

**Блюменкранц Алексей Эдгарович**

**ПРИМЕНЕНИЕ ПИТЬЕВЫХ МИНЕРАЛЬНЫХ ВОД  
КУКИНСКОГО МЕСТОРОЖДЕНИЯ ДЛЯ КОРРЕКЦИИ  
ПОСТВАГОТОМИЧЕСКИХ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ  
(экспериментально-клиническое исследование)**

3.1.33. Восстановительная медицина, спортивная медицина, лечебная  
физкультура, курортология и физиотерапия

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва - 2023

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского»

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, профессор **Нагорнев Сергей Николаевич**

Официальные оппоненты:

**Кончугова Татьяна Венедиктовна** - доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник отдела физиотерапии и рефлексотерапии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Кайсинова Агнесса Сардоевна** - доктор медицинских наук, заместитель генерального директора по обязательному медицинскому страхованию Федерального государственного бюджетного учреждения «Северо-Кавказский федеральный научно-клинический центр Федерального медико-биологического агентства»

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный научный центр реабилитации инвалидов им. Г.А. Альбрехта» Министерства труда и социальной защиты Российской Федерации

Защита диссертации состоится: «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2023 г. в \_\_\_ часов на заседании диссертационного совета Д 24.1.204.03 Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Российский научный центр хирургии имени академика Б. В. Петровского» и на сайте [www.med.ru](http://www.med.ru). Адрес: 119991, Москва, Абрикосовский пер., д. 2.

С диссертационной работой можно ознакомиться в библиотеке ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского» по адресу 119991, г. Москва, ГСП-1, Абрикосовский переулок, дом 2 и на сайте [www.med.ru](http://www.med.ru).

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2023 года.

Ученый секретарь диссертационного совета

Кандидат медицинских наук, доцент

**Михайлова Анна Андреевна**

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность исследования.** Методологическим принципом восстановительной медицины является применение немедикаментозных технологий в лечении и профилактике соматических заболеваний, при этом основной точкой приложения биологического потенциала природных и преформированных физических факторов выступают саногенетические процессы, которые носят неспецифический характер. Особый интерес в этом плане представляет система гормональной регуляции обмена углеводов и липидов – субстратов, необходимых для энергетического обеспечения реакций самовосстановления (В.К. Фролков, И.П. Бобровницкий, 2007). В этой связи разработка методов лечения, основанных на коррекции обмена веществ, является весьма перспективной как с теоретической, так и практической точки зрения (Я.Р. Нарциссов с соавт., 2016; Р.Р. Бериханова, И.А. Миненко, 2019; В.К. Фролков с соавт., 2021). Результатами большого числа исследований в области восстановительной медицины доказана высокая клиническая эффективность применения природных и преформированных физических факторов, обладающих корригирующим потенциалом и метаболической активностью при различных заболеваниях (А.В. Кулиш, 2017; В.К. Фролков с соавт., 2017). Более того, в ряде случаев технологии восстановительной медицины ускоряют формирование саногенетических реакций и предупреждают развитие осложнений после применения высокотехнологичных методов лечения, включая хирургические (Е.Н. Жуманова с соавт., 2017; Т.И. Грушина, В.В. Тепляков, 2020; С.И. Пономаренко, И.В. Сысоев, 2021).

Однако эта проблема еще не получила должного развития в гастроэнтерологии, в частности, для коррекции нарушений после ваготомии по поводу язвенной болезни двенадцатиперстной кишки (ЯБ ДПК). Среди хирургических методов лечения ЯБ ДПК широко применяются различные варианты ваготомии, оставляя нерешенной проблему послеоперационных осложнений, возникающих в различных функциональных системах организма (Э.В. Халимов, Б.Б. Капустин, 2004; А.Н. Дешук с соавт., 2018; П.М. Косенко с соавт., 2019; Е. Сейітқалық с соавт., 2019; Z.R. Gallaher et al., 2012; M. Camilleri 2016; B. Liu et al., 2020). В проксимальном отделе пищеварительного тракта сосредоточено огромное число эндокриноцитов, являющихся частью APUD-системы, и поэтому хирургические методы лечения способны изменять активность интестинальных гормонов (И.И. Матвеева, 1989; М.Ш. Сативалдиев, 1992; Т.Е. Куглер, 2017; Е.С. Затолокина, 2020). С другой стороны, известно, что гормоны желудка и кишечника не только контролируют пищеварительные функции, но и через эндокринный аппарат поджелудочной железы активно проявляют свой метаболический потенциал. Этот феномен получил название «энтероинсулярная ось», и по изменению секреции инсулина в раннюю фазу пищеварительного цикла можно судить о суммарной метаболической

активности гастроинтестинальных гормонов (Н.Н. Мусина с соавт., 2015; В.К. Фролков с соавт., 2019, 2021; R. Lupoli et al., 2015; C. Rodriguez et al., 2015; M.C. Duran Ruiz, 2019).

Исследования в этом направлении носят единичный характер, хотя никто не отрицает негативного влияния хирургических методов лечения, включая ваготомию, на метаболические процессы (В.Я. Шварц с соавт., 1984-1989; В.К.Фролков, И.П. Бобровницкий, 2007). Вместе с тем, разработка этой проблемы может привести к принципиально новым методам лечения и профилактики постваготомических нарушений, в основе которых лежит коррекция обмена веществ. В качестве перспективных факторов, оказывающих оптимизирующее влияние на метаболические процессы, выступают питьевые минеральные воды, гормональным механизмом действия которых посвящено несколько фундаментальных научных исследований (Н.Д. Полушина с соавт., 1997; Д.А. Еделев, 2009; Н.В. Ефименко с соавт., 2017; В.Ф.Репс, 2019; В.К. Фролков с соавт., 2019, 2021).

**Степень разработанности темы исследования.** Постваготомические нарушения, наблюдающиеся у больных ЯБ ДПК в послеоперационном периоде, как правило, не носят специфического характера и наблюдаются при других видах оперативного вмешательства в брюшной полости. Однако некоторые симптомокомплексы развиваются после ваготомии значительно чаще. К ним относятся: дисфагия, нарушения моторно-эвакуаторной функции желудка, стеноз и непроходимость пилорического канала, демпинг-синдром, рецидив язвообразования и некоторые другие (В.И. Мидленко, 2006; Ш.Т. Ураков, Л.М. Нажмиддинов, 2010; М.В.Зубарева, 2019; Z.R. Gallaher et al., 2012; M. Camilleri, 2016; B. Liu et al., 2020). Описанные рядом авторов нарушения гормональной регуляции обменных процессов, обусловленные ваготомией, проявляется выраженной перестройкой энтероинсулярной оси, гиперинсулинемией и нарушением толерантности к глюкозной нагрузке (В.Я. Шварц с соавт.. 1987; А.А. Быков с соавт., 1989; В.К. Фролков, И.П. Бобровницкий, 2007). Эффективным и безопасным способом коррекции данного симптомокомплекса выступает сформированная за последние 30 лет методология питьевого применения минеральных вод, которые давно и успешно используются для коррекции обменных нарушений, патогенетически связанных с сахарным диабетом II типа и метаболическим синдромом (Н.Д. Полушина с соавт., 1999, 2000; В.К. Фролков, 2015). Необходимо подчеркнуть, что питьевые минеральные воды достаточно просты в применении, а механизмы их лечебно-профилактического действия подробно изложены в ряде научных обзоров и монографий (Н.Д. Полушина с соавт., 1997; В.К. Фролков, И.П. Бобровницкий, 2007; В.К. Фролков с соавт., 2021). Ранее технология курсового питьевого применения минеральных вод Кукинского месторождения для коррекции постваготомических нарушений в медицинской практике не применялась. Все вышеизложенное обосновывает необходимость постановки данного исследования.

## **Цель исследования**

Обосновать возможность применения минеральной воды Кукинского месторождения Читинской области для коррекции метаболических нарушений при постваготомическом синдроме с учетом механизма ее лечебно-профилактического действия.

## **Задачи исследования**

1. Изучить особенности нарушений метаболизма углеводов и липидов при постваготомическом синдроме у экспериментальных животных.
2. Исследовать механизмы влияния и эффективность внутреннего применения минеральной воды Кукинского месторождения на гормональную регуляцию метаболических реакций в условиях эксперимента.
3. Оценить состояние углеводного и липидного обмена у пациентов после селективной проксимальной ваготомии.
4. Изучить механизмы корригирующего влияния внутреннего приема минеральной воды Кукинского месторождения на гормональный статус и метаболические маркеры у пациентов после селективной проксимальной ваготомии.
5. Проанализировать отдаленные результаты применения минеральной воды Кукинского месторождения в комплексной терапии метаболических нарушений у пациентов с селективной проксимальной ваготомией по поводу язвенной болезни двенадцатиперстной кишки.

**Научная новизна.** В настоящей работе впервые проведены полномасштабные экспериментально-клинические исследования влияния ваготомии на гормональную регуляцию метаболических реакций. Доказано, что при двухсторонней поддиафрагмальной ваготомии у лабораторных животных с экспериментальной гастродуоденальной язвой и у больных с селективной проксимальной ваготомией по поводу ЯБ ДПК в первый месяц после операции развиваются значительные нарушения в инсулиновой регуляции обмена глюкозы за счет угнетения энтероинсулярных гормональных влияний. При этом через 90 дней у лабораторных животных и через 12 месяцев у больных после ваготомии отмечаются предпосылки для формирования приспособительных реакций, однако одновременно развиваются нарушения обмена веществ по типу метаболического синдрома с резистентностью к инсулину.

Впервые у интактных животных и добровольцев выявлено, что маломинерализованная вода Кукинского месторождения оказывает стимулирующее влияние на продукцию глюкозозависимого инсулинотропного полипептида, обладающего выраженным инсулинстимулирующим действием. Показано, что однократный прием минеральной воды стимулирует энтероинсулярные гормональные взаимосвязи и тем самым способствует снижению повышенной алиментарной гипергликемии при проведении перорального

глюкозотолерантного теста у животных с гастродуоденальной язвой и больных ЯБ ДПК в раннюю фазу после ваготомии.

Впервые установлено, что и в эксперименте, и в клинике курсовой прием минеральной воды ускоряет процессы приспособления организма к постваготомическому состоянию в системе инсулиновой регуляции обмена веществ. Также впервые доказано, что у лабораторных животных после ваготомии значительно тормозится моторно-эвакуаторная функция желудка, однако курсовой прием минеральной воды активизирует эту функцию. Эффективность внутреннего приема минеральной воды подтверждается результатами отдаленных наблюдений.

**Теоретическая и практическая значимость работы.** Теоретическая значимость работы состоит в обосновании и разработке нового синергетического подхода к коррекции постваготомических нарушений у больных ЯБ ДПК. Основу разработанной технологии составляет внутренний прием минеральной воды, дополненный диетотерапией и использованием лекарственных средств. Полученные в диссертационном исследовании результаты свидетельствуют о том, что в основе коррекции метаболических нарушений у пациентов после селективной проксимальной ваготомии лежит активация внутренним приемом минеральной воды эндокринной системы органов пищеварения, обладающей способностью оптимизировать обмен углеводов и липидов.

Практическое значение работы состоит в том, что комплексное применение стандартной медикаментозной терапии и внутреннего приема минеральной воды последствий вагусной денервации желудка повышает эффективность реабилитации больных с селективной проксимальной ваготомией по поводу ЯБ ДПК. Разработанная технология лечения позволяет уменьшить постваготомические нарушения обмена углеводов и липидов за счет активизации гастроэнтеропанкреатической эндокринной системы при курсовом приеме минеральной воды. Данная методика безопасна, не имеет побочных эффектов, алгоритм ее применения прост и она финансово доступна для всех пациентов. Эффективность ее применения подтверждается сохранением достигнутых лечебных эффектов в течение 5-6 месяцев после окончания курсового приема минеральной воды.

**Методология и методы исследования.** Методология выполненного диссертационного исследования основывалась на обязательном соблюдении основ и принципов доказательной медицины и ее отличительной особенностью явился экспериментально-клинический характер, что позволило детализировать механизмы развития постваготомического синдрома, уточнить особенности влияния вагусной денервации желудка на гормональную регуляцию обмена углеводов и липидов и разработать метод нефармакологической коррекции выявленных нарушений. В исследовании приняли участие 120 пациентов с селективной проксимальной ваготомией по поводу ЯБ ДПК и 209 белых крыс линии Вистар, у 104 из которых проводилась

двухсторонняя поддиафрагмальная ваготомия на фоне язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, воспроизводимых по методике Окабе. В экспериментальных и клинических исследованиях был соблюден принцип обязательного контроля. В эксперименте, где оценивался эффект минеральной воды, контролем служила питьевая вода, в клинике контрольная группа пациентов получала диетотерапию, при необходимости лекарственные препараты и лечебную физкультуру, тогда как основная группа больных дополнительно получали курсовой прием минеральной воды.

Работа выполнена с соблюдением этических норм и принципов добровольного информированного письменного согласия пациентов, что соответствует требованиям ГОСТ Р ИСО 14155-2014. Выполненное диссертационное исследование является проспективным контролируемым сравнительным и рандомизированным, что в рейтинговой системе оценки соответствует II классу доказательности (уровень B).

Оценка эффективности лечения пациентов с селективной проксимальной ваготомией по поводу ЯБ ДПК базировалась на динамике клинических, функциональных, биохимических и психологических показателей, тогда как в эксперименте эффективность коррекции постваготомических нарушений основывалась на динамике секреции гормонов пищеварительной системы и инсулиновой регуляции метаболических реакций.

Результаты выполненного исследования были проанализированы с использованием параметрических и непараметрических статистических методов, включая возможности корреляционного анализа и множественной регрессии (Statistica, v.10). Для оценки достоверности динамики показателей применяли критерии Стьюдента, Фишера и Вилкоксона, корреляционный анализ проводили по методике Спирмена.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Постваготомический синдром сопровождается значительными нарушениями обмена углеводов и липидов и центральное место в этих изменениях принадлежит инсулину: торможение его секреции при пероральных нагрузках при повышении его продукции натощак.

2. Однократный прием маломинерализованной воды Кукинского месторождения активизирует энтероинсулярные гормональные взаимосвязи и способствует оптимизации углеводного обмена при пероральных нагрузках. Этот феномен проявляется как у здоровых лабораторных животных, так и добровольцах, а также в раннем постваготомическом периоде в эксперименте и клинике.

3. Курсовой прием минеральной воды активизирует приспособительные процессы в гормональной (инсулиновой) регуляции метаболических реакций у белых крыс с экспериментальной гастродуоденальной язвой и последующей двухсторонней

поддиафрагмальной ваготомией, а также у больных с селективной проксимальной ваготомией по поводу ЯБ ДПК.

**Степень достоверности и апробация результатов.** Достоверность результатов выполненного диссертационного исследования обеспечивается: методологической обоснованностью и полнотой проведенного анализа теоретических положений и практических разработок отечественных и зарубежных авторов по изучаемой проблеме; корректной организацией и соблюдением основных принципов планирования экспериментального и клинического исследования; достаточным количеством пациентов и лабораторных животных, принявших участие в исследовании (120 пациентов с селективной проксимальной ваготомией по поводу ЯБ ДПК и 209 белых крыс линии Вистар, у 159 из которых проводилась двухсторонняя поддиафрагмальная ваготомия на фоне язвы желудка и двенадцатиперстной кишки); использованием комплекса информативных стандартизированных методов исследования, их адекватностью поставленным цели и задачам; включением методов математической обработки и анализа полученных результатов (вариационная статистика, корреляционный анализ)

Основные результаты диссертационного исследования доложены и обсуждены на всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 60-летию ЧГМА «Актуальные проблемы клинической и экспериментальной медицины» (Чита, 2013); на всероссийской с международным участием научно-практической конференции «От Гигиены до современности: научно-практические основы профилактической медицины» (Москва, 2018); на научной практической конференции «Медицинская реабилитация в практической медицине: немедикаментозные технологии» (Нижний Новгород, 2018).

**Личный вклад автора.** Автором самостоятельно определена тема диссертационного исследования, проведен анализ отечественных и зарубежных литературных источников, что послужило основанием для формулирования основных направлений, цели и задач исследования. Соискатель принимал непосредственное участие в экспериментальной части исследования, связанной с моделированием гастродуоденальной язвы по методике Окабе с последующей двухсторонней поддиафрагмальной ваготомией. Автором лично осуществлен набор пациентов для участия в исследовании, на основе простой рандомизации сформированы группы, проведен весь комплекс необходимого обследования с применением функциональных, биохимических и психологических методов оценки эффективности проводимого лечения. Диссертанту принадлежит ведущая роль в получении первичного материала, его статистической обработке и интерпретации полученных результатов. Автором сформулированы положения, выносимые на защиту, определены научная новизна и практическая значимость, составлены практические рекомендации по применению



минеральной воды при комплексной терапии постваготомического синдрома. Личной заслугой автора является подготовка и опубликование 6 статей в журналах, рецензируемых ВАК Минобрнауки РФ. Количественная оценка личного вклада автора в исследование составляет не менее 95 %.

**Внедрение результатов исследования.** Результаты диссертационного исследования внедрены в практику деятельности поликлиники ФКУЗ «Медико-санитарная часть МВД России по Забайкальскому краю», ГУЗ «Краевая клиническая больница» Минздрава Забайкальского края и используются в рамках реализации образовательных программ на кафедре госпитальной хирургии ФГБОУ ВО «ЧГМА» Минздрава России.

**Публикации.** По материалам проведенных исследований опубликовано 7 статей (из них 6 в изданиях, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования РФ) и 5 тезисов в материалах всероссийских и международных конгрессов и конференций.

**Структура и объем диссертации.** Диссертация изложена на 156 страницах, состоит из введения, 4-х глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, содержащего 237 источников (175 отечественных и 62 иностранных), иллюстрирована 22 таблицами и 14 рисунками.

## **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Экспериментальные исследования проведены на 209 белых крысах линии Вистар, из которых у 159 воспроизводилась модель гастродуоденальной язвы по методике Окабе с последующей двухсторонней поддиафрагмальной ваготомией. В клинических исследованиях приняли участие 120 пациентов с ЯБ ДПК, которым проводили селективную проксимальную ваготомию по поводу осложнения заболевания (78 мужчин и 42 женщины средним возрастом  $45,2 \pm 0,19$  года). Для верификации выраженности постваготомических нарушений в системе гормональной регуляции метаболических реакций у 18 здоровых добровольцев были проведены контрольные исследования. Клинические исследования проведены в клинике общей хирургии Читинской государственной медицинской академии на базе хирургического отделения Дорожной клинической больницы.

В крови животных методом ИФА определяли концентрацию гастрина, гастроингибирующего полипептида (ГИП), глюкагона и инсулина с помощью промышленных тест-наборов (БИОНТ, Финляндия; БиоХимМак, Российская Федерация; BCM DIAGNOSTICS, США, Италия). Для оценки липидного и углеводного обмена в сыворотке крови изучали следующие показатели: общий холестерин, триглицериды и уровень гликемии ферментативным способом на биохимическом анализаторе «Spectrum I» (Abbott, США). Для оценки ПОЛ определяли в крови содержание малонового диальдегида (МДА) и активность каталазы (В.Б. Гаврилов с соавт., 1987; М.А. Королюк с соавт., 1988). Кроме того, в эксперименте проводился

тест толерантности к перорально введенной глюкозе, которую вводили в дозе 0.4 г на 100 г массы тела животных в 1,5 мл воды. Кровь для определения глюкозы и инсулина отбирали из кончика хвоста до и через 15, 30, 60 и 120 минут после нагрузки.

В клинических исследованиях также анализировались те же гормональные и биохимические показатели, которые были дополнены определением кортизола (иммуноферментным методом), липопротеидов высокой плотности (на биохимическом анализаторе «Spectrum II», Abbott, США). Также проводился тест САН (самочувствие, активность, настроение). Для оценки функционального состояния инсулярного аппарата поджелудочной железы, так же как и в эксперименте, проводили тест толерантности к пероральной глюкозе, которая вводилась в дозе 50 грамм в 200 мл воды.

Основным лечебным фактором в исследовании была маломинерализованная вода Кукинского месторождения Читинской области с концентрацией солей 3,3-3,5 г/л. Эта вода относится к углекислым железистым гидрокарбонатным магниевыми-кальциевыми. В исследовании анализировался эффект как однократного приема минеральной воды у экспериментальных животных и пациентов, так и ее курсовой прием, который продолжался 3 недели. В эксперименте минеральную воду вводили крысам принудительно интрагастрально с помощью желудочного зонда в дозе 1,5 мл на 100 г массы тела в утренние часы один раз в сутки. Пациенты получали минеральную воду комнатной температуры в количестве 200-250 мл за 20-30 минут до еды. Контролем для этого фактора в эксперименте и клинике служил аналогичный прием питьевой воды. При оценке влияния минеральной воды на инсулиновую регуляцию алиментарной гипергликемии применяли тест толерантности к перорально введенной глюкозе, причем глюкоза растворялась в питьевой воде (контроль) и минеральной воде.

Для достижения поставленной цели и решения задач экспериментальные животные и пациенты были разделены методом простой рандомизации на различные контрольные и основные группы. В эксперименте были выделены следующие группы: контрольная (50 здоровых белых крыс), животные с экспериментальной гастродуоденальной язвой и двухсторонней поддиафрагмальной ваготомией через 30 и 90 дней после операции (по 20 крыс), животные после ваготомии, получавшие курсового прием минеральной воды, начиная с 30-го дня после ваготомии (контроль – питьевая вода, по 20 крыс в группе). Такая же серия исследования, но начиная с 90-го дня после ваготомии (по 20 крыс в основной и контрольной группах). Кроме того, у 10 здоровых крыс и 24 крыс с гастродуоденальной язвой после ваготомии исследовался однократный прием минеральной воды. В клинических исследованиях были проведены следующие серии наблюдений: анализировалась секреция гормоны и маркеры метаболических реакций через 30 дней и 12 месяцев после селективной проксимальной ваготомией (по 30 человек в группе, контроль – 18 практически здоровых добровольцев).

Однократный эффект минеральной воды изучен у 30 пациентов с ЯБ ДПК и через 30 дней после парасимпатической денервации желудка (15 человек получали минеральную воду, 15 – питьевую воду, контроль). Влияние курсового приема минеральной воды проведено у 30 человек через 1 месяц после ваготомии и у 30 человек – через 12 месяцев (по 15 человек в основной и контрольной группах).

В качестве стандартного метода лечения пациенты с ЯБ ДПК получали диетотерапию, по необходимости препараты, тормозящие диарею, лечебную физкультуру и стакан питьевой воды за 25-30 минут до еды. В основных группах на фоне стандартного лечения пациенты вместо питьевой воды получали 200-250 мл минеральной воды Кукинского месторождения.

Анализ отдаленных результатов был проведен по относительно простой схеме: пациенты каждые три месяца в течение года после завершения лечения оценивали свое состояние по тесту САН (самочувствие, активность, настроение), проводили биохимические исследования крови (глюкоза и общий холестерин), контролировали массу тела и отчитывались о числе дней временной нетрудоспособности за этот год.

Для оценки достоверности выявленных изменений применяли методы параметрический и непараметрической статистики. В первом случае использовался критерий Стьюдента для связанных и несвязанных выборок и при несоблюдении распределения показателей закону нормального распределения Гаусса применялся критерий Манна-Уитни. Корреляционный анализ проводился с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена ( $\rho$ ). Вероятность ошибки сделать ложное заключение оценивалось с вероятностью  $p < 0,05$  и  $p < 0,01$ .

### **РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

На первом этапе наших исследований было решено изучить некоторые вопросы системного влияния ваготомии, при этом основной упор был сделан на представителях гастроэнтеропанкреатической эндокринной системы. Установлено, что двухсторонняя поддиафрагмальная ваготомия вызывает значительные изменения в секреции гормонов и метаболических реакциях (табл. 1). Так, через месяц после денервирования желудка существенно, более, чем в 2,5 раза возрастает продукция гастрин, что с высокой степень вероятности связано с повышением внутрижелудочного pH ( $\rho = +0,84$ ;  $p < 0,001$ ). Также зафиксировано увеличение продукции глюкагона на 84% на фоне снижения секреции ГИП в 1,4 раза, тогда как инсулинемия немного увеличивалась (в среднем на 17%). Одновременно наблюдалось достоверное повышение гликемии на 24% и триглицеридемии на 8,1%. Через 60 и 90 дней после ваготомии отмечалась практически такая же картина, но при этом отчетливо проявлялась тенденция к постепенному уменьшению выраженности нарушений. В достоверной форме этот феномен подтвердился для 7 показателей из 9.

Таблица 1 – Секретия гормонов и метаболические маркеры у крыс с экспериментальной гастродуоденальной язвой после ваготомии

Показатель	Интактные животные (n=20)	Экспериментальная гастродуоденальная язва с последующей ваготомией		
		30 дней (n=20)	60 дней (n=20)	90 дней (n=20)
Уровень рН в желудке	1,96±0,04	4,52±0,09*	4,41±0,08*	4,33±0,07*
Гастрин, пг/мл	35,1±0,82	87,2±1,86*	80,3±1,77*#	79,0±1,72*#
ГИП, пг/мл	177±5,03	126±3,76*	142±4,03*#	149±4,25*#
Глюкагон, пг/мл	106±3,2	195±5,9*	93±2,7*#	80±2,3*#
Инсулин, мкЕ/мл	19,1±0,39	22,4±0,46*	23,9±0,51	25,5±0,56*#
Глюкоза, ммоль/л	4,89±0,09	6,06±0,15*	5,95±0,14*	6,12±0,16*
Общий холестерин, ммоль/л	3,35±0,05	3,19±0,05	3,42±0,06	4,19±0,07*#
Триглицериды, ммоль/л	1,85±0,02	2,00±0,04*	1,93±0,03	1,98±0,04*
МДА, ммоль/л	6,75±0,18	8,92±0,23*	8,05±0,19*#	7,76±0,18*#

Примечание: надстрочные индексы показывают достоверность различия (\* – от соответствующих значений у интактных животных, # – от показателей 30-го дня после ваготомии)

Аналогичные исследования у больных после селективной проксимальной ваготомии показал весьма существенные нарушения по сравнению с референтными значениями у здоровых добровольцев (табл. 2).

Установлено, что денервация желудка инициировала существенную перестройку секреции гастроэнтеропанкреатических гормонов: в течение первых нескольких недель значительно увеличивалась секреция гастрина, которая практически в 2 раза превышала нормальные значения и, по-видимому, была обусловлена резким увеличением уровня рН в желудке. Также отмечалось увеличение продукции глюкагона и кортизола соответственно на 31,5 и 93,2%, тогда как увеличение инсулинемии хотя и было достоверно, но выражено было слабее (только на 22,3%).

Вместе с тем продукция ГИП после ваготомии снижалось на 17,9%, что также могло внести свой вклад в увеличение продукции гастрина. На этом фоне наблюдались выраженные нарушения углеводного обмена (гликемия натощак превышала референтные значения на 22,1%), тогда как дислипидемия была менее выражена и фиксировалась только за счет небольшого увеличения коэффициента атерогенности.

Одновременно происходила перестройка в системе перекисного окисления липидов: на 19,7% увеличивалась концентрация малонового диальдегида (одного из представителей прооксидантов) и, наоборот, тормозилась активность антиоксидантного фермента каталазы на 30,4%. В целом, такая картина характерна для стрессорной реакции, что, наверное, типично для абдоминальной операции. Через 12 месяцев после селективной проксимальной ваготомии отмеченные выше изменения, в принципе, сохранились.

Таблица 2 – Секретция гормонов и метаболических маркеров у пациентов с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки после селективной проксимальной ваготомии

Показатель	Здоровые волонтеры (n=18)	Пациенты с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки после селективной проксимальной ваготомии	
		30 дней (n=32)	360 дней (n=30)
Гастрин, пг/мл	69,3±0,82	129,1±2,43*	95,2±1,35* <sup>#</sup>
ГИП, пг/мл	95,7±1,18	78,6±1,03*	93,8±1,10 <sup>#</sup>
Глюкагон, пг/мл	92,3±1,22	121,4±2,03*	114,6±1,37* <sup>#</sup>
Кортизол, ммоль/л	249±11,5	481±26,4*	402±20,7* <sup>#</sup>
Инсулин, мкЕ/мл	13,0±0,18	15,9±0,23*	17,9±0,31* <sup>#</sup>
Глюкоза, ммоль/л	5,03±0,07	6,14±0,12*	5,84±0,10* <sup>#</sup>
Общий холестерин, ммоль/л	3,35±0,06	3,82±0,09	4,12±0,11*
ЛПВП, ммоль/л	1,20±0,05	1,15±0,04	1,09±0,03*
Коэффициент атерогенности	1,79±0,03	2,32±0,02*	2,78±0,05*
Триглицериды, ммоль/л	1,94±0,02	1,90±0,02	2,08±0,03* <sup>#</sup>
Малоновый диальдегид, ммоль/л	5,29±0,13	6,33±0,20*	6,74±0,23*
Каталаза, ммоль H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> /мин*гНв	18,1±0,57	12,6±0,29*	13,9±0,31* <sup>#</sup>

Примечание: надстрочные индексы показывают достоверность различия (\* – по сравнению с соответствующими значениями здоровых добровольцев; <sup>#</sup> – по сравнению с показателями пациентов через 30 дней после операции)

Изучение роли инсулина в регуляции гомеостаза гликемии при пероральных нагрузках был проведен с помощью глюкозотолерантного теста. Установлено, что парасимпатическая денервация желудка через 30 дней после операции приводит к снижению секреции инсулина в раннюю фазу теста (первые 30 минут): у лабораторных животных на 37%, у больных – на 24%, что сопровождается увеличением алиментарной гипергликемии соответственно на 33 и 40%. При этом выявлена обратная зависимость между секрецией инсулина в раннюю фазу глюкозотолерантного теста и увеличением гипергликемической реакции по диабетическому типу. Эти данные однозначно свидетельствуют о том, что ваготомия тормозит активность энтероинсулярной оси и провоцирует метаболические нарушения. В более поздние сроки после ваготомии выраженность этих изменений несколько уменьшается, что, возможно, свидетельствует о формировании адаптационных реакций.

Известно, что некоторые физические факторы, в частности, питьевые минеральные воды, могут стимулировать секрецию гормонов гастроэнтеропанкреатической системы, активировать энтеро-инсулярную ось и тем самым оказывать оптимизирующее влияние на метаболические процессы (В.К.Фролков, И.П.Бобровницкий, 2007). Эти научные факты и послужили отправной точкой для дальнейших исследований, посвященных изучению механизмов влияния минеральной воды Кукинского месторождения и возможности ее применения в комплексных программах лечения постваготомических нарушений. При этом анализ возможных механизмов действия минеральной воды Кукинского месторождения был проведен последовательно:

сначала на лабораторных животных, а затем у человека. Нами установлено, что и в эксперименте у 10 интактных животных и у 10 практически здоровых волонтеров, однократный прием минеральной воды Кукинского месторождения стимулировал продукцию инсулина в первые 15 минут соответственно на 46 и 29%, при этом одновременно отмечалось увеличение секреции ГИП на 37 и 30%. Учитывая тот факт, что ГИП является самым мощным инсулинотропным агентом, можно считать предположить стимулирующее влияние минеральной воды на «энтероинсулярную ось». Дополнительное доказательство этого предположения было получено при проведении глюкозотолерантного теста путем сравнения ответной реакции на пероральное введение глюкозы, растворенной в питьевой воде (контроль) и минеральной воде Кукинского месторождения (табл. 3 и 4).

Таблица 3 – Влияние Кукинской минеральной воды на динамику гликемии и инсулинемии при оральном глюкозотолерантном тесте у крыс с экспериментальной гастродуоденальной язвой через 30 дней после ваготомии

Время после введения глюкозы	Глюкоза растворялась в питьевой воде (n=12)	Глюкоза растворялась в минеральной воде (n=12)
Исходный уровень	6,12±0,17 26,4±0,46	6,08±0,10 26,9±0,44
15 минут	8,37±0,25 33,7±0,79	8,05±0,26 44,9±1,08*
30 минут	9,27±0,30 41,5±1,25	8,92±0,37 59,7±1,80*
60 минут	10,3±0,42 46,9±1,32	9,54±0,37 50,3±1,55*
120 минут	9,44±0,31 35,3±1,04	7,48±0,27* 32,5±1,19
Интегральная реакция за 30 минут, усл.ед.	57,7±2,15 223±10,7	51,0±1,86* 517±27,3*
Интегральная реакция за 120 минут, усл.ед.	389±19,6 1675±108,7	288±13,4* 2208±133,6*

Примечание: в каждой клетке таблицы верхние значения – показатели гликемии в ммоль/л, нижние - инсулинемии в мкЕ/мл. Надстрочные индексы обозначают достоверность изменения показателей под влиянием минеральной воды

Установлено, что глюкоза, растворенная в минеральной воде, в большей степени стимулирует продукцию инсулина в раннюю фазу теста и эта реакция ассоциируется с увеличением скорости элиминации глюкозы. Этот феномен подтвержден как у животных с двухсторонней поддиафрагмальной ваготомией ( $p = -0,72$ ;  $p < 0,01$ ), так и у больных после селективной проксимальной ваготомии ( $p = -0,51$ ;  $p < 0,05$ ). Можно предположить, что, поскольку ранняя фаза секреции инсулина в пищеварительный период является основным фактором, лимитирующим развитие алиментарной гипергликемии, то курсовой внутренний прием минеральной воды способен оказать профилактическое действие на развивающиеся после ваготомии нарушения метаболических реакций.

Таблица 4 – Влияние Кукинской минеральной воды на динамику гликемии и инсулинемии при оральном глюкозотолерантном тесте у пациентов с ЯБДК через 30 дней после селективной проксимальной ваготомией

Время, минуты	Глюкоза растворялась в питьевой воде (n=15)	Глюкоза растворялась в минеральной воде (n=15)
00 (исходный уровень)	5,98±0,08 15,8±0,24	5,81±0,08 16,3±0,26
15	7,95±0,14 19,5±0,27	7,74±0,13 26,9±0,35*
30	12,5±0,26 32,5±0,34	11,0±0,24 37,1±0,41*
60	13,3±0,32 39,2±0,51	9,76±0,30 35,9±0,37*
120	9,92±0,28 31,9±0,42	7,42±0,23 25,7±0,33*
Интегральная реакция за 30 минут, усл.ед.	78,5±2,37 151±5,84	67,9±2,05 315±9,4*
Интегральная реакция за 120 минут, усл.ед.	623±18,1 1968±144,5	338±10,3* 1791±137,0

Примечание: в каждой клетке таблицы верхние значения – показатели гликемии в ммоль/л, нижние - инсулинемии в мкЕ/мл. Надстрочные индексы обозначают достоверность изменения показателей под влиянием минеральной воды

Проверка этой гипотезы была традиционно начата с экспериментов. При этом курсовой прием минеральной воды (в контроле применялась питьевая вода) начинался с 30-го и 90-го дня после ваготомии. Выбор этих сроков был обусловлен тем, что нами условно выделялся ранний этап развития постваготомических нарушений и более поздний, когда уже были сформированы некоторые приспособительные процессы.

Установлено, что курсовое воздействие минеральной водой оказывало достаточно выраженное воздействие на индукцию гормонов, метаболические маркеры и уровень рН в желудке. Впрочем, некоторая достоверная динамика отмечалась и в контрольной группе при курсовом принудительном приеме питьевой воды (табл. 5). В частности, у животных контрольной группы наблюдалось снижение секреции глюкагона на 16,7%, небольшое повышение инсулинемии на 8,6% и концентрации общего холестерина на 6,1%.

На фоне приема минеральной воды динамика показателей была выражена в большей степени и в первую очередь следует отметить парадоксальную реакцию – снижение уровня рН в желудке на 15,2%. Отметим, что аналогичная тенденция, пусть и в недостоверной форме мы наблюдали у животных к 90-му дню после ваготомии. Также достоверно на 19,6% снизилась секреция гастрина, глюкагона (на 28,9% и инсулина (на 10,2%), при этом уровень глюкозы в крови также снижался (в среднем на 9,7%). Наконец, еще один показатель – малоновый диальдегид (представитель прооксидантных механизмов) уменьшился на 14,1%.

Таблица 5 – Влияние курсового приема минеральной воды на секрецию гормонов и метаболические маркеры у крыс с экспериментальной гастродуоденальной язвой через 30 дней после ваготомии

Показатель	Курсовой прием питьевой воды (контроль)		Курсовой прием минеральной воды	
	До курса	После курса	До курса	После курса
Уровень рН в желудке	4,40±0,11	4,33±0,10	4,61±0,12	3,91±0,10* <sup>#</sup>
Гастрин, пг/мл	84,6±2,09	82,1±1,95	88,9±2,14	71,5±1,84* <sup>#</sup>
Глюкагон, пг/мл	203±7,4	169±6,5*	190±7,1	137±5,3* <sup>#</sup>
Инсулин, мкЕ/мл	21,0±0,42	22,8±0,47*	22,6±0,49	20,3±0,39* <sup>#</sup>
Глюкоза, ммоль/л	6,13±0,18	5,83±0,16	5,95±0,17	5,37±0,15* <sup>#</sup>
Общий холестерин, ммоль/л	3,29±0,07	3,49±0,08*	3,09±0,06	3,27±0,07
Триглицериды, ммоль/л	2,13±0,05	2,05±0,05	2,10±0,06	1,96±0,04
МДА, ммоль/л	8,47±0,31	8,19±0,26	8,64±0,30	7,42±0,21* <sup>#</sup>

Примечание: надстрочные индексы показывают достоверность различия (\* – по сравнению показателями до начала курса; <sup>#</sup> – по сравнению с показателями после окончания курса)

При этом важно отметить, что секреция инсулина снижалась на фоне уменьшения гликемии, что однозначно свидетельствует о регрессе метаболических нарушений в виде повышения чувствительности организма крыс к инсулину. Прямо об этом свидетельствует снижение индекса инсулинорезистентности. Если до начала курсового приема минеральной воды НОМА = 5,98±0,24, то после его окончания НОМА = 4,84±0,19 (p<0,01). В то же время при приеме питьевой воды эти же значения составили соответственно 5,72±0,22 и 5,91±0,25. Наконец, еще один факт, если масса тела животных контрольной группы во время курсового приема питьевой воды в среднем увеличилась на 23,8±2,6 грамма, то в основной группе (при курсовом приеме минеральной воды) эта прибавка составила только 10,6±1,84 грамма.

Все эти факты убедительно говорят, что курсовой прием минеральной воды ускоряет процессы приспособления животных к патологической ситуации, связанной с денервированием желудка, и при этом ряд показателей, имеющих отношение к регрессу метаболических нарушений, свидетельствует о наличии лечебных эффектов у минеральной воды.

Проведение стандартного орального глюкозотолерантного теста у животных основной группы позволило установить существенно более выраженное увеличение ранней фазы секреции инсулина у крыс, после окончания курсового приема минеральной воды (в среднем на 67,5%), что и привело к ожидаемому снижению алиментарной гипергликемии на 29,1%.

Таким образом, есть основания полагать, что курсовой прием минеральной воды на ранних этапах формирования постваготомических нарушений у экспериментальных животных ускоряет процессы самовосстановления.

Несколько иная картина отмечалась у животных при курсовом приеме минеральной воды Кукинского месторождения в более позднем периоде развития постваготомических нарушений – через 3 месяца после операции (табл. 6). Сразу отметим, что фиксируемые



изменения были минимальными. Если в контрольной группе после курсового приема питьевой воды вообще не было отмечено каких-либо изменений, то в основной группе отмечалось лишь небольшое снижение уровня рН в желудке, которое, впрочем, выглядело достоверным, если сравнить его с динамикой этого показателя в контрольной группе. Также отмечалось снижение продукции гастрина (на 6,5%), секреции инсулина (на 5,5%) и концентрации триглицеридов в крови на 6,9%. Можно также выделить факт некоторого снижения индекса инсулинорезистентности с  $6,49 \pm 0,23$  до  $5,95 \pm 0,18$ , но оно было недостоверным.

Таблица 6 – Влияние курсового приема минеральной воды на секрецию гормонов и метаболические маркеры у крыс с экспериментальной гастродуоденальной язвой через 90 дней после ваготомии

Показатель	Курсовой прием питьевой воды (контроль)		Курсовой прием минеральной воды	
	До курса	После курса	До курса	После курса
Уровень рН в желудке	$4,18 \pm 0,09$	$4,20 \pm 0,10$	$4,15 \pm 0,09$	$3,98 \pm 0,08^{\#}$
Гастрин, пг/мл	$77,4 \pm 2,03$	$75,6 \pm 1,94$	$80,1 \pm 2,26$	$74,9 \pm 1,80$
Глюкагон, пг/мл	$153 \pm 4,9$	$147 \pm 4,5$	$160 \pm 5,3$	$152 \pm 4,9$
Инсулин, мкЕ/мл	$24,3 \pm 0,67$	$24,8 \pm 0,65$	$23,8 \pm 0,61$	$22,5 \pm 0,54^{\#}$
Глюкоза, ммоль/л	$6,20 \pm 0,23$	$6,11 \pm 0,21$	$6,14 \pm 0,22$	$5,95 \pm 0,19$
Общий холестерин, ммоль/л	$4,10 \pm 0,09$	$4,01 \pm 0,08$	$4,27 \pm 0,10$	$4,14 \pm 0,08$
Триглицериды, ммоль/л	$2,07 \pm 0,06$	$2,11 \pm 0,07$	$2,04 \pm 0,05$	$1,90 \pm 0,04^{*\#}$
МДА, ммоль/л	$7,82 \pm 0,35$	$7,59 \pm 0,28$	$7,70 \pm 0,32$	$7,02 \pm 0,26$

Примечание: надстрочные индексы показывают достоверность различия (\* – по сравнению показателями до начала курса; <sup>#</sup> – по сравнению с показателями после окончания курса)

Установлено, что как и при более раннем применении курса минеральной воды и отмечается некоторая активация ранней фазы секреции инсулина, однако она была выражена не столь заметно: концентрация этого гормона в первые 30 минут теста была выше исходных значений (до начала курсового приема минеральной воды) только на 30,0%, что существенно ниже соответствующих значений, когда курс назначался с 30-го дня после ваготомии (там повышение ранней фазы инсулиновой секреции составило более 67%). Тем не менее, даже такая, относительно невысокая активность энтеро-инсулярной оси обеспечила, хоть и небольшое (только на 15,0%), но все-таки снижение алиментарной гипергликемии. Таким образом, результаты экспериментальной серии исследований позволяют нам с высокой степенью вероятности сделать заключение о том, что, во-первых, маломинерализованная вода Кукинского месторождения обладает весьма значимым метаболическим потенциалом в условиях денервированного желудка и, во-вторых, в наибольшей степени ее корректирующие способности проявляются в раннем периоде развития постваготомических нарушений.

Изучение влияния приема минеральной воды на метаболические последствия селективной проксимальной ваготомии у пациентов с ЯБ ДПК было проведено по аналогичной

схеме: курсовое воздействие начиналось в ранний период после операции (через 30 дней) и через 1 год.

Все пациенты хорошо переносили внутренний прием минеральной воды и только в одном случае была зарегистрирована эпизодически возникающая диарея. Отметить, что существенной динамики клинических признаков постваготомического состояния у пациентов после курсового приема минеральной воды нами выявлено не было, хотя по тесту САН (самочувствие, активность, настроение) все-таки отмечались некоторые улучшения в пределах 7-13%. В то же время влияние минеральной воды на индукцию гормонов и динамику биохимических маркеров обмена углеводов и липидов проявилось в большей степени (табл. 7).

Таблица 7 – Секретция гормонов и метаболитических маркеров у пациентов с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки через 30 дней после селективной проксимальной ваготомии и курсового приема минеральной воды Кукинского месторождения

Показатель	Стандартная терапия (n=15)		Курсовой прием минеральной воды на фоне стандартной терапии (n=15)	
	До курса	После курса	До курса	После курса
Гастрин, пг/мл	124,6±3,82	120,9±3,78	127,0±4,05	112,9±3,22*
Глюкагон, пг/мл	130,5±4,08	124,3±3,89	138,4±4,25	110,5±4,08*
Инсулин, мкЕ/мл	16,2±0,30	15,7±0,26	15,7±0,28	14,5±0,21* <sup>#</sup>
Глюкоза, ммоль/л	6,22±0,18	5,84±0,15*	6,06±0,17	5,52±0,14*
Индекс НОМА	4,48±0,16	4,07±0,14*	4,23±0,18	3,56±0,12* <sup>#</sup>
Кортизол, нмоль/л	476±29,7	401±23,5*	462±27,6	509±30,4* <sup>#</sup>
Общий холестерин, ммоль/л	3,88±0,08	3,72±0,09	3,89±0,09	3,65±0,07
ЛПВП, ммоль/л	1,15±0,05	1,17±0,05	1,13±0,06	1,18±0,07
Коэффициент атерогенности	2,37±0,06	2,18±0,05	2,44±0,07	2,09±0,05*
Триглицериды, ммоль/л	1,95±0,05	2,07±0,06	2,05±0,05	1,91±0,04* <sup>#</sup>
МДА, ммоль/л	6,57±0,25	6,13±0,22	6,94±0,32	6,02±0,20*
Каталаза, ммоль Н <sub>2</sub> О <sub>2</sub> /мин*гНв	12,6±0,41	13,4±0,45	12,2±0,39	13,9±0,49*

Примечание: надстрочные индексы показывают достоверность различия (\* – по сравнению с соответствующими значениями до лечения, <sup>#</sup> – по сравнению с показателями после лечения в контрольной группе)

Необходимо отметить, что и у пациентов контрольной группы отмечались достоверные благоприятные изменения в гормональной регуляции метаболитических реакций, но выражены они были слабее, чем после курсового приема минеральной воды. Так из 12 контролируемых нами показателей у пациентов контрольной группы достоверные изменения зафиксированы только для трех, тогда как в опытной группе – для десяти. При этом особо следует подчеркнуть существенное снижение индекса инсулинорезистентности и коэффициента атерогенности на фоне приема минеральной воды (соответственно на 13,5 и 14,3%), что свидетельствует о существенном снижении риска метаболитических осложнений. Выделим также антиоксидантный эффект курсового приема минеральной воды, который проявился в увеличении активности каталазы на 13,9% и снижении концентрации одного из прооксидантов – МДА.

Дополнительные факты, подтверждающие повышение «качества» инсулиновой регуляции метаболических реакций, были получены при проведении теста толерантности к перорально вводимой глюкозе. Установлено, что по сравнению с реакцией пациентов контрольной группы (стандартная терапия и ежедневный прием 200-250 мл питьевой воды за 20-30 минут до еды), в основной группе (которая получала на этих же условиях минеральную воду) отмечалось существенное увеличение поступления инсулина в крови в раннюю фазу глюкозотолерантного теста: в первые 30 минут повышение инсулинемии было в 2,5 раза выше контрольных значений. При этом алиментарная гипергликемия уменьшилась на 29,9%.

Вместе с тем, назначение курсового приема этой же минеральной воды, но в отдаленном периоде после селективной проксимальной ваготомии (через 1 год после операции) оказалось не столь эффективным, как в ранние сроки (табл. 8). Во-первых, число достоверно изменившихся показателей, характеризующих секрецию гормонов и метаболических маркеров, снизилось до пяти. Во-вторых, практически не было отмечено достоверного различия абсолютных значений показателей после лечения в контрольной и основной группах. В-третьих, по сравнению с эффектом курсового применения минеральной воды в раннем периоде после операции динамика показателей была выражена слабее. В-четвертых, разнонаправленная динамика кортизолемии у пациентов контрольной и основной групп если и присутствовала, то только в виде недостоверной тенденции.

Таблица 8 – Секреция гормонов и метаболических маркеров у пациентов с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки через 360 дней после селективной проксимальной ваготомии и курсового приема минеральной воды Кукинского месторождения

Показатель	Стандартная терапия (n=15)		Курсовой прием минеральной воды на фоне стандартной терапии (n=15)	
	До курса	После курса	До курса	После курса
Гастрин, пг/мл	92,9±1,88	86,7±1,65	94,0±1,97	90,3±1,84
Глюкагон, пг/мл	118,3±5,72	112,6±5,64	110,7±5,57	104,3±5,30
Инсулин, мкЕ/мл	16,7±0,49	16,0±0,44	17,3±0,54	16,2±0,45*
Глюкоза, ммоль/л	5,81±0,19	5,54±0,16	5,87±0,20	5,33±0,17*
Индекс НОМА	4,31±0,18	3,94±0,14*	4,51±0,19	3,85±0,13*
Кортизол, нмоль/л	418±27,1	398±24,3	408±29,0	443±35,8
Общий холестерин, ммоль/л	4,15±0,08	4,02±0,07	4,09±0,07	3,89±0,06
ЛПВП, ммоль/л	1,07±0,05	1,10±0,06	1,05±0,05	1,06±0,06
Коэффициент атерогенности	2,86±0,09	2,61±0,08*	2,90±0,10	2,67±0,08*
Триглицериды, ммоль/л	2,12±0,04	2,06±0,04	2,15±0,05	2,10±0,04
Малоновый диальдегид, ммоль/л	6,81±0,27	6,44±0,25	6,92±0,26	6,39±0,24
Каталаза, ммоль H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> /мин*гНв	14,1±0,45	15,2±0,48	13,8±0,43	15,3±0,52*

Примечание: надстрочные индексы показывают достоверность различия по сравнению с соответствующими значениями до лечения

Установлено, что активация энтероинсулярной оси, тестируемая по увеличению ранней фазы секреции инсулина после курсового приема минеральной воды, сохранилась, однако ее выраженность была значительно слабее, чем у пациентов, получавших минеральную воду через 30 дней после операции. Если в раннем периоде повышение ранней фазы достигало 150 %, то в позднем послеоперационном периоде только 28,1%. При этом ожидаемого уменьшения алиментарной гипергликемии мы не отмечали. Малая эффективность инсулинстимулирующего эффекта курсового приема минеральной воды проявилась и в уменьшении коэффициента корреляции между ранней фазой секреции этого гормона и темпами элиминации глюкозы из крови ( $\rho = -0,22$ ;  $p > 0,05$ ). В целом, получены убедительные факты в пользу более раннего включения питьевой минеральной воды в программу реабилитации пациентов с постваготомическими нарушениями обмена веществ.

Анализ отдаленных результатов применения новой технологии терапии постваготомических нарушений метаболических реакций показал, что курсовой прием минеральной воды в ранние сроки после ваготомии имеет некоторые преимущества перед применением этого фактора через 12 месяцев после операции. Выявлено, что сохранение достигнутых результатов лечения по субъективным оценкам пациентов отмечалось только в основной группе, получавшей курс минеральной воды, и в среднем составлял около 4-5 месяцев в том случае, когда минеральная вода назначалась в раннем послеоперационном периоде и только около 3-х месяцев при назначении минеральной воды через 12 месяцев после селективной проксимальной ваготомии.

Также не было получено достоверных результатов по длительности сохранения лечебного эффекта внутреннего приема минеральной воды по показателям гликемии и холестеринемии, хотя достигнутое в процессе лечения с приемом минеральной воды снижение массы тела в 2-4 кг в раннем послеоперационном периоде сохранялось менее 3-х месяцев, а при назначении минеральной воды через 1 год после ваготомии не фиксировалось вообще.

Более существенный результат был получен при анализе дней временной нетрудоспособности по основному заболеванию. Так, у пациентов контрольной группы, лечение которых начиналось с 30 дня после операции, их число составило  $12,5 \pm 0,39$  дня, тогда как в основной группе, где пациенты получали в этот же срок стандартную терапию, дополненную курсом минеральной воды, только  $6,8 \pm 0,24$  дня ( $p < 0,01$ ). При начале лечения через 12 месяцев этот показатель составил у пациентов контрольной и основной группы соответственно  $14,9 \pm 0,42$  и  $13,1 \pm 0,32$  дня, что хотя различие достоверно в пользу минеральной воды, но существенно хуже по сравнению с более ранним началом ее применения.

Таким образом, нами получены объективные данные о возможности применения маломинерализованной воды для коррекции метаболических нарушений после ваготомии и

установлено, что одно из центральных звеньев в механизме терапевтического действия минеральной воды принадлежит энтероинсулярным гормональным взаимосвязям, которые интегрируют гастроинтестинальные гормоны и инсулярный аппарат поджелудочной железы в их метаболической компетенции. И хотя минеральная вода не может быть отнесена к сильным терапевтическим факторам и период ее последствий относительно короток, тем не менее, она практически лишена побочных эффектов, проста в применении и финансово доступна.

## **ВЫВОДЫ**

1. Парасимпатическая денервация желудка у белых крыс с экспериментальной гастродуоденальной язвой (двухсторонняя поддиафрагмальная ваготомия) и у пациентов с ЯБ ДПК (селективная проксимальная ваготомия) инициирует значительные изменения секреции гормонов гастроэнтеропанкреатической системы, сопровождающиеся нарушением метаболизма углеводов и липидов. И в эксперименте, и в клинике наблюдается повышение секреции гастрина на 125-139%, глюкагона на 200-220%, инсулина на 15-18% при снижении продукции глюкозозависимого инсулинотропного полипептида на 23-28%. В долговременной перспективе (после ваготомии через 3 месяца в эксперименте и через 12 месяцев в клинике) отмечается снижение продукции глюкагона, постепенная повышение секреции глюкозозависимого инсулинотропного полипептида и инсулина на фоне увеличения в крови уровня глюкозы, что свидетельствует о развитии инсулиновой резистентности.

2. После проведения ваготомии у экспериментальных животных и пациентов с ЯБ ДПК снижается ранняя фаза секреции инсулина при оральном глюкозотолерантном тесте соответственно на 37 и 24%), что приводит к ухудшению глюкозной толерантности: алиментарная гипергликемия возрастает соответственно на 33 и 40%. Эти данные свидетельствуют об ингибирующем влиянии ваготомии на энтероинсулярные функциональные взаимосвязи.

3. Однократный прием маломинерализованной воды Кукинского месторождения стимулирует секреции инсулина и глюкозозависимого инсулинотропного полипептида у здоровых животных (на 18 и 28%) и здоровых волонтеров (на 33 и 19%), что свидетельствует об активирующем влиянии этой минеральной воды на инсулинотропный сигнал интестинального происхождения.

4. Однократный прием минеральной воды у белых крыс с экспериментальной гастродуоденальной язвой с последующей двухсторонней поддиафрагмальной ваготомией и у пациентов с ЯБ ДПК после селективной проксимальной ваготомии эффективно стимулирует раннюю фазу секреции инсулина при пероральной глюкозной нагрузке (соответственно на 125

и 216%), что сопровождается уменьшением алиментарной гипергликемии соответственно на 24 и 17%.

5. Курсовой прием минеральной воды Кукинского месторождения обладает выраженным гормонмодулирующим действием и активирующим влиянием на энтероинсулярную ось в условиях денервированного желудка как в эксперименте, так и в клинике, но в наибольшей степени этот эффект проявляется при назначении курсового приема на ранних этапах формирования постваготомических нарушений. Так у белых крыс с экспериментальной гастродуоденальной язвой с последующей двухсторонней поддиафрагмальной ваготомией курсовой прием минеральной воды, начиная с 30-го дня после ваготомии, способствовал снижению уровня гастрина, глюкагона и инсулина в крови на 48%, 52% и 12%, при уменьшении индекса инсулинорезистентности на 38%, тогда как при начале курсового воздействия через 90 дней после денервации аналогичные изменения были выражены в 1,5-2 раза слабее. Стимулирующее действие курсового приема минеральной воды на энтероинсулярную ось было также более выражено в более раннем периоде начала курса в среднем на 44%).

6. Лечебные эффекты курсового приема маломинерализованной воды у пациентов с ЯБ ДПК после селективной проксимальной ваготомии также были выражены в большей степени в том случае, когда курс назначался через 30 дней после проведения операции. В этом случае отмечались достоверные изменения секреции гастрина, глюкагона и инсулина на фоне нормализации глюкозной толерантности, тогда как назначение курсового приема этой минеральной воды через 12 месяцев после операции способствовало минимальным сдвигам в секреции гормонов и биохимических маркеров углеводов и липидного обмена.

7. Отдаленные результаты применения минеральной воды у пациентов с ЯБ ДПК после селективной проксимальной ваготомии свидетельствуют о том, что положительные сдвиги по тесту САН (самочувствие, активность, настроение) отмечались в течение 3-5 месяцев после окончания лечения в том случае, когда курс начинался в раннем периоде формирования постваготомических осложнений. У этих же пациентов на 45,6% уменьшилось количество дней временной нетрудоспособности в течение года после завершения лечения. При назначении курсового приема минеральной воды в позднем периоде (через 12 месяцев после ваготомии) эти изменения были выражены значительно слабее.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

Для компенсации развивающихся после селективной проксимальной ваготомии у пациентов с ЯБ ДПК нарушений в системе гормонального обеспечения метаболических

реакций целесообразно включить в стандартный терапевтический комплекс курсовой внутренней прием минеральной воды Кукинского месторождения.

Минеральную воду необходимо принимать в количестве 200-250 мл, комнатной температуры, за 20-30 минут до еды три раза в день. Длительность курса составляет 21 день.

Противопоказаний данный метод не имеет.

### **ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ**

На основании полученных данных о высокой терапевтической эффективности курсового приема питьевой минеральной воды с целью коррекции постваготомических нарушений, включая нарушение обмена веществ и моторно-эвакуаторной функции желудочно-кишечного тракта, перспективным является проведение научных исследований, направленных на немедикаментозную реабилитацию пациентов после хирургического лечения заболеваний органов пищеварения.

Перспективным направлением при комплексной терапии послеоперационных осложнений, включая различные варианты парасимпатической денервации и резекции желудка является изучение внутреннего приема минеральных вод различного состава, обладающих выраженным метаболическим потенциалом, а также других алиментарных факторов (диеты, биологически активных добавок к пище и т.п.), имеющих аналогичный механизм действия через активацию гастроэнтеропанкреатической эндокринной системы, и внедрение этих методов в клиническую практику.

### **Список работ, опубликованных по теме диссертации**

1. Чистохин, С.Ю. Клинические и функциональные результаты органосберегающих и экономных операций на желудке с ваготомией / С.Ю. Чистохин, В.Я. Гончар, А.Э. Блюменкранц [и др]. // **Acta Biomedica Scientifica**. – 2010. – № 3. – С. 178–183.

2. Чистохин, С.Ю. Экономная пилоросохраняющая резекция желудка с ваготомией при осложненных гастродуоденальных язвах / С.Ю. Чистохин, В.Я. Гончар, А.Э. Блюменкранц [и др]. // **Acta Biomedica Scientifica**. – 2011. – № S4. – С. 116.

3. Чистохин, С.Ю. Морфофункциональные изменения органов пищеварения при постваготомической диарее в эксперименте / Чистохин С.Ю., Белоцкая Л.В., Блюменкранц А.Э.// Актуальные проблемы клинической и экспериментальной медицины. Материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 60-летию Читинской государственной медицинской академии. – Чита, 2013. – С. 204–205.

4. Бобровницкий, И.П. Механизмы гормонального действия минеральной воды Кукинского месторождения Читинской области при постваготомических нарушениях / И.П.

Бобровницкий, А.Э. Блюменкранц, В.К. Фролков [и др]. // **Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры**. – 2018. – № 1. – С. 31–32.

5. Блюменкранц, А.Э. Немедикаментозная коррекция метаболических нарушений после ваготомии / А.Э. Блюменкранц, В.К. Фролков, С.Н. Нагорнев // **Физиотерапевт**. – 2018. – № 4(130). – С. 16–22.

6. Блюменкранц, А.Э. Отдаленные результаты немедикаментозной коррекции постваготомических нарушений углеводного обмена / А.Э. Блюменкранц, В.К. Фролков, С.Н. Нагорнев [и др]. // Сб. научн. тр. «Медицинская реабилитация в практической медицине: немедикаментозные технологии». – Нижний Новгород, 2018. – С. 17–19.

7. Еделев, Д.А. Нарушения углеводного обмена при постваготомическом синдроме и их немедикаментозная коррекция / Д.А. Еделев, А.Э. Блюменкранц, С.Н. Нагорнев [и др].// Сб. научн. тр. «Медицинская реабилитация в практической медицине: немедикаментозные технологии». – Нижний Новгород, 2018. – С. 30–34.

8. Блюменкранц, А.Э. Профилактика метаболических нарушений после ваготомии / А.Э. Блюменкранц, В.К. Фролков, С.Н. Нагорнев // Материалы всероссийской с международным участием научно-практической конференции «От Гигиены до современности: научно-практические основы профилактической медицины». – М., 2018. – С. 21–28.

9. Нагорнев, С.Н. Метаболические последствия ваготомии при хирургическом лечении язвенной болезни двенадцатиперстной кишки и их немедикаментозная коррекция / Нагорнев, С.Н., Блюменкранц А. Э., Фролков В. К. [и др]. // **Физиотерапевт**. – 2019. – № 1 (133). – С. 3–12.

10. Блюменкранц, А.Э. Экспериментальное обоснование эффективности внутреннего приема минеральной воды для коррекции метаболических нарушений после ваготомии / А.Э. Блюменкранц, С.Н. Нагорнев, М.М. Зубаркина [и др]. // **Физиотерапевт**. – 2019. – № 4 (135). – С. 3–9.

11. Еделев, Д.А. Влияние курсового приема минеральной воды на инсулиновую регуляцию углеводного обмена у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки после селективной проксимальной ваготомии / Д.А. Еделев, А.Э. Блюменкранц, С.Н. Нагорнев [и др]. // *Russian Journal of Rehabilitation Medicine*. – 2019. – № 2. – С. 107–123.

12. Блюменкранц, А.Э. Профилактика метаболических нарушений после ваготомии внутренним приемом минеральной воды / А. Э. Блюменкранц, В.К. Фролков С.Н. Нагорнев // Материалы международной научно-практической конференции «Современные аспекты медицины в реабилитации». Приложение №3. – Душанбе, 2021. – С.6–8.