метаболизма коллагена у больных гастритом культи желудка, оперированных по поводу язвенной болезни /Вахрушев Я.М., Горбунов А.Ю., Шараев П.Н. //Материалы 7 Международного Конгресса «Парентеральное и энтеральное питание». - Москва. - 2003. - С. 19.

Библиотека литературы по функциональной гастроэнтерологии:

www.gastroscan.ru/literature/