

## ОПЫТ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО АТРОФИЧЕСКОГО ГАСТРИТА С ПРИМЕНЕНИЕМ РИБОКСИНА

А. М. Корепанов, А. М. Назаров, Е. Н. Никитин, Е. Л. Баженов, А. Е. Шкляев

*Кафедра факультетской терапии (зав. — проф. А. М. Корепанов)  
Ижевской государственной медицинской академии*

Хронический гастрит является одним из самых распространенных заболеваний желудочно-кишечного тракта [7, 9]. Среди различных его форм наибольший интерес представляет хронический атрофический гастрит (ХАТГ). По результатам массовых эпидемиологических обследований, ХАТГ обнаруживается более чем у 50% взрослого населения индустриально развитых стран и может предшествовать таким серьезным по течению и прогнозу заболеваниям, как рак и язвенная болезнь желудка [3, 6, 12].

Несмотря на достигнутые успехи в лечении ХАТГ, рациональной тактики их терапии до настоящего времени не разработано. В связи с этим изучение и внедрение новых лекарственных препаратов для лечения ХАТГ остаются весьма актуальной проблемой. В практической медицине в лечении многих заболеваний заслуженной популярностью пользуется отечественный препарат рибоксин. Действующим его началом является инозин — естественный метаболит, являющийся предшественником нуклеотидов, содержащих аденозин и гуанозин.

По механизму действия рибоксин относится к анаболическим веществам. Под его влиянием ускоряются синтез нуклеиновых кислот и деление клеток, что способствует регенерации тканей, повышается активность ферментов окислительно-восстановительных процессов (цикла Кребса, гликолиза и др.), уменьшаются процессы перекисного окисления липидов, улучшается микроциркуляция в зоне поражения, проявляется мембраностабилизирующий эффект [5, 8]. В отличие от АТФ и других пуриновых и пиримидиновых нуклеотидов, инозин (рибоксин) может проникать в клетку непосредственно через клеточную мембрану и эффективно используется в син-

тезе нуклеотидов [10, 13]. С учетом данных эффектов рибоксина его целесообразно применять и для лечения больных ХАТГ.

Целью настоящей работы являлась оценка эффективности применения рибоксина в комплексной терапии ХАТГ. Были обследованы 82 пациента (женщин — 77, мужчин — 5) с давностью заболевания от одного года до 10 лет (в среднем  $5,2 \pm 1,6$  года). Больные ХАТГ были разделены на 2 группы. Основная группа (60) получала на фоне традиционной терапии рибоксин в суточной дозе 1,2 г внутрь в течение 20—25 дней, контрольная (22) — только традиционную терапию (диета № 2, спазмолитики, ферменты, плантаглолид, трихопол). Возраст пациентов в основной и контрольной группах достоверно не различался — соответственно  $41,7 \pm 0,8$  и  $41,0 \pm 1,6$  года.

Для уточнения степени дистрофически-атрофического процесса в слизистой оболочке желудка (СОЖ) всем больным проводилось эндоскопическое исследование фиброгастродуоденоскопом фирмы "Olympus" (Япония) с одновременным прицельным взятием биоптатов слизистой тела и антрального отдела желудка с дальнейшим гистологическим и электронномикроскопическим их анализом. Кислотообразующую функцию СОЖ оценивали по тесту Кея. Гастрин изучали радиоиммунологическим методом с использованием стандартных наборов фирмы "CIS" (Франция). С учетом закономерного вовлечения в патологический процесс при ХАТГ соединительнотканной стромы желудка [1] и необходимости в связи с этим оценки одного из механизмов саногенеза в процессе лечения были исследованы показатели обмена коллагена.

Общеизвестно, что свободный оксипролин (СО) отражает процессы дегра-

дации коллагена, белковосвязанный (БСО) — биосинтеза, а пептидносвязанный (ПСО) — одновременно степень распада и биосинтеза, то есть информирует о скорости биологического оборота этого белка [2, 4]. Концентрации указанных физиологических маркеров коллагена в сыворотке крови определяли по методу П.Н. Шараева и соавт. [2], а в желудочном соке по методу Т.К. Осадчука и соавт. [4].

Исходно у всех больных ХАТГ выявлялась характерная клиническая и морфофункциональная картина заболевания. Показатели кислотообразующей функции желудка приведены в табл. 1.

Таблица 1

Динамика показателей кислотообразующей функции желудка у больных ХАТГ в процессе лечения (M±m)

Группы обследованных	ВАО, ммоль/л/ч	МАО, ммоль/л/ч
Основная (n = 48)	0,7±0,1 1,1±0,1*	1,1±0,1 2,3±0,3*
Контрольная (n = 22)	0,7±0,1 0,8±0,2	0,9±0,2 1,8±0,6
Здоровые (n = 18)	2,2±0,4	10,3±0,7

Примечание. В числителе — показатели до лечения, в знаменателе — после лечения.

\* Достоверность различий по сравнению с исходным уровнем.

Как видно из табл. 1, у больных обеих групп выявлено достоверное снижение базальной (ВАО) и максимально стимулированной кислотопродукции (МАО) по сравнению с показателями здоровых лиц ( $P < 0,05$ ). Уровень гастринемии у больных с ХАТГ тела желудка был достоверно повышен ( $151,89 \pm 6,89$  нг/л при норме  $69,51 \pm 8,39$  нг/л;  $P < 0,05$ ), а с антральным гастритом — понижен ( $36,93 \pm 2,96$  нг/л;  $P < 0,05$ ). Показатели обмена коллагена в сыворотке крови достоверно не отличались от нормальных значений (табл. 2). В желудочном соке изменения в метаболизме этого белка характеризовались снижением концентрации ПСО и БСО при нормальных показателях СО, что сопровождалось увеличением величин соотношения СО/ПСО и СО/БСО (табл. 3). Указанные изменения показателей обмена

коллагена в желудочном соке, несомненно, свидетельствуют о снижении биологического оборота и содержании этого протеина в СОЖ. Коллаген стромы внутренних органов активно влияет на рост, дифференцировку и направленность биохимических процессов окружающих их клеток [12], поэтому не без основания можно утверждать, что нарушения обмена названного биополимера в СОЖ являются одним из важных патогенетических механизмов формирования и прогрессирования атрофически-дистрофических изменений эпителиальных структур желудка.

В результате курсового лечения у обследованных больных наблюдалось улучшение общего самочувствия, исчезновение или уменьшение болевого и диспепсического синдромов, причем положительные сдвиги были больше выражены в основной группе, чем в контрольной. Так, у больных, получавших в составе комплексной терапии рибоксин, жалобы на ноющие боли и тяжесть в эпигастральной области после приема пищи, отрыжку воздухом, пищей, снижение аппетита, вздутие и урчание в животе устранялись в среднем на 5–6-й день, а в контрольной — на 8–9-й день от начала лечения. Наряду с улучшением общего самочувствия, у больных основной группы отмечалась положительная динамика кислотообразующей функции желудка, однако показатели кислотопродукции не достигали уровня здоровых лиц (табл. 1).

В основной группе свободная соляная кислота в желудочном соке появилась у 9 (56,3%) из 16 больных с истинной ахлоргидрией, а в контрольной — у 2 (40%) из 5. При этом у больных основной группы с ХАТГ тела желудка концентрация гастрин в крови достоверно уменьшилась с  $151,9 \pm 6,9$  до  $130,6 \pm 4,5$  нг/л ( $P < 0,05$ ), а с антральным — увеличилась с  $36,9 \pm 2,9$  до  $52,3 \pm 5,9$  нг/л ( $P < 0,05$ ). В контрольной группе динамика указанного гормона была несущественной (с  $145,6 \pm 8,1$  до  $135,7 \pm 3,8$ , у больных с ХАТГ тела желудка и с  $37,6 \pm 2,6$  до  $43,0 \pm 3,1$  нг/л у больных с антральным гастритом;  $P < 0,05$ ). Показатели обмена коллагена в сыворотке кро-

Показатели обмена коллагена в сыворотке крови у больных с ХАТГ в процессе лечения ( $M \pm m$ )

Группы обследованных	СО, мкмоль/л	ПСО, мкмоль/л	БСО, мкмоль/л	СО/ПСО	СО/БСО
Основная (n = 31)	14,9±0,7	10,6±0,5	57,7±1,9	1,4±0,1	0,2±0,0
	13,4±0,9	9,2±0,7	57,7±1,7	1,5±0,1	0,2±0,0
Контрольная (n = 20)	15,6±0,8	10,4±0,8	58,7±2,6	1,5±0,1	0,2±0,0
	16,1±0,9	10,9±1,1	61,6±4,1	1,5±0,1	0,3±0,0
Здоровые (n = 25)	14,5±0,5	10,9±0,4	55,5±1,5	1,3±0,0	0,3±0,0

Примечание. В числителе — показатели до лечения, в знаменателе — после лечения.

Таблица 3

Показатели обмена коллагена в желудочном соке у больных с ХАТГ в процессе лечения ( $M \pm m$ )

Группы обследованных	СО, мкмоль/л	ПСО, мкмоль/л	БСО, мкмоль/л	СО/ПСО	СО/БСО
Основная (n = 32)	21,6±1,4	*17,2±1,6	*39,9±3,1	*1,3±0,1	*0,6±0,1
	22,7±1,8	22,9±2,2*	56,0±3,9*	1,0±0,0*	0,4±0,0*
Контрольная (n = 18)	22,5±1,8	*17,8±1,1	*43,6±6,2	*1,3±0,1	*0,5±0,1
	23,4±1,8	18,3±1,7	*44,5±4,4	*1,3±0,1	*0,5±0,0
Здоровые (n = 16)	22,3±0,8	21,1±1,1	54,8±2,9	1,1±0,0	0,4±0,0

Примечание. В числителе — показатели до лечения, в знаменателе — после лечения. \* Справа — достоверность различий по сравнению с исходным уровнем, \* слева — по сравнению с данными здоровых.

ви у больных обеих групп существенно не изменились, оставаясь в пределах нормы (табл. 2). В желудочном соке у пациентов основной группы отмечалось достоверное увеличение концентрации ПСО и БСО со снижением величин соотношения СО/ПСО и СО/БСО. К концу курсового лечения эти показатели не отличались от данных здоровых, что свидетельствовало о восстановлении равновесия между биосинтезом и распадом коллагена в СОЖ. В контрольной группе больных эти показатели к концу курсового лечения не нормализовались (табл. 3).

Выявленные положительные клинико-функциональные и метаболические сдвиги коррелировали с результатами гистоморфологических и электронно-микроскопических исследований СОЖ. Так, у всех больных основной и контрольной групп уменьшились явления отека собственной пластинки слизистой, а клеточный инфильтрат ее был представлен в основном лимфоцитами, плазмочитами, единичными макрофагами и малочисленными тучными клетками в различной стадии накопления секрета. Свободные гликозаминогликаны в СОЖ у больных основной группы,

как правило, отсутствовали, тогда как у больных контрольной группы в собственной пластинке слизистой сохранялись явления умеренно выраженного набухания фибриллярного компонента базальной мембраны сосудов микроциркуляторного русла с накоплением в ней мелкозернистого материала средней электронной плотности. У некоторых больных имел место периваскулярный отек.

Существенные изменения наблюдались в специализированных эпителиоцитах слизистой тела и антрального отдела желудка. При этом более положительная динамика в клетках регистрировалась у тех больных, которые наряду с традиционными препаратами получали рибоксин. В обкладочных клетках отмечались митохондрии с хорошо выраженными кристами и матриксом средней электронной плотности и внутриклеточный канальцевый аппарат в состоянии покоя. Миелиноподобные структуры выявлялись исключительно в клетках дна тела желез, что свидетельствовало о резком снижении перекисного окисления липидов, весьма характерного для ХАТГ. В главных клетках

усложнялась структура шероховатого эндоплазматического ретикулула. Микст-клетки и малодифференцированные эпителиоциты в теле желез встречались редко, а нарушения митохондрий в гастринпродуцирующих клеточных элементах желез антрального отдела слизистой отсутствовали.

## ВЫВОДЫ

1. Комплексное лечение ХАТГ с применением рибоксина оказывало положительное влияние на динамику клинических признаков заболевания, кислотообразующей функции желудка и концентрацию гастрин в сыворотке крови больных.

2. Рибоксин, использованный в комплексной терапии ХАТГ, существенно улучшал микроскопическую и ультраструктурную организацию СОЖ, что сопровождалось нормализацией метаболизма коллагена в желудочном соке.

3. Положительные эффекты рибоксина обосновывают целесообразность использования его в комплексной терапии больных ХАТГ.

4. Маркеры коллагена, определяемые в желудочном соке (СО, ПСО, БСО), могут служить дополнительным тестом в оценке эффективности лечения больных ХАТГ.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Аруин Л.И., Григорьев П.Я., Исаков В.А., Яковенко Э.П. Хронический гастрит. Амстердам, 1993.

2. Биохимические методы анализа показателей обмена биополимеров соединительной ткани / Шараев П.Н., Иванов В.Г., Рябов В.И. и др. — Ижевск, 1989.

3. Бутов Ю.М.// Арх. патол. — 1979. — № 3. — С. 71—76.

4. Осадчук Т.К., Мотин Ю.К., Осадчук М.А.// Лаб. дело. — 1982. — № 4. — С. 208—210.

5. Раццо Е.В., Соколов Л.В.// Хим.-фарм. журн. — 1978. — № 10. — С. 38—49.

6. Салупере В.П. Проблема хронического гастрита. — Таллин. 1978.

7. Фишзон-Рысс Ю.И. Гастриты. — Л., 1974.

8. Французова С.Б., Кривелевич В.Я., Пархонюк В.П.// Фармакол. и токсикол. — 1989. — № 1. — С. 115—118.

9. Циммерман Я.С. Очерки клинической гастроэнтерологии. — Пермь, 1992.

10. Чазов Е.И.// Кардиология. — 1975. — № 10. С. 12—16.

11. Шехтер А.Б., Серов В.В.// Арх. патол. — 1991. — № 7. — С. 7—14.

12. Villako K., Kekki M., Tamm A. et al.// Gastroenter. — 1982. — Vol. 17. — P. 601—607.

13. Koren R., Cass C.E., Paterson A.R.P.// Biochem. J. — 1983. — Vol. 216. — P. 299—307.

Поступила 12.05.99.

## EXPERIENCE OF THE COMPLEX TREATMENT OF CHRONIC ATROPHIC GASTRITIS USING RIBOXIN

A.M. Korepanov, A.M. Nazarov, E.N. Nikitin,  
E.L. Bazhenov, A.S. Shklyayev

### S u m m a r y

The results of the complex treatment of 60 patients with chronic atrophic gastritis using riboxin are presented. The favourable effect of riboxin on the dynamics of the clinical manifestations of the disease, collagen metabolism in gastric juice, acid-forming function parameters and ultrastructure organization of gastric mucosa is shown. These positive effects of riboxin justify its use in complex treatment of patients with chronic atrophic gastritis.