УДК 616-08-092

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ ОСТРЫХ ЭРОЗИВНО-ЯЗВЕННЫХ ПОРАЖЕНИЙ ЖЕЛУДКА ПРИ ОБШИРНЫХ ГЛУБОКИХ ОЖОГАХ

Зиновьев Е.В., Эргашев О.Н., Виноградов Ю.М.

Комитет по здравоохранению Ленинградской области, Санкт-Петербург, e-mail: ergashew@mail.ru;

ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова», Санкт-Петербург, e-mail: hamsta86@mail.ru

Оценено влияние лечебного действия антиоксидантных препаратов (витаминов С и Е, рексод), гемостатического препарата на основе транексамовой кислоты (транексам), антисекреторного препарата на базе блокатора протонной помпы (омепразол) на заживление острых эрозивно-язвенных поражений желудочно-кишечного тракта на фоне обширного глубокого ожога у мелких лабораторных животных (крыс). Показано, что включение препаратов группы антиоксидантов (водо- и жирорастворимых витаминов (С и Е), рекомбинантной человеческой супероксиддисмутазы (рексод), гемостатического препарата (транексам), а также антисекреторного препарата (омепразол) в состав комплексной терапии острых эрозивно-язвенных поражений желудочно-кишечного тракта повышает процент заживления в 90 % случаев ($p < 0,05$) и снижает уровень продуктов перекисного окисления липидов на 59 % ($p < 0,05$), что является целесообразным, патогенетически обоснованным и улучшает результаты лечения.

Ключевые слова: антиоксиданты, гемостатические препараты, антисекреторные препараты, обширный глубокий ожог, патогенетическая терапия

EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS OF PATHOGENETICALLY SUBSTANTIATED THERAPY OF ACUTE EROSIVE ULCEROUS LESIONS OF THE STOMACH IN A VAST DEEP BURNS IN THE EXPERIMENT

Zinoviev E.V., Ergashev O.N., Vinogradov Y.M.

Health Committee of the Leningrad region, St. Petersburg, e-mail: ergashew@mail.ru;

The First Saint-Petersburg state medical University, acad. I.P. Pavlova, St. Petersburg, e-mail: hamsta86@mail.ru

The effect of therapeutic action of antioxidant preparations (vitamins C and E, rexod), hemostatic drug on the basis of tranexamova acid (tranexam), antisecretory drug on the basis of proton pump blocker (omeprazole) on healing of acute erosive-ulcerative lesions of the gastrointestinal tract on the background of the vast deep burn in small laboratory animals (rats). It is shown that the inclusion of drugs group of antioxidants (water – and fat-soluble vitamins (C, E), recombinant human dismutase (reksod)), hemostatic drug (tranexam) and antisecretory drug (omeprazole) in the complex therapy of acute erosive-ulcerative lesions of the gastrointestinal tract increases the percentage of healing in 90% of cases ($p < 0.05$) and reduces the level of peroxide oxidation of lipids 59% ($p < 0,05$), which is appropriate, pathogenetically justified and improves treatment outcomes.

Keywords: antioxidants, hemostatic drugs, antisecretory agents, extensive deep burns, pathogenetic therapy

В настоящее время накапливается все больше данных о непосредственном участии продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в формировании острых эрозий и язв желудка у пациентов, пострадавших от обширных ожогов. Повреждение мембранных липидов, липопротеидов и белков, набухание и разрушение митохондрий, ионный дисбаланс клеток, деструкция лизосомальных мембран, активация внутриклеточных катепсинов являются основными звеньями патогенеза острых эрозивно-язвенных поражений (ОЭЯП) желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Обнаружение в желудочном соке избыточной активности продуктов ПОЛ является достоверным признаком разрушения эпителия слизистой ЖКТ у обожженных [1, 2, 3, 4, 5].

Цель исследования: изучить динамику ПОЛ с учетом течения ожоговой болезни (ОБ) и эффективность терапии ОЭЯП ЖКТ у пострадавших от обширных глубоких ожогов.

Материал и методы исследований

Эксперименты выполнялись на 64 нелинейных белых крысах обоего пола массой 240–280 г. Животные были предоставлены питомником «Рапполово» (Ленинградская область) и выдерживались в карантине в течение двух недель. Обезболивание животных осуществляли эфирным наркозом. Каждая опытная и контрольная группа включала по 8 животных.

Первым этапом эксперимента было воспроизведение термического ожога кожи, которое осуществлялось по собственной оригинальной методике (рационализаторское предложение ВмедА). Расчет площади поверхности кожи крысы выполнялся по формуле, предложенной M. Lee в 1929 году (по Н.И. Кочетыгову, 1964):

$$S = 12,54 \cdot M^{0,66},$$

где S – поверхность тела, см^2; M – масса тела животного, кг.

После нанесения ожога крысам проводили противошоковую терапию официальными растворами солей. Объем инфузий в первые сутки после ожога рассчитывали по формуле Паркланда:

$$V_{инф}\ (мл) = 4 \cdot М \cdot \%,$$

где M – масса тела животного, кг; % – площадь ожога, абс. ед.

На втором этапе эксперимента (после нанесения обширного глубокого ожога) у крыс воспроизводили ОЭЯП ЖКТ одним из двух методов: путем иммобилизационного стресса (стрессовые язвы) или спирт-преднизолонового воздействия [3, 4, 5]. Выбор этих моделей исходил из патогенетических механизмов развития таких поражений у пострадавших при обширных глубоких поражениях.

Воспроизведение иммобилизационных стрессовых язв (СЯ) проводили по методу Brodi D.A. (1971). Для ее осуществления, за сутки до иммобилизации животные не получали еду – доступ к воде сохранялся; стресс воспроизводили иммобилизацией обожженных особей, фиксируя их за лапки к дощечкам брюшком вниз на 24 часа; после этого животных отвязывали и под эфирным наркозом выводили из опыта.

Для воспроизведения спирт-преднизолоновой модели (СПМ) ОЭЯП ЖКТ животных со свободным доступом к воде предварительно выдержали 24 часа на голодной диете. Спустя час после травмы на фоне проведения противошоковой терапии крысам вводили спирто-преднизолоновую смесь (80% этиловый спирт 0,06 мл/кг внутрижелудочно, преднизолон 20 мг/кг внутримышечно) [2, 3, 4].

В комплексной терапии животных с ОЭЯП ЖКТ при ОБ использовали антиоксидантные препараты: рекомбинантная супероксиддисмутаза человека (рексод), витамины С и Е; гемостатические препараты: парааминометилбензойная кислота (амбен), транексамовая кислота (транексам), антисекреторные средства: омепразол (лосек) в эквивалентных дозировках.

Спустя сутки после воспроизведения ожога и ОЭЯП животных выводили из эксперимента, извлекали желудки и проводили макроскопическое исследование СОЖ.

Коэффициентами оценки тяжести поражения и фармакологической активности сравниваемых препаратов были средняя площадь язв в каждой группе крыс ($Sя_{ср}$, баллы) и частота выявления животных с язвами (Жя, %). С их помощью рассчитывался интегральный показатель – язвенный индекс (ЯИ, ед.), а на основе последнего – противоязвенная активность (ПЯА, %). Язвенный индекс и противоязвенную активность рассчитывали по формулам:

$$ЯИ = Sя_{ср} \cdot Жя/100;$$

$$ПЯА = 100\% - (ЯИ_{леч} \cdot 100/ЯИ\ контроль).$$

Для оценки интенсивности процессов ПОЛ в тканях желудка и плазме крови крыс проводили оценку вторичных и промежуточных продуктов этих реакций – малонового диальдегида (МДА) по методу M. Uchiyama, M. Michara (1978) в модификации В.Г. Гаврилова (1987) и диеновых конъюгат (ДК) ненасыщенных жирных кислот по методу И.Д. Стальной (1977).

Полученные результаты обрабатывали общепринятыми методами вариационной статистики.

Результаты исследований и их обсуждение

Изучение противоязвенного действия исследуемых препаратов на различных моделях острого язвенного поражения желудка (стрессовой или спирто-преднизолоновой) у тяжелообожженных животных проводили по показателям состояния СОЖ (гиперемия, складчатость, отечность, наличие геморрагий), интенсивности образования язвенных дефектов (частота образования язв у животных группы, средняя площадь язвы, язвенный индекс, а также специфическая противоязвенная активность лекарственных средств) (табл. 1).

Состояние интактных животных на протяжении всего периода участия в эксперименте существенно не изменялось. Слизистая оболочка желудка этих животных при исследовании соответствовала норме. При макроскопическом исследовании изъязвлений СОЖ в группе интактных животных (контроль) закономерно обнаружено не было.

В группе контроля (ожог без лечения), а также в группе, где вводили плацебо при тяжелой ОБ и воспроизведенными ОЭЯП по механизму СЯ или СПЯ, общее состояние животных к исходу первых суток наблюдения значительно ухудшились. У всех 100% животных этих групп отмечалось развитие как точечных, так и массивных язвенных дефектов, средняя площадь язв колебалась в пределах 33,1–36,1 балл, язвенный индекс также достигал 33–36 ед.

В группе крыс с ОЭЯП ЖКТ на фоне ОБ, лечившихся гемостатическим препаратом на основе пара-аминометилбензойной кислоты (амбеном), общее состояние приближалось к состоянию особей в группах контроля (без лечения или введение плацебо). В слизистой желудков животных, которым вводили амбен, в 86,55% наблюдениях при макроскопическом исследовании отмечалось возникновение отека, эрозивно-язвенных дефектов и точечных (часто множественных) кровоизлияний в ней, гиперемии СОЖ, участков некроза, а также наличие вздутия ЖКТ. В группе на фоне воспроизведения СЯ и СПЯ язвенные поражения обнаружены у 86-89% животных, средняя площадь язв составила 22,5–24,6 баллов, язвенный индекс при этих двух моделях развития ОЭЯП соответствовал 19,5–22,0 ед. Противоязвенная активность амбена при тяжелой ОБ и развитии ОЭЯП по типу СЯ или СПЯ составила, соответственно, лишь 45 и 33%. Т.е. амбен, как гемостатик, смог продемонстрировать специфическую противоязвенную активность на модели стрессорного поражения ЖКТ у обожженных животных, различия показателя достигали 12% ($p > 0,05$) по сравнению с воспроизводимой моделью СПЯ.

Таблица 1

Эффективность медикаментозной терапии острых эрозивно-язвенных поражений ЖКТ у крыс на фоне обширного глубокого ожога

Схема лечения обширного ожога и ОЭЯП ЖКТ	Средняя величина анализируемых параметров (M ± m) при ОБ и воспроизведении язв							
	Число особей с язвами, %		Средняя площадь язв, баллы		Язвенный индекс, ед.		Противоязвенная активность, %	
	СЯ	СПМ	СЯ	СПМ	СЯ	СПМ	СЯ	СПМ
Контроль (интактные животные)	0	0	–	–	–	–	–	–
Контроль (без лечения)	100	100	35,6 ± 4,7	33,1 ± 4,3	35,6	33,1	–	–
Плацебо (0,9 % NaCl)	100	100	36,1 ± 5,2	34,4 ± 4,9	36,1	34,4	–1,5	–3,0
Витамины С и Е + рексод	73,5	71,6	18,8 ± 2,7[1]	16,3 ± 1,3[1]	13,8	11,6	61,3	65,0
Транексам	71,4	72,6	16,5 ± 2,9[1]	17,3 ± 1,7	11,8	12,5	66,9	48,0
Амбен	86,5	89,7	22,5 ± 3,2	24,6 ± 3,6	19,5	22,0	45,3	33,6
Омепразол	63,6	61,1	15,1 ± 1,9[1]	14,6 ± 1,5[1]	9,6	8,9	73,1	73,2
Витамины С и Е + рексод + транексам	65,4	67,6	15,7 ± 2,1[1]	16,2 ± 1,8[1]	10,3	10,9	71,1	67,1
Витамины С и Е + рексод + транексам + омепразол	31,4	34,6	10,1 ± 1,0[1,2]	10,9 ± 0,9[1,2,3]	3,2	3,8	91,1	88,5

Примечания:
[1] – достоверно ($p < 0,05$) по сравнению с контролем (без лечения);
[2] – достоверно ($p < 0,05$) по сравнению с комплексом антиоксидантов;
[3] – достоверно ($p < 0,05$) по сравнению с транексамовой кислотой.

У животных, лечившихся комплексом антиоксидантов (низкомолекулярные водо- и жирорастворимые витамины, а также антирадикальный энзим) и препаратом транексамовой кислоты (транексам), общее состояние оказалось несколько хуже, чем в группе животных, получавших в качестве патогенетической терапии антисекреторный препарат блокатор протонной помпы (омепразол), но лучше, чем в группах контроля (лечение которых не проводилось или использовалось плацебо). При макроскопическом исследовании желудков у 70–73 % крыс, независимо от того, модель СЯ или СПЯ была воспроизведена, выявлялась гиперемия СОЖ, множественные глубокие точечные кровоизлияния и язвенные дефекты. Количество животных с язвами в обеих группах на фоне введения антиоксидантов и транексама составило 71,4–73,6 % при средней площади язв 16,3–18,8 балл. Средняя величина показателя язвенного индекса при использовании антиоксидантов и транексама составил соответственно 12,7 и 12,1 ед., а противоязвенная активность – 63,15 и 57,45.

Макроскопическое изучение желудков животных, лечившихся блокатором желудочной секреции (омепразолом), а также предложенным комплексом антиоксидантов (витамины С и Е + рексод) с транексамом, позволяет заключить, что складчатость СОЖ в большинстве (78–84,3 %) клинических наблюдений не была нарушена. Частота язвообразования на фоне применения омепразола или антиоксидантов с транексамом, независимо от избранной модели (СЯ или СПЯ), была примерно одинаковой составила соответственно 62,35 и 66,5 %. Средняя площадь язв в этих группах оказалась 14,85 и 15,95 балл. В этих группах, получавших при СЯ или СЯП ЖКТ терапию омепразолом или комплексом антиоксидантов с транексамом, величина язвенного индекса оказалась также практически идентичной и составила соответственно, 9,25 и 10,6 ед.; величина противоязвенной активности этих средств также примерно соответствовала друг другу и составляла, соответственно 73,15 и 69,1 %.

Наиболее обнадеживающие результаты в плане профилактики развития ОЭЯП ЖКТ в ранние сроки после воспроизведения тяжелой ОБ и СЯ или СПЯ констатированы в группе животных, комплексная терапия у которых предусматривала введение низкомолекулярных водо- и жирорастворимых антиоксидантов (витамины С и Е), мощного фермента-антиоксиданта (рексод), эффективного гемостатика – транексамовой кислоты (транексам), а также средства, угнетающего желудочную секрецию

(омепразол). На фоне их совместного введения частота язвообразования при воспроизведении СЯ и СПЯ составила, соответственно, 31,4 и 34,6 %, при этом площадь язв – 10,1 и 10,9 балл., что в 3,5 и 3,01 раза меньше ($p < 0,01$), чем у животных групп контроля (без лечения и на фоне плацебо) и в 1,9 и 1,5 раз меньше ($p < 0,05$), чем в случаях введения лишь комплекса антиоксидантов. При СЯ и СПЯ на фоне ОБ и введении комплекса антиоксидантов, транексама и омепразола, величина язвенного индекса – 3,2 и 3,8 ед., что в 11,1 и 8,7 раз меньше ($p < 0,01$), чем у животных группы контроля (без лечения), а также в 4,6 и 3,05 раз меньше ($p < 0,05$), чем при изолированном применении комплекса антиоксидантов. Закономерным является установленный факт, что комплексная противоязвенная терапия при ОБ достигала 88-91 %, что больше, чем при изолированном применении омепразола, транексама и комплекса антиоксидантов (витамины С и Е с рексодом) на 16,6; 32,3 и 26,65 % ($p < 0,05$).

Полученным данным макроскопического исследования соответствуют результаты биохимического изучения гомогенатов стенки желудка экспериментальных животных. Биохимическое изучение проводили по показателям уровня МДА и ДК в СОЖ (табл. 2).

Таблица 2

Содержание продуктов ПОЛ в гомогенатах желудка крыс на фоне обширного глубокого ожога

Схема лечения обширного ожога и ОЭЯП ЖКТ	Средняя величина анализируемых параметров (M ± m) при ОБ и ОЭЯП методом			
	МДА, нмоль/г ткани		ДК, нмоль/г ткани	
	СЯ	СПЯ	СЯ	СПЯ
Интактные животные	0,029 ± 0,03	0,028 ± 0,02	0,52 ± 0,04	0,45 ± 0,03
Контроль (без лечения)	0,076 ± 0,02[1]	0,084 ± 0,02[1]	1,62 ± 0,2[1]	0,98 ± 0,1[1]
Плацебо (0,9 % NaCl)	0,079 ± 0,03[1]	0,087 ± 0,04[1]	1,63 ± 0,3[1]	0,99 ± 0,1[1]
Витамины С и Е, рексод	0,039 ± 0,02[2]	0,061 ± 0,04[2]	0,82 ± 0,1[2]	0,71 ± 0,1[2]
Транексам	0,036 ± 0,02[2]	0,057 ± 0,04[2]	0,78 ± 0,2[2]	0,69 ± 0,1[2]
Омепразол	0,043 ± 0,04[2]	0,065 ± 0,06[2]	0,79 ± 0,1[2]	0,71 ± 0,2[2]
Витамины С и Е, рексод, транексам, омепразол	0,031 ± 0,03[1-5]	0,030 ± 0,03[1-5]	0,56 ± 0,1[1-5]	0,52 ± 0,1[1-5]

Примечания:
[1] – достоверно по отношению к интактным животным (p < 0,05);
[2] – достоверно по отношению к контрольной группе, без лечения (p < 0,05);
[3] – достоверно по сравнению с введением комплекса антиоксидантов, (p < 0,05);
[4] – достоверно по сравнению с введением транснекама (p < 0,05);
[5] – достоверно по сравнению с введением омерпазола (p < 0,05).

Установлено, что введение животным спирт-преднизолоновой смеси стало причиной значительного усиления процессов ПОЛ. Содержание вторичного продукта ПОЛ – МДА – возросло в 3,1 раза, ДК – в 2,2 раза ($p < 0,01$).

Применение плацебо (хлорида натрия) закономерно не оказывало лечебного эффекта ни в одном из наблюдений. Содержание продуктов ПОЛ – МДА и ДК соответствовало 0,087 ± 0,04 и 0,99 ± 0,1 нмоль/г ткани, что практически соответствовало их содержанию у животных в группе контроля (0,084 ± 0,02 и 0,98 ± 0,1 нмоль/г ткани), лечение которых не проводилось.

Введение комплекса низкомолекулярных и ферментного антиоксидантов (витамины С и Е, а также рексод) способствовало снижение интенсивности реакций ПОЛ – МДА на 49 %, ДК – на 49,4 % – на модели стрессовых язв, а при СПМ – МДА на 27 %, а ДК на 28 %.

Введение препарата транснекамовой кислоты способствовало снижению интенсивности реакций ПОЛ – МДА на 53 %, ДК – на 52 % на модели стрессовой язвы, а при СПМ язв – МДА на 32 %, а ДК на 30 % ($p < 0,05$).

Введение омепразола способствовало снижению интенсивности реакций ПОЛ – МДА на 43,4 %, ДК – на 51 % – на модели стрессовой язвы и уровня МДА на 23 % и ДК на 28 % – на СПМ язв. Наибольшая эффективность препарата отмечена на модели стрессовой язвы.

Наибольшая эффективность отмечена при совместном введении витаминов С и Е, рексод, транексам, омепразол, при этом содержание МДА и ДК при стрессовой модели язв к исходу первых суток снизилось

на 59% и 65% соответственно, а при СПМ МДА и ДК снизились на 64% и 47% соответственно ($p < 0,05$).

Следовательно, по данным биохимических исследований можно считать, что в условиях моделей СЯ и СПЯ комплекс препаратов (витаминов С и Е, рексода, транексама и омепразола) оказывал максимальное нормализующее влияние на интенсивности процессов ПОЛ в СОЖ (по всем изученным показателям) (табл. 2).

Выводы

Изучение эффективности антиоксидантов, гемостатиков и антисекреторных средств, на модели стрессовой или спирт-преднизолоновой язвы у крыс показало, что все изучаемые препараты в той или иной степени обладают противоязвенным действием. Наибольшую эффективность в плане противоязвенного действия проявил комплекс препаратов, содержащий в себе витамины С и Е, рексод, транексам и омепразол, который повышает процент заживления ОЭЯП ЖКТ в 90% случаев ($p < 0,05$) и снижает уровень продуктов перекисного окисления липидов на 59% ($p < 0,05$).

Применение антиоксидантов, гемостатиков и антисекреторных средств при ОЭЯП ЖКТ у тяжелообожженных является целесообразным, патогенетически обоснованным и улучшает результаты лечения таких поражений.

Список литературы

1. Гостищев В.К. Гастродуоденальные кровотечения язвенной этиологии: руководство для врачей / В.К. Гостищев, М.А. Евсеев. – М., 2008. – С. 380.

2. Ермолов А.С. Эффективность комбинированного гемостаза у больных с язвенным гастродуоденальным кровотечением / А.С. Ермолов, Т.П. Пинчук, Ю.С. Тетерин и др. // Скорая медицинская помощь. – 2012. – № 1. – С. 37–41.

3. Fennerty M.B. Pathophysiology of the upper gastrointestinal tract in the critically ill patient: rationale for therapeutic benefits of acid suppression // Crit Care Med. – 2002. – Vol. 30. – P. 351–355.

4. Joynt G. Prevention and management of stress ulcers in the ICU / G. Joynt // Journal of Medical Virology. – 2004. – № 73. – P. 617–623.

5. Yang, J.Y. Trends in acute nonvariceal upper gastrointestinal bleeding in dialysis patients / J.Y. Yang, T.C. Lee, M.E. Montez-Rath et al. // J Am Soc Nephrol. – 2012. – № 23(3). – P. 495–506.

References

1. Gostishhev V.K. Gastroduodenal'nye krovotechenija jazvennoj jetiologii: rukovodstvo dlja vrachej / V.K. Gostishhev, M.A. Evseev. M., 2008. pp. 380.

2. Ermolov A.S. Jeffektivnost' kombinirovannogo gemostaza u bol'nyh s jazvennym gastroduodenal'nym krovotecheniem / A.S. Ermolov, T.P. Pinchuk, Ju.S. Teterin i dr. // Skoraja medicinskaja pomoshh'. 2012. no. 1. pp. 37–41.

3. Fennerty M.B. Pathophysiology of the upper gastrointestinal tract in the critically ill patient: rationale for therapeutic benefits of acid suppression // Crit Care Med. 2002. Vol. 30. pp. 351–355.

4. Joynt G. Prevention and management of stress ulcers in the ICU / G. Joynt // Journal of Medical Virology. 2004. no. 73. pp. 617–623.

5. Yang, J.Y. Trends in acute nonvariceal upper gastrointestinal bleeding in dialysis patients / J.Y. Yang, T.C. Lee, M.E. Montez-Rath et al. // J Am Soc Nephrol. 2012. no. 23(3). pp. 495–506.

Рецензенты:

Ткаченко А.Н., д.м.н., профессор кафедры травматологии, ортопедии и ВПХ, ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И.И. Мечникова, г. Санкт-Петербург;

Дергунов А.В., д.м.н., профессор кафедры патологической физиологии, ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова», г. Санкт-Петербург.

Работа поступила в редакцию 04.04.2014.