

Научно-
практический
журнал для
клиницистов

№ 2, 2004

Главный редактор:
В.Т. Ивашкин

Исполнительный директор проекта:
Г.Г. Пискунов

Редакционная коллегия:
А.О. Буеверов (ответственный секретарь),
Л.И. Буторова,
А.В. Калинин,
Т.Л. Лапина,
А.Ф. Логинов,
М.В. Маевская,
А.В. Охлобыстин,
А.С. Трухманов,
А.А. Шептулин

Учредители:
Российская гастроэнтерологическая
ассоциация,
ООО «Издательский дом «М-Вести»

Издатель:
ООО «Издательский дом «М-Вести»

Тираж: 10 000 экз.

Периодичность издания:
1 раз в 2 месяца

Подписные индексы:
По объединенному каталогу
«Подписка-2004», том I:
41727 – для индивидуальных подписчиков;
41728 – для предприятий и организаций
82127 – по каталогу «Газеты. Журналы»
агентства «Роспечать» на 1-е полугодие 2004 г.

Журнал зарегистрирован
Министерством РФ по делам печати,
телерадиовещания и средств массовых
коммуникаций 30.06.2000 г.
(ПИ № 77-3872)

Для корреспонденции:
125284, Москва, а/я 74
E-mail: rm-vesti@mtu-net.ru
Электронная версия журнала находится
в Интернете на веб-сайте
<http://www.m-vesti.ru>

Перепечатка материалов только с разрешения главного
редактора и издателя

Ответственность за достоверность рекламных публикаций
несут рекламодатели

© «Клинические перспективы
гастроэнтерологии, гепатологии», 2004

Российская гастроэнтерологическая ассоциация
Российское общество по изучению печени

Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии

Содержание

Сценарии развития гастроэнтерологии и гепатологии к 2010 году	2
<i>Арутюнов А.Г., Бурков С.Г., Щерба Е.П.</i> Механизмы взаимосвязи гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и бронхиальной астмы и тактика ведения больных	5
<i>Буклис Э.Р.</i> Трофологическая недостаточность при болезнях органов пищеварения	10
<i>Гриневич В.Б., Богданов И.В., Саблин О.А.</i> Клинические и фармакоэкономические аспекты полиферментной заместительной терапии	16
<i>Буторова Л.И., Максимова И.Д.</i> Функциональный запор: рациональные подходы к диагностике и лечению	24
Отзыв на публикацию <i>А.С. Эйбермана и Е.А. Сироткина</i> «Урсофальк и урсосан в терапии муковисцидоза у детей»	29
<i>Кветина Я., Штетина В., Свобода З., Копецкий Ю.</i> Клиническая фармакокинетика препарата «Урсосан» (урсодезоксихолевой кислоты) фирмы «PRO.MED.CS Praha a.s.»	30
<i>Алексеенко С.А., Тимошин С.С., Болоняева Н.А.</i> Современные возможности и перспективы профилактики НПВП-гастропатий	32
Вести мировой гастроэнтерологии	35
Школа клинициста	36

УДК 616.3334+616.36

Сценарии развития гастроэнтерологии и гепатологии к 2010 году

Американский фонд здорового пищеварения (*American Digestive Health Foundation, ADHF*) вместе с Институтом альтернативных перспектив (*Institute for Alternative Futures*) предложили четыре возможных сценария развития к 2010 г. гастроэнтерологии и гепатологии (ГЭГ). Эти варианты охватывают противоположные тенденции в последовательно обоснованных предложениях вероятного развития ГЭГ.

Разработанные в помощь гастроэнтерологам сценарии раскрывают как предполагаемые трудности, так и благоприятные возможности успешного развития своей профессии. Они обсуждены на 2-дневном рабочем совещании в McLean (Вирджиния), в котором участвовали члены «Группы будущего» и другие специалисты ADHF.

При разработке сценариев применен известный подход в составлении подобных документов, в котором за основу принимаются наиболее вероятные варианты развития событий. Оценивались варианты, включающие:

- 1) уже существующую ситуацию;
- 2) возможное ее улучшение;
- 3) ее ухудшение;
- 4) ситуацию, существенно отличающуюся от сегодняшней.

При разработке сценариев участники совещания учитывали значение факторов, способных оказывать решающее влияние на развитие рассматриваемых событий. В их число были включены технологические инновации, роль федеральной службы здравоохранения, особенности

питания и избыточной массы тела, характер последипломного обучения, способы оплаты труда специалиста, достижения науки, число практикующих врачей-гастроэнтерологов, новые концепции и теории в науке и практике.

Приведенные ниже сценарии отражают *четыре возможных направления будущего развития ГЭГ* и значение каждого из этих направлений.

I сценарий – предпринимательство

Предпринимательская активность практикующих врачей-гастроэнтерологов будет эффективно конкурировать с другими специалистами в связи с возрастающими запросами в области медицинского обслуживания, особенно касающимися снабжения продовольствием и генетических скрининговых исследований, в том числе оплачиваемых наличными деньгами.

Предполагается, что в 2010 г. гастроэнтерологи продолжат совершенствование и расширение своей профессиональной деятельности, поскольку в настоящее время они быстро осваивают новые диагностические технологии и достижения фармакологии.

В связи с большой распространенностью хронических болезней и готовностью пациентов оплачивать информативные генетические и высокотехнологичные инструментальные исследования, позволяющие обоснованно выявлять риск развития заболевания,

резко возрастут требования к организациям здравоохранения по профилактике болезней органов пищеварения. Возрастут требования пациентов к охране здорового питания, что предполагает расширение ассортимента натуральных и искусственных пищевых продуктов, обладающих терапевтическими эффектами.

Общая гастроэнтерологическая практика будет вносить коррективы относительно применения эндоскопических и близких к ним диагностических технологий. Новый центр медицинских интересов будет концентрироваться на принятии терапевтических решений на основе усиления практических и коммуникационных навыков. Возрастающий объем маркетинговых и сервисных услуг будет стимулировать пациентов к оплате таких мероприятий, как лечение, связанное со снижением массы тела, обеспечение здорового питания и внесение изменений в образ жизни. Визиты пациента будут в большей мере ориентированы на обсуждение и получение рекомендаций.

Ограниченный состав квалифицированных эндоскопистов будет обеспечивать широкий круг процедур, которые все больше будут ориентированы на высокотехнологичную диагностику и лечение.

II сценарий – субспециализация

На фоне отчетливого технологического прогресса в развитии

лечебной эндоскопии и трансплантации печени у гастроэнтерологов будет возрастать с убс п е ц и а л и з а ц и я , что позволит эффективно исключить соперничество.

Чтобы не отставать от ускоренного темпа развития технологических нововведений, гастроэнтерологи выделяют в своем «цехе» три группы специалистов: *терапевтических эндоскопистов, гепатологов и общих гастроэнтерологов/диетологов.*

Выявленные при скрининговых исследованиях лица с большим риском заболеваний затем будут наблюдаться виртуальными колонограферами или сертифицированными эндоскопистами-техниками. Пациенты с обнаруженными патологическими изменениями будут передаваться квалифицированным терапевтическим эндоскопистам для лазерного лечения с последующим внутривенным введением олигонуклеотидов с заданной последовательностью с целью коррекции генетического дефекта.

Общие гастроэнтерологи/диетологи будут находиться под жестким конкурентным прессингом специалистов, находящихся вне «гастроэнтерологического поля». В последнее десятилетие более половины проблем гастроэнтерологии будет решено.

Кроме того, почти все диагностические колоноскопии будут выполняться не врачами, а виртуальными колонограферами и сертифицированными эндоскопистами-техниками. На этом фоне общие гастроэнтерологи добавляют к объему своих знаний и навыков сферу лечебного питания и благодаря своей активности станут ведущими специалистами в обеспечении медицинской помощи пациентам.

III сценарий – не востребованность гастроэнтерологов

Благодаря технологическим усовершенствованиям медицинская диагностика станет материально труднодоступной для большинства пациентов либо их будут вести с

применением технологий меньшей стоимости. Эти изменения нанесут ущерб специалистам-гастроэнтерологам, число которых будет увеличиваться с целью обеспечения растущих запросов пациентов.

Технологические, политические и экономические барьеры будут препятствовать развитию большинства технологических задач, решение которых ожидается в предстоящее десятилетие. Большинство усовершенствований будет представлено либо более дешевыми альтернативными технологиями, существовавшими уже на протяжении нескольких десятилетий, либо сложными дорогостоящими методами лечения, нерентабельными для руководящих соответствующими исследованиями организаций и не подкрепленными федеральными программами.

Оба типа решений будут быстро адаптированы вне «гастроэнтерологического поля», что даст профессионалам-гастроэнтерологам некоторые преимущества в конкурентной борьбе.

Мериллом медицинской компетентности будут служить результаты выполненных исследований, ограничивающие практическую деятельность гастроэнтерологов вследствие необходимости строгого учета выгоды от затраченных средств, что приведет к сокращению менее дорогостоящих услуг.

Общепрактикующие врачи теперь будут выполнять большинство услуг по вопросам гастроэнтерологии. Медицинские сестры и другие специалисты начнут практиковать более независимо и выполнять ряд гастроэнтерологических услуг. Многие профессионалы в области гастроэнтерологии возвратятся к первичной медицинской помощи с целью поддержания доходов от своей практики.

IV сценарий – взаимодействие

Гастроэнтеролог – профессионал, который будет применять в своей практике метод кооператив-

ного взаимодействия с другими специалистами и эффективно работать в сообществе п а ц и е н т / в р а ч и . Он будет процветать и быстро справится с конкуренцией, несмотря на применение сложных и дорогостоящих технологий.

В медицине значительно возросли скорости инноваций, представления научных материалов, информации и организации связи. Некоторые скрининговые процедуры будут выполняться с применением «пилюлеподобных» автоматизированных эндоскопов, не требующих присутствия врачей во время процедуры.

Распространение инноваций будет настолько быстрым, что новые технологии войдут в практику широкого круга специалистов, включая менее профессиональных, однако поддерживаемых технологиями с применением искусственного интеллекта и моделирования. Врачи, занимающиеся проблемами гастроэнтерологии, для решения сложных задач минимально инвазивными методами будут работать в кооперации с хирургами, радиологами и патологами.

В соответствии с состоянием здоровья своих пациентов гастроэнтерологи будут в обычном порядке рекомендовать определенные пищевые продукты и лекарства. Программирование пищевого потока в желудочно-кишечном тракте посредством изменения ассортимента пищевых продуктов и лекарственных препаратов даст возможность модифицировать иммунный статус организма.

Гастроэнтерологи будут реализовывать фактор питания и доступных пищевых продуктов в создании условий для нормального пищеварения и исключат голодание и питание с белково-энергетической недостаточностью из числа мер профилактики болезней органов пищеварения.

Обсуждение

Приведенные сценарии да-

дут возможность лучше понять, каким образом можно достигнуть прогресса в будущем. Они могут облегчить практическое применение некоторых методов в гастроэнтерологии. Например, добиться улучшения пищеварения в результате использования соответствующих новых технологий, повышения образования пациентов, разработки профилактических мероприятий и других новых подходов.

Представляется реальная возможность развития своей дисциплины. Врачи, занимающиеся проблемами «здорового пищеварения», и другие члены гастроэнтерологического сообщества могут оказывать влияние на федеральную политику и развитие новых технологий, совершенствование системы охраны здоровья.

Рекомендации по диете могут стать более важным направлением для профессионалов, но пока лишь немногие гастроэнтерологи поддерживают это направление. В ответ на усилившуюся специализацию, развитие новых технологий и

потенциальную роль гастроэнтеролога как генетика или консультанта по питанию должны измениться и требования к образованию.

Способность добиваться финансирования и влиять на научные исследования остается решающей в сохранении профессий, связанных с контролем состояния системы пищеварения.

Итоговые результаты могут оказывать большое влияние – *отрицательное* или *положительное* – на профессию. Поэтому исследовательская деятельность и защита профессии нуждаются в существенной поддержке.

Находясь во главе конкурентных отношений, можно придерживаться разной тактики, например, заниматься освоением сложных процедур, разработкой рекомендаций или профилактических мероприятий.

Существенные достижения в методах диагностической эндоскопии представляют интерес только на заключительном этапе структурно разных сценариев.

Сценарии помогают профессиональным ассоциациям, группам провайдеров, медицинским отделам и даже частнопрактикующим врачам добиться успехов в существующей системе здравоохранения. В связи с перспективой четырех возможных вариантов развития гастроэнтерологии профессионалы могут лучше исследовать эволюцию своей дисциплины.

Выделяют *два* стратегических направления: *о д н о* посвящено улучшению состояния системы пищеварения в популяции, *д р у г о е* предполагает достижение индивидуальных успехов в своей профессии. Наиболее «здоровые» стратегии преуспевают во всех сценариях, в то время как наиболее обособленные стратегии вносят вклад в «привилегированные» сценарии.

Сценарии позволяют также проверить уровень требований к профессии по улучшению состояния пищеварения. Они являются основой развития, или видения перспективы, своей профессии.

Редакционная коллегия журнала
«Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии»

УДК 616.248-06:(616.33-008.17-031:611.329)

Механизмы взаимосвязи гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и бронхиальной астмы и тактика ведения больных

А.Г. Арутюнов, С.Г. Бурков, Е.П. Щерба

(Поликлиника № 1 Медицинского центра Управления делами Президента РФ, Москва)

Гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) присущи развитие характерных симптомов и (или) воспалительное поражение дистальной части пищевода вследствие повторяющегося заброса в пищевод желудочного и (или) дуоденального содержимого [2].

ГЭРБ относится к числу наиболее распространенных болезней органов пищеварения. Мировая статистика свидетельствует, что симптомы ГЭРБ выявляются при тщательном опросе почти у половины взрослого населения. Частота рефлюкс-эзофагита в популяции составляет 4–5%, его диагностируют в 12–16% случаев при эндоскопическом исследовании пищевода [3].

Эпидемиологические исследования в России показали высокую частоту заболевания в общей популяции: изжогу испытывают 61,7% мужчин и 63,6% женщин. При этом качество жизни людей, страдающих ГЭРБ, снижено до 80%. Такой симптом, как изжога, уменьшает работоспособность на 23%, продуктивность при повседневной деятельности – на 30%, приводит к отсутствию на работе около 2,5 ч в неделю, что влечет неминуемые экономические потери [28].

Помимо типичных (пищеводных) симптомов ГЭРБ (изжога, отрыжка

воздухом, регургитация, одинофагия) выделяют и нетипичные (внепищеводные) проявления, подразделяемые на несколько групп:

- бронхолегочные – длительный кашель, особенно в ночное время, *бронхиальная астма* (БА), бронхоэктатическая болезнь, фиброзирующий альвеолит, аспирационные пневмонии, пароксизмальные ночные апноэ, кровохарканье;
- отоларингологические (осиплость голоса, ларингоспазм, полипы, язвы, гранулемы голосовых складок, стеноз и злокачественные поражения гортани, ларингит, фарингит, чувство кома в горле, синусит, средний отит);
- стоматологические (эрозии эмали зубов, кариес, периодонтит);
- боль в грудной клетке некардиального генеза.

Знание названной симптоматики и поиск ее первопричины в патологии желудочно-кишечного тракта позволяют рано диагностировать ГЭРБ и успешно ее лечить, особенно в случаях, когда она манифестирует лишь внепищеводными проявлениями.

В связи с широким распространением БА в мире (частота ее у взрослых достигает 5%, а у детей ещё выше – 7–10%) [7], ВОЗ и Международный экспертный совет по астме приняли Глобальную

стратегию по профилактике и лечению БА (GINA), разрабатываются и внедряются в практику национальные программы по борьбе с ней.

На фармацевтический рынок поступают все новые препараты для лечения и контроля над течением болезни. Однако заболеваемость не снижается, продолжает возрастать число больных, требующих стационарного лечения, не снижается и частота летальных исходов [7].

Согласно данным проводимого в России исследования ИКАР, качество жизни больных БА снижено на 30–50% в зависимости от оцениваемых показателей физического и психосоциального статуса пациентов [8]. Все это определяет сохраняющийся интерес ученых к изучению вопросов этиологии и патогенеза БА, ее сочетания с другими нозологическими формами, в частности с ГЭРБ.

Взаимосвязь между бронхоспазмом и *гастроэзофагеальным рефлюксом* (ГЭР) отметил W. Osler еще в 1892 г., описавший приступ удушья, связанный с аспирацией желудочного содержимого. В дальнейшем выявилась различная распространенность (от 23,3 до 87,3%) симптомов ГЭР среди пациентов с БА [5, 16, 24, 39].

G. Gatto и соавт. [12] опросили

100 больных БА: 66 жаловались на отрыжку и (или) регургитацию, 51 – на частые симптомы рефлюкса, в частности на изжогу. Кроме того, отмечена корреляционная связь между тяжестью течения БА и выраженностью рефлюкса: частые симптомы последнего наблюдались у 70% пациентов с БА тяжелого течения, у 46% – среднетяжелого и у 30% – легкого. Сон, горизонтальное положение, прием пищи ассоциировались с учащением и утяжелением проявлений симптомов БА. За предшествующие 6 мес 27% опрошенных принимали хотя бы один антирефлюксный препарат, причем у пациентов с тяжелым течением БА этот показатель оказался в 2,5 раза выше (68%).

S.M. Harding и соавт. [13] у 164 (82,4%) из 199 пациентов с БА выявили симптомы ГЭР. При 24-часовой рН-метрии у 118 (72%) из них диагностирован ГЭР. Кроме того, ГЭР выявлен у 10 (29%) из 35 пациентов, клинически его не отмечавших («немой» рефлюкс). Этот факт диктует необходимость тщательного обследования желудочно-кишечного тракта у пациентов, страдающих БА. В этой же работе отмечена высокая частота корреляции респираторных симптомов (78,8%), кашля (90,5%) и ГЭР (респираторные симптомы считали коррелирующими с рефлюксом, если рН в пищеводе был меньше 4 одновременно с респираторным событием или за 5 мин до его начала).

При опросе 167 больных БА, наблюдаемых пульмонологом в нашей клинике, признаки ГЭР выявлены у 93 (55,7%). Из них самым частым симптомом явилась изжога (93,9%), реже – отрыжка воздухом (52,9%), регургитация (22,5%) и боль за грудиной (8,7%).

В группе сочетанной патологии (ГЭРБ и БА) преобладали пациенты со среднетяжелым течением БА (72,6%), со средним значением объема форсированного выдоха в 1 мин 61,6%. Основная масса из них получала терапию ингаляционными глюкокортикостероидами в среднесуточной дозе 400–800 мкг.

Ежедневная потребность в бронхорасширяющих препаратах варьировала от 1–2 до 10–12 вдохов, в среднем – 5,8 вдоха в сутки.

Подобные наблюдения привели к убеждению в необходимости изучения возможных патогенетических механизмов взаимосвязи этих двух различных болезней. В настоящее время наиболее вероятными представляются две теории: рефлекторная (вагусная) и аспирационная.

Согласно *рефлекторной теории* раздражение слизистой оболочки пищевода кислым желудочным содержимым вызывает бронхоспазм, опосредованный через *n. vagus*. Подобную связь объясняют общим источником эмбриогенеза дыхательной и пищеварительной систем, взаимной согласованностью функций и соответственно общим источником иннервации – блуждающим нервом [19].

В 1982 г. H.S. Spaulding и соавт. [25] выполнили внутривнутрипищеводную перфузию HCl (модификация теста Бернштейна) двойным слепым методом у пациентов, разделенных на 4 группы: у астматиков с ГЭР и без него, у пациентов с ГЭР без клиники БА и у здоровых добровольцев. Изменений функции легких, за исключением группы пациентов с БА и положительным тестом Бернштейна, выявлено не было. Большие изменения обнаружены при измерении легочного сопротивления, которое значительно возрастало вместе с симптомами рефлюкса и возвращалось к норме после купирования симптомов антацидами. Лучший ответ отмечен у «астматиков», связывавших возникновение симптомов рефлюкса с приступами БА (так называемые рефлюкс-индуцированные симптомы).

Доказывая рефлекторный механизм взаимосвязи ГЭР и бронхоспазма, P. Suwanprathes и соавт. [27] изучали участие центральной нервной системы в реализации рефлюкса. Катетеры разместили в пищеводе или трахее крыс. Кислотная перфузия пищевода (0,1 N раствора HCl) или механическое раз-

дражение трахеи вызывали активацию одних и тех же участков продолговатого и среднего мозга, что доказано результатами иммуногистохимических исследований головного мозга препарированных животных.

Что касается *аспирационной теории* взаимосвязи, то еще в 1946 г. C. Mendelsohn [21] описал случай бронхоспазма, вызванный аспирацией желудочного содержимого в бронхи.

S.I. Jack и соавт. [15] предложили методику регистрации количества и длительности эпизодов микроаспирации желудочного содержимого в трахею путем одновременной рН-метрии трахеи и пищевода с параллельной пикфлоуметрией. В ходе обследования 4 пациентов с БА выявлены 37 эпизодов ГЭР длительностью более 5 мин, 5 из них сопровождались падением рН в трахее с 7,1 до 4,1 и с одновременным снижением показателей пикфлоуметрии более чем на 20% (84 ± 16 л/мин). Уровень снижения показателей пикфлоуметрии на протяжении остальных 32 эпизодов ГЭР без видимости аспирации составил 8 ± 4 л/мин.

В диагностике ГЭРБ у больных БА используют различные методы. На стадии *расспроса* жалоб и анализа данных *анамнеза* можно выявить факторы, указывающие на вероятную роль ГЭР в развитии или усугублении симптомов БА. Такими являются:

- позднее начало астмы;
- усугубление симптомов астмы после еды, в положении лежа, после физической нагрузки;
- усиление симптомов астмы в ночное время;
- совпадение кашля, хрипов, диспноэ с симптомами рефлюкса.

Эндоскопическое исследование (ЭГДС – *эзофагогастродуоденоскопия*) применяют с целью выявления и классификации рефлюкс-эзофагита, выполнения биопсии, контроля терапии. В ряде случаев ЭГДС позволяет оценить замыкающую функцию нижнего пищеводного сфинктера. Но следует по-

мнить, что, по данным различных авторов, у 50–60% больных, имеющих характерные клинические проявления ГЭРБ, визуально не удается выявить признаки поражения пищевода, и они классифицируются как страдающие эндоскопически негативной ГЭРБ.

Рентгенологическое исследование пищевода и желудка проводится для определения таких осложнений ГЭРБ, как стриктура и язва пищевода, а также для диагностики *грыжи пищеводного отверстия диафрагмы* (ГПОД), недостаточности нижнего пищеводного сфинктера, гастроэзофагеального и дуоденогастрального рефлюксов. Рентгенологически ГЭР выявляется у 10–50% обследованных.

«Золотым» стандартом диагностики ГЭРБ является *24-часовая рН-метрия*. Она позволяет оценить такие показатели, как общее время с рН ниже 4 в вертикальном и горизонтальном положениях тела пациента, общее число рефлюксов за сутки, число рефлюксов продолжительностью более 5 мин, длительность самого продолжительно рефлюкса.

Наиболее значимым критерием рефлюкс-эзофагита считается первый показатель. Метод может быть использован для оценки эффективности антисекреторных лекарственных препаратов, определения их терапевтического дозирования.

По сравнению с другими методами (рентгенографией, ЭГДС, манометрией) 24-часовая рН-метрия имеет наивысшую чувствительность (88–96%) выявления ГЭР и специфичность (85–100%) [2, 23]. Кроме того, исследование применяют для вычисления *индекса симптома* (отношения числа симптомов, возникающих при рН ниже 4, к общему числу симптомов, выраженного в процентах). Это позволяет установить корреляцию симптома с рефлюксом, подтвердить наличие ГЭРБ даже при нормальных значениях рН (3). К недостаткам следует отнести трудоемкость, инвазивность, а в ряде случаев и плохую переноси-

мость диагностической процедуры.

Так, по данным Р. Kammer и соавт. [16], при опросе 153 пациентов, прошедших рН-метрию, 90% испытывали дискомфорт в носу и горле, у 60% была ограничена активность, 55% уменьшили потребление пищи, около 40% согласились бы на повторное исследование лишь по настоянию лечащего врача, 5% отказались бы от повторного обследования при любых обстоятельствах.

Тест Бернштейна (перфузия 0,1 N раствора соляной кислоты в пищевод) имеет высокий процент ложноположительных реакций, что позволяет использовать его лишь в комплексной оценке.

Манометрия используется с целью измерения давления нижнего пищеводного сфинктера. Давление менее 10 мм рт. ст. указывает на повышенную подверженность пищевода действию агрессивных компонентов желудочного сока. Чувствительность метода – 58%, специфичность – 84%.

Сцинтиграфию пищевода с радиоактивным Tc в ряде случаев используют для диагностики желудочно-легочной аспирации. Однако эта методика малоинформативна в диагностике ГЭРБ, дорога и связана с ионизирующим излучением.

Предлагаются и другие неинвазивные маркеры аспирации желудочного содержимого в дыхательные пути, в частности *липидный индекс макрофагов* индуцированной мокроты. Но этот показатель обладает низкой специфичностью.

Ограниченная возможность использования таких высокоинформативных методов, как 24-часовая рН-метрия, эндоскопия у больных БА вследствие их инвазивности и обременительности, низкая информативность других исследований вызвала необходимость поиска альтернативных вариантов обследования пациентов. К таковым можно отнести *ультразвуковое контрастное исследование пищевода и желудка*.

Эхография проводится утром, натощак, после ночного голода-

ния, в положении пациента лежа на спине и на левом боку. Сканирование пищевода выполняется в поперечной, сагиттальной и косой плоскостях в эпигастрии через область, соответствующую проекции *пищеводного отверстия диафрагмы* (ПОД). Исследование выполняется в два этапа: натощак (I) и после приема 500 мл кипяченой воды (II) на 1, 2, 3, 5, 10 и 15-й минутах. Измеряются:

- длина абдоминального отдела пищевода (от кардиоэзофагеального угла до проекции (диафрагмы));

- диаметр пищевода на уровне ПОД (наружнонаружный размер);
- толщина стенки пищевода;
- ширина просвета пищевода.

Наличие рефлюкса определяется по ретроградному току жидкости в пищеводе и расширению абдоминального отдела в процессе контрастного исследования после заполнения желудка водой. В норме абдоминальный отдел пищевода не расширяется. Достоверными признаками рефлюкса являются:

- ретроградный ток жидкости;
- расширение абдоминального отдела пищевода в течение $9,00 \pm 3,59$ мин от начала исследования;

- увеличение диаметра пищевода на 3-й минуте контрастного исследования на $0,35 \pm 0,06$ см.

При этом чувствительность метода составляет 93,8%, специфичность – 86,6% [1].

Комплексное инструментальное обследование, включавшее ЭГДС, рентгенографию пищевода и желудка, ультразвуковое исследование пищевода, проведенное нами 52 пациентам, страдавшим БА с клиническими признаками ГЭР, позволило диагностировать рефлюкс у 32 (61,5%), ГПОД – у 5 (9,6%), их сочетание – у 8 (15,4%). Патологии пищевода и желудка не выявлено лишь у 7 (13,5%) больных.

Обнаружение взаимосвязи между БА и ГЭРБ, получение все новых данных о высокой распространенности ГЭР среди «астматиков», механизмах их взаимосвязи

привели к попыткам изучения влияния терапии ГЭРБ (консервативной и оперативной) на симптомы астмы, потребность в бронхорасширяющей терапии и объективные показатели функции легких.

G. Kjellen и соавт. [18] оценивали влияние таких простых методов консервативной терапии, как советы по режиму (приподнятое положение головного конца кровати, снижение массы тела, избегание переданья) и прием антацидов на течение БА в сопоставлении с группой больных, которые данного вида лечения не получали. После 2 мес наблюдения 87% пациентов первой группы и 11% второй отметили облегчение симптомов ГЭР. У больных, которым проводилось лечение, кроме того, уменьшились проявления респираторных симптомов (хрипы, кашель, затруднение дыхания, выделение мокроты) и потребность в бронхолитиках (у 75% пациентов). Однако показатели спирометрии и газового состава артериальной крови остались без изменения.

Результаты изучения влияния антисекреторной терапии (антагонисты H_2 -рецепторов гистамина, ингибиторы протонной помпы) на течение БА неоднозначны. Лишь в нескольких исследованиях получены данные о положительном влиянии терапии на функцию внешнего дыхания.

Чаще в исследованиях отмечают положительное влияние консервативной терапии рефлюкса на симптомы астмы, причем в большей степени – на ночную астму, показатели пикфлоуметрии, потребность в симптоматической бронхорасширяющей терапии, а не на объективные показатели функции легких.

Интересное исследование провели S.M. Harding и соавт. [14], которые титровали начальную дозу омепразола 20 мг/сут до тех пор, пока подавление желудочной секреции не было зарегистрировано при 24-часовой pH-метрии. Подобранный дозу пациенты получали в течение 3 мес. Отмечено статистически значимое уменьшение про-

явлений симптомов ГЭР и БА (на 57%), а также потребности в бронхорасширяющих препаратах. Однако изменения показателей пикфлоуметрии и спирометрии оказались статистически незначимыми.

Одну из наиболее крупных работ выполнили T.O. Kiljander и соавт. [17] по лечению омепразолом 107 «астматиков» в течение 8 нед. В результате уменьшились проявления симптомов ночной астмы, а улучшение показателей объема форсированного выдоха в 1 мин зарегистрировано лишь в подгруппе больных эндогенной астмой.

Существуют несколько вариантов объяснения того факта, что антирефлюксная терапия снижает тяжесть проявления симптомов астмы, значительно не меняя при этом показатели легочной функции. Один из них предложили S.K. Field и соавт. [11], которые последовательно перфузировали пищевод физиологическим раствором, 0,1 N раствором HCl и снова физраствором у пациентов без БА с нормальной функцией легких и с болезнями пищевода. В ходе исследования измеряли минутную вентиляцию легких, частоту дыхания, объем грудной клетки и живота, давление в пищеводе и желудке, двигательную активность диафрагмы (электромиография), оценивали ощущение дискомфорта в горле, при глотании, в грудной клетке, желудке в ходе перфузии, а также дыхательные ощущения при этом (по шкале Borga).

В итоге авторы пришли к выводу, что кислотная перфузия пищевода в экспериментальных условиях (в реальной ситуации – ГЭР) может привести к усугублению проявлений дыхательных симптомов вплоть до одышки. При этом объективные показатели функции легких не изменяются.

Суть еще одного варианта объяснения парадокса заключается в том, что терапия ГЭР приводит к облегчению проявлений симптомов астмы и существенно не меняет при этом легочную функцию – малые сроки терапевтического лечения пациентов: от 7 дней до 8 нед, са-

мое большее – 6 мес. В то же время результаты хирургического лечения ГЭР несколько отличаются от медикаментозной терапии по степени влияния на течение БА [10, 20].

Результаты оперативного лечения 23 пациентов, опубликованные S.L. Sontag и соавт. в 1990 г. [24], показали улучшение течения астмы у 74,9% (против 9,1% в группе больных, леченных ранитидином, и 4,3% – в группе плацебо), у 33,3% отмену глюкокортикостероидов (против 11,1% на фоне лечения ранитидином). В группе пациентов после хирургического лечения также отмечен рост показателей пикфлоуметрии.

H. Spivak и соавт. [26] наблюдали 39 пациентов после фундопликации в среднем 2,7 года. При этом значительно уменьшилась частота обострений БА и приступов кашля, увеличилась толерантность к физической нагрузке. У 7 из 9 пациентов появилась возможность отмены системных глюкокортикостероидов.

Предпринятое нами комплексное лечение 35 пациентов, страдавших БА и ГЭРБ, включавшее помимо соблюдения диеты и рекомендаций по изменению стиля жизни назначение омепразола (ультола) по 20 мг 2 раза в сутки в течение 4 нед на фоне стандартной бронхолитической и противовоспалительной терапии, привело к положительным результатам.

В о - п е р в ы х , уменьшилось число приступов затрудненного дыхания как в течение дня (с 3,9 до 1,2), так и ночью.

В о - в т о р ы х , достоверно снизилось потребление бронхорасширяющих препаратов (в среднем с 5,8 до 3,6 раз в сутки).

В 31% случаев возростал объем форсированного выдоха в 1 мин более чем на 15%. Помимо прочего изжога, ухудшавшая и без того плохое самочувствие больных, была полностью купирована после начала терапии ультопом у большинства из них ко 2–4-м суткам. Благодаря четырехнедельному курсу сочетанной терапии значительно улучшилось качество

жизни пациентов, оценивавшееся по визуальной аналоговой шкале (с 5,6 до 9,1 балла).

Таким образом, накоплено большое количество данных о взаимосвязи между БА и ГЭРБ, высокой распространенности ГЭР среди пациентов, страдающих БА, в том числе клинически «немного». Эти обстоятельства предполагают необходимость более тщательного обследования больных БА, особенно устойчивых к

стандартным методам лечения.

Кроме того, у данной категории пациентов традиционные терапевтические подходы должны корректироваться назначением наряду с бронхорасширяющими и противовоспалительными средствами ингибиторов протонного насоса, в первую очередь омепразола (*ультопа*) как одного из наиболее апробированных препаратов данного класса с доказанной клинической эффективностью.

Как показали исследования последних лет [29], «нет объективных доказательств превосходства или принципиальных различий в клинической эффективности эквивалентных доз (миллиграмм к миллиграмму) различных ингибиторов протонной помпы в лечении пациентов, страдающих ГЭРБ». Поэтому и сегодня омепразол сохраняет свои первые позиции как один из препаратов в лечении кислотозависимых заболеваний.

Список литературы

- Бурков С.Г., Атабекова Л.А., Александрова Т.А., Славянова И.Л. Трансабдоминальная ультразвуковая диагностика заболеваний пищевода // Кремлევская мед. – 2000. – № 1. – С. 80–83.
- Ивашкин В.Т., Трухманов А.С. Болезни пищевода: патологическая физиология, клиника, диагностика, лечение. – М.: Трианда-Х, 2000. – С. 50.
- Ивашкин В.Т., Шептулин А.А. Болезни пищевода и желудка: Краткое практическое руководство. – М.: МЕДпресс-информ, 2002. – С. 144.
- Маев И.В. Клинико-функциональная оценка эффективности лечения омепразолом гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в сочетании с бронхиальной астмой // Тер. арх. – 2002. – Т. 74, № 8. – С. 55–57.
- Рациональная фармакотерапия заболеваний органов пищеварения: Руководство для практикующих врачей / Под общей ред. В.Т. Ивашкина. – М.: Литера, 2003.
- Рощина Т.В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у больных бронхиальной астмой: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2002.
- Чучалин А.Г. Бронхиальная астма. – М.: Агар, 1997. – Т. 1.
- Чучалин А.Г., Белевский А.С., Смоленов И.В. Качество жизни больных бронхиальной астмой в России: результаты многоцентрового популяционного исследования // Пульмонология. – 2003. – № 5. – С. 88–96.
- Dal Negro R., Pomari C., Micheletto C. Prevalence of gastro-esophageal reflux in asthmatics: an Italian study // Ital. J. Gastroenterol. Hepatol. – 1999. – Vol. 31, N 5. – P. 371–375.
- Ekstrom T., Johansson K.E. Effect of anti-reflux surgery on chronic cough and asthma in patients with gastro-esophageal reflux disease // Respir. Med. – 2000. – Vol. 94, N 12. – P. 1166–1170.
- Field S.K., Underwood M. Prevalence of gastroesophageal reflux symptoms in asthma // Chest. – 1996. – Vol. 109, N 2. – P. 316–322.
- Gatto G., Peri V., Cuttitta G. Gastroesophageal reflux symptoms and asthma severity // Abstract P0028. – 7th United European Gastroenterology Week, Roma, Italy, 1999.
- Harding S.M., Guzzo M.R., Richter J.E. 24-h esophageal pH testing in asthmatics: respiratory symptom correlation with esophageal acid events // Chest. – 1999. – Vol. 115, N 3. – P. 654–659.
- Harding S.M., Richter J.E., Guzzo M.R. Asthma and gastroesophageal reflux: acid suppressive therapy improves asthma outcome // Amer. J. Med. – 1996. – Vol. 100, N 4. – P. 395–405.
- Jack C.I., Calverley P.M., Donnelly R.J. Simultaneous tracheal and esophageal pH measurements in asthmatics patients with gastroesophageal reflux // Thorax. – 1995. – Vol. 50, N 2. – P. 201–204.
- Kammer P., Dahlke J. Patient acceptability of prolonged pH testing // Gastroenterology. – 2001. – Vol. 120. – A. 427.
- Kiljander T.O., Salomaa E.-R.M. Gastroesophageal reflux in asthmatics: a double-blind, placebo-controlled crossover study with omeprazole // Chest. – 1999. – Vol. 116, N 5. – P. 1257–1264.
- Kjellen G., Tibbling L. Effect of conservative treatment of oesophageal dysfunction on bronchial asthma // Europ. J. Resp. Dis. – 1981. – Vol. 62, N 3. – P. 190–197.
- Laitman J.T., Reidenberg J.S. The human aerodigestive tract and gastroesophageal reflux: an evolutionary perspective // Amer. J. Med. – 1997. – Vol. 103, N 5A, suppl. – P. 2–8.
- Mandujano J.F., Rembecki R.M. Asthma morbidity is decreased by Nissen fundoplication for gastroesophageal reflux // Abstract D62. – 1999. – ALA/ATS International Conference, San Diego, Ca.
- Mendelsohn C. // Amer. J. Obstet. Gynec. – 1946. – Vol. 52, № 2. – P. 191–195.
- Nagel R.A., Brown P., Perks W.H. Ambulatory pH monitoring of gastroesophageal reflux in «morning dipper» asthmatics // BMJ. – 1998. – Vol. 26, N 297 (6660). – P. 1371–1373.
- Patti M.G., Diener U. Role of esophageal function tests in diagnosis of gastroesophageal reflux disease // Dig. Dis. Sci. – 2001. – Vol. 46, N 3. – P. 597–602.
- Sontag S.L., O'Connell S., Khandelwal S. Antireflux surgery in asthmatics with reflux (GER) improves pulmonary symptoms and function // Gastroenterology. – 1990. – Vol. 98. – P. 128A.
- Spaulding H.S., Mansfield L.E., Stein M.R. Further investigation of the association between gastroesophageal reflux and bronchoconstriction // J. Allergy Clin. Immunol. – 1982. – Vol. 69, N 6. – P. 516–521.
- Spivak H., Smith C.D., Phichith A. Asthma and gastroesophageal reflux: fundoplication decreases need for systemic corticosteroids // J. Gastrointest. Surg. – 1999. – Vol. 3, N 5. – P. 477–482.
- Suwanprathes P., Hunt G., Seow F. Cough and gastroesophageal reflux: evidence for a common «center» in the brain stem // Gastroenterology. – 2001. – Vol. 120. – A-119 [Abstract #640].
- Wahlqvist P. Symptoms of gastroesophageal reflux disease, perceived productivity, and health-related quality of life // Amer. J. Gastroenterol. – 2001. – Vol. 96, N 8, suppl. – P. 57–61.
- Moss S.F., Armstrong D., Arnold R. et al. GERD 2003: a consensus on the way ahead // Digestion. – 2003. – Vol. 67. – P. 111–117.

УДК 616.3-06:616.39

Трофологическая недостаточность при болезнях органов пищеварения

Э.Р. Буклис

(Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова)

В статье изложены современные представления о причинах развития, диагностике и лечении трофологической недостаточности, в частности при гастроэнтерологических заболеваниях.

Ключевые слова: панкреатит, цирроз печени, трофологическая недостаточность.

Питание необходимо для обеспечения и поддержания нормальной работы органов и систем, физической активности, роста и репарации поврежденных тканей.

При нарушении баланса между поступлением питательных веществ в организм и его потребностями в них, что может наблюдаться при недостаточном потреблении нутриентов с пищей и (или) нарушении их утилизации в организме, развивается *трофологическая недостаточность* (ТН), которая характеризуется синдромами дефицита энергии, белка, витаминов, микроэлементов и электролитов. Недостаточность питательных веществ постепенно прогрессирует от истощения их запасов в тканях до биохимических и функциональных изменений и клинических проявлений.

В большинстве развивающихся стран, в число которых входит и Россия, первичная ТН, причиной которой служат голодание, недоедание и однообразное питание малоимущих слоев населения, остается в числе наиболее

важных проблем общественного здоровья.

В индустриально развитом обществе белково-энергетическая недостаточность в большинстве случаев развивается вторично как следствие других болезней. Синдромы белково-энергетической недостаточности наблюдаются по меньшей мере у 20% госпитализированных больных. У значительно большего числа пациентов имеются факторы риска синдромов недостаточности питания.

В частности, вторичная ТН наблюдается при таких состояниях, как:

- нарушения пищевого поведения (алкоголизм);

- нарушение всасывания при экзокринной недостаточности *поджелудочной железы* (ПЖ), воспалительных заболеваниях кишечника, после резекции кишки;

- органические причины;
- нарушение утилизации питательных веществ (сахарный диабет, семейная дисбеталипопротеинемия);

- повышение потребности в питательных веществах при лихорадке, гипертиреозе, беременности,

кормлении грудью, в период роста; – хронические заболевания (например, застойная сердечная недостаточность).

Клинически ТН проявляется в двух синдромах:

1) *отечная форма ТН – квашиоркор* – развивается при недостаточном поступлении белков на фоне адекватного потребления энергии и характеризуется в основном дефицитом висцерального пула белков; запасы жира и соматический белковый пул могут быть сохранены;

2) *сухая форма ТН – маразм* – наблюдается при комбинированной белковой и энергетической недостаточности вследствие нарушения поступления питательных веществ и характеризуется в большей степени истощением запасов жира и соматического белка; висцеральный белковый пул при маразме может быть сохранен.

Наиболее часто в клинической практике встречается промежуточное состояние – маразм – квашиоркор, для которого свойственно истощение соматических и висцеральных белков, а также запасов жира в организме. ТН поражает все органы

и системы. Потеря 35–40% и более массы тела считается фатальной.

Истощение белка скелетных мышц и внутренних органов (печени, гастроинтестинального тракта, почек и сердца) обычно развивается пропорционально потере массы тела и в сочетании с энергетической недостаточностью обуславливает нарушение функции органов. Уменьшение синтеза сывороточных белков в печени приводит к падению уровня циркулирующих протеинов. Снижаются сердечный выброс и сократительная способность миокарда. Результаты ауто-псии пациентов, умерших от тяжелой белково-энергетической недостаточности, свидетельствуют о миофибриллярной атрофии и интерстициальном отеке сердца.

Слабость и атрофия дыхательных мышц нарушают респираторную функцию. Характерны снижение жизненной емкости легких, частоты и минутного объема дыхания, мукоцилиарного клиренса. Поражение гастроинтестинального тракта проявляется атрофией слизистой оболочки и потерей ворсинок тонкой кишки, приводящих к синдрому мальабсорбции. Развиваются панкреатическая и тонкокишечная дисахаридазная недостаточность.

Наиболее значительные патологические изменения в организме при белково-энергетической недостаточности – нарушение иммунной функции. Число и функциональная способность Т-лимфоцитов снижаются. Характерны различные изменения свойств В-лимфоцитов, гранулоцитов, активности комплемента и анатомического барьера инфекции, что проявляется плохим заживлением ран.

Клинические признаки и симптомы

*Клинические симптомы ма-
разма:*

- прогрессирующее похудание;
- истощение подкожного жиро-

вого слоя и мышц;

- апатия, раздражительность;
- коричневые пятна пигментации на сухой, бледной, холодной коже;
- ахлоргидрия и понос;
- потеря либидо у мужчин, аменорея у женщин.

*Клинические симптомы кваши-
оркора:*

- распространенные отеки, асцит, анасарка;
- апатия, раздражительность;
- пятнистые участки депигментации кожи;
- истончение и обесцвечивание волос;
- увеличение печени;
- потеря либидо у мужчин, аменорея у женщин.

Для установления диагноза и определения степени тяжести ТН рекомендуется проводить оценку *трофологического статуса* (ТС).

ТС отражает количество и качество массы и структуры тела, состояние метаболических процессов в организме.

ТС оценивается с помощью антропометрических и лабораторных методов исследования. Из антропометрических показателей наиболее часто в клинической практике применяются:

- индекс массы тела (ИМТ);
- толщина *кожно-жировой складки над трицепсом* (КЖСТ) на уровне середины плеча;
- *окружность мышц плеча* (ОМП).

ИМТ рассчитывается по формуле:

$$\text{ИМТ} = \text{Масса (кг)} : [\text{Рост (м)}]^2.$$

Значения ИМТ менее 18,5 кг/м² свидетельствуют о дефиците массы тела.

Важный показатель, указывающий на возможность развития ТН, – потеря массы тела в процентах по сравнению с исходной. Так, вероятность развития ТН очень велика, если потеряно массы тела:

- более 5% за 1 мес;
- более 7,5% за 3 мес;
- более 10% за 6 мес.

Содержание жира в организме отражает энергетическую адекватность питания. Нормальное или желательное содержание жира в организме взрослого человека – 9–25% (в среднем – 17%). При более высоких или более низких показателях содержания жира в организме снижается физическая работоспособность. При содержании жира менее 7,5% развиваются дистрофические изменения внутренних органов, а при его содержании на уровне 3% в организме наступают необратимые изменения.

Представление о запасах жира в организме можно получить путем измерения КЖСТ. Значения КЖСТ менее 9,5 мм у мужчин и менее 13 мм у женщин указывают на энергетическую недостаточность.

Белковый статус организма оценивается по состоянию соматического и висцерального пулов белка. Соматический пул белков может оцениваться путем определения ОМП. Для этого сначала измеряют *окружность плеча* (ОП) на уровне средней трети. Затем рассчитывают *окружность мышц плеча* по формуле:

$$\text{ОМП (см)} = \text{ОП (см)} - 0,314 \times \text{КЖСТ (мм)}.$$

ОМП менее 23 см у мужчин и менее 21 см у женщин свидетельствует о недостаточности соматического белка в организме.

Лабораторные методы характеризуют висцеральный белковый пул, с которым тесно связаны функции печени (белково-синтетическая), органов кроветворения и иммунитета. Висцеральный пул белков оценивается путем определения сывороточных уровней альбумина и трансферрина.

Простой и информативный способ оценки висцерального белка – определение абсолютно-го числа лимфоцитов, которое характеризует состояние иммунной системы. Иммуносупрессия может быть также подтверждена результатом кожной пробы с любым мик-

робным антигеном. Размеры папулы менее 5 мм через 48 ч указывают на иммунологическую анергию (см. таблицу).

Как уже упоминалось, ТН – следствие ряда гастроэнтерологических заболеваний, в число которых входят цирроз печени (ЦП), хронический панкреатит (ХП), воспалительные заболевания кишечника и др.

Печень – центральный орган метаболизма белков, жиров и углеводов. Поэтому развитие ТН при ее циррозе обусловлено нарушением метаболизма основных пита-

с ЦП более быстро утилизируются пищевые углеводы из-за нарушения способности печени к их депонированию, что сопровождается мобилизацией триглицеридов в качестве источника энергии. С другой стороны, по мере прогрессирования болезни увеличиваются энергетические затраты организма в покое.

Наиболее ранняя и тяжелая ТН наблюдается при алкогольном ЦП. Эндогенное истощение, обусловленное основным заболеванием, усугубляется экзогенным истощением больных, пренебрегающих в

тельных веществ у алкоголиков может быть обусловлено не только ферментативной недостаточностью ПЖ, но и изменением гастроинтестинальной моторики в результате прямого токсического влияния алкоголя на стенку кишки и гипоплазией слизистой оболочки тонкой кишки при недостаточности фолатов. Хроническое потребление алкоголя снижает кишечную активность дисахаридаз (главным образом лактазы), в результате чего развивается симптоматическое нарушение толерантности к лактозе, что значительно утяже-

Лабораторные показатели, характеризующие трофологический статус организма

Показатель	Норма	Умеренная ТН	Тяжелая ТН
Альбумин, г/дл	3,5–5,0	2,4–3,0	< 2,4
Трансферрин, мг/дл	220–400	150–200	< 150
Абсолютное число лимфоцитов, в мм ³	2000–3500	800–1500	< 800

тельных веществ. Снижение синтеза плазменных белков приводит к падению уровня циркулирующих протеинов, что клинически проявляется периферическими отеками и асцитом. Уменьшение синтеза белка в мышцах может осложниться мышечной атрофией.

В условиях белковой недостаточности снижается продукция гормонов и ферментов, в частности ферментов ПЖ. Недостаточность микроэлементов и витаминов часто обуславливает развитие панкреатита. Панкреатическая мальдигестия, дефицит желчных кислот и снижение синтеза энтерокиназ приводят к развитию синдрома мальабсорбции, а нарушение всасывания питательных веществ усугубляет ТН и значительно ухудшает прогноз.

Развитие энергетической недостаточности при ЦП связано с уменьшением роли углеводов как источника энергии (2% у больных ЦП и 38% у здоровых людей) и увеличением доли жиров (соответственно 86 и 45%). Это обусловлено уменьшением образования глюкозы печенью и снижением запасов гликогена.

После приема пищи у пациентов

силу социальной деградации элементарными диетическими рекомендациями и восполняющих запасы энергии «пустыми» алкогольными калориями при повышенной потребности в питательных веществах, витаминах и микроэлементах. В частности, у лиц, потребляющих более 30% от общего количества калорий в сутки в виде алкоголя, высок риск развития недостаточности всех питательных веществ.

Для всех больных алкогольным ЦП характерна панкреатическая мальдигестия. Ее развитие может быть обусловлено разными механизмами.

Во-первых, снижается синтез ферментов ПЖ из-за общей нехватки белка в организме.

Во-вторых, у больных алкогольным ЦП, как правило, имеется хронический алкогольный панкреатит, который приводит к внешнесекреторной недостаточности ПЖ.

В-третьих, для больных алкоголизмом характерны гиперацидные состояния, приводящие к ацидификации содержимого двенадцатиперстной кишки и разрушению кислотонеустойчивой панкреатической липазы.

Нарушение всасывания пита-

ляет клиническое течение диареи.

Алкоголизм может быть причиной недостаточности большинства витаминов: группы В (тиамин, рибофлавин, пиридоксин, фолаты, ниацин, пантотеновая кислота, биотин), А и С. Кроме того, у больных алкоголизмом часто наблюдается дефицит микроэлементов (цинк, селен и магний).

Недостаточность тиамина может выявляться даже у алкоголиков без признаков недостаточности питания и обуславливать развитие синдрома Вернике–Корсакова, бери-бери и полинейропатии.

Недостаточность рибофлавина характерна для хронических алкоголиков, особенно для лиц с осложнениями болезни, требующими госпитализации. Экспериментальные данные показывают, что недостаточность рибофлавина может снижать продукцию протеинов, амилазы, химотрипсиногена и трипсиногена и играть большую роль в развитии панкреатической недостаточности при алкоголизме.

Рибофлавин является предшественником двух энзимов, участвующих в большом количестве реакций, включая промежуточный мета-

близм пиридоксина и фолиевой кислоты. Поэтому недостаточность рибофлавина может служить причиной вторичного дефицита пиридоксина и фолиевой кислоты.

Недостаточность пиридоксина отмечается более чем у 50% алкоголиков, даже без нарушений функции печени и гематологических расстройств. В развитии его дефицита важное значение имеют как недостаточное поступление с пищей, так и повышенная деструкция и снижение синтеза витамина.

Широко известно, что у алкоголиков часто выявляется дефицит фолиевой кислоты. Недостаточность фолатов может приводить к развитию гипоплазии слизистой оболочки тонкой кишки и снижению интестинальной абсорбции других питательных веществ.

Недостаточность витамина В₁₂ примерно у 40% пациентов связана с нарушением его всасывания. Нарушение всасывания витамина В₁₂ может наблюдаться даже при отсутствии факторов, обуславливающих мальабсорбцию витамина (синдром избыточного роста микроорганизмов и илеальная дисфункция). Дело в том, что связь витамина В₁₂ со связывающим белком разрушается при выбросе трипсина в двенадцатиперстную кишку. При снижении секреции ферментов ПЖ нарушение всасывания кобаламина может быть обусловлено пребыванием его в постоянной связи с гапторрином (связывающим белком) и с нарушением энтерогепатической циркуляции витамина.

При панкреатической мальдигестии нарушается всасывание жирорастворимых витаминов А, Е, К и D. Дефицит витамина К ухудшает состояние свертывающей системы организма, нарушение деятельности которой характерно для ЦП. Недостаточность других жирорастворимых витаминов также способствует нарастанию трофологических расстройств.

У алкоголиков очень часто выявляется недостаточность микроэлементов. Низкий уровень цинка

обусловлен уменьшением его потребления, нарушенным всасыванием и повышенным выделением с мочой. Особенно выражен дефицит цинка у больных ЦП. В эксперименте недостаточность цинка вызывает повреждение ацинарных клеток ПЖ и ингибирует синтез панкреатического протеина. В условиях дефицита цинка подавляется гормональная стимуляция секреции бикарбонатов и протеинов. Этот эффект может значительно потенцировать сопутствующая недостаточность липидов.

На экспериментальных моделях показано, что недостаточность селена вызывает панкреатическую дегенерацию и фиброз. Низкий уровень селена может также способствовать повреждению ткани ПЖ свободными радикалами.

Таким образом, дефицит цинка и селена может иметь большое значение в развитии как алкогольного, так и «нутриционного» панкреатита.

ТН значительно утяжеляет течение ХП. Снижение антиоксидантной защиты в условиях дефицита микроэлементов и витаминов потенцирует воспалительный процесс при ХП, а недостаточность белка приводит к нарушению синтеза ферментов ПЖ. Так, в частности, белковая недостаточность – квашиоркор – может служить самостоятельной причиной ферментативной недостаточности ПЖ.

Если при ЦП экзогенное истощение может быть обусловлено анорексией, то для больных ХП характерна ситофобия, то есть отказ от приема пищи из-за страха спровоцировать или усилить болевые ощущения. Это состояние более характерно для ранних стадий ХП, когда в клинической картине болезни доминирует абдоминальная боль, а функция железы может оставаться сохранной.

По мере прогрессирования болезни развиваются фиброз и атрофия железы. Болевые ощущения постепенно стихают, и на первый план выступает экзокринная недостаточность, приводя-

щая к тяжелой мальабсорбции.

Клинические проявления ЦП и ХП во многом обусловлены ТН. К наиболее частым симптомам относятся слабость, анорексия, похудание, истощение подкожного жирового слоя и мышц, распространенные отеки, асцит, холелитиаз, увеличение печени, ахлоргидрия, диарея. Могут наблюдаться коричневые пятна пигментации на сухой, бледной, холодной коже, увеличение околоушных слюнных желез, анемия, гипертрофическая остеоартропатия, потеря либидо у мужчин, аменорея у женщин.

Выраженность клинических проявлений зависит от степени тяжести течения ТН и определяет качество жизни пациентов. Поэтому важная задача клинициста – раннее выявление ТН и проведение ее адекватной коррекции.

Лечение проводится с учетом всех механизмов развития ТН. Оно включает:

- прекращение приема алкоголя;
- обеспечение полноценного питания пациентов;
- заместительную терапию препаратами ферментов ПЖ;
- заместительную терапию витаминами;
- энтеральное и парентеральное питание.

Полноценное питание должно обеспечивать организм больного адекватным количеством основных питательных веществ (белков, жиров и углеводов), витаминов, микроэлементов и энергии. Общая энергетическая ценность пищи должна составлять не менее 2000 ккал/сут.

Прекращение приема алкоголя не только благоприятно влияет на ТС, но и позволяет замедлить прогрессирование цирротического процесса у больных алкогольным ЦП и снизить внутривисцеральное давление у больных алкогольным панкреатитом.

Исходя из представленных патогенетических механизмов развития ТН как при ЦП, так и при ХП заместительная терапия препаратами ферментов представляет

важную составную часть лечения трофологических расстройств.

Успех терапии во многом зависит от правильного выбора ферментного препарата, который должен осуществляться в соответствии со следующими клиническими требованиями:

- стабильность в кислой среде;
- хорошее перемешивание с пищей в желудке;
- синхронное прохождение вместе с пищевым комком через пилорический отдел желудка;
- быстрое освобождение ферментов в месте их приложения (в двенадцатиперстной кишке);
- высокое содержание липазы в капсуле при незначительных различиях активности фермента в микрогранулах/микросферах;
- стабильность по отношению к пепсину, панкреатическим и интестинальным протеазам.

При соблюдении этих условий препаратом выбора для проведения эффективной заместительной ферментной терапии должны быть кислотоустойчивые минимикросферы в капсулах (*креон*). Покрытые энтеросолюбильной оболочкой частицы ферментов в этом препарате обладают высокой стабильностью в кислой среде желудка, а оптимальный размер минимикросфер (менее 1,4 мм) позволяет им хорошо перемешиваться с пищей и беспрепятственно попадать через пилорический отдел желудка в место их приложения – в двенадцатиперстную кишку.

В отличие от минимикросфер

традиционные ферментные препараты задерживаются в желудке до их полного растворения и поэтому попадают в двенадцатиперстную кишку не одновременно с пищей, а с запозданием. Во время пребывания в желудке кислотонестойчивая липаза инактивируется соляной кислотой и снижается исходная концентрация фермента, что значительно снижает фармакологический эффект препарата. Эти данные еще раз подчеркивает высокую эффективность минимикросфер в энтеросолюбильной оболочке.

Решение о выборе дозы ферментного препарата должно приниматься строго индивидуально для каждого больного. Кроме того, необходимо проводить коррекцию дозы препарата в зависимости от динамики массы тела, состояния кала, частоты стула и субъективных симптомов. Рекомендуемая начальная доза ферментов – 30 000 ЕД липазы на основные приемы пищи. Для достижения максимального эффекта ферментные препараты должны приниматься непосредственно перед едой и по возможности фракционно во время еды.

Как правило, на фоне длительной заместительной терапии панкреатическими ферментами симптомы недостаточности жирорастворимых витаминов постепенно стихают, поэтому параллельное назначение витаминов А, Е, К и D показано только в случаях их выраженной недостаточности.

При выявлении клинических

признаков недостаточности витаминов группы В, в том числе фолиевой кислоты и витамина В₁₂, высокоэффективно их парентеральное введение.

Прогрессирующее снижение синтетической функции печени при циррозе приводит к падению уровня сывороточного альбумина, развитию белковозависимых отеков и общей белковой недостаточности. При этом возможности обеспечения организма больных достаточным количеством белка ограничиваются высоким риском развития печеночной энцефалопатии.

Парентеральное введение растворов альбумина и аминокислот позволяют поддерживать белковый статус пациентов. Тем не менее в тех случаях, когда это возможно, лучше применять энтеральное питание. Рекомендуется начинать с 0,8–1,0 г/кг белка при пероральном или энтеральном введении питательных составов под постоянным контролем переносимости белка пациентами. Сохранение энергии у пациентов с высоким риском развития энцефалопатии, получающих печеночные питательные смеси, обеспечивается путем сведения до минимума разрушения эндогенного белка.

Таким образом, коррекция ТН у больных ЦП представляется крайне необходимой. Адекватная терапия трофологических расстройств позволяет уменьшить выраженность клинических проявлений болезни и улучшить качество жизни больных.

Список литературы

1. Аллан Л. Бахман. Искусственное питание: Пер. с англ. – СПб: Невский диалект, 2001. – С. 11–26, 70–83.
2. Ивашкин В.Т. Современные проблемы панкреатологии // Вестн. РАМН. – 1993. – № 4. – С. 29–34.
3. Ивашкин В.Т., Минасян Г.А. Лечение хронического панкреатита // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 1996. – Т. 6, № 4. – С. 10–17.
4. Ивашкин В.Т., Хазанов А.И., Пискунов Г.Г. и др. О классификации хронического панкреатита // Клин. мед. – 1990. – Т. 68, № 10. – С. 96–99.
5. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А. Синдром диареи. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2000. – С. 50–53.
6. Охлобыстин А.В. Лечение хронического панкреатита // Клин. фармакол. тер. – 1999. – Т. 8, № 5. – С. 55–59.
7. Охлобыстин А.В., Ивашкин В.Т. Болезни поджелудочной железы // Справочник практического врача по гастроэнтерологии / Под ред. В.Т. Ивашкина, С.И. Рапопорта. – М.: Сов. спорт, 1999. – С. 110–131.
8. Feinman L., Lieber C.S. Nutrition and diet in alcoholism // M.E. Shils, J.A. Olson, M. Shike, eds. Modern Nutrition in Health and Disease. – Philadelphia: Lea and Febiger, 1994. – P. 1081–1101.
9. Hayakawa T., Kondo T., Shibata T. et al. Chronic alcoholism and evolution of pain and prognosis in chronic pancreatitis // Dig. Dis. Sci. – 1989. – Vol. 34. – P. 33–38.
10. Loeser Chr., Foelsch U.R. Klinische und pharmakologische Aspekte der Pankreasenzymsubstitution // Leber, Magen, Darm. – 1991. – N 2. – S. 56–65.
11. Loeser C., Foelsch U.R. Differentialtherapie der exokrinen Pankreasinsuffizienz. Aktuelle Aspekte und zukünftige Perspektiven der Substitutionstherapie mit Pankreasenzymen // Z. Gastroenterol. – 1995. – Bd 33. – S. 715–722.
12. Moessner J., Keim V., Niederau C. et al. Leitlinien zur Therapie der chronischen

Pankreatitis // Z. Gastroenterol. – 1998. – Bd 36. – S. 359–367.

13. *Rose P., Fraine E., Hunt L.P.* et al. Dietary antioxidants and chronic pancreatitis // Hum. Nutr. Clin. – 1986. – Vol. 40. – P. 151–164.

14. *Sarles H.* An international survey on nutrition and pancreatitis // Digestion. – 1973. – Vol. 9. – P. 389–403.

15. *Schneider M.V., Knoll-Ruzicka M.L., Domschke S.* et al. Pancreatic enzyme replacement therapy: comparative effects of

conventional and enteric coated microspheric pancreatin and acid-stabil fungal enzyme preparations in steatorrhea in chronic pancreatitis // Hepato-Gastroenterol. – 1985. – Vol. 32. – P. 97–102.

16. *Singh M., Simsek H.* Ethanol and the pancreas: current status // Gastroenterology. – 1990. – Vol. 98. – P. 1051–1062.

17. *Sternby B., Holtmann G., Kelly D.G., DiMagno E.P.* Der Einfluss eines sauergesch tzten, mikroverkapselten Pankreatinpraeparates auf die pankreatogene

Steatorrhoe // Med. Klin. – 1986. – Bd 81. – S. 85–86.

18. *Toskes P.P., Hansell J., Gerda J., Deren J.J.* Vitamin B₁₂ malabsorption in chronic pancreatic insufficiency: studies suggesting the presence of a pancreatic «intrinsic factor» // New Engl. J. Med. – 1971. – Vol. 284. – P. 627–632.

19. *Twerski Y., Banks S.* Nutritional deficiencies in chronic pancreatitis // Gastroenterol. Clin. North. Amer. – 1989. – Vol. 18. – P. 543–565.

УДК 615.355.03

Клинические и фармакоэкономические аспекты полиферментной заместительной терапии

В.Б. Гриневич, И.В. Богданов, О.А. Саблин

(Кафедра гастроэнтерологии Военно-медицинской академии, Санкт-Петербург)

На современном этапе развития клинической гастроэнтерологии нарушениям пищеварения (*malnutrition*) придается очень важное значение при рассмотрении патогенетических аспектов ряда болезней, патологических состояний и при выработке адекватной стратегии и тактики их лечения. В отечественной литературе [2, 3] традиционно выделяют *четыре* основные группы причин нарушения пищеварения.

1. Недостаточность полостного пищеварения вследствие:

– панкреатической внешнесекреторной недостаточности при *хроническом панкреатите* (ХП), субтотальной панкреатэктомии, раке и свищах *поджелудочной железы* (ПЖ), муковисцидозе;

– инактивации пищеварительных ферментов и снижения активности энтерокиназы в кишке при гастродуодените, язвенной болезни двенадцатиперстной кишки, дисбиозе тонкой кишки, синдроме Золлингера–Эллисона;

– нарушения транзита кишечного содержимого и смешивания ферментов с пищевым химусом при синдроме раздраженного кишечника, состояниях после ваготомии

и дренирующих операций, дуодено- и гастростазе, интестинальной псевдообструкции;

– снижения активности ферментов (в результате «разведения») при постгастрэктомическом синдроме, дисбиозе тонкой кишки и состоянии после холецистэктомии;

– нарушения продукции холецистокинина, панкреозимина, секретина;

– дефицита желчных кислот в тонкой кишке при билиарной обструкции, гепатитах, первичном билиарном циррозе, патологии терминального отдела тонкой кишки и ее дисбиозе, лечении холестирамином;

– гастрогенной недостаточности после резекции желудка и гастрэктомии, при атрофическом гастрите.

2. Нарушения пристеночного пищеварения:

– при дефиците дисахаридаз (врожденная, приобретенная лактазная или другая дисахаридазная недостаточность);

– в результате дистрофии и гибели энтероцитов (болезнь Крона, глютенная энтеропатия, саркоидоз, радиационный, ишемический и другие энтериты).

3. *Нарушения оттока лимфы от кишечника (обструкция лимфатических протоков) при лимфангиэктазии, лимфоме, туберкулезе кишки, карциноиде.*

4. *Сочетанные нарушения при сахарном диабете, лямблиозе, гипертиреозе, гипогаммаглобулинемии, амилоидозе, СПИДе.*

Несмотря на многообразие причин нарушения пищеварения чаще всего расстройства обуславливаются болезнями ПЖ с прогрессирующей недостаточностью её внешнесекреторной функции (первичная панкреатическая недостаточность). По данным исследований на кафедре гастроэнтерологии Военно-медицинской академии, ХП встречается примерно у $\frac{1}{3}$ больных гастроэнтерологического профиля старше 40 лет [11].

В клинической практике также часто встречается вторичная или относительная внешнесекреторная недостаточность ПЖ. Последняя – следствие многообразия причин *malnutrition*, реализуется при изменении pH тонкой кишки, нарушении ее моторики и развитии дисбиоза (избыточного бактериального роста). Немаловажными факто-

рами развития вторичной внешне-секреторной недостаточности ПЖ являются, как правило, погрешности в диете (прием избыточного количества жирной, жареной, острой пищи, алкоголя).

Вне зависимости от каузального фактора и патогенетических особенностей развития панкреатическая недостаточность приводит к нарушению процессов пищеварения и ограничивает усвоение пищи. В связи с этим практически при всех перечисленных состояниях показано назначение заместительной полиферментной терапии [5, 7].

Полиферментная терапия – одно из наиболее актуальных направлений комплексного лечения синдрома нарушенного пищеварения, особенно при невозможности устранения причин его развития. В клинической практике используется множество ферментных препаратов, отличающихся комбинацией компонентов, энзимной активностью, способом производства и формой выпуска.

Ферментные препараты – это группа фармакологических средств, способствующих улучшению процессов переваривания пищи [12]. Их выбор и дозирование определяются следующими основными факторами [6, 10]:

- составом и количеством активных пищеварительных ферментов, обеспечивающих расщепление нутриентов;
- формой выпуска препарата, предусматривающей устойчивость ферментов к действию хлороводородной кислоты и их быстрое высвобождение в двенадцатиперстной кишке при pH 5–7;
- хорошей переносимостью и отсутствием побочных реакций;
- длительным сроком хранения.

В зависимости от состава и происхождения ферментные препараты можно разделить на *шесть* групп:

- 1) экстракты слизистой оболочки желудка, основным действующим веществом которых является пепсин (абомин, ацидин-пепсин);
- 2) панкреатические энзимы –

амилаза, липаза и трипсин (панкреатин, мезим форте, панцитрат, креон);

3) комбинированные препараты, содержащие панкреатин в сочетании с компонентами желчи, гемицеллюлозой и прочими дополнениями (дигестал, фестал, панзинорм форте, энзистал);

4) растительные энзимы – папаин, грибковая амилаза, протеаза, липаза и другие ферменты (пепфиз, ораза);

5) комбинированные ферментные препараты, содержащие панкреатин в сочетании с растительными энзимами, витаминами (вобэнзим);

6) дисахаридазы (тилактаза).

Действие препаратов *первой* группы в основном направлено на коррекцию последствий секреторной недостаточности желудка. Содержащиеся в их составе пепсин, катепсин, пептидазы расщепляют практически все природные белки. Эти средства используются преимущественно при атрофическом гастрите. Их не следует назначать при болезнях, протекающих на фоне нормального или повышенного кислотообразования.

Препараты *второй* группы, включающие панкреатические энзимы, наиболее часто используются в клинической практике для регуляции экзокринной функции ПЖ и коррекции нарушений процессов пищеварения. Традиционно для этого используются комплексные средства, содержащие основные ферменты ПЖ домашних животных, – липазу, трипсин, химотрипсин и α -амилазу. Эти ферменты обеспечивают достаточный спектр пищеварительной активности и способствуют нивелированию клинических проявлений ХП, в первую очередь за счет уменьшения выраженности внешнесекреторной недостаточности ПЖ.

Крайне важно, что липаза является так называемым «лимитирующим» ферментом в составе полиферментных препаратов, прежде всего из-за своей нестойкости,

особенно в условиях кислой среды. При поступлении ферментов в тонкую кишку активность их резко падает. Уже за связкой Трейтца активными остаются только 22% трипсина и 8% липазы. Следовательно, даже при умеренной панкреатической недостаточности возникает преимущественно дефицит липазы.

Комбинированные препараты *третьей* группы наряду с панкреатином содержат желчные кислоты, гемицеллюлозу, симетикон, растительные желчегонные средства (кукурма) и другие в различных вариантах их сочетания.

Введение в полиферментный препарат желчных кислот существенно изменяет функцию пищеварительных желез и моторику желудочно-кишечного тракта. Препараты, содержащие желчные кислоты, увеличивают панкреатическую секрецию и холерез, стимулируют моторику кишечника и желчного пузыря. Их назначают при внешнесекреторной недостаточности ПЖ в сочетании с гепатобилиарной патологией, при нарушении жевательной функции, малоподвижном образе жизни, кратковременных погрешностях в диете.

Входящие в состав комбинированных препаратов компоненты желчи, пепсин и гидрохлориды аминокислот (панзинорм) нормализуют процессы пищеварения при сниженной секреторной функции желудка и ПЖ, нарушенной функции желчеобразования и желчевыделения. Однако нужно учитывать, что в условиях микробной контаминации кишечника происходит усиленная деконъюгация желчных кислот, способствующая активации цАМФ энтероцитов, с последующим развитием осмотической и секреторной диареи. Эти обстоятельства существенно ограничивают показания к назначению данной группы препаратов.

Использование полиферментных препаратов, содержащих компоненты желчи, в некоторых клинических ситуациях, например при

обострении ХП, помимо присоединения холагенного компонента диареи также может способствовать усилению абдоминальной боли. Тем не менее комбинированные препараты с компонентами желчи и гемицеллюлозой создают оптимальные условия для быстрого и полного расщепления белков, жиров и углеводов в двенадцатиперстной и тощей кишке.

Ферментные препараты растительного происхождения (четвертая группа) содержат папаин или грибковую амилазу, протезазу, липазу (пепфиз, ораз). Папаин и протезазы гидролизуют белки, грибковая амилаза – углеводы, липаза – жиры. Однако данная группа препаратов не получила широкого распространения из-за недостаточной клинической эффективности.

Кроме четырех указанных групп, существуют небольшие группы комбинированных ферментных препаратов растительного происхождения в сочетании с панкреатином, витаминами (вобэнзим) и дисахаридазами (тилактаза).

Вобэнзим – комбинированный препарат, содержащий ферменты растительного и животного происхождения, в том числе папаин (из растения *Carica papaya*), бромелаин (из ананаса обыкновенного) и рутозид (группа витамина Р).

Тилактаза – пищеварительный фермент, представляющий собой лактазу, которая находится в щеточной кайме слизистой оболочки тощей и проксимального отдела подвздошной кишки. Основное ее фармакологическое действие – расщепление лактозы на простые сахара.

Форма выпуска препарата – важный фактор, определяющий показания к применению и эффективность лечения. Большинство ферментных препаратов выпускается в виде драже или таблеток в *кишечнорастворимых (энтеросолюбильных)* оболочках, защищающих ферменты от высвобождения в желудке и разрушения хлористоводородной

кислотой желудочного сока.

Размер большинства таблеток или драже – 5 мм и более. Тем не менее известно, что из желудка одновременно с пищей могут эвакуироваться твердые частицы, диаметр которых не превышает 2 мм. Более крупные частицы, в частности ферментные препараты в таблетках или драже, эвакуируются в межпищеварительный период, когда пищевой химус в двенадцатиперстной кишке отсутствует.

В целях быстрого и гомогенного смешивания ферментов с пищевым химусом созданы ферментные препараты нового поколения в виде *микротаблеток* (панцитрат) и *микросфер* (креон), диаметр которых не превышает 2 мм. Препараты покрыты кишечнорастворимыми оболочками и заключены в желатиновые капсулы. При попадании в желудок желатиновые капсулы быстро растворяются, микротаблетки (микросферы) смешиваются с пищей и постепенно поступают в двенадцатиперстную кишку.

При рН содержимого тонкой кишки выше 5,5 оболочки растворяются преимущественно в тощей кишке, и ферменты восстанавливают физиологические процессы пищеварения подобно тому, когда панкреатический сок выделяется порциями в ответ на периодическое поступление пищи из желудка [8].

Выбор дозы ферментного препарата обусловлен тяжестью клинического течения основной болезни и степенью функциональных расстройств поврежденного органа. Так, применение полиферментных препаратов со средней активностью целесообразно при состояниях, когда функция ПЖ нарушена незначительно (при различных заболеваниях верхних отделов пищеварительного тракта или при погрешностях в диете, переизбытке, алкогольных эксцессах).

Назначение больших доз (или) высокоактивных препаратов целесообразно при заместительной терапии у больных ХП с утратой значительной части активно функцио-

нирующей паренхимы ПЖ. В этом случае дозы назначаемых средств зависят от степени ее внешнесекреторной недостаточности, а также от индивидуальных пищевых привычек и желания больного соблюдать диету. При умеренной стеаторее, не сопровождающейся стойкими поносами и значительным снижением массы тела, коррекция пищеварения достигается диетой с низким содержанием жира и назначением полиферментных препаратов в дозе 10 000 ЕД липазы из расчета на один прием пищи.

При стеаторее, когда с калом выделяется более 15 г жира в сутки, а также при поносах и снижении массы тела показано назначение препаратов, содержащих 25 000 ЕД липазы, при каждом приеме пищи. Можно расширить диету с включением преимущественно растительных жиров.

Тем не менее у части больных симптомы нарушения пищеварения сохраняются и при использовании высоких доз ферментов. Дальнейшее увеличение дозы в большинстве случаев не улучшает результаты лечения.

Основными причинами неэффективности ферментной терапии являются:

- инактивация ферментов в двенадцатиперстной кишке в результате закисления ее содержимого;
- сопутствующие болезни тонкой кишки (глистные инвазии, дисбиоз кишки и др.);
- дуоденостаз;
- невыполнение больными рекомендованного режима лечения;
- использование ферментов, утративших свою активность.

Активность ферментных препаратов в значительной степени модулируется интрадуоденальным рН и характером моторики тонкой кишки, обеспечивающей оптимальный по длительности контакт ферментов с пищевым химусом. Так, при снижении рН в двенадцатиперстной кишке менее 4 происходит необратимая инактивация липазы, менее 3,5 – трипсина. При

pH менее 5 наблюдается преципитация солей желчных кислот, сопровождающаяся нарушением эмульгирования жиров, уменьшением количества мицелл желчных и жирных кислот и снижением их всасывания.

Основные причины закисления содержимого двенадцатиперстной кишки – повышенная секреция хлористоводородной кислоты и снижение секреции бикарбонатов. Данная ситуация определяет необходимость преимущественного использования вместе с ферментными препаратами в целях повышения интрадуоденального pH ингибиторов протонной помпы или блокаторов H₂-гистаминовых рецепторов. Дозы секретолитических препаратов и продолжительность лечения определяют индивидуально [4].

Расстройства моторики тонкой кишки сопровождаются нарушением физиологических механизмов смешивания ферментных препаратов с пищевым химусом, что также снижает их эффективность. Благодаря использованию микрокапсулированных и микросферических препаратов (панцитрат, креон), дополнительному назначению средств, нормализующих моторику кишечника (спазмолитики, про- и эукинетики), результаты лечения существенно улучшаются.

Кроме того, для обеспечения максимальной эффективности заместительной полиферментной терапии обязательно включение в состав лечебного комплекса препаратов, устраняющих нарушения микробиоценоза кишечника (про-, пре-, сим- и синбиотики) [9]. Предпочтение следует отдавать препаратам с пребиотическими свойствами (эубикор, пектины), которые в отличие от пробиотиков стимулируют рост собственной микрофлоры и не вызывают антигенную нагрузку на организм, а следовательно, не способствуют риску присоединения аллергической энтеропатии.

Эффективность лечения ферментными препаратами оценивает-

ся прежде всего клинически, а также на основании результатов лабораторной диагностики (копрологическое исследование кала и тесты, основанные на определении экскреции жира с калом) [12]. Для оценки внешнесекреторной недостаточности ПЖ широкое распространение получил наиболее информативный стандартный эластазный копрологический тест, содержащий моноклональные антитела к панкреатической эластазе 1 человека. В отличие от существующих эластазный тест позволяет выявить экзокринную недостаточность функции ПЖ уже на ранних стадиях болезни, так как копрологическая эластаза в отличие от остальных ферментов не инактивируется при транзите по кишечнику.

Побочные эффекты при применении ферментных препаратов крайне редки (менее 1%) и носят чаще всего дозозависимый характер.

Принципиально важно, что в настоящее время формируется мнение, согласно которому таблетированные ферментные препараты с высоким содержанием липазы эффективны в большей степени для угнетения внешнесекреторной функции ПЖ у больных ХП с ее легкой и умеренной экзокринной недостаточностью и преобладанием болей в клинической картине болезни [8, 9, 13]. Данное свойство опосредовано преимущественным высвобождением ферментов в двенадцатиперстной кишке, что, в свою очередь, обеспечивает функциональный покой органа и способствует более быстрому устранению абдоминальной боли.

На основе собственного клинического опыта и с учетом патофизиологических представлений о функции ПЖ при развитии ХП мы убедились в необходимости дифференцированного подхода к тактике лечения данной категории пациентов.

Цель нашего исследования – изучить клиническую и фармакоэкономическую эффективность различных вариантов заместитель-

ной полиферментной терапии у больных ХП.

Материал и методы исследования

Для сопоставления клинической и фармакоэкономической эффективности вариантов заместительной полиферментной терапии сформировали две группы больных по 15 человек: *группа исследования* – мужчины/женщины (9/6), средний возраст – 41,6±6,1 года, и *группа сравнения* – мужчины/женщины (7/8), средний возраст – 42,4±5,9 года.

Из всех больных, находившихся на стационарном лечении, извлекалась простая случайная выборка установленного объема. При этом каждый элемент выборки имел одинаковые шансы быть отобранным, что обеспечило репрезентативный характер выборки и приближение ее к эмпирическому аналогу генеральной совокупности больных с данными формами патологии, а следовательно, возможность корректной экстраполяции полученных результатов.

Базисная фармакотерапия ХП в обеих группах была одинаковой и включала назначение H₂-гистаминового блокатора *фамотидина* по 40 мг 2 раза в сутки и миотропного спазмолитика *но-шпы* по 2 таблетки 3 раза в сутки. Выбор секретолитического препарата был обусловлен включением в группы обследуемых пациентов с легкой и умеренной степенью внешнесекреторной недостаточности ПЖ, а также наличием в ней H₂-гистаминовых рецепторов.

Пациенты группы исследования в течение 14 дней получали *мезим форте 10 000* по 1 таблетке 3 раза в сутки, а больные группы сравнения – *креон 10 000* по 1 капсуле 3 раза в сутки во время приема пищи.

Наряду с использованием общепринятых клинико-инструментальных и лабораторных методов исследовали эластазу 1 в кале, а также онкомаркер СА 19-9 сыво-

Таблица 1. Динамика содержания в сыворотке крови больных хроническим панкреатитом панкреатических ферментов, $\bar{x} \pm m_x$

Фермент, единица измерения	Группа исследования		Группа сравнения	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Амилаза, г/(ч·л)	27,3±2,6	20,2±2,5*	24,80±2,02	19,89±2,12*
Липаза, МЕ/л	0,25±0,08	0,22±0,06*	0,28±0,09	0,15±0,02*
Трипсин, мкмоль/(ч·мл)	118,0±24,5	64,3±17,5*	126,3±34,7	80,13±30,20

* Различие достоверно ($p < 0,05$).

Таблица 2. Динамика содержания онкомаркера СА 19-9 в сыворотке крови у больных хроническим панкреатитом, ед./мл ($\bar{x} \pm m_x$)

Группа	До лечения	После лечения
Исследования	39,1±4,9	27,9±4,2*
Сравнения	42,8±4,4	22,6±6,7*

* Различие достоверно ($p < 0,05$).

Таблица 3. Динамика содержания эластазы 1 в кале у больных хроническим панкреатитом, мкг/г ($\bar{x} \pm m_x$)

Группа	До лечения	После лечения
Исследования	176,4±19,1	320,8±26,4*
Сравнения	182,2±14,8	272,5±21,1*

* Различие достоверно ($p < 0,05$).

ротки крови. Кроме того, оценивали влияние различных схем лечения на *качество жизни* (КЖ) пациентов и рассчитывали фармакоэкономические параметры.

Все исследования выполняли до начала лечения и повторно на 15–16-й день терапии.

Результаты исследования и их обсуждение

Установлено, что болевой абдоминальный синдром у больных, принимавших мезим форте 10 000, купировался достоверно ($p < 0,05$) быстрее (в среднем уже к

5-м суткам), чем в группе пациентов, лечившихся креоном 10 000 (6-е сутки). Полное исчезновение болей к 10-м суткам у 86,7% больных (рис. 1) также оказалось достоверно ($p < 0,05$) выше в группе, получавшей мезим форте 10 000, чем у пациентов, лечившихся креоном 10 000 (66,7%).

В то же время анализ регрессии проявлений диспепсического синдрома продемонстрировал, что в обеих группах на фоне приема полиферментных препаратов сроки купирования диареи были одинаковыми: в основном на 4–6-е сутки от начала лечения. Относительно таких клинических проявлений, как вздутие живота и урчание в кишечнике, тошнота, горечь и металлический привкус во рту, положительная тенденция была более отчетливой у больных, получавших креон 10 000. Кроме того, в группе сравнения к 10-му дню лечения более выражено регрессировали проявления стеато-, креато- и амилореи, чем в группе, получавшей мезим форте 10 000.

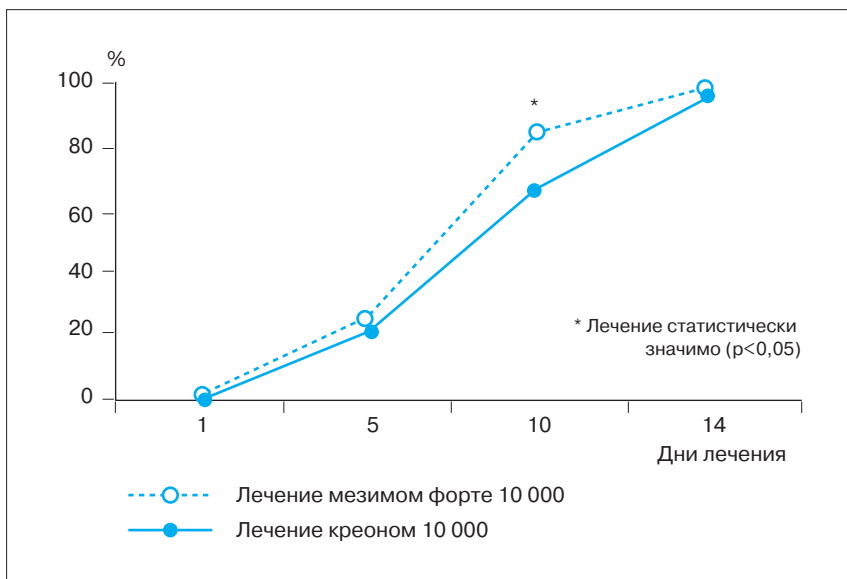


Рис. 1. Динамика регрессии болевого абдоминального синдрома при хроническом панкреатите: частота пациентов, отмечавших купирование болей

Таблица 4. Анализ полезности затрат лечебных систем с мезимом форте 10 000 и креоном 10 000

Показатель	ЛС ₁ с мезимом форте 10 000	ЛС ₂ с креоном 10 000
Общие затраты, руб.	280	380
Индекс клинической эффективности (<i>odds ratio</i>)	3,2	3,0
Затратная эффективность, руб./ед.	87,5	126
Соотношение затратной эффективности ЛС ₂ к ЛС ₁	126,0/87,5=1,44	

Таблица 5. Анализ полезности затрат лечебных систем с мезимом форте 10 000 и креоном 10 000

Показатель	ЛС ₁ с мезимом форте 10 000	ЛС ₂ с креоном 10 000
Общие затраты, руб.	280	380
Индекс прироста качества жизни (<i>odds ratio</i>)	4,5	4,6
Полезность затрат, руб./ед.	62,2	82,6
Соотношение полезности затрат ЛС ₂ к ЛС ₁	82,6/62,2=1,33	

В ходе исследования выявлена положительная динамика некоторых биохимических показателей крови, отражающих функциональное состояние ПЖ (табл. 1).

Как следует из данных табл. 1, у всех больных ХП, получавших полиферментную терапию, зарегистрирована достоверная ($p < 0,05$) положительная динамика: снижение показателей, характеризующих выраженность содержания в крови ферментов ПЖ (более отчетливое – в группе больных, получавших мезим форте 10 000).

При анализе динамики других биохимических показателей значимых различий в группах исследования и сравнения не выявлено, что можно объяснить краткостью курса лечения и небольшим объемом выборки пациентов.

К концу лечения в обеих группах отмечалось достоверное ($p < 0,05$) снижение до уровня референтных величин содержания онкомаркера СА 19-9 крови по сравнению с исходно повышенными показателями (табл. 2).

Несомненно, данный факт свидетельствует о снижении уровня пролиферации эпителиоцитов в ПЖ в ответ на снижение активности воспалительной реакции.

У всех пациентов до назначения патогенетической терапии определяли активность копрологической эластазы 1. Средние показатели в группе исследования со-

ставили $176,4 \pm 19,1$ мкг/г кала, а в группе сравнения – $182,2 \pm 14,8$ мкг/г ($p > 0,05$). В ходе лечения в обеих группах достоверно ($p < 0,05$) увеличились показатели эластазы 1 в фекалиях – $320,8 \pm 26,4$ и $272,5 \pm 21,1$ мкг/г кала соответственно (табл. 3).

[1]. Сопоставление затрат на комплексное лечение – 280 руб. при использовании схемы с мезимом форте 10 000 и 380 руб. при использовании схемы с креоном 10 000 (цены на препараты по состоянию на 2003 г.) – показало, что стоимость курсового лече-

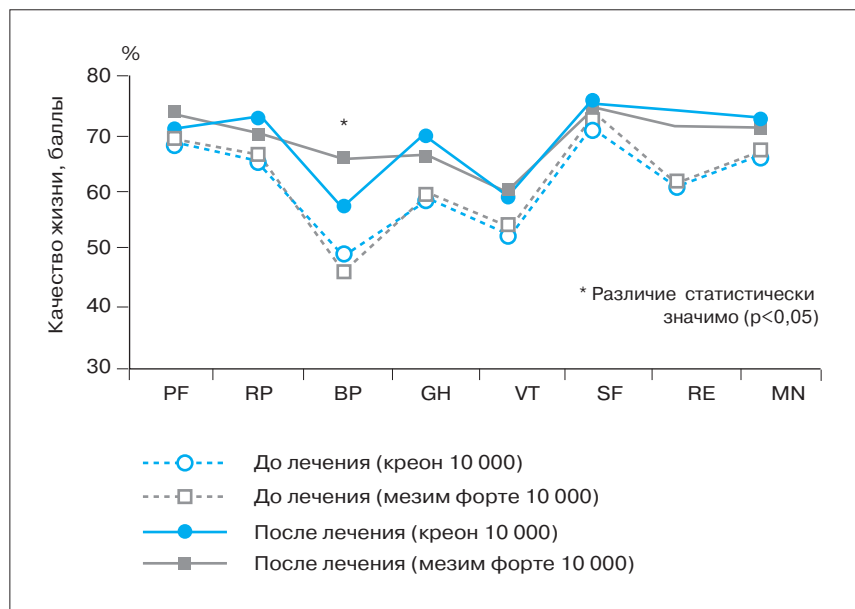


Рис. 2. Динамика показателей качества жизни у больных хроническим панкреатитом: PF – физическое функционирование, RP – ролевое физическое функционирование, BP – боль, GH – общее здоровье, VT – жизнеспособность, SF – социальное функционирование, RE – ролевое эмоциональное функционирование, MN – ментальное здоровье

Не менее существенные различия выявлены при сравнительной оценке фармакоэкономической эффективности двух схем лечения

ния, включающего мезим форте 10 000, была на 26% менее затратной. Однако значительно больший научно-практический ин-

терес представлял анализ стоимостной эффективности и полезности затрат при использовании двух альтернативных схем лечения.

При анализе *стоимостной эффективности (cost – effectiveness analysis)* сравнивали затраты, необходимые для достижения единицы клинического эффекта, когда в расчет принимали расходы *лечебных систем* (ЛС) с мезимом форте 10 000 (ЛС₁) и с креоном 10 000

ентов является их КЖ, то в расчет принимали *прирост* КЖ (сниженного в результате болезни) в ходе лечения.

При оценке динамики показателей шкал, характеризующих КЖ по методике SF-36, уровень прироста КЖ (изначально сниженный у всех больных ХП) по шкале ВР (боль) у больных, получавших мезим форте 10 000, оказался достоверно выше ($p < 0,05$), чем у больных

сая эффективность ЛС с использованием мезим форте 10 000 в 1,38 раза выше при лечении ХП с легкой и умеренной степенью внешнесекреторной недостаточности.

Таким образом, использование современных полиферментных энтеросолюбильных и таблетированных препаратов с высоким содержанием панкреатической липазы обеспечивает клиническую

Таблица 6. Интегральная фармакоэкономическая эффективность лечебных систем

Показатель	ЛС ₁ с мезимом форте 10 000	ЛС ₂ с креоном 10 000
Общие затраты, руб.	280	380
Интегральная эффективность, у. е.	3,85	3,80
Удельные издержки на единицу прироста эффективности, руб./ед.	72,7	100,0
Фармакоэкономическая эффективность, ЛС ₂ /ЛС ₁	100,0/72,7=1,38	

(ЛС₂). Рассчитывали *индекс клинической эффективности*, который учитывал сроки регрессии болевого абдоминального и диспептического синдромов, динамику ультрасонографических показателей и активности эластазы I в кале.

Результаты анализа стоимостной эффективности ЛС₁ и ЛС₂ представлены в табл. 4.

Как следует из данных табл. 4, для достижения одинаковой клинической эффективности при использовании схемы с мезимом форте 10 000 требуются в 1,44 раза меньше общие затраты.

При *анализе полезности затрат (cost – utility analysis)* оценивали, насколько стоимость затрат соотносится с улучшением состояния здоровья больного в целом, то есть какую пользу в виде благоприятного влияния на состояние здоровья приносит данный вариант лечения. Так как интегральной характеристикой здоровья паци-

группы сравнения (рис. 2).

В то же время у больных, получавших креон 10 000, отмечался несколько больший ($p > 0,05$) суммарный прирост КЖ. В последующем высчитывали индекс среднешкального прироста КЖ и рассчитывали издержки, необходимые для достижения единицы прироста КЖ (табл. 5).

Как свидетельствуют данные табл. 5, при использовании схемы лечения, содержащей мезим форте 10 000, улучшение состояния здоровья больных (польза) достигалось при 1,33 раза меньших общих затратах.

Результаты сравнительной оценки применяемых лечебных систем по интегральному значению фармакоэкономической эффективности с учетом динамики клинических проявлений и КЖ представлены в табл. 6.

Из данных табл. 6 видно, что интегральная фармакоэкономиче-

эффективность лечения больных ХП с легкой и умеренной экзокринной недостаточностью ПЖ, а также значимый прирост их КЖ.

Назначение таблетированных форм полиферментных препаратов с высоким содержанием панкреатической липазы более эффективно для купирования абдоминальной боли, тогда как энтеросолюбильных микросферических форм – для нивелирования клинических проявлений выраженной внешнесекреторной недостаточности ПЖ, что обуславливает необходимость использования дифференцированного подхода к заместительной терапии больных.

Использование полиферментного препарата мезим форте 10 000 является высокоэффективным не только клинически, но и фармакоэкономически, что подтверждается расчетами стоимостной эффективности и полезности материальных затрат.

Список литературы

1. Градов А.П., Гриневич В.Б. Концепция оценки медико-экономической эффективности лечебной системы // Регион: политика, экономика, социология. – 1999. – № 4. – С. 64–70.

2. Гребнев А.Л., Мягкова Л.П. Болезни кишечника. – М., 1994. – 397 с.

3. Григорьев П.Я., Яковенко А.В. Справочное руководство по гастроэнтерологии. – М., 1997. – 476 с.

4. Гриневич В.Б., Иванников И.О., Успенский Ю.П. и др. Новые возможности в

лечении хронического панкреатита (клинико-фармакоэкономическое исследование) // Экспер. клин. гастроэнтерол. – 2003. – № 1. – С. 65–68.

5. Златкина А.Р., Белоусова Е.А., Никитина Н.Ю., Силевверстова Т.Р. Современная ферментная терапия хронического панкре-

атита // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 1997. – Т. 7, № 5. – С. 109–112.

6. *Ивашкин В.Т., Минасян Г.А.* Лечение хронического панкреатита // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 1996. – Т. 6, № 4. – С. 10–17.

7. *Кокуева О.В.* Лечение хронического панкреатита. – Краснодар, 2000. – 48 с.

8. *Охлобыстин А.В.* Применение препаратов пищеварительных ферментов в гастроэнтерологии // Клин. перспективы в

гастроэнтерол., гепатол. – 2001. – № 2. – С. 34–38.

9. *Старостин Б.Д.* Комбинированная терапия хронического панкреатита // Медлайн экспресс. – 2003. – № 9 (116). – С. 4–10.

10. *Хазанов А.И., Васильев А.П., Слесивцев В.Н.* и др. Клинические проблемы хронического панкреатита // Хронический панкреатит: Материалы науч. конф. – М.: Изд. ГВКГ им. Н.Н. Бурденко, 2000. – С. 3–14.

11. *Щербина Н.Н.* Клиническое и прогностическое значение нарушений липид-

ного обмена в комплексной диагностике и лечении рецидивирующей формы хронического панкреатита: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб, 2000. – 19 с.

12. *Яковенко Э.П.* Ферментные препараты в клинической практике // Клин. фармакол. – 1998. – № 1. – С. 1–5.

13. *Warshaw A.L., Banks P.A., Fernandes-Del Castillo C.* AGA technical review: treatment of pain in chronic pancreatitis // Gastroenterology. – 1998. – Vol. 45. – P. 765–776.

УДК 616.34-009.11

Функциональный запор: рациональные подходы к диагностике и лечению

Л.И. Буторова, И.Д. Максимова

(Государственный институт усовершенствования врачей Министерства обороны РФ,
Городская поликлиника № 38 Департамента здравоохранения Москвы)

Приведен краткий анализ клинических проявлений и особенностей патогенеза хронического запора при функциональных заболеваниях кишечника. Раскрыт механизм действия лактулозы и мебеверина гидрохлорида в лечении запора функционального генеза.

Ключевые слова: синдром раздраженного кишечника, функциональный запор, диагностика, лечение, лактулоза, мебеверин.



Функциональный характер хронического запора, по устоявшемуся современному воззрению, означает отсутствие связи нарушения опорожнения кишечника с известными морфологическими или метаболическими изменениями, которые доступны для выявления современными диагностическими методами.

Согласно международному консенсусу (Римские критерии II, 1999), *хронический запор* (как диагноз) встречается в трех разделах классификации функциональных гастроинтестинальных расстройств (табл. 1) – категории С1, С3 и F:

- С1. *Синдром раздраженного кишечника (СРК)*;
- С3. *Функциональный запор (ФЗ)*;
- F. *Аноректальные расстройства (АРР)*.

Запоры, вызванные АРР, в большинстве случаев требуют специфического лечения. В статье в основном обсуждается проблема *первичных запоров*, гораздо более часто встречающихся, связанных с

расстройством *моторной функции* толстой кишки.

Клинические проявления хронического запора функционального генеза

Клинические различия между СРК и ФЗ – боль в животе и чувство дискомфорта. Они являются постоянными симптомами при СРК (табл. 2) и отсутствуют при ФЗ (табл. 3).

Из особенностей клинической картины обстипации, развившейся на фоне СРК, необходимо отметить, что болевой синдром купируется после акта дефекации, объем кала небольшой, фекалии фрагментированы по типу мелкокалиберных цилиндров или шаровидных твердых масс величиной с лесной орех.

Как правило, с калом выделяется слизь в виде мембран и слепков кишки. Характерна распространенная болезненность при пальпации по ходу толстой кишки, иногда с сопутствующим расширением отделов кишечника, расположенных проксимальнее. При пальцевом ис-

следовании в прямой кишке редко обнаруживаются каловые массы. Чаще они скапливаются перед ректосигмоидным углом.

Обычно для ФЗ характерны не только редкие дефекации, но и чувство неадекватного опорожнения, ощущение наличия каловых масс в прямой кишке и невозможность их изгнать, несмотря на длительные повторные натуживания. Каловые массы сухие и плотные, часто имеют вид «запекшихся комков» или крупнокалиберных длинных цилиндров, или их отдельных обломков с явно заметными вдавлениями, обусловленными гаустрами.

Актуальность быстрого подбора адекватной терапии ФЗ определяется тем, что, согласно результатам исследований зарубежных ученых и наших наблюдений, явления ипохондрических настроений нарастают в течение хронического запора пропорционально его продолжительности. Едва ли другое какое-нибудь страдание, в такой же мере безопасное, может причинить больному столько забот, нарушить психосоциальную адаптацию и овла-

деть всем физическим и духовным его существом, как запор.

Забота о правильности стула, способах его достижения, изучения свойств кала и определения его количества составляет для такого больного величайшее событие дня; нередко она определяет производительность труда больного, его настроение и спокойствие. «Возводя все это в систему, некоторые больные доводят себя и других до отчаяния» (Ewald C.A., 1897).

Основные патогенетические механизмы хронического запора функционального генеза

Запоры при СРК и ФЗ различаются по патогенетическим механизмам и характеру кишечной моторики.

При СРК стул обычно задерживается вследствие гиперкинетической гиперсегментации, то есть спастического компонента. Замедленный транзит связан с возрастающей и некоординированной моторикой дистального отдела толстой кишки, создающей функциональное сопротивление нормальному транзиту.

При ФЗ стул задерживается вследствие гипотонии или атонии гладких мышц толстой кишки, что обусловлено существенным снижением высокоамплитудных сокращений кишки – основного фактора продвижения содержимого кишечника. При задержке содержимого в просвете кишки увеличивается объем всасываемой жидкости из химуса, уплотняются каловые массы. Эти обстоятельства в еще большей степени препятствуют его продвижению.

Характер и частота «проталкивающих» перистальтических сокращений толстой кишки определяются модулирующим влиянием центральной нервной системы посредством эффектов вегетативной нервной системы: сокращения кишки возбуждаются парасимпатической и тормозятся симпатической нервной системой. Нарушения на уровне

Таблица 1. Классификация функциональных гастроинтестинальных расстройств (Римские критерии II, ноябрь 1999)

- A. Эзофагеальные расстройства
- B. Гастродуоденальные расстройства
- C. Кишечные расстройства:
 - C1. Синдром раздраженного кишечника
 - C2. Функциональное вздутие живота
 - C3. Функциональный запор
 - C4. Функциональный понос
 - C5. Неопределенное функциональное расстройство кишечника
- D. Функциональная абдоминальная боль
- E. Билиарные расстройства
- F. Аноректальные расстройства
- G. Функциональные расстройства у детей

Таблица 2. Диагностические критерии синдрома раздраженного кишечника с запорами (категория С1 Римских критериев II, ноябрь 1999)

Абдоминальные боли или дискомфорт продолжительностью не менее 12 нед (непрерывно или нет) в течение 12 мес в сочетании с 2 или более перечисленными симптомами:

- 1) облегчение после дефекации и (или)
- 2) приступы, сочетающиеся с изменениями частоты стула, и (или)
- 3) приступы, сочетающиеся с изменениями формы кала

Дополнительные симптомы при СРКс запорами:

- 1) менее 3 дефекаций в неделю
- 2) твердый кал
- 3) усилия при дефекации
- 4) ощущение незавершенной дефекации
- 5) абдоминальное перенаполнение, метеоризм, вздутие

Таблица 3. Диагностические критерии функционального запора (категория С3 Римских критериев II, ноябрь 1999)

Критерии включают 2 или более из перечисленных симптомов, проявляющихся в течение 12 нед (непрерывно или нет) за 12 мес:

- 1) затруднения при $>1/4$ дефекаций
- 2) вздутие живота или твердый кал при $>1/4$ дефекаций
- 3) чувство незавершенной эвакуации при $>1/4$ дефекаций
- 4) чувство аноректальной обструкции /блокады при $>1/4$ дефекаций
- 5) мануальная помощь при осуществлении $>1/4$ дефекаций (например, пальцевая эвакуация, поддержка тазового дна и др.)
- 6) менее 3 дефекаций в неделю

центральных влияний отражают психосоматическую природу болезни. Как известно, произвольный компонент акта дефекации осуществляется при участии коры больших полушарий головного мозга.

Уже в ранних психоаналитических постулатах акт дефекации всегда связывали с ситуацией спокойствия и безопасности. Напротив, обстоятельства, неосознанно воспринимаемые пациентом как чуждые и враждебные, могут стать причиной запоров (тяжелое разочарование, чувство отверженности, потеря близких людей, изменение образа жизни и т. д.).

Согласно исследованиям специалистов, работающих в области психосоматики, запоры возникают тогда, когда человек собирается заняться той проблемой, которую он решить не в состоянии. Типичные высказывания пациентов: «Это плохая профессия, но это лучшее, что я могу делать» или «Этот брак никогда не будет удачным, но я не должен его разрывать».

Дисфункция тазовых органов – важное условие развития и поддержания обстипации при функциональных состояниях. Систематическое игнорирование или подавление физиологического позыва на де-

Таблица 4. Объем диагностических мероприятий на втором этапе исследования

Цель	Метод
Исследование времени кишечного транзита и тип моторных нарушений (гипо-, гиперкинетический) в отдельных сегментах толстой кишки Выявление дисфункции тазовых органов: тазовая диссергия (неспособность анального сфинктера расслабляться при натуживании); сниженная ректальная чувствительность	Рентгенологический метод с пассажем бария или радиоизотопными маркерами Сцинтиграфия Ректоанальная манометрия Тест на эвакуацию баллона с 50 мл жидкости Рентгеноскопия дефекации (дефекационная проктография)

фекацию (в ситуациях спешки, стыдливости, при изменении привычного ритма и условий жизни) снижают чувствительность рецепторов прямой кишки и обуславливают возникновение «привычных запоров».

Диагностика функциональных запоров

Если жалобы пациентападают под Римские критерии II, то необходимо, в о - п е р в ы х, на *первом этапе* диагностического исследования исключить у него органическую патологию толстой кишки.

В о - в т о р ы х, следует исключить влияние факторов, способствующих развитию запора как симптома (особенности питания, образа жизни, прием медикаментов, болезни, нарушающие кишечный транзит и акт дефекации).

После этого *первичное лечение* предусматривает диетическую коррекцию и прием спазмолитиков и слабительных препаратов в течение 1,5–2 мес (не менее 6 нед).

При неэффективности первичного лечения дополнительно выявляется ведущий механизм развития обстипации (*второй этап* исследования): медленный транзит по толстой кишке, нарушение эвакуации из прямой кишки или оба механизма (табл. 4).

Следует также учитывать соотношение между психологическими расстройствами и запорами. Пациенты, жалующиеся на нарушения дефекации, несмотря на нормальное время транзита и полное выведение радиомаркеров, подлежат обследованию у психиатров.

Основные принципы лечения запоров функционального характера

У многих больных источником беспокойства является не только запор сам по себе, но и боязнь серьезного вреда от продолжительного употребления лекарств. Прежде всего при лечении пациентов с ФЗ следует провести просветительскую беседу о его причинах. В доступной форме необходимо убедить больного изменить образ жизни и питания, в приеме им лекарственных препаратов, корректирующих сократительную функцию толстой кишки.

Важное значение в лечении запоров имеет диета. Предпочтительны пища и питье, способные возбуждать кишечник. К ним относятся большинство холодных (в том числе подслащенных) напитков, молочно-кислые продукты (кефир, ряженка, йогурты) или цельное молоко (высокая концентрация в нем солей магния облегчает дефекацию).

Подобное действие могут оказывать большинство плодов как в сыром, так и в вареном виде. Среди них первое место занимают богатые водой и растительной клетчаткой арбузы, дыни, персики, сливы, сочные яблоки, огурцы, томаты, тыквы, кабачки, морковь, свекла, капуста. Однако единых рекомендаций в отношении диеты для пациентов с ФЗ нет. В нашей практике встречались больные, страдавшие запорами только зимой, но были также пациенты, у которых употребление сырых овощей в каком угодно количестве не оказывало послабляющего действия. При СРК употребление продуктов, содержащих большое количество

клетчатки, обычно усиливает боли в животе.

Использование одного диетического лечения может оказаться неэффективным при запоре вследствие подавления позывов на дефекацию. В подобных случаях лечение должно быть направлено на «обучение пациента туалету», то есть на восстановление рефлекса на дефекацию.

Наиболее эффективна методика, рассматривающая прием пищи как главный физиологический стимулятор моторной активности ободочной кишки: форсированная перистальтика толстой кишки, обеспечивающая продвижение содержимого по направлению к прямой кишке, возникает после еды и длится 30 мин.

Пациенту рекомендуют по утрам натощак выпивать 1–1,5 стакана воды: прохладной (с сахаром, лимоном, солью, медом, вареньем) или минеральной («Эссентуки № 4», «Эссентуки № 17», «Баталинская», «Славяновская»). Можно выпить настой чернослива, фруктовый или овощной сок, лимонад.

Через 30 мин после завтрака больной идет в туалет и пытается вызвать дефекацию, натуживаясь. Попытка потужиться длится 5–10 мин. Для лучшего участия в натуживании мышц брюшного пресса целесообразно бедра прижать к животу (можно поставить под ноги скамеечку) или сесть на корточки.

Дефекация облегчается, когда больной сидит на унитазе, наклонившись вперед, чтобы сильнее согнуть ноги в коленях. Значение позы при дефекации описал еще в 1888 г. Williams («*postural treatment of constipation*»).

Перед каждым запланирован-

Таблица 5. Эффективность лактулозы при лечении больных с функциональным запором, употреблявших ранее слабительные средства раздражающего действия, n=30

Критерий	Абс. число	%
Нормализация частоты стула:		
1-е сутки	12	40,0
2-е сутки	15	50,0
3-и сутки	1	3,3
нет эффекта	2	6,7
Нормализация консистенции кала	27	90,0
Потребность в дополнительном слабительном средстве	2	6,7

ным актом дефекации целесообразно выполнить в течение 5–10 мин физические упражнения, способствующие стимуляции опорожнения толстой кишки: массаж живота руками или перекачивание теннисного шарика по передней брюшной стенке по часовой стрелке, сжатие и расслабление сфинктера прямой кишки, ритмичное втягивание заднего прохода и передней брюшной стенки при вдохе с быстрым выталкиванием при выдохе, ритмичное надавливание на область между копчиком и задним проходом и др.

Если вызвать акт дефекации после первого приема пищи не удастся, больной должен отказаться от попытки еще раз в течение дня опорожнить кишку. На следующий день он вновь выполняет все перечисленные рекомендации, дополняя их введением в прямую кишку газообразующих суппозиториев (ферролак, кальциолак) или свечей с глицерином. Эти препараты оказывают легкое раздражающее действие на слизистую оболочку прямой кишки и рефлекторным путем стимулируют дефекацию. Через 3–5 дней свечи отменяют. Далее пациент продолжает лечение по восстановлению рефлекса на дефекацию. Даже у пожилых больных эта методика дает положительный результат более чем в 85% случаев в течение 8 дней (Munichiando, 1993).

Назначение слабительных средств традиционно рассматривается как вынужденная мера. Из этого, однако, не следует делать вывод, что их, безусловно, не следует рекомендовать.

Во-первых, есть категория

больных, притом довольно многочисленная, которая не может обходиться без приема послабляющих средств. Такие больные нуждаются в коррекции подобно тому, как близорукие в очках.

Во-вторых, в настоящее время на фармацевтическом рынке появились слабительные средства, практически не вызывающие побочных эффектов даже при длительном применении.

«Золотой» стандарт лечения ФЗ – лактулоза (дюфалак®).

Лактулоза – синтетический дисахарид (химический изомер лактозы), не встречающийся в природных условиях, состоящий из галактозы и фруктозы. В организме человека отсутствуют ферментные системы, способные расщеплять лактулозу. Поэтому она проходит верхние отделы желудочно-кишечного тракта, не всасываясь и не метаболизируясь в тонкой кишке.

Механизм действия лактулозы основан на ее распаде под влиянием бактерий толстой кишки на короткоцепочечные жирные кислоты – молочную, уксусную, масляную и пропионовую. В результате, с одной стороны, подкисляется содержимое кишечника, с другой стороны, повышается осмотическое давление в толстой кишке, вода в ней задерживается, увеличивается объем содержимого, что существенно усиливает перистальтику кишечника. Одновременно возрастает объем биомассы сахаролитической микрофлоры и угнетается рост протеолитических бактерий.

Увеличивая осмотическое давление в просвете кишечника примерно в 4 раза, дюфалак® обладает менее выраженным осмотическим

эффектом, чем неабсорбируемые соли, увеличивающие осмотическое давление более чем в 10 раз.

Осмотический эффект при приеме лактулозы слишком мал для забора воды из организма, но позволяет несколько уменьшить ее всасывание из толстой кишки, так как касается только той фракции воды, которая может быть реабсорбирована в толстой кишке. Сочетание двух умеренных по силе действия физиологических механизмов – снижения рН и повышения осмотического давления – вызывает достаточный слабительный эффект.

Лактулоза (дюфалак®) выпускается в виде сиропа, применяется внутрь по 30 мл (начальная доза) 1 раз в день утром ежедневно. В дальнейшем доза может быть уменьшена или увеличена в зависимости от эффекта. Как правило, оптимальную дозу (ежедневно мягкий кал) подбирают сами пациенты. При постоянном лечении некоторым больным достаточно 2–3 приемов препарата в неделю.

Дюфалак® является очень хорошо переносимым средством. Если не принимать его в чрезмерно высоких дозах, побочные явления возникают крайне редко, а если и наблюдаются, то бывают слабо выражены. Основной побочный эффект дюфалака® – метеоризм, исчезающий через несколько дней.

Мы располагаем опытом монотерапии лактулозой больных с ФЗ. В исследовании участвовали 30 пациентов, страдавших запорами, которые до этого принимали слабительные средства раздражающего действия в среднем не менее 3 лет (табл. 5). Дюфалак® назначали по 30–50 мл один раз в день по

Таблица 6. Клиническая эффективность лечения СРК с запорами: число больных, ответивших на лечение

Симптом	I группа, n=30		II группа, n=30	
	Абс. число	%	Абс. число	%
Снижение интенсивности абдоминальной боли на 50%	5	16,7	11	36,7
Полное купирование абдоминальной боли	23	76,7	7	23,3
Увеличение частоты дефекаций до 3 и более в неделю	28	93,3	9	30,0
Уменьшение необходимости усилий при дефекации в 2 раза	4	13,3	15	50,0
Отсутствие необходимости усилий при дефекации	24	80,0	5	16,7
Исчезновение ощущения незавершенной дефекации	28	93,3	10	33,3
Нормализация консистенции кала	28	93,3	9	30,0

сле завтрака. Курс лечения составил 30 дней.

Результаты исследования показали, что возможно прекращение приема слабительных средств раздражающего действия без развития синдрома отмены на фоне монотерапии лактулозой. У 93,3% больных удалось нормализовать опорожнение кишечника, не прибегая к назначению слабительных средств других групп. Лишь у 10 (33,3%) пациентов частота стула была более 2 раз в сутки.

По окончании курса лечения у 8 (26,7%) пациентов полностью исчезла потребность в приеме слабительных средств. В дальнейшем для поддержания нормального опорожнения кишечника 12 (40%) пациентам оказалось достаточно принимать дюфалак® 1–2 раза в неделю.

Лечение синдрома обстипации у больных с СРК дополняется назначением мебеверина (дюспаталина®). Мебеверин предупреждает спазм гладкомышечных клеток, но не вызывает их стойкую атонию. Его преимущества связаны с тем, что он обладает выраженной тропностью к мышечной ткани кишечника.

Антиспастический эффект дюспаталина® обусловлен прямым блокированием натриевых каналов. Это сокращает приток в миоциты

Na⁺, что замедляет процессы деполаризации и опосредованно приводит к закрытию кальциевых каналов.

Как известно, мышечные сокращения на конечном этапе зависят от поступления в клетку Ca²⁺ и образования актин-миозинового комплекса. Блокируя пополнение депо внеклеточным Ca²⁺, препарат уменьшает отток K⁺ из мышечной клетки. Соответственно мышечный тонус стойко не снижается.

Капсулы дюспаталина® содержат 200 мг мебеверина гидрохлорида пролонгированного действия. Более 90% препарата абсорбируется в кишечнике и активно метаболизируется при прохождении через стенку кишки и печень.

Мебеверин хорошо переносится. Побочных эффектов практически не дает даже при длительном применении. Стандартная доза – 200 мг 2 раза в сутки. Лучше принимать его за 20 мин до приема пищи.

В Главном военном клиническом госпитале им. Н.Н. Бурденко и 38-й городской поликлинике г. Москвы проведена оценка эффективности лечения обстипации у больных с СРК комбинацией дюспаталина® по 200 мг 2 раза в день и дюфалака® по 30 мл один раз в сутки у больных I группы (n=30).

Пациентам II группы (n=30) проводили монотерапию дюспаталином® в той же дозе.

По возрасту и выраженности клинических проявлений СРК пациенты обеих групп в основном были сходными. Оценивали следующие параметры: наличие болей, частоту стула и консистенцию кала, затрудненное опорожнение кишечника, чувство его неполного опорожнения (табл. 6). Через 28 дней лечения у 93,3% пациентов с СРК и запорами на фоне лечения дюспаталином® в комбинации с дюфалаком® значительно уменьшились клинические проявления синдрома. У пациентов II группы полностью исчезли абдоминальные боли. Частота стула (без применения слабительных) нормализовалась примерно у 1/3 больных и более чем у половины уменьшилась необходимость сильного натуживания при дефекации. Побочных эффектов при приеме препаратов не отмечено.

Таким образом, при лечении пациентов с СРК и запорами наиболее эффективным является одновременное назначение миотропного спазмолитика мебеверина и слабительного осмотического действия лактулозы в стандартных дозах.

Список литературы

1. Ивашкин В.Т., Полуэктова Е.А. Клиника и диагностика функциональных запоров // Лечащий врач. – 2001. – № 5–6. – С. 26–29.

2. Маев И.В. Лактулоза (Дюфалак®) – «золотой стандарт» терапии хронического запора // Врач. – 2003. – № 7. – С. 46–49.

3. Allescher H.D. Laxatives and Prokinetik // Good or bad-Falk symposium.

– 1995. – N 5. – P. 121–129.

4. Thompson W.G., Longstreth G.F., Drossman D.A. et al. Functional bowel disorders and functional abdominal pain // Gut. – 1999. – Vol. 45, suppl. 11. – P. 43.

УДК616.37-003.4-053.2-085.27

Отзыв на публикацию А.С. Эйбермана и Е.А. Сироткина «Урсофальк и урсосан в терапии муковисцидоза у детей»

Статья А.С. Эйбермана и Е.А. Сироткина «Урсофальк и урсосан в терапии муковисцидоза у детей» опубликована в «Гастробюллетене» № 4 за 2001 г. Однако ее текст до сих пор можно увидеть на сайте компании «Dr. Falk Pharma GmbH».

Объем статьи составляет одну стандартную печатную страницу вместе с заголовком, вступлением (более половины всего текста) и заключением, что само по себе не позволяет ей претендовать на научную публикацию. Непосредственно исследованию посвящено четыре абзаца. Из них следует, что в исследовании были включены 16 больных: 7 получали урсофальк, остальные 9, по-видимому, урсосан. Контрольная группа отсутствовала.

Соответственно «репрезентативности» сравниваемых групп выбраны критерии эффективности терапии: уменьшение размеров печени (?!), астенического и диспепсического синдромов (без объяснения методов оценки). Естественно, вопрос о статистическом подтверждении полученных результатов даже не поднимается. Надо заметить, что исходные патологические изменения печени и желчевыводящих путей авторы также не сочли нужным конкретизировать. Весьма странным представляется факт манифестации цитолиза (?) на фоне применения урсофалька, который был купирован

применением витаминов Е и С (?!).

Однако научная часть статьи, по всей видимости, мало беспокоит авторов публикации. Цель ее написания вполне очевидна: довести до сведения читателей, что «клинический эффект от приема 2 капсул урсофалька был сопоставим с приемом не менее 3 капсул урсосана». В отличие от урсофалька, «представленного хорошо растворимыми микрокристаллами», урсосан находится в капсулах в виде «слипшегося порошка».

Таким образом, авторы демонстрируют некомпетентность в вопросах, касающихся изучения биоэквивалентности препаратов, но судят о них, не зная, что для получения заключения о биоэквивалентности двух сравниваемых препаратов необходимо провести сравнительное фармакокинетическое исследование с определением концентраций действующего вещества в биологических средах организма.

Кроме того, авторы, не владея знаниями технологии производства лекарственных форм и особенностей их фармакокинетики, делают вывод о растворимости и биодоступности лекарственных средств на основании только лишь своих домыслов. Исследования же, подтверждающие полную биоэквивалентность урсосана и урсофалька, ими игнорируются.

Препарат урсосан, производимый компанией «PRO.MED.CS

Praha a.s.», многие годы применяется в нашей клинике. Его эффективность при заболеваниях, сопровождающихся синдромом внутрипеченочного холестаза, подтверждается как исследованиями, выполненными в клинике пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии (директор – академик РАМН В.Т. Ивашкин) Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова, так и клиническим опытом многих других высококвалифицированных специалистов медицинских учреждений России.

Если профессор А.С. Эйберман и доктор медицинских наук Е.А. Сироткин желают поделиться собственным мнением о сравнительной эффективности лекарственных средств, то его целесообразно было бы изложить в соответствующей рубрике. Доказательства превосходства одного препарата над другим (из одной фармакологической группы и имеющих одинаковые показания к применению) могут быть получены только в прямом сравнительном исследовании «head to head», подобному проводящемуся в настоящее время в США для противовирусных препаратов.

Все изложенное и послужило причиной написания отзыва на эту статью, противоречащую не только положениям медицины, базирующейся на доказательствах, но и, на наш взгляд, принципам медицинской этики.

С уважением к специалистам компаний
«Dr. Falk Pharma GmbH» и «PRO.MED.CS Praha a.s.»

старший научный сотрудник, кандидат медицинских наук А.О. Буеверов

УДК 615.27.03

Клиническая фармакокинетика препарата «Урсосан» (урсодезоксихолевой кислоты) фирмы «PRO.MED.CS Praha a.s.»

Я. Кветина, В. Штетина, З. Свобода, Ю. Копецкий

(Институт экспериментальной биофармации АН Чешской Республики, Градец Кралов, Чехия)

Урсодезоксихолевая кислота (УДХК, урсодиол, 3α - 7β -дигидрокси- 5β -холановая кислота) является эндогенной желчной кислотой, которая в малых концентрациях присутствует у человека и циркулирует в крови (50–100 нг/мл в сыворотке) и имеется в желчи. В качестве экзогенного вещества (в пероральных дневных дозах 0,5–1,25 г) показана для длительного приема при различных болезнях печени и желчевыводящих путей.

Механизм действия УДХК многогранен и направлен на различные звенья патогенеза болезней печени. Установлены следующие эффекты УДХК: антихолестатический, литолитический (растворение холестериновых желчных камней), гепатопротективный, цитопротективный (в отношении холагиоцитов и эпителиоцитов слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта), иммуномодулирующий, антиапоптотический и антифибротический.

Научные разработки были связаны с терапевтическим использованием препарата «Урсосан» в капсулах, выпускаемого фирмой «ПРО.МЕД.ЦС Прага а.о.», и нацелены на исследование клинической фармакокинетики.

Исследование проведено в Институте экспериментальной биофармации АН Чешской Республики (Градец Кралов, Чехия) в сотрудничестве с Клинической больницей лечебного факультета Карлова университета.

Эксперимент проведен с целью исследования биоэквивалентности между тестируемым препаратом «Урсосан» серии № 0031297 и контрольным препаратом «Урсофальк» (Доктор Фальк Фарма ГмБХ, Германия) серии № 97 Н 20/Е (контролируемое открытое рандомизированное перекрестное исследование).

В качестве препарата сравнения выбран урсофальк как первый препарат УДХК, зарегистрированный в России. Оригинальный препарат УДХК японской фирмы «Токио Танабе» в настоящее время в России не представлен, а имеются 2 генерических препарата – «Урсосан» и «Урсофальк».

Тестируемый и контрольный препараты вводили с интервалом в 14 дней *per os* в дозе 1000 мг 24 здоровым добровольцам – 14 женщинам и 10 мужчинам в возрасте 18–40 лет. Очередность введения препаратов рандомизировали.

В экспериментально установленных временных интервалах пе-

ред приемом (с целью установления вариабельности уровня эндогенной УДХК) и после приема (до 48 ч) обоих препаратов в крови определяли сывороточный уровень неконъюгированной УДХК в динамике.

УДХК (после дериватизации) определяли с помощью методики HPLC с UV-детекцией. Рассчитывали следующие фармакокинетические параметры:

а) биологическую доступность УДХК (выраженная в виде *netto*-AUC, что значит AUC УДХК, концентрация которой была скорректирована с учетом содержания эндогенной УДХК);

б) максимально достигнутая концентрация УДХК в сыворотке крови (C_{max});

в) время достижения максимальной концентрации УДХК в сыворотке крови (t_{max}).

Для статистической обработки показателей использовали два односторонних *t*-критерия и критерий Вилкоксона. При статистическом анализе полученных данных не выявлено достоверных различий фармакокинетических показателей (AUC и C_{max}) в двух сравниваемых группах.

Таким образом, результаты исследования показали, что препараты «Урсосан» и «Урсофальк»

Фармакологические показатели после приема урсосана и урсофалька в капсулах

Показатель	Урсосан, $\bar{x} \pm m_x$	Урсофальк, $\bar{x} \pm m_x$	Урсофальк	Интервал биоэквивалентности, %
Netto-AUC _{0-28h} , мкмоль/(ч·л)	53,0±21,9	56,2±18,7	82–108%	80–125
Netto-AUC _{0-24h} , мкмоль/(ч·л)	66,1±24,8	70,0±22,5	83–108%	80–125
C _{max} , мкмоль/(ч·л)	20,6±11,0	23,5±9,4	72–99 %	70–143
t _{max} , ч	2,3±1,3	2,6±1,2	От -1,0 до +0,2	–

являются биоэквивалентными.

В клиническом исследовании в качестве дополнительного критерия оценивалась сравнительная переносимость двух препаратов после их однократного приема. Из 24 человек, участвовавших в клиническом исследовании, только у одного отмечен побочный эф-

фект: жидкий стул через 6–7 ч после приема как тестируемого препарата, так и препарата сравнения.

Заключение

Результаты клинических фармакокинетических исследований

препарата «Урсосан» в капсулах производства «ПРО.МЕД.ЦС Прага а.о.» показали его биоэквивалентность и одинаково хорошую переносимость в сравнении с такими у препарата «Урсофальк» в капсулах, выпускаемого фирмой «Доктор Фальк Фарма ГмбХ» (Германия).

Список литературы

1. *Bachrach W.H., Hofmann A.F.* Ursodeoxycholic acid in the treatment of cholesterol cholelithiasis. – Part 1 // *Dig. Dis. Sci.* – 1982. – Vol. 27. – P. 737–761.
2. *Irwin S.* Comprehensive observational assessment: Ia. A systematic, quantitative procedure for assessing the behavioral and physiological state of the mouse // *Psychopharmacologia.* – 1968. – Vol. 13. – P. 222–257.
3. *Kadlubowski R., Szkudlinski J., Grzywacz M.* Further studies on the properties of bile acids // *Acta Physiol. Pol.* – 1984. – Vol. 35. – P. 5–6.
4. *Nobilis M., Pour M., Kunel J.* et al. High-performance liquid chromatographic determination of ursodeoxycholic acid after solid phase extraction of blood serum and detection-oriented derivatization // *J. Pharmaceut. Biomed. Anal.* – 2001. – Vol. 24. – P. 937–946.
5. *Sigeshi Toyoshima, Fuji T.A., Ryuichii Sato* et al. Teratogenicity study of ursodeoxycholic acid in rabbits // *Nippon Exp. Med. Res.* – 1978. – Vol. 5, N 7. – P. 1133–1140.
6. *Sinisalo J., Vanhanen H., Pajunen P.* et al. Ursodeoxycholic acid and endothelial-dependent, nitric oxide-independent vasodilatation of forearm resistance arteries in patient with coronary heart disease // *Brit. J. Clin. Pharmacol.* – 1999. – Vol. 47. – P. 661–665.
7. *Tint G.S., Salen G., Colalillo A.* et al. Ursodeoxycholic acid: a safe and effective agent for dissolving cholesterol gallstones // *Ann. Intern. Med.* – 1982. – Vol. 97. – P. 351–356.

УДК 616.33-02:615.276.3

Современные возможности и перспективы профилактики НПВП-гастропатий

С.А. Алексеенко¹, С.С. Тимошин¹, Н.А. Болоняева²

¹Кафедра госпитальной терапии, ЦНИЛ Дальневосточного государственного медицинского университета,

²ГУЗ Диагностический центр «Вивея», Хабаровск

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) ассоциируются с высокой частотой побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта, составляющих соответственно 20 и 25% от числа всех лекарственных осложнений в Великобритании и США [25, 39]. Ежедневно в мире НПВП принимают более 30 млн человек [9], в частности в Великобритании выписывается более 20 млн рецептов на НПВП, а в США – более 70 млн [30]. Эрозии и язвы слизистой оболочки желудка возникают у 10–30% пациентов, длительно принимающих НПВП [17, 27].

Осложненное течение язв желудка, ассоциированных с приемом НПВП, является причиной более 100 000 госпитализаций и 16 500 смертей в год в США [20, 23, 29]. В связи с этим продолжают изучение механизмов развития и разработка эффективных путей профилактики НПВП-гастропатии.

Блокаторы H₂-рецепторов гистамина

Один из подходов к защите слизистой оболочки желудка от повреждающего действия НПВП – угнетение желудочной секреции. Повышение интрагастрального pH

выше 4,0 снижает активность пепсина [10] и частоту развития эрозий и язв слизистой оболочки желудка при приеме НПВП [16].

В одном из первых исследований блокаторов H₂-рецепторов гистамина сравнивали превентивный эффект *ранитидина* в дозе 150 мг 2 раза в день и *плацебо* [14]. До назначения НПВП 297 пациентов с ревматоидным артритом или остеоартритом не имели эндоскопических изменений слизистой оболочки желудка. Через 8 нед язвы желудка обнаружены у 6% больных, получавших *НПВП + ранитидин*, и принимавших *НПВП + плацебо*. Прием *ранитидина* в дозе 150 мг 2 раза в день обуславливал рост интрагастрального pH выше 4 до 6 ч в сутки [28].

По данным нашего мониторинга [5], прием *фамотидина* в дозе 40 мг 2 раза в день сопровождается повышением интрагастрального pH более 4 до 10 ч в сутки. Изучался превентивный эффект *фамотидина* в дозах 40 и 80 мг/сут в сравнении с действием *плацебо* [36]. Частота язвенного поражения слизистой оболочки желудка в этих группах составила соответственно 13, 8 и 20%. Это исследование показало, что только высокие дозы блокаторов H₂-рецепторов гистамина эффективны в профилактике НПВП-гастропатии.

Мизопростол

Один из главных механизмов повреждающего действия НПВП – снижение содержания простагландинов в слизистой оболочке желудка. Аналог PGE₂ *мизопростол* обладает цитопротективными и антисекреторными свойствами. При приеме НПВП в сочетании с мизопростолом язвенные поражения слизистой оболочки желудка наблюдались у 0,56% пациентов, а при приеме НПВП с *ранитидином* – у 5,67% [32].

Существенный побочный эффект мизопростола – диарея. Ее появление может приводить к отказу от приема препарата у 14% пациентов [8]. Ray DuBois (USA) в 2000 г. на *William Harvey Research Conference* в Португалии обратил внимание на возможную роль простагландинов в прогрессировании роста опухолей. В эксперименте было показано, что мизопростол увеличивает инвазивность и способствует прогрессированию роста опухолей.

Ингибиторы протонной помпы

Ингибиторы протонной помпы заслужили репутацию эффективных препаратов в профилактике НПВП-гастропатии. Длительное

время они способны поддерживать интрагастральный pH выше 4,0 даже при однократном приеме. После приема *омепразола* (*омез*, «Dr. Reddy's Laboratories Ltd») в дозе 20 мг, по данным суточного мониторинга, продолжительность регистрации интрагастрального pH выше 4,0 составила свыше 8 ч, а после приема 30 мг *лансопразола* (*ланзап*, «Dr. Reddy's Laboratories Ltd») – свыше 10 ч [1].

Четыре клинических исследования, известных как OMNIUM [22] (*Omeprazole versus Misoprostol for NSAID-Induced Ulcer Management*), ASTRONAUT [42] (*Acid Suppression Trial: Ranitidine versus Omeprazole for NSAID-Associated Ulcer Treatment*), OPPULENT [12] (*Omeprazole versus Placebo as Prophylaxis of Ulcers and Erosions from NSAID Treatment*) и SCUR [15] (*Scandinavian Collaborative Ulcer Recurrence*), были проведены в 21 стране с включением 1822 пациентов, принимавших НПВП. Подробные результаты этих исследований опубликованы [3, 38]. Полученные данные убедительно показали, что *омепразол* более эффективен в профилактике НПВП-гастропатии, чем *ранитидин* и *мизопростол*, и лучше переносится, чем *мизопростол*.

Мы убедились в эффективности профилактического приема ингибиторов протонной помпы на примере *лансопразола* (*ланзап*, «Dr. Reddy's Laboratories Ltd») [6]. Нами обследованы 105 больных остеоартритом: 1-я группа (74 человека) принимала *диклофенак* по 100 мг/сут, 2-я группа (31) – *диклофенак* по 100 мг в сочетании с 30 мг *лансопразола* утром. Во 2-й группе проводили суточное мониторирование интрагастрального pH до назначения *лансопразола* и через 4 нед от начала лечения. Продолжительность регистрации интрагастрального pH в течение суток у пациентов, принимавших *лансопразол*, составило в среднем 10,2 ч, частота эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки желудка в 1-й группе – 40,5%, во 2-й – 16,1%.

В 2002 г. опубликованы результаты работы NSAID-Associated Gastric Ulcer Prevention Study Group [19]. В исследование были включены 537 больных. НПВП-гастропатия выявлена у 49% пациентов, лечившихся НПВП в сочетании с плацебо, и только у 18% пациентов, принимавших НПВП в течение 12 нед в сочетании с *лансопразолом* по 30 мг/сут.

Helicobacter pylori и НПВП-гастропатия

Взаимосвязь между *Helicobacter pylori* и развитием НПВП-гастропатии интенсивно изучается [24]. По рекомендациям экспертов (Маастрихт II, 2000) принято следующее положение: эрадикация *H. pylori*, проведенная до начала лечения НПВП, снижает риск развития НПВП-гастропатии.

Селективные ингибиторы циклооксигеназы 2 (ЦОГ-2)

Снижение риска развития НПВП-гастропатии возможно путем использования селективных ингибиторов ЦОГ-2. Одним из первых препаратов, внедренных в клиническую практику, является *нимесулид*, обладающий селективностью в отношении к ЦОГ-2.

Нами проведено сравнительное изучение влияния *диклофенака* и *нимесулида* (*найз*, «Dr. Reddy's Laboratories Ltd») на частоту развития НПВП-гастропатии у больных остеоартритом [6, 7]. В 1-й группе 74 пациента получали *диклофенак* по 100 мг/сут, во 2-й группе 62 больных лечили *нимесулидом* по 200 мг/сут. Частота развития эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки желудка через 4 нед от начала лечения в 1-й группе составила 40,5%, во 2-й – 24,2%.

В настоящее время продолжается разработка новых препаратов из этой группы. Апробированы в клинической практике такие препараты, как *celecoxib*, *rofecoxib*, *etoricoxib*, *lumiracoxib*. Систематизируется информация о терапевтической роли селективных ингибиторов ЦОГ-2 [37].

Однако появились убедительные данные об интегративной роли ЦОГ-2 в защите слизистой оболочки желудка и заживлении язвенных дефектов [21]. В связи с этим продолжают поиски потенциальной альтернативы селективным ЦОГ-2.

Ингибитор 5-липооксигеназы (5-ЛОГ) и ЦОГ – ликофелон (licofelone) (35)

5-ЛОГ является ключевым ферментом в метаболизме арахидоновой кислоты и синтезе *лейкотриенов*.

Лейкотриены (LTB₄, LTC₄, LTD₄) индуцируют повреждение слизистой оболочки желудка путем адгезии нейтрофилов и вазоконстрикции. Благодаря использованию сбалансированного ингибитора 5-ЛОГ и ЦОГ существенно снижается риск развития НПВП-гастропатии.

НО-НПВП (35)

Оксид азота (NO) обладает протективными свойствами в отношении к слизистой оболочке желудка. *НО-аспирин* успешно внедрен в кардиологическую практику [41]. Дана положительная оценка *НО-напроксену* в сравнении с *напроксеном* при сопоставлении ulcerогенного, анальгезирующего и противовоспалительного эффектов в экспериментальных условиях [13, 30]. Данное направление находится в стадии становления.

При назначении НО-НПВП у больных с остеоартритом следует учитывать то обстоятельство, что повышенное содержание NO играет важную роль в прогрессировании деструкции хряща у данной категории больных. Этот механизм прогрессирования болезни убедительно представлен на III Европейском конгрессе ревматологов в Стокгольме в 2002 г. J.P. Pelletier (Канада) в докладе «Патогенез и новые терапевтические стратегии у больных остеоартритом».

Феномен адаптации слизистой оболочки желудка при приеме НПВП

Феномен адаптации слизистой оболочки желудка к аспирину впервые описан J.W. Hurley и L.A. Crandall [26] в 1964 г. у собак. В дальнейшем было установлено, что этот феномен не является специфичным для аспирина, а наблюдается и при приеме других НПВП – диклофенака, ибупрофена [34].

D.Y. Graham и соавт. [18] описали этот феномен у добровольцев, длительно принимавших аспирин, а C.J. Shorrock и соавт. [33] – у людей при приеме индометацина в течение 4 нед.

Механизмы адаптации слизистой оболочки желудка к НПВП интенсивно изучаются. Существенное значение придается состо-

янию кровотока, изменению баланса пролиферации и апоптоза эпителиоцитов желудка, эпидермальному и трансформирующему факторам роста [4].

Нами отмечено повышение пролиферативной активности эпителия слизистой оболочки желудка у больных остеоартритом с развившейся НПВП-гастропатией при 4-недельном приеме диклофенака [2].

Трефоилловые пептиды

На XII Всемирном конгрессе гастроэнтерологов в Бангкоке в 2002 г. D. Podolsky (США) в своем докладе «Новые стратегии защиты гастроинтестинальной слизистой оболочки» большое внимание уделил физиологическому значению *трефоилловых пептидов*.

Известны три трефоилловых пептида: TFF₁, TFF₂, TFF₃ [40]. TFF₂ и TFF₃ играют важную роль в защите слизистой оболочки желудка, в том числе и от повреждающего действия НПВП.

По мнению D. Podolsky, трефоилловые пептиды перспективны для использования в качестве средств, улучшающих адаптацию слизистой оболочки желудка к повреждающим факторам, а не только к НПВП. Этот феномен, описанный в 1980 г. T.K. Chaudhury и A. Robert, назван *адаптивной цитопротекцией* [11].

Разработка и внедрение в клиническую практику средств, повышающих адаптивные свойства слизистой оболочки желудка при приеме НПВП, является новым перспективным направлением профилактики НПВП-гастропатии.

Список литературы

1. Алексеев С.А., Колтунов С.С., Никонов Е.Л., Петренко В.Ф. Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки. – Хабаровск, 2000. – 110 с.
2. Никонов Е.Л., Алексеев С.А., Цыганков В.И., Евсеев А.Н. // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2001. – Т. 11, № 5. – С. 31.
3. Шептулин А.А. // Клин. перспективы в гастроэнтерол., гепатол. – 2001. – № 1. – С. 27–31.
4. Alderman B.M., Giraud A.S., Yeomans N.D. // Current Gastroenterol. Rep. – 2001. – Vol. 3. – P. 1–3.
5. Alexeenko S.A., Koltunov S.S. // Digestion. – 1998. – Vol. 59, suppl. 3. – P. 397.
6. Alexeenko S.A., Nikonov E.L., Amathnyak A.G. // Ann. Rheum. Dis. – 2001. – Vol. 60, suppl. 1. – P. 325.
7. Alexeenko S.A., Timoshin S.S., Nikonov E.L., Melnikova N.P. // Ann. Rheum. Dis. – 2002. – Vol. 61, suppl. 1. – P. 427.
8. Bardhan K.D., Bjarnason L., Scott D.L. et al. // Brit. J. Rheum. – 1993. – Vol. 32. – P. 990–995.
9. Baum C., Kennedy D.L., Forbes M.B. // Arthritis Rheum. – 1985. – Vol. 28. – P. 686–692.
10. Berstad A. // Scand. J. Gastroenterol. – 1970. – Vol. 5. – P. 525–527.
11. Chaudhury T.K., Robert A. // Dig. Dis. Sci. – 1980. – Vol. 25. – P. 830–836.
12. Cullen D., Bardhan K.D., Eisner M. et al. // Aliment. Pharmacol. Ther. – 1998. – Vol. 12. – P. 135–140.
13. Davies N.M., Roseth A.G., Appleyard C.B. et al. // Aliment. Pharmacol. Ther. –

1997. – Vol. 11. – P. 66–79.
14. Ehsanullah R.S., Page M.C., Tidesley G., Wood J.R. // Brit. Med. J. – 1988. – Vol. 297. – P. 1017–1021.
15. Eksrom P., Carling L., Wetterhus S. et al. // Scand. J. Gastroenterol. – 1996. – Vol. 31. – P. 753–758.
16. Elliott S.L., Ferris R.J., Giraud A.S. et al. // Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. – 1996. – Vol. 23. – P. 432–434.
17. Farah D., Sturrock R.D., Rusell R.I. // Ann. Rheum. Dis. – 1988. – Vol. 47. – P. 478–480.
18. Graham D.Y., Lacey Smith J., Dobbs S.M. // Dig. Dis. Sci. – 1983. – Vol. 28. – P. 1–6.
19. Graham D.Y., Agrawal N.M., Campbell D.R. et al. // Arch. Intern. Med. – 2002. – Vol. 162. – P. 169–178.
20. Griffin M.R. // Amer. J. Med. – 1998. – Vol. 104, suppl. 3A. – P. 23–29.
21. Halter F., Tarnawski A.S., Schmassmann A., Peskar B.M. // Gut. – 2001. – Vol. 49. – P. 443–453.
22. Hawkey C.J., Karrasch J.A., Szczepanski L. et al. // New Engl. J. Med. – 1998. – Vol. 338. – P. 719–726.
23. Hawkey C.J. // Brit. Med. J. – 1990. – Vol. 300. – P. 278–284.
24. Hawkey C.J., Wight N.J. NSAIDs and gastrointestinal complications. – London: Life Science, 2001. – 56 p.
25. Hazleman B.L. // Scand. J. Rheumatol. – 1989. – Vol. 78, suppl. – P. 1–4.
26. Hurley J.W., Crandall L.A. // Gastroenterology. – 1964. – Vol. 46. – P. 36–43.
27. Larkai E.N., Smith J.L., Lidskey M.D. // Amer. J. Gastroenterol. – 1987. – Vol. 82. – P. 1153–1158.
28. Modlin I.M., Sachs G. Acid related di-

- seases. – London: Schnetzor-Verlag, 1998. – 368 p.
29. Myerson R.M. // J. Pharm. Med. – 1992. – Vol. 2. – P. 277–284.
30. NSAID focus // Bandolier. – 1998. Vol. 5. – P. 1–5.
31. Ojtte G., Hallgren A., Hoodstraete J. et al. // Ann. Rheum. Dis. – 2002. – Vol. 61, suppl. 1. – P. 288.
32. Raskin J.B., White R.H., Jaszewsky R. et al. // Amer. J. Gastroenterol. – 1996. – Vol. 91. – P. 223–227.
33. Shorrock C.J., Prescott R.J., Rees W.D. // Gastroenterology. – 1990. – Vol. 99. – P. 334–339.
34. Skeljo M.V., Giraud A.S., Yeomans N.D. // J. Gastroenterol. Hepatol. – 1992. – Vol. 7. – P. 586–590.
35. Skelly M.M., Hawkey C.J. // Brit. Med. J. – 2002. – Vol. 324. – P. 1289–1290.
36. Taha A.S., Hudson N., Hawkey C.J. et al. // New Engl. J. Med. – 1996. – Vol. 334. – P. 1435–1439.
37. Therapeutic roles of selective COX-2 inhibitors / Ed. by J.R. Vane, R.M. Botting. – Cambridge: William Harvey Press, 2001. – 584 p.
38. Wilson I., Langstrom G., Wahlqvist P. et al. // Current Ther. Res. – 2001. – Vol. 62. – P. 835–850.
39. Wolfe F., Kleinheksel S.M., Spitz P.W. et al. // Arthritis Rheum. – 1986. – Vol. 29. – P. 614–619.
40. Wong W.M., Poulson R., Wright N.A. // Gut. – 1999. – Vol. 44. – P. 890–895.
41. Yamamoto T., Bing R.J. // PSEBM. – 2000. – Vol. 225. – P. 200–206.
42. Yeomans N.D., Tulassay Z., Juhasz L. et al. // New Engl. J. Med. – 1998. – Vol. 338. – P. 719–726.

Клиническое значение генотипа вируса гепатита В

Идентификация генотипа вируса гепатита С (HCV) прочно вошла в клиническую практику при определении прогноза и продолжительности терапии. В то же время исследование генотипа вируса гепатита В (HBV) выполняют сегодня главным образом с научной целью. Различают 7 генотипов HBV (A-G): генотипы А и D распространены преимущественно в Западной Европе, В и С – в Юго-Восточной Азии, F – в Южной Америке. Результаты исследований, проведенных в азиатских странах, свидетельствуют о тесной связи ассоциации инфицирования геноти-

пами В и С с развитием гепатоцеллюлярной карциномы.

Целью исследования, в которое вошли 258 испанских пациентов, явилось установление связи различных генотипов HBV со скоростью прогрессирования болезни и выживаемостью больных. Все пациенты с генотипами HBV были ДНК-позитивные; исходные различия в течении болезни при инфицировании разными генотипами отсутствовали. Средний период наблюдения составил 94 мес.

Генотип А обнаружен у 52% больных, D – у 35%, F – у 7% (в остальных случаях генотип определить не удалось). Среди нелеченных

пациентов у 55% инфицированных HBV с генотипом А, у 32% – с генотипом D и у 26% – с генотипом F отмечена стойкая спонтанная ремиссия. У инфицированных вирусом с генотипом А чаще наблюдался спонтанный клиренс HBsAg. Декомпенсация цирроза и летальность вследствие осложнений заболевания печени были выше в группе инфицированных генотипом F. Повышенный риск развития гепатоцеллюлярной карциномы не установлен ни для одного из исследованных генотипов. Данные о влиянии генотипа HBV на эффективность лечения гепатита ожидаются в ближайшем будущем.

Sanchez-Tapias J.M. et al. Influence of hepatitis B virus genotype on the long-term outcome of chronic hepatitis B in western patients // Gastroenterology. – 2002. – Vol. 123. – P. 1848–1856.

Школа клинициста

У женщины в возрасте 28 лет во время обследования перед косметической операцией обнаружены антитела к вирусу гепатита С (HCV). Обратилась к инфекционисту, который назначил стандартный комплекс лабораторных исследований. При клиническом анализе крови отмечено снижение уровня гемоглобина до 104 г/л, повышение СОЭ до 37 мм/ч. При биохимическом анализе крови обращало на себя внимание повышение активности АлАТ до 420 ед., АсАТ – до 395 ед. (норма – до 40 ед.).

Методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) выявлена HCV РНК. Диагностирован хронический гепатит С. Назначено лечение α -интерфероном и рибавирином.

Через 2 нед после начала терапии пациентка отметила нарастание слабости, появление болей в крупных суставах и мышцах, пожелтение склер, что расценено как побочное действие противовирусных препаратов. Прогрессирующее ухудшение самочувствия на протяжении следующей недели послужило основанием для ее госпитализации.

При повторном обследовании: панцитопения (эр. – $2,1 \cdot 10^{12}$ /л, л. – $3,25 \cdot 10^9$ /л, тр. – $79 \cdot 10^9$ /л); СОЭ – 55 мм/ч; АлАТ – 1554 ед., АсАТ – 1480 ед.; γ -глобулины – 37 отн.%; выявлены антитела к гладкой мускулатуре (SMA) в титре 1:640 и антиядерные антитела (ANA) в титре 1:320.

Вопрос 1

Какой диагноз представляется наиболее вероятным?

- А) аутоиммунный гепатит 1-го типа;
- Б) аутоиммунный гепатит 2-го типа;
- В) хронический гепатит С с аутоиммунным компонентом;
- Г) первичный билиарный цирроз;
- Д) системная красная волчанка.

Ответ: В

Гепатит С с аутоиммунным компонентом обычно относят к группе синдромов аутоиммунного перекреста. При этом HCV может рассматриваться в качестве триггера аутоиммунных реакций. При первичном обследовании настороженность должно было вызвать редко встречающееся при «классическом» гепатите С 10-кратное повышение активности аминотрансфераз.

α -Интерферон, обладая иммуномодулирующими свойствами, способствовал активизации гепатита С. Вместе с тем нельзя полностью исключить ложнопозитивные результаты исследования маркеров HCV, в связи с чем желательны их повторное определение.

Выполнена пункционная биопсия печени (см. рисунок на 1-й стороне обложки).

Вопрос 2

Какие изменения ткани печени отсутствуют в данном гистологическом препарате?

- А) воспалительная инфильтра-

ция портальных трактов;

- Б) перипортальная инфильтрация;
- В) ступенчатые некрозы;
- Г) мостовидные некрозы;
- Д) порто-портальные фиброзные септы.

Ответ: Д

В представленном биоптате определяются признаки высокоактивного гепатита, однако фибротические изменения (по-видимому, вследствие небольшой давности болезни) отсутствуют. В то же время при естественном течении болезни развитие фиброза и цирротической трансформации через несколько лет неизбежно.

Вопрос 3

Какие существуют подходы к лечению таких пациентов?

Доминирующий аутоиммунный компонент диктует необходимость отмены противовирусных препаратов и назначения иммуносупрессоров: преднизолона (метилпреднизолона) в виде монотерапии или в комбинации с азатиоприном.

После значительного и стойкого уменьшения активности гепатита и в случае подтверждения положительного результата ПЦР на HCV РНК можно рассматривать вопрос о возобновлении противовирусного лечения под контролем биохимических и иммунологических показателей.

При повторной активизации воспаления пациентку следует вести как больную с аутоиммунным гепатитом.

Подготовил кандидат медицинских наук А.О. Буеверов