

Научно-  
практический  
журнал для  
клиницистов

№ 6, 2003

**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», 2003

Российская гастроэнтерологическая ассоциация  
Российское общество по изучению печени

# Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии

## Содержание

<i>Ивашкин В.Т., Полуэктова Е.А., Белхушет С.</i> Синдром раздраженного кишечника как биопсихосоциальное заболевание . . . . .	2
<i>Румянцев В.Г.</i> Клиническая фармакология аминосалицилатов (Обзор зарубежной литературы) . . . . .	11
<i>Калинин А.В., Степура Д.К., Корнеев Н.В., Токмулина Г.М., Грабко Н.Н.</i> Хронический абдоминальный ишемический синдром и сочетанные с ним заболевания: особенности клиники, диагностики и лечения . . . . .	19
<i>Зинчук Л.И., Ветлугаева И.Т., Бедин В.В., Сорокина Л.В., Федосова Л.И., Калимулина Л.Д., Касперская В.И.</i> Антисекреторная терапия при острым и хроническом панкреатите . . . . .	24
<i>Белхушет С., Полуэктова Е.А., Ивашкин В.Т., Соловьева А.Д., [Вейн А.М.] Гордеев С.А.</i> Опыт применения ципрамила у больных с синдромом раздраженного кишечника . . . . .	28
<i>Алексеева О.П., Долбин И.В.</i> Коронарный синдром X – одна из внепищеводных масок гастроэзофагеальной рефлюксной болезни? . . . . .	33
Вести мировой гастроэнтерологии . . . . .	37
Школа клинициста . . . . .	38
Перечень статей, опубликованных в журнале в 2003 году . . . . .	39
Список авторов . . . . .	40

УДК 616.345-008.6

# Синдром раздраженного кишечника как биопсихосоциальное заболевание

В.Т. Ивашкин, Е.А. Полуэктова, С. Белхушет

Кафедра пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета  
(зав. кафедрой – акад. В.Т. Ивашкин) ММА им И.М. Сеченова

Рассматриваются вопросы этиологии, патогенеза, клиники, диагностики, лечения и прогноза синдрома раздраженного кишечника. Большое внимание уделено роли центральной нервной системы и серотонинергических механизмов в развитии заболевания. Приведены результаты изучения эффективности и безопасности таких групп препаратов, как миотропные спазмолитики, антагонисты рецепторов тахикинина и холецистокинина, агонисты опиоидных рецепторов, 5HT<sub>4</sub>-рецепторов и трициклические антидепрессанты.

**Ключевые слова:** функциональные расстройства желудочно-кишечного тракта, синдром раздраженного кишечника, серотонин, миотропные спазмолитики, антагонисты рецепторов тахикинина, антагонисты рецепторов холецистокинина, агонисты опиоидных рецепторов, агонисты 5HT<sub>4</sub>-рецепторов, трициклические антидепрессанты.

## Актуальность проблемы

Синдром раздраженного кишечника (СРК) – одно из самых загадочных заболеваний. По необъяснимой причине около миллиарда жителей Земли испытывают боли в животе, страдают от избыточного газообразования и неустойчивого стула, возникающих в любое время и в любом месте, вносятся неуверенность и беспокойство в жизнь как совсем юных, так и пожилых людей [23].

Немаловажной проблемой является стоимость заболевания. По данным Американской гастроэнтерологической ассоциации за 2001 г., затраты на медицинскую помощь больным СРК оценивались в 8 млрд долларов, а с учетом пропущенных рабочих дней эта сумма возрастала до 20 млрд долларов [4].

## Факторы, влияющие на обращаемость за медицинской помощью больных СРК

Сказанное выше не отражает проблему в целом, так как большинство больных СРК никогда не обращаются к врачу и пытаются справиться со своими проблемами самостоятельно. Например, в США за медицинской помощью ежегодно обращаются не более 23% человек с симптомами СРК, а 38–46% больных посещают доктора не более одного раза в жизни [24, 37].

Многочисленными исследованиями определены следующие предпосылки для обращения пациента за медицинской помощью:

- демографические факторы. Женщины, страдающие СРК, обращаются к врачу в 3–4 раза чаще, чем мужчины; соотношение женщин и мужчин составляет 1:1 или 2:1 [36];
- симптомы заболевания. Реше-

ние обратиться к врачу связано чаще всего с периодичностью возникновения и интенсивностью боли в животе, т. е. в тех случаях, когда выраженность болевого синдрома мешает привычному образу жизни [34]. К другим симптомам, которые служат мотивом для врачебной консультации, относятся вздутие живота, тошнота, рвота, императивные позывы на дефекацию, снижение массы тела, а также такие негастроэнтерологические проявления заболевания, как утомляемость, слабость, головная боль [31]. В некоторых исследованиях отмечается, что больные с диареей обращаются к врачу чаще, чем пациенты, страдающие запором [20], хотя эти данные подтверждаются не всеми авторами [34];

- болезненное поведение, которое может привести больного в группу «пациентов». Как показали недавно проведенные исследования, дети, родители которых страдают каким-либо гастроэнтероло-



Рис. 1. Наиболее важные факторы, способствующие развитию СРК

гическим заболеванием, чаще обращаются за медицинской помощью по поводу своих желудочно-кишечных проблем [22]. Это может быть связано с тем, что дети копируют болезненное поведение взрослых, однако следует учитывать и наследственную предрасположенность к функциональным расстройствам;

- психологические факторы. Установлена связь между обращением больных СРК за медицинской помощью и наличием ипохондрии, депрессии, истерии, психастении и пониженной самооценки по шкалам Minnesota Multiphasic Personality Inventory (MMPI) [16];

- стрессовые ситуации, а также физическое или сексуальное насилие, которому пациент подвергся в детстве или уже во взрослой жизни [25];

- прямая взаимосвязь между обращением к врачу и наличием у больного алкоголизма, злоупотреблением седативными или наркотическими веществами.

### Этиология

По современной концепции СРК рассматривается как биопсихосоциальное заболевание, в развитии которого важную роль играют как личностные особенности пациента, так и предрасполагающие факторы (рис. 1) [10].

Личностные особенности могут быть обусловлены генетически или

сформироваться под влиянием окружающей среды. Например, человек, переживший в детстве смерть одного из близких родственников, может затем испытывать трудности в создании доверительных отношений с врачом или воспринимать любые симптомы как проявление серьезного заболевания. У некоторых людей повышенная тревожность обусловлена генетически. Их беспокойство в ответ на любой минимальный стресс достигает такой выраженности, что является препятствием для концентрации внимания на других областях жизни. Такие особенности личности рассматриваются как предрасполагающие к развитию СРК [5].

Пока не получено убедительных данных о роли генетической предрасположенности к функциональным заболеваниям желудочно-кишечного тракта, но доказана прямая зависимость появления симптомов СРК от стрессовых ситуаций. При этом психотравмирующие события могут быть перенесены или в детстве (потеря одного из родителей, сексуальные домогательства), или за несколько недель, месяцев до начала заболевания (развод, тяжелая утрата). Возможен также хронический социальный стресс, который пациент испытывает в настоящее время (тяжелая болезнь кого-либо из близких, веские основания для развода и т. п.) [11].

Личностные особенности в со-

четании с предрасполагающими факторами могут привести к появлению симптомов СРК, симптомов психического заболевания, а также к развитию болезненного поведения.

Одним из аспектов болезненного поведения является стремление к получению консультации врача по поводу любых, даже незначительных симптомов. Такие пациенты обычно убеждены в своем серьезном заболевании, даже если результаты всех проведенных исследований остаются в пределах нормы. Болезненное поведение в своей крайней степени выраженности может доходить до таких психиатрических диагнозов, как соматоформное или ипохондрическое расстройство. Для соматоформного расстройства характерны невозможность обнаружения заболевания в сочетании с неустанными поисками причин его возникновения и средств для лечения, а также стиль жизни, при котором человек избегает роли здорового и вовлекает в эту «игру» всех членов семьи. Существует множество причин крайней формы выраженности болезненного поведения, суть которых сводится к тому, что пациент не справляется с возложенными на него социальными обязательствами [9].

Остается спорным вопрос – возможны ли у одного и того же пациента болезненное поведение, психическое расстройство и СРК, поскольку часть симптомов, напри-

мер дискомфорт или боль в животе, запор, могут встречаться при любом из этих состояний и усиливаться при их сочетании. Связь психических расстройств с СРК доказана. Примерно у 60% больных, поступивших в стационар гастроэнтерологического профиля по поводу функциональных расстройств, диагностируется депрессивное или тревожное расстройство [9].

В организме человека при соответствующем складе личности, наличии предрасполагающих факторов и подверженности хроническому социальному стрессу происходят реакции, направленные на возвращение организма в исходное состояние без каких-либо ощутимых потерь. Если при этом стресс не слишком сильный, а личность не деформирована, такие попытки оказываются удачными. При интенсивном или слишком длительном повреждающем факторе формируются симптомы СРК, обусловленные нарушением двигательной активности кишки и ее повышенной чувствительностью.

### Патогенез

Для объяснения механизма развития висцеральной гиперчувствительности и нарушенной моторики предлагаются концепции о ведущей роли ЦНС в развитии заболевания, а также о вовлечении в процесс серотонинергических механизмов.

В пользу вовлечения ЦНС свидетельствуют следующие факторы:

- при СРК достаточно эффективны лекарственные препараты центрального действия (антидепрессанты), а также психотерапевтические методы лечения (психотерапия, гипноз);
- симптомы заболевания отсутствуют во время сна, когда активность ЦНС минимальна;
- у пациентов, страдающих СРК, очень часто встречаются другие функциональные и психосоматические расстройства, в развитии которых участвует ЦНС [28].

К наиболее уязвимым локусам

на пути следования сигнала от кишки к головному мозгу и обратно относятся задний рог спинного мозга и кора головного мозга.

Как известно, болевые импульсы от кишки приходят к спинномозговому ганглию, откуда центральные аксоны направляются через задние корешки в задний рог спинного мозга. Главными трансмиттерами боли в терминалях А дельта-волокон, по которым идет болевой импульс, являются такие аминокислоты, как глутамат, аспартат, нуклеотид аденозинтрифосфат (АТФ) и, возможно, двуокись азота. В передаче на уровне заднего рога большое значение имеет также частота поступающих импульсов с периферии. При частоте ноцицептивных сигналов более 3 в секунду постсинаптический разряд становится более продолжительным, а болевые ощущения более интенсивными. Нарушение синтеза, распада нейротрансмиттеров, а также конфигурации рецепторов могут быть ответственны за искажение болевого импульса, следующего от кишки к головному мозгу.

Далее аксон второго нейрона переходит через переднюю спайку на противоположную сторону в боковой канатик и направляется вверх к ретикулярным активирующим системам ствола мозга и таламусу. Из этих образований афферентный импульс идет далее в островковую часть головного мозга для формирования аффективных, мотивационных и поведенческих характеристик боли, а также в передний отдел поясной извилины, где формируется эмоциональный компонент восприятия боли. В конечном счете импульсы от этих двух структур направляются в префронтальную область коры, где включаются когнитивные процессы формирования боли [1].

По данным многочисленных исследований, у больных с симптомами СРК отмечается усиленный кровоток в области поясной извилины, что свидетельствует о повышенном метаболизме в этой части мозга [26, 27]. Так формируется

избыточный поток импульсов от лимбической системы к префронтальной части коры. В то же время память о прошлом болевом опыте или психосоциальный стресс могут, воздействуя на лимбическую систему, усиливать тревогу, увеличивая тем самым эмоциональный компонент восприятия боли. Кроме того, у пациентов с СРК снижается выработка эндогенных опиатов, что приводит к угнетению функции эндогенной опиоидной антиноцицептивной системы [21].

Несмотря на многоступенчатый путь следования болевого импульса от органа-мишени к ЦНС, деятельность кишечника может регулироваться непосредственно энтеральной нервной системой. Впервые предположение об этом было сделано еще в XIX в. учеными Бейлисом и Старлингом [6]. Сейчас предлагается следующая теория относительной независимости работы кишечника: энтерохромаффинные клетки слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта содержат серотонин; выделение его из клеток стимулируется повышением давления в просвете кишки или изменением химического состава его содержимого. Установлено, что у лиц с симптомами СРК количество энтерохромаффинных клеток превышает нормальную величину, но остается не вполне ясным, существует ли прямая зависимость между количеством этих клеток и объемом серотонина [33].

Выделившийся серотонин путем паракринной секреции взаимодействует с расположенными в подслизистом слое внутренними и наружными первичными афферентными нейронами. Рецепторы, активирующиеся во внутренних первичных афферентных нейронах, относятся к подтипу 1Р и, возможно, к 4Р, а в наружных – к 3Р. Активация первого подтипа рецепторов приводит к инициации перистальтики и секреции, а третьего подтипа – к повышению уровня тревоги, неустойчивому настроению, повышению агрессии. Взаимодействие с различными типами серотониновых рецепторов

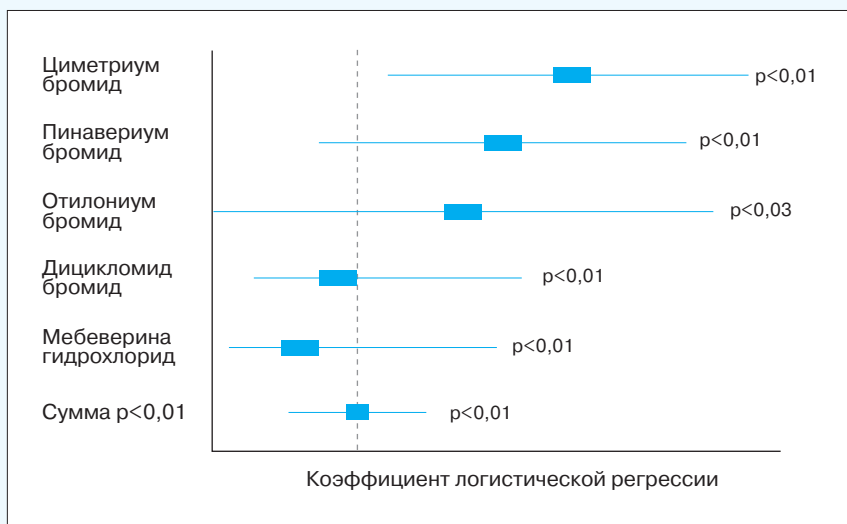


Рис. 2. Эффективность миотропных спазмолитиков при СРК [Aliment. Pharmacol. Ther., 1994. – Vol. 8. – P. 499–510]

позволяет объяснить, почему, например, антагонисты 5НР3-рецепторов не блокируют перистальтику и почему агонист 5НР4-рецепторов тегасерод усиливает моторику. Таким образом, нарушение синтеза или обратного захвата серотонина также может быть ответственным за возникновение симптомов заболевания [17, 32].

Поскольку патогенез СРК достаточно сложен, можно предположить, что и клиническая картина заболевания включает большое количество разнообразных симптомов. И это действительно так.

### Клиническая картина

Все симптомы при СРК делят на три группы: кишечные; относящиеся к другим отделам желудочно-кишечного тракта и негастроэнтерологические. Классификация кишечных жалоб включает хорошо известные римские критерии второго пересмотра, т. е. варианты течения заболевания с преобладанием боли и метеоризма, а также диареи и запоров [18].

Среди симптомов, характерных для поражения других отделов желудочно-кишечного тракта, чаще встречаются признаки функциональной диспепсии (по данным различных исследований, – до 87%) [7].

Негастроэнтерологические проявления нередко играют главную роль в снижении качества жизни. Согласно данным, полученным в 2001 г. в Клинике пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Московской медицинской академии, больные чаще предъявляли жалобы на чувство слабости (96,5%), головные боли (80%), ощущение внутренней дрожи, сердцебиение (83,5%), боли в спине (78,5%), ощущение неполного вдоха (75%) [2].

Совокупность симптомов, относящихся к трем перечисленным выше группам, а также отсутствие симптомов тревоги и длительный анамнез заболевания делают предварительный диагноз СРК весьма вероятным.

### Диагноз

Вопрос о проведении тех или иных процедур для подтверждения диагноза в каждом конкретном случае решается индивидуально. Объем исследований определяется сочетанием многих факторов, таких как возраст и пол пациента; стрессовые ситуации в жизни больного; семейный анамнез (наличие у близких родственников воспалительных заболеваний кишечника или колоректального рака), а также клиническими

проявлениями заболевания (какой симптом является ведущим, какова продолжительность заболевания, имеется ли тенденция к его прогрессированию, есть ли негастроэнтерологические симптомы). Немаловажными факторами служат также доступность исследования и его стоимость [25].

По данным последних исследований, ценность диагностических тестов у пациентов с типичными признаками СРК и отсутствием симптомов каких-либо органических заболеваний невелика [38], тем не менее целесообразно проведение оптимума таких тестов (клинический анализ крови, копрограмма, ЭГДС, УЗИ, ирриго- или колоноскопия в возрасте старше 45–50 лет). После проведения обследования назначают первичный курс лечения сроком на 3–6 нед, при эффективности которого ставят окончательный диагноз СРК; недостаточная эффективность лечения служит показанием к назначению дополнительных исследований [3].

### Лечение

В лечении пациентов, страдающих СРК, можно выделить три основных направления. Первое из них – общие мероприятия, включающие «образование» больных, снятие напряжения, диетические рекомендации, ведение пищевого дневника. «Образование» – это ознакомление пациента с сущностью заболевания и прогнозом. Снятие напряжения предполагает акцентирование внимания пациента на нормальных показателях проведенных исследований. Больной должен поверить, что у него отсутствует тяжелое органическое заболевание, угрожающее жизни.

Диетические рекомендации включают обсуждение индивидуальных привычек питания и выделение продуктов, употребление которых вызывает усиление симптомов заболевания. Ведение пищевого дневника помогает определить продукты питания, которые могут

вызвать ухудшение состояния здоровья у пациента [15].

Второе направление – симптоматическая терапия, назначаемая в зависимости от клинического варианта течения заболевания (с преобладанием боли и метеоризма, запоров или диареи). Следует, однако, помнить, что такое разделение достаточно условно, так как нередко одна форма заболевания переходит в другую.

При лечении СРК с преобладанием в клинической картине болей и метеоризма первоначально использовали антихолинергические средства. Принцип их действия заключается в том, что в связи с блокадой м-холинорецепторов устраняется действие ацетилхолина на мускариновые рецепторы и не «запускается» процесс мышечного сокращения, опосредованный ионами кальция, однако эффективность этих препаратов при СРК не доказана. Ни одному из исследований, проводимых с целью определения их эффективности, не может быть присвоен Grade A. Кроме того, известны побочные действия антихолинергических средств.

В связи с тем что в мышечных

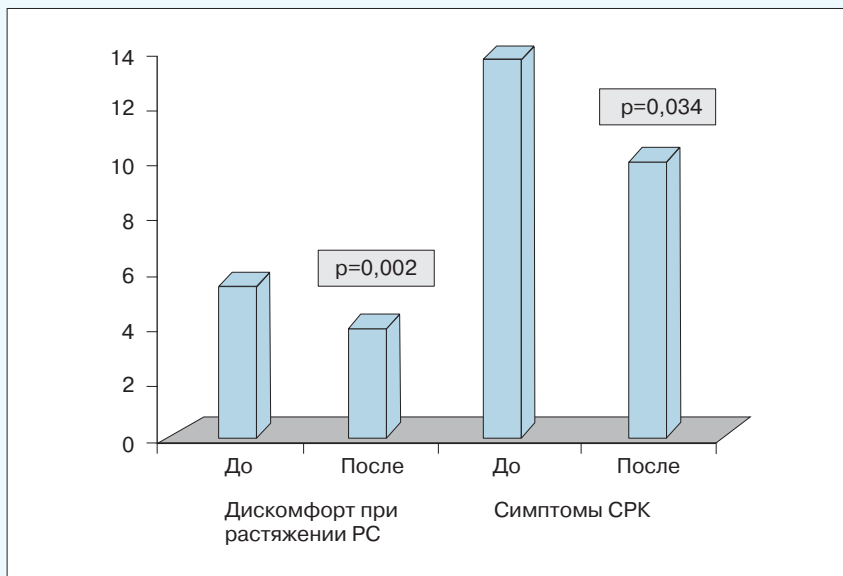


Рис. 3. Применение NK1-антагониста (CJ 11,764) у больных с СРК (двойное слепое плацебоконтролируемое исследование до и после лечения) [Lee et al. DDW, 2000]

клетках кишки локализуются главным образом мускариновые рецепторы третьего типа, не так давно были созданы селективные М3-антихолинергические соединения, например замифенацин и дарифенацин, находящиеся в стадии клинических испытаний.

К наиболее часто назначаемым препаратам относятся миотропные спазмолитики, эффективность и бе-

зопасность которых доказана в многочисленных исследованиях. Миотропные спазмолитики действуют патогенетически, нормализуя нарушенную моторику кишки. Для лечения больных СРК были синтезированы молекулы, слабо абсорбирующиеся в кишке, быстро метаболизирующиеся в печени и поэтому не оказывающие нежелательных действий, связанных с блокадой кальциевых каналов других органов, такие, например, как пинаверийм бромид, отилиониум бромид, мебеверин гидрохлорид (рис. 2).

Следующая группа препаратов, применяемых при болевой форме СРК, – это средства, снижающие висцеральную гиперчувствительность. К ним относятся антагонисты рецепторов тахикинина, противосудорожные препараты, аналоги соматостатина и трициклические антидепрессанты в низких дозах.

Эндогенные тахикинины, в том числе субстанция Р, нейрокинин А и нейрокинин В, принимают участие в формировании висцеральной гипералгезии. Существуют такие виды тахикининовых рецепторов, как NK1, NK2 и NK3, первый из которых – NK1 – принимает участие в передаче болевых импульсов, поэтому его антагонисты теоретически являются эффективными

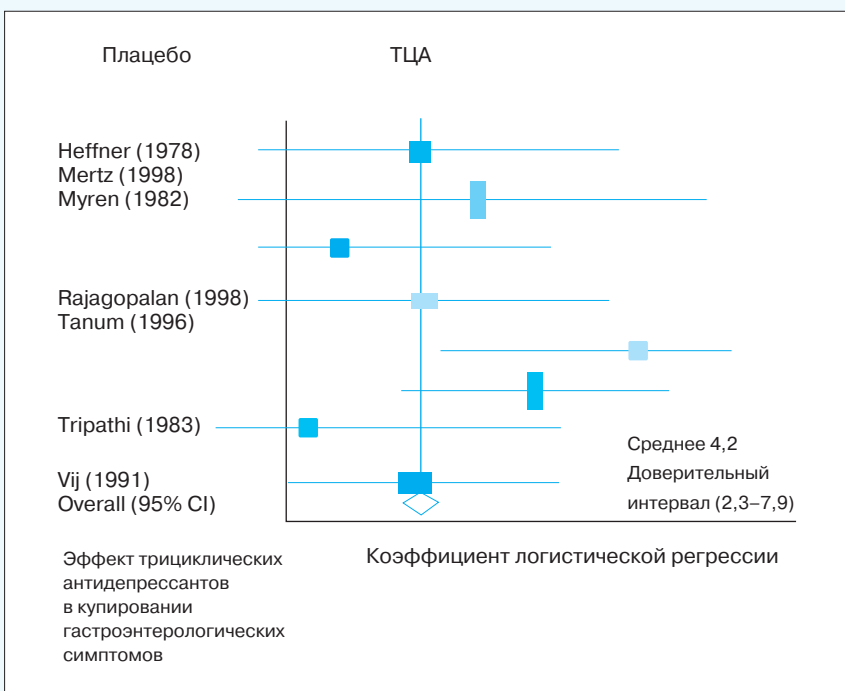


Рис. 4. Метаанализ эффективности ТЦА при СРК [Jackson et al. Amer. J. Med. – 2000. – Vol. 108. – P. 65–72]

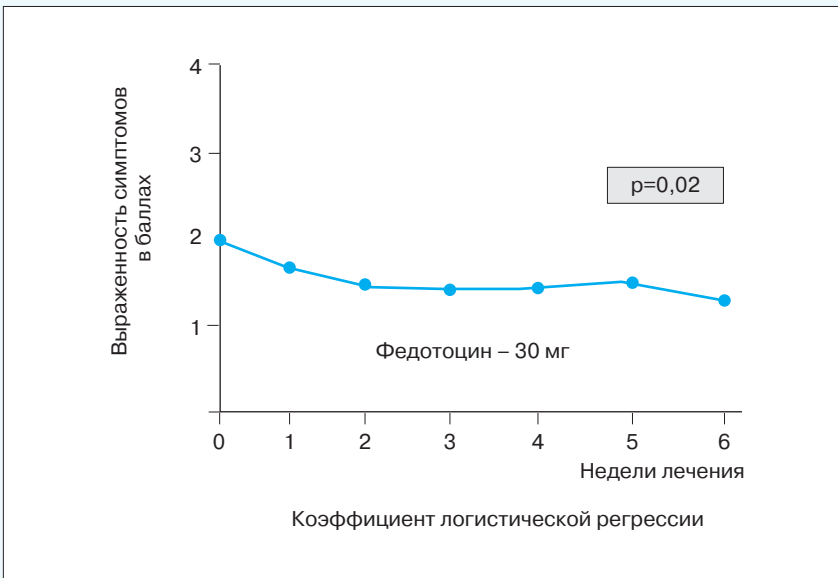


Рис. 5. Эффективность федотоцина в лечении болевого синдрома при СРК [Dapoigny M. et al., 1995]

анальгетиками. Действительно, в проведенном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании было выявлено достоверное снижение выраженности боли и метеоризма при СРК, в то время как достоверного подтверждения повышения порога боли у пациентов не было отмечено (рис. 3).

Эффективность противосудорожных препаратов еще недостаточно исследована. Продолжается изучение габапентина, являющегося по своему составу аминокислотой, сходной с нейротрансмиттером ГАМК.

Препарат из группы аналогов соматостатина октреотид достоверно увеличивает порог восприятия боли и замедляет время транзита по тонкой и толстой кишке, но пока не получил широкого применения у больных, страдающих СРК.

Эффективность трициклических антидепрессантов (ТЦА) при СРК с гастроэнтерологическими симптомами по сравнению с плацебо подтверждена во многих исследованиях (рис. 4) [19]. Было установлено, что наименьшим количеством побочных эффектов, характерных для препаратов этой группы, обладают вторичные амины – имипрамин и нортриптилин. Лечение трициклическими антидепрессантами целесообразно начинать с дозы 10–25 мг с постепенным ее повышением до

50 мг/сут. При хорошем ответе на терапию продолжительность ее составляет 6–12 мес. Если на протяжении 4 недель лечение оказалось неэффективным, его следует прекратить. Важно, что при использовании низких доз трициклических антидепрессантов уменьшение выраженности гастроэнтерологических симптомов не зависит от изменения уровня тревоги и депрессии.

Существуют также препараты

– агонисты опиоидных рецепторов и метеоспазмил, активно воздействующие как на моторику, так и на висцеральную гипералгезию.

К группе агонистов каппа-опиоидных рецепторов относится федотоцин, который, как показали исследования, в дозе 30 мг превосходит плацебо по таким параметрам, как уменьшение боли в животе и метеоризма. В исследованиях М. Dapoigny и соавт. (1995) рандомизировано 238 пациентов. Препарат назначался в дозе 3, 5, 15 и 30 мг 3 раза в день до еды на протяжении 6 недель.

Достоверных данных об изменении частоты стула и его консистенции не получено (рис. 5). Изучение этой группы препаратов продолжается [19].

Комбинированный препарат метеоспазмил содержит два активных компонента – альверина цитрат и симетикон. Альверин обладает прямым спазмолитическим действием, блокируя потенциалзависимые кальциевые каналы, а также влияет на серотониновые рецепторы, блокируя тем самым болевые сигналы в кору головного мозга по ноцицептивным нервным волокнам.

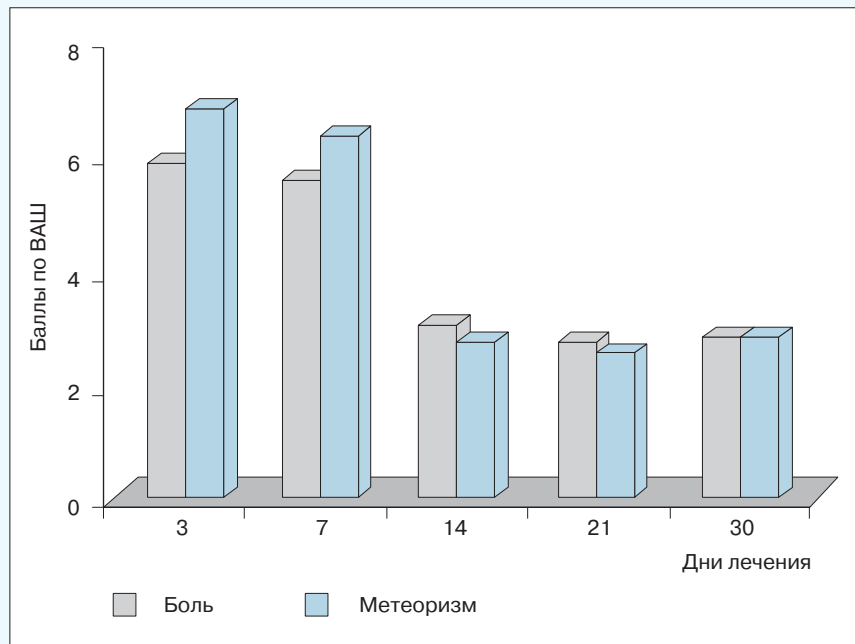


Рис. 6. Эффективность метеоспазма в купировании боли и метеоризма у больных СРК

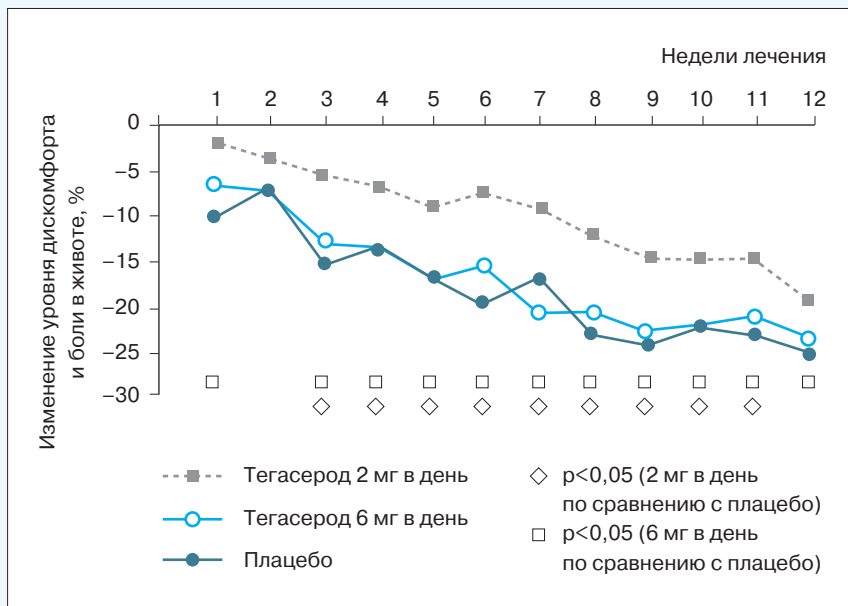


Рис. 7. Эффективность тегасерода у больных СРК [S.A. Muller-Lissner et al.]

Симетикон, входящий в состав препарата, – метаболически неактивное соединение, которое образует защитный слой на слизистой оболочке, снижает поверхностное натяжение пузырьков газа и способствует их разрушению в слизи желудочно-кишечного тракта. Симетикон не абсорбируется из кишечника и экскретируется с калом в неизменном виде. С 60-х годов XX в. разрешен к безрецептурному применению в США и многих странах Европы в качестве ветрогонного средства.

Эффективность метеоспазмила подтверждена во многих исследованиях при его сравнении как с плацебо, так и с другими препаратами. «Отличный» и «хороший» эффект при терапии метеоспазмиллом получен у 86,7–90% больных.

В Клинике пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Московской медицинской академии им И.М. Сеченова проводится открытое несравнительное исследование эффективности метеоспазмила у больных, страдающих СРК. Предварительные результаты весьма обнадеживающи. Боль и вздутие живота в значительной степени уменьшаются к 7-му дню, и полученная положительная динамика

лечения сохраняется на протяжении всего курса лечения (рис. 6). Каких-либо побочных эффектов препарата нами не отмечено; больные оценивают эффективность метеоспазмила как «хорошую» и «отличную».

При преобладании диареи в клинической картине возможно применение препаратов следующих групп: агонисты мю-опиоидных рецепторов, антагонисты 5HT<sub>3</sub>-ре-

цепторов, агонисты альфа-2-адренергических рецепторов.

К группе агонистов мю-опиоидных рецепторов относится лоперамид, эффективно купирующий диарею при СРК и практически не влияющий на боль в животе (рис. 7) [8].

Наиболее известным представителем группы антагонистов 5HT<sub>3</sub>-рецепторов является алосетрон. Препарат достоверно улучшает качество жизни пациентов, страдающих СРК с преобладанием диареи. Однако среди побочных эффектов препарата большое значение имеет развитие ишемического колита. Факторы риска и механизм развития этого осложнения неизвестны, но в связи с возможным риском применение алосетрона было временно запрещено, и только в апреле 2002 г. Советательным комитетом организации по контролю за качеством лекарственных средств и продуктов питания США было принято решение об использовании алосетрона при тяжелой форме заболевания в начальной дозе 1 мг в день.

Агонисты альфа-2-адренергических рецепторов способствуют повышению порога восприятия боли, увеличивают абсорбцию жидкости в тонкой кишке у здоровых лиц.

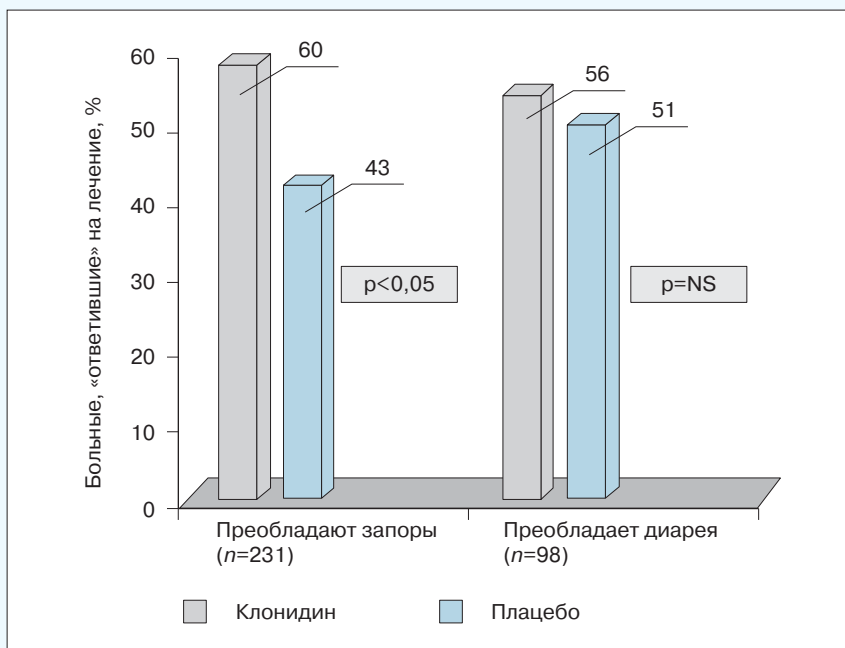


Рис. 8. Эффективность антагонистов рецепторов холецистокинина при СРК (Dexlorglutimide) [D'Amato et al. Gastroenterology, 1999 (G4265)]



Один из препаратов этой группы – клонидин – уже применялся при СРК в сравнении с плацебо (рис. 8). Препараты этой группы пока находятся в стадии исследования.

Если в клинической картине преобладают запоры, можно применять препараты следующих групп.

Слабительные, увеличивающие объем каловых масс: к этой группе относится ряд препаратов. По результатам открытого несравнительного исследования лактулозы [19], проведенного в Клинике пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ММА им. И.М. Сеченова в 2002–2003 гг., у больных СРК с преобладанием в клинической картине запоров были подтверждены высокая эффективность препарата и отсутствие побочных эффектов.

Выраженным слабительным эффектом обладают агонисты 5HT<sub>4</sub>-рецепторов. Отмечены высокая эффективность и хорошая переносимость препарата этой группы тегасерода, однако в России он пока не поступил в свободную продажу [8, 35].

Проводятся также исследования антагонистов холецистокинина. Один из препаратов этой группы декслюксиглюмид вызывал учащение стула у больных СРК с преобла-

данием запоров в клинической картине заболевания [35].

Слабительным действием обладает также колхицин, ускоряющий транзит содержимого по кишке и соответственно увеличивающий частоту стула. Ограничение применения колхицина связано с редко встречающимися, но достаточно серьезными побочными эффектами – нейромиопатией, угнетением костномозгового кроветворения и нарушением функции почек.

Завершая обзор групп препаратов, применяемых при той или иной форме заболевания, следует еще раз подчеркнуть особенности метеоспазмилла, который благодаря уникальному механизму действия эффективен при любой форме СРК.

К сожалению, у части больных симптомы заболевания остаются резистентными к проводимой терапии; у таких пациентов важную роль в развитии заболевания играют психические факторы. В случаях резистентности симптомов к проводимой терапии на протяжении 1,5 мес целесообразно проконсультировать психиатра и решить вопрос о добавлении к лечению психотропных препаратов или психотерапевтических методов (когнитивная, поведенческая, межличностная психотерапия или гипноз) [8, 35].

## Прогноз

В целом прогноз заболевания благоприятный. Течение болезни хроническое, рецидивирующее, но не прогрессирующее. СРК не приводит к более частой заболеваемости хроническими воспалительными заболеваниями кишечника, не относится к предраковой патологии толстой кишки, случаев смерти от СРК не описано. У 30% больных значительно улучшается самочувствие, а у 10% наступает длительная клиническая ремиссия.

Значительное и длительное снижение качества жизни неблагоприятно сказывается на прогнозе течения СРК [3].

## Заключение

Синдром раздраженного кишечника был и остается величайшей загадкой. Вполне вероятно, что большая часть того, что мы знаем о нем, – это лишь ничтожная доля того, чего мы еще не знаем. Хочется надеяться, что в ближайшее время недостающие звенья мозаики будут найдены и врачи получат полную информацию обо всех аспектах этого заболевания, что позволит еще успешнее лечить пациентов.

## Список литературы

1. Вейн А.М., Вознесенская Т.Г., Данилов А.Б. и др. Болевые синдромы в неврологической практике. – М.: МЕДпресс, 1999.
2. Полуэктова Е.А. Некоторые особенности патогенеза, клиники, диагностики и лечения синдрома раздраженного кишечника: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2002.
3. Синдром раздраженного кишечника. Избранные лекции по гастроэнтерологии / Под ред. В.Т. Ивашкина, А.А. Шептулина. – М.: МЕДпресс, 2001.
4. American Gastroenterological Association. The Burden of Gastrointestinal Diseases, 2001.
5. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-DSM-IV. – Ed. 4. – Washington, D.C.: American Psychiatric Association, 1994.
6. Bayliss W.M., Starling E.N. The movement and innervation of the small intestine //

- J. Physiol (Lond). – 1899. – Vol. 24. – P. 99–143.
7. Camilleri M., Choi M. Alimentary Review article: Irritable Bowel Syndrome // Pharmacol. Therap. – 1997 – Vol. 11, N 1. – P. 3–15.
8. Chey D.W. IBS: Evidence-Based Approach to Treatment. AGA Postgraduate Course, 2003, May 17–18.
9. Creed F. Relationship between IBS and psychiatric disorders // M. Camilleri, R.C. Spiller. Irritable bowel syndrome. Diagnosis and treatment. – W.B. Saunders, 2002.
10. Creed F.H. The relationship between psychosocial parameters and outcome in the irritable bowel syndrome // Amer. J. Med. – 1999. – Vol. 107 (5A). – P. 74S–80S.
11. Creen F.H., Craig T., Farmer R. Functional abdominal pain, psychiatric illness and life events // Gut. – 1988. – Vol. 29. – P. 235–242.
12. D'Amato et al. Fatty acid chain length determines cholecystokinin secretion and effect on human gastric motility // Gastroenterology. – 1999. – Vol. 116 (1). – P. 46–53.

13. Dapoigny M., Homerin M., Scherrer B., Freitag B. Efficacy of fedotozine (F) in the irritable bowel syndrome (IBS). A double-blind placebo-controlled dose-range multicenter study // Gastroenterology. – 1985. – Vol. 104 (4 Part 2). – P. A 495.
14. Jackson J.S. et al. Treatment of functional gastrointestinal disorders with antidepressant medications: a meta-analysis // Amer. J. Med. – 2000. – Vol. 108. – P. 65–72.
15. Drossman D.A. Functional Bowel Disorders and Functional Abdominal Pain. The Functional Gastrointestinal Disorders Little. – Broun and Company Boston – New York – Toronto – London, 1994. – P. 115–134.
16. Drossman D.A., McKee D.C., Sandler R.S. et al. Psychosocial factors in the irritable bowel syndrome // Gastroenterology. – 1988. – Vol. 95. – P. 701–708.
17. Gridler J.R., Foxx-Orenstein A.E., Ji-Guang J. 5-Hydroxytryptamine 4 receptor agonists initiate the peristaltic reflex in human, rat, and guinea pig intestine // Gastro-

enterology. – 1998. – Vol. 115. – P. 370–380.

18. Gut. – 1999. – Vol. 45, suppl. II. – P. 1143–1147.

19. Irritable bowel syndrome: new drugs and therapeutic horizons // Update Gastroenterology, 2002. – Basic Mechanisms of Digestive Diseases: the Rationale for Clinical Management and Prevention / Ed. by MJG Farting P. Malfertheiner, John Libbey eurotext, 2002.

20. Koloski N.A., Talley N.J., Boyce P.M. Predictors of health care seeking for irritable bowel syndrome and nonulcer dyspepsia a clinical review of the literature on symptom and psychosocial factors // Amer. J. Gastroenterol. – 2001. – Vol. 96. – P. 1340–1349.

21. Lembo T., Naliboff B.D., Matin K. et al. Irritable bowel syndrome patients show altered sensitivity to exogenous opioids // Pain. – 2000. – Vol. 87. – P. 137–147.

22. Levy R.S., Whitehead W.E., Von Korff M.R. et al. Intergenerational transmission of gastrointestinal illness behavior // Amer. J. Gastroenterol. – 2000. – Vol. 95. – P. 451–456.

23. Locke G.R. Determination of consulting behavior // M. Camilleri, R.C. Spiller. Irritable bowel syndrome. Diagnosis and treatment. – W.B. Saunders, 2002.

24. Locke G.R. The epidemiology of functional gastrointestinal disorders in North America // Gastroenterol. Clin. North. Amer. – 1996. – Vol. 25 (1). – P. 1–19.

25. Longstreth G.F. Clinical diagnosis of

IBS // M. Camilleri, R.C. Spiller. Irritable bowel syndrome. Diagnosis and treatment. – W.B. Saunders, 2002.

26. Longstreth G.F., Wolde-Tsadik G. Irritable bowel-type symptoms in HMO examinees prevalence, demographics and clinical correlates // Dig. Dis. Sci. – 1993. – Vol. 38. – P. 1581–1589.

27. Mertz H., Morgan V., Tanner G. et al. Regional cerebral activation in irritable bowel syndrome and control subjects with painful and nonpainful rectal distention // Gastroenterology. – 2000. – Vol. 118. – P. 842–848.

28. Mertz H. Altered CNS Processing of visceral pain in IBS // M. Camilleri, R.C. Spiller. Irritable bowel syndrome. Diagnosis and treatment. – W.B. Saunders, 2002.

29. Muller-lissner S.A., Fumagalli I., Bardhan K.D. et al. Tazegeserod, a 5HT4 receptor partial agonist, relieves symptoms in irritable bowel syndrome patients with abdominal pain, bloating and constipation // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2001. – Vol. 15. – P. 1655–1666.

30. Poynard T., Naveau S., Mory B. et al. Meta-analysis of smooth muscle relaxants in the treatment of irritable bowel syndrome // Aliment. Pharmacol. Ther. – 1994. – Vol. 8. – P. 499–510.

31. Sandler R.S., Drossman D.A., Nathan H.P. et al. Symptom complaints and health care seeking behavior in subjects with bowel dysfunction // Gastroenterology. – 1984. – Vol. 87. – P. 314–318.

32. Sidhu M., Cooke H.J. Role for 5-HT and Ach in submucosal reflexes mediating colonic secretion // Amer. J. Physiol. (Gastrointest. Liver Physiol). – 1995. – Vol. 32, N 269. – P. G 346–G351.

33. Spiller R.S. Post-infectious IBS // M. Camilleri, R.C. Spiller. Irritable bowel syndrome. Diagnosis and treatment. – W.B. Saunders, 2002.

34. Talley N.J., Boyce P.M. Predictors of health care for irritable bowel syndrome: a population based study // Gut. – 1997. – Vol. 41. – P. 394–398.

35. Talley N.J. New and Emerging Treatment for the Functional GI Disorders. AGA Postgraduate Course, May 18-19, 2002 // D.W. Chey. IBS: Evidence-Based Approach to Treatment. AGA Postgraduate Course. – 2003. – May, 17–18.

36. Talley N.J., Zinsmeister A.R., Melton L.J. Irritable bowel syndrome in a community: symptom subgroups, risk factors and health care utilization // Amer. J. Epidemiol. – 1995. – Vol. 142. – P. 76–83.

37. Talley N.J., Zinsmeister A.R., Van Dyce C. et al. Epidemiology of colonic symptoms and the irritable bowel syndrome // Gastroenterology. – 1991. – Vol. 101. – P. 927–934.

38. Tolliver B.A., Herrera J.L., DiPalma J.A. Evaluation of patients who meet clinical criteria for irritable bowel syndrome // Amer. J. Gastroenterol. – 1994. – Vol. 89. – P. 176–178.

УДК 615.212.4.03

# Клиническая фармакология аминосалицилатов

(Обзор зарубежной литературы)

В.Г. Румянцев

(Центральный научно-исследовательский институт гастроэнтерологии)

Аминсалицилаты – большая группа лекарств, широко применяемых при неспецифическом язвенном колите и болезни Крона. По своей фармакокинетике и фармакодинамике они существенно отличаются от других препаратов. Их клиническая эффективность определяется многими факторами, включающими нозологическую принадлежность, локализацию, распространенность, тяжесть поражения, лекарственную форму, дозу препарата и длительность терапии. Представлены данные фармакологии аминсалицилатов для орального и ректального введений, характеристика побочных явлений и результаты многоцентровых рандомизированных клинических испытаний 5-аминсалициловой кислоты при воспалительных заболеваниях кишечника. Обоснованы оптимизация терапии и осознанный выбор аминсалицилатов для различных групп пациентов.

**Ключевые слова:** аминсалицилаты, сульфасалазин, 5-аминсалициловая кислота, язвенный колит, болезнь Крона.

**В** 30–50 годы прошлого века неспецифический язвенный колит (ЯК) сопровождался значительной летальностью. Почти каждый 5-й больной погибал во время первого госпитального лечения или в течение ближайшего года [36, 65]. Ситуация существенно изменилась лишь после появления действенных средств – сульфасалазина и его аналогов и кортикостероидных гормонов.

Препараты 5-аминсалициловой кислоты (5-АСК) и сегодня занимают ведущее место в индукции и поддержании ремиссии легких и среднетяжелых форм воспалительных заболеваний толстой кишки. При выборе препарата и ожидании результатов терапии нужно руководствоваться его фармакокинетикой и фармакодинамикой.

Этим вопросам и посвящен настоящий обзор литературы.

## Сульфасалазин

### Фармакология

Впервые сульфасалазин применил N. Svartz в 1942 г. у больных ревматоидным артритом, а в последующем – и с суставными проявлениями ЯК [83].

Препарат представлял собой сульфациридин, соединенный азосвязью с 5-АСК. Практически не растворяется в воде. После приема внутрь лишь 10% интактного вещества всасывается, поступая в энтеропеченочную циркуляцию. Остальная часть сульфасалазина в неизменном виде достигает терминального отдела подвздошной и толстой кишки, где под влия-

нием азоредуктаз бактерий разрушается.

Сульфациридин быстро абсорбируется, подвергаясь ацетилированию в печени, тогда как 5-АСК вызывает отчетливое местное противовоспалительное действие. В толстой кишке всасывается небольшое количество препарата, и 25% 5-АСК в виде ацетилированных производных попадает в системную циркуляцию [59].

### Способ действия

Работами А.К. Azad Kahn и соавт. [5] убедительно показано, что лечебный эффект сульфасалазина обусловлен 5-АСК, а сульфациридин отводится скромная роль «носителя», обеспечивающего доставку препарата в толстую кишку. Интактные молекулы сульфасалазина обладают тем не менее многими

фармакологическими свойствами, которые могут иметь определенное клиническое значение.

Так, сульфасалазин стимулирует синтез цитопротективных простагландинов [33], полностью подавляет образование *лейкотриена В-4* (LTB-4) и 5-НЕТЕ (5-гидроксиэпикозотетраеновая кислота) периферическими мононуклеарами [78], ингибирует синтез антител [44], связывание *tumor necrosis factor α* (TNF-α) с рецептором [74], снижает концентрацию *интерлейкина 1* (IL-1) [61], цитотоксичность естественных киллеров [1], хемотаксис нейтрофилов и моноцитов [64], предотвращает образование свободных радикалов [90].

Часть описываемых эффектов не присуща 5-АСК или они выражены слабее.

Сульфасалазин обладает противомикробным действием в отношении *Esherichia coli*, *Clostridium difficile*, *Bacteroides* spp. [72] и не ингибирует окисление бутирата в отличие от чистой 5-АСК [67]. Любопытно, что 5-АСК неэффективна у больных ревматоидным артритом, при лечении которых положительный эффект наблюдается за счет сульфацида.

### Побочные эффекты

«Ответственность» за большинство побочных эффектов сульфасалазина принадлежит сульфациду. Это могут быть аллергические или дозозависимые реакции. Аллергические проявления наблюдаются у 1–2% больных и включают крапивницу, альвеолит, синдром Стивенса–Джонсона.

Часто у больных, принимающих сульфасалазин в дозе 2 г/сут и более, развиваются головная боль, тошнота, рвота, головокружение. Эти явления связаны с токсическими концентрациями сульфацида из-за медленного или слабого ацетилирования в печени (концентрация в сыворотке крови – 18,5 мкг/мл против 7,5 мкг/мл соответственно) [4].

Медленные ацетиляторы страдают раньше и сильнее от побочных

явлений. Специальными исследованиями установлено, что в США до 60% населения в общей популяции относится к медленным ацетиляторам, тогда как в Японии – до 90% (быстрые ацетиляторы). У этого контингента больных может наблюдаться мужское бесплодие. Изменения обратимы и исчезают спустя 2–3 мес после прекращения лечения сульфасалазином [8]. Приблизительно у 2,5% больных наблюдаются фолиеводефицитная анемия и макроцитоз [84], реже – агранулоцитоз и апластическая анемия.

Обычно доза препарата превышает 3 г/сут [42]. При лечении высокими дозами сульфасалазина может появиться гемолитическая анемия, которая исчезает при их уменьшении [60].

Лечебная тактика зависит от вида осложнений. При возникновении альвеолита или агранулоцитоза следует отказаться от попыток повторного назначения сульфасалазина. При непереносимости, проявляющейся тошнотой, головной болью или рвотой, лекарство может быть снова использовано в более низких дозах.

Поиск переносимой дозы начинают с 0,5 г, постепенно повышая в течение нескольких недель до 2 г/сут (метод «титрования») [19]. Если у больных развиваются аллергические реакции в виде сыпи и повышения температуры тела, можно начать прием сульфасалазина с дозы 1 мг, медленно повышая ее в течение 2–3 мес до 2 г/сут (метод десенсибилизации) [32]. В последние годы эти приемы применяются редко из-за определенного риска и существования более безопасных альтернативных методов лечения.

### Клинические испытания

Основное показание к назначению сульфасалазина – лечение легкой и среднетяжелой атаки ЯК [7], хотя и в таком случае этот препарат уступает в эффективности кортикостероидным гормонам [88]. Нередко приходится повышать дозу до 4–6 г/сут, что сопровождается увеличением числа по-

бочных явлений. Более существенным является поддерживающий эффект препарата при его пролонгированном приеме.

Назначение сульфасалазина на протяжении более 4 мес снижало частоту обострений с 73 до 20% в сравнении с таковой при даче плацебо [54]. Оптимальная доза для поддерживающего лечения – 2 г/сут. При этом привыкания к нему не развивается, а протективный эффект сохраняется многие годы [3].

Сульфасалазин применяют в таблетках и специальных энтеральных формах, призванных уменьшить раздражение слизистой оболочки желудка. Он может использоваться в свечах и клизмах, но неохотно применяется больными из-за прокрашивания кожного покрова и белизны в желтый цвет.

При дистальных формах ЯК оральные препараты уступают местному лечению вследствие проксимального стаза кишечного содержимого и низкой концентрации в зоне воспаления, где транзит ускорен [63].

Поскольку имеется поверхностное распределение сульфасалазина в кишке, а воспаление при *болезни Крона* (БК) носит глубокий трансмуральный характер, его эффективность при этой патологии менее убедительна. Препарат может быть полезен при толстокишечной локализации и легком течении БК [45, 80, 89].

Сульфасалазин разрешен к применению у детей в дозе 40–60 мг/кг массы тела. Поддерживающая доза обычно ниже – 30–40 мг/кг [7]. Он безопасен при беременности и грудном вскармливании [6].

## Ректальное применение 5-АСК

### Фармакология

5-АСК (*месалазин, месаламин*) в «чистом» виде первоначально использовали в виде клизм и свечей. Это нерастворимый белый порошок, окисляющийся на свету.

Всасывание при ректальном применении низкое, уровень в сыворотке крови колеблется от 2 до 4 мкг/мл. Около 10% введенной дозы экскретируется с мочой при активном течении болезни, 19% – при ремиссии [12].

Системный уровень 5-АСК не связан с клинической активностью и слабо коррелирует с тканевой концентрацией. Уровень 5-АСК в биоптатах существенно ниже при обострении ЯК, чем при спорной активности и в ремиссии. У больных, у которых вскоре должно было развиться обострение, имелись низкий уровень 5-АСК в биоптатах и повышенная ее экскреция с мочой [34].

Как показывают экспериментальные исследования, накопление 5-АСК отличается в различных типах клеток толстой кишки: наибольшее в эпителии крипт и вдвое ниже в эндотелии и клетках собственной пластинки слизистой оболочки, включая иммунные клетки [2].

### Клинические испытания

Местное ректальное лечение 5-АСК имеет преимущества перед оральным приемом у больных дистальным колитом. В ходе рандомизированного слепого испытания таблетированного месалазина (2,4 г/сут) и свечей (1,2 г/сут) у 58 больных дистальным ЯК показано, что клинико-эндоскопическое улучшение наступило раньше и было существенно выше при использовании свечей, то есть местного лечения [27].

Имеются и другие доказательства предпочтительности местного лечения. Так, была сопоставлена концентрация 5-АСК в биоптатах прямой и нисходящей ободочной кишки у 22 больных ЯК, получавших препарат *per os* (2,4 г/сут) и в комбинации с клизмами (4 г). Спустя 2 нед оценили концентрацию месалазина в слизистой оболочке. При комбинированном лечении она была достоверно выше: в прямой кишке – 52,1 нг/мг против 0,2 нг/мг ( $p < 0,0001$ ), в нисходящей ободочной кишке –

46,6 нг/мг против 15,9 нг/мг ( $p = 0,01$ ).

Таким образом, местное лечение повышало концентрацию 5-АСК в слизистой оболочке вплоть до селезеночного изгиба ободочной кишки [25].

Препараты 5-АСК столь же эффективны в лечении активного ЯК, как и глюкокортикоиды, и даже превосходят их. Свечи с 5-АСК (1 г/сут) сравнили у 242 больных проктитом с действием микроклизм гидрокортизона по 100 мг в течение 2–3 нед. Свечи с 5-АСК быстрее устраняли кровопотерю и выделение слизи, ускоряли наступление эндоскопической ремиссии [43]. Клизмы с 5-АСК помогали и тем больным, у которых терапия гидрокортизоном была безуспешной [24].

Следует отметить, что эффективная доза ректально вводимых препаратов 5-АСК может варьировать в широких пределах – от 1 до 4 г. В двойном слепом контролируемом исследовании у 287 больных сравнили эффект плацебо и 5-АСК в дозах 1, 2 и 4 г. Клиническое улучшение на фоне плацебо получено у 27% больных, на фоне 5-АСК – у 67, 65 и 75% соответственно. Аналогичное соотношение наблюдалось при эндоскопической и гистологической оценках. Связи выраженности ответа с величиной дозы не обнаружено [29].

Клизмы с 5-АСК у больных с впервые выявленным неосложненным ЯК начинают действовать через 3–21 сут, и их следует продолжать не менее 3–6 нед [13]. Препарат был безопасен не только в традиционных дозах, но и при внутрикишечном введении 8 г у больных тяжелым тотальным колитом [73].

Месалазин в свечах и клизмах может применяться неограниченно долго, способствуя пролонгированию ремиссии [14, 48]. Это важно с учетом онкогенного риска, так как 5-АСК селективно индуцирует апоптоз опухолевых клеток и рассматривается как средство химиопрофилактики рака [10]. При равном дозировании однократное введение имеет преимущества перед многократным [27], а непопу-

лярность ректальных форм у больных можно попытаться смягчить интриттирующим введением [53].

Разрабатываются новые рецептуры 5-АСК для ректального введения, обладающие лучшей переносимостью. Так, пена и гель без пропилената переносятся лучше удерживающих клизм.

При подведении итога 67 исследований лечения активного левостороннего ЯК и 17 опытов по поддержанию ремиссии сделан вывод, что клизмы обладают не столько дозозависимым эффектом, сколько их действие связано с длительностью терапии [15].

Метаанализ показывает, что ректальное лечение 5-АСК лучше плацебо и оральных препаратов месалазина (OR=2,41; 95%; CI=1,05–5,54) [46], лучше глюкокортикоидов (OR=2,03; 95%; CI=1,28–3,20) [47], но уступает комбинированному лечению (оральное + местное) [18, 68]. Этим обстоятельством объясняется тот факт, что в Европе и США 5-АСК для ректального введения считается препаратом 1-й линии терапии ЯК, но не везде. Например, в Англии предпочитают глюкокортикоиды из-за их более низкой стоимости. По данным на март 2000 г., 8 нед лечения стероидами обходились больному в 30–45 фунтов стерлингов, а 5-АСК – в 140–300 фунтов. Однако в Канаде стоимость подобного лечения существенно не отличается [47].

Отсутствуют данные относительно эффективности местных препаратов сульфасалазина и 5-АСК при дистальной форме БК.

## Препараты 5-АСК для орального приема

### Фармакология

Для того чтобы избежать побочных эффектов, связанных с действием сульфацидазина, фармацевтические компании провели успешную попытку создания новых препаратов, высвобождающих 5-АСК без его участия. Вначале

Таблица 1. Производные 5-АСК

Препарат	Состав	Зона высвобождения	Форма
Сульфасалазин	5-АСК + сульфапиридин	Толстая кишка	Таблетки
Олсалазин (дипентум)	5-АСК + 5-АСК	Толстая кишка	Желатиновые капсулы
Балсалазид (колазид)	5-АСК + 4-аминобензоилаланин	Толстая кишка	Капсулы
Ипсалазид	5-АСК + 4-аминобензоилглицин	Толстая кишка	Капсулы
Поли-АСК	5-АСК + сульфаниламидэтил-полимер	Толстая кишка	Капсулы
Азакол	5-АСК	Толстая кишка, pH > 7	Eudragit S
Салофальк (клаверсал)	5-АСК	Подвздошная кишка, pH > 6	Eudragit L
Роваза	5-АСК	Подвздошная кишка, pH > 6	Eudragit L100
Пентаса	5-АСК	Двенадцатиперстная кишка и далее	Микрогранулы этилцеллюлозы

Таблица 2. Средняя 24-часовая экскреция с фекалиями и мочой 5-АСК и ацетилованных производных (Ац-5-АСК) на фоне приема различных препаратов [41]

Экскреция	Олсалазин	Азакол	Пентаса	Салофальк
С фекалиями:				
5-АСК	4,2±0,6	3,7±0,5	1,7±0,3	2,8±0,6
Ац-5-АСК	1,9±0,3	2,0±0,3	3,3±0,4	2,9±0,4
С мочой:				
5-АСК	0,3±0,1	0,8±0,2*	0,8±0,3*	1,7±0,5*
Ац-5-АСК	2,2±0,4	3,2±0,7*	4,0±1,0*	5,4±1,2*

\* различия достоверны с p<0,05.

это были диазосоединения, в которых 2 молекулы 5-АСК соединялись друг с другом или с «инертным» носителем.

Препарат, доставляющий в толстую кишку удвоенную молярную концентрацию 5-АСК, с теоретических позиций представлялся идеальным. Он получил название «*олсалазин*» (*дипентум*). После разрушения диазосвязи бактериальными редуктазами большинство 5-АСК и ацетил-5-АСК обнаруживалось в фекалиях, незначительный уровень определялся в крови и моче [26].

Олсалазин демонстрировал более низкую частоту обострений ЯК, чем плацебо [70], а эффективность его была сопоставима с таковой сульфасалазина [35, 40]. Против ожиданий частота побочных явлений при приеме олсалазина была высокой.

Другое, более позднее диазосоединение – *балсалазид* (*колазид*). В нем 5-АСК уже связана с инертным носителем – 4-аминобензоилаланином. Он аналогичен олсалазину по своим фармакологическим свойствам и обеспечива-

ет сходные результаты при терапии сульфасалазином [50].

Помимо этого имеются еще 2 менее известных конъюгированных диазосоединения – *ипсалазид*, в котором 5-АСК связана с 4-аминобензоилглицином, и *поли-5-АСК* – с неадсорбируемым полимером [58].

В качестве альтернативного подхода предложена «высвобождающая» система, основанная на pH- и времязависимых механизмах. Первоначально был создан *азакол*, содержащий 5-АСК в полупроницаемой мембране (*eudragit S*), высвобождающей ее при кишечном pH>7, характерном для толстой кишки [21].

Показано, что препарат распределяется и в дистальной части подвздошной кишки с переменным уровнем системного всасывания.

Аналогичным препаратом является *клаверсал* (*салофальк*), покрытый *eudragit L*, высвобождающим 5-АСК при pH выше 6 в подвздошной и толстой кишке. *Пентаса* же представляет собой сме-

шанную систему высвобождения, pH- и времязависимую. Препарат создавался специально для лечения тонкокишечной локализации БК, поскольку высвобождался на всем протяжении тонкой кишки, но оказался эффективным и при ЯК (табл. 1) [56].

Препараты 5-АСК высвобождают разное количество действующей субстанции в тонкой и толстой кишке. В связи с этим эффективность терапии ЯК будет отличаться. Олсалазин по этим характеристикам превосходит все остальные препараты (табл. 2).

Однако биопригодность зависит от скорости продвижения кишечного содержимого. При ускоренном транзите в толстой кишке повышенная концентрация 5-АСК в слизистой оболочке обнаруживается для азакола и пентасы, низкая концентрация – для сульфасалазина и олсалазина [20]. При использовании pH-зависимой системы высвобождение, конечно, будет определяться временем контакта, уровнем pH и толщиной покрытия препарата.

Таблица 3. Значения рН в желудочно-кишечном тракте [58]

Отдел желудочно-кишечного тракта	рН
Ротовая полость	Около 7
Пищевод	Около 7
Желудок	1,0–3,0
Кишка:	
двенадцатиперстная	5,5–6,5
тощая	6,0–7,4
подвздошная	6,0–8,0
ободочная	7,0–7,5
прямая	Около 7

Таблица 4. Механизмы действия 5-АСК

Эффект
Ингибитор лейкотриенов, простагландинов и тромбоцитарноактивирующего фактора, являющихся хемотаксическими агентами, привлекающими нейтрофилы в зону воспаления [57]
Изменяет продукцию В-клетками иммуноглобулинов, модулируя иммунный ответ, изменяет продукцию и связывание интерлейкина 1, фактора некроза опухоли $\alpha$ , интерферона [30]
Блокирует хемотаксическую активность бактериальных пептидов, утилизирует свободные радикалы кислорода
Снижает повышенную клеточную проницаемость
Ингибирует экспрессию антигенов и продукцию антител В-клетками [44]

В норме рН возрастает от проксимальной к дистальной части тонкой кишки (от 6,6 до 7,4), затем падает в слепой кишке до 6,4 [23]. Как полагают, при ЯК среднее значение тонкокишечного рН не отличается от нормального (табл. 3), но у ряда больных с тотальным поражением рН в правом отделе ободочной кишки заметно снижается [62].

Приблизительно у 24% больных ЯК рН в просвете тонкой кишки не достигает 7,0 в течение 30 мин. Поэтому становится невозможным растворение рН-зависимых таблеток, и они в неизменном виде появляются в фекалиях.

### Способ действия

Все препараты, несущие молекулу 5-АСК, обладают широким спектром действия и способны подавлять многие эффекторные механизмы, участвующие в воспалении. В определенной мере они повторяют эффекты сульфасалазина (табл. 4).

Эти препараты подавляют высвобождение провоспалительных и

иммунорегулирующих цитокинов *in vitro*. Подобные действия *in vivo* ограничивают тканевое повреждение, предотвращают дальнейшее развитие иммунного ответа и восстанавливают функцию эпителия.

### Побочные эффекты

В целом 80–90% больных с непереносимостью сульфасалазина могут с успехом использовать 5-АСК. Однако появляются и «новые» побочные явления. Так, у 7–15% больных олсалазин вызывает секреторную диарею [52]. Она является следствием воздействия повышенной концентрации 5-АСК на интестинальный транспорт жидкости и уменьшается при одновременном приеме с пищей [71].

Другая более серьезная проблема – поражение почек. Изменения варьируют от клинической картины гломерулонефрита до более выраженного хронического интерстициального нефрита. Он чаще развивается на фоне приема азакола и салофалька, чем олса-

лазина или пентасы [75]. У части больных это проявление синдрома гиперчувствительности (кожная сыпь, гепатит, нефрит, эозинофилия, иммунные комплексы), у других – токсическое действие больших концентраций 5-АСК [31]. Редко возникают панкреатит и сердечно-сосудистые расстройства [37, 85].

Лечение 5-АСК во время беременности не ассоциировалось с пороками развития или иным неблагоприятным ее исходом. Тем не менее «новые» формы 5-АСК следует использовать в меньших дозах из-за ограниченной информации о применении препарата у беременных [79].

### Клинические испытания

Эффективность «новых» препаратов 5-АСК, применяемых в дозах, эквивалентных сульфасалазину, существенно не отличалась от него [81]. На начальном этапе в клинических испытаниях ограничивались дозой 1,6 г/сут, что соответствовало 4 г сульфасалазина.

Позднее в США дозу 5-АСК постепенно повышали до 4,8 г/сут с благоприятными результатами [30]. Ограничения касались лишь олсалазина, поскольку при дозе более 3 г/сут появлялась диарея. Точная доза 5-АСК у детей не установлена. Она колеблется от 30 до 50 мг/кг. Олсалазин назначают в дозе 30 мг/кг.

Оральные салицилаты признаются в качестве препаратов первой линии терапии легкого распространенного ЯК. Как указывалось ранее, для индукции ремиссии более важно дозирование препарата, а не его выбор. L.R. Sutherland и соавт. [81] провели метаанализ 8 испытаний, включавших 1000 больных, в которых сравнивали эффективность 5-АСК и плацебо в индукции ремиссии ЯК. Подтвержден дозозависимый эффект:

а) менее 2 г/сут, OR=1,5; 95%; CI=0,89–2,6;

б) от 2 до 2,9 г/сут, OR=1,9; 95%; CI=1,3–2,8;

в) более 3 г/сут, OR=2,7; 95%; CI=1,8–3,9.

Хотя известно, что до 80% больных с умеренной активностью ЯК могут реагировать на терапию 5-АСК в дозе 2,0–4,8 г/сут, предпочтение отдается кортикостероидам [39].

При поддержании ремиссии ЯК с дистальным поражением предпочтительны азосвязанные салицилаты. Так, при сравнении эффективности 1,2 г/сут азакола и 1 г/сут олсалазина у 100 больных отмечено, что в течение года обострения возникли у 46 и 24% соответственно ( $p=0,025$ ) [17]. Сделан вывод о том, что олсалазин лучше 5-АСК при дистальном и левостороннем ЯК. В свою очередь, при сравнении у 198 больных язвенным проктитом эффективности олсалазина в дозе 2, 1 и 0,5 г/сут в течение 12 мес лучшие результаты получены от максимальной дозы [86].

Оральная терапия целесообразна для поддержания ремиссии распространенного ЯК. Имеется немного различий между результатами лечения разными препаратами 5-АСК. Так, доза 0,8 г/сут месалазина была идентична 2 г сульфасалазина (обострения 38 и 39% соответственно), хотя побочных явлений возникало меньше (головная боль – 8 против 27%, абдоминальный дискомфорт – 12 против 32%) [66].

При последнем метаанализе, в котором сравнивалось действие сульфасалазина и «новых» аминосалицилатов, установлено небольшое преимущество сульфасалазина в поддержании ремиссии ЯК ( $OR=1,29$ ; 95%;  $CI=1,06-1,57$ ) [82]. Не сообщается о различиях между эффективностью 1 г/сут олсалазина и 2 г/сут сульфасалазина [57],

балсалазида и месалазина [28].

Одинаковые результаты давали низкие и высокие дозы пентасы и балсалазида. Дозозависимый эффект в поддержании ремиссии ЯК, по данным метаанализа, отсутствовал [81], хотя ряд исследователей полагает, что поддерживающая доза должна приравниваться к дозе индукции ремиссии [30]. По-видимому, в целях предотвращения обострения можно использовать как непрерывный, так и интермиттирующий прием 5-АСК.

Месалазин в дозе 2,4 г/сут в течение недели каждого месяца оказался столь же эффективным, как и непрерывный прием 1,6 г/сут (частота обострений – 29 и 34% соответственно), а применение 3 г сульфасалазина при первых симптомах вспышки давало такой же результат, как и при регулярном приеме 2 г/сут [22].

Роль 5-АСК при БК противоречива [69]. При метаанализе не обнаружено превосходства над плацебо (*pooled risk difference* = 4,7%; 95%;  $CI=9,6 \pm 2,8\%$ ) [11]. Большинство клиницистов исходит из данных контролируемого испытания пентасы при легкой и умеренной активности БК [77].

Из 310 больных терминальным илеитом были сформированы 4 группы, принимавшие пентасу по 1, 2 и 4 г и плацебо. Не было различий в частоте ремиссии у пациентов, принимавших плацебо, и у больных, лечившихся пентасой по 1 и 2 г/сут. Однако обострения наблюдались чаще у пациентов, принимавших плацебо, чем у больных, получавших 4 г/сут 5-АСК (43 против 18% соответственно).

В аналогичном повторном исследовании преимуществ пентасы не выявлено [76]. В небольшой выборке больных с толстокишечной локализацией БК сравнивали в течение 16 нед эффективность азакола (3,2 г/сут) и плацебо, ремиссия достигнута у 45 и 22% соответственно [87]. Не проводилось клинических испытаний, сравнивавших эффективность различных препаратов в индукции ремиссии БК.

Вероятно, препараты 5-АСК обладают определенной эффективностью, но она проявляется значительно медленнее, чем при лечении кортикостероидами. Кроме того, нужно использовать максимальные дозы с учетом локализации болезни и распределения препарата [49].

Месалазин малоэффективен в поддержании ремиссии БК, индуцированной глюкокортикоидами [55], но благоприятно действует у больных, перенесших операцию, в качестве противорецидивной терапии [9, 51]. При метаанализе у хирургических больных установлено (*pooled risk* = 10%; 95%;  $CI=16,9 \pm 3,2\%$ ), что при лечении 10 пациентов предотвращается обострение только у одного из них [16].

Представленные данные еще раз убеждают в высокой эффективности аминосалицилатов в профилактике и лечении воспалительных заболеваний кишечника. Знание фармакокинетики и фармакодинамики позволяет оптимизировать терапию благодаря адекватному выбору препарата, его дозы, лекарственной формы и предупреждению нежелательных побочных явлений.

### Список литературы:

1. Aparicio-Pages M.N., Verspaget H.W., Hafkenschied J.C.M. et al. Inhibition of cell mediated cytotoxicity by sulphasalazine: effect of *in vivo* treatment with 5-aminosalicylic acid and sulphasalazine on *in vitro* natural killer cell activity // *Gut*. – 1990. – Vol. 31. – P. 1030–1032.
2. Armstrong G., Montrose M.H. 5-aminosalicylate retention in the murine colonic mucosa varies among cell types // *Gastroenterology*. – 1998. – Vol. 114, N 4, pt 2. – G 3784.
3. Azad Khan A.K., Howes D.T., Piris J., Truelove S.C. Optimum dose of sulphasalazine for maintenance treatment in ulcerative colitis // *Gut*. – 1980. – Vol. 21. – P. 232–240.
4. Azad Khan A.K., Nurazzaman M., Truelove S.C. The effect of the acetylator phenotype on the metabolism of sulphasalazine in man // *J. Med. Genet.* – 1983. – Vol. 20. – P. 30–36.
5. Azad Khan A.K., Piris J., Truelove S.C. An experiment to determine the active therapeutic moiety of sulphasalazine // *Lancet*. – 1977. – N 2. – P. 892–895.
6. Azad Khan A.K., Truelove S.C. Placental and mammary transfer of sulphasalazine // *Brit. Med. J.* – 1979. – N 2. – P. 1553–1555.
7. Baron J.H., Connell A.M., Lennard-Jones J.E., Jones F.A. Sulphasalazine and salicylazosulphadimidine in ulcerative colitis // *Lancet*. – 1962. – N 1. – P. 1094–1096.



8. Birnie G.G., McLeod T., Watkinson G. Incidence of sulphasalazine-induced male infertility // *Gut*. – 1981. – Vol. 22. – P. 452–455.
9. Brignola C., Cottone M., Pera A. et al. Mesalamine in the prevention of endoscopic recurrence after intestinal resection for Crohn's disease // *Gastroenterology*. – 1994. – Vol. 108. – P. 345–349.
10. Bus P.J., Nagtegaal I.D., Verspaaget H.W. et al. Mesalazine-induced apoptosis of colorectal cancer: on the verge of a new chemopreventive era // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 1999. – Vol. 13. – P. 1397–1402.
11. Camma C., Giunta, Rossello M. et al. 5-aminosalicylic acid in the maintenance treatment of Crohn's disease: a meta-analysis adjusted for confounding variables // *Gastroenterology*. – 1997. – Vol. 118. – P. 264–273.
12. Campieri M., Lanfranchi G.A., Boschi S. et al. Topical administration of 5-aminosalicylic acid enemas in patients with ulcerative colitis. Studies on rectal absorption and excretion // *Gut*. – 1985. – Vol. 26. – P. 400–405.
13. Campieri M., Paoluzzi P., D'Albasio G. et al. Better quality of therapy with 5-ASA colonic foam in active ulcerative colitis: a multicenter comparative trial with 5-ASA enema // *Dig. Dis. Sci.* – 1993. – Vol. 38. – P. 1843–1850.
14. Casellas F., Vaquero E., Armendol J.R., Maladelada J.R. Practically of 5-aminosalicylic suppositories for long-term treatment of inactive distal ulcerative colitis // *Hepato-Gastroenterology*. – 1999. – Vol. 46, N 28. – P. 2343–2346.
15. Cohen R.D., Woseth D.M., Hanauer S.B. Mega-analysis 1: Treatment modalities in left-sided ulcerative colitis // *Gastroenterology*. – 1998. – Vol. 114, pt 2. – G 3907.
16. Cottone M., Camma C. Mesalamine and relapse prevention in Crohn's disease // *Gastroenterology*. – 2000. – Vol. 119. – P. 597–601.
17. Courtney M., Nunes D., Bergin C. et al. Randomized comparison of olsalazine and mesalazine in prevention of relapses in ulcerative colitis // *Lancet*. – 1992. – Vol. 339. – P. 1279–1281.
18. D'Albasio G., Pacini F., Camarri E. et al. Combined therapy with 5-aminosalicylic acid tablets and enemas for maintaining remission in ulcerative proctitis: a randomized double-blind study // *Amer. J. Gastroenterol.* – 1997. – Vol. 92. – P. 1143–1147.
19. Das K.M., Eastwood M.A., McManus J.P., Sircus W. Adverse reactions during salicylazosulfapyridine therapy and the relation with drug metabolism and acetylator phenotype // *New Engl. J. Med.* – 1973. – Vol. 289. – P. 491–495.
20. De Vos M., Verdievel H., Schoonjns R. et al. Concentration of 5-ASA and Ac-5ASA in human ileocolonic biopsy homogenates after oral 5-ASA preparations // *Gut*. – 1992. – Vol. 33. – P. 1338–1342.
21. Dew M.J., Hughes P.J., Lee M.G. et al. An oral preparation to release drugs in the human colon // *Brit. J. Clin. Pharmacol.* – 1982. – Vol. 14. – P. 405–408.
22. Dickinson R.J., King A., Wight D.G.D. et al. Is continuous sulphasalazine necessary in the management of patients with ulcerative colitis? Results of preliminary study // *Dis. Colon. Rectum*. – 1985. – Vol. 28. – P. 929–930.
23. Evans D.F., Pye G., Bramley R. et al. Measurement of gastrointestinal pH profiles in normal ambulant human subjects // *Gut*. – 1988. – Vol. 29. – P. 1035–1041.
24. Fiedmann L.S., Ritcher J.M., Kirchan S.E. et al. 5-aminosalicylic acid enemas in refractory distal ulcerative colitis: a randomized, controlled trial // *Amer. J. Gastroenterol.* – 1986. – Vol. 6. – P. 412–418.
25. Frieri G., Pimpo M.T., Palumbo G.C. et al. Pectal and colonic mesalazine concentration in ulcerative colitis: oral vs. oral plus topical treatment // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 1999. – Vol. 13, N 11. – P. 1413–1417.
26. Gionchetti P., Campieri M., Venturi A. et al. Sistemic availability of 5-aminosalicylic acid: comparison of delayed release and an azo-bond preparation // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 1996. – Vol. 10. – P. 601–605.
27. Gionchetti P., Rizzello F., Venturi A. et al. Comparison of oral with rectal mesalazine in the treatment of ulcerative proctitis // *Dis. Colon. Rectum*. – 1998. – Vol. 41, N 1. – P. 93–97.
28. Green J.R., Lobo A.J., Holdsworth C.D. et al. Balsalazide is more effective and better tolerated than mesalamine in the treatment of acute ulcerative colitis // *Gastroenterology*. – 1998. – Vol. 114. – P. 15–22.
29. Hanauer S.B. Dose-ranging study of mesalamine (pentasa) enemas in the treatment of acute ulcerative proctosigmoiditis: Results of a multicentered placebo-controlled trial // *Inflam. Bowel Dis.* – 1998. – Vol. 4. – P. 79–83.
30. Hanauer S.B., Meyers S., Sacchar D.B. The pharmacology of antiinflammatory drugs in inflammatory bowel disease // *J.B. Kirsner, R.G. Shorter, ed. Inflammatory bowel disease*. – 4 th edn. – Baltimore: Williams & Wilkins, 1995. – P. 643–663.
31. Hayllar J., Bjarnason I. Sulphasalazine in ulcerative colitis: In memoriam? // *Gut*. – 1991. – Vol. 32. – P. 462–463.
32. Holdsworth C.D. Sulphasalazine desensitization // *Brit. Med. J.* – 1981. – Vol. 282. – P. 110.
33. Hoult J.R.S., Moore P.K. Sulphasalazine, a potent inhibitor of prostaglandin 15-hydroxygehydrogenase: Possible basis for therapeutic action in ulcerative colitis // *Brit. J. Pharmacol.* – 1978. – Vol. 64. – P. 6–8.
34. Hussain F., Aijan R., Grundman M. et al. Mucosal aminosalicylate levels correlate with clinical activity in patients with ulcerative colitis // *Gastroenterology*. – 1997. – Vol. 112, N 4, suppl. – A 1001.
35. Ireland A., Masan C.H., Jewell G.P. Controlled trial comparing olsalazine and sulphasalazine for the maintenance treatment of ulcerative colitis // *Gut*. – 1988. – Vol. 29. – P. 835–837.
36. Kellock T.D., White B. Prognosis in ulcerative colitis // *Gastroenterology*. – 1957. – Vol. 88. – P. 13–21.
37. Kirstensen K.S., Hoegholm A., Bohr L., Friis S. Fatal myocarditis associated with mesalazine // *Lancet*. – 1990. – Vol. 335. – P. 605.
38. Klotz U., Maier K.E. Pharmacology and pharmacokinetics of 5-aminosalicylic acid // *Dig. Dis. Sci.* – 1987. – Vol. 32. – P. S46–S50.
39. Kornbluth A., Sachar D.B. Ulcerative colitis practice guidelines in adults. American College of Gastroenterology, Practice Parameters Committee // *Amer. J. Gastroenterology*. – 1997. – Vol. 92. – P. 204–211.
40. Kravis W., Judmaier G., Kayassch L. et al. Double-blind dose-finding study of olsalazine versus sulphasalazine as maintenance therapy for ulcerative colitis // *Europ. J. Gastroenterol. Hepatol.* – 1995. – Vol. 7. – P. 391–396.
41. Laursen L.S., Stokholm M., Bukhave K. et al. Disposition of 5-aminosalicylic acid by olsalazine and three mesalazine preparations in patients with ulcerative colitis: comparison of intraluminal colonic concentrations, serum values, and urinary excretion // *Gut*. – 1990. – Vol. 31. – P. 1271–1276.
42. Logan E.C.M., Williamson L.M., Rylie D.R. Sulphasalazine associated pancytopenia may be caused by acute folate deficiency // *Gut*. – 1986. – Vol. 27. – P. 868–872.
43. Lucidarme D., Marteau P., Foncault M. et al. Efficacy and tolerance of mesalazine suppositories vs. hydrocortisone foam in proctitis // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 1997. – Vol. 11, N 2. – P. 335–340.
44. MacDermott R.P., Schloemann S.R., Bertovich M.J. et al. Inhibition of antibody secretion by 5-aminosalicylic acid // *Gastroenterology*. – 1989. – Vol. 96. – P. 442–448.
45. Malchow H., Eve K., Brandes J.W. et al. European Cooperative Crohn's Disease Study (ECCDS): results of treatment // *Gastroenterology*. – 1984. – Vol. 86. – P. 249–266.
46. Marshall J.K., Irvine E.J. Rectal aminosalicylate therapy for distal ulcerative colitis: a meta-analysis // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 1995. – Vol. 9. – P. 293–300.
47. Marshall J.K., Irvine E.J. Rectal corticosteroids vs. alternative treatment in ulcerative colitis: a meta-analysis // *Gut*. – 1997. – Vol. 40. – P. 775–781.
48. Marteau P., Crand J., Foucault M., Rambaud J.C. Use of mesalazine slow release suppositories 1 g three times per week to maintain of ulcerative proctitis: a randomized double blind placebo controlled multicentre study // *Gut*. – 1998. – Vol. 42, N 2. – P. 195–199.
49. Martin F., Sutherland L.R., Beck I.T. et al. Oral 5-ASA vs. prednisolone in short term treatment of Crohn's disease: a multicentre controlled trial // *Can. J. Gastroenterol.* – 1990. – Vol. 4. – P. 452–457.
50. McIntyre P., Rodrigues C.A., Lennard-Jones J.E. et al. Balsalazide in the maintenance treatment of patients with ulcerative colitis: a double blind comparison with sulphasalazine // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 1988. – Vol. 2. – P. 237–243.
51. McLeod R.S., Wolff B.G., Steinhart A.H. et al. Prophylactic mesalazine treatment decreases postoperative recurrence of Crohn's disease // *Gastroenterology*. – 1995. – Vol. 109. – P. 404–413.
52. Meyers S., Sachar D.B., Present D.H., Janowitz H.D. Olsalazine sodium in the treatment of ulcerative colitis among patients with intolerance of sulphasalazine. A prospective, randomized, placebo-controlled, double blind, dose ranging clinical trials // *Gastroenterology*. – 1987. – Vol. 93. – P. 1255–1262.
53. Miner P., Daly R., Nester T., and the Rowasa Study Group. The effect of vary in dose intervals of mesalamine enemas for the prevention of relapse in distal ulcerative colitis // *Gastroenterology*. – 1994. – Vol. 106. – A 736.
54. Misiewicz J.J., Lennard-Jones J.E.,

- Connell A.M. et al. Controlled trial of sulphasalazine in maintenance therapy for ulcerative colitis // *Lancet*. – 1965. – N 1. – P. 185–188.
55. Modigliani R., Colombel J.F., Dupas J.-L. et al. Mesalamine in Crohn's disease with steroid-induced remission: effect on steroid withdrawal and remission maintenance // *Gastroenterology*. – 1996. – Vol. 110. – P. 688–693.
56. Mulder C.J.J., Tytgat G.N., Weterman I.T. et al. Double-blind comparison of slow-release 5-aminosalicylic acid and sulphasalazine in remission maintenance in ulcerative colitis // *Gastroenterology*. – 1988. – Vol. 95. – P. 1449–1453.
57. Nielsson A., Danielson A., Lofberg R. Olsalazine vs. sulphasalazine for relapse prevention in ulcerative colitis: a multicenter study // *Amer. J. Gastroenterol.* – 1995. – Vol. 90. – P. 381–387.
58. Osterwald H. Pharmaceutical development: Mesalazine // *Scand. J. Gastroenterol.* – 1990. – Vol. 25, suppl. 172. – P. 43–46.
59. Peppercorn M.A., Goldman P. Distribution studies of salicylazosulfapyridine and its metabolites // *Gastroenterology*. – 1973. – Vol. 64. – P. 240–245.
60. Pounder R.E., Craven E.R., Henthorn J.S., Bannatyne J.M. Red cell abnormalities associated with sulphasalazine maintenance therapy for ulcerative colitis // *Gut*. – 1975. – Vol. 16. – P. 181–185.
61. Rachmilewitz D., Stampler J.S., Bachwich D. et al. Enhanced colonic nitric oxide generation and nitric oxide synthase activity in ulcerative colitis and Crohn's disease // *Gut*. – 1995. – Vol. 36. – P. 718–723.
62. Raimundo A.H., Evans D.F., Rogers J. et al. Intestinal pH in ulcerative colitis: acute (untreated) and in remission on 5-aminosalicylic acid (5-ASA) // *Gut*. – 1992. – Vol. 33, N 1. – S 63.
63. Rao S.S.C., Read N.W., Brown C. et al. Studies on the mechanism of bowel disturbance in ulcerative colitis // *Gastroenterology*. – 1987. – Vol. 93. – P. 934–940.
64. Rhodes J.M., Bartholomew T.C., Jewell D.P. Inhibition of leucocyte motility by drugs used in ulcerative colitis // *Gut*. – 1981. – Vol. 22. – P. 642–647.
65. Rice-Oxley J.M., Truelove S.C. Ulcerative colitis: course and prognosis // *Lancet*. – 1950. – N 1. – P. 663–666.
66. Riley S.A., Mani V., Goodman M.J. et al. Comparison of delayed release 5-aminosalicylic acid (mesalazine) and sulphasalazine as maintenance treatment of patients with ulcerative colitis // *Gastroenterology*. – 1988. – Vol. 94. – P. 1383–1389.
67. Roediger W., Schapel G., Lawson M. et al. Effect of 5-aminosalicylic acid (5-ASA) and other salicylates on short-chain fat metabolism in the colonic mucosa // *Biochem. Pharmacol.* – 1986. – Vol. 35. – P. 221–225.
68. Safdi M., DeMicco M., Sninsky C. et al. A double blind comparison of oral vs. rectal mesalamine vs. combination therapy in the treatment of distal ulcerative colitis // *Amer. J. Gastroenterol.* – 1997. – Vol. 92. – P. 1867–1871.
69. Saloman P., Kornbluth A., Aisenberg J., Janowitz H.D. How effective are current drugs for Crohn's disease? A meta-analysis // *J. Clin. Gastroenterol.* – 1992. – Vol. 14. – P. 211–215.
70. Sandberg-Gertzen H., Jarnerot G., Bukhave K. et al. Effect of azodisal sodium on ileostomy output of fluid and PGE2 and PGL2 alpha in subjects with a permanent ileostomy // *Gut*. – 1986. – Vol. 27. – P. 1306–1311.
71. Sandberg-Gertzen H., Jarnerot G., Draaz W. Azodisal sodium in the treatment of ulcerative colitis: a study of tolerance and relapse-prevention properties // *Gastroenterology*. – 1986. – Vol. 90. – P. 1024–1030.
72. Sandberg-Gertzen H., Kjellander J., Sandberg-Gilla B., Jarnerot G. *In vitro* effects of sulphasalazine, azodisal sodium, and their metabolites on *Clostridium difficile* and some other faecal bacteria // *Scand. J. Gastroenterol.* – 1985. – Vol. 20. – P. 612–617.
73. Schmassmann A., Fehr H.F., Locher J., Klotz U. Pharmacokinetics and toxicity of high-dose topical colonic 5-aminosalicylic acid therapy in patients with active total ulcerative colitis // *Europ. J. Gastroenterol. Hepatol.* – 1993. – Vol. 5, N 11. – P. 927–934.
74. Shanahan F., Niederlehner A., Carramanzana N., Anton P. Sulphasalazine inhibits the binding of TNF alpha to its receptor // *Immunopharmacology*. – 1990. – Vol. 20. – P. 217–224.
75. Sharma V.K. Safety profile of new 5-ASA-based compounds // C.N. Williams, ed. *Trends in Inflammatory Bowel Disease*. – Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 1991. – P. 305–309.
76. Singleton J.W. Second trial of mesalamine therapy in the treatment of active Crohn's disease // *Gastroenterology*. – 1994. – Vol. 107. – P. 632–633.
77. Singleton J.W., Hanauer S.B., Gitnick G.L. et al. Mesalamine capsules for the treatment of active Crohn's disease: results of a 16 week trial. Pentasa Crohn's Disease Study Group // *Gastroenterology*. – 1993. – Vol. 104. – P. 1293–1301.
78. Stenson W.F., Lobos E. Sulphasalazine inhibits the synthesis of chemotactic lipids by neutrophils // *J. Clin. Invest.* – 1982. – Vol. 69. – P. 494–497.
79. Subhani J.M., Hamilton M.I. Review article: The management of inflammatory bowel disease during pregnancy // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 1998. – Vol. 12. – P. 1039–1053.
80. Summers R.W., Switz D.M., Sessions Jr.J.T. et al. National Cooperative Crohn's Disease Study: results of drug treatment // *Gastroenterology*. – 1979. – Vol. 77. – P. 847–869.
81. Sutherland L.R., May G.R., Shaffer E.A. Sulphasalazine revisited: a meta-analysis of 5-aminosalicylic acid in the treatment of ulcerative colitis // *Ann. Intern. Med.* – 1993. – Vol. 118. – P. 540–549.
82. Sutherland L.R., Roth D., Beck P. et al. Alternative to sulphasalazine: a meta-analysis of 5-ASA in the treatment of ulcerative colitis // *Inflam. Bowel Dis.* – 1997. – Vol. 3. – P. 665–678.
83. Svartz N. Salazopyrin, a new sulphanimide preparation: A. Therapeutic results in rheumatic polyarthrititis. B. Therapeutic results in ulcerative colitis. C. Toxic manifestations in treatment with sulphanimide preparation // *Acta Med. Scand.* – 1942. – Vol. 110. – P. 557–590.
84. Swinson C.M., Perry J., Lumb M., Levi A.J. Role of sulphasalazine in the aetiology of folate deficiency in ulcerative colitis // *Gut*. – 1981. – Vol. 22. – P. 456–461.
85. Tran K., Froguel E., Jian R. et al. Acute pancreatitis induced by mesalazine // *J. Clin. Gastroenterol.* – 1991. – Vol. 13. – P. 715–716.
86. Travis S.P.L., Tysk C., de Silva H.J. et al. Optimum dose of olsalazine for maintaining remission in ulcerative colitis // *Gut*. – 1994. – Vol. 35. – P. 1282–1286.
87. Tremaine W.J., Schroeder K.W., Harrison J.M. et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of oral mesalamine (5-ASA preparation, Asacol) in the treatment of symptomatic Crohn's colitis and ileocolitis // *J. Clin. Gastroenterol.* – 1994. – Vol. 19. – P. 278–282.
88. Truelove S.C., Watkinson G., Draper G. Comparison of corticosteroid and sulphasalazine therapy in ulcerative colitis // *Brit. Med. J.* – 1962. – Vol. 2. – P. 1708–1711.
89. Van Hees P.A.M., van Lier H.J., van Elteren Ph. et al. Effect of sulphasalazine in patients with active Crohn's disease: a controlled double-blind study // *Gut*. – 1981. – Vol. 22. – P. 404–409.
90. Wandall J.H. Effect of sulphasalazine and its metabolites on neutrophil chemotaxis, superoxide production, degranulation and translocation of cytochrome b.245 // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 1991. – Vol. 5. – P. 609–619.

УДК 616.381-005.4-036.12

# Хронический абдоминальный ишемический синдром и сочетанные с ним заболевания: особенности клиники, диагностики и лечения

А.В. Калинин, Д.К. Степура, Н.В. Корнеев, Г.М. Токмулина, Н.Н. Грабко

(Главный военный клинический госпиталь им. Н.Н. Бурденко, Государственный институт усовершенствования врачей Министерства обороны РФ, Москва)

**О**д абдоминальным ишемическим синдромом (АИС) понимают хроническую недостаточность кровоснабжения в бассейнах непарных висцеральных ветвей брюшной аорты (чревной, верхней или нижней брыжеечных артерий).

Абдоминальная ишемия возникает в связи с приобретенными болезнями или врожденными дефектами сосудов. Она также может обуславливаться и экстравазальным сдавлением артерий. Основное значение среди заболеваний, сопровождающихся АИС, в клинической практике имеют атеросклероз и неспецифический аортоартериит.

Причиной экстравазального сдавления висцеральных артерий чаще всего оказывается опухоль, но могут быть спаечный процесс, сдавление чревного ствола серповидной связкой или медиальной ножкой диафрагмы [2–4]. В то же время сама абдоминальная ишемия способна вызвать или утяжелить течение других болезней органов пищеварения, таких, как гастродуоденальные язвы, хронический панкреатит и хронический гепатит.

Хроническую абдоминальную ишемию нельзя отнести к редким болезням. Однако в связи с недостаточной осведомленностью врачей об этом заболевании оно поздно или вообще не диагностируется. Кроме того, вторичные и сопутствующие болезни органов пищеварения, которые возникают на фоне сниженного кровотока, часто принимают за основные. Эти больные нередко подвергаются длительному обследованию, неадекватному консервативному лечению или неэффективным и ненужным хирургическим вмешательствам на органах брюшной полости.

По данным вскрытий трупов взрослых людей, поражение висцеральных артерий обнаруживается у 40–50% больных. При ангиографическом исследовании признаки нарушения проходимости последних выявляются в 4–50% случаев; поражение чревного ствола наблюдается в 20–60%, верхней брыжеечной артерии – в 18–35%, нижней брыжеечной – в 4–27% [1, 2, 4, 6, 8, 11]. Такой большой разброс частоты связан с особенностями подбора больных для ангиографии.

Заподозрить АИС можно на основании приступообразных болей в животе, систолического шума в эпигастральной области, дисфункции кишечника, а в стадии декомпенсации – прогрессирующего похудения. Подтвердить диагноз можно только результатами ангиографического исследования. Однако в связи с широким внедрением в практику таких малоинвазивных методов, как *ультразвуковое исследование (УЗИ)*, рентгенологическая и ядерно-магнитная резонансная томография органов брюшной полости, все реже стали проводиться рентгеноконтрастные исследования брюшной аорты и ее висцеральных сосудов, и АИС стал диагностироваться крайне редко.

Так, в *Главном военном клиническом госпитале (ГВКГ) им. Н.Н. Бурденко* с 1970 по 1980 г. проведено 172 ангиографических исследования брюшной аорты и ее висцеральных ветвей у больных с подозрением на АИС, в 56 (32,6%) случаях выявлены признаки нарушения проходимости последних с клиникой хронического АИС. В 1990–2000 гг. проведено только 46 ангиографий и выявлено

## Распределение больных по локализации и этиологии поражений висцеральных артерий

Локализация	Этиология, абс. число					Итого	
	Атеросклероз	Аортоартериит	Экстравазальная компрессия				
			Опухоль	Панкреатит	Др. причины	Абс. число	% ( $\sigma \pm m$ )
Артерия:							
чревная	21	4	13	5	10	53	79,1±5,0
верхняя брыжеечная	9	1	–	1	–	11	16,4±4,5
нижняя брыжеечная	3	–	–	–	–	3	4,5±2,7
Всего ...	33	5	13	6	10	67	100,0

11 (23,9%) случаев нарушения проходимости висцеральных ветвей (10 – чревного ствола, 1 – верхней брыжеечной артерии).

Целью нашего исследования явилось привлечение внимания врачей к заболеваниям, связанным с хронической недостаточностью абдоминального кровообращения.

Углубленному изучению подверглись 67 больных (59 мужчин и 8 женщин) в возрасте 33–84 года (средний возраст – 71,5 года) с АИС, подтвержденном ангиографически. Во всех случаях развития АИС степень сужения висцеральных артерий превышала 60% (см. таблицу).

Как видно из данных таблицы, в большинстве случаев в патологический процесс вовлекалась чревная артерия, реже – верхняя брыжеечная и лишь в единичных случаях – нижняя брыжеечная. Экстравазальному сдавлению чаще подвергался чревный ствол.

Для нарушений проходимости *чревного ствола* наиболее характерным симптомом считается выраженная приступообразная боль, возникающая преимущественно после приема пищи. Подобную клиническую картину мы наблюдали у 42 (79,2±5,6%) больных этой группы. У 9 (17,0±5,2%) пациентов отмечались почти постоянные боли, усилившиеся при физической нагрузке и в ночное время. У 2 (3,8±2,6%) больных при отсутствии опухолевого заболевания боли по интенсивности достигали характера «морфийных». Приводим наблюдение.

Больной П., 33 лет, заболел за год до поступления в стационар, когда после поднятия тяжести остро возникли и далее упорно дер-

жались интенсивные боли в подложечной области и вокруг пупка, усилившиеся при физической нагрузке и в ночное время, вынуждавшие применять анальгетики в больших дозах. Дважды без успеха лечился стационарно. При обследовании грубой патологии органов пищеварения не выявлено.

В ГВКГ им. Н.Н. Бурденко впервые при аускультации был обнаружен систолический шум в эпигастрии. Данные ангиографии: чревный ствол у его устья локально сужен (более чем на 80%) с постстенотическим расширением (рис. 1).

На операции установлено, что устье чревной артерии сдавливается по всей окружности рубцовыми тяжами. До выделения артерии над ней определялся систолический шум, который исчез после устранения сдавления. Пульсация артерии восстановилась.

Больной наблюдается 6 лет. Самочувствие оставалось хорошим, жалоб не предъявлял. При контрольном ангиографическом исследовании через 2 года после операции проходимость чревного ствола сохранялась.

В представленном наблюдении причиной экстравазального стеноза устья чревной артерии явилось сдавление сосуда рубцовой тканью. Благодаря освобождению сосуда от соединительной ткани кровотоки восстановились и стойко купировались симптомы абдоминальной ишемии.

Для поражения *верхней брыжеечной артерии* наряду с упорными болями в мезогастрии характерны симптомы поражения кишечника с преобладанием клиники энтерита (поносы, урчание в животе, метео-

ризм, похудание), что отмечено у 9 больных.

Для поражения *нижней брыжеечной артерии* типичны боли в левой подвздошной области и упорные запоры. Эти симптомы наблюдались у всех (3) больных с выявленным нарушением проходимости нижней брыжеечной артерии.

Обратила на себя внимание частота сочетаний АИС с заболеваниями органов пищеварения – гастродуоденальными язвами, хроническим гепатитом и панкреатитом.

В наших наблюдениях язвенная болезнь сочеталась с АИС у 20 (29,9±5,6%) больных. Течение язвенной болезни отличалось рядом особенностей. Преобладали язвенные поражения желудка (11 больных), язвы нередко были гигантскими (диаметром более 3 см), длительно не рубцевались. Упорство болевого синдрома заставляло предполагать опухоль, прежде всего рак поджелудочной железы. При этом у 14 больных найдено преимущественное сужение устья чревной артерии, у 4 – верхней брыжеечной артерии.

В качестве иллюстрации приводим следующее наблюдение (из-за тяжести состояния ангиография не проводилась, стеноз чревного ствола подтвержден на вскрытии).

Больной С., 86 лет, с 1958 г. страдал ишемической болезнью сердца. В 1971 г. перенес инфаркт миокарда переднебоковой стенки левого желудочка. С 1977 г. – признаки преимущественно левожелудочковой сердечной недостаточности. С марта 1982 г. стали нарастать одышка, слабость, появилась жидкость в левой плевральной полости. Госпитализирован 18 июля



Рис. 1. Ангиограмма больного П.: чревный ствол у его устья сужен (более чем на 80%) с постстенотическим расширением

1983 г. Проводилось лечение сердечными гликозидами, мочегонными средствами; 27 июля наблюдались рвота «кофейной» гущей, мелена, снижение уровня гемоглобина до 45,6 г/л. При рентгенологическом исследовании выявлен крупный дефект наполнения в теле желудка, подозрительный на распадающуюся опухоль (рис. 2).

После переливания эритроцитарной массы кровотечение остановлено. В последующем состояние больного оставалось тяжелым, присоединилась двусторонняя абсцедирующая пневмония; 15 августа больной умер.

На секции подтверждены постинфарктные изменения сердечной мышцы, атеросклероз брюшной аорты со стенозированием устья чревного ствола более чем на 80%. В антральном отделе желудка на нижней и задней стенках обнаружена гигантская язва размером 7 × 5 см с уплотненными ровными краями. Дном язвы являлась поджелудочная железа, в дне – тромбированные сосуды.

Гистологическое заключение: хроническая язва желудка с фиброзированными краями, артерии желудка в области язвы с утолщенными склерозированными стенками.

Данное наблюдение является характерным для так называемых «старческих» язв. Оно показывает трудности разграничения подобных язв и злокачественных изъязвлений, а также значение сосудистого фактора в их формировании.

Болезни печени в сочетании с поражением чревной артерии обнаружены у 8 больных. У 5 из них диагностирован хронический гепатит, у 3 – цирроз печени. Окклюзия чревной артерии в этих случаях могла утяжелять течение болезни печени, что проявлялось упорством болей в правом подреберье и признаками длительно продолжавшегося активного процесса (по данным результатов функциональных исследований печени).

Более сложные взаимоотношения возникают при сочетании поражения чревной артерии с болезнями поджелудочной железы. С одной стороны, нарушения кровоснабжения способны вызвать заболевание органа, с другой – вследствие анатомической близости поджелудочной железы и чревной артерии последняя может быть вторично вовлечена в воспалительный процесс, например, при остром панкреатите. Приводим наблюдение.

У больного Д., 38 лет, после погрешности в питании с приемом большой дозы алкоголя возникли повторная рвота и боли опоясывающего характера. Диагностирован острый панкреатит. Рвота и острые боли в верхних отделах живота стихли в течение первой недели лечения, но появились почти постоянные ноющие боли в подложечной области, усиливавшиеся на высоте пищеварения. Резко снизился аппетит. За год больной похудел на 45 (!) кг.

Поступил в госпиталь с подозрением на злокачественное новообразование поджелудочной железы. Питание пониженное: рост – 189 см, масса тела – 60 кг. В эпигастральной области прослушивался короткий систолический шум. При рентгенологическом исследовании выявлена экзогастральная деформация задней стенки желудка, а при ангиографии – резкое сужение устья чревной артерии.

В результате длительного стационарного лечения состояние несколько улучшилось. Наблюдается 4 года. Существенного прогрессирования болезни не наступило, что

позволило исключить опухоль поджелудочной железы.

Тяжелое течение болезни в данном случае нельзя объяснить только переходом острого панкреатита в хронический. Значительную роль в патогенезе страдания, по-видимому, играет нарушение абдоминального кровообращения в системе чревной артерии.

Различные болезни органов пищеварения, связанные с хронической абдоминальной ишемией, затрудняют диагностику.

При подозрении на возможность АИС диагностика должна включать:

- оценку клинической картины (особенность болевого синдрома, систолический шум в эпигастральной области, дисфункция кишечника, прогрессирующее похудание);
- углубленное лабораторно-инструментальное обследование органов пищеварения для выявления сочетанных болезней;
- исследование брюшной аорты и ее ветвей и оценку гемодинамических показателей висцерального кровотока – УЗИ, компьютерную томографию (КТ), ультразвуковое доплеровское исследование, ангиографию.

При УЗИ и КТ выявляется обызвествление брюшной аорты и ее ветвей, что важно при атеросклерозе.

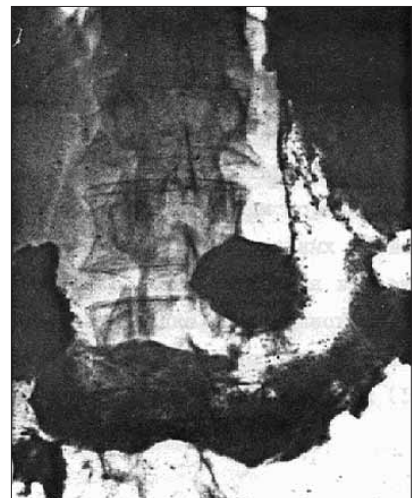


Рис. 2. Рентгенограмма больного С.: большой дефект наполнения тела желудка, принятый за распадающуюся опухоль



Рис. 3. Ультразвуковое исследование: атеросклероз брюшной аорты и чревного ствола

ротическом процессе (рис. 3).

Ультразвуковое доплеровское исследование висцерального кровотока позволяет установить качественные и количественные изменения показателей гемодинамики (рис. 4).

Подтвердить диагноз можно только результатами ангиографического исследования. Клиническое значение имеет сужение висцеральных сосудов более чем на 50%.

Иногда возникают трудности в определении этиологии поражения висцеральных артерий. Считается, что атеросклеротическое пораже-

ние наблюдается у лиц старше 50 лет, а неспецифический аортоартериит – болезнь молодых людей. Экстравазальная компрессия может наблюдаться одинаково часто в любом возрасте. Атеросклероз и неспецифический аортоартериит чаще вовлекают в процесс несколько сосудов.

Нередко при трактовании ангиографической картины трудно решить, являются ли обнаруженные изменения следствием поражения сосудистой стенки или вызваны сдавлением извне. Приводим наблюдение.

Больной А., 56 лет, поступил в госпиталь на обследование по поводу упорных болей опоясывающего характера, возникавших вне связи с едой, чаще в ночное время. Болен 10 мес. Похудел за время болезни на 11 кг. При повторном обследовании грубой патологии органов пищеварения не выявлено.

Для уточнения диагноза и исключения сосудистого заболевания произведена артериография. Обнаружено, что брюшная аорта извита, контуры ее нервные, чревный ствол от устья на всем протяжении неравномерно сужен

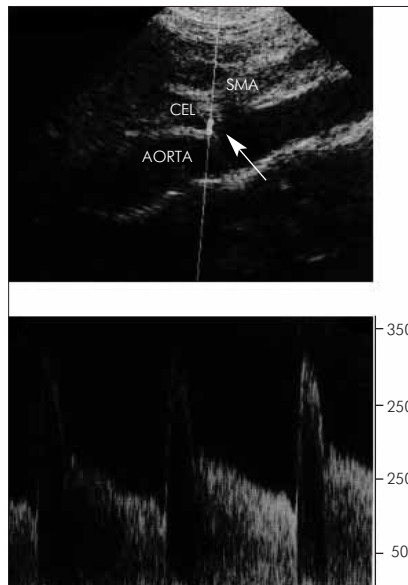


Рис. 4. Компрессия чревного ствола ножками диафрагмы. Стеноз его устья на 90%. В чревном стволе регистрируются высокая скорость кровотока и локальный прирост его линейной скорости до 610 см/с

на 80–90%. Селезеночная артерия окклюзирована и заполняется ретроградно через анастомозы из левой желудочной артерии. Общая печеночная артерия на протяжении 2 см от начала сужена на

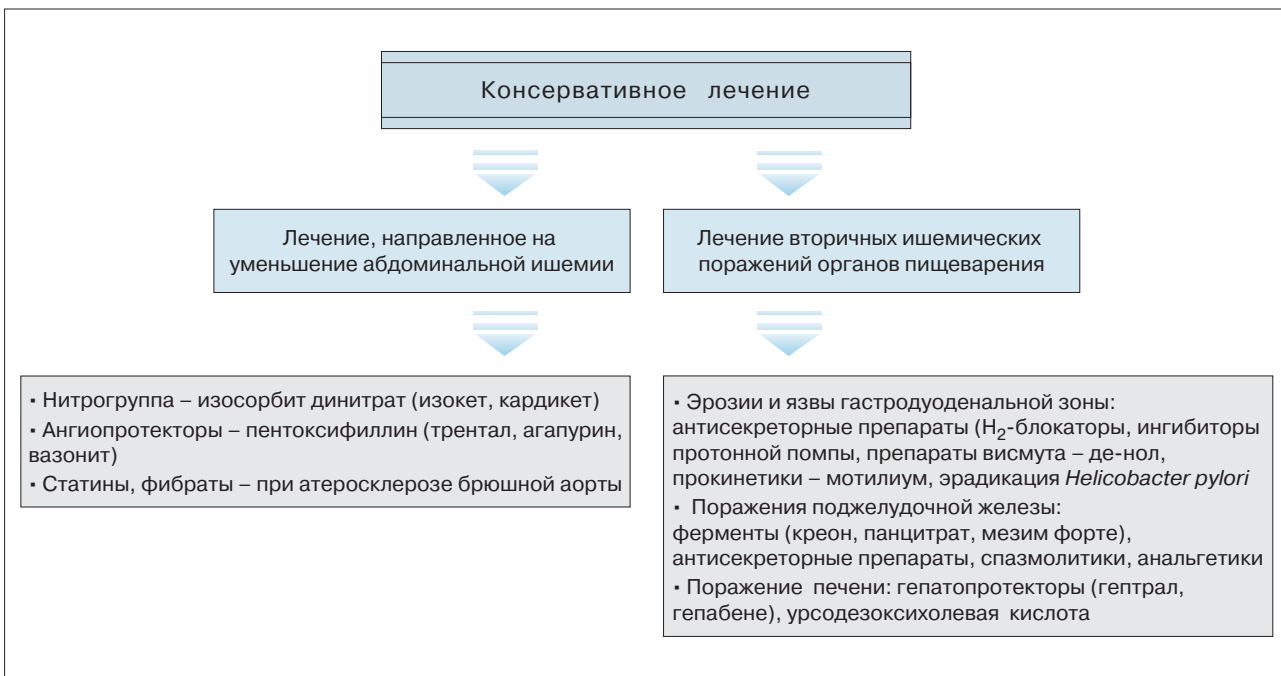


Рис. 5. Алгоритм консервативного лечения абдоминального ишемического синдрома и вторичных ишемических поражений органов пищеварения

70%, левая желудочная артерия также сужена в начальном отделе на 60%. Отмечались также гиперваскуляризация и некоторая деформация сосудистого рисунка поджелудочной железы.

На основании полученных данных у больного диагностирован неспецифический аортоартериит с поражением основного чревного ствола и его ветвей.

Для оперативного лечения больной был переведен во Всесоюзный НИИ клинической и экспериментальной хирургии. На операции обнаружен рак поджелудочной железы. В данном случае к диагностической ошибке привела переоценка ангиографической картины процесса.

*Лечение АИС представляет значительные трудности.*

Мы придерживаемся следующего алгоритма консервативного лечения АИС и вторичных ишемических поражений органов пищеварения (рис. 5).

В настоящее время хорошо разработаны показания к хирургическому вмешательству и методы хирургического лечения пора-

жений брюшного отдела аорты и ее непарных висцеральных ветвей [1, 4–6, 10].

Обоснованием для своевременного оперативного вмешательства является то, что у 25–37% больных прогрессирует окклюзия и возникают острые нарушения мезентериального кровообращения. В 75–95% случаев они обуславливают летальный исход. Неоперированные больные с поражением абдоминальных сосудов и клиникой АИС погибают в течение 10–15 лет. После хирургического лечения у 60% больных выживаемость превышает 15 лет [1, 5, 6, 9, 10].

Наш опыт (оперированы 11 больных со стенозом чревного ствола и 3 – со стенозом верхней брыжеечной артерии) подтверждает мнение большинства авторов, что лучший результат достигается при декомпрессии чревного ствола при рубцовом его сдавлении. В 2 подобных случаях мы наблюдали полное выздоровление больных.

Менее успешны операции при атеросклеротическом поражении сосудов. Однако иногда только реконструктивная операция мо-

жет избавить больного от упорных болей, связанных как с АИС, так и с сочетанными заболеваниями.

Так, больной Ш., 62 лет, неоднократно лечился в гастроэнтерологических отделениях по поводу обострения язвенной болезни и панкреатита. Обострения протекали с выраженными и упорными болями; 9 лет назад выполнена резекция аневризмы брюшного отдела аорты с пластикой синтетическим протезом. В последующем боли в животе не беспокоили, язва не рецидивировала.

В заключение следует отметить, что знание клинической картины АИС, несмотря на трудности диагностики, позволяет заподозрить его на основании особенностей болевого синдрома, дисфункции кишечника и обнаружения систолического шума в эпигастрии. Это является основанием для рентгеноконтрастного исследования висцеральных сосудов. Окончательный диагноз устанавливается ангиографически.

Хирургическое лечение позволяет в определенных случаях получить стойкие хорошие результаты.

## Список литературы

1. Гавриленко А.В., Косенков В.Н. Диагностика и хирургическое лечение хронической абдоминальной ишемии. – М., 2000. – 169 с.
2. Гогин Е.Е., Калинин А.В., Парфенов А.И. и др. Некоторые вопросы клиники и лечения хронического абдоминального ишемического синдрома // Тер. арх. – 1980. – Т. 52, № 8. – С. 103–106.
3. Лазебник Л.Б., Звенигородская Л.А. Хроническая ишемическая болезнь органов пищеварения. – М.: Анахарсис, 2003. – 136 с.
4. Покровский А.В. Заболевания аорты

и ее ветвей. – М.: Медицина, 1979. – 132 с.

5. Покровский А.В., Казанчян П.О., Дюжиков А.А. Диагностика и лечение хронической ишемии органов пищеварения. – Ростов н/Д: Изд-во Рост. ун-та, 1982. – 224 с.
6. Поташов Л.В., Князев М.Д., Игнашов А.М. Ишемическая болезнь органов пищеварения. – Л.: Медицина, 1985. – 216 с.
7. Croft R.J., Menon G.P., Marston A. Does intestinal angina exist? A critical study of obstructed visceral arteries // Brit. J. Surg. – 1981. – Vol. 68. – P. 316–318.
8. Hansen H.J.B., Efsen F. Occlusive disease of the mesenteric arteries: A clinical and

radiological study // Dan. Med. Bull. – 1977. – Vol. 24. – P. 117–122.

9. Hollier L.H., Bernatz P.E., Pairolero P.C. et al. Surgical management of chronic intestinal ischemia: A reappraisal // Surgery. – 1981. – Vol. 90, N 6. – P. 405–408.
10. Moawad J., McKynsey J.F., Wyble C.W. et al. Current results of surgical therapy for chronic mesenteric ischemia // Arch. Surg. – 1997. – Vol. 132, N 6. – P. 613–618.
11. Plonka A.J., Tolloczko T., Lipski M. et al. Atherosclerotic narrowings of the mesenteric circulation // Vasc. Surg. – 1989. – Vol. 92. – P. 202–205.

УДК 616.37-002.772+616-002.771

# Антисекреторная терапия при остром и хроническом панкреатите

Л.И. Зинчук, И.Т. Ветлугаева, В.В. Бедин, Л.В. Сорокина,  
Л.И. Федосова, Л.Д. Калимулина, В.И. Касперская

(Кафедра госпитальной терапии и клинической фармакологии Кемеровской государственной медицинской академии)

Одним из принципов патогенетической терапии острого и хронического панкреатита является подавление секреции поджелудочной железы за счет блокады кислотообразующей функции желудка. Наиболее мощными ингибиторами соляной кислоты являются ингибиторы протонной помпы.

Цель настоящего исследования – изучение клинической эффективности лансопразола (ланзап фирмы «Dr. Reddy's Laboratories», Индия) при остром хроническом панкреатите и его обострении. Под наблюдением находилось 40 больных, из них 6 – острым и 34 – хроническим панкреатитом. Диагноз ставили на основании клинического обследования, результатов биохимического исследования и изменения ультразвуковой картины. Эффективность лечения оценивали также с помощью этих методов. Ланзап назначали всем больным по 30 мг 2 раза в сутки в составе комплексной терапии. В результате лечения все симптомы острого панкреатита купировались у 100% больных, обострения хронического панкреатита – у 94,1%.

**Ключевые слова:** панкреатита, ланзап, лечение.

**П**одавление секреции поджелудочной железы – один из основных принципов патогенетической терапии острого и хронического панкреатита [1]. Создание покоя для поджелудочной железы, особенно в раннем периоде заболевания, предупреждает дальнейшее развитие болезни. В стадии выраженных клинических проявлений функциональный покой наряду со спазмолитической терапией уменьшает воспалительный процесс в железе и быстрое ее восстановление. Антисекреторную терапию назначают в первую очередь для подавления кислотообразующей функции желудка, поскольку соляная кислота – основной стимулятор синтеза секретина, который регулирует секрецию бикарбонатов и воды эпителием протоков поджелудочной железы. Таким образом, угнетение

кислотопродуцирующей функции желудка приводит к снижению секреции поджелудочной железы за счет уменьшения ее объема и бикарбонатов [2, 3, 4]. Известно, что секретин наряду с холецистокинином провоцирует феномен «уклонения» ферментов в кровь. Блокада секретина уменьшает не только секрецию панкреатического сока, но и инкрецию ферментов в кровь [5].

Функциональный покой поджелудочной железе обеспечивают назначением ферментов, которые по принципу обратной связи уменьшают стимуляцию органа. Эффективность ферментной терапии значительно возрастает при назначении антисекреторных средств, так как в кислой среде ферменты быстро инактивируются, а при pH>5,0 начинают активно работать [1, 6].

Длительное время в качестве антисекреторных препаратов при-

менялись инъекционные формы блокаторов H<sub>2</sub>-гистаминовых рецепторов. Назначение ингибиторов протонной помпы (ИПП) сдерживалось отсутствием инъекционных форм препаратов или их высокой ценой. Вместе с тем ИПП в настоящее время являются наиболее мощными ингибиторами соляной кислоты [6, 7, 8], и применение этих препаратов при панкреатитах, возможно, позволило бы достичь эффекта за более короткий срок лечения. Получены данные об иммуномодулирующей активности ИПП, в частности лансопразола, которая заключается в подавлении цитотоксического действия и хемотаксиса естественных киллеров и полиморфно-ядерных лейкоцитов, что говорит о дополнительном протективном влиянии ИПП при панкреатитах [9]. В последние годы появились сообщения об успешном при-



Таблица 1. Характеристика болевого синдрома у больных острым и хроническим панкреатитом

Изучаемый показатель	Больные острым панкреатитом (абс. число, %)	Больные хроническим панкреатитом (абс. число, %)
Локализация:		
эпигастрий	1 (16,7)	4 (11,8)
эпигастрий и левое подреберье	–	11 (32,3)
эпигастрий и правое подреберье	–	12 (35,3)
весь живот	5 (83,3)	7 (20,6)
Время появления болей:		
натощак и ночью	2 (33,3)	4 (11,8)
сразу после еды	2 (33,3)	14 (41,1)
поздние	–	7 (20,6)
независимо от еды	2 (33,3)	9 (26,5)
Интенсивность:		
слабые	–	1 (2,9)
умеренные	3 (50,0)	16 (47,1)
сильные	3 (50,0)	17 (50,0)
Продолжительность:		
до 1 ч	–	10 (29,4)
1–4 ч	5 (83,3)	10 (29,4)
более 4 ч	1 (16,7)	14 (41,2)

менении таблетированных ИПП не только при хроническом, но и при остром панкреатите [2, 3].

Настоящее исследование посвящено изучению клинической эффективности лансопризола (ланзап фирмы «Dr. Reddy's Laboratories») у больных острым и хроническим панкреатитом в фазе обострения. Как установлено О.Н. Минушкиным и соавт., лансопризол в сравнении с омепризолом в большей степени стимулирует выработку гастрина, что свидетельствует о значительном кислотоблокирующем эффекте препарата. Кроме того, лансопризол снижает тонус сфинктера Одди; это имеет большое значение в устранении протоковой гипертензии [3, 4]. О подобных наблюдениях сообщают и зарубежные авторы [10, 11].

Таким образом, лансопризол, уменьшая протоковую гипертензию и опосредованно снижая секрецию поджелудочной железы, обеспечивает выполнение двух основных патогенетических принципов в лечении острых и хронических панкреатитов.

### Материалы и методы

Под наблюдением находилось 40 больных (21 мужчина и 19

женщин) в возрасте от 20 до 78 лет, средний возраст составил 50 лет. Острый панкреатит отечной формы выявлен у 6 больных. Причиной панкреатита у 3 больных было употребление алкоголя, у 2 – желчнокаменная болезнь (ЖКБ), у 1 пациента обнаружена аденома папиллы. Давность заболевания колебалась от 1 дня до 3 нед, в среднем  $4,6 \pm 0,4$  сут.

Хронический панкреатит установлен у 34 больных, у 6 из них (17,6%) – алкогольный, у 15 (44,1%) – билиарнозависимый, у 4 (11,8%) – сочетанный (алкогольный + билиарнозависимый), у 9 (26,5%) – идиопатический. Давность заболевания – от 3 мес до 20 лет, в среднем –  $7,4 \pm 1,6$  года.

Клиническое обследование, биохимический анализ крови и мочи, ультразвуковое исследование (УЗИ) проводили всем больным до и после лечения.

Анализ клинической картины острого панкреатита свидетельствует о наличии у всех пациентов болевого и диспепсического синдромов. Опоясывающие боли отмечены у 83,3% больных, умеренные и сильные – у 100%, продолжительные – у 100% (табл. 1). Диспепсический синдром, выраженный у 100% больных, проявлялся тошнотой у

всех пациентов, рвотой съеденной накануне пищей у 16,7%, изжогой у 16,7%, чувством быстрого насыщения у 16,7% больных (табл. 2).

Среди сопутствующей патологии наблюдались: ЖКБ – у 2 (33,3%), аденома папиллы – у 1 (16,7%), язвенная болезнь ДПК – у 1 больного (16,7%).

Клиническая картина хронического панкреатита у всех больных характеризовалась сочетанием болевого и диспепсического синдромов. Боли чаще носили характер полуопоясывающих: эпигастрий и правое подреберье – у 12 (35,3%), эпигастрий и левое подреберье – у 11 (32,3%) больных. У 7 (20,6%) пациентов отмечены опоясывающие боли, что свидетельствовало о поражении всех отделов поджелудочной железы. Время появления болей было различным, у 41,2% больных они возникали сразу после еды. Слабая интенсивность болевого синдрома отмечена у 1 (2,9%) больного, у остальных пациентов боли были умеренными или сильными. Продолжительность болей более 4 ч наблюдалась в 41,2% случаев.

Признаки диспепсии выявлены у всех 34 больных хроническим панкреатитом (см. табл. 2); чаще всего наблюдались тошнота, рвота, ме-

Таблица 2. Характеристика диспепсического синдрома у больных острым и хроническим панкреатитом

Изучаемый показатель	Больные острым панкреатитом (абс. число, %)	Больные хроническим панкреатитом (абс. число, %)
Тошнота	6 (100,0)	32 (94,1)
Рвота	1 (16,7)	14 (41,1)
Отрыжка	–	9 (26,5)
Изжога	1 (16,7)	7 (20,6)
Быстрое насыщение	1 (16,7)	14 (41,1)
Метеоризм	–	22 (64,7)
Горечь во рту	–	4 (11,8)
Понос	–	22 (64,7)
Запор	–	6 (11,8)
Патологические примеси в кале	–	5 (14,7)
Стеаторея	–	23 (67,6)

Таблица 3. Динамика болевого синдрома после лечения у больных острым и хроническим панкреатитом

Динамика болевого синдрома	Больные острым панкреатитом (абс. число, %)	Больные хроническим панкреатитом (абс. число, %)
Купирован полностью на 1-й неделе лечения	4 (66,7)	14 (41,2)
Купирован полностью на 2-й неделе лечения	2 (33,3)	12 (35,3)
Боли уменьшились к концу лечения	–	6 (17,6)
Выраженный болевой синдром без динамики	–	2 (5,9)

Таблица 4. Динамика диспепсического синдрома после лечения у больных острым и хроническим панкреатитом

Изучаемый показатель	Больные острым панкреатитом (абс. число, %)		Больные хроническим панкреатитом (абс. число, %)	
	нет на 1-й неделе лечения	нет на 2-й неделе лечения	нет на 2-й неделе лечения	положительная динамика
Тошнота	4 (66,7)	2 (33,3)	29 (85,3)	3 (8,8)
Рвота	1 (16,7)	–	14 (41,2)	–
Отрыжка	1 (16,7)	–	9 (26,5)	–
Изжога	1 (16,7)	–	7 (20,6)	–
Быстрое насыщение	1 (16,7)	–	11 (32,3)	3 (8,8)
Метеоризм	–	–	19 (55,9)	3 (8,8)
Горечь во рту	–	–	4 (11,8)	–
Понос	–	–	20 (58,8)	–
Запор	–	–	6 (17,6)	2 (5,9)
Патологические примеси в кале	–	–	5 (14,7)	–
Стеаторея	–	–	23 (67,6)	–

теоризм, стеаторея. У 33 (97,1%) больных обнаружены сопутствующие заболевания органов пищеварения: хронический гастрит (21 человек), эрозивный бульбит (17 человек), ЖКБ (9 человек), язвенная болезнь луковицы двенадцатиперстной кишки (5 человек).

Все больные получали комплексное лечение, включающее спазмолитическую, дезинтоксикационную

терапию, анальгетики, ферментные препараты. Ланзап назначали в дозе 30 мг 2 раза в сутки всем пациентам. Длительность лечения при остром панкреатите составила в среднем 13 сут (от 6 до 21 сут) и при хроническом панкреатите – в среднем 11 сут (от 5 до 20 сут). Следует подчеркнуть, что пероральный прием препарата на фоне полного голода не вызывал усиления диспеп-

сических явлений или возникновение других побочных эффектов как при остром, так и при хроническом панкреатите. Антибактериальную терапию (амоксциллин по 2 г/сут или гентамицин по 240 мг/сут) назначали 15 больным (2 – с острым и 13 – с хроническим панкреатитом). Сандостатин был включен в комплексное лечение 4 больных хроническим панкреатитом с выра-

женным обострением. При остром панкреатите проводили однократную декомпрессию желудка 5 больным. Пациенту с аденомой папиллы на 7-е сутки выполнено РХПГ и ЭПТ на протяжении 7 мм.

### Результаты лечения больных острым панкреатитом

При остром панкреатите болевой и диспепсический синдромы купированы у всех больных: у 4 – на первой неделе лечения и у 2 пациентов – на второй неделе. Большинство диспепсических явлений исчезли к концу первой недели, лишь у 2 больных тошнота прекратилась на второй неделе лечения.

Амилаза крови при поступлении была повышена у 3 больных из 6; признаки умеренного цитолиза и холестаза отмечены у 1 пациента. К концу лечения все показатели нормализовались.

Увеличение размеров поджелудочной железы при УЗИ выявлено у 2 (33,3%) больных, расширение вирсунгова протока до 4 мм – у 1 (16,7%) и инфильтрат в проекции поджелудочной железы – у 1 (16,7%) пациента. К концу лечения УЗ-картина была нормальной у всех больных.

### Результаты лечения больных хроническим панкреатитом

При хроническом панкреатите к концу первой недели лечения болевой синдром купирован у 14 (41,2%) и к концу второй недели – у 12 (35,3%) больных. Уменьшение болей до тупых, ноющих, воз-

никающих в основном после приема пищи, отмечено у 6 (17,6%) пациентов. У 2 больных, страдавших болевой формой панкреатита продолжительностью более 10 лет, сохранялся болевой синдром прежней интенсивности.

К концу первой или в течение второй недели лечения исчезли такие диспепсические симптомы, как тошнота – у 29 (85,3%) больных, рвота, отрыжка и изжога – у всех пациентов, чувство быстрого насыщения – у 11 (32,3%), метеоризм – у 19 (55,9%) человек. У 3 (8,8%) больных и после лечения периодически появлялись после еды жалобы на тошноту, чувство быстрого насыщения, метеоризм. У 26 больных (76,5%) стул полностью нормализовался, у 2 пациентов нарушения стула сохранялись после лечения, у одного больного был неустойчивый стул и у одного – периодически возникал понос. У всех больных с диспепсическим синдромом отмечен положительный эффект лечения.

Изменения результатов биохимического исследования наблюдались у 23 больных (67,7%): амилаземия – у 19 (55,9%) и амилазурия – у 14 (41,2%). Умеренный цитолиз выявлен у 16 (47,1) пациентов, холестаз – у 4 (11,8%), повышение холестерина – у 3 (8,8%) и увеличение СОЭ и лейкоцитоз – у 4 (11,8%) больных. Гипергликемия обнаружена у 1 больного, снижение ПТИ и общего белка – у 2 пациентов. Это были больные с сопутствующей патологией (сахарный диабет типа 2, хронический гепатит).

После лечения у 2 (5,9%) пациентов сохранялись повышенными показатели холестерина, которые,

однако, имели тенденцию к снижению. У остальных пациентов все биохимические изменения к концу лечения нормализовались.

По данным УЗИ, размеры поджелудочной железы были увеличены у 9 (26,5%) больных, расширение вирсунгова протока в среднем до 3 мм в диаметре – у 2 (5,9%). Кисты в головке и теле поджелудочной железы обнаружены у 4 (11,8%) больных; в теле и хвосте – у 2 единичные (75 и 36 мм в диаметре) и у 2 пациентов – множественные. У 32 (94,1%) больных наблюдались диффузные изменения в виде неоднородной структуры, нечетких контуров, повышенной или сниженной эхогенности.

При контрольном УЗИ к концу лечения размеры поджелудочной железы нормализовались у 8 из 9 больных, вирсунгова протока – у всех больных.

### Заключение

Проведенное исследование свидетельствует о высокой клинической эффективности ланзапа в составе комплексной терапии у больных острым и хроническим панкреатитом в стадии обострения. Побочных эффектов при назначении препарата не зарегистрировано, что свидетельствует о хорошей его переносимости у данной категории больных.

С учетом результатов наших исследований и литературных данных можно рекомендовать препарат ланзап в дозе 60 мг/сут при острым и обострении хронического панкреатита в качестве патогенетической терапии.

### Список литературы

1. Охлобыстин А.В. Алгоритмы ведения больных острым и хроническим панкреатитом // Русский мед. журн. – 1999. – Т. 7, № 6.
2. Маев И.В., Вьючнова Е.С., Дичева Д.Т., Овсянникова Е.В. Эффективность ингибитора протонной помпы омепразола (Лосека МАПС) при хроническом панкреатите в стадии обострения // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2001. – Т. 11, № 6. – С. 54–57.

3. Минушкин О.Н., Щеголев А.А., Масловский Л.В., Сергеев А.В. Результаты применения препарата Ланзап у больных с острым и хроническим панкреатитом // Практик. врач. – 2002. – № 1. – С. 42–46.
4. Минушкин О.Н. Хронический панкреатит: некоторые аспекты патогенеза, диагностики и лечения // Consilium Medicum. – 2002. – Т. 4, № 1.
5. Геллер Л.И. Основы клинической эндокринологии системы пищеварения. – Владивосток: Изд-во Дальневосточ. ун-та,

1988. – С. 83–92.
6. Старостин Б.Д. Ингибиторы протонной помпы в гастроэнтерологии // Русский мед. журн. – 1998. – Т. 6, № 19. – С. 1271–1280.
7. Лапина Т.Л. Гиперацидные состояния // Consilium Medicum, 2001. – Т. 3, № 6.
8. Лапина О.Д. Механизм действия ингибиторов протонного насоса // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2002. – Т. 12, № 2. – С. 38–44.
9. Capodicasa E., De Bellis F., Pelli M.A.

Effect of lansoprazole on human leukocyte function // Immunopharmacol. immunotoxicol. – 1999. – N 2. – P. 357–377.

10. *lanczewska I., Sagar M., Sjostedt S.* et al. Comparison of the effect of lansoprazole

and omeprazole on intragastric acidity and gastroesophageal reflux in patients with gastroesophageal reflux disease // Scand. J. Gastroenterol. – 1998. – N 12. – P. 1239–1243.

11. *Thoring M., Hedenstrom H., Friks-son L.S.* Rapid effect of lansoprazole on intragastric pH: A crossover comparison with omeprazole // Scand. J. Gastroenterol. – 1999. – N 4. – P. 341–345.

УДК 616.345-008.6-085.24

## Опыт применения ципрамила у больных с синдромом раздраженного кишечника

С. Белхушет<sup>1</sup>, Е.А. Полуэктова<sup>1</sup>, В.Т. Ивашкин<sup>1</sup>, А.Д. Соловьева<sup>2</sup>, А.М. Вейн<sup>2</sup>, С.А. Гордеев

(<sup>1</sup>Кафедра пропедевтики внутренних болезней, <sup>2</sup>лаборатория патологии вегетативной нервной системы Московской Медицинской академии им. И.М. Сеченова)

**С**индром раздраженного кишечника (СРК) определяется как комплекс функциональных кишечных нарушений продолжительностью свыше 12 нед за истекший год, включающий боли в животе, уменьшающиеся после акта дефекации, и диспепсические расстройства (метеоризм, урчание, понос, запор, императивные позывы на дефекацию и чувство неполного опорожнения кишечника) [1].

Распространенность заболевания достаточно велика: в большинстве стран мира она поражает от 9 до 48% всего населения. Пациенты, страдающие СРК, составляют 12% всех больных, обращающихся к участковому терапевту, и 28% лиц, наблюдающихся у гастроэнтеролога [2].

Патогенез заболевания достаточно сложен. К основным факторам, ответственным за формирование симптомов, относят висцеральную гиперчувствительность и нарушение двигательной активности кишки. В свою очередь к развитию повышенной чувствительности кишки может приводить нарушение взаимодействия между центральной нервной системой (ЦНС) и

кишечником [3, 5]. На вовлечение ЦНС в патогенез СРК указывают многочисленные факторы – отсутствие симптомов заболевания во время сна, когда активность ЦНС минимальна; эффективность препаратов центрального действия; наличие у большей части больных (до 60%) симптомов психических расстройств [4, 6].

Поскольку патогенез СРК сложен, клиническая картина заболевания включает большое количество разнообразных симптомов, которые можно разделить на три группы: 1) кишечные; 2) относящиеся к другим отделам желудочно-кишечного тракта; 3) негастроэнтерологические. Для классификации кишечных жалоб общеприняты римские критерии второго пересмотра. Среди симптомов, характерных для поражения других отделов желудочно-кишечного тракта, наиболее часто встречаются симптомы функциональной диспепсии (до 87%). Негатроэнтерологические проявления, к которым относятся чувство слабости, головная боль, ощущение внутренней дрожи, сердцебиение, боль в спине, ощущение неполного вдоха, очень часто могут выходить на

первый план и играть главную роль в снижении качества жизни пациента [7].

В лечении пациентов, страдающих СРК, можно выделить три основных направления. Первое из них – общие мероприятия, включающие снятие напряжения, диетические рекомендации, ведение пищевого дневника. Второе направление – симптоматическая терапия, проведение которой зависит от клинического варианта течения заболевания (преобладание в клинической картине боли и метеоризма, запора или диареи). Такое разделение, однако, достаточно условно, так как на практике довольно часто наблюдается переход одной формы заболевания в другую.

При недостаточной эффективности симптоматической терапии, а также для купирования большого количества внекишечных жалоб могут с успехом применяться психотропные препараты, такие как трициклические антидепрессанты, ингибиторы обратного захвата серотонина и различные психотерапевтические методики.

Эффективность трициклических антидепрессантов в отношении

гастроэнтерологических симптомов при СРК по сравнению с плацебо подтверждена во многих исследованиях, дизайн которых соответствует Grade A по критериям медицины, основанной на доказательствах [8]. При отсутствии эффекта от трициклических антидепрессантов возможно применение селективных ингибиторов обратного захвата серотонина, однако эффективность препаратов пока однозначно не доказана. В связи с различными мнениями о целесообразности назначения препаратов этой группы в клинике пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ММА им. И.М. Сеченова было проведено открытое несравнительное исследование терапевтического действия селективного ингибитора обратного захвата серотонина ципрамила у больных, страдающих СРК.

### Материал и методы

Обследовано 15 больных, из них 8 женщин и 7 мужчин в возрасте от 19 до 50 лет. Средний возраст больных –  $36,73 \pm 7,4$  года. Диагноз ставили на основании соответствия жалоб римским критериям II и исключения органических заболеваний, для чего перед началом лечения проводили «оптимум» диагностических тестов.

Боль в животе, уменьшающаяся после опорожнения кишечника и усиливающаяся после приема пищи, отмечалась всеми больными. У 5 (33,33%) пациентов жалобы на боль в животе и метеоризм были ведущими симптомами; у 6 (40%) больных в клинической картине преобладала диарея и у 4 пациентов (26,6%) – запоры. Кроме того, 13 больных (87%) жаловались на сниженный фон настроения, 11 (73%) – на общую слабость, 9 (60%) – на повышенный уровень тревоги и эмоциональную лабильность и 6 пациентов (40%) – на чувство внутреннего напряжения. Большинство обследованных предъявляли также жалобы на головокружение, сердцебиение,

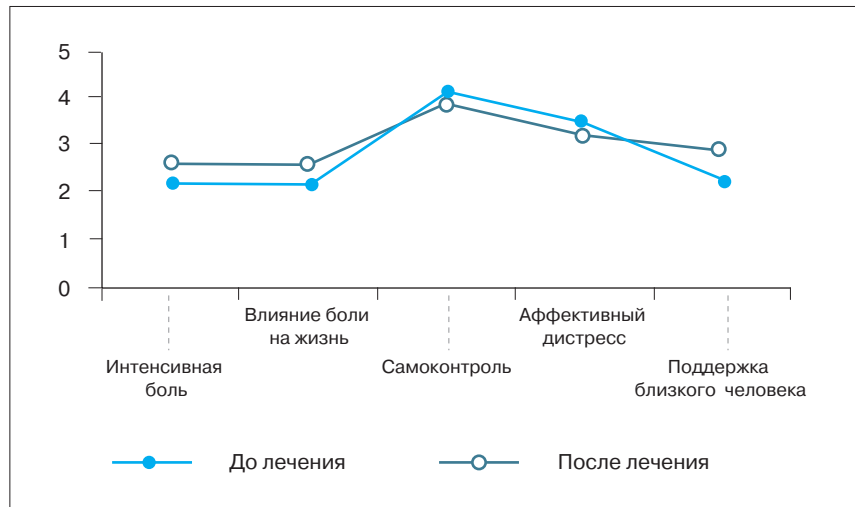


Рис. 1. Динамика болевого синдрома по КБО

чувство нехватки воздуха, головную боль.

Из сопутствующих заболеваний наиболее часто встречались хронический сальпингоофорит (3 пациентки – 20%), хронический тонзиллит (3 больных – 20%) и язвенная болезнь с локализацией процесса в луковице двенадцатиперстной кишки в стадии ремиссии (2 больных – 13,3%).

Все пациенты осмотрены невропатологом: в 100% случаев диагностирован синдром вегетативной дистонии. В результате осмотра пациентов психологом у большинства из них (86,66%) выявлен тревожно-депрессивный синдром. Всем больным проведено тщательное обследование.

Изучение особенностей хронической абдоминальной боли:

- комплексный болевой опросник (КБО);
- визуальная аналоговая шкала (ВАШ).

Исследование психовегетативного статуса при помощи балльных анкет, разработанных в отделе вегетативной патологии ММА им. И.М. Сеченова:

- вегетативная анкета (СВД);
- анкета гипервентиляции (ГВС);
- анкета балльной оценки субъективной характеристики оценки сна;
- тест Спилберга (реактивная и личностная тревога);

– опросник качества жизни.

Исследование взаимодействия анти- и ноцицептивной системы при помощи ноцицептивного флексорного рефлекса (R III).

Эффективность препарата оценивали при его применении в виде монотерапии. Лечение проводили по следующей схеме: ципрамил – по 1 таблетке (20 мг) 1 раз в день на протяжении 6 нед. Во время лечения ципрамилом и за месяц до его начала терапию другими антидепрессантами не проводили.

Больных обследовали до и после лечения.

### Результаты лечения

До начала лечения при проведении КБО получены следующие данные: интенсивность болевого синдрома в среднем –  $2,57 \pm 1,67$  балла, влияние боли на качество жизни –  $2,58 \pm 1,51$ , уровень самоконтроля –  $3,96 \pm 0,81$ , аффективный дистресс –  $3,21 \pm 0,57$ , необходимость в поддержке близкого человека –  $2,87 \pm 2,35$  балла.

При тестировании уровня боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) средний балл составил  $2,71 \pm 1,6$ . По данным вегетативной анкеты (СВД) обнаружена вегетативная дистония. Средний балл составил  $35,33 \pm 16,77$  (норма – от 15 до 25 баллов).

Кроме того, у всех больных вы-

Таблица 1. Психовегетативные расстройства у больных до и после лечения ципрамилом (баллы)

Число больных	СВД	ГВС	Сон	ВАШ	РТ	ЛТ	Депрессия	Качество жизни
До лечения (n=15)	35,33±16,77 *	7,60±3,99 *	18,06±3,32 *	2,40±1,95 *	47,80±10,07 *	52,60±8,44 *	17,60±6,03 *	43,4±12,04 *
После лечения (n=15)	28,33±13,78 +	7,8±3,78 +	20±3,44 +	1,46±1,40 +	47,20±8,42 +	52,80±7,06 +	16,06±6,96 +	37,33±12,39 +
Здоровые (n=10)	25±3,1 *	0-6 *	28±2 *	0 *	35±1,1 *	35±1,2 *	9±1 *	10±1,1 *
	+	+	+	+	+	+	+	+

**Условные обозначения:** (\*) достоверные различия между группой до лечения и здоровой; (+) достоверные различия между группой после лечения и здоровой; (-) достоверные различия между группой до лечения и после лечения; СВД – вегетативная анкета; ГВС – анкета гипервентиляции; ВАШ – визуальная аналоговая шкала; РТ – реактивная тревога; ЛТ – личностная тревога.

Таблица 2. Сопоставление результатов обследования, полученных у мужчин и женщин до и после лечения

Пол	СВД		ГВС		Сон		ВАШ		РТ		ЛТ		Депрессия		Качество жизни	
	д/л	п/л	д/л	п/л	д/л	п/л	д/л	п/л	д/л	п/л	д/л	п/л	д/л	п/л	д/л	п/л
М (n=7)	18,57±2,22	20,0±2,38	6,71±4,27	7,00±3,26	18,57±2,22	20,00±2,38	2,71±1,6	1,71±1,11	46,28±9,28	45,85±8,7	49,14±2,03	47,57±3,64	16,42±5,19	15,85±7,19	44,85±8,33	40,57±9,74
Ж (n=8)	17,62±4,17	20,0±4,34	8,37±3,85	8,5±4,27	17,62±4,17	20,00±4,34	2,12±2,29	1,25±1,66	49,12±11,17	48,37±8,58	55,62±10,80	57,37±6,09	18,62±6,86	16,25±7,24	42,12±15,05	34,50±14,36

**Условные обозначения:** (-) достоверные различия между группой до лечения и после лечения; д/л – до лечения; п/л – после лечения. Остальные обозначения те же, что в табл. 1.

явлен гипервентиляционный синдром; нормальные показатели по анкете гипервентиляции находились в пределах 0–6 баллов, в группе пациентов средний балл составил 7,60±3,99.

У всех больных было снижено качество сна – 18,06±3,32 балла (норма – от 20 до 30 баллов); повышена реактивная (47,8±10,07) и личностная (52,60±8,44) тревога (норма – от 35 до 45 баллов).

Уровень депрессии был умеренно выраженным и составил 17,60±6,03 балла (норма: 0–9 – нет депрессии; 10–15 – мягкий уровень; 16–19 – умеренный; 20–29 – сильный; 30–63 крайне выраженный). Оценка качества жизни у всех больных оказалась сниженной – 43,4±12,04 (норма – до 20 баллов).

После лечения ципрамилом по результатам повторных исследований были выявлены следующие показатели: КБО – интенсивность болевого синдрома снизилась и составила в среднем 2,14±1,67 балла; уменьшилось также влияние боли на качество жизни до 2,16±1,42 балла, повысился уровень самоконтроля до 4,04±0,81 балла, аффективный дистресс после проведенного лечения составил 3,42±0,68 балла, что превышало исходный уровень, а необходимость в поддержке близкого человека стала менее выраженной – 2,24±2,03 балла.

При тестировании уровня боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) показатель среднего балла значительно уменьшился и составил 1,46±1,40 балла. Снизилась выраженность вегетативной дистонии до 28,33±13,78 балла; улучшилось качество сна (20±3,44 балла), незначительно снизился уровень депрессии (16,06±6,96 балла). Однако уровень реактивной (РТ) и личностной тревоги (ЛТ), а также выраженность гипервентиляционного синдрома остались прежним – 47,20±8,42; 52,80±7,06 и 7,8±3,78 балла соответственно. Оценка качества жизни несколько улучшилась и со-

ставила  $37,33 \pm 12,39$  балла.

Показатели психовегетативных расстройств до и после лечения ципрамилом и их сопоставление с данными, полученными у здоровых лиц, представлены в табл. 1.

Из представленных в табл. 1 данных видно, что до лечения в группе больных по сравнению со здоровыми лицами были выявлены достоверные различия практически по всем изучаемым показателям.

В группе больных психовегетативные расстройства после лечения имели тенденцию к уменьшению. Достоверно улучшились такие показатели, как качество сна, проявления вегетативной дистонии и качество жизни.

Был проведен также анализ психовегетативных нарушений у мужчин и женщин, страдающих СРК, до и после терапии ципрамилом (табл. 2).

Сопоставление результатов обследования больных двух групп достоверных различий не выявило.

Динамика болевого синдрома, которую оценивали с применением КБО, представлена на рис. 1. После лечения ципрамилом отмечена тенденция к снижению выраженности боли.

Существенную роль в формировании болевого синдрома играет нарушенное соотношение влияния ноци- и антиноцицептивных систем. Оценить состояние этих систем, их вовлеченность в процесс контроля боли можно при проведении ноцицептивного флексорного рефлекса (НФР), позволяющего объективно и количественно оценить болевой порог у человека [6].

На кафедре нервных болезней исследовали НФР для подбора нормы. Группа обследуемых состояла из 16 женщин и 16 мужчин, средний возраст которых составил  $28,6 \pm 2,2$  и  $31,2 \pm 5,1$  года соответственно.

Установлено, что порог боли (Пб) у мужчин и женщин достоверно различался, составляя  $36,56 \pm 5,6$  у мужчин и  $33,25 \pm 2,6$  у женщин (в среднем  $34,9 \pm 4,6$ ); по-

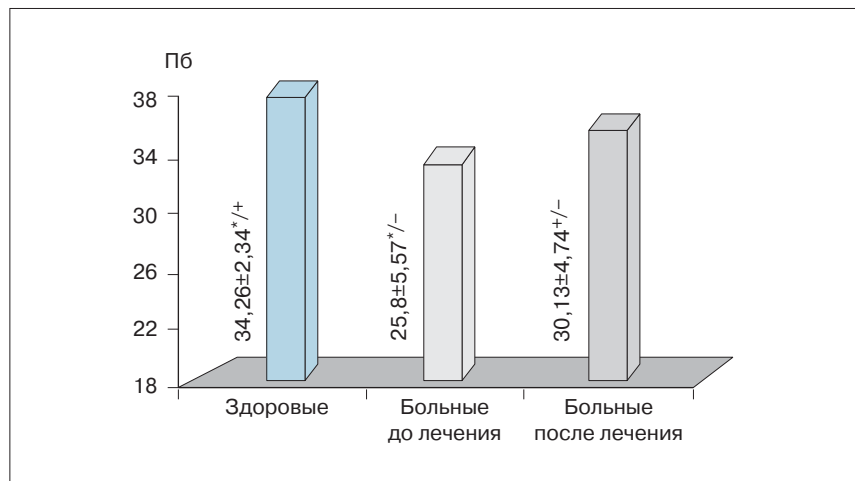


Рис. 2. Оценка порога боли (Пб) до и после лечения ципрамилом  
**Условные обозначения:** (\*) – достоверные различия между группой до лечения и здоровой; (+) – достоверные различия между группой после лечения и здоровой; (-) – достоверные различия между группой до лечения и после лечения.

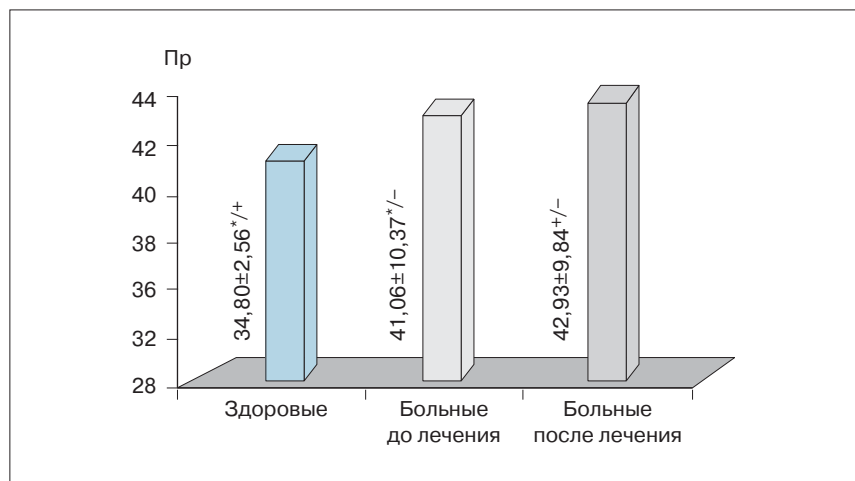


Рис. 3. Оценка порога рефлекса (Пр) до и после лечения ципрамилом  
**Условные обозначения:** те же, что на рис. 2.

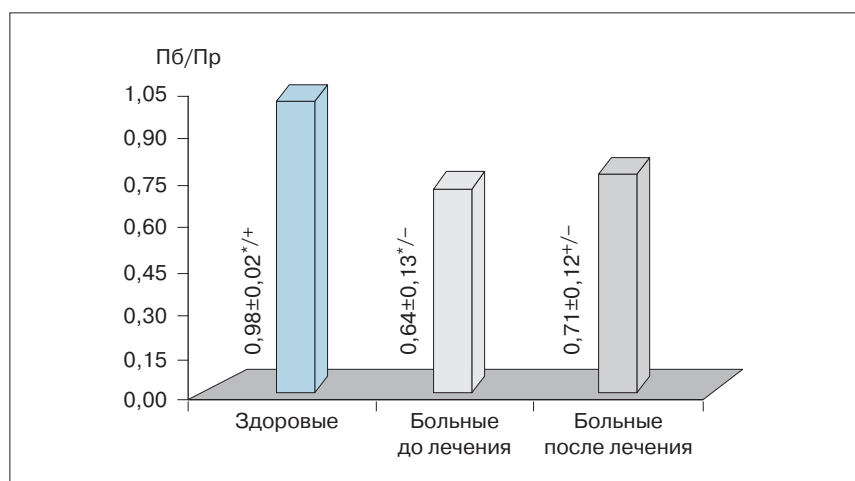


Рис. 4. Оценка соотношения порога боли (Пб) и порога рефлекса (Пр) до и после лечения ципрамилом  
**Условные обозначения:** те же, что на рис. 2.

рог рефлекса (Пр) –  $37,0 \pm 5,6$  у мужчин и  $33,8 \pm 2,6$  у женщин (в среднем  $35,41 \pm 4,6$ ). Коэффициент Пб/Пр в среднем был равен  $0,986 \pm 0,02$ , достоверных различий между исследуемыми показателями у мужчин и женщин не выявлено.

Результаты исследований представлены на рис. 2–4.

После лечения у больных достоверно повышались порог боли и порог рефлекса, изменялись соотношения между этими двумя показателями. Полученные данные свидетельствуют о том, что ципрамил повышает активность антиноцицептивной системы и снижает активность ноцицептивной, что явилось причиной уменьшения абдоминальной боли.

Оценка действия препарата: 35% больных свидетельствовали

об отличном состоянии после приема ципрамила. Это состояние в основном затрагивало психовегетативную сферу. Тем не менее изменения частоты и характера стула в разных группах больных не отмечено.

Среди больных с синдромом раздраженного кишечника положительный эффект после приема ципрамила отмечен в группе пациентов, у которых преобладали такие факторы, как метеоризм и боли (33,33% случаев), запор (26,66% случаев). У больных с преобладанием в клинической картине диареи после лечения препаратом тенденции к улучшению психовегетативных показателей не было.

Таким образом, применение ципрамила у больных с синдромом раздраженного кишечника привело

к улучшению их общего состояния за счет уменьшения психовегетативных расстройств и уменьшения болевого синдрома, о чем свидетельствуют данные КБО, ВАШ и НФР.

## Выводы

1. Ципрамил достоверно улучшает качество жизни больных за счет уменьшения выраженности абдоминальной боли, улучшения качества сна и уменьшения проявлений синдрома вегетативной дистонии.

2. Препарат не влияет на частоту стула у больных СРК.

3. Ципрамил целесообразно применять в комплексной терапии СРК (в сочетании со слабительными или антидиарейными препаратами).

## Литература

1. *Ивашкин В.Т.* Синдром раздраженной кишки. Практическое руководство для врачей. – М.: РГЛ, 1999. – 28 с.
2. *Ивашкин В.Т., Шептулин А.А.* Избранные лекции по гастроэнтерологии. – М.: МЕДпресс-информ, 2001.
3. *Вейн А.М.* Болевые синдромы в неврологической практике. – М.: МЕД пресс-

информ, 2001.

4. *Полуэктова Е.А.* Некоторые особенности патогенеза, клиники, диагностики и лечения синдрома раздраженного кишечника: Дисс. ... канд. мед. наук. – М., 2002.

5. *Drossman D.A., McKee D.C., Sander R.S. et al.* Psychosocial factors in the irritable bowel syndrome // *Gastroenterology.* – 1988. – Vol. 95. – P. 701–708.

6. *Camilleri M., Spiller R.C.* Irritable bowel syndrome. Diagnosis and treatment. – *W.B. Saunders*, 2002.

7. *Drossman D.A.* Presidential address: gastrointestinal illness and biopsychosocial model // *Psychosom. Med.* – 1998. – Vol. 60. – P. 258–267.

8. *Talley N.J.* New and Emerging Treatment for the Functional GI Disorders. AGA Postgraduate Course. – May 2002.



УДК 616.132.2-008.6-039:616.33-008.17

# Коронарный синдром X — одна из внепищеводных масок гастроэзофагеальной рефлюксной болезни?

О.П. Алексеева, И.В. Долбин

(Кафедра внутренних болезней Военно-медицинского института Федеральной службы безопасности России, Нижний Новгород)

В статье показаны возможности для дифференциального диагноза гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и коронарного синдрома X (ИБС с малоизмененными коронарными сосудами) с использованием клинических критериев, эндоскопического исследования, суточной рН-метрии пищевода и антисекреторной пробы с ИПП (эзомепразолом). Обсуждены возможные общие механизмы патогенеза.

**Ключевые слова:** коронарный синдром X, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, дифференциальный диагноз, проба с ИПП (эзомепразолом).

**К**оронарный синдром X (КСХ) по-прежнему остается загадочным и привлекает к себе внимание как ученых, исследующих механизмы патогенеза болезни, так и практических врачей, наблюдающих больных тяжелой стенокардией без изменений коронарных артерий при проведении селективной коронароангиографии.

В последние годы появились сообщения о тесной связи КСХ и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ). Некоторые авторы рассматривают КСХ как внепищеводное проявление ГЭРБ [1, 5], другие считают, что ГЭРБ развивается на фоне длительного приема антиангинальных препаратов, снижающих тонус нижнего пищеводного сфинктера [3, 9], третьи высказывают мнение о существовании общих механизмов патогенеза, лежащих в основе как ГЭРБ (неэрозивной рефлюксной болез-

ни – НЭРБ), так и ИБС с неизмененными коронарными сосудами. Следует учесть, что о механизме развития НЭРБ также отсутствует единое мнение, и она тоже остается загадкой [2, 11]. Вклад патологии пищевода в развитие КСХ составляет от 35 до 71% [1, 5].

Термин «синдром X» впервые был предложен в 1973 г. американским исследователем Н. Kemp в комментарии к статье R. Arbogast и M. Bourass, проводивших сравнительный анализ двух групп больных ИБС, одна из которых была обозначена как группа C, а другая – как группа X. Отличительной особенностью больных группы X было отсутствие атеросклеротических изменений при селективной коронарографии (СКГ), несмотря на наличие стенокардии напряжения, и электрокардиографических признаков ишемии миокарда при выполнении нагрузочных проб [6, 8].

По мере дальнейшего изуче-

ния данной патологии с выявлением нарушений внутримикардиальной микроциркуляции было предложено использовать термин «микрососудистая стенокардия», который нашел применение в специализированных клиниках стран Западной Европы [6, 8]. Однако ввиду неясности и неопределенности этиопатогенетической сущности ИБС с ангиографически неизмененными коронарными артериями термин «синдром X», по мнению многих исследователей, считается наиболее удачным; он широко используется в кардиологической и кардиохирургической практике России и США. Кроме того, термин «синдром X» применяется в терапевтической практике для обозначения метаболического синдрома X, который проявляется определенным симптомокомплексом, синдромом инсулинорезистентности с нарушением толерантности к глюкозе, ожирением по

мужскому типу, артериальной гипертензией, гипертриглицеридемией, снижением липопротеидов высокой плотности, повышением липопротеидов низкой плотности. Все это указывает на необходимость терминологической детализации двух синдромов X. В первом случае надо употреблять термин «кардиальный синдром X» (еще точнее – «коронарный синдром X»), а во втором случае – «метаболический синдром X». Такое разделение необходимо с практической точки зрения.

Предложены многочисленные теории, пытающиеся объяснить патогенез развития КСХ. Наиболее распространенными среди них являются: 1) нарушение миокардиальной перфузии на уровне микроциркуляторного русла; 2) нарушение формирования болевой чувствительности на уровне как рецепторов, так и центрального анализатора; 3) нарушение рецепторной чувствительности тканей к биологическому действию инсулина; 4) эндотелиальная дисфункция с нарушением выработки оксида азота. Аналогичные механизмы патогенеза входят в круг обсуждений и при НЭРБ [4, 8, 10].

Наши собственные исследования были направлены на выявление ГЭРБ у больных КСХ с использованием общепринятых стандартизованных клинических, инструментальных критериев и проведением функциональных проб. Для достижения поставленной цели были определены следующие задачи: выявить роль патологии пищевода в развитии клинической симптоматики КСХ, показать результаты эндоскопических исследований пищевода и желудка у больных ИБС с неизмененными коронарными сосудами; продемонстрировать особенности суточной рН-метрии и пробы с ингибиторами протонного насоса (ИПП) у больных КСХ.

В исследование включено 82 пациента ИБС с неизмененными коронарными сосудами – 37 мужчин и 45 женщин. Средний возраст больных КСХ – 49,9 (39–60) лет, при

Таблица 1. Коронарографические особенности у больных КСХ

Коронарографические особенности	КСХ (n=82)	
	абсолютные цифры	частота признака
Задержка контрастного вещества	62	0,76
Миокардиальные мостики	9	0,10
Извитость ветвей	3	0,04
Эктазии	3	0,04
Неровность контуров	5	0,06

этом у мужчин он составил 46,2 (39–57) лет, женщины были более чем на 4 года старше – 50,7 (41–60) лет. У большинства пациентов длительность заболевания превышала 4 года. Среди больных выявлены низкие физические функциональные возможности: у 15 человек установлен IV функциональный класс стенокардии, у 35 – III класс.

Диагноз верифицирован на основании совокупности следующих критериев: 1) приступы стенокардии напряжения (возможно в сочетании с приступами в покое); 2) типичные ишемические изменения на ЭКГ при проведении пробы с физической нагрузкой или суточном мониторинге ЭКГ; 3) отсутствие признаков атеросклероза в субэпикардиальных КА при коронарографии [6].

Из исследования были исключены больные с тяжелой сопутствующей патологией.

Всем пациентам выполнено стандартное обследование, включающее, помимо сбора анамнеза и физикального осмотра, ряд специальных исследований для выявления ИБС и ГЭРБ у больных КСХ: электрокардиография (ЭКГ) в покое, велоэргометрическая проба (ВЭП), холтеровское мониторирование (ХМ), селективная коронарография (СКГ), суточная рН-метрия пищевода, эзофагофиброгастродуоденоскопия (ЭФГДС), лекарственная проба с ингибиторами протонного насоса (ИПП). Кроме того, проводили клинические и биохимические исследования крови и мочи по общепринятым методикам. Оценены коронарограммы всех 82 больных КСХ, участвующих в исследовании.

Данные СКГ у больных КСХ представлены в табл. 1.

Задержка эвакуации контрастированной крови из коронарного русла (более 7–8 систол) отмечена у большинства пациентов с КСХ (76%), что отражает нарушение коронарного кровотока на уровне интрамиокардиальной микроциркуляции. По мнению некоторых исследователей, клинико-инструментальное обнаружение нарушения коронарного кровотока на уровне мелких сосудов при нормальной коронарограмме даже при отсутствии инструментального подтверждения ишемии миокарда дает право называть это заболевание микрососудистой стенокардией [6].

Типичными клиническими проявлениями ГЭРБ считали наличие изжоги 2 раза в неделю и более на протяжении не менее 3 мес. Диагноз ГЭРБ в соответствии с такими критериями был установлен у 24% больных КСХ. Отрыжка выявлена у 23%, срыгивание – у 13% больных. ЭФГДС, суточная рН-метрия пищевода проведены 36 больным КСХ.

По результатам суточной рН-метрии пищевода у 20% больных установлена ГЭРБ (показатель De Meester >14,72). По данным ЭФГДС ГЭРБ выявлена у 17% пациентов. Эндоскопически это соответствовало степени А по Лос-Анжелесской классификации (отдельные нессливающиеся эрозии размером менее 5 мм в пределах одной складки пищевода). У 8% больных обнаружена язва двенадцатиперстной кишки, у 2% – эрозивный гастрит.

Установлены особенности клинического течения КСХ в зависимости от результатов 24-часовой

Таблица 2. Особенности клинического течения КСХ в зависимости от результатов 24-часовой рН-метрии пищевода

Показатели	Показатель De Meester <14,72 (n=28), частота признака	Показатель De Meester >14,72 (n=8), частота признака
ФК стенокардии напряжения	II-0,18 III-IV-0,82	III-IV-1,0
ОИМ в анамнезе	0,36	1,0
Наличие типичных клинических проявлений ГЭРБ	0,14	0,50
Рефрактерность к антиангинальной терапии	0,11	0,62

рН-метрии пищевода (табл. 2).

У больных КСХ с диагностированной ГЭРБ стенокардия напряжения более высокого функционального класса встречалась значительно чаще, но главное отличие заключалось в том, что острые инфаркты миокарда в анамнезе у больных КСХ без ГЭРБ встречались в 3 раза реже, чем у пациентов с сочетанием КСХ и ГЭРБ. Следует отметить также рефрактерность к антиангинальной терапии, терапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента, антагонистами рецепторов ангиотензина II пациентов КСХ с наличием ГЭРБ. Всем пациентам с КСХ проводили пробу с ИПП, которая среди всех функциональных проб считается наиболее эффективной и удовлетворяющей потребностям клинической практики [7].

Для проведения пробы нами использован эзомепразол. Метаболический профиль препарата (большая мощность и быстрота наступления эффекта) позволяет сократить сроки проведения пробы до 3–5 сут по сравнению с использованием омепразола. Для оценки эффективности была применена визуально-аналоговая шкала в баллах. При уменьшении баллов на 50% и более пробу считали положительной. Положительной проба оказалась у 33% пациентов с КСХ.

Результаты исследования позволили выявить ГЭРБ при КСХ по наличию стойкой изжоги у 24% больных, по выявлению эрозий по данным ЭФГДС – у 17%, по данным суточной рН-метрии – у 22%, по положительной пробе с ИПП – у 33% пациентов. Итак, проба с ИПП (нексиумом) оказалась наи-

более информативной в диагностике ГЭРБ у пациентов ИБС с неизменными коронарными сосудами.

В качестве иллюстрации приводим клинический пример.

Больной Б., 63 лет, предъявляет жалобы на боли в области сердца, возникающие при незначительной физической нагрузке (ходьба до 100 м), чувство нехватки воздуха в положении лежа (в ночные часы), изжогу почти ежедневно. Из анамнеза болезни: с 1995 г. стал отмечать боли в области сердца, по поводу чего неоднократно обследовался в больнице по месту жительства. В 1996 г. перенес первый острый инфаркт миокарда (ОИМ), в январе 2000 г. и марте 2001 г. – повторные ИМ. Несмотря на лечение, состояние больного продолжало ухудшаться.

В июне 2001 г. обследован в кардиологическом центре Нижнего Новгорода. Выполнена СКГ, на коронарограмме – задержка контрастного вещества в коронарных артериях более 15 с. Атеросклеротических стенозов в коронарных сосудах не выявлено. Поставлен диагноз КСХ, оперативное лечение не показано. Больной для дальнейшего лечения и обследования переведен в клиническую больницу № 33. При поступлении в стационар боли в области сердца носили типичный характер и соответствовали IV ФК стенокардии, по поводу чего получал комбинированную антиангинальную терапию и дополнительно нитраты по требованию, что составило от 6 до 10 таблеток нитроглицерина в сутки. Наличие изжоги почти ежедневно на протяжении многих лет заставило предположить ГЭРБ. Проведена ЭФГДС: эрозив-

ных изменений в пищеводе не выявлено. По данным суточной рН-метрии рассчитанный показатель De Meester составил 48,05, что свидетельствовало о наличии ГЭРБ. При этом четкой связи боли в груди со снижением рН в пищеводе менее 4,0 не установлено. Проведена проба с ИПП: некسيوم 40 мг один раз в сутки в течение 5 дней. Выраженность изжоги уменьшилась более чем на 50% (оценка в баллах по визуально-аналоговой шкале). Необычным было то, что количество приступов стенокардии в сутки снизилось, больной полностью перестал пользоваться нитроглицерином по требованию. Терапия некسيومом продолжена в той же дозе. Через 2 нед терапии повысилась толерантность к физической нагрузке, снизился ФК стенокардии (III ФК). Пациент выписан из стационара на 21-й день с диагнозом ИБС: постинфарктный кардиосклероз (1996, 2000, 2001 гг.), коронарный синдром X, стенокардия напряжения КФК III, неэрозивная рефлюксная болезнь. В амбулаторных условиях продолжал лечение ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (эналаприл – 10 мг/сут), бетаблокаторами (метопролол – 25 мг/сут). Доза нексиума уменьшена до 20 мг/сут с приемом в течение 6 нед, в дальнейшем в связи с отсутствием клинических симптомов ГЭРБ переведен на терапию по требованию. В течение года наблюдения состояние пациента остается стабильным.

Проведенное обследование больных коронарным синдромом X позволило установить его сочетание с ГЭРБ – от 24% по клиническим данным до 33% по результатам

пробы с ингибиторами протонной помпы. Более тяжелый функциональный класс стенокардии и частые инфаркты миокарда в анамнезе

выявлены у больных КСХ в зависимости от выраженности и длительности снижения рН в пищеводе менее 4,0. Успешное лечение ГЭРБ с

использованием ингибиторов протонной помпы способствовало улучшению клинических проявлений коронарного синдрома X.

### Список литературы

1. Бектаева Р.Р. Недостаточность кардии в клинике внутренних болезней (патогенез, особенности клинического течения, дифференцированная терапия): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 1991.

2. Пасечников В.Д., Слинко Е.Н., Ковалева Н.А. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь с атипичными клиническими проявлениями // Гедеон Рихтер в СНГ. – 2000. – № 3. – С. 36–40.

3. Фролькис А.В. Современные подходы к терапии рефлюксной болезни пищевода // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 1996. – Т. 6, № 4. – С. 18–22.

4. Шевченко Ю.Л., Тыренко В.В., Ники-

тин А.Б. и др. Исследование адренергической иннервации миокарда у больных коронарным синдромом X // Клин. медицина. – 2001. – № 10. – С. 14–17.

5. Borjesson M., Albertson P., Dellborg M. et al. Esophageal dysfunction in Syndrome X // Amer. J. Cardiol. – 1998. – Vol. 82. – P. 1187–1191.

6. Bugiardini R., Borghi A., Biagetti L. et al. Comparison of verapamil versus propranolol therapy in Syndrome X // Amer. J. Cardiol. – 1989. – Vol. 63. – P. 286–290.

7. Castell D.O., Katz P.O. The acid suppression test for unexplained chest pain // Gastroenterology. – 1998. – Vol. 115, N 1. – P. 222–224.

8. Cannon R.O., Cattau E.L., Yarshe P.N.

et al. Coronary flow reserve, esophageal motility and chest pain in patients with angiographically normal coronary arteries // Amer. J. Med. – 1990. – N 88. – P. 217.

9. Gastal O.L., Castell J.A., Castell D.O. Frequency and site of gastroesophageal reflux in patient with chest symptoms // Chest – 1994. – N 106, Vol. 5–6. – P. 1793–1796.

10. Richter J.E., Barish C.F., Castell D.O. Abnormal sensory reception in patients with esophageal chest pain // Gastroenterology. – 1997. – N 113. – P. 755–760.

11. Newson E.G., Sinclair J.W., Dalton C.W. et al. Twenty-four-hour esophageal pH-monitoring: the most useful test for evaluation non-cardiac test pain // Amer. J. Med. – 1997. – N 90. – P. 576–583.

## Безопасность скрининга колоректального рака при помощи сигмоскопии

**Р**иск развития осложнений при гибкой сигмоскопии изучен недостаточно, в связи с чем был проведен ретроспективный анализ частоты осложнений данного исследования у 107 704 пациентов, которым оно выполнялось в 1994–1996 гг. Поводом для госпитализации в большинстве случаев служили осложнения, развившиеся в пищеварительном тракте, и инфаркт миокарда. 72% исследований выполнялось врачами общей практики.

Общее число гастроинтестинальных осложнений составило 24 случая, включая 2 перфорации; в 1 случае перфоративный рак не был обнаружен при сигмоскопии из-за плохой подготовки больного

к исследованию. Среди других осложнений – 11 случаев кишечного кровотечения (у 2 больных потребовалась гемотрансфузия), 1 случай колита (по-видимому, ишемического), 4 случая лихорадки неясного генеза и 4 эпизода необъяснимой абдоминальной боли. Число осложнений было в 2,5 раза выше у пациентов, которым в процессе сигмоскопии выполняли полипэктомию или биопсию. Общая частота развития инфаркта миокарда в первые 4 нед после сигмоскопии (33 пациента) не отличалась от таковой в последующие 48 нед ( $p=0,8$ ).

Оценивая результаты данного исследования, необходимо учитывать, что авторы не указывают ча-

стоту выполнения электрокоагуляции с целью биопсии или полипэктомии. Крайне низкий риск перфорации (при исключении перфоративного рака кишки) свидетельствует о большей безопасности гибкой сигмоскопии в сравнении с колоноскопией. Риск инфаркта миокарда после исследования также не возрастает. При этом следует учитывать, что в группе скрининга колоректального рака смертность, вызванная этим заболеванием, снижается на 80% в результате диагностики рака на ранних стадиях. Таким образом, гибкую сигмоскопию можно признать безопасным и эффективным методом скрининга колоректального рака.

*Levin T.R. et al. Complications of screening flexible sigmoidoscopy // Gastroenterology. – 2002. – Vol. 123. – P. 1786–1792.*

### Задача

У мужчины 23 лет во время обследования по поводу предстоящей операции грыжесечения выявлен HBsAg, что послужило поводом для его направления к гепатологу. При определении маркеров вируса гепатита В было подтверждено наличие HBsAg и выявлены антитела к HBeAg (HBeAg не обнаружен), а также суммарные антитела к HBcAg и HBV ДНК. В биохимическом анализе крови АлАТ повышена до 75 ед/л, АсАТ – до 52 ед/л (норма до 40 ед/л). Диагностирован хронический гепатит В (HBsAg +, HBeAg -, HBV ДНК +) с низкой биохимической активностью.

### Вопрос 1

Какова оптимальная тактика ведения пациента?

- А) Назначение  $\alpha$ -интерферона.
- Б) Назначение ламивудина.
- В) Назначение комбинированной терапии  $\alpha$ -интерфероном и ламивудином.
- Г) Выполнение пункционной биопсии печени.
- Д) Динамическое наблюдение.

### Ответ

Г  
HBeAg-негативный вариант хронического гепатита В с низкой активностью АлАТ плохо поддается

ся противовирусному лечению. Выполнение биопсии печени целесообразно для определения индекса гистологической активности и степени фиброза, так как гистологическая активность при хронических вирусных гепатитах не всегда коррелирует с биохимической активностью гепатита. В случае низкой гистологической активности и минимального фиброза больной может находиться под динамическим наблюдением с контролем уровня трансаминаз 1 раз в 6–12 мес. Если выполнить биопсию не представляется возможным, в ряде случаев принимают решение о противовирусной терапии; препаратом выбора в этом случае является ламивудин.

### Вопрос 2

Больной категорически отказался от биопсии. Было принято решение о начале лечения ламивудином в дозе 100 мг/сут. К исходу 2-го месяца терапии отмечена нормализация уровня трансаминаз, к исходу 4-го месяца исчезла HBV ДНК из сыворотки. Однако через 8 мес после начала лечения активность АлАТ повысилась до 254 ед/л, АсАТ – до 160 ед/л и вновь стала определяться HBV ДНК в сыворотке. Что вероятнее всего послужило причиной биохимического и вирусологического рецидива?

- А) Употребление алкоголя.
- Б) Несоблюдение режима лечения.
- В) Активация латентной HCV-инфекции.
- Г) Мутация гена вирусной ДНК-полимеразы.
- Д) Мутация пресоре области вирусного генома.

### Ответ

Г  
Наиболее частая причина реактивации HBV-инфекции на фоне продолжающейся терапии ламивудином – селекция и накопление штаммов вируса с мутацией гена, кодирующего ДНК-полимеразу (обычно по типу YMDD).

### Вопрос 3

Какова оптимальная тактика ведения данного пациента?

Единый подход к лечению больных с реактивацией HBV-инфекции на фоне лечения ламивудином не разработан. Возможные варианты: временная отмена препарата (ведет к постепенному вытеснению YMDD-мутантов «диким» штаммом вируса), замена ламивудина другим препаратом (интерферон-альфа, адефовир, энтекавир), назначение комбинации ламивудина с другим препаратом (интерферон-альфа, адефовиром и т. д.).

Подготовил кандидат медицинских наук **А.О. Буверов**

## Список статей, опубликованных в 2003 г.

- Алексеева О.П., Долбин И.В. – Коронарный синдром X – одна из внепищеводных масок гастроэзофагеальной рефлюксной болезни? – 6, 33
- Белхушет С., Полуэктова Е.А., Ивашкин В.Т., Соловьева А.Д., Вейн А.М., Гордеев С.А. – Опыт применения ципрамила у больных с синдромом раздраженного кишечника – 6, 28
- Борсуков А.В. – Возможности стандартизации в малоинвазивной диагностике злокачественных лимфом – 3, 13
- Буеверов А.О. – Мутации вируса гепатита В и их клиническое значение – 4, 7
- Буеверов А.О., Маевская М.В. – Некоторые патогенетические и клинические вопросы неалкогольного стеатогепатита – 3, 2
- Буклис Э.Р. – Современная классификация хронического панкреатита – 3, 8
- Бурков С.Г., Бурдина Е.Г. – Инфекция *Helicobacter pylori* с позиции практического врача – 5, 16
- Буторова Л.И. – Запор: диагностика и основные принципы назначения слабительных средств – 4, 19
- Буторова Л.И., Вертелецкий В.В., Миронычев Г.Н. – Синдром раздраженного кишечника как психосоматическое заболевание: основные принципы диагностики и лечения болевого синдрома – 2, 31
- Ваананен Х., Ваухконен М., Хэлске Т., Каариянен И., Расмуссен М., Тунтури-Хихнала Х., Коскенпато Дж., Сотка М., Турунен М., Сандстрем Р., Ристиканкаре М., Юссила А., Сиппонен П. – Неэндоскопическая диагностика атрофического гастрита на основании анализа крови: корреляция между результатами гистологического исследования желудка и уровнями гастрин-17 и пепсиногена I в сыворотке – 4, 26
- Волошина Н.Б., Пальцев А.И., Осипенко М.Ф., Симаненков В.И. – Функциональные нарушения билиарного тракта и качество жизни больных хроническими вирусными гепатитами – 4, 13
- Давыдов А.А., Крапивин Б.В., Орлов Д.А. – Дюспаталин (мебеверин) в лечении острых заболеваний гепатопанкреатобилиарной зоны, протекающих с болевым синдромом – 5, 30
- Зинчук Л.И., Ветлугаева И.Т., Бедин В.В., Сорокина Л.В., Федосова Л.И., Калимулина Л.Д., Касперская В.И. – Антисекреторная терапия при острым и хроническом панкреатите – 6, 24
- Ивашкин В.Т., Буеверов А.О. – Перекрестные синдромы как атипичные проявления аутоиммунного гепатита – 1, 20
- Ивашкин В.Т., Полуэктова Е.А., Белхушет С. – Синдром раздраженного кишечника как биопсихосоциальное заболевание – 6, 2
- Калинин А.В., Буторова Л.И., Вертелецкий В.В., Долинский А.Г., Мирошниченко Г.Т., Семенов П.Н. – «Редкие» болезни тонкой кишки: почему их редко и поздно диагностируют? – 2, 15
- Калинин А.В., Логинов А.Ф., Цырик В.А. – Возможности использования омитокса в терапии неосложненных форм язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки – 5, 27
- Калинин А.В., Степура Д.К., Корнеев Н.В., Токмулина Г.М., Грабко Н.Н. – Хронический абдоминальный ишемический синдром и сочетанные с ним заболевания: особенности клиники, диагностики и лечения – 6, 19
- Логинов А.Ф. – Особенности использования международной классификации опухолей в гастроэнтерологии – 1, 9
- Маев И.В., Бусарова Г.А., Задорова М.Г. – Поражения пищевода при ВИЧ-инфекции – 5, 2
- Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Пирогова А.И., Овсянникова Е.В. – Эффективность париета в комплексной терапии обострения хронического панкреатита – 3, 18
- Минушкин О.Н., Масловский Л.В., Шулешова А.Г., Сорокина Л.И. – Оценка эффективности и безопасности монотерапии омезом в дозе 20 мг два раза в сутки при лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни – 2, 11
- Обуховский Б.И., Павлов Ч.С., Васильев И.В., Бикмулина Я.Р., Люосев С.В. – Случай первично-множественной локализации рака толстой кишки – 2, 40
- Парфенов А.И. – Аутоиммунная концепция целиакии – 2, 38
- Пасечников В.Д. – Современные представления об этиологии, патофизиологии и лечении функционального запора – 2, 24
- Рейзис А.Р. – Современные проблемы вирусного гепатита С у детей и подростков – 5, 23
- Рекомендации по лечению гепатита С (Согласительная конференция по лечению гепатита С, Париж, Франция, 27–28 февраля 2002 г.) – 2, 2
- Рощина Т.В. – Супраззофагеальные проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни – 1, 27
- Румянцев В.Г. – Клиническая фармакология аминокислот (Обзор зарубежной литературы) – 6, 11
- Секачева М.И. – Пробиотики в клинической практике, кишечная микрофлора и окружающая среда – 4, 2
- Сторожаков Г.И., Байкова И.Е., Никитин И.Г., Арчаков А.И., Ипатова О.М. – Теоретические и практические

кие аспекты применения глицирризина – 1, 35  
 Ханевич М.Д., Зубрицкий В.Ф., Грабовый А.М. – Лечение  
 механической желтухи неопухолевого генеза – 1, 31  
 Шептулин А.А. – Современная стратегия лечения гас-  
 троэзофагеальной рефлюксной болезни – 5, 11  
 Широкова Е.Н. – Первичный склерозирующий холан-

гит: этиология, диагноз, прогноз и лечение – 1, 2  
 Яковенко Э.П., Агафонова Н.А. – Механизмы разви-  
 тия запоров и методы их лечения – 3, 25  
 Вести мировой гастроэнтерологии – 2, 42; 3, 34; 4, 33;  
 5, 34; 6, 37  
 Школа клинициста – 2, 44; 3, 36; 4, 36; 5, 36; 6, 38

## Список авторов

Агафонова Н.А. ....	3, 25	Зубрицкий В.Ф. ....	1, 31	Пасечников В.Д. ....	2, 24
Алексеева О.П. ....	6, 33	Ивашкин В.Т. ....	1, 20;	Пирогова А.И. ....	3, 18
Арчаков А.И. ....	1, 35	6, 2, 28		Полуэктова Е.А. ....	6, 2, 28
Байкова И.Е. ....	1, 35	Ипатова О.М. ....	1, 35	Расмуссен М. ....	4, 26
Бедин В.В. ....	6, 24	Каариянен И. ....	4, 26	Рейзис А.Р. ....	5, 23
Белхушет С. ....	6, 2, 28	Калимулина Л.Д. ....	6, 24	Ристиканкаре М. ....	4, 26
Бикмулина Я.Р. ....	2, 40	Калинин А.В. ....	2, 15;	Рощина Т.В. ....	1, 27
Борсуков А.В. ....	3, 13	5, 27; 6, 19		Румянцев В.Г. ....	6, 11
Буеверов А.О. ....	1, 20;	Касперская В.И. ....	6, 24	Сандстрем Р. ....	4, 26
3, 2; 4, 7		Корнеев Н.В. ....	6, 19	Секачева М.И. ....	4, 2
Буклис Э.Р. ....	3, 8	Коскенпато Дж. ....	4, 26	Семенцов П.Н. ....	2, 15
Бурдина Е.Г. ....	5, 16	Крапивин Б.В. ....	5, 30	Симаненков В.И. ....	4, 13
Бурков С.Г. ....	5, 16	Кучерявый Ю.А. ....	3, 18	Сиппонен П. ....	4, 26
Бусарова Г.А. ....	5, 2	Логинов А.Ф. ....	1, 9;	Соловьева А.Д. ....	6, 28
Буторова Л.И. ....	2, 15, 31;	5, 27		Сорокина Л.В. ....	6, 24
4, 19		Люосев С.В. ....	2, 40	Сорокина Л.И. ....	2, 11
Ваананен Х. ....	4, 26	Маев И.В. ....	3, 18;	Сотка М. ....	4, 26
Васильев И.В. ....	2, 40	5, 2		Степуро Д.К. ....	6, 19
Ваухконен М. ....	4, 26	Маевская М.В. ....	3, 2	Сторожаков Г.И. ....	1, 35
Вейн А.М. ....	6, 28	Масловский Л.В. ....	2, 11	Токмулина Г.М. ....	6, 19
Вертелецкий В.В. ....	2, 15, 31	Минушкин О.Н. ....	2, 11	Тунтури-Хихнала Х. ....	4, 26
Ветлугаева И.Т. ....	6, 24	Миронычев Г.Н. ....	2, 31	Турунен М. ....	4, 26
Волошина Н.Б. ....	4, 13	Мирошниченко Г.Т. ....	2, 15	Федосова Л.И. ....	6, 24
Гордеев С.А. ....	6, 28	Никитин И.Г. ....	1, 35	Ханевич М.Д. ....	1, 31
Грабко Н.Н. ....	6, 19	Обуховский Б.И. ....	2, 40	Хэлске Т. ....	4, 26
Грабовый А.М. ....	1, 31	Овсянникова Е.В. ....	3, 18	Цырик В.А. ....	5, 27
Давыдов А.А. ....	5, 30	Орлов Д.А. ....	5, 30	Шептулин А.А. ....	5, 11
Долбин И.В. ....	6, 33	Осипенко М.Ф. ....	4, 13	Широкова Е.Н. ....	1, 2
Долинский А.Г. ....	2, 15	Павлов Ч.С. ....	2, 40	Шулешова А.Г. ....	2, 11
Задорова М.Г. ....	5, 2	Пальцев А.И. ....	4, 13	Юссила А. ....	4, 26
Зинчук Л.И. ....	6, 24	Парфенов А.И. ....	2, 38	Яковенко Э.П. ....	3, 25