

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН

“Утверждаю”

Председатель ученого
медицинского совета

МЗРУз проф. *Н.Х. Шомирзаев*

Н.Х.Шомирзаев

“*29*” *июн* 1999г.



ПРИМЕНЕНИЕ КОБАВИТА В ЛЕЧЕНИИ НЕКОТОРЫХ
ПОСТГАСТРОРЕЗЕКЦИОННЫХ И ПОСТВАГОТОМНЫХ
СОСТОЯНИЙ

(Методические рекомендации)

Ташкент - 1999

Основное учреждение - кафедра хирургических болезней для VI и VII курсов
лечебного факультета II ТашГосМИ.

СОСТАВИТЕЛИ:

1. Аталиев А.Е. д.м.н., профессор, зав.кафедры хирургических
болезней лечебного факультета II ТашГосМИ.
2. Мавлянов А.Р. к.м.н. докторант кафедры хирургических бо-
лезней лечебного факультета II ТашГосМИ.
3. Курбанов О.М. аспирант кафедры хирургических болез-
ней лечебного факультета II ТашГосМИ.

РЕЦЕНЗЕНТЫ:

1. Калиш Ю.И. - д.м.н., профессор
2. Асраров А.А. д.м.н., профессор

Методические рекомендации предназначены для врачей хирургов, гастроэнтерологов
клиник и поликлинических отделений.

ПРИМЕНЕНИЕ КОБАВИТА В ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ НЕКОТОРЫХ
ПОСТГАСТРОРЕЗЕКЦИОННЫХ И ПОСТВАГОТОМНЫХ СОСТОЯНИЙ

А.Е.Аталиев., А.Р.Мавлянов., О.М.Курбанов

Каф.хир.бол. (зав.каф. - А.Е.Аталиев) II ТашГосМИ

Какими бы не были по своему объему и характеру оперативные вмешательства на желудке при осложненной язвенной болезни (ЯБ), наряду с несомненной пользой, они неизбежно создают новые анатомо-физиологические взаимоотношения между органами желудочно-кишечного тракта, функциональные и морфологические сдвиги в смежных органах и системах. У одной части оперированных на желудке в связи с декомпенсацией пищеварения развиваются новые болезненные состояния, у другой - операция не дает желаемого эффекта и основное заболевание рецидивирует.

Так или иначе, почти одновременно с внедрением в хирургическую практику операций на желудке (гастроэнтероанастомоз-ГЭА, резекции желудка, различные виды ваготомии с дренирующими желудок операциями) возникла новая глава хирургии - "болезнь оперированного желудка", (куда входят пострезекционные синдромы и постваготомные осложнения), подразделяемые на органические, функциональные синдромы и моторно-эвакуаторные нарушения. Как известно к органическим поражениям относятся рецидивные и пептические язвы, эрозивные гастриты культи желудка, анастомозиты и стеноз кольца анастомоза. Рецидивные и пептические язвы после различных видов резекции желудка составляют 3-7% [7,16], а после ваготомии от 2,2% до 30,4% [12,23] в среднем 10-12% [34]. Рецидив ЯБ после селективно-проксимальной ваготомии (СПВ) наблюдается в 2-3 раза чаще, чем после 2^х-сторонней поддиафрагмальной стволовой ваготомии (СТВ) с дренирующими желудок операциями (ДЖО).

По данным ряда авторов [6,25] демпинг синдром чаще встречается после резекции желудка у 0,8-88% больных, при сочетании ваготомии дренирующими желудок операциями наблюдается 10,9-27%.

Синдром приводящей петли встречается у 13% оперированных в виде хронического течения.

Постваготомная диарея - сравнительно частое и специфическое осложнение различных видов ваготомии, наблюдается у 14% оперированных.

Известно, что при этих синдромах происходит нарушение белкового, углеводного, липидного обмена и водно-солевого равновесия. Потеря белка, углеводов и электролитов приводит к истощению

больных и нарушению метаболизма. Назначение белковых препаратов, углеводов и электролитов хотя улучшают общее состояние больных, но из-за нарушенного усвоения их клетками организма полного выздоровления больных не достигается и это требует назначения препаратов - антиоксидантов, улучшающих усвоение клетками белков, незаменимых аминокислот, гормонов и лекарственных препаратов.

У большинства больных после различных видов оперативного лечения наблюдается значительная недостаточность Т-системы иммунитета и иммуноглобулинов, уменьшение количества Т- и В-лимфоцитов [5,15,17,28]. Назначение препаратов антиоксидантного действия в лечении этих больных препятствует появлению радикалов в процессе перекисного окисления липидов (ПОЛ) и оказывают иммуностимулирующее действие.

Одним из важнейших звеньев в цепи патогенетических механизмов возникновения и развития язвенного поражения желудка и двенадцатиперстной кишки является разобщения митохондриального дыхания и окислительного фосфорилирования приводящие к подавлению генерации АТФ и, тем самым, к снижению резистентности слизистой оболочки желудка (СОЖ). Исходя из этого можно полагать, что биоэнергетические нарушения лежат в основе язвенного поражения желудка и двенадцатиперстной кишки [19,26].

Все перечисленные осложнения протекают с интенсификацией процессов ПОЛ. Двухэлектронное восстановление кислорода, приводит к образованию перекиси водорода. Кислород, реагируя с перекисью водорода, образует высокоактивный гидроксильный радикал (OH^\cdot), который является главным повреждающим агентом биологических молекул. Под действием OH^\cdot разрушается процесс транспорта электронов по дыхательной цепи митохондрий, последний является основным энергетическим балансом клетки, а также разрушается редокс система эндоплазматического ретикулума, повреждение ядра клетки, с последующей ее гибелью. В результате этого образуются некротические участки в слизистой гастродуоденальной зоны с развитием деструктивного процесса - образованием эрозий и язв [29]. Повреждение защитного барьера СОЖ вызывает снижение оксигенации эпителиальных клеток с развитием ишемии. В совокупности это приводит к истончению слизистой, нарушению ее регенерации с исходом в атрофию или гиперплазию [24]. Накопление продуктов перекисления приводит к нарастанию эндогенной интоксикации. Согласно ли-

тературным данным продукты процессов ПОЛ оказывают токсическое действие на макромолекулы, биомембраны [10,29,30,31], увеличивая их проницаемость. Эти изменения усугубляют деструктивные процессы и ухудшают состояние больных. При такой интенсификации процессов ПОЛ и нарастающей эндотоксемии компенсаторные механизмы антиокислительной защиты (АОЗ) вначале повышается, но с усугублением деструктивных процессов, в результате истощения компенсаторных механизмов АОЗ происходит угнетение ее активности. Авторы работы [10] изучили в эксперименте на крысах влияние СТВ на интенсивность процессов ПОЛ и установили, что СТВ приводит к интенсификации процессов ПОЛ в микросомах СОЖ и печени. Наблюдение дистрофических изменений в печеночных клетках вплоть до их гибели с развитием фиброза, требует провести коррекцию функции печени после СТВ с ДЖО [17].

Учитывая ведущую роль гиперлипопероксидации в патогенезе ЯБ [32], нами в целях коррекции ее и повышения эффективности лечебных мероприятий был применен новый препарат "Кобавит", содержащий комплекс кобальта с глутаминовой кислотой и витамином U.

Корректирующий эффект "Кобавита" обусловлен его антиоксидантным, иммуномодулирующим и гепатопротективным действием [3]. Вещества, которые входят в состав препарата имеют ряд фармакологических особенностей. Витамин U содержит в своем составе сульфметильную группу. Отдавая сульфметильную группу, витамин U усиливает антиоксидантное действие глутатионовой системы, а место сульфметильной группы занимает свободный радикал, тем самым он нейтрализуется. Витамин U усиливает энергообмен за счет спонтанного синтеза АТФ, путем метилирования. Механизм регенераторного действия витамина U связан со способностью препарата отдавать свои метильные группы, необходимые для синтетических процессов в организме. Метилируя гистамин, витамин U превращает его в неактивную форму, а это способствует уменьшению секреции желудка и обезболивающему эффекту. Он активизирует действие гормонов, витаминов, ферментов. Путем метилирования и транссульфирования обезвреживает разные токсические продукты. В том числе витамин U обладает способностью ускорить процессы регенерации, а также уменьшает секреторную функцию желудка. Кроме того глутаминовая кислота составляет основу системы глутатиона.

При взаимодействии с белками плазмы, в частности с альбуми-

ном кобальт образует биоконплексы, замещает внутриклеточную молекулу воды. Тем самым обеспечивает транспорт белка во внутриклеточное пространство. Под действием кобальта улучшается усвоение организмом незаменимых аминокислот, Улучшается белковый обмен и анаболические процессы. Кобальт является стимулятором кроветворения, способствует усвоению организмом железа и стимулирует процессы его преобразования (образование белковых комплексов, синтез гемоглобина), нормализует эритропоэтическую активность и приводит к повышению содержания гемоглобулина, что диктует целесообразность его применение при агастральных анемиях. Соединения кобальта обладают анаболическим действием. Была установлена [1] эффективность применения данного препарата при хронических и острых гепатитах различной формы. Учитывая, что при ЯБ в патологический процесс вовлекается и печень [21], то, по-видимому, антиоксидантное и гепатопротективное свойства кобавита, улучшая специфическую функцию печени, способствует ранней ликвидации симптомов астенизации, повышению эффективности лечебных мероприятий.

Всего обследованы 20 практически здоровых лиц (КГ-I), 20 больных с неосложненной дуоденальной язвой (КГ-II) и 112 оперированных больных в возрасте от 19 до 75 лет. Мужчин было 124, женщин - 28. После операции резекции желудка было 52 больных (Б-I -- 20; Б-II - 32 больных); различных ваготомий (СПВ-13, СТВ-14) с ДЖО - 27; после ушивании перфоративной язвы - 21 и после реконструктивных операций - 12 больных. Из них пептические и рецидивные язвы выявлены у 16; демпинг-синдром - у 6; эрозивный гастрит - у 18; гастростаз - у 13; дуоденогастральный рефлюкс желчи - у 21; гастрит культи желудка - у 44 больных.

Об активности процессов ПОЛ судили по накоплению продуктов реакции окисления - малоновый диальдегид (МДА) и ацилгидроперекиси (АГП). Содержание МДА в сыворотке крови определяли по методу Андреевой Л.И. [2], в эритроцитах - Стальной И.Д. [32], а АГП - Гавриловой В.Б. и Мишкорудной М.И. [14]. Супероксиддисмутазу (СОД) определяли по Мхитаряна В.Г. [27], каталазы - по Коралюка М.А. [20]. Критерием эндогенной интоксикации (ЭИ) после различных оперативных вмешательств у больных с осложненной гастродуоденальной язвой (ГДЯ) были сорбционная способность эритроцитов (ССЭ) - определяли по методу Тогайбаева А.А. [33] и уровень

среднемолекулярных пептидов (СМП) - по методу Габриэляна Н.И. [13]. Цифровой материал обрабатывали методом вариационной статистики на персональном компьютере IBM с применением специальной программы.

Проведенные исследования показали, что неосложненная язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки характеризуется накоплением продуктов ПОЛ как в сыворотке, так и в мембранах эритроцитов, причем более выражено повышается в плазме (АГП 2,38 и МДА в 2,73 раза) и тогда как в эритроцитах это повышение составило лишь 1,16 по сравнению с КГ-I. Активация процессов ПОЛ у данной группы больных была обусловлена снижением активности каталазы (в 2,28 раз), на фоне сохранения нормативных значений СОД. Такие изменения приводили к нарушению равновесия в системе АОЭ и превалирования мембранодеструктивных процессов [8].

Осложненное течение ГДЯ еще больше усугубляло процессы деструкции. Так, у больных после операции в отдаленные сроки содержание АГП возрастало в 2,39 и 5,69 раз, МДА в плазме в 1,79 и 4,89 раз, в эритроцитах в 2,11 и 2,45 раз соответственно по отношению к группам больных с неосложненной ЯБ и практически здоровых лиц. Активность каталазы и СОД ингибировались в 1,26 и 1,09 раз по сравнению с КГ-II, в 2,87 и 1,18 раз по отношению к КГ-I. Эти изменения, по-видимому, были обусловлены наличием стресс-фактора [18] и выраженностью процессов протеолиза у данной группы больных [9]. Подтверждением последней является увеличение содержания СМП в плазме крови в 2,25 раз по сравнению с показателями КГ-II и превышение значений у практически здоровых лиц в 2,95 раза.

Следует отметить, что накопление токсичных продуктов ПОЛ в организме больных с неосложненной язвой и у больных с осложненной ГДЯ после операции в отдаленные сроки приводит к повышению проницаемости биомембран (ССЭ) на 145 и 139% соответственно. Согласно литературным данным [11] параметры ССЭ и СМП являются показателями степени эндотоксемии. Действительно, в отдаленном послеоперационном периоде у больных с осложненной ГДЯ наблюдались слабость, головокружение, быстрая утомляемость и другие симптомы, что является клиническим проявлением эндогенной интоксикации.

Важное патогенетическое значение при ЯБ имеет ослабление

защитных механизмов, в том числе одной из наиболее мощных и универсальных защитных регулирующих систем - системы глутатиона. Эта система полифункциональна, обладает выраженным антиоксидантным эффектом, детоксикационным, коферментным, радиопротекторным, мембраностабилизирующим действием, участвует в метаболических процессах. Глутатион - трипептид, образованный цистеином, глицином и глутаминовой кислотой, - главной внутриклеточной небелковой тиол, составляющей основной клеточной фонд мобильных сульфгидрильных групп [22].

Применение препарата "Кобавит" у больных с осложненной ГДЯ после операции в отдаленные сроки (по 1 таблетки 2 раза в день в течение 20 дней) привело к снижению содержания АГП и МДА в плазме, МДА в эритроцитах в 54,05%, 41,84% и 34,74% соответственно по сравнению с исходными параметрами уже к 10-12 суткам после лечения. Наряду с этим возрастала активность каталазы и СОД на 49,3 и 12,8%, снижались показатели эндотоксемии на 40,6 и 53,7%. Причем уже к концу лечения изучаемые показатели приближались к значениям здоровых лиц.

Мы, не отрицая значение специфической профилактики и лечения различных видов болезней оперированного желудка, считаем важным проведение коррекции метаболических расстройств, для достижения чего в лечебный комплекс каждого из этих осложнений рекомендуем включать препараты антиоксидантного и антигипоксического действия с целью стабилизации процессов ПОЛ - АОЗ, снижения уровня эндотоксемии и предупреждения деструктивного поражения слизистой оболочки культи желудка и двенадцатиперстной кишки.

Согласно данной методике предусматривается применение препарата кобавита, оказывающего антиоксидантное действие и усиливающего регенераторные процессы [4], а также, по показаниям использование ингибиторов протонной помпы, H₂ - блокаторов, антихеликобактерных медикаментов (метронидазол и висмутовые препараты, антибиотики).

Доза препарата определяется возрастом больных, характером течения возникших осложнений, сопутствующих заболеваний (гепатит, панкреатит, холецистит), исходной интенсивностью процессов ПОЛ, глубиной органических нарушений зоны анастомоза и культи желудка и для взрослых составляет по одной таблетке (0,01) два раза в день в течение 20 дней, при сопутствующей патологии пече-

ни дозу можно увеличить до 3 раз в день.

Представленная методика применена при лечении 62 больных с различными осложнениями в отдаленные сроки после оперативных вмешательств. Контрольную группу составили 20 практически здоровых лиц и 15 больных, которым проводили лечение без кобавита. Нормализация нарушений процессов ПОЛ и АОЗ наступила на 18-20 сутки. Сроки заживления эрозий - 12-15 суток, неосложненных пептических язв - 22 суток, уменьшение воспалительных процессов при гастритах культи и анастомозитах - 16-18 суток.

В Ы В О Д Ы:

1. Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки характеризуется активацией процессов ПОЛ, усилением ЭИ и снижением активности ферментов АОЗ, более выраженные при ее осложненном течении в отдаленном послеоперационном периоде.

2. Включение кобавита (по 1 таблетки 2 раза в день в течение 20 дней) в комплексную терапию снижает степень гиперлипเปอร์оксидации, ЭИ, повышает активность ферментов АОЗ, усиливает регенераторные процессы и как следствие, - повышает эффективность лечебных мероприятий, что дает основание рекомендовать для широкого применения.

Л И Т Е Р А Т У Р А:

1. Абидова С.С., Ишонкулова Г.Ф. Влияние анестезии фторотаном на содержание липидов и перекисей липидов в печеночной ткани. Матер. респуб. научн.практ. конфн. "Вахидовские чтения" 1998. С.275-276. Ташкент 29-30 октябрь.
2. Андреева А.И., Кожемякин Л.А., Кишкун А.А. Модификация метода определения перекисей липидов в тесте с тиобарбитуровой кислотой. //Лаб. дело. - 1989. - №1. - С.41-49.
3. Арипходжаева Ф.А., Валиев А.Г., Акбаров А.Б., Яхъяев Ч.Т. Клинико-иммунологическая характеристика больных хроническим вирусным гепатитом В, леченных кобавитом // Истеъдод. 1998. - №1.- С. 55-59.
4. Аталиев А.Е., Мавлянов А.Р., Курбанов А.М., Иноятлова Ф.Х. Патент на изобретения: "Способ коррекции нарушений процессов перекисного окисления липидов крови у больных с гастродуоденальными язвами", IHDP 9800587.1/DF. - 1998 г.
5. Аталиев А.Е. Пути улучшения результатов хирургического лечения осложненной дуоденальной язвы у лиц пожилого и старческого возраста. Дисс. на соиск. уч. ст. докт. мед. наук. 1989г.
6. Бабаханов О.А. Некоторые аспекты хирургической коррекции пилородуоденальных язвенных стенозов. Дисс. на соиск. уч. ст. к.м.н. 1995г.
7. Бачев И.И. Повторные операции по поводу рецидивных язв после хирургических вмешательств при язвенной болезни. //Хирургия. - 1990. - №2. - С.66-69.
8. Бияшева И.Р., Пустовойтов В.В., Лоранская Т.И. Исследование системы антиокислительной защиты и активности лизосомальных гидролаз в слизистый оболочке желудка при язвенной болезни. //Вопр.мед.химии. - 1991. - №3. - С.58-60.
9. Василенко В.Х., Гребенев А.Л., Шептулин А.А. Язвенная болезнь. Москва. Медицина. 1987. - 285с.
10. Влияние стволовой ваготомии на интенсивность перекисного окисления липидов в микросомах слизистой оболочки желудка и печени. /Каримов Х.Я., Лаласов Ш.Л., Худайбергенов Р.У., Карабанович А.К. //Мед. журн. Узбекистана. - 1992. - №4. - С. 59 - 60.
11. Волчегорский И.А., Цейликман В.Э., Скобелова Н.А., Лифшиц Р.И. Стрессмодулирующее действие среднемолекулярных пептидов, выделенных из крови интактных и обожженных животных. //Пат.

физиол. и эксп. тер. - 1993. - №3. - С.22-26.

12. Вахидов В.В., Хаджибаев А.М. "Постваготомные синдромы и их хирургическая коррекция". г.Ташкент. 1993.

13. Габриэлян Н.Н., Левицкий Э.Р., Шербанова О.И. и др. //Гипотеза средних молекул в практике клинической нефрологии. //Тер. архив. - 1983. - №6. - С.76-78.

14. Гаврилов В.В., Мишкорудная М.М. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови. //Лаб. дело. - 1983. - №3. - С.33-35.

15. Герич Р.П., Шевчук М.Г. Неспецифические защитные реакции и иммунологическая реактивность организма у больных язвенной болезнью. //Хирургия. - 1992. - №4. - С.100-103.

16. Гурин Н.Н., Логунов К.В. Проблемы современной хирургии язвенной болезни. //Вестн.хир. - 1997. - №3. - С.101-105.

17. Джумабаев Э.С., Айдаров И.М., Салохиддинов З.К., Джумабаев С.Э. Значения лимфатического дренажа в формировании "болезней оперированного желудка". Матер. респуб. научн.практ. конфн. "Вахидовские чтения" 1998. С.136-137. Ташкент 29-30 октябрь.

18. Дубровщик О.И. Особенности изменения перекисного окисления липидов при операционной травме у больных язвенной болезнью. Сб.научн.трудов. Гродно. 1989г. С.31-34.

19. Ишигов И.А. О роли нарушений митохондриального дыхания и окислительного фосфорилирования в патогенезе язвенного поражения и попытка их коррекции. //Патология. - 1998. - №3. - С.18-21.

20. Коралюк М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г. Определение активности каталазы. //Лаб. дело. - 1988. - вып1. - С.16-19.

21. Коломеец М.Ю. Особенности лечения язвенной болезни при сочетании ее с поражением гепатобилиарной системы, кишечника у больных пожилого возраста на этапах медицинской реабилитации. Съезд герантологов и гератров Украинской ССР. 4-6 октябрь 1988г. Днепропетровск. С.122.

22. Коломеец М.Ю., Мешисен И.Ф. Новые белковые таблетированные продукты в лечении больных язвенной болезнью и динамика показателей системы глутатиона. //Врачебное дело. - 1992. - №6. - С.41-44.

23. Кузин М.И. Первый учебный хирургический семинар с Международным участием. 1990. Москва.

24. Кузин Н.М., Егоров А.В. Результаты хирургического лечения язвенной болезни. //Хирургия. - 1994. - №5. - С.17-21.

25. Кузнецов В.А., Федоров И.Ф. Демпинг-синдром как терапевтическая и хирургическая проблема. //Хирургия. - 1993. - №5. - С.70-72.

26. Логинов А.С., Амиров Н.Ш., Арбузова В.Г. Сравнительная характеристика патогенеза язвенной болезни двенадцатиперстной кишки. Российский конгресс по патофизиологии. Патофизиология органов и систем. Типовые патологические процессы. Тез.докл. М. - 1996. - С.135.

27. Мхитарян В.Г., Бадалян Г.Е. Влияние пероксидированных и непероксидированных ненасыщенных жирных кислот на активность супероксиддисмутазы. //Журн.экспер. и клин. медицины. - 1978. - №6. - С. 7-12.

28. Островский А.Б: Особенности иммунных процессов при язвенной болезни //Врачеб. дело. - 1983. - N 11. - С.58-61.

29. Пасечников В.Д., Погромов А.П., Лашкевич А.В. Роль свободных радикалов в патогенезе язвенной болезни. //Мед. рефер. журн. разд. 17. Гастроэнтерология. - 1991.- №11. - С. 3 - 7.

30. Перекисное окисление липидов в крови и тканях у больных язвенной болезнью. /Морозов В.П., Перелыгин В.Г., Савранский В.М., Шабуневич Л.В. //Клин. медицина. - 1992. - №2. - С.75 - 77.

31. Поташов Л.В., Савранский В.М., Морозов В.П. Кровоток и свободно-радикальное окисление липидов в слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки при осложненном течении дуоденальной язвы. //Хирургия. - 1996. - №5. - С. 40 - 42.

32. Стальная М.И., Горишвилли Г.И. Современные методы биохимии 1975

33. Тогайбаев А.А., Куркузкин А.В. Способ диагностики эндогенной интоксикации. //Лаб. дело. - 1988. - №9. - С.22-24.

34. Трофимов В.М., Нечай А.И., Ситенко В.М. Оценка эффективности ваготомии при неосложненной язвенной болезни двенадцатиперстной кишки на основании результатов ее через 10 лет после операции. //Вестн.хирургии. - 1990. - №9. - С.25-30.