

На правах рукописи

КУЗИНА АЛЕКСАНДР ВАЛЕНТИНОВИЧ

ПЕРФТОРУГЛЕРОДНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ
В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ
РЕЗИСТЕНТНЫХ ФОРМ
ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНЫХ ЯЗВ

Клинико-экспериментальное исследование

14.00.27. - хирургия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

МОСКВА-2004

Работа выполнена в Московском государственном
медико-стоматологическом университете
(ректор - академик РАМН, профессор Н.Д. Юшук)

Научный руководитель: Член-корреспондент РАМН,
заслуженный деятель науки РФ,
доктор медицинских наук,
профессор
Эммануил Викентьевич Луцевич

Официальные оппоненты: Доктор медицинских наук,
профессор
Игорь Николаевич Белов
Доктор медицинских наук,
профессор
Вадим Игоревич Ревякин

Ведущее учреждение: Московская медицинская академия
им. И.М. Сеченова

Защита состоится " ____ " _____ 2004 года в __ часов на заседании
диссертационного Совета Д.208.041.02 при Московском
государственном медико-стоматологическом университете по адресу:
127473, Москва, ул. Делегатская д. 20/1

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Московского
государственного медико-стоматологического университета (125206,
Москва, ул. Вучетича, д. 10 А)

Автореферат разослан " ____ " _____ 2004г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор медицинских наук,
профессор

Бексолтан Махарбекович Уртаев

Актуальность исследования. Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки относится к числу наиболее распространенных заболеваний желудочно-кишечного тракта и остается актуальной проблемой современной хирургии в связи с опасностью возникновения многочисленных тяжелых осложнений (А.Л. Гребенев, 1995; Ю.М. Панцырев, 1998; Б.С. БрискинД999; Э.В. Луцевич, И.Н. Белов, 2002).

В России язвенная болезнь составляет значительную долю в общей структуре заболеваемости населения, обращаемости, госпитализации и временной нетрудоспособности, что обуславливает высокую ее медико-социальную значимость (В.С. Савельев и соавт., 1998; Н.М.Кузин и соавт., 2000; А.И.Станулис, 2002).

Только в Российской Федерации и странах СНГ на 100 000 населения приходится 500-600 человек, страдающих язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки (Н.М.Кузин и соавт., 1994; В.С. Савельев и соавт., 1997; П.Я.Григорьев и соавт., 2000; Ю.М.Панцырsv, 2002). Ежегодно по поводу язвенной болезни на диспансерном учете находится около 1 миллиона человек. Из них 15-30% нуждаются в хирургическом лечении. Экономический ущерб от язвенной болезни и ее осложнений сопоставим с финансовыми потерями от заболеваний сердечно-сосудистой системы (Ю.М.Панцырев, 2000; В.И. Ревякин, 2001; A. Blum, 1997).

В связи с появлением новых поколений ингибиторов желудочной секреции, в том числе блокаторов протонной помпы, появилась надежда на успешное решение множества вопросов, связанных с профилактикой и лечением язвенной болезни, однако число больных нуждающихся в оперативном лечении по-прежнему не уменьшается. Увеличивается число больных с резистентными формами язвенной болезни (В.И. Самохвалов, 1992; В.А.Голдин, 1994; П.Я.Григорьев с соавт., 1995; В.Т. Ивашкин, Т.Л.Лапина, 2000; Ю.М.Панцырев, 2002; Э.В.Луцевич, 2003), относительно высокими остаются показатели частоты осложнений, инвалидизации и летальности (В.С.Савельев, 1999; Э.В.Луцевич 2003; S.M. Grant e.a., C. Lauritsen e.a., 2000).

В 80-х годах прошлого столетия новым направлением в лечении язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, явилось местное воздействие лекарственных препаратов на язвенный дефект с использованием эндоскопической техники.



применяться местно нейрорепаративы, ингибиторы протеиназ, антиоксиданты и др. (В.Л. Пенин, 1992; Ю.М.Панцырев, 1995; И.Н. Белов, 1995; В.М. Мешков, 1995; Б.С. Брискин,1997; Э.В. Луцевич, 1995, 2003; В.И. Ревякин,1999). Тем не менее, несмотря на активное появление новых противоязвенных препаратов, результаты лечения больных с язвенной болезнью остаются неудовлетворительными (П.Я. Григорьев, Э.П. Яковенко, 2001 В.Т. Ивашкин, 2002; А.И Станулис, Т.И.Гришина, 2003; И.В. Маев, 2003).

Большое значение в этиологии и патогенезе язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки придается нарушению микроциркуляции в стенке органа и, как следствие, развитие локальной гипоксии, нарушение трофики и возникновение некроза (И.М. Алиев, А.Л. Верткий, 2000). Известно, что в условиях гипоксии ткани поглощают большее количество кислорода из крови, чем в нормальном состоянии (Й.Гроте, 1996). Тем самым усиление оксигенации слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки является важнейшим фактором в процессе репарации тканей (Ю.С.Винник, 1998; Г.Д.Далгатова,2001). От степени снабжения тканей кислородом и его парциального напряжения зависят митотические процессы, развитие капилляров, активность фагоцитов. Макрофаги усиливают пролиферацию эндотелиальных клеток и ревазуляризацию грануляционной ткани. Межэпителиальные лимфоциты стимулируют регенерацию, а блокада макрофагально-моноцитарной системы увеличивает выраженность повреждения слизистой оболочки (Л.В. Поташев, В.М. Савранский, В.П. Морозов, 1996). В работах, посвященных микроциркуляции у больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки отмечается, что расстройства микроциркуляции носят продолжительный характер и проявляются периваскулярным отеком, наличием сладж-феномена, артериолярной констрикцией и микротромбозами. По данным электронно-микроскопических исследований, при гипоксии тканей (нарушении региональной микроциркуляции), происходит нарушение структуры стенок кровеносных сосудов, развитие стаза в капиллярах, разрушение покровного эпителия, деструкция фундальных желез, уменьшение размеров и деформация клеток и как следствие нарушение метаболизма в слизистой оболочке желудка и двенадцатиперстной кишки (Л.И.Лекарева, 1994; Т.А.Fiodorova, 2000). Таким образом,

своевременное восстановление микроциркуляции в зоне патологического процесса является одним из ключевых факторов в лечении язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки.

В 1982г. в институте биофизики АН СССР был создан плазмозаменитель с газотранспортной функцией - перфторан, состоящий из смеси перфторметилциклогексилпиперидина и перфтодекалина, эмульгированной проксанолом-268. С 1996 г. Министерством Здравоохранения России перфторан был разрешен к промышленному выпуску и клиническому применению (Регистрационное удостоверение Р № 001962/01-2002 от 24.12.2002; Лицензия № 64/996/2000). Изначально наиболее широкие исследования были развернуты в направлении поиска оптимального состава плазмозаменителя с газотранспортной функцией, однако в дальнейшем было выявлено, что эмульсии перфторуглеродных соединений являются полифункциональными, что обусловлено их способностью растворять большие количества газов и высвобождать их при снижении концигтрации в окружающей среде (крови, тканях и т. п.) вне зависимости от прочих условий (в отличие от гемоглобина), что и «обрекло» их на применение практически во всех областях медицины.

Имеются немногочисленные данные о том, что при орошении перфтораном гастродуоденальных язв (на фоне инфильтрации слизистой в зоне язвы преднизолон-антибиотиковой смесью) отмечено значительное ускорение заживления язв и стихания периульцерозных воспалительных явлений (В.И. Хрупкий и соавт. 1997), однако это направление не получило продолжения, что и заставило нас изучить влияние перфторана при лечении больных с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, особенно с резистентными ее формами.

Цель исследования - Повышение эффективности лечения больных с резистентными формами язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки.

Задачи исследования.

1. Изучить влияние, оценить эффективность использования и разработать наиболее рациональные варианты местного

применения перфторана при введении его в подслизистый слой периульцерозной зоны в условиях экспериментальной язвы.

2. Разработать алгоритм комплексного лечения больных с резистентными формами язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки с местным эндоскопическим применением перфторана.
3. Дать оценку эффективности применения перфторана при его подслизистом периульцерозном введении в сочетании с традиционной противоязвенной терапией у больных с резистентными формами гастродуоденальных язв.
4. Внедрить разработанную методику лечения больных с резистентными формами язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки в клиническую практику.

Научная новизна. Впервые разработана и обоснована методика комплексного лечения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки с использованием эмульгированных перфторуглеродных соединений - перфторана - местно, в область язвы.

На основании проведенных исследований показана высокая эффективность местного применения перфторана в лечении экспериментальных язв.

Установлено, что эндоскопическое применение перфторана в сочетании с традиционной противоязвенной терапией, по разработанной методике, вследствие нормализации микроциркуляторного русла и репаративной функции слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки в зоне патологического очага, способствует сокращению сроков заживления гастродуоденальных язв, а так же снижению числа рецидивов и осложнений. Показано, что применение методики подслизистого периульцерозного введения перфторана обладает высокой эффективностью в лечении резистентных форм язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки.

Практическая значимость. В результате проведенного экспериментального исследования доказана высокая эффективность применения перфторана при подслизистом его введении в периульцерозную зону.

Разработана новая методика лечения больных с резистентными формами течения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки с применением перфторуглеродных соединений.

Внедрение методики в клиническую практику позволило успешно лечить больных с резистентными формами заболевания: сократить сроки заживления язв желудка и двенадцатиперстной кишки, сократить число рецидивов заболевания и его осложнений. Предлагаемая методика комплексного лечения проста в практическом применении, доступна широкому кругу врачей.

Внедрение результатов исследования в практику.

Разработанный алгоритм комплексного лечения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки с применением перфторуглеродных соединений с использованием эндоскопической техники, используется в клинической практике хирургических и терапевтических отделений ЦКБ им. Семашко МПС РФ, медико-санитарной части №33 г. Москвы, ЦКБ г. Мытищи, являющимися клиническими базами кафедры факультетской хирургии №1 Московского Государственного медико-стоматологического университета. Результаты исследования используются в процессе преподавания хирургических болезней на кафедре факультетской хирургии №1 студентам 3, 4, 5, 6 курсов, интернам и ординаторам университета.

Апробация работы. Основные положения работы доложены и обсуждены на научно-практической конференции «Новые технологии в клинической медицине» (Москва, 2000); научно-практической конференции «Неотложная помощь в клинических условиях» (Москва, 2001); XII международной конференции по проблеме «Перфторуглеродные соединения в медицине и биологии» (Пушино, 2002); научно-практической конференции «Неотложная помощь в клинической практике» (Мытищи, 2003).

В завершеном виде материалы диссертации доложены и обсуждены на совместной научной конференции хирургических кафедр Московского государственного медико-стоматологического университета (Москва, 2003).

Публикации по теме диссертации. По материалам диссертации опубликовано 7 научных работ, получено 1 авторское свидетельство на патент Российской Федерации.

Структура и объем работы. Диссертация изложена на 138 страницах машинописного текста, состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, указателя литературы, состоящего из 144 работ отечественных и 95 работ зарубежных авторов, иллюстрирована 29 таблицами и 27 рисунками.

СОДЕРЖАЩЕЕ РАБОТЫ

Обнаружение уникальных свойств перфторуглеродов повлекло за собой открытие новых возможностей для оказания медицинской помощи, как при критических состояниях, так и при состояниях, не требующих интенсивной терапии. Использование их противоишемических и мембранопротекторных свойств позволяет предотвращать табель клеток различных органов, определенное время находившихся в условиях неадекватного кровообращения или полного его отсутствия. Благодаря газотранспортной функции препараты этой группы:

- повышают кислородный транспорт крови;
- обеспечивают собственную потребность эритроцитов в кислороде, вследствие чего повышается пластичность эритроцитов и улучшается кровоток и периферическая микроциркуляция;
- ликвидируют гипоксию и ишемию в тканях различных органов — как в целостном организме, так и в изолированных органах;
- выступают в качестве мембранопротекторов, блокаторов медленных кальциевых каналов;
- увеличивают резистентность эритроцитов к осмотическому гемолизу.

В работе доктора медицинских наук Г.Д. Далгатова «Проблема тканевой оксигенации в лечении гнойных ран» автор предлагает новую методику тканевой оксигенации, основанную на активном участии в процессе репарации перфторофагов, образующихся в результате сочетанного воздействия на раневую поверхность перфторуглеродной эмульсии и ультразвуковой кавитации. Предлагаемая методика базируется на общепринятых факторах

(уничтожение микробов в ране; очищение раны от некротизированных тканей и инородных тел; устранение локальной тканевой гипоксии за счет улучшения тканевой оксигенации зоны раневого процесса), необходимых для ускорения регенерации гнойной раны. Было установлено, что глубокая инвазия частиц перфторана сопровождается образованием перфторофагов в зоне раневого процесса, приводящих к возникновению перфторофагальных гранул в области своего скопления, тем самым, способствуя пролонгированию тканевой оксигенации, что в итоге находило отражение в стимуляции регионарной микроциркуляции и процессов репаративной регенерации.

Для определения доступности инъекционного подслизистого введения перфторана в здоровые ткани, с целью выявления возможного возникновения патологических процессов в зоне введения препарата, а так же выявления характера воздействия перфторана на язвенный дефект, были проведены серии экспериментальных исследований.

Эксперименты проводились на 80 крысах-самцах линии Вистар массой тела 250-300г. в условиях общего обезболивания в соответствии с приказом МЗ СССР №755 от 12.08.77г. (Правила проведения работ с использованием экспериментальных животных) и Европейской конвенцией по защите экспериментальных животных, принятой в 1986 г.

Все животные были разделены на три группы: первую и вторую основные и контрольную. Первую основную группу составили 20 крыс-самцов, которым выполнялась серия опытов с инъектированием перфторана в слизистую ротовой полости для определения его местного воздействия на здоровые ткани. Во вторую основную группу вошли 30 крыс-самцов, у которых моделировалась язва слизистой оболочки и подслизистого слоя полости рта и производилось ее обкалывание перфтораном с лечебной целью. Контрольную группу составили животные с экспериментальной язвой такой же локализации и обкалыванием ее раствором даларгина.

Всем крысам первой основной группы, в условиях общего обезболивания выполнялась инъекция эмульсии перфторана в количестве 0,5 мл в подслизистый слой внутренней поверхности щеки. Визуальная оценка области инъекции, а так же взятие мазков-отпечатков этой зоны производились через 24, 48 и 72 часа после

введения препарата. Во второй основной группе животным моделировалась экспериментальная язва однократным введением в слизистую щеки раствора индометацина в дозе бмг/100г массы тела в 0,5мл 0,9% раствора хлорида натрия. Через 48 часов выполнялась визуальная оценка и инструментальная пальпация язвенного дефекта, а так же биопсия краев язвы для морфологического исследования. Затем производилась подслизистая периульцерозная инъекция 1,0 мл перфторана в двух точках (по 0,5 мл на точку) на расстоянии не более 0,5см от краев язвы. Адекватность введения оценивали по возникновению белесого инфильтрата в месте инъекции. Спустя 1, 5 и 10 суток после инъекции выполнялась биопсия зоны изъязвления с последующим фиксированием биоптатов в растворе формалина для последующего патоморфологического исследования. Повторная инъекция перфторана в зону экспериментальной язвы выполнялась через день после первичного введения.

В контрольной группе животным моделировалась экспериментальная язва так же, как и животным второй основной группы. Ежедневно им выполнялось подслизистое введение 1,0 мл раствора даларгина в зону язвенного дефекта в двух точках (по 0,5 мл на точку) на расстоянии не более 0,5см от краев язвы с предварительной визуальной оценкой состояния патологического очага. Биопсия для морфологического исследования, так же как и животным второй основной группы, производилась на 1, 5 и 10 сутки после начала местного лечения. Животным второй основной и контрольной групп при необходимости выполнялась предварительная механическая обработка дна язвенного дефекта с целью удаления некротических масс и фибрина, для чего использовались биопсийные щипцы и цитологическая щетка.

У всех животных первой основной группы, подслизистое введение перфторана не вызвало некротических изменений слизистой оболочки и близлежащих окружающих тканей.

При анализе результатов исследования экспериментальных язв у животных второй основной и контрольной групп в 91,6% случаев отмечено формирование язвенного дефекта округлой формы с неровными краями, глубиной до 0,2см и диаметром до 0,9см. В 8,4% случаев развивались язвы неправильной формы с теми же параметрами. Во всех случаях отмечалось наличие некротических масс и (или) налета фибрина.

Всем животным второй основной и контрольной групп было выполнено морфологическое исследование биоптатов из краев экспериментальной язвы. У экспериментальных животных второй основной группы ($n=30$), которым производились инъекции перфторана, толщина слизистой оболочки до лечения составляла $0,07\pm 0,01$ мм, на 1 сутки после начала лечения $0,08\pm 0,01$ мм, на 5 сутки - $0,11\pm 0,02$ мм, на 10 сутки - $0,18\pm 0,02$ мм. Количество нейтрофилов составляло до лечения $25,2\pm 1,4\%$, на первые сутки от начала лечения - $22,5\pm 1,4\%$, на пятые сутки - $19,2\pm 1,5\%$, а на 10 сутки - $14,3\pm 1,4\%$. Количество лимфоцитов снижалось (к первым суткам до $17,2\pm 1,22\%$, к пятым и десятым суткам до $14,5\pm 1,34\%$ и $10,2\pm 1,40\%$ соответственно, при начальных значениях $19,9\pm 1,21\%$), эозинофилов (с $0,90\pm 0,29\%$ до лечения до $0,73\pm 0,29\%$; $0,40\pm 0,1\%$ и $0,19\pm 0,09\%$ на 1, 5 и 10 сутки соответственно), плазмоцитов (с начальных значений 2728 ± 354 до 2464 ± 318 на первые сутки, 1718 ± 315 на 5 сутки и 1434 ± 273 на 10 сутки). Отмечено появление фиброцитов уже на первые сутки после начала лечения с $0,3\pm 0,1\%$ до $0,7\pm 0,1\%$ и $1,4\pm 0,2\%$ на 5 и 10 день соответственно. Количество некротических масс и фибрина постепенно снижалось и на 10 сутки от начала лечения перфтораном некротические массы и фибрин в язве отсутствовали. Особо следует отметить значительное увеличение (с $7,4\pm 1,1\%$ до лечения) в зоне язвы количества активно фагоцитирующих макрофагов, за счет появления т.н. перфторофагов, содержащих частички перфторана (А.М. Голубев, 1983, 1993; Г.Д. Далгатов, 2001), достигавших пика своей концентрации на 4-5 сутки ($29,7\pm 2,2\%$) и обнаруживавшихся на протяжении всего периода заживления язвенного дефекта ($17,7\pm 1,8\%$ на 10 сутки).

Динамика показателей цитограммы у животных контрольной группы была иной, чем во второй основной группе. Так, толщина слизистой оболочки до лечения составляла $0,07\pm 0,01$ мм, на 1 сутки после начала лечения $0,07\pm 0,01$ мм, на 5 сутки - $0,09\pm 0,01$ мм, на 10 сутки - $0,12\pm 0,01$ мм. Количество нейтрофилов снижалось не столь быстро, и к десятым суткам от начала лечения составляло $18,5\pm 1,4\%$ при начальных показателях $25,2\pm 1,4\%$ (1 сутки - $23,8\pm 1,3\%$; 5 сутки - $21,3\pm 1,3\%$). Количество лимфоцитов снизилось с $19,9\pm 1,21\%$ до $19,0\pm 1,21$ на первые сутки, до $17,7\pm 1,29\%$ на пятые сутки и до $15,3\pm 1,34\%$ на 10 сутки. Эозинофилы составляли изначально $0,90\pm 0,29\%$, на первые сутки - $0,72\pm 0,27\%$; на пятые сутки -

0,65±0,22% и 0,49±0,18% на 10 сутки. Содержание некротических масс и фибрина снижалось постепенно и к 10 дню от начала лечения еще обнаруживалось в дне язвенного дефекта. Фиброциты появлялись лишь к пятым суткам (0,2±0,1%) и на десятые сутки составляли 0,7±0,2%. Относительное количество макрофагов увеличивалось незначительно, и с изначальных 7,4±1,1% на первые сутки составило 8,2±1,3%, на пятые сутки-11,9±1,9 и на десятые сутки -12,8±2,0%. Общее количество плазмочитов так же изменилось незначительно: первые сутки - 2594±306; пятые сутки - 2423±312; десятые сутки - 2172±254.

Планиметрическое исследование было выполнено всем животным второй основной и контрольной групп. Результаты представлены в таблице 1. Как видно, в первые сутки на фоне различных вариантов проводимой терапии у всех животных второй основной и контрольной групп площадь язвенного дефекта сокращалась в среднем на 2,5±2,1% и 1,3±1,1% соответственно.

Таблица 1.

Динамика сокращения площади экспериментальной язвы у животных второй основной и контрольной групп.

Показатель	Сроки исследования			
	До лечения	После лечения		
		1 сутки	5 сутки	10 сутки
Площадь язвы (%)	2 основная группа (n=20)			
	100	97,5±2,1	54,2±3,0	13±2,2
	Контрольная группа (n=30)			
	100	98,7±1,1	72,8±3,4	41,5±3,1

Однако в последующем разница в показателях становится более очевидной. У животных второй основной группы сокращение площади язвы составило на пятые сутки - 45,8±3,0%, на десятые сутки - 87±2,2%, в то время как в контрольной группе этот параметр составлял 27,2±3,4% и 58,5±3,1% соответственно.

Подводя итог экспериментального раздела работы и изучения данных литературы, можно сделать вывод, что, обладая химической индифферентностью к биологическим тканям, перфторан, в силу физико-химических свойств, обеспечивает нормализацию

кровообращения патологического очага за счет улучшения оксигенации, а так же способности устранять адгезию эритроцитов с эндотелием в микроциркуляторном русле и блокировать регионарную вазоконстрикцию. При инъекционном подслизистом введении в здоровые ткани перфторан не вызывает деструктивных изменений в зоне инъекции. При подслизистых инъекциях перфторана в периульцерозную область экспериментальной язвы, в зоне патологического очага отмечается появление макрофагов-перфторофагов, что связано с поглощением частиц перфторана макрофагами и усилением их фагоцитирующей функции. Все это приводит к стимуляции репаративной способности патологически измененной СЛИЗИСТОЙ оболочки и выражается в сокращении сроков эпителизации язвенного дефекта.

Клинический раздел диссертации основан на анализе результатов обследования и лечения 184 больных с резистентными формами язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки в Центральной клинической больнице им. И.А.Семашко МПС РФ и медико-санитарной части №33 г.Москвы, являющимися базами кафедры факультетской хирургии №1 Московского Государственного медико-стоматологического университета.

При выборе методики лечения нами был использован принцип пролонгирования тканевой оксигенации, разработанный и впервые апробированной в нашей клинике доктором медицинских наук Г.Д. Далгатовым (2001). Методика основана на введении в ткани зоны патологического процесса эмульгированных перфторуглеродных соединений посредством ультразвуковой кавитации. Однако, в случае использования перфторана при лечении язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, представляется весьма проблематичным использование ультразвука в сочетании с эндоскопической доставкой перфторана на изъязвленную область, как для врача, так и для пациента, вследствие сложности проведения манипуляций и их продолжительностью. Учитывая воздействие перфторуглеродов, и в частности перфторана, на ткани при местном глубоком его введении как под воздействием ультразвуковой кавитации у больных (Г.Д. Далгатов, 2001), так и данные, полученные в экспериментальных исследованиях, нами разработана и внедрена в клиническую практику методика местного введения перфторана в подслизистый слой периульцерозной зоны без использования ультразвуковой

кавитации. Разработанная методика направлена на улучшение регионарной микроциркуляции и усиление репаративной функции слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки вследствие улучшения оксигенации зоны язвенного дефекта.

Все больные были разделены на две группы: основную и контрольную, получавших стандартную консервативную противоязвенную терапию по одной из традиционных схем лечения, включающую антигеликобактерные препараты (фамотидин 40 мг (париет 20мг) 2 раза в день + кларитромицин 250 мг 2 раза в день + амоксициллин 500 мг 4 раза в день или 1000 мг 2 раза в день в течение 7 дней).

В основную группу вошли 97 больных с язвами желудка и двенадцатиперстной кишки, которым на фоне стандартной консервативной терапии проводилось эндоскопическое лечение с использованием перфторана по разработанной методике. После визуальной оценки состояния язвы выполнялась прецизионная санация язвенного дефекта с целью удаления как девитализированных морфологических структур, так и структур, претерпевших патологическую перестройку с избыточным формированием рубцовой и грануляционной ткани, что является важным фактором, способствующим эффективности медикаментозного воздействия перфторана на патологический очаг, каким является доброкачественное изъязвление желудка или двенадцатиперстной кишки. Затем через инструментальный канал эндоскопа проводился инъектор, по которому в двух-трех точках периульцерозной зоны на расстоянии не более 1,0см от краев язвы, в подслизистый слой, вводился перфторан в объеме 1,0 - 2мл на каждую точку (в зависимости от размера язвенного дефекта). Контролем качества инъекции служило образование в области инъекции белесого инфильтрата. После этого, через эндоскопический катетер, выполнялось медленное (в течение 1,5-2 мин) орошение язвенного дефекта 5-6мл эмульсии перфторана. Эндоскопические инъекции перфторана больным основной группы проводились через день, на протяжении всего курса лечения и прекращались при эндоскопической картине полного заживления язвенного дефекта. Использовалась стандартная форма выпуска эмульсии перфторана во флаконе по 100 мл, предварительно разделенного на 10 доз по 10 мл каждая.

Контрольную группу составили 87 больных с язвами желудка и двенадцатиперстной кишки, которые получали противоязвенное лечение с использованием раствора даларгина по методике, предложенной В.М. Мешковым (1995). На фоне стандартной консервативной противоязвенной терапии ежедневно выполнялась эзофагогастродуоденоскопия, при которой через биопсийный канал эндоскопа с помощью эндоскопического инъектора осуществлялась инъекция даларгина в дозе 3 мг (предварительно растворенного в 5 мл 0,9% раствора хлорида натрия) в область язвенного субстрата.

По клиническому течению заболевания, полу, возрасту, локализации язвенного дефекта, наличию сопутствующей патологии основная и контрольная группа существенно не отличались и были сопоставимы.

У 65 (35,3%) больных язва локализовалась в желудке (34 больных - основной группы и 31 - контрольной), у 119 (64,7%) больных в двенадцатиперстной кишке (63 - основной и 56 - контрольной). При этом в основной группе с язвой желудка мужчин было 21 (11,4%), женщин - 13 (7%), с дуоденальным расположением язвенного дефекта мужчин 40 - (21,7%), женщин 23 - (12,5%). В контрольной группе с язвенной болезнью желудка мужчин было 18 (9,8%), женщин - 13 (7%), с дуоденальными язвами мужчин - 35 (19%), женщин - 21 (11,4%).

Из 34 (35%) больных основной группы размер язвенного дефекта, при его локализации в желудке, у 18 (18,6%) больных составлял 5-10мм в диаметре, у 7 (7,2%) - 11-15мм, у 5 (5,1%) - 16-20мм и у 4 (4,1%) больных >20мм. При дуоденальном расположении язвы, ее размер у 27 (27,8%) больных составлял 5-10мм в диаметре, у 21 (21,6%) - 11-15мм, у 11 (11,3%) - 16-20мм и у 4 (4,1%) больных >20мм. В контрольной группе, у больных с расположением язвенного дефекта в желудке, размер язвы составил у 16 (18,4%) больных 5-10мм в диаметре, у 7 (8%) - 11-15мм, у 5 (5,7%) - 16-20мм и у 3 (3,4%) больных >20мм. При дуоденальной локализации размер язвы у 25 (28,7%) больных составлял 5-10мм в диаметре, у 13 (15%) - 11-15мм, у 14 (16,1%) - 16-20мм и у 4 (4,6%) больных >20мм.

Сопутствующие заболевания пищеварительной системы диагностированы у 100% больных основной и контрольной групп. Сопутствующая патология других органов и систем была выявлена у 77 (79,4%) больных основной и 72 (82,8%) больных контрольной

групп. При исследовании язвенного анамнеза выявлено, что у 13,4% больных в основной и 12,6 % в контрольной группах имел место язвенный анамнез продолжительностью до 3-х лет, наибольшее количество больных (80,4% основной группы и 82,7% контрольной) страдало язвенной болезнью от 3 до 15 лет и у 6,2% больных основной и 4,7% контрольной групп язвенный анамнез составил более 15 лет. У всех больных основной и контрольной групп в анамнезе отмечались до 3-5 раз в год обострения заболевания. Средняя длительность ремиссий составила $3,7 \pm 1,1$ и $3,8 \pm 1,1$ месяцев соответственно. У 28,3% больных основной и 29,9% больных контрольной групп в анамнезе имели место такие осложнения заболевания как кровотечение из язвы (9,3% и 10,3% соответственно), прободение язвы (2,7% и 2,1% соответственно), пилоростеноз (10,3% и 11,4% соответственно). 7 (7,2%) больным основной группы и 6 (6,9%) контрольной страдавшим пилоростенозом, в нашей клинике были выполнены оперативные вмешательства - пилоропластика с ваготомией. Проводившееся лечение по разработанной методике у этих больных являлось предоперационной подготовкой.

Все больные подвергались полному комплексному обследованию, включающему клинические методы исследования (изучение жалоб, анамнеза, физикальное исследование), лабораторные (общий клинический анализ крови, группа крови, резус-фактор, сахар крови, биохимическое исследование крови, мочи) и дополнительные методы исследования (УЗИ органов брюшной полости, ЭКГ, лазерная доплеровская флоуметрия).

Всем больным основной и контрольной групп выполнялась эзофагогастродуоденоскопия с последующим забором биопсийного материала для морфологического исследования при первичном осмотре, на седьмые и четырнадцатые сутки, а при локализации язвы в желудке и к моменту выписки больного из стационара. Исследование проводилось в эндоскопическом кабинете с использованием фиброгастродуоденоскопов фирм "Olympus" (Япония) типов GIF-XQ-10, GIF-PQ-20, и Pentax (Япония). Вся эндоскопическая аппаратура и эндоскопический инструментарий обрабатывались в соответствии с методическими рекомендациями МЗ РФ по дезинфекции, предстерилизационной очистке и стерилизации медицинских инструментов к гибким эндоскопам от 9 февраля 1988г. N 28-6/3; методическими рекомендациями МЗ РФ по

очистке, дезинфекции и стерилизации эндоскопов от 17 июля 1990г. N 15-6/33 и постановления МЗ РФ № 30 о введении в действие санитарно-эпидемиологических правил «профилактика инфекционных заболеваний при эндоскопических манипуляциях» от 3 апреля 2003г.

Эзофагогастродуоденоскопия выполнялась утром натощак в положении больного на левом боку без предварительной премедикации, что давало возможность оценить функциональные нарушения в желудке и двенадцатиперстной кишке. Задняя стенка глотки орошалась 10% раствором лидокаина. Для диагностического исследования использовалась стандартная методика, при которой осматривались пищевод, полость желудка и двенадцатиперстная кишка с визуальной оценкой состояния органов по критериям, описанным Савельевым В.С., Буяновым В.М., Лукомским Г.И. (1985). Для морфологического исследования биопсийными щипцами забирали 4 фрагмента слизистой оболочки из краев язвы на расстоянии не более 1см от края язвенного дефекта. Биоптаты слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки фиксировали в 70% спирте, срезы толщиной 4-5 мкм окрашивали гематоксилин-эозином пикрофусцином по Ван-Гизону. Дополнительно выполнялась биопсия 4-х фрагментов слизистой оболочки антрального отдела желудка для определения степени обсемененности *Helicobacter Pylori*. С помощью цитологического исследования судили о степени клеточной инфильтрации в зоне язвенного дефекта, осуществляли подсчет количества лимфоцитов, макрофагов и эозинофилов, оценивали степень дисплазии или метаплазии.

Для диагностики НР использовался бактериологический и морфологический метод диагностики, считающийся в настоящее время «золотым стандартом». Для получения более быстрого ответа на наличие инфекции НР дополнительно использовался цитологический метод исследования в мазках отпечатках. Оценка степени обсемененности в обеих методиках была аналогична: выделяли 3 степени по методу Л.И. Аруина: слабую - до 20 микробных тел в поле зрения, среднюю - от 20 до 50, сильную - больше 50 микробных тел в поле зрения.

У всех больных проводился [суточный мониторинг желудочной секреции \(рН-метрия\)](#) для исследования базальной и

стимулированной секреции. Исследование кислотопродуцирующей функции желудка проводили на основе методических рекомендаций Охлобыстина А.В. (1996) с использованием портативного ацидогастрометра «Гастроскан-24» («Исток-система», Россия), который автоматически регистрировал показатели рН в пищеводе, желудке и двенадцатиперстной кишке в течение суток. Для проведения исследования использовались 3-х канальные преобразователи для гастроэнтерологической рН-метрии (рН-метрические зонды) с каломельным концевым встроенным референтным электродом и хлорсеребряными измерительными электродами, которые устанавливались в кардиальном отделе, теле и антральном отделе желудка (1 положение), либо в нижней трети пищевода, кардиальном отделе и теле желудка (2 положение).

Рентгенологическое исследование гастродуоденальной зоны проводилось натощак, при так называемом тугом наполнении желудка, т.е. после приема 200 мл контрастной взвеси. В качестве контрастного вещества применялись водные взвеси сульфата бария. Данное исследование позволяло не только уточнить диагноз, но и получить ряд дополнительных данных о функциональном состоянии эзофагогастродуоденальной зоны (моторно-эвакуаторная функция, анатомические особенности, наличие грыжи пищеводного отверстия диафрагмы, стеноза).

Оценку состояния микроциркуляции слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки проводили методом лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) с использованием аппарата ЛАКК-01 (НПП «ЛАЗМА», Россия) по методике Б.С. Брискина и соавт. (1999). Использовался полостной датчик (световод), диаметром 2,5см, который вводили через биопсийный канал фиброгастродуоденоскопа в просвет желудка и двенадцатиперстной кишки. Запись производилась в заранее выбранных точках слизистой оболочки: тело желудка - 3 точки (малая кривизна, передняя и задняя стенки), антральный отдел - 4 точки циркулярно, луковица двенадцатиперстной кишки 4 точки циркулярно.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости осуществляли на основе общепринятой методики (Kremer et al., 1981) с помощью ультразвукового аппарата фирмы «АЛОКА» (Япония). УЗИ, проводимое утром натощак, позволяло определить не только амплитуду, скорость перистальтических волн, период

полуопорожнения желудка, деформацию и утолщение стенок желудка, но и выявить сопутствующую патологию гастродуоденальной зоны и других органов брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза.

Полученные данные исследований подвергались статистической обработке методом вариационной статистики ($M \pm t$) с оценкой достоверности по критериям Фишера-Стьюдента. Расчет статистических показателей производился на компьютере ЮМ-РС Intel Pentium П С-366 с помощью программы Microsoft Excel. Достоверность результатов исследования определяли с использованием программы статистической обработки «Statistic 1.0b». Динамика заживления язвенного дефекта у больных основной и контрольной групп оценивалась при динамическом эндоскопическом контроле (таб. 2).

Таблица 2.
Динамика заживления гастродуоденальных язв у больных основной и контрольной групп

Эндоскопические параметры	Основная группа (n=97)		Контрольная группа (n=87)	
	Язвенная болезнь двенадцатиперстной	Язвенная болезнь желудка (n=34)	Язвенная болезнь двенадцатиперстной	Язвенная болезнь желудка (n=31)
Начало краевой эпителизации (в сутках)	3,2±1,5	4,8±1,7	8,8±1,4*	10,1±1,6*
Очищение язвы от некротических масс (в сутках)	10,3±1,0	11,6±1,1	16,7±1,1*	18,1±1,2*
Сокращение площади язвенного дефекта на 50%	10,6±1,8	10,8±1,7	16,1±1,4*	18,7±1,3*
Купирование перифокального воспаления (в сутках)	12,4±1,4	13,9±1,6	21,9±1,5*	22,7±1,4*
Заживление язвы (в сутках)	17,8±1,6	19,0±1,5	23,8±1,9*	28±1,8*

Примечание: *- достоверность отличия от основной группы ($p < 0,05$).

Данные таблицы 2 свидетельствуют о преимуществе комплексного эндоскопического лечения с применением перфторана, по сравнению с контрольной группой, что выражается в более ранних сроках очищения язвенного дефекта (в основной группе при язве желудка - $11,6 \pm 1,1$ суток, при дуоденальной локализации - $10,3 \pm 1,0$; в контрольной группе - $18,1 \pm 1,2$ и $16,7 \pm 1,1$ суток соответственно); появлении признаков краевой эпителизации (в основной группе при язве желудка - $4,8 \pm 1,7$ суток, при дуоденальной локализации - $3,2 \pm 1,5$; в контрольной группе - $10,1 \pm 1,6$ и $8,8 \pm 1,4$, суток соответственно); в более ранних сроках заживления язвенного дефекта (в основной группе при язве желудка - $19,0 \pm 1,5$ суток, при дуоденальной локализации - $17,8 \pm 1,6$, в контрольной группе - $28 \pm 1,8$ и $23,8 \pm 1,9$, суток соответственно). Кроме того, у больных контрольной группы отмечено более позднее разрешение явлений периульцерозного воспаления (в основной группе при язве желудка - $13,9 \pm 1,6$ суток, при дуоденальной локализации язвы - $12,4 \pm 1,4$ суток; в контрольной группе - $22,7 \pm 1,4$ и $21,9 \pm 1,5$, суток соответственно). В основной группе у больных с локализацией язвы в желудке уже к 3-4 сеансу эндоскопического лечения при гастроскопии было отмечено полное очищение дна язвенного дефекта. При эндоскопическом контроле у больных контрольной группы дно язвы оставалось с наложениями фибрина на 16-17-е сутки. У больных основной группы на 4-е сутки зафиксировано возникновение признаков краевой эпителизации: края язвенного дефекта принимали менее четкий, «размытый» вид, при проведении контрольной гастроскопии на 3-5 сутки наблюдалось постепенное «наполнение» эпителия с краев язвы. В контрольной группе краевая эпителизация носила вялый характер. Лишь к 9-10 суткам от начала лечения на фоне выраженных явлений периульцерозного воспаления было отмечено возникновение признаков краевой эпителизации. При дуоденальном расположении язвенного дефекта динамика заживления прослеживалась с той же тенденцией, что и при желудочной локализации язвы.

На фоне проводимого комплексного лечения отмечена существенная разница в показателях морфологической структуры слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки у больных основной и контрольной групп. При анализе результатов морфологического исследования биоптатов, взятых на 14 день от начала лечения, обращает на себя внимание значительное усиление

репаративной активности слизистой оболочки- желудка и двенадцатиперстной кишки у больных основной группы. Так, толщина слизистой оболочки желудка у больных основной группы составляла $0,94 \pm 0,04$ мм, в контрольной группе - $0,60 \pm 0,05$ мм, а толщина слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки, соответственно $0,56 \pm 0,04$ мм и $0,46 \pm 0,04$ мм. Глубина крипт составляла $0,39 \pm 0,02$ мм в основной и $0,34 \pm 0,02$ мм в контрольной группах. Количество желудочных и бруннеровых желез составляло, соответственно $17,9 \pm 1,1$ на 1 мм^2 и $16,1 \pm 1,9$ на 1 мм^2 у больных основной группы и $16,1 \pm 1,2$ на 1 мм^2 и $11,2 \pm 2,1$ на 1 мм^2 контрольной группы соответственно. У больных основной группы существенно уменьшалась инфильтрация слизистой оболочки, как в собственной пластинке (41587 ± 2471 на 1 мм^2), так и в межкрипальном пространстве (38651 ± 4218 на 1 мм^2), в отличие от контрольной группы (соответственно, 64285 ± 2741 на 1 мм^2 и 59724 ± 3697 на 1 мм^2). Сокращалось количество обкладочных и главных клеток (соответственно, $21,7\%$ и $19,7\%$ в основной и $65,7\%$ и $58,4\%$ в контрольной группах). Количество лимфоцитов ($11,5 \pm 1,6\%$ в основной группе и $16,2 \pm 1,4\%$ в контрольной), эозинофилов ($0,20 \pm 0,04\%$ в основной группе и $0,62 \pm 0,28\%$ в контрольной), плазматических (1611±326% в основной группе и 2135±296% в контрольной) и нейтрофилов (соответственно, $14,6 \pm 0,7\%$ и $21,5 \pm 0,8\%$) снижалось, а макрофаги составляли $22,7 \pm 1,8\%$ в основной группе и $7,2 \pm 0,6\%$ в контрольной. У больных основной группы, которым проводилось местное эндоскопическое воздействие на язвенный дефект перфтораном, выявлено увеличение фагоцитарной активности в зоне патологического очага, о чем свидетельствует значительное увеличение количества макрофагов (с $5,9 \pm 0,2$ до $22,7 \pm 1,8$). Обнаруживались также макрофаги, которые наряду с обычной фагоцитируемой флорой, содержали частички перфторана различного размера и формы. Такие перфторофаги-макрофаги (А.М. Голубев, 1983, 1993; Г.Д. Далгатова, 2001) обнаруживались в области язвенного дефекта на протяжении всего курса лечения. Полученные результаты свидетельствуют о том, что подслизистые инъекции перфторана в периульцерозную зону с предварительным прецизионным механическим удалением некротизированных и патологически измененных тканей поверхности язвы сопровождаются значительным увеличением фагоцитарной активности макрофагов, увеличением

относительного количества их в зоне язвы, появлением новых форм макрофагов - перфторофагов, а так же потенцированием адгезивных свойств перфторана, способности проникновения его частиц в ткани области язвы.

При оценке степени обсемененности *Helicobacter pylori* и динамики эрадикации, отмечено, что, наиболее выраженная инфицированность имела место при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки, что отражено в таблице 3. Так, выраженная инфицированность отмечалась до лечения у 31(47,7%) больного с язвенной болезнью желудка и 78(65,5%) больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки. Умеренная обсемененность была у 22 (33,8%) и 26 (21,8%), соответственно, слабое обсеменение отмечалось у 12 (18,5%) и 15 (12,6%), соответственно.

Таблица 3.

Динамика показателей обсемененности НР в зависимости от локализации язвенного дефекта.

Показатели обсемененности	Язвенная болезнь желудка (n=65)		Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки (n=119)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Выраженное обсеменение (+++)	31(47,7%)	0 (0%)	78(65,5%)	0 (0%)
Умеренное обсеменение (++)	22 (33,8%)	0 (0%)	26 (21,8%)	1 (0,8%)
Слабое обсеменение (+)	12 (18,5%)	2 (3,1%)	15 (12,6%)	5 (4,2%)

После лечения выраженная инфицированность не диагностировалась у больных ни основной, ни контрольной групп. Умеренная обсемененность отмечалась при дуоденальной язве у 1 больного (0,8%), а слабое обсеменение наблюдалось у 2 больных (3,1%) при язве желудка и 5 больных (4,2%) при дуоденальном расположении язвенного дефекта. Полная эрадикация *Helicobacter pylori* отмечалась в 92,7% случаев.

При анализе результатов суточного мониторинга интрагастральной кислотности установлено, что у всех больных основной и контрольной групп, отмечались достоверно ($p < 0,05$) сниженные показатели рН в теле желудка (в основной и контрольной группе они составили $1,2 \pm 0,2$ при локализации язвы в желудке и $1,0 \pm 0,2$ при дуоденальном расположении язвенного дефекта), антральном отделе ($2,3 \pm 0,3$ и $1,4 \pm 0,2$ соответственно) и в луковице двенадцатиперстной кишки ($2,9 \pm 0,4$ и $1,8 \pm 0,2$ соответственно). На пятые сутки от начала лечения, так же не было отмечено значительной разницы в показателях рН-метрии у больных основной и контрольной групп. При локализации язвы в желудке значения рН составило $2,6 \pm 0,3$ в теле желудка, $3,1 \pm 0,3$ - в антральном отделе и $4,1 \pm 0,3$ в луковице двенадцатиперстной кишки. При дуоденальном расположении язвенного дефекта показатели рН были $2,3 \pm 0,2$ в теле желудка, $2,9 \pm 0,3$ в антральном отделе и $3,2 \pm 0,3$ в луковице двенадцатиперстной кишки.

Всем больным основной и контрольной групп выполнялась лазерная доплеровская флоуметрия при поступлении, на 6 и 13 сутки от начала лечения. Так, при обследовании до лечения у больных основной и контрольной групп отмечалось снижение показателя микроциркуляции ($3,0 \pm 0,95$ пф.ед.) и среднего квадратичного отклонения ($0,20 \pm 0,05$ пф.ед.), а так же коэффициента вариации ($6,7 \pm 0,5\%$) и, как следствие, индекса эффективности микроциркуляции ($0,86 \pm 0,05$). На 6 сутки лечения с использованием перфторана, отмечено повышение показателя микроциркуляции до $5,4 \pm 0,43$ пф.ед., СКО - до $0,51 \pm 0,08$ пф.ед., соответственно индекс эффективности микроциркуляции составлял $1,57 \pm 0,11$ у больных основной группы. На 13 сутки от начала лечения все показатели микроциркуляции приближались к нормальным значениям. У больных кошрольной группы наблюдалась не столь выраженная положительная динамика Через 13 суток от начала лечения у больных контрольной группы значения показателей микроциркуляции находились на более низком уровне ($4,8 \pm 0,23$ пф.ед.), чем у больных основной группы через 6 суток использования инъекций перфторана местно в область язвенного дефекта, а среднее квадратичное отклонение и, соответственно, индекс эффективности микроциркуляции составлял $0,34 \pm 0,07$ пф.ед. и $1,26 \pm 0,10$ соответственно.

При исследовании микроциркуляции в луковице двенадцатиперстной кишки выявлено, что изменения показателей микроциркуляции, выходящие за пределы контрольных значений, отмечались у 98 (82,4%) больных с дуоденальными язвами. При одинаковых значениях микроциркуляции до лечения у больных основной и контрольной групп (ПМ=4,3±0,88 пф.ед.; СКО=0,37±0,07 пф.ед.; Kv=3,6±0,2%; ИЭМ=1,28±0,11), через две недели эти показатели существенно различались как между собой, так и от контрольных значений. Показатель микроциркуляции составлял 7,2±0,61 пф.ед. в основной группе, 5,8±0,59 пф.ед. в контрольной. Среднее квадратичное отклонение составляло 0,48±0,04 пф.ед. и 0,40±0,02 пф.ед. соответственно, коэффициент вариации 6,4±0,3 пф.ед. и 5,3±0,4 пф.ед. соответственно, индекс эффективности микроциркуляции 1,85±0,08 и 1,47±0,06 соответственно. Полученные результаты свидетельствуют, что до лечения у больных с дуоденальными язвами имелись нарушения тканевого кровотока в луковице двенадцатиперстной кишки с выходом за пределы вариаций нормы в отношении всех показателей микроциркуляции, за исключением СКО, среднее значение которого имело недостоверную тенденцию к снижению. ПМ достоверно превышал ($p < 0,05$) контрольные значения, а коэффициент вариации был достоверно ниже, чем в контрольной группе ($p < 0,05$). При анализе амплитудно-частотного спектра выявлено повышение СF-ритма при снижении амплитуды LF-ритма, что проявилось в достоверном снижении индекса эффективности микроциркуляции. Таким образом, есть основания констатировать существенный терапевтический эффект от местного применения перфторана.

Для определения частоты рецидива язвы после проведенного курса эндоскопического лечения перфтораном нами изучено течение язвенной болезни у 71 пациента основной группы, которые проходили лечение с местным использованием перфторана в инъекциях в перньюльцерозную зону и 64 пациентов контрольной группы с подслизистыми инъекциями далагина в область язвы в сроки до 18 месяцев после проведенного лечения. Результаты исследования приведены в таблице 4.

Таблица 4.

Частота рецидивирования язвенной болезни у больных основной и контрольной групп (n=135).

Сроки после проведенного курса комплексного лечения	Количество рецидивов			
	Основная группа (n=71)		Контрольная группа (n=64)	
	Количество рецидивов за истекший период	Число больных	Количество рецидивов за истекший период	Число больных
6 месяцев	2 (2,8%)	2 (2,8%)	5 (7,8%)	5 (7,8%)
12 месяцев	8 (11,3%)	8 (9,9%)	19 (29,7%)	14 (21,9%)
18 месяцев	22 (31,0%)	14 (19,7%)	32 (50%)	21 (32,8%)
Всего	32 (36,4%)	23 (32,4%)	56 (63,6%)	40 (62,5%)

Отличие числа больных и количества рецидивов за один и тот же период, обусловлено возможным наличием у одного больного двух и более рецидивов:

Приведенные данные, характеризуют общее количество рецидивов в группах и показывают, что, в течение 6 месяцев после лечения, в основной группе зарегистрированы обострения заболевания лишь у 2 (2,8%) больных, в течение 12 месяцев - у 8 (9,9%) больных, а спустя 18 месяцев у 14 (19,7%) больных. В контрольной группе эти значения составили 5 (7,8%) и 14 (21,9%) и 21 (32,8%) соответственно. Так же отмечено, что в основной группе количество рецидивов за 6 месяцев составило - 2 (2,8%), за 12 месяцев - 8 (11,3%), а за 18 месяцев - 22 (31,0%). В контрольной группе данные показатели существенно отличаются: за 6 месяцев количество рецидивов составило - 5 (7,8%), за 12 месяцев 19 (29,7%), а за 18 месяцев 32 (50%). Полученные результаты свидетельствуют о меньшей частоте возникновения рецидивов у больных основной группы, получавших комплексное противоязвенное лечение с использованием перфторана, что представляется важным, поскольку способствует уменьшению числа обострений, сопутствующих торпидному течению язвенной болезни.

Проведенный сравнительный анализ результатов лечения больных основной и контрольной групп свидетельствует, что использование эмульсии перфторана с помощью эндоскопических методик в комплексном лечении резистентных форм язвенной

болезни желудка и двенадцатиперстной кишки способствует устранению гипоксии тканей патологического очага, нормализации регионарной микроциркуляции в слизистой оболочке желудка и двенадцатиперстной кишке, более быстрому очищению язвенного дефекта от некротических масс, увеличению количества макрофагов с образованием перфторофагов и, как следствие, усилению их фагоцитирующей функции, что ведет к стимуляции репаративной функции слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, сокращению сроков эгагелизации язв, улучшению результатов лечения.

ВЫВОДЫ

1. Проведенные исследования показали, что введение перфторана местно в подслизистый слой в условиях экспериментальной язвы, не сопровождаясь деструктивными изменениями тканей области инъекции, приводит к стимуляции репаративных процессов, способствует ускорению эпителизации язвенного дефекта.
2. По данным морфологического исследования, эндоскопическое инъекционное введение перфторана в подслизистый слой периульцерозной зоны у больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки оказывает стимулирующее действие на процессы нормализации регионарной микроциркуляции и репаративной регенерации, что выражается в ликвидации «сладж-синдрома» в капиллярах, восстановлении нормальной структуры сосудистой стенки капилляров, активации макрофагальной реакции с появлением новых форм макрофагов - перфторофагов и раннем уменьшении клеточной инфильтрации слизистой оболочки.
3. По данным лазерной доплеровской флоуметрии, инъекции перфторана в подслизистый слой области язвы с помощью эндоскопа по разработанной методике, позволяют сократить сроки восстановления регионарной микроциркуляции в зоне язвенного дефекта у больных с резистентными формами язвенной болезни в 1,4 раза
4. Применение перфторана в комплексном лечении резистентных форм язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки обеспечивает выраженный терапевтический эффект, по сравнению

- с контрольной группой, что выражается в укорочении сроков заживления язв (в желудке в 1,3 раза; в двенадцатиперстной кишке в 1,5 раза) и снижении числа рецидивов язв на 18,4% в год.
5. Разработанная комплексная методика эндоскопического лечения резистентных форм язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки с использованием перфторана местно в сочетании с базисной противоязвенной терапией является доступной и высокоэффективной методикой, которая может быть рекомендована к внедрению в клиническую практику.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.

Учитывая высокую терапевтическую эффективность перфторана в лечении гастродуоденальных язв, целесообразно его эндоскопическое применение в комплексном лечении резистентных форм язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки.

При выполнении лечебной эзофагогастродуоденоскопии используется стандартная форма выпуска эмульсии перфторана во флаконе по 100 мл, предварительно разделенного на 10 доз по 10 мл каждая. После визуальной оценки состояния язвы дистальный конец гастроскопа устанавливается в наиболее удобное положение, затем выполняется прецизионная санация язвенного дефекта с целью удаления как девитализированных морфологических структур, так и структур, претерпевших патологическую перестройку с избыточным формированием рубцовой и грануляционной ткани, что является важным фактором, способствующим эффективности медикаментозного воздействия перфторана на патологический очаг, каким является доброкачественное изъязвление желудка или двенадцатиперстной кишки. Затем через инструментальный канал эндоскопа проводится инъектор, по которому, в подслизистый слой, в двух-трех точках периульцерозной зоны на расстоянии не более 1,0см от краев язвы вводится перфторан в объеме 1,0 - 2мл на каждую точку (в зависимости от размера язвенного дефекта). Контролем качества инъекции служит образование в области инъекции белесого инфильтрата- После этого, с использованием эндоскопического катетера, выполняется медленное (в течение 1,5-2 мин.) орошение

язвенного дефекта 5-6 мл эмульсии перфторана. Подслизистые инъекции перфторана проводятся через день, на протяжении всего курса лечения и прекращаются при эндоскопической картине полного заживления язвенного дефекта. Комплексную противоязвенную терапию с местным эндоскопическим применением перфторана рекомендуется проводить у больных, как с неосложненной формой язвенной болезни, так и особенно при резистентном ее течении. Методика может использоваться в качестве предоперационной подготовки больных.

Лечение по разработанной методике целесообразно проводить на фоне базовой медикаментозной противоязвенной терапии при соблюдении режима и диеты питания.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Комплексное лечение хронических дуоденальных язв с применением перфторана. //В кн.: Материалы XII Международной конференции "Перфторуглеродные соединения в медицине и биологии". Пушино, 2002, - С.49-54. Соавт.: Э.В. Луцевич, Э.Н. Праздников, М.В. Семенов, С.А. Коленов.
2. Консервативная терапия ассоциированных с *Helicobacter Pylori* гастродуоденальных язв //В кн.: Новые технологии в клинической практике. - Москва, 1999, - С.131-132. Соавт.: Э.Н.Праздников, С.Э.Овчаров, М.В.Семенов, З.Ш.Шахназаров.
3. Эндоскопические методики в лечении больных с язвенными желудочно-кишечными кровотечениями //В кн.: Новые технологии в клинической практике. - Москва, 1999, - С. 140-142. Соавт. Э.В.Луцевич, М.В.Семенов, В.М.Мешков, В.А.Махиня, З.Ш.Шахназаров.
4. Использование перфторана и димексида в комплексном лечении трофических язв нижних конечностей у больных сахарным диабетом //В кн., Материалы XII Международной конференции "Перфторуглеродные соединения в медицине и биологии" Пушино, 2002, - С.83-85. Соавт.: С.А. Коленов, С.Э. Овчаров, Л.И. Вардаев.

5. Некоторые аспекты клинического течения язвенной болезни желудка //В кн.: Новые технологии в клинической медицине. - Москва, 1999, - Т.3, - С.85-86. Соавт.: С.Н.Степанкин, С.Э.Овчаров, З.Ш.Шахназаров, И.К.Золотовская, Р.В.Петров, М.П.Толстых.
6. Местное применение перфторана при экспериментальной язве (принята в печать).
7. Местное применение перфторана в комплексном лечении резистентных форм гастродуоденальных язв (принята в печать).

ИЗОБРЕТЕНИЕ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Способ лечения гастродуоденальных язв //Патент Российской Федерации № 2159631. Зарегистрирован в Гос. Реестре РФ 27.11.2000г. Соавт.: Э.В.Луцевич, В.М.Мешков, З.Ш.Шахназаров, С.Э.Овчаров, И.К.Золотовская, Р.В.Петров, Мл/Толстых.

Библиотека литературы по функциональной гастроэнтерологии:
www.gastroscan.ru/literature/