

Научно-
практический
журнал для
клиницистов

2008, № 3

Главный редактор:
В.Т. Ивашкин

Исполнительный директор проекта:
Г.Г. Пискунов

Редакционная коллегия:
А.О. Буеверов (ответственный секретарь),
Л.И. Буторова,
П.С. Ветшев,
А.В. Калинин,
Т.Л. Лапина,
Е.Г. Лебедева,
А.Ф. Логинов,
И.В. Маев,
М.В. Маевская,
А.В. Охлобыстин,
А.С. Трухманов,
А.А. Шептулин,
Н.Д. Ющук

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

Издатель:
ООО «Издательский дом «М-Вести»

Тираж: 5000 экз.

Периодичность издания:
1 раз в 2 месяца

Подписной индекс:

82127 – по каталогу «Газеты. Журналы»
агентства «Роспечать»

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: mvinfo@m-vesti.ru

Журнал входит в Перечень ведущих рецензируемых
научных журналов и изданий ВАК Минобразования
России, в которых должны быть опубликованы
основные научные результаты диссертаций
на соискание ученой степени доктора наук

Информация о журнале 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», 2008

Российская гастроэнтерологическая ассоциация
Российское общество по изучению печени

Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии

Содержание

- И.В. Маев, Ю.А. Кучерявый*
Билиарнозависимый панкреатит: от патологической
физиологии к патогенетическому лечению3
- С.Н. Мехтиев, В.Б. Гриневич,
А.В. Бращенкова, Ю.А. Кравчук*
Принцип выбора полиферментных препаратов
у пациентов с хроническим панкреатитом
и нарушенной толерантностью к глюкозе16
- В.А. Шкитин, Н.А. Панисяк, А.В. Алимов*
Фармакоэкономические аспекты лечения
язвенной болезни двенадцатиперстной кишки22
- А.В. Борсуков, Д.О. Моисеев, А.О.Буеверов*
Клиническое значение денситометрии
в определении степени тяжести цирроза печени27
- Е.А. Полуэктова, А.А. Курбатова*
Синдром раздраженного кишечника с запорами:
клиника, диагностика, подходы к лечению34
- Резюме диссертаций: информация из ВАК России ...39
- Школа клинициста40

Scientific
and practical
journal
for clinicians

2008, No 3

Editor-in-chief:
V.T. Ivashkin

Production Manager:
G.G. Piskunov

Editorial Board:
A.O. Bueverov (secretary-editor),
L.I. Butorova,
P.S. Vetshev,
A.V. Kalinin,
T.L. Lapina,
E.G. Lebedeva,
A.F. Loginov,
I.V. Mayev,
M.V. Mayevskaya,
A.V. Okhlobystin,
A.S. Troukhmanov,
A.A. Sheptulin,
N.D. Yuschuk

Founders:
Russian gastroenterological
association,
Open Venture «M-Vesti»
Publishing house»

The publisher:
Open Venture «M-Vesti»
Publishing house»

Periodicity of the edition:
bimonthly

The magazine is registered by the Ministry
for the Russian Federation on affairs of press,
TV-radio broadcasting and mass media
on 30.06.2000
(PI № 77-3872)

For the correspondence:
125284, Moscow, p.o. 74
E-mail: mvinfo@m-vesti.ru

Russian gastroenterological association
Russian society for the study of the liver (RSSL)

Clinical prospects of gastroenterology, hepatology

Contents

<i>I.V. Mayev, Yu.A. Kucheryavy</i> Biliary pancreatitis: from pathological physiology to pathogenic treatment	3
<i>S.N. Mekhtiyev, V.B. Grinevich, A.V. Brashchenkova, Yu.A. Kravchuk</i> Principle of enzyme choice in patients with chronic pancreatitis and impaired glucose tolerance	16
<i>V.A. Shkitin, N.A. Panisyyak, A.V. Alimov</i> Pharmacoeconomic aspects of duodenal peptic ulcer treatment	22
<i>A.V. Borsukov, D.O. Moiseyev, A.O. Buyeverov</i> Clinical value of densitometry in assessment of liver cirrhosis severity	27
<i>E.A. Poluektova, A.A. Kurbatova</i> Irritable bowel syndrome with constipation: clinical presentation, diagnostics, treatment approaches	34
Thesis abstracts: information from the Higher attestation commission	39
Tutorial for clinician	40

УДК 616.37-002.2-06:616.361

Билиарнозависимый панкреатит: от патологической физиологии к патогенетическому лечению

И.В. Маев, Ю.А. Кучерявый

(Московский государственный медико-стоматологический университет)

Цель обзора. Представить данные о патогенезе билиарнозависимых панкреатитов (БЗП), оценить значимость факторов риска этого заболевания, обосновать целесообразность патогенетического лечения.

Последние данные литературы. Патология желчевыводящих путей среди причинных факторов панкреатитов наблюдается в 35–56% случаев. БЗП в 2–6 раз чаще встречается у женщин, что коррелирует с частотой заболеваемости желчнокаменной болезнью. В последние годы отмечена тенденция к уменьшению частоты БЗП, что связано с проведением более ранних операций по поводу хронического калькулезного холецистита и широким применением литолитической терапии.

Несмотря на широкий спектр состояний и нозологических форм, способных привести к развитию БЗП, выделяют общие патологические механизмы, включающие халангио- и дуоденопанкреатический рефлюксы, обструкцию *большого дуоденального сосочка* (БДС) с развитием протоковой гипертензии. Высокая частота ассоциации БЗП с ожирением, сахарным диабетом и гиперлипидемией предполагает, что данные состояния являются факторами риска развития БЗП или факторами, увеличивающими тяжесть течения болезни.

Основное направление лечения БЗП – устранение действия причинного фактора – холедохолитиаза, холецистолитиаза, стриктур терминального отдела холедоха и БДС. Ведущими методами в данных случаях является эндоскопическое и хирургическое лечение. При билиарном сладже, дисфункции сфинктера Одди, избыточном бактериальном росте в тонкой кишке доминирующими являются методы консервативной терапии.

Патогенетическим средством лечения БЗП считается *урсодеоксихолевая кислота* (урсосан), длительный прием которой способствует уменьшению в желчи количества микролитов и редукции билиарного сладжа, вызывающих дисфункцию сфинктера Одди и стенозирующий папиллит, редукции рефлюкс-гастрита, увеличивает внешнюю секрецию поджелудочной железы при экзокринной панкреатической недостаточности. Курс терапии урсосаном при билиарном сладже составляет 4–12 нед. Длительность лечения определяется результатами динамического ультразвукового исследования. Эффективная суточная доза препарата составляет 10 мг/кг массы тела больного. Препарат рекомендуется принимать однократно на ночь.

Заключение. Учет патофизиологических особенностей и влияния факторов риска позволяет программно подходить к дифференцированному лечению больных и вторичной профилактике обострений болезни. Наиболее эффективное направление патогенетической терапии большинства форм БЗП – терапия урсосаном.

Ключевые слова: билиарнозависимый панкреатит, патогенез, лечение.

Biliary pancreatitis: from pathological physiology to pathogenic treatment

I.V. Mayev, Yu.A. Kucheryav

The aim of review. To present data on pathogenesis of *biliary-induced pancreatitis* (BIP), to estimate the significance of risk factors for this disease, to prove feasibility of pathogenic treatment.

Recent literature data. Pathology of biliary tract as the cause of pancreatitis is observed in 35–56% of all cases. BIP is 2–6 times more frequent in women that correlates to cholelithiasis rate. At the last years the tendency to decrease of BIP frequency is noticed, that is related to implementation of early surgery for chronic calculous cholecystitis and wide application of litholytic therapy.

Despite of a wide spectrum of states and nosological forms, that can result in BIP development, there are common pathological mechanisms including cholangio- and duodenopancreatic refluxes, obstruction of *major duodenal papilla* (MDP) with development of ductal hypertension. High frequency of BIP association with obesity, diabetes mellitus and lipidemia suppose, that latter can be the risk factors of BIP development or factors aggravating severity of disease.

Basic trend of BIP treatment – elimination of causative factor – choledocholithiasis, cholecystolithiasis, strictures of terminal region of the common bile duct and MDP. Leading methods in these cases are endoscopic and surgical treatment. At biliary sludge, dysfunction of sphincter of Oddi, bacterial overgrowth in the small bowel conservative methods are predominant.

Ursodeoxycholic acid (ursosan) is pathogenic agent in BIP treatment, prolonged intake of which promotes decrease in microlites quantity in bile and reduction of biliary sludge, that causes sphincter of Oddi dysfunction and constrictive papillitis. It also reduce reflux-gastritis, increases exocrine secretion of the pancreas at exocrine pancreatic insufficiency. The course of ursosan therapy at biliary sludge is 4–12 wks. Duration of treatment is determined by the results of control ultrasound investigation. The efficient daily dose of the drug is 10 mg/kg of body mass of the patient. The preparation is recommended to take OD at the evening.

The conclusion. Significance of pathophysiological features and effects of risk factors allows systemic approach to differentiated treatment of patients and secondary prophylaxis of relapses of disease. The most efficient direction of pathogenic therapy of the majority of BIP forms is ursosan therapy.

Key words: biliary pancreatitis, pathogenesis, treatment.

Билиарнозависимый панкреатит (БЗП) – группа острых и хронических заболеваний поджелудочной железы (ПЖ), преимущественно воспалительной природы, характеризующихся исходным или сочетанным поражением билиарного тракта и (или) сфинктера Одди, фазово-прогрессирующими очаговыми, сегментарными или диффузными дегенеративными, деструктивными изменениями ее экзокринной части, атрофией железистых элементов (панкреоцитов) и замещением их соединительной (фиброзной) тканью, различной степенью нарушения экзо- и эндокринной функций.

Патология желчевыводящих путей среди причинных факторов панкреатитов выявляется в 35–56% случаев. Желчнокаменная болезнь является причиной развития от 30 до 50% случаев *острого панкреатита* (ОП).

БЗП в 2–6 раз чаще встречается чаще у женщин, чем у мужчин, что коррелирует с частотой заболевания желчнокаменной болезнью. В последние годы в странах Европы и Северной Америки отмечена тенденция к уменьшению частоты БЗП, что, по-видимому, связано с проведением более ранних операций при обострении хронического калькулезного холецистита и широким применением литолитической терапии. Эти обстоятельства лишний раз доказывают имеющуюся взаимосвязь.

Этиология и патогенез

Считается, что к развитию БЗП могут привести различные заболевания и аномалии развития билиарного тракта и двенадцатиперстной кишки, представленные ниже.

1. *Желчнокаменная болезнь:*
– билиарный сладж;

– холедохолитиаз (ампулярный литиаз).

2. *Аномалии желчевыводящих путей:*

– аномальное панкреатобилиарное соустье;
– кисты холедоха.

3. *Патология сфинктера Одди:*

– аденома, рак;
– болезнь ДельВале–Донована (Dell Vail–Donovan) – первичный склерозирующий папиллит;

– вторичная стриктура или несостоятельность (после эндоскопической папиллосфинктеротомии);

– дисфункция, в том числе постхолецистэктомический синдром.

4. *Патология двенадцатиперстной кишки:*

– парафатеральный дивертикул;
– язвенная болезнь и стеноз двенадцатиперстной кишки, рецидивирующий эрозивный дуоденит.

Несмотря на широкий спектр состояний и нозологических форм, способных привести к развитию

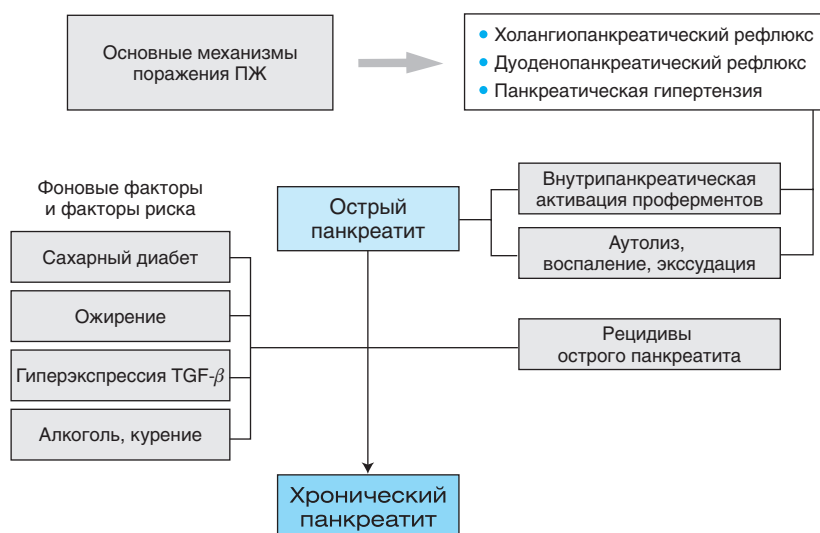


Рис. 1. Патологическая физиология билиарнозависимого панкреатита

БЗП, можно выделить ряд общих патологических механизмов (рис. 1), включающих холангио- и дуоденопанкреатический рефлюксы, обструкцию большого сосочка двенадцатиперстной кишки с развитием протоковой гипертензии. В то же время данные механизмы не являются абсолютно доказанными. Имеются лишь косвенные свидетельства, представленные в виде отдельных гипотез и теорий развития БЗП. Определенно доказанный факт – наличие обструктивного панкреатита, поскольку воспроизведена экспериментальная модель этой формы заболевания.

Теория общего протока (common channel)

Данная теория предложена Е. Орие в 1901 г. [28] после обнаружения им конкремента в фатеровом соске у пациента, умершего от ОП. Автор предположил, что анатомическая близость мест впадения желчного и панкреатического протоков в двенадцатиперстную кишку в силу разнообразных причин может приводить к рефлюксу желчи в *главный панкреатический проток* (ГПП) и к повреждению ПЖ детергентами, содержащимися в желчи.

Теория была воспринята неоднозначно.

Во-первых, в большинстве случаев камень будет блокировать оба протока.

Во-вторых, давление в ГПП выше, чем в холедохе. В обоих случаях рефлюкс желчи в ГПП происходить не должен.

В-третьих, существующие предположения, что для развития БЗП необходимы патологические изменения самой желчи, до сих пор не доказаны. Наиболее вероятно, что билиарные конкременты блокируют только ГПП, что приводит к протоковой гипертензии и развитию ОП либо при длительной неполной обструкции – к развитию *хронического панкреатита* (ХП).

Таким образом, затруднение оттока панкреатического секрета может быть обусловлено мобильным («вентильным») конкрементом, провоцирующим периампулярное воспаление, отек и спазм сфинктера.

Прямыми историческими «наследниками» теории общего протока являются гидравлические теории (теории обструкции протоков ПЖ), в рамках которых на эксперименте доказана возможность существования отдельной формы – БЗП. Частичная обструкция панкреатических протоков в экспериментах на собаках [36], крысах [29] и свиньях [32] приводит к повреждениям панкреатической паренхимы, весьма похожим на те,

которые наблюдаются при ХП у человека.

Вследствие обструкции протока или ампулы фатерова соска развивается гипертензия в ГПП с последующим разрывом мелких панкреатических протоков. Это приводит к выделению секрета в паренхиму железы, активации пищеварительных ферментов, развитию деструктивно-дегенеративных изменений в ПЖ.

Хроническое злоупотребление алкоголем утяжеляет повреждения ПЖ, ускоряет их начало и способствует их необратимости. В результате дальнейших экспериментальных исследований было определено следующее:

- 1) продолжительность обструкции протоков прямо коррелирует с тяжестью повреждений ПЖ;
- 2) протоковая обструкция потенцирует развитие конкрементов в протоковой системе у половины экспериментальных животных;
- 3) полный блок ГПП приводит к атрофии панкреатической паренхимы;
- 4) восстановление панкреатического оттока предотвращает образование конкрементов в протоках и гистологическую модификацию паренхимы ПЖ.

Таким образом, большинство авторов представляет реализацию множества этиологических факторов БЗП в его патогенезе аналогично тому, как это происходит в эксперименте при блоке панкреатических протоков. В то же время кальцификация и панкреатолитиаз у больных БЗП, не злоупотребляющих алкоголем, практически не встречаются, а первичная экзокринная недостаточность (в результате субтотальной атрофии паренхимы ПЖ) наблюдается редко. Это в некоторой степени ставит под сомнение возможность развития БЗП по данному механизму.

Однако нельзя забывать, что подавляющее большинство форм БЗП, за исключением стриктур большого сосочка двенадцатиперстной кишки различной этиологии, характеризуется преходящим,

а не постоянным и прогрессирующим блоком. Именно этот факт, по всей видимости, и определяет патологические особенности развития БЗП.

Действительно, панкреатостаз (например, у больного с дисфункцией большого сосочка двенадцатиперстной кишки) облегчает осаждение кристаллов кальция в протоковой системе ПЖ с кальцификацией белкового секрета, развитием вторичного блока и ухудшением обструкции, особенно на фоне злоупотребления алкоголем. Ацинарный комплекс подвергается глубокому ультраструктурным изменениям, потенцируется воспалительный процесс с последующим развитием фиброза, вовлекающий все железистые элементы дистальнее места обструкции, что, естественно, сопровождается уменьшением синтеза пищеварительных ферментов.

При персистирующем присутствии литогенных факторов, например алкоголя, курения, либо у больных с наследственной предрасположенностью (наследственный панкреатит) процесс прогрессирования БЗП может быть ускорен с ранним началом кальцификации, развитием внешнесекреторной и инкреторной недостаточности функции ПЖ.

Дуодено- и холангио-панкреатический рефлюкс

Существует мнение, что частой причиной развития БЗП является дуоденопанкреатический рефлюкс, возникающий на фоне недостаточности сфинктера Одди, особенно при дуоденостазе [1]. Причиной атонии большого сосочка двенадцатиперстной кишки является папиллит, чаще после прохождения конкрементов, или общая дисмоторика *duodenum*, которая может иметь функциональный характер либо возникать вторично на фоне органической патологии соседних органов.

Хроническая дуоденальная непроходимость функционального

характера приводит к дискоординации деятельности аппарата сфинктера Одди с его переходящими недостаточностью и рефлюксом дуоденального содержимого как в общий желчный проток, так и в ГПП. Замыкает порочный круг патогенеза дуоденальная гипертензия, потенцирующая стаз в желчном и панкреатическом протоках [9].

Итак, повышение давления в просвете двенадцатиперстной кишки приводит к рефлюксу ее содержимого в ГПП с последующей активацией в нем протеаз, что может послужить толчком к развитию ОП. В эксперименте ОП вызывали путем образования петли Пфелфера из двенадцатиперстной кишки, внутрипросветное давление в которой превышало давление в ГПП. Вследствие этого возникал рефлюкс дуоденального содержимого в проток.

В физиологических условиях у собак во время III фазы межпищеварительного комплекса и после кормления давление в двенадцатиперстной кишке может превышать давление в протоке ПЖ. В это время небольшое количество (менее 1%) дуоденального содержимого забрасывается в панкреатический проток [4].

Таким образом, хотя потенциальная возможность возникновения панкреатита в физиологических условиях существует, рефлюкс очень непродолжителен и незначителен по объему и неизвестно, происходит ли при этом внутрипротоковая активация протеаз. Кроме того, большую часть времени сфинктер ГПП эффективно предотвращает рефлюкс дуоденального содержимого.

Однако если давление в двенадцатиперстной кишке значительно превышает давление в ГПП (рвота) или на протяжении длительного времени (большое количество пищи, дуоденостаз, динамическая кишечная непроходимость и т. д.), возникновение рефлюкса и активация протеаз более вероятны, особенно в случае совпадения во

времени повышения секреции панкреатических ферментов с рефлюксом. В подобной ситуации одновременное нарушение взаимоотношений между давлением в двенадцатиперстной кишке, давлением в ГПП и секреторной активностью ПЖ может являться фактором, предрасполагающим к развитию БЗП [4].

Уместно привести результаты исследований, в которых было определено, что увеличение внутрибрюшного давления на 1 мм рт. ст. увеличивает риск развития тяжелого панкреатита в 2,23 раза. Была выявлена корреляционная связь между уровнем внутрибрюшного давления и тяжестью течения панкреатита, развитием бактериальных осложнений и летальных исходов [27].

Длительное время дискутировалась теория, постулирующая, что для развития БЗП необходимы патологические изменения самой желчи. Именно проникновение в ГПП такой желчи и является патологическим механизмом, поддерживающим воспалительный процесс в ПЖ, и основной причиной развития БЗП. Однако точные механизмы, активирующие ферменты в клетках ацинусов при обструкции, пока не известны.

Существует предположение [11], что при холелитиазе желчь содержит значительное количество продуктов перекисного окисления липидов. Это придает ей особые агрессивные свойства при рефлюксе в панкреатические протоки. Известно, что длительная инкубация желчи в смеси с панкреатическим секретом или культурой бактерий существенно изменяет состав желчи. Воздействие на желчь панкреатических ферментов, в частности фосфолипазы и бактериальных токсинов, освобождает ранее связанные лизолецитин и желчные кислоты. При этом желчь приобретает отчетливо повреждающее действие на защитный барьер протоков ПЖ. Замечено, что указанным изменениям значительно легче подвергается

желчь больных, страдающих желчнокаменной болезнью [5].

Панкреатическая гипертензия

Обструкция большого сосочка двенадцатиперстной кишки может быть как стойкой, так и проходящей. В большинстве случаев она обусловлена дисфункцией сфинктера Одди и микрохоледохолитиазом. Дисфункция сфинктера Одди часто имеется у больных, страдающих хроническим холециститом. Она встречается практически у всех больных, перенесших холецистэктомия.

Рецидивирующий папиллит вследствие миграции конкрементов из желчного пузыря, длительного их нахождения в холедохе (флотирующие, вентильные камни) приводит к стенозу терминального отдела общего желчного протока, большого сосочка двенадцатиперстной кишки, устья ГПП. В результате развивается стойкая гипертензия в общем желчном ГПП.

Частые рецидивы билиарного панкреатита обычно возникают при миграции мелких и очень мелких камней (микролитов) [9]. Из микролитов наиболее опасными являются имеющие диаметр до 4 мм. Наличие в желчном пузыре конкрементов менее 5 мм в диаметре увеличивает риск развития панкреатита в 4 раза.

В контексте обсуждаемой проблемы большое значение в развитии панкреатитов придается билиарному сладжу, частота выявления которого у больных идиопатическими панкреатитами, по данным разных авторов, достигает 33–75%. Примечательно, что при панкреатите алкогольной этиологии билиарный сладж выявляется значительно реже – у 8–15% больных.

В целом холедохолитиаз является одной из главных причин развития БЗП. По данным разных авторов, частота развития панкреатита на фоне холедохолитиаза колеблется в пределах 25–65,3% [1,

9]. Значительные колебания частоты ассоциации холедохолитиаза и БЗП часто связаны с тем, что проходящие атаки панкреатита расцениваются как проявления холедохолитиаза, а не как клиническая картина БЗП. По всей видимости, не всякий холедохолитиаз приводит к развитию БЗП. Чаще это конкременты большого сосочка двенадцатиперстной кишки.

При панкреатитах, связанных с патологией большого дуоденального сосочка, нарушения оттока панкреатического секрета и восходящее инфицирование ПЖ с дальнейшим вовлечением в процесс протоковой системы, а затем и паренхимы последней обусловлены поражением самого сосочка при возможном отсутствии изменений желчи. Патология большого сосочка двенадцатиперстной кишки включает функциональные нарушения и органическую патологию сфинктера (папиллит, опухоли фатерова соска, несостоятельность вследствие папиллосфинктеротомии, парафатеральный дивертикулез с дивертикулитом и др.).

Ухудшают имеющиеся нарушения заболевания двенадцатиперстной кишки с явлениями дуоденостаза и замедлением эвакуации (язвенная болезнь, дуодениты, стенозирующие опухоли двенадцатиперстной и проксимального отдела тощей кишки, рубцово-язвенные сужения, сдавление дуоденального перехода верхнебрыжечными сосудами, лимфаденит в области связки Трейтца, синдром приводящей петли и др.).

Механизм развития у больных с данной патологией общий – проникивание в протоки ПЖ желчи либо кишечного содержимого с интрапанкреатической активацией ферментов на фоне затруднения оттока панкреатического секрета.

Первое сообщение о стенозе большого сосочка двенадцатиперстной кишки появилось в 1884 г., когда С. Langebuch для извлечения вклиненного в него камня был вынужден рассечь сосочек в связи с его рубцовым стенозом.

«Склероретрактивный оддит» описали в 1926 г. D. Dell Vail и R. Donovan как причину механической желтухи при отсутствии камней в желчном пузыре. По имени этих авторов первичный стенозирующий папиллит называют болезнью ДельВале–Донована.

Этиология первичного стеноза большого дуоденального сосочка до сих пор не ясна, а БЗП развивается при данной патологии в 34–48% случаев, что приблизительно соответствует частоте встречаемости единой ампулы общего желчного и панкреатического протоков в популяции. Вторичный стеноз большого дуоденального сосочка появляется чаще всего после травматизации последнего при прохождении мелких конкрементов, а также вследствие патологически измененной двенадцатиперстной кишки или общего желчного протока [1].

Аномальное панкреатобилиарное соустье и кисты холедоха в последние годы рассматриваются в качестве нередкой причины развития БЗП [8]. ОП при аномальном панкреатобилиарном соустье встречается у 27,1–28,0% больных, с кистами холедоха – у 31% [18, 26]. Эти пороки развития увеличивают риск развития БЗП более чем в 7 раз [40]. Патогенез рецидивирующего БЗП при аномальном панкреатобилиарном соустье связывают с временной обструкцией выводных протоков ПЖ конкрементами билиарного происхождения, белковыми пробками, первичной или вторичной дисфункцией сфинктера Одди. Во всех случаях это может приводить к панкреатической гипертензии [8, 18].

Заболевания гастродуоденальной зоны

Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки в 10,5–16,5% случаев является непосредственной причиной развития ХП. Суть патогенетического механизма заключается в развитии отека фате-

рова соска (папиллит) с вторичным затруднением оттока панкреатического секрета.

Существует мнение, что переходящие папиллиты, встречающиеся при дуоденитах и рецидивах язвенной болезни, могут приводить в дальнейшем к дисфункции сфинктера Одди и ухудшению оттока панкреатического секрета даже в период ремиссии язвенной болезни.

Вторым патогенетическим механизмом развития панкреатита у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки является гиперацидность желудка с чрезмерной стимуляцией ПЖ соляной кислотой посредством гиперпродукции секретина. Это приводит к секреторному напряжению ПЖ в условиях затруднения оттока, а следовательно, к внутрипротоковой гипертензии.

В развитии панкреатита при анацидных состояниях важное значение имеют замедление пассажа кишечного содержимого, бактериальная контаминация тонкой кишки с избыточным бактериальным ростом и инвазией микроорганизмов в составе дуоденального рефлюктата в ГПП.

Начиная с первого описания инфекции *Helicobacter pylori* в слизистой оболочке желудка значение данного открытия прогрессивно увеличивалось. Персистирующая инфекция *H. pylori* изменяет физиологию верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Влияние *H. pylori* на физиологию экзокринной паренхимы ПЖ, а также на развитие и прогрессирование заболеваний ПЖ до сих пор исследованы недостаточно. Такая взаимосвязь теоретически возможна, поскольку имеются тесные физиологические взаимосвязи между желудком, двенадцатиперстной кишкой и ПЖ. Доказано, что *H. pylori* влияет на физиологию гастродуоденальной зоны.

J. Jaworek и соавт. [21] доказали, что интрадуоденальное введение NH_4OH существенно и дозозависимо увеличивает синтез белка в экзокринной паренхиме и по-

вышает плазменную концентрацию гастрина.

Y. Hori и соавт. [20] при исследовании эффекта вакуолизирующего токсина *H. pylori* на секрецию ферментов в изолированных ацинозах крысы выявили дозозависимое снижение секреции амилазы. Поскольку *H. pylori* ингибирует синтез и экспрессию соматостатина желудочными D-клетками, персистенция инфекции сопровождается сокращением антральной плотности D-клеток. Как следствие *H. pylori*-индуцированного ингибирования синтеза и выделения соматостатина плотность G-клеток и синтез гастрина значительно увеличиваются. Результат всех указанных гормональных изменений – увеличение желудочной кислотной секреции без любых изменений чувствительности париетальных клеток к гастрину.

Известно, что экзокринная панкреатическая секреция ингибируется соматостатином. Паракринный эффект соматостатина в слизистой оболочке желудка вряд ли может влиять на панкреатическую секрецию. Однако ацидификация двенадцатиперстной кишки может стимулировать панкреатическую секрецию посредством выделения секретина. Кроме того, гастрин проявляет слабый холецистокиноподобный эффект на панкреатическую секрецию.

J.E. Dominguez-Munoz и P. Malfertheiner [16] определили, что межпищеварительная панкреатическая секреция амилазы, липазы и химотрипсина достоверно выше у *H. pylori*-позитивных лиц, постпрандиальная панкреатическая секреция ферментов имеет тенденцию к повышению.

Таким образом, даже у лиц с бессимптомным носительством инфекции *H. pylori* может приводить к функциональным изменениям ПЖ. Персистенция инфекции *H. pylori* может иметь теоретическое патологическое значение при заболеваниях ПЖ.

Следует отметить, что не всеми исследователями принимается би-

лиарная теория возникновения панкреатитов. Предполагается, что без нарушения оттока панкреатического секрета желчь не вызывает развития панкреатита [1]. Кроме того, теория «общего канала» вообще оспаривалась как таковая, поскольку в норме давление в системе панкреатических протоков выше, чем в желчевыводящих путях, что у лиц без патологии в данной области препятствует возникновению рефлюкса желчи в протоки ПЖ. Сам рефлюкс, получаемый в ходе эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии, не всегда вызывает обострение панкреатита. При этом одним из главных защитных механизмов является слизистая оболочка ГПП, резистентная при нормальном давлении к желчи и даже к ее смеси с панкреатическим секретом.

Некоторые западные исследователи не выделяют БЗП в отдельную нозологическую форму и рассматривают случаи панкреатита у больных холелитиазом без других этиологических факторов как идиопатический панкреатит. В то же время последние данные подтверждают значение билиарной патологии в возникновении БЗП вследствие функциональных и органических изменений сфинктера Одди и ампулы фатерова соска.

Дискутабельность проблемы поддерживает часто наблюдаемое сочетание этиологических механизмов развития БЗП, например, у больных желчнокаменной болезнью и холелитиазом часто выявляются опухоли большого сосочка двенадцатиперстной кишки и парафатеральные дивертикулы, нередко имеется сочетание язвенной и желчнокаменной болезнью.

Факторы риска

Анализируя причины развития БЗП, нельзя не учитывать действие ряда других факторов, очень часто встречающихся при БЗП и существенно влияющих на развитие болезни (рис. 2). И если они до сих пор не являются этиоло-

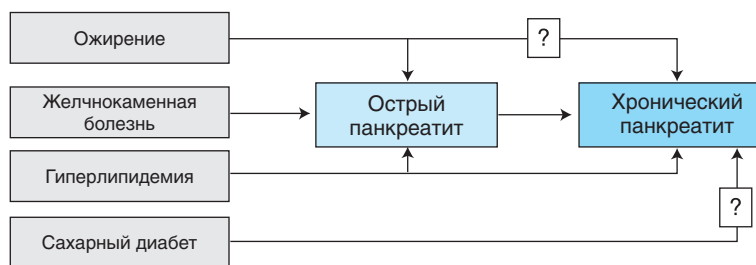


Рис. 2. Факторы риска возникновения билиарнозависимого панкреатита

гическими, то предрасполагающими их можно считать определенно. В первую очередь имеет смысл упомянуть ожирение, сахарный диабет и гиперлипидемию, чрезвычайно часто ассоциирующихся между собой и сочетающихся с желчнокаменной болезнью – наиболее частой причиной развития БЗП.

Ожирение. Пациенты с избыточной массой тела имеют предрасположенность к тяжелому и осложненному течению ОП [17, 24, 25, 34, 41], характеризуются более длительным госпитальным лечением [14, 15], а ожирение является надежным ранним прогностическим признаком тяжести течения панкреатита [17, 25, 33, 44]. Однако точные механизмы ассоциативной взаимосвязи ожирения и панкреатитов пока не установлены [37, 38, 41, 44]. В России данному аспекту панкреатологии уделено недостаточное внимание. Однако полученные нами данные в недавнем ретроспективном исследовании диктуют необходимость более подробного освещения этой проблемы [8].

J. Suazo-Barahona и соавт. при первой атаке БЗП у пациентов с индексом массы тела (ИМТ) > 25 кг/м² осложнения отмечены в 38% случаев, в то время как у лиц без ожирения (ИМТ < 25 кг/м²) таковые отмечались достоверно реже – в 21% (RR=1,74; 95%; CI: 1,0–2,9). Авторы определили, что риск развития тяжелого панкреатита коррелирует со степенью ожирения. Развитие панкреонекроза и инфекционных осложнений отмечено у 17,6% больных с ожирением, в то время как у больных

БЗП без ожирения панкреонекроз и гнойные осложнения встречались достоверно реже – у 6% [41].

По данным I.C. Funnell и соавт., у всех больных с ИМТ выше 30 кг/м² было тяжелое течение ОП, у 36,8% – с гнойными осложнениями, во всех случаях сопровождавшихся ранней или поздней летальностью. Проводя сравнительный анализ, авторы отметили, что у больных с нормальной массой тела частота тяжелого течения панкреатита составила 11,25%, в том числе осложненное нагноением – 5% (p=0,0007) [17].

Подобные данные получены в недавних исследованиях G.I. Parachristou и соавт., доказавших, что повышенный ИМТ является существенным фактором риска тяжелого течения ОП (OR 2,8; p=0,048) и летальности (OR 11,2; p=0,022) [30].

Необходимо отметить, что средний ИМТ у больных с тяжелым течением ОП достоверно превышает аналогичный показатель у пациентов с легким течением ОП: 31,2±5,6 в сравнении с 23,3±5,6 кг/м² (p<0,001) [17]. Поэтому риск более тяжелого и осложненного течения ОП нарастает по мере увеличения ИМТ.

Так, по данным В. De Waele и соавт., наблюдавших в проспективном исследовании 250 больных ОП, избыточная масса тела (ИМТ=25,0–29,9 кг/м²) является фактором риска тяжелого течения ОП (OR=3,55; 95% CI: 1,50–8,40). Ожирение I степени (ИМТ=30,0–34,9 кг/м²) является фактором риска системной воспалительной реакции и полиорганной недостаточности, а также местных осложне-

ний (OR=3,469; 95% CI: 1,15–10,43). При ожирении II и III степени (ИМТ=35,0–49,9 кг/м²) риск системных и местных осложнений возрастает более чем в 2 раза, чем при I степени [15].

Учет ожирения в качестве единственного прогностического фактора с чувствительностью в 63% и специфичностью в 95% вне зависимости от этиологии заболевания позволяет предполагать тяжесть течения болезни [17]. В популяционном исследовании типа случай–контроль (2002), проведенном в 4 областях Швеции с 1995 по 1998 г. и включавшем 1,4 млн жителей в возрасте 20–85 лет, показано, что с возрастанием ИМТ повышается риск развития ОП в 1,2 раза на каждые 5 кг/м². Относительный риск госпитального лечения более 14 дней или лечение в ОРИТ составляет 2,4 (1,1–5,4) у пациентов с ИМТ > 30 кг/м² по сравнению с таковым у пациентов, имеющих ИМТ в пределах 20–25 кг/м² [14].

Наиболее доказательны результаты метаанализа 12 клинических исследований J. Martinez и соавт. Они определили, что ОП достоверно чаще встречался у пациентов с ожирением (OR 2,6; 95% CI 1,5–4,6). Более того, у этих пациентов значительно чаще развивались системные (OR 2,0; 95% CI 1,1–4,6) и местные осложнения (OR 4,3; 95% CI 2,4–7,9). Летальность больных с избыточной массой тела в меньшей степени превышала таковую у лиц с нормальным ИМТ (OR 1,3; 95% CI 0,5–3,6).

Таким образом, ожирение в качестве прогностического фактора предрасполагает к развитию системных и местных осложнений. Это обстоятельство обязательно должно учитываться в клинической практике для оценки степени тяжести и прогноза ОП [25].

Значение ожирения как фактора риска тяжести течения ОП доказано и в экспериментальных исследованиях. По данным R. Segersvard и соавт., при экспериментальном ОП, вызванном у генетически

тучных крыс, а также у крыс с ожирением, обусловленным предшествующим высококалорийным питанием, выживаемость животных существенно отличалась.

Так, в течение 72 ч после индукции ОП выжили только 25% крыс с генетически обусловленным ожирением, 73% крыс – с алиментарным ожирением, в то время как летальность крыс без отклонений массы тела не зарегистрирована вовсе (различия между группами достоверны, $p < 0,001$). Авторы отметили, что степень выживаемости коррелировала с выраженностью жировой инфильтрации печени ($r = 0,86$). Выявлены также достоверные отличия в степени структурных изменений в ПЖ по данным гистологического исследования: частота и распространенность панкреонекроза достоверно преобладала у крыс с ожирением по сравнению с таковыми у экспериментальных животных в контрольной группе ($p < 0,05$) [37].

Анализ данных о патофизиологии ОП при ожирении, во-первых, показал, что патогенез ОП окончательно не расшифрован, ибо существуют спорные моменты, в частности, пути интрапанкреатической активации (самоактивации?) трипсиногена; во-вторых, разбирая патогенез ОП при ожирении, необходимо ответить на два вопроса: почему при избыточной массе тела и ожирении ОП встречается чаще и почему он протекает тяжелее?

Отвечая на первый вопрос, мы прежде всего будем говорить о комбинации влияния этиологических факторов ОП, имеющих при избыточной массе тела. Во втором случае имеет смысл осветить основные клинические и экспериментальные исследования механизмов возникновения и прогрессирования ОП у больных ожирением.

Известным фактом является взаимосвязь между желчнокаменной болезнью и ожирением. Поэтому ряд авторов именно этим объясняет повышенный риск развития панкреатита (острого и хро-

нического) у больных ожирением. Наиболее известным является перекрестное исследование J.S. Torgerson и соавт., включавшее 6328 пациентов с ожирением и 1135 – контрольной группы. Они показали, что холелитиаз, хронический холецистит, панкреатит встречались достоверно чаще у лиц с избыточной массой тела, чем в контрольной группе [43].

Другими словами, у больных ожирением преимущественный этиологический фактор развития панкреатита – билиарнозависимый [13]. Однако мы считаем, что это не единственный механизм, поскольку при ожирении часто имеются тяжелые нарушения углеводного (сахарный диабет) и жирового обмена (гиперлипидемия). Кроме того, многие тучные пациенты страдают пристрастием к табакокурению и употреблению алкоголя. Это определяет включение самостоятельных патогенетических механизмов поражения ПЖ.

Считается, что увеличение жировых отложений в перипанкреатической зоне и забрюшинном пространстве может увеличивать риск возникновения некроза перипанкреатической клетчатки, нагноительных осложнений заболевания и летальных исходов [17]. Существует мнение, что жировая инфильтрация печени при ожирении играет определенную роль в развитии патологического процесса при ОП, вероятно, за счет снижения функции этого органа, поскольку выживаемость при ОП коррелирует с выраженностью стеатоза печени [37].

Вероятная взаимосвязь, требующая дополнительного анализа, – изменение состава желчи при ожирении с потенциальным увеличением ее литогенности, развитием билиарного сладжа и холелитиаза, поскольку при ожирении наблюдаются повышенный синтез и экскреция холестерина желчью. При этом количество продуцируемого холестерина прямо пропорционально избытку массы тела.

Необходимо отметить, что низкокалорийные диеты, применяе-

мые с целью похудения при ожирении, у 25% пациентов сопровождаются образованием билиарного сладжа и конкрементов [11, 43]. В случае выполнения шунтирующих операций по поводу ожирения вероятность холелитиаза еще выше: у 50% в течение 6 мес обнаруживается холецистолитиаз [3]. При этом у мужчин чаще развивается желчнокаменная болезнь после оперативных вмешательств по коррекции ожирения [43].

Рассматривая патологическую физиологию ОП при ожирении, нельзя забывать и особенности питания, и образ жизни больных ожирением, поскольку их рацион в большей степени содержит потенциально провоцирующие атаку ОП продукты. Образ жизни, чаще малоактивный, в некоторой степени также может предрасполагать к возникновению ОП. В связи с этим уместно привести результаты недавнего исследования типа случай–контроль, проведенного в Китае.

Так, по данным Q. Zhao и соавт., риск развития ОП был выше у лиц, ведущих малоактивный образ жизни (OR 1,3566), с ожирением (OR 3,1600), с неправильным питанием (OR 2,9547), перепадающих после эпизодов голода (OR 1,9603), употребляющих в больших количествах мясо (OR 1,9333) и животный жир (OR 1,5652). Напротив, у лиц, употребляющих преимущественно рис, молочные блюда, морепродукты и овощи риск развития ОП был существенно ниже (OR 0,6724; 0,4313; 0,5924 и 0,3288 соответственно) [45].

У больных с избыточной массой тела внутрибрюшное давление определено выше, чем у больных с нормальным ИМТ. Это обусловлено 3 причинами:

- 1) за счет избыточного отложения жира в органах брюшной полости и забрюшинной клетчатке;
- 2) за счет сидячего образа жизни;
- 3) вследствие большего объема разовой порции принимаемой пищи, калорийность которой определено выше, чем обычно (в целом

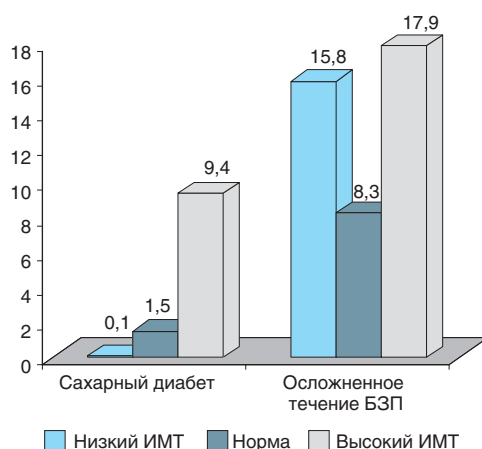


Рис. 3. Частота сахарного диабета и осложненного течения билиарнозависимого панкреатита в зависимости от величины ИМТ, %.

это не только повышает внутрибрюшное давление, но и увеличивает время нахождения пищи в желудке).

Таким образом, эти факторы могут изменять физиологический градиент давления в двенадцатиперстной кишке и ГПП, приводя к дуоденопанкреатическому рефлюксу.

Итак, результаты эпидемиологических и экспериментальных исследований свидетельствуют о взаимосвязи избыточной массы тела, риска, тяжести и прогноза течения ОП. Что касается оценки подобной взаимосвязи с ХП, имеющихся данных пока недостаточно для обоснования определенного заключения.

По результатам наших исследований [6, 7], такая взаимосвязь также существует. В ретроспективном исследовании мы отметили избыточную массу тела у 72,8% стационарных пациентов хирургических и терапевтических отделений с ХП билиарной этиологии (рис. 3). Важно отметить, что осложненное течение БЗП у больных с высоким ИМТ встречалось достоверно чаще, как и длительность периода стационарного лечения [6].

Гиперлипидемия. В последнее время отмечается значительный рост заболеваемости ОП на фоне гиперлипидемии. Частота встречаемости ОП у больных гиперлипидемией достигает 12–38% [9]. По данным E.Q. Mao и соавт., высокая

частота встречаемости ОП на фоне гиперлипидемии в некоторых клиниках Китая вывела эту этиологическую форму панкреатита на второе место после алкогольного ОП [23]. Из всех панкреатитов, возникших на фоне гиперлипидемии, ОП встречается значительно чаще, чем ХП [23]. Однако причина этого не совсем ясна. Известно, что высокий риск возникновения ОП наблюдается при гиперлипидемии с уровнем триглицеридов более 500 мг/дл. Патогенетическим механизмом является жировая инфильтрация ацинарных клеток, микроэмболия сосудов ПЖ жировыми частицами, тромбозы микрососудов с медленным прогрессированием дистрофических изменений в органе [9].

Возможно, механизм, ведущий к развитию тяжелых форм ОП, заключается в токсическом воздействии на ткань ПЖ чрезвычайно высоких концентраций свободных жирных кислот, которые не могут быть полностью связаны сывороточными альбуминами в плазме крови. В то же время наблюдение за пациентами с гиперлипидемией показало, что при отсутствии дополнительных патологических механизмов панкреатит развивается не так уж и часто [31].

Данный факт и проведенные далее исследования позволили убедиться, что для возникновения панкреатита на фоне гиперлипиде-

мии необходимо дополнительное вторичное воздействие на ПЖ алкоголя или некоторых лекарственных средств, или декомпенсация протекающего параллельно сахарного диабета [23, 31]. В частности, существенную роль играют случаи развития лекарственного ОП на фоне терапии статинами [9].

Сахарный диабет. Известным фактом является постепенное развитие инкреторной панкреатической недостаточности у больных ХП. В частности, по результатам проведенного нами исследования случай–контроль, сахарный диабет осложняет течение БЗП в 11% случаев. У больных с избыточной массой тела он встречается достоверно чаще [6]. Однако не только панкреатит может приводить в эндокринной недостаточности функции ПЖ, но и сахарный диабет может способствовать развитию ХП.

В ряде исследований выявлено, что нарушение экзокринной функции ПЖ – характерная черта инсулинозависимого сахарного диабета. Оно отмечается в 20–70% случаев сахарного диабета. По данным P.D. Hardt и соавт., экзокринная недостаточность функции ПЖ выявляется у 56,7% больных сахарным диабетом I типа и у 35% больных – II типа [19].

Утверждение о тесной взаимосвязи эндо- и экзокринной частей ПЖ через инсулоацинарную портовую систему морфологически подтверждается тем фактом, что ближайшие к островкам (периинсулярные) ацинусы имеют клетки большого размера и обладают большим числом зимогенных гранул, чем более отдаленные ацинусы. Эти изменения приписываются усиленному воздействию на ацинусы инсулина или глюкагона.

Следовательно, инсулинопения при инсулинозависимом сахарном диабете может считаться «ответственной» за уменьшение объема ПЖ и ее экзокринной функции, что отражается в снижении активности амилазы, липазы и трипсина в сыворотке крови. У 20–30% больных ХП развивается панкреатогенный

сахарный диабет, что обуславливает необходимость дальнейшего изучения взаимодействия эндо- и экзокринной частей ПЖ [9].

Одним из механизмов развития ХП на фоне сахарного диабета может быть диабетическая ангиопатия с поражением артериального сосудистого русла ПЖ и развитием хронической ее ишемии. Для диабетической ангиопатии характерно постепенное сужение артериального русла, часто на фоне атеросклеротического поражения сосудов. Более того, для диабетической ангиопатии характерна склонность к тромбообразованию, что может сопровождаться острой ишемией ПЖ по типу атаки ОП либо очагового панкреонекроза (инфаркта ПЖ).

Синдром внешнесекреторной недостаточности функции ПЖ при БЗП обусловлен уменьшением массы функционирующей экзокринной паренхимы в результате ее атрофии, фиброза либо нарушением оттока панкреатического секрета в двенадцатиперстную кишку в связи с блоком выводных протоков железы конкрементом или опухолью.

Кроме того, выделяют так называемую вторичную панкреатическую недостаточность, когда панкреатические ферменты не активируются либо инактивируются в кишечнике. Именно этот механизм и является ведущим при БЗП, поскольку при желчнокаменной болезни, постхолецистэктомическом синдроме наблюдается асинхронизм поступления в *duodenum* желчи и панкреатического сока, что реализует три патогенетических механизма:

- 1) недостаточная активация панкреатической липазы;
- 2) ацидификация двенадцатиперстной кишки (инактивация липазы);
- 3) нарушение эмульгации жира и формирования мицелл.

Одним из дополнительных факторов, усугубляющих экзокринную недостаточность функции ПЖ, является бактериальная контамина-

ция тонкой кишки, поскольку многие бактерии в процессе жизнедеятельности инактивируют панкреатические ферменты. В ряде случаев развиваются гипермоторные нарушения кишечника, обуславливающие быстрый транзит пищевого химуса.

Синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке с ускоренным пассажем химуса нарушает механизм энтерогепатической циркуляции желчных кислот вследствие ранней бактериальной их деконъюгации и повышенной потери с калом, что замыкает круг патогенеза БЗП, поскольку способствует изменению коллоидного состояния желчи, насыщению ее холестерином и литогенезу, в том числе и после холецистэктомии.

Как известно, появление клинических симптомов экзокринной недостаточности (синдрома панкреатогенной мальабсорбции) обусловлено существенным снижением панкреатической секреции до 5–10% от величины физиологической гиперсекреции, что доказано во многих экспериментальных и клинических исследованиях. В то же время нельзя не учитывать и ряд других факторов, воздействие которых может привести к более ранней манифестации вторичной экзокринной недостаточности.

Как показали результаты наших исследований, частота первичной экзокринной недостаточности функции ПЖ при БЗП не превышает 11,1%. Все остальные случаи представлены различными вторичными механизмами [30].

Трансформирующий фактор β

Как известно, TGF- β стимулирует пролиферацию фибробластов, снижает секрецию коллагеназы, катепсина L, стромолизина, стимулирует синтез коллагена, протеогликанов, гликозаминогликанов, фибронектина, тромбоспондина. У больных БЗП обнаружены большие концентрации TGF- β в панкреатическом соке. Через 12 нед от начала обострения отмечается пиковое повышение уровня TGF- β , сопровождающееся морфологическими изменениями в ПЖ (развитие фиброза) с максимально выраженным фибротическим процессом к 16-й неделе от начала обострения.

При БЗП увеличиваются экспрессия рецепторов к TGF- β в 5–38 раз, содержание коллагена I типа – в 24 раза. Уровень гиперэкспрессии TGF- β при ХП коррелирует с выраженностью инкреторной недостаточности ПЖ [9].

По данным исследований, проведенных на нашей кафедре [10, 12], уровень экспрессии TGF- β в группах с различной степенью эк-

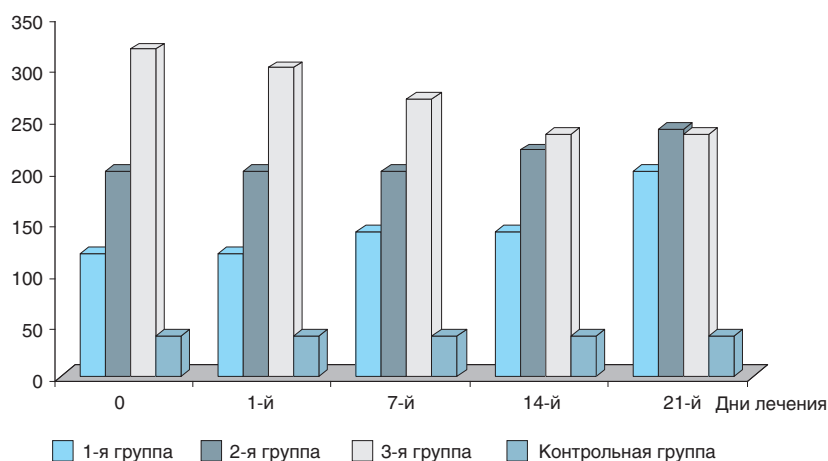


Рис. 4. Динамика сыровоточной концентрации TGF- β при обострении хронического панкреатита на фоне базисной терапии, пг/мл: 1-я группа больных ($n=39$) – с сохранной экзокринной функцией ПЖ, 2-я группа ($n=53$) – с умеренной экзокринной недостаточностью, 3-я группа ($n=25$) – с тяжелой экзокринной недостаточностью. Исходный уровень экспрессии TGF- β в 1–3-й группах в 3,2, 5,4 и 8,4 раза соответственно превышает контрольные значения [12]

зокринной панкреатической недостаточности при БЗП значительно превышал контрольные значения (рис. 4).

Лечение

Основным направлением лечения БЗП является устранение действия причинного фактора – холедохо- и холецистолитиаза, стриктур терминального отдела холедоха и большого сосочка двенадцатиперстной кишки, аденомы фатерова соска. Ведущими методами в данных случаях является эндоскопическое и хирургическое лечение.

При билиарном сладже, дисфункции сфинктера Одди, избыточном бактериальном росте в тонкой кишке доминирующими являются методы консервативной терапии.

Консервативные мероприятия при атаке панкреатита и экзокринной недостаточности соответствуют таковым при ХП любой этиологии. Следует отметить, что при купировании боли предпочтительны спазмолитики, особенно селективные (мебеверин). Однако необходимо учитывать нарушения мото-

рики желчного пузыря, стабилизация которой обеспечивает нормальный пассаж секрета ПЖ.

Гипермоторные нарушения требуют назначения спазмолитиков, а при гипомоторных нарушениях применяют прокинетики – просульпин, домперидон в общетерапевтических дозах до периода стабилизации моторики. В последнее время широко используются комбинированные препараты с холеретическим, спазмолитическим и гепатостабилизирующим действием – гимекромон, гепабене.

Для лечения экзокринной панкреатической недостаточности применяются разработанные в последние годы галенические формы ферментных препаратов, существенно улучшающие смешивание и сегрегацию протеаз и липазы, значительно повышающие качество заместительной терапии при панкреатической недостаточности (микрокапсулированный панкреатин).

Патогенетическим средством лечения билиарнозависимого ХП может быть урсодексихолевая кислота (урсосан), длительный прием которой способствует уменьшению в желчи количества микролитов и редукции билиарного слад-

жа, вызывающих дискинезию сфинктера Одди и стенозирующий папиллит [35, 42], редукции рефлюкс-гастрита, чрезвычайно часто сопутствующего желчнокаменной болезни и дисфункции билиарного тракта. Важно то, что урсодексихолевая кислота стимулирует внешнюю секрецию ПЖ [22, 39]. Это обстоятельство может быть полезным у больных с выраженной экзокринной недостаточностью функции железы [2].

Курс терапии урсосаном при билиарном сладже составляет 4–12 нед. Длительность лечения определяется результатами динамического ультразвукового исследования. Эффективная суточная доза препарата составляет 10 мг/кг массы тела больного. Препарат рекомендуют принимать однократно на ночь.

В случае недостаточной эффективности суточная доза может быть увеличена до 12–15 мг/кг массы тела, а сроки терапии увеличены. Дополнительный положительный момент лечения урсосаном – медленное улучшение (восстановление) сократительной функции желчного пузыря и улучшение транзита кишечного содержимого.

Список литературы

1. Багненко С.Ф., Курыгин А.А., Рухляда Н.В., Смирнов А.Д. Хронический панкреатит: Руководство для врачей. – СПб: Питер, 2000. – 416 с.
2. Губергриц Н.Б. Лечение панкреатитов. Ферментные препараты в гастроэнтерологии. – М.: Медпрактика-М, 2003. – 100 с.
3. Дадвани С.А., Ветшев П.С., Шулуток А.М., Прудков М.И. Желчнокаменная болезнь. – М.: Изд. дом «Видар-М», 2000. – 139 с.
4. ДиМагно Е.П. Межпищеварительная и стимулированная экзокринная панкреатическая секреция у человека в физиологических условиях и при патологии и последствия ее нарушений // Физиология и патофизиология желудочно-кишечного тракта: Пер. с англ. / Под ред. Дж. М. Полака, С.Р. Блума, Н.А. Райта, А.Г. Батлера. – М.: Медицина, 1989. – С. 302–321.
5. Кузин М.И., Данилов М.В., Благовидов Д.Ф. Хронический панкреатит. – М.: Медицина, 1985. – 368 с.
6. Кучерявый Ю.А., Маев И.В., Казюлин А.Н. и др. Оценка трофологического стату-

- са у больных хроническим билиарнозависимым панкреатитом в рамках ретроспективного исследования // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2007. – Т. 17, № 1, прил. № 29. – С. 83.
7. Кучерявый Ю.А., Маев И.В., Казюлин А.Н., Сальникова Е.А. Придается ли оценке трофологического статуса должное внимание у больных хроническим панкреатитом: ретроспективное исследование // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2006. – Т. 16, № 5, прил. № 28. – С. 69.
8. Кучерявый Ю.А., Овлащенко Е.И. Аномальное панкреатобилиарное союстье // Consilium med. – 2006. – Прил. № 1 «Гастроэнтерология». – С. 28–32.
9. Маев И.В., Казюлин А.Н., Кучерявый Ю.А. Хронический панкреатит. – М.: ОАО «Изд-во «Медицина», 2005. – 504 с.
10. Маев И.В., Кучерявый Ю.А. Дозозависимая терапия полиферментными препаратами в энтеросолюбильной оболочке при хроническом билиарнозависимом панкреатите // Врач. – 2003. – № 12. – С. 35–38.
11. Мараховский Ю.Х. Хронический панкреатит. Новые данные об этиологии и патогенезе. Современная классификация.

Успехи в диагностике и лечении // РМЖ. – 1996. – № 3. – С. 156–160.

12. Пирогова А.И. Обмен цитокинов у больных хроническим панкреатитом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2003. – 25 с.

13. Свиридова А.В., Казюлин А.Н., Кучерявый Ю.А., Сорокин В.В. Характер внешнесекреторной недостаточности у больных хроническим билиарнозависимым панкреатитом // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2006. – Т. 16, № 1, прил. № 27. – С. 96.

14. Blomgren K.B., Sundström A., Steineck G., Wiholm G.E. Obesity and treatment of diabetes with glyburide may both be risk factors for acute pancreatitis // Diabetes Care. – 2002. – Vol. 25, N 2. – P. 298–302.

15. De Waele B., Vanmierlo B., Van Nieuwenhove Y., Delvaux G. Impact of body overweight and class I, II and III obesity on the outcome of acute biliary pancreatitis // Pancreas. – 2006. – Vol. 32, N 4. – P. 343–345.

16. Dominguez-Munoz J.E., Malfertheiner P. Effect of *Helicobacter pylori* infection on gastrointestinal motility, pancreatic secretion and hormone release in asymptomatic

- humans // *Scand. J. Gastroenterol.* – 2001. – Vol. 36. – P. 1141–1147.
17. *Funnell I.C., Bornman P.C., Weakley S.P.* et al. Obesity: an important prognostic factor in acute pancreatitis // *Br. J. Surg.* – 1993. – Vol. 80, N 4. – P. 484–486.
18. *Guelrud M., Morera C., Rodriguez M.* et al. Sphincter of Oddi dysfunction in children with recurrent pancreatitis and anomalous pancreaticobiliary union: an etiologic concept // *Gastrointest. Endosc.* – 1999. – Vol. 50, N 2. – P. 194–199.
19. *Hardt P.D., Hauenschild A., Nalop J.* et al. High prevalence of exocrine pancreatic insufficiency in diabetes mellitus. A multicenter study screening fecal elastase 1 concentrations in 1021 diabetic patients // *Pancreatology.* – 2003. – Vol. 3, N 5. – P. 395–402.
20. *Hori Y., Takeyama Y., Shinkai M.* et al. Inhibitory effect of vacuolating toxin of *Helicobacter pylori* on enzyme secretion from rat pancreatic acini // *Pancreas.* – 1999. – Vol. 18. – P. 324–327.
21. *Jaworek J., Bilski J., Jachimczak B.* et al. The effects of ammonia on pancreatic enzyme secretion in vivo and in vitro // *J. Physiol. Pharmacol.* – 2000. – Vol. 51. – P. 315–332.
22. *Lankisch P.G., DiMagno E.P.* Pancreatic Disease: State of the art and future aspects of research. – Berlin etc.: Springer, 1999. – 272 p.
23. *Mao E.Q., Tang Y.Q., Zhang S.D.* Formalized therapeutic guideline for hyperlipidemic severe acute pancreatitis // *Wld J. Gastroenterol.* – 2003. – Vol. 9, N 11. – P. 2622–2626.
24. *Martinez J., Sanchez-Paya J., Palazon J.M.* et al. Obesity: a prognostic factor of severity in acute pancreatitis // *Pancreas.* – 1999. – Vol. 19, N 1. – P. 15–20.
25. *Martinez J., Sanchez-Paya J., Palazon J.M.* et al. Is obesity a risk factor in acute pancreatitis? A meta-analysis // *Pancreatology.* – 2004. – Vol. 4, N 1. – P. 42–48.
26. *Mori K., Nagakawa T., Ohta T.* et al. Acute pancreatitis associated with anomalous union of the pancreaticobiliary ductal system // *J. Clin. Gastroenterol.* – 1991. – Vol. 13, N 6. – P. 673–677.
27. *Navarro S., Hidalgo J.M., Bessa X.* et al. Intra-abdominal pressure (iap) as a predictive factor of severity in acute pancreatitis // *Gut.* – 2003. – Vol. 52, suppl. VI. – A17.
28. *Opie E.L.* The etiology of acute hemorrhagic pancreatitis // *Bull. Johns Hopkins hosp.* – 1901. – Vol. 12. – P. 182.
29. *Pap A., Boros L.* Alcohol-induced chronic pancreatitis in rats after temporary occlusion of biliopancreatic ducts with ethibloc // *Pancreas.* – 1989. – Vol. 4. – P. 249–255.
30. *Papachristou G.I., Papachristou D.J., Avula H.* et al. Obesity Increases the severity of acute pancreatitis: performance of APACHE-0 score and correlation with the inflammatory response // *Pancreatology.* – 2006. – Vol. 19, N 4. – P. 279–285.
31. *Pfau J.* Acute pancreatitis and hypertriglyceridemia // *Rev. Med. Chil.* – 1989. – Vol. 117. – P. 907–909.
32. *Pitkaranta P., Kivisaari L., Nordling S.* et al. Experimental chronic pancreatitis in the pig // *Scand. J. Gastroenterol.* – 1989. – Vol. 24. – P. 987–992.
33. *Pitchumoni C.S., Patel N.M., Shah P.* Factors influencing mortality in acute pancreatitis: can we alter them? // *J. Clin. Gastroenterol.* – 2005. – Vol. 39, N 9. – P. 798–814.
34. *Porter K.A., Banks P.A.* Obesity as a predictor of severity in acute pancreatitis // *Int. J. Pancreatol.* – 1991. – Vol. 10, N 3–4. – P. 247–252.
35. *Ros E., Navarro S., Bru C.* et al. Occult microlithiasis in idiopathic acute pancreatitis: Prevention of relapses by cholecystectomy or ursodeoxycholic acid therapy // *Gastroenterology.* – 1991. – Vol. 101, N 6. – P. 1701–1709.
36. *Sakakibara A., Okumura N., Hayakawa T., Kanzaki M.* Ultrastructural changes in the exocrine pancreas of experimental pancreatolithiasis in dogs // *Am. J. Gastroenterol.* – 1982. – Vol. 77. – P. 498–503.
37. *Segersvard R., Sylvan M., Herrington M.* et al. Obesity increases the severity of acute experimental pancreatitis in the rat // *Scand. J. Gastroenterol.* – 2001. – Vol. 36, N 6. – P. 658–663.
38. *Segersvard R., Sylvan M., Lempinen M.* et al. Impact of chronic and acute high-fat feeding on acute experimental pancreatitis complicated by endotoxinaemia // *Scand. J. Gastroenterol.* – 2004. – Vol. 39, N 1. – Vol. 74–80.
39. *Shinozaki H., Funakoshi A., Miyasaka et al.* Stimulatory effect of ursodeoxycholate on pancreatic exocrine secretion in an in vitro study // *Pancreas.* – 1995. – Vol. 10, N 3. – P. 246–250.
40. *Song H.K., Kim M.H., Myung S.J.* Choledochal cyst associated with the anomalous union of pancreaticobiliary duct (AUPBD) has a more grave clinical course than choledochal cyst alone // *Kor. J. Intern. Med.* – 1999. – Vol. 14, N 2. – P. 1–8.
41. *Suazo-Barahona J., Carmona-Sanchez R., Robles-Diaz G.G.* et al. Obesity: A risk factor for severe acute biliary and alcoholic pancreatitis // *Am. J. Gastroenterol.* – 1998. – Vol. 93, N 8. – P. 1324–1328.
42. *Testoni P.A., Caporuscio S., Bagnolo F., Lella F.* Idiopathic recurrent pancreatitis: Long-term results after ERCP, endoscopic sphincterotomy, or ursodeoxycholic acid treatment // *Am. J. Gastroenterol.* – 2000. – Vol. 95. – P. 1702–1707.
43. *Torgerson J.S., Lindroos A.K., Naslund I., Peltonen M.* Gallstones, gallbladder disease, and pancreatitis: cross-sectional and 2-year data from the Swedish Obese Subjects (SOS) and SOS reference studies // *Am. J. Gastroenterol.* – 2003. – Vol. 98. – P. 1032–1041.
44. *Tsai C.J.* Is obesity a significant prognostic factor in acute pancreatitis? // *Dig. Dis. Sci.* – 1998. – Vol. 43, N 10. – P. 2251–2254.
45. *Zhao Q., Huang C., Hu W., Xu J.* A case-control study on the dietary factors of patients with acute pancreatitis // *Wei. Sheng Yan. Jiu.* – 2004. – Vol. 33, N 2. – P. 167–172.

УДК 616.37-002.2-085.355

Принцип выбора полиферментных препаратов у пациентов с хроническим панкреатитом и нарушенной толерантностью к глюкозе

С.Н. Мехтиев, В.Б. Гриневич, А.В. Бращенко, Ю.А. Кравчук

(Кафедра терапии усовершенствования врачей № 2 Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург)

Цель исследования. Сравнительная оценка влияния минимикросферических и таблетированных полиферментных препаратов панкреатина на показатели углеводного обмена у больных *хроническим панкреатитом* (ХП).

Материал и методы. В исследование были включены 63 больных ХП с симптомами *внешнесекреторной недостаточности функции поджелудочной железы* (ВСНФ ПЖ) и с *нарушенной толерантностью к глюкозе* (НТГ), развившейся на фоне основного заболевания. Больные рандомизированно распределялись на две группы: опытная получала минимикросферический препарат «Креон» с активностью по липазе от 50 000 до 100 000 ЕД/сут в зависимости от выраженности внешнесекреторной недостаточности функции ПЖ, а группа сравнения получала аналогичную по липазе дозу таблетированного панкреатина в течение 3 мес. Через 3 мес в обеих группах проводилась оценка динамики клинических и лабораторных симптомов панкреатита и показателей углеводного обмена.

Результаты. У больных, получавших креон, отмечалась более выраженная положительная динамика купирования симптомов ВСНФ ПЖ, абдоминальной боли и лабораторных показателей. Кроме того, у больных, получавших креон, существенно улучшились показатели углеводного обмена, тогда как у больных, принимавших таблетированный панкреатин, эти показатели ухудшились.

Выводы. Оптимальными для больных ХП и развившейся на его фоне НТГ являются двухболочные минимикросферические полиферментные препараты (креон), лишенные негативного воздействия на секрецию инсулина и углеводный обмен.

Ключевые слова: хронический панкреатит, углеводный обмен, креон.

Principle of enzyme choice in patients with chronic pancreatitis and impaired glucose tolerance

S.N. Mekhtiyev, V.B. Grinevich, A.V. Brashchenkova, Yu.A. Kravchuk

Aim of investigation. Comparative assessment of pancreatin minimicrospheres and tablets effect on carbohydrate metabolism in patients with *chronic pancreatitis* (CP).

Methods. Sixty three CP patients with signs of *exocrine pancreatic insufficiency* (EPI) and *impaired glucose tolerance* (IGT) developed on a background of basic disease have been included in original study. Patients were randomized on two groups: the basic received minimicrospheric drug «Creon» with lipase activity from 50 000 to 100 000 U/day, in relation to severity of exocrine insufficiency of pancreas, the comparison group received tablet pancreatin in similar dose calculated by lipase content for 3 months. In 3 months changes of clinical and laboratory signs of pancreatitis and parameters of carbohydrate metabolism were assessed in both groups.

Results. In the patients receiving Creon, more significant improvement of EPI signs, abdominal pain and laboratory scores was marked. Besides, in the patients receiving Creon, parameters of carbohydrate metabolism essentially improved whereas at patients taking tablet pancreatin, these they have worsened.

Conclusions. For patients with CPs and secondary IGT double-coated minimicrospheric enzymes (creon) are optimal, having no negative influence on insulin secretion and carbohydrate metabolism.

Key words: chronic pancreatitis, carbohydrate metabolism, creon.

Хронический панкреатит (ХП) является тяжелым полиэтиологическим, длительно протекающим и трудно диагностируемым воспалительным заболеванием поджелудочной железы (ПЖ) с развитием необратимых морфологических изменений в органе. Наиболее частые его клинические проявления – болевой абдоминальный синдром и утрата внешне- и внутрисекреторной функции железы.

Данные нарушения приводят к стойкой потере трудоспособности, инвалидизации и гибели больных, что представляет серьезную медико-социальную проблему.

Этапы течения ХП

В настоящее время в развитии ХП выделяют три периода его клинического течения:

– I период – начальный, характеризующийся чередованием обострений и ремиссий. Основное проявление обострений – абдоминальная боль; в терапии наиболее актуальны средства, подавляющие секрецию ПЖ, и анальгетики;

– II период – внешнесекреторной недостаточности, при котором выраженность болевого абдоминального синдрома уменьшается, а преобладающими в клинической картине становятся симптомы желудочной и кишечной диспепсии; препаратами выбора являются полиферментные средства;

– III период – осложнений, может развиваться в любой период, когда изменяется типичная клиническая картина ХП, а основная симптоматика обусловлена видом присоединившегося осложнения; наиболее частые из них – инфекционные и кистозные изменения, фиброз органа с развитием прогрес-

сирующей внешне- и внутрисекреторной недостаточности.

Наблюдение за больными ХП в течение 10 лет свидетельствует об увеличении числа пациентов с нарушениями углеводного обмена почти в 2 раза [5, 7]. То есть эти проявления, по сути, являются характеристикой естественного течения болезни.

Так, у больных ХП с кальцинозом железы, перенесших панкреонекроз, нарушения эндокринной функции выявляются в 90% случаев [1]. Примерно у 30% от общего числа пациентов с ХП развиваются расстройства углеводного обмена вначале в виде нарушения толерантности к глюкозе (НТГ), трансформирующиеся в последующем в панкреатогенный сахарный диабет, что обуславливает необходимость дальнейшего изучения взаимодействия эндо- и экзокринной функций ПЖ [16, 26].

Регуляция экзокринной функции ПЖ при ХП

Регуляция внешнесекреторной функции ПЖ осуществляется посредством взаимодействия эндокринной и нервной систем. Так, при снижении интрадуоденального рН менее 4,5 под воздействием соляной кислоты желудочного сока стимулируется выделение клетками слизистой оболочки двенадцатиперстной и начального отдела тощей кишки секретина. Данный гормон инициирует секрецию панкреатического сока, богатого бикарбонатами и бедного ферментами. Там же под воздействием пищи, длинноцепочечных жирных кислот, отдельных незаменимых аминокислот вырабатывается холецистокинин. Секреция ПЖ, стимулированная холецистокинином, характери-

зуется выделением сока, богатого ферментами.

Доказан механизм саморегуляции внешней панкреатической секреции по принципу отрицательной обратной связи. Так, присутствие активированных сериновых протеаз (трипсина, хемотрипсина) в двенадцатиперстной кишке замедляет выброс ферментов ПЖ [3, 14, 15]. Это связывают с разрушением панкреатическими ферментами рилизинг-пептидов холецистокинина и секретина [12, 13, 19], уменьшением продукции этих гормонов и, как следствие, угнетением секреции ПЖ со снижением внутрипротокового давления, уменьшением ишемии и интенсивности болевого синдрома [2, 4, 6, 11, 17].

Взаимосвязь эндокринной и экзокринной функций ПЖ

Эндокринная часть ПЖ представлена скоплениями клеток, называемыми островками Лангерганса. Они распределены между ацинусами неравномерно. Больше их количество находится в хвостовой части, меньшее – в головке ПЖ.

Клетки островковой ткани по составу вырабатываемого ими секрета делятся на В-клетки, которых насчитывается до 75%, они вырабатывают инсулин. Около 20% островковой ткани составляют А-клетки, продуцирующие глюкагон. Оставшиеся 5% представлены D-клетками, секретирующими соматостатин.

В эксперименте и на практике зарегистрировано участие гастроинтестинальных гормонов в регуляции секреторной деятельности В-клеток. Так, было продемонстрировано стимулирующее влияние

на секрецию инсулина гормонов, регулирующих экзокринную функцию ПЖ, – секретина, панкреозимина, гастрина [8, 20, 22].

В настоящее время активно изучаются вопросы взаимосвязи внешней и внутрисекреторной функций ПЖ и их нарушений у больных ХП. Результаты морфоиммунохимических и биохимических исследований позволяют предположить, что экзокринная функция ПЖ находится под гормональным контролем эндокринного аппарата ПЖ. Топографическое расположение островков и ацинарной ткани уже заранее предполагает регуляцию экзокринной функции через островки. Эта теория находит подтверждение в связи с открытием портального капиллярного круга кровообращения ПЖ, наличие которого обеспечивает попадание гормонов непосредственно из островков на соседние ацинусы [8, 27]. Артериальное снабжение осуществляется сначала через А- и D-клетки и только потом кровь попадает к В-клеткам.

Гормоны А- и D-клеток могут в высокой концентрации достигать В-клеток, а затем с инсулином ацинарной ткани ПЖ. В эксперименте показано, что инсулин при кратковременном действии на ацинарную ткань повышает транспорт глюкозы и аминокислот, синтез и фосфорилирование белков, холецистокинининдуцированную секрецию амилазы [16, 24].

Тесная взаимосвязь эндо- и экзокринной частей ПЖ через инсулоацинарную портальную систему морфологически подтверждается тем фактом, что ближайшие к островкам (периинсулярные) ацинусы имеют клетки увеличенного размера и обладают большим числом зимогенных гранул по сравнению с более отдаленными ацинусами. Эти изменения приписываются усиленному воздействию на ацинусы инсулина или глюкагона [18, 25].

Инсулинопения при сахарном диабете 1-го типа может рассматриваться одним из факторов, ответственных за уменьшение объема ПЖ и ее экзокринной функции,

что отражается в снижении активности амилазы, липазы и уровня трипсина в сыворотке крови [21, 26]. Снижение секреции инсулина у больных ХП является следствием уменьшения количества В-клеток островков Лангерганса, что было установлено иммуноцитохимическими исследованиями ткани ПЖ больных тяжелым ХП [9, 23]. Эти изменения находятся в корреляционной зависимости от степени воспалительного процесса в ПЖ, длительности и тяжести заболевания.

Один из механизмов развития ХП на фоне сахарного диабета – диабетическая ангиопатия с поражением артериального сосудистого русла ПЖ и развитием хронической ишемии органа. Для диабетической ангиопатии характерно постепенное сужение артериального русла, часто на фоне атеросклеротического поражения сосудов. Более того, для диабетической ангиопатии характерна склонность к тромбообразованию, что может сопровождаться острой ишемией ПЖ по типу атаки острого панкреатита либо очагового панкреонекроза (инфаркта ПЖ) [7].

Таким образом, в регуляции эндокринной функции ПЖ интегрально воздействует ряд гормонов желудочно-кишечного тракта, которые влияют в процессе пищеварения на функцию В-клеток ПЖ. В свою очередь, инсулин является усилителем и модулятором влияния желудочно-кишечных гормонов на ацинарные клетки.

Как сам ХП приводит к экзокринной недостаточности функции ПЖ, так и нарушения углеводного обмена, в частности сахарный диабет, могут способствовать развитию ХП. До настоящего времени обсуждается вопрос последовательности расстройств внешней и внутренней секреции ПЖ у больных ХП или варианта, когда обе эти функции нарушаются параллельно.

Не вызывает сомнения позиция базисной терапии ХП любой этиологии, включающая полиферментные препараты на основе панкреатина. Разовая доза ферментов,

рекомендуемая для лечения внешнесекреторной панкреатической недостаточности и подавления функциональной активности органа, должна содержать не менее 20 000–50 000 ЕД липазы. Обычно пациент должен принимать в сутки 2–4 капсулы препарата, содержащего не менее 25 000 ЕД липазы при основных приемах пищи и по капсуле препарата, содержащего не менее 10 000 ЕД липазы, при приемах небольшого количества пищи.

Однако, как известно, помимо положительного воздействия ферментных препаратов («функциональный покой» ПЖ, уменьшение ишемии, боли и воспаления, нормализация пищеварения) возможно также их угнетающее влияние на секрецию инсулина, что может отразиться на состоянии углеводного обмена. Такой неблагоприятный эффект вполне ожидаем у таблетированных препаратов панкреатина с пиковым высвобождением ферментов, особенно в межпищеварительный период.

В связи с этим, учитывая естественное течение ХП, развитие внешнесекреторной недостаточности, необходимость длительного употребления полиферментных препаратов, требует уточнения оценка влияния применяемых фармакологических средств панкреатина на инкреторную функцию ПЖ.

Цель исследования: сравнительная оценка влияния минимокросферических и таблетированных полиферментных препаратов панкреатина на показатели углеводного обмена у больных ХП.

Материал и методы исследования

Проведено комплексное исследование больных с обострением ХП, которое, кроме общеклинического, дополнительно включало определение активности амилазы, липазы, уровней инсулина, гликозилированного гемоглобина, глюкозы в капиллярной крови в динамике *глюкозотолерантного тес-*

та (ГТТ). Помимо этого проводили ультразвуковое исследование органов брюшной полости, копрограммы, фекальной эластазы 1, эзофагогастродуоденоскопию.

Основной критерий включения в исследование – наличие у пациентов с ХП НТГ, развившейся на фоне основного заболевания, что позволяло оценить влияние ферментной терапии на прогрессирование имеющихся нарушений углеводного обмена. Дополнительными критериями были:

- присутствие в анамнезе за последние 5 лет обострений ХП с характерным болевым абдоминальным синдромом, признаками внешнесекреторной недостаточности (стеаторея, мальабсорбция, снижение массы тела, содержания панкреатической эластазы 1 менее 200 мкг/г);

- ультразвуковые симптомы (увеличение размеров ПЖ, неровность контуров и неоднородность паренхимы органа, конкременты или кальцификаты паренхимы, расширение панкреатического протока более 2 мм, повышение экзогенности его стенок);

- повышение активности амилазы и липазы крови (не являлись облигатными признаками).

Из исследования исключались пациенты с кистами, абсцессами ПЖ, холелитиазом, циррозом печени, сахарным диабетом и другими нарушениями углеводного обмена, обусловленными первичной инсулинорезистентностью, обострением язвенной болезни, хроническими воспалительными заболеваниями кишечника, функциональными заболеваниями органов пищеварения, злокачественными новообразованиями.

Комплексное лечение больных включало диету, ингибиторы протонной помпы, спазмолитики, анальгетики (4 нед и более) – до купирования абдоминальной боли. В последующем дифференцированная поддерживающая терапия полиферментными препаратами проводилась 3 мес [5, 10].

В соответствии с дизайном по-

сле комплексного обследования методом случайной выборки всех больных ХП разделили на 2 группы: 1-я группа (опытная) получала минимикросферический препарат «Креон» с активностью по липазе от 50 000 до 100 000 ЕД/сут в зависимости от выраженности внешнесекреторной недостаточности, 2-я группа (сравнения) принимала аналогичную по липазе дозу таблетированного панкреатина.

С учетом критериев включения и исключения обследованы 63 больных ХП (28 мужчин и 35 женщин). Средний возраст пациентов составил 48,4±8,7 года. Контролем являлись 20 здоровых добровольцев мужчин, не имевших заболеваний желудочно-кишечного тракта. Повторное обследование проводили через 3 мес.

В зависимости от состояния внешнесекреторной функции ПЖ больных разделили: с сохраненной секрецией ($n=31$) – эластаза кала 200 мкг/г и более, с умеренно выраженной экзокринной недостаточностью ($n=32$ – эластаза кала – 100–199 мкг/г). Пациентов с выраженной экскреторной недостаточностью не было. Обе группы были представлены равными соотношениями числа пациентов с сохраненной секрецией и умеренно выраженной секреторной недостаточностью функции ПЖ (табл. 1).

Клиническая картина обострения ХП характеризовалась симптомами внешнесекреторной недостаточности функции ПЖ и абдоминальной боли (табл. 2).

Как следует из данных табл. 2, частота признаков внешнесекреторной недостаточности функции ПЖ в виде метеоризма, диареи и стеатореи характеризовалась од-

нонаправленным снижением в обеих группах с достоверно более редкими проявлениями у пациентов, принимавших в качестве полиферментного препарата креон.

Динамика абдоминальной боли характеризовалась полным ее купированием в опытной группе и сохранением у 2 (7%) больных группы сравнения, что свидетельствовало о сопоставимой противоболевой эффективности используемых полиферментных препаратов в 3-месячный период приема с достижением абсолютного эффекта в 1-й группе. Более показательной явилась динамика болезненности ПЖ по Гротту, характеризовавшаяся ее сохранением у 1 (4%) пациента, принимавшего креон, и у 6 (18%) больных, получавших таблетированный панкреатин.

Динамика клинической симптоматики на фоне терапии сопровождалась изменениями лабораторных показателей (табл. 3).

Результаты, представленные в табл. 3, свидетельствуют, что в обеих группах снизилась активность амилазы, являющейся, однако, неспецифическим показателем, и возросла активность эластазы 1. То есть внешнесекреторная недостаточность функции ПЖ регрессировала. Прирост активности эластазы 1 был более значим у пациентов опытной группы – около 80 ЕД, тогда как в группе сравнения ее величина была в 2 раза меньше – около 40 ЕД. Уровень активности липазы, в свою очередь, сохранялся значимо более повышенным у больных, принимавших таблетированный панкреатин, что отражало неполное купирование обострения болезни в указанной группе.

Таблица 1. Характеристика клинических групп пациентов с ХП в зависимости от выраженности внешнесекреторной недостаточности функции ПЖ, n (%)

Клиническая группа	Внешнесекреторная недостаточность	
	отсутствует	умеренная
1-я, 31(49)	14 (22)	17 (27)
2-я, 32 (51)	17 (27)	15 (24)
Всего 63 (100)	31(49)	32 (51)

Таблица 2. Динамика клинических проявлений у больных ХП на фоне поддерживающей терапии препаратами панкреатина, n (%)

Симптом	1-я группа		2-я группа	
	В начале терапии	Через 3 мес	В начале терапии	Через 3 мес
Метеоризм	20 (67)	4 (16)*	19 (59)	8 (27)
Диарея	10 (33)	1 (4)*	12 (38)	4 (12)
Стеаторея	23 (74)	3 (11)*	22 (71)	6 (20)
Боли в животе	25 (82)	–	23 (74)	2 (7)
Болезненность по Гротту	24 (77)	1 (4)*	26 (80)	6 (18)

* Различие со 2-й группой статистически достоверно ($p < 0,05$).

Таблица 3. Динамика лабораторных проявлений у больных ХП на фоне поддерживающей терапии препаратами панкреатина, $\bar{x} \pm m_{\bar{x}}$

Фермент	1-я группа		2-я группа	
	В начале терапии	Через 3 мес	В начале терапии	Через 3 мес
Амилаза, МЕ/л	142±24,3	94±11,6	126±17,5	113±10,2
Липаза, МЕ	31,4±8,1	17,3±2,4*	28,1±7,3	22,9±2,2
Эластаза 1, мкг/г	162±36,4	240±31,2	180±27,5	220±30,4

* Различие со 2-й группой статистически достоверно ($p < 0,05$).

Однако следует отметить, что через 3 мес терапии остаточные клиничко-лабораторные проявления ХП регистрировались только у пациентов с исходной умеренной внешнесекреторной недостаточностью функции ПЖ.

Главной задачей исследования явилась оценка показателей углеводного обмена у больных ХП (табл. 4).

По данным табл. 4, уровни тощачковой глюкозы на старте терапии были сопоставимы в обеих группах, тогда как через 3 мес лечения в опытной группе регистрировались ее нормальные значения, а в группе сравнения определялась тенденция к повышению. Изменения натощак подтверждались динамикой содержания глюкозы после пищевой нагрузки.

Так, исходно в опытной группе через 2 ч после пищевой нагрузки концентрация глюкозы достигала 9,8 ммоль/л, что подтверждало диагноз НТГ, тогда как через 3 мес лечения она составила 7,7 ммоль/л, что соответствовало нормальным показателям. То есть на фоне терапии минимикросферическими ферментами у пациентов с ХП восстанавливалась чувствительность к

глюкозе. В свою очередь, в группе сравнения через 3 мес выявлялось значимое повышение уровня глюкозы через 2 ч – до 10,5 ммоль/л, что отражало прогрессирующее ухудшение толерантности к глюкозе.

Динамика содержания гликозилированного гемоглобина также характеризовалась тенденцией к его уменьшению в опытной группе и достоверным ростом в группе сравнения. Повышение уровня гликозилированного гемоглобина через 3 мес терапии таблетированным панкреатином свидетельствовало о значительном ухудшении метаболического контроля в группе сравнения.

Целевой показатель углеводного обмена – оценка содержания инсулина на фоне лечения полиферментными препаратами. С учетом выявленной динамики уровней глюкозы и гликозилированного гемоглобина у пациентов, принимавших креон, достоверные различия значений концентрации инсулина на фоне 3-месячной терапии отсутствовали, хотя отмечалась тенденция к ее повышению. У больных же, лечившихся таблетированным панкреатином, данный показатель достоверно уменьшался.

Выявленные изменения косвенно отражали влияние общепринятой по длительности 3-месячной терапии препаратами панкреатина на динамику показателей углеводного обмена у больных с обострением ХП и НТГ.

Так, прогрессирование болезни с развитием на фоне воспаления и фиброза атрофии В-клеток приводило к формированию у пациентов НТГ. Таблетированный панкреатин, в свою очередь, обладающий свойством пикового высвобождения в межпищеварительный период, способствовал угнетению секреции инсулина, что значительно нарушало метаболический контроль в группе сравнения. Данный факт подтверждался повышением уровня гликозилированного гемоглобина у пациентов, принимавших таблетированный панкреатин.

Заключение

Длительное применение таблетированного панкреатина у больных ХП и НТГ оказалось значимо связанным с угнетением выработки инсулина, учащением случаев гипергликемии и нарушением метаболического контроля. Данный вид

Таблица 4. Динамика показателей углеводного обмена на фоне поддерживающей терапии препаратами панкреатина

Показатель	1-я группа		2-я группа	
	В начале терапии	Через 3 мес	В начале терапии	Через 3 мес
Глюкоза – натощак, ммоль/л	5,3±0,3	4,6±0,2*	5,5±0,4	5,4±0,4
Глюкоза – через 2 ч ГТТ, ммоль/л	9,8±0,3	7,7±0,2*	9,2±0,6	10,5±0,4
Гликозилированный гемоглобин – НbАс, %	4,7±0,4	4,3±0,2*	4,2±0,4	6,1±0,6
Инсулин – натощак, мкЕ/мл	19,3±1,5	22,1±2,0*	21,3±1,7	14,6±1,8

* Различие со 2-й группой статистически достоверно (p<0,05).

терапии способствовал прогрессированию расстройств углеводного обмена со значительным повышением риска формирования панкреатогенного сахарного диабета.

Обнаруженные закономерности могут ограничивать широкое использование этих препаратов у данной категории пациентов. Оптимальными для больных ХП и раз-

вившейся на его фоне НТГ являются двухоболочечные минимикросферические полиферментные препараты (креон), максимально моделирующие физиологический ритм и процессы пищеварения. Благодаря этому исключается возможность их негативного воздействия на секрецию инсулина и углеводный обмен.

Результаты нашего исследования отражают высокую эффективность минимикросферических полиферментных препаратов, их преимущества перед другими лекарственными формами панкреатина в терапии не только внешнесекреторной, но и внутрисекреторной недостаточности функции ПЖ у больных ХП с НТГ.

Список литературы

1. Винокурова Л.В., Астафьева О.В. Хронический алкогольный панкреатит: нарушение экзокринной и эндокринной функций поджелудочной железы, принципы лечения // *Consilium med.* (прил.) Гастроэнтерология. – 2002. – Т. 4, № 7. – С. 19–21.
2. Григорьев П.Я., Яковенко Э.П. Рекомендации к назначению ферментных препаратов при синдроме нарушенного пищеварения и всасывания // *Леч. врач.* – 2001. – № 2. – С. 34–39.
3. Гринберг Н., Тоске Ф., Иссельбахер К. Острый и хронический панкреатит // *Внутренние болезни / По Тинсли Р. Харрисону. Пер. с англ. – М.: Практика – Мак – Гроу – Хилл (совм. изд.), 2002. – С. 2092–2107.*
4. Губергриц Н.Б. Принципы ферментной терапии в гастроэнтерологии // *Современная гастроэнтерология.* – 2001. – № 3. – С. 20–26.
5. Губергриц Н.Б., Лукашевич Г.М., Голубова О.А. и др. Панкреатогенный сахарный диабет // *Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол.* – 2007. – Т. 17, № 6. – С. 11–17.
6. Губергриц Н.Б., Лукашевич Г.М. Ферментные препараты: от теории к практике. – Донецк: Лебедь, 2002. – 44 с.
7. Губергриц Н.Б., Христин Т.Н. Клиническая панкреатология. – Донецк: Лебедь, 2000. – 416 с.
8. Коротько Г.Ф. Секрция поджелудочной железы. – М.: Триада-Х, 2002. – 224 с.
9. Маев И.В., Кучерявый Ю.А. Дозозависимая терапия полиферментными препаратами // *Врач.* – 2003. – № 12. – С. 1–4.
10. Маев И.В., Кучерявый Ю.А. Заместительная терапия при панкреатической недостаточности // *Клин. перспективы гастроэнтерол. гепатол.* – 2005. – № 5. – С. 2–11.

11. Ивашкин В.Т., Миносян Г.А. Лечение хронического панкреатита // *Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол.* – 1996. – Т. 6, № 4. – С. 10–17.
12. Ивашкин В.Т., Охлобыстин А.В., Баярма Н. Эффективность микрокапсулированных ферментов, покрытых энтеросолюбивой оболочкой, при хроническом панкреатите // *Клин. перспективы гастроэнтерол. гепатол.* – 2001. – № 5. – С. 15–19.
13. Охлобыстин А.В. Применение препаратов пищеварительных ферментов в гастроэнтерологии // *Клин. перспективы гастроэнтерол. гепатол.* – 2001. – № 2. – С. 34–39.
14. Шифрин О.С. Ферментные препараты в лечении внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы // *Consilium med.* (прил.) Гастроэнтерология. – 2007. – № 1. – С. 14–16.
15. Bruno M.G. Exocrine pancreatic insufficiency: Efficacy of enzyme replacement therapy. – Amsterdam: Thesis Publishers, 1995. – 167 p.
16. Chronic Pancreatitis: Novel Concepts in Biology and Therapie / Ed. M.W. Buchler, H. Friess, W. Uhl, P. Malfertheiner. – Berlin; Wien: Wissenschafts-Verlag; A Blackwell Publishing Co., 2002. – 614 p.
17. Di Magno E.P., Malagelala J.R., Go V.L.W. et al. Fate of orally ingested enzymes pancreatic insufficiency: comparison of two dosage schedules // *New Engl. J. Med.* – 1977. – Vol. 296. – P. 1318.
18. Groger G. et al Exocrine pancreatic secretion is altered in patients with insulin dependant diabetes mellitus // *Pancreas.* – 1999. – Vol. 19. – P. 422.
19. Isaksson G., Ihse I. Pain reduction by an oral pancreatic enzymes preparation in chronic pancreatitis // *Dig. Dis. Sci.* – 1983. – Vol. 28, N 2. – P. 97–102.

20. Kelly D.G., Bentley K.G., Sandberg R.G. et al. Do nutrients and bile in human duodenal juice effect the survival of lipase activity. Possible clinical implication // *Gastroenterology.* – 1988. – Vol. 94. – P. 222.
21. Lankisch P.G., Di Magno E.P. Pancreatitis disease: State of the art and future aspects of research. – Berlin etc.: Springer, 1999. – 272 p.
22. Meyer J.H., Dressman J., Fink A.S., Amidon G. Effect of density on canine gastric emptying of non-digestive solids // *Gastroenterology.* – 1985. – Vol. 89. – P. 805–813.
23. Owyang C., Louie D.S., Tatum D. Feedback regulation of pancreatic enzyme secretion: Suppression of cholecystokinin release by trypsin // *J. Clin. Invest.* – 1986. – Vol. 77. – P. 2042–2047.
24. Pap A., Varro V. Proteolytic inactivation of lipase as a possible cause of the uneven results obtained with enzyme substitution in pancreatic insufficiency // *Hepato-gastroenterology.* – 1984. – Vol. 31. – P. 47–50.
25. Pitchumoni C.S., Schette G.A. Interdependence of nutrition and exocrine pancreatic function // V.L. Go et al., eds. *The pancreas Biology, Pathobiology and Disease.* – 2 ed. – New York: Raven Press, 1993. – P. 449–473.
26. Ramo O.J., Puolakkainen P.A., Sepala L., Schroder T.M. Self-administration of enzyme substitution in the treatment of exocrine pancreatic insufficiency // *Scand. J. Gastroenterol.* – 1989. – Vol. 24. – P. 688–692.
27. Siaff J., Jacobson D., Tillman C.R. et al. Protease-specific suppression of pancreatic exocrine secretion // *Gastroenterology.* – 1984. – Vol. 87, N 2. – P. 44–52.

УДК (616.342-002.44-08-035-022:579.835.12)

Фармакоэкономические аспекты лечения язвенной болезни двенадцатиперстной кишки

В.А. Шкитин, Н.А. Панисьяк, А.В. Алимов

(Смоленская государственная медицинская академия)

Цель работы. Изучение фармакоэкономических аспектов эрадикационных схем терапии язвенной болезни двенадцатиперстной кишки (ЯБДПК).

Материал и методы. В исследование включено 120 больных ЯБДПК в период обострения. Всем больным проводилось фиброгастродуоденоскопия и определение *H. pylori*. В зависимости от проводимой терапии все пациенты были разделены на 5 групп. Фармакоэкономический анализ проводился с определением показателя СЕА – соотношения *затраты/эффективность*.

Результаты исследования. В практическом здравоохранении стандартная схема первой линии – *омепразол + амоксициллин + кларитромицин* (ОАК) применялась лишь в 19,2% случаев. Комбинация ОАК позволяла добиться наибольшей частоты эрадикации и наименьшей длительности рубцевания. При использовании в качестве критерия эффективности частоты эрадикации расходы при разных схемах были одинаковыми. Однако средняя длительность лечения 1 больного схемой ОАК была минимальной. При учете сроков рубцевания наименее затратной схемой оказалась терапия ОАК.

Выводы. Наибольший эффект эрадикации *H. pylori* и рубцевания ЯБДПК в Смоленском регионе позволяет достичь схема, содержащая *омепразол, амоксициллин и кларитромицин*. Схема ОАК является наиболее экономически выгодной и приводит к значительному сокращению расходов материальных ресурсов. Редкое использование схемы ОАК приводит к увеличению длительности лечения больных ЯБДПК и к нерациональной трате бюджетных средств.

Ключевые слова: язвенная болезнь, фармакоэкономика, эрадикационная терапия, *Helicobacter pylori*.

Pharmacoeconomic aspects of duodenal peptic ulcer treatment

V.A.Shkitin, N.A.Panisyak, A.V.Alimov

The aim of study. To analyze pharmacoeconomical aspects of eradication modes in therapy of *peptic ulcer of duodenum* (PUD).

Methods. The study included 120 patients with relapse of PUD. All patients underwent gastroduodenoscopy and assessment *H. pylori* infection. According to following therapy all patients were distributed to 5 groups. Pharmacoeconomical analysis was carried out with assessment of CEA (*cost-effectiveness analysis*) score.

Study results. In practical public health services the standard first line mode: *omeprazole + amoxicillin + clarithromycin* (OAC) was applied only in 19,2% of cases. OAC combination allowed to achieve the highest frequency of eradication and the least healing terms. Using eradication frequency as criterion of efficacy, the charges at different algorithms were identical, though average duration of treatment per patient with OAC mode was minimal. Taking into account terms of healing OAC therapy was least priced.

Conclusions. In Smolensk region the treatment mode with *omeprazole, amoxicillin and clarithromycin* allows to achieve the greatest effect for *H. pylori* eradication and PUD healing. OAC mode is the most cost-effective and permits to cut expenditure of resources significantly. Rare application of OAC mode results in increase of treatment duration of PUD patients and in irrational expenditure of budget.

Key words: peptic ulcer, pharmacoeconomics, eradication therapy, *Helicobacter pylori*.



Язвенная болезнь (ЯБ) относится к числу наиболее часто встречающейся патологии **желудочно-кишечного тракта** (ЖКТ) [2]. Так, в России страдает этим заболеванием от 1,5 до 5% взрослого населения [1], а в развивающихся странах – более 10% [4, 17]. В странах Западной Европы около четверти населения нуждается в длительном лечении, из них 3% – по поводу ЯБ [25]. Чаще всего болезнь встречается в трудоспособном возрасте [6], что обуславливает значительные экономические потери [3].

Общепризнано, что основным этиологическим фактором **язвенной болезни двенадцатиперстной кишки** (ЯБДПК) является *Helicobacter pylori*. В связи с этим главную роль в лечении ЯБДПК играет антибактериальная терапия [15, 16, 22, 23].

Основу эрадикации инфекции *H. pylori* составляет использование **ингибиторов протонной помпы** (ИПП) в сочетании с различными антибактериальными препаратами. Применение новых, более эффективных комбинаций антибиотиков давало надежду добиться близкой к 100% частоты эрадикации. Однако постепенно стала вырабатываться резистентность к используемым антибиотикам, что определило снижение эффективности эрадикационной терапии [13, 21].

Согласно данным Л.В. Кудрявцевой и соавт., резистентность штаммов *H. pylori* у взрослого городского населения России увеличилась с 1996 по 1998 г. к метронидазолу с 36,1 до 56,9%, к кларитромицину – с 0 до 14,4%. Возросла и частота штаммов с полирезистентностью (6%) [5].

В разных географических зонах антибактериальная резистентность *H. pylori* значительно варьирует, что обуславливает необходимость разработки оптимальной стратегии в каждом отдельном регионе [10, 13]. По данным литературы, в разных странах устойчивость к метронидазолу варьирует от 20 до 76%, а к кларитромици-

ну – от 0 до 12,8% [10]. В РФ резистентность *H. pylori* к метронидазолу колеблется от 40 до 79,4%, к кларитромицину – от 0 до 13,8% [5].

В странах ЕС уже в 1996 г. были приняты единые рекомендации по диагностике и лечению инфекции *H. pylori* (Маастрихтские консенсусы) [11]. В связи с накоплением новой информации они пересматривались в 2000 и 2005 гг. (Маастрихтские консенсусы 2 и 3) [19, 20]. В рекомендациях излагаются оптимальные подходы к ведению пациентов с заболеваниями, ассоциированными с *H. pylori*.

В качестве **схемы первой линии** предлагается комбинация ИПП, амоксициллина и кларитромицина. Однако высокая стоимость этой схемы ограничивает ее широкое использование в нашей стране. Это приводит к частому применению для эрадикации *H. pylori* более дешевых, хотя и менее эффективных антибиотиков [8]. В результате повышается частота рецидивирования ЯБДПК, приводящая к необходимости повторного лечения и к увеличению длительности нетрудоспособности.

Таким образом, успешная эрадикация при ЯБДПК приводит к снижению материальных потерь, то есть **экономически целесообразна** [10, 12]. Все это требует оценки эффективности терапии в конкретном регионе с учетом прямых и непрямых экономических затрат.

Поэтому **целью данного исследования** являлось изучение фармакоэкономических аспектов эрадикационных схем терапии при ЯБДПК.

Материал и методы исследования

Исследовали 120 больных ЯБДПК в период обострения: 76 мужчин и 44 женщины в возрасте от 18 до 55 лет. Диагноз ЯБДПК устанавливался при общеклиническом обследовании и **фиброгастродуоденоскопии** (ФГДС).

ФГДС проводилась до лечения, а также спустя 2 и 4 нед после окончания терапии. Для определения *H. pylori* использовали дыхательный тест (ХЕЛИК®-ТЕСТ «АМА», Санкт-Петербург, ООО «АМА», Россия), морфологическое исследование, полимеразную цепную реакцию («Хеликопол II», Москва, НПФ «Литех», Россия) в биоптатах слизистой оболочки желудка (2 биоптата из антрального отдела и 2 из тела желудка) до и через 4 нед после лечения.

Наличие *H. pylori* считали доказанным при положительных результатах 2 тестов. До проведения тестов больные не принимали антибактериальных и кислотоснижающих препаратов. Пациентов, у которых не обнаружился *H. pylori* ($n=10$) и отказавшихся от приема антибиотиков ($n=4$), в дальнейшем исключили из исследования. Лечение всем больным назначали участковые врачи. Эрадикационная терапия проводилась 7 дней.

В зависимости от лечения всех пациентов ($n=116$) разделили на 5 групп:

- 1) фамотидин – по 20 мг 2 раза в день + амоксициллин 2000 мг/сут + метронидазол 1000 мг/сут (17 больных – 14,2%) – ФАМ;
- 2) омепразол по 20 мг 2 раза в день + амоксициллин 2000 мг/сут + метронидазол 1000 мг/сут (19 пациентов – 15,8%) – ОАМ;
- 3) омепразол по 20 мг 2 раза в день + кларитромицин 250 мг 2 раза в день + метронидазол 1000 мг/сут (29 пациентов – 24,2%) – ОКМ;
- 4) омепразол по 20 мг 2 раза в день + амоксициллин 2000 мг/сут + кларитромицин 250 мг 2 раза в день (23 пациента – 19,2%) – ОАК;
- 5) де-нол 120 мг 4 раза в день + амоксициллин 2000 мг/сут + метронидазол 1000 мг/сут (18 пациентов – 15,0%) – ДАМ.

Всем больным после окончания эрадикационной терапии в течение 1 нед назначали 20 мг омепразола 1 раз в день.

Фамотидин, метронидазол, амоксициллин и кларитромицин ис-

пользовали от различных производителей. Поэтому в фармакоэкономическом анализе учитывалась средняя аптечная цена. Только омепразол и висмута трикалия дигидрат при лечении большинства больных были от одних производителей: омез (*Dr. Reddy's Laboratories*, Индия), де-нол (*Yamanouchi*, Нидерланды).

В качестве критериев эффективности лечения использовали показатели частоты эрадикации и рубцевания язвенного дефекта через 2 нед после терапии. При отсутствии рубцевания через 2 нед пациентам назначали омепразол в двойной дозе (40 мг 2 раза в день) в течение 14 дней с последующим эндоскопическим контролем.

Фармакоэкономический анализ проводили с определением показателя соотношения *затраты/эффективность* [7]. При этом учитывались прямые и непрямые затраты:

$$CEA = DC + IC/Ef,$$

где *CEA* – соотношение *затраты/эффективность* (показывает затраты, приходящиеся на единицу эффективности), *DC* – прямые затраты, *IC* – непрямые затраты, *Ef* – эффективность лечения (частота эрадикации *H. pylori* и частота рубцевания через 2 нед).

При фармакоэкономических расчетах прямые и непрямые затраты определялись исходя из данных за 2006 г.

При статистической обработке результатов использовали многофункциональный статистический критерий – угловое преобразование Фишера.

Результаты исследования и их обсуждение

При первичном обследовании *H. pylori* был обнаружен у 110 (91,7%) больных, что соответствует литературным данным [24]. Несмотря на известные международные рекомендации – «Консенсусы Маастрихт 2 и 3» [19, 20] – и многочисленные сообщения в отечест-

венной медицинской литературе, в практическом здравоохранении продолжают применяться схемы эрадикационной терапии, включающие H₂-гистаминоблокаторы и сочетание антибиотиков, не рекомендованные для использования.

Стандартная схема *первой линии* – омепразол + амоксициллин + кларитромицин – применялась лишь в 19,2% случаев. В рекомендациях Маастрихтского консенсуса 3 отмечается, что предпочтительнее применять 14-дневную схему терапии [20]. Во всех проанализированных случаях использовали 7-дневную схему, что можно считать оправданным, поскольку многими исследователями показано, что эффективность этих схем одинакова [10, 14, 18]. Результаты лечения представлены в табл. 1 и 2.

Из данных табл. 1 и 2 видно, что рубцевание через 2 нед наступило у всех больных, пролеченных по схеме ОАК.

При применении других схем рубцевание через 2 нед наступало достоверно реже (при сравнении: с ОАМ, $p=0,017$; с ОКМ, $p=0,008$; с ФАМ, $p<0,001$; с ДАМ, $p<0,001$).

Обращала внимание наименьшая частота рубцевания при отказе от применения ИПП. При ис-

пользовании ИПП рубцевание через 2 нед наступало достоверно чаще (у 92,9% больных, $n=85$), чем у остальных пациентов (у 71,4%, $n=35$, $p<0,001$).

Схема ОАК позволяла добиться наибольшей частоты эрадикации (табл. 2). При сравнении: с ОАМ, $p=0,017$; с другими схемами – $p<0,001$.

Остальные схемы антигеликобактерной терапии по эффективности достоверно между собой не различались. Только схема ОАМ оказалась более эффективной, чем схема ДАМ ($p=0,014$).

Таким образом, при применении схемы ОАК достигается наибольшая эффективность в лечении ЯБДПК как по частоте эрадикации *H. pylori*, так и по длительности рубцевания язвенного дефекта. Однако эта схема является самой дорогостоящей из рассматриваемых (табл. 3). Поэтому необходимо определить возможность ее широкого применения с учетом материальных затрат. С этой целью проведен фармакоэкономический анализ.

При подсчете прямых затрат на лечение ЯБДПК учитывались стоимость схем эрадикационной терапии, затраты на ФГДС и определение *H. pylori* (табл. 3).

Таблица 1. Частота рубцевания язвенного дефекта через 2 и 4 нед после окончания лечения

Группа (схема)	Рубцевание через 2 нед		Рубцевание к 4-й нед	
	Абс. число	%	Абс. число	%
ОАК, $n = 23$	23	100,0	23	100,0
ОАМ, $n = 19$	17	89,5	18	94,7
ОКМ, $n = 29$	26	89,7	28	96,6
ФАМ, $n = 17$	12	70,6	15	88,2
ДАМ, $n = 18$	13	72,2	17	94,4

Таблица 2. Частота эрадикации *H. pylori* у больных ЯБДПК

Группа (схема)	Абс. число	%
ОАК, $n = 23$	22	95,7
ОАМ, $n = 19$	14	73,7
ОКМ, $n = 29$	17	58,6
ФАМ, $n = 17$	9	52,9
ДАМ, $n = 18$	7	38,9

Таблица 3. Прямые затраты при лечении ЯБДП

Затраты на проведение	Стоимость, руб.
ФАМ	201
ОАМ	258
ОКМ	358
ДАМ	423
ОАК	497
ФГДС	500
Теста:	
серологического	180
дыхательного	304
уреазного	80

Таблица 4. Стоимость эрадикации одного больного при разных схемах терапии

Группа (схема)	Частота эрадикации, %	Прямые затраты на 1 больного, руб.	Прямые и непрямые затраты на 1 больного, руб.	СЕА
ФАМ	52,9	1765	5745	10852
ОАМ	73,7	1822	5802	7874
ОКМ	58,6	1922	5902	10068
ДАМ	38,9	1987	5967	15344
ОАК	95,7	2061	6041	6316

Таблица 5. Стоимость эрадикации *H. pylori* одного больного с учетом антигеликобактерной терапии второй линии

Группа (схема)	Прямые и непрямые затраты на 1 больного с учетом повторной эрадикационной терапии, руб.
ФАМ	6143
ОАМ	6025
ОКМ	6252
ДАМ	6484
ОАК	6078

Таблица 6. Средняя длительность лечения одного больного с учетом первой и второй линий терапии, дней

Группа (схема)	Общая длительность терапии		Итого	Средняя длительность лечения 1 больного
	первой линии	второй линии		
ФАМ	238	112	350	21
ОАМ	266	70	336	18
ОКМ	406	168	574	20
ДАМ	252	154	406	23
ОАК	322	14	336	15

Согласно рекомендациям «Консенсус Маастрихт 3» определение *H. pylori* должно осуществляться до лечения 2 методами из рекомендованных: уреазный и серологический тесты, определение антигена *H. pylori* в кале.

Для контроля эффективности эрадикации рекомендуется использовать дыхательный тест или определение антигена *H. pylori* в кале [9]. Поэтому при фармакоэкономическом анализе учитывалась стоимость рекомендован-

ных методов диагностики *H. pylori*.

Для подсчета затрат на лечение одного больного к стоимости схемы терапии прибавлялись цена 2 ФГДС (1000 руб.), стоимость серологического, уреазного и дыхательного тестов (564 руб.).

Таким образом, стоимость обследования (1564 руб.) оказалась выше, чем затраты на лекарственные препараты. При подсчете непрямых затрат во всех группах учитывали выплаты по временной нетрудоспособности в течение 2 нед и стоимость 3 посещений врача общей практики (3980 руб.).

Исходя из приведенных данных самыми дешевыми схемами оказались ФАМ и ОАМ. Однако фармакоэкономический анализ (в качестве эффективности использовалась частота эрадикации) показал, что наименее затратной схемой является ОАК: без учета стоимости последующего лечения (табл. 4).

Больным, у которых эрадикация не наступала, в соответствии с Маастрихтским соглашением 3 показано назначение 4-компонентной схемы антигеликобактерной терапии (омепразол по 20 мг 2 раза в день + де-нол по 120 мг 4 раза в день + метронидазол по 1500 мг/сут + тетрациклин по 2000 мг/сут с последующим назначением омепразола по 20 мг/сут в течение недели – стоимость схемы около 400 руб.) и повторный контроль эрадикации. Материальные затраты соответственно увеличивались (табл. 5).

В нашем исследовании *вторая линия* терапии не назначалась. Поэтому анализ СЕА на этом этапе не проводился. Полученные данные показали, что расходы при разных схемах были примерно одинаковыми. Однако средняя длительность лечения 1 больного была минимальной при схеме ОАК (табл. 6).

При анализе СЕА возможно использование в качестве критерия эффективности длительность рубцевания. Отсутствие рубцевания является показанием к назначению омепразола в дозе 40 мг 2 раза в

Таблица 7. Стоимость лечения одного больного с учетом длительности рубцевания язвенного дефекта

Группа (схема)	Прямые и не прямые затраты на 1 больного после повторного курса лечения омепразолом, руб.	СЕА
ФАМ	7057	7998
ОАМ	6272	6620
ОКМ	6363	6591
ДАМ	7207	7630
ОАК	6041	6041

день в течение 2 нед [20], а затем проведения ФГДС; прямые затраты увеличивались на 764 руб., а не прямые – на сумму оплаты дополнительных дней нетрудоспособности и посещение врача общей практики (табл. 7).

Список литературы

- Ивашкин В.Т., Исаков В.А., Лапина Т.Л. Какие рекомендации по лечению заболеваний, ассоциированных с *H. pylori*, нужны в России? Анализ основных положений Маастрихтского соглашения – 2. – М., 2000. – 28 с.
- Ивашкин В.Т., Мерго Ф., Лапина Т.Л. *Helicobacter pylori*: революция в гастроэнтерологии. – М.: Триада-Х, 1999.
- Карпов О.И. Фармакоэкономическая составляющая эрадикации *H. pylori* // Качественная клин. практик. – 2003. – № 1. – С. 52–55.
- Каспаров Э.В. Клинико-морфологические особенности гастродуоденальных заболеваний у населения Азиатского Севера: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Томск, 1999. – 43 с.
- Кудрявцева Л.В., Несвижский Ю.В. Устойчивость *Helicobacter pylori* к метронидазолу, амоксицилину, кларитромицину: опыт изучения российских штаммов // Диагностика и лечение заболеваний, ассоциированных с *Helicobacter pylori*: Материалы 1-го международного симпозиума Российской группы по изучению *Helicobacter pylori*. – М., 1998. – С. 11–14.
- Мягкова Л.П., Лапина Т.Л., Складская О.А. Эффективность лечения язвенной болезни, сочетающейся с пилорическим хеликобактером, с учетом отдаленных результатов // Судьба больных после стационарного лечения и оперативных вмешательств.: Тр. науч.-практ. конф. – Смоленск, 1996. – С. 139–141.
- Петров В.И. Прикладная фармакоэкономика. – М.: ГЭОТАР, 2005. – С. 156–162.
- Строчунский Л.С., Ивашкин В.Т., Лапина Т.Л. и др. Ведение больных язвенной болезнью в амбулаторно-поликлинических условиях: результаты многоцентрового российского фармакоэпидемиологического

Фармакоэкономический анализ показал, что при учете сроков рубцевания наименее затратной схемой терапии является ОАК.

- исследования // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2005. – Т. 15, № 6. – С. 16–21.
- Шептулин А.А., Киприанис В.А. Диагностика и лечение инфекции *Helicobacter pylori*: основные положения согласительного совещания «Маастрихт-3» (По материалам Всемирного конгресса гастроэнтерологов в Монреале и Европейской недели гастроэнтерологов в Копенгагене) // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2006. – Т. 16, № 2. – С. 88–92.
- Bytzer P., O'Morain C. Treatment of *Helicobacter pylori* // *Helicobacter*. – 2005. – Vol. 10, suppl. 1. – P. 40–46.
- Current European concepts in the management of *Helicobacter pylori*. The Maastriхt Consensus report // *Gut*. – 1997. – Vol. 41. – P. 8–13.
- Duggan A.E., Tolley K., Hawkey C.J. et al. Varying efficacy of *Helicobacter pylori* eradication regimens: cost effectiveness study using a decision analysis model // *BMJ*. – 1998. – Vol. 316. – P. 1648–1654.
- Egan B.J., Katicic M., O'Connor H.J. et al. Treatment of *Helicobacter pylori* // *Helicobacter*. – 2007. – Vol. 12, suppl. 1. – P. 31–37.
- Fuccio L., Minardi M.E., Zagari R.M. Meta-analysis: Duration of First-Line Proton-Pump Inhibitor-Based Triple Therapy for *Helicobacter pylori* Eradication // *Ann. Intern. Med.* – 2007. – Vol. 147, N 8. – P. 553–562.
- Graham D.Y., Lew G.M., Klein P.D. et al. Effect of treatment of *Helicobacter pylori* infection on the long-term recurrence of gastric or duodenal ulcer. A randomized, controlled study // *Ann. Intern. Med.* – 1992. – Vol. 116. – P. 705–708.
- Hentschel E., Brandstatter G., Dragosics B. et al. Effect of ranitidine and amoxicillin plus metronidazole on the eradication of *Helicobacter pylori* and the recurrence of duodenal ulcer // *N. Engl. J. Med.* – 1993. – Vol. 328. – P. 308–312.
- Karelanis P.H., Tippett G.H.K., Norbu P. et al. Dyspepsia, *Helicobacter pylori*, and peptic ulcer in a randomly selected population of India // *Gut*. – 1992. – Vol. 33, N 11. – P. 1462–1467.
- Kim B.G., Lee D. H., Ye B.D. et al. Comparison of 7-day and 14-day Proton Pump Inhibitor-Containing Triple Therapy for *Helicobacter pylori* Eradication: Neither Treatment Duration Provides Acceptable Eradication Rate in Korea // *Helicobacter*. – 2007. – Vol. 12, iss. 1. – P. 31–35.
- Malfetheriner P., Megraud F., O'Morain C. et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection – The Maastriхt 2 – 2000 Consensus report // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2002. – Vol. 16, № 2. – P. 167–180.
- Malfetheriner P., Megraud F., O'Morain C. et al. The European Helicobacter Study Group (EHSG) Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastriхt III Consensus // *Gut*. – 2007. – Vol. 56. – P. 772–781.
- Megraud F. Rationale for the choice of antibiotics for the eradication *Helicobacter pylori* // *Eur. J. Gastroenterol.* – 1995. – Suppl. 1. – P. 49–54.
- Penston J.G. Review article: clinical aspects of *Helicobacter pylori* eradication treatment in peptic ulcer disease // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 1996. – Vol. 10, N 9. – P. 469–487.
- Tytgat G.N.J. Duodenal ulcer disease // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* – 1996. – Vol. 8, N 8. – P. 829–834.
- Walsh J.H. et al. The Treatment of *Helicobacter pylori* infection in Management of Peptic Ulcer Disease // *N. Engl. J. Med.* – 1995. – Vol. 12. – P. 984–990.
- Watson R. A quarter of EU citizens are being treated for chronic disease // *BMJ*. – 2007. – Vol. 335. – P. 584.

Выводы

- Наибольшие эффекты эрадикации *H. pylori* и рубцевания язвы двенадцатиперстной кишки в Смоленском регионе достигаются при использовании схемы, содержащей омепразол, амоксициллин и кларитромицин.
- Схема ОАК является наиболее экономически выгодной. Благодаря ее применению значительно экономятся материальные ресурсы.
- Редкое использование схемы ОАК (19,2%) приводит к увеличению длительности лечения больных ЯБДПК и нерациональному расходованию средств.

УДК 616.36-004-073

Клиническое значение денситометрии в определении степени тяжести цирроза печени

А.В. Борсуков, Д.О. Моисеев, А.О. Буйеверов

(ПНИЛ Смоленской государственной медицинской академии
«Ультразвуковые исследования и малоинвазивные технологии»,
Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова)

Цель исследования. Подтверждение предположения о роли нарушения обмена кальция и витамина D в качестве раннего маркера прогрессирования цирроза печени (ЦП); определение роли дистальной денситометрии пяточной кости в диагностике остеопороза и остеопении при ЦП.

Материал и методы. В 2005–2007 гг. комплексно обследованы 96 больных ЦП (51 мужчина и 45 женщин в возрасте 18–76 лет). У 28 пациентов этиология ЦП вирусная, у 43 – алкогольная, у 3 – первичный билиарный цирроз, у 22 – ЦП смешанной природы. По тяжести состояния пациенты распределены: класс А по Чайльду–Пью – 39, класс В – 34, класс С – 23. Контрольная группа составила 223 пациента с иной патологией желудочно-кишечного тракта. Денситометрию пяточной кости и костей предплечья выполняли 4-кратно, рентгенологическую абсорбциометрию – 2 раза в год.

Результаты. Т-критерий по ультразвуковой денситометрии варьировал от 0,9 до – 3,3 (Т средний – 1,23), по рентгенологической абсорбциометрии – от 0,6 до – 4,2 (Т средний – 1,6). Эти данные достоверно ниже показателей в контрольной группе: Т средний – 0,9 (ультразвук), Т средний – 0,7 (рентген).

Выводы. Предложенный алгоритм на основании денситометрических показателей позволяет дифференцированно оценивать состояние пациентов с ЦП и точнее описывать клинические проявления болезни.

Ключевые слова: метаболизм, кальций, витамин D, цирроз печени, денситометрия, остеопороз.

Clinical value of densitometry in assessment of liver cirrhosis severity

A.V. Borsukov, D.O. Moiseyev, A.O. Buyeverov

The aim. Confirmation of the role of calcium and vitamin D metabolism disorders as an early marker of liver cirrhosis (LC) progression; assessment of role of calcaneus distal densitometry in diagnostics of osteoporosis and osteopeny at LC.

Methods. Overall 96 LC patients (51 man and 45 women, aged 18–76 years) in 2005–2007 underwent complex investigation. In 28 cases etiology of LC was viral, in 43 – alcohol-induced, 3 patients had primary biliary cirrhosis, 22 – the LC of the mixed origin. Patients were distributed according to severity: class A by Child–Pugh – 39, class B – 34, class C – 23. The control group included 223 patients with other gastro-intestinal diseases. Densitometry of calcaneus and forearm bones was carried out 4 times, X-ray absorptiometry – 2 times per year.

Results. The T-criterion of ultrasonic densitometry varied from 0,9 to – 3,3 (T average – 1,23), that of X-ray absorptiometry – from 0,6 to – 4,2 (T average – 1,6). These data are significantly lower than scores in the control group: T average – 0,9 (ultrasound), T average – 0,7 (X-ray).

Conclusions. Presented algorithm on establishment of densitometrical parameters allows to differentiate state of patients with LC and to describe more precisely clinical manifestations of disease.

Key words: metabolism, calcium, vitamin D, liver cirrhosis, densitometry, osteoporosis.

В современной клинической практике большое внимание уделяется проблеме *остеопороза*, особенно в ревматологии, эндокринологии, пульмонологии и гинекологии. Однако клиническое значение остеопороза в гастроэнтерологии освещено недостаточно [13].

В источниках, касающихся этого направления, чаще констатируется нарушения костной ткани при гастроэнтерологической патологии, но не раскрывается суть патофизиологических механизмов этого процесса с позиции клинической практики [8, 23, 32, 37, 42]. Даже в руководстве *Всемирной гастроэнтерологической организации (OMGE) «Остеопороз и заболевания желудочно-кишечного тракта» (2004)* выделены лишь два патогенетических звена: нарушение всасывания и прием глюкокортикоидов [35, 43]. В рекомендациях (2007) Российской ассоциации по остеопорозу гастроэнтерологическая нозология не выделена даже в факторы риска [7]. Все это показывает актуальность проблемы и необходимость ее клинического осмысления. Из-за обширности темы остановимся на остеопорозе при *циррозе печени (ЦП)*.

Приводим стандартизированный список этиологических причин остеопороза в клинической практике гастроэнтеролога, данных в рекомендациях OMGE [43].

Остеопороз в практике врача-гастроэнтеролога возможен при:

- наличия любых общих факторов риска (возраст, пол, злоупотребление алкоголем, курение);
- целиакии;
- хронических болезнях печени;
- воспалительных заболеваниях кишечника;
- применении *глюкокортикостероидов (ГКС)*;
- резекции желудка или кишечника;
- панкреатической недостаточности;
- синдроме мальабсорбции.

Факторы риска развития остеопороза представлены в таблице.

К модифицируемым факторам риска остеопороза и переломов относятся:

- установленная низкая *минеральная плотность кости (МПК)*;
- низкий индекс массы тела;
- дефицит эстрогенов вследствие ранней менопаузы (в возрасте до 45 лет), двусторонней овариэктомии, длительной постменопаузальной аменореи (свыше 6 мес);
- низкое потребление кальция;
- синдром мальнутриции;
- применение ГКС (по крайней мере 7,5 мг/сут в пересчете на преднизолон не менее 3 мес) или эндогенный гиперкортицизм;
- злоупотребление алкоголем;
- курение;
- потребление кофеина (более 190 мг или более одной чашки кофе ежедневно);
- повторные падения;
- недостаточная инсоляция;

- недостаточная физическая нагрузка;
- нарушенное зрение.

Для гепатологов среди упоминаемых хронических диффузных болезнях печени наиболее интересен ЦП как итог естественного течения большинства заболеваний в гепатологии [9, 25].

При нарушении функции вообще и при ЦП в частности происходят различные нарушения обмена гормонов и биогенных аминов: изменяется уровень экскреции их отдельных метаболитов, нарушается физиологическое соотношение уровней активных и связанных (биологически неактивных) форм гормонов в крови, отдельных фракций гормонов [17, 34].

Роль печени в обмене витаминов сводится к следующему:

- участие во всасывании;
- синтез;

Факторы риска остеопороза [43]

Первичные – не зависят от других заболеваний или приема лекарств
 Вторичные – женщины (40%), мужчины (60%)

Анамнез	Переломы костей в возрасте после 40 лет Деменция с повышенной вероятностью падений Слабость мышечного аппарата (пара- и тетраплегия, ревматоидный артрит)
Генетические	Случаи переломов шейки бедра, кисти или позвоночника у родственников первой степени родства
Образ жизни	Пол Пожилыи возраст Европеоидная раса Курение Злоупотребление алкоголем или кофе Малоподвижный образ жизни Недостаточная инсоляция
Эндокринные	Менопауза Дефицит эстрогенов Гипогонадизм Гипертиреоз Гиперпаратиреоз Синдром Кушинга Анорексия
Питание	Дефицит кальция и витамина D Низкая пиковая МПК в пубертатный период Низкий индекс массы тела Синдром мальнутриции Бесконтрольное повторное использование диет с целью похудения Нервная анорексия
Лекарственные препараты	ГКС Противосудорожные средства Гепарин Противоопухолевые препараты Циклоспорин А, такролимус

- образование биологически активных форм;
- депонирование;
- выведение из организма.

При ЦП и других диффузных заболеваниях печени нарушается обмен ряда витаминов: возникает дефицит витамина А, пантотеновой и липоевой кислот [19, 30, 39]. Нарушения желчеобразования и желчевыделения ведут к мальабсорбции из кишечника жирорастворимых витаминов. При ЦП измененные гепатоциты захватывают меньше витаминов и в результате их депо в печени обедняется.

Метаболизм и депонирование витаминов в печени нарушаются также при декомпенсации цирроза – возникновении портокавальных анастомозов, по которым витамины прямо поступают в кровоток. Витамин Е ингибирует процессы окисления, и его недостаток в организме ведет к повреждению паренхимы печени. Витамин К участвует в синтезе факторов протромбинового комплекса, осуществляемого гепатоцитами, а недостаточное его всасывание в кишечнике считается одной из причин гипопротромбинемии и геморрагического диатеза при патологии печени [1, 40, 41].

По современным представлениям, дефицит кальция и витамина D (стероидный гормон – регулятор кальциевого гомеостаза) может приводить к развитию широкого спектра болезней, включая остеопороз. Достаточное потребление кальция (и витамина D) рассматривается в качестве одного из наиболее адекватных подходов к профилактике остеопороза [2, 9].

У взрослых людей адекватное потребление кальция достоверно ассоциируется со снижением скорости потери костной массы, наблюдаемой в процессе старения организма [13], и риском переломов костей скелета [14]. Тенденция к увеличению риска переломов сохраняется и после исключения потенциального влияния других факторов, способствующих развитию остеопороза (курение, прием ал-

коголя, уровень физической активности и масса тела), если снижено потребление кальция [33, 46].

Прием кальция в достаточной дозе (1000–1200 мг/сут) приводит к стабилизации МПК у женщин в постменопаузе, а также у мужчин и женщин пожилого и старческого возраста [10, 11], снижению уровня биохимических маркеров, отражающих костную резорбцию [10], в том числе у женщин в ранний период менопаузы, коррекции индуцированного паратиреоидным гормоном (ПТГ) увеличения костного обмена.

Метаанализ подавляющего большинства национальных ассоциаций по остеопорозу показал, что потеря костной массы у лиц, получавших адекватное количество кальция, существенно ниже 1% в год, в то время как у не получавших кальций превышает 1% ($p < 0,001$). Вместе взятое это убедительно свидетельствует о том, что препараты кальция обладают несомненной антиостеопоретической активностью и не могут рассматриваться как плацебо в процессе контролируемых испытаний других антиостеопоретических препаратов.

Согласно рекомендациям Национального института здравоохранения США (2000–2007) оптимальное потребление кальция составляет 1000 мг/сут для женщин в постменопаузе, получающих гормональную заместительную терапию, и 1500 мг/сут для женщин, не получающих гормональную заместительную терапию. Рекомендуемое потребление кальция у мужчин (в возрасте 25–65 лет) со-

ставляет 1000 мг/сут. Всем женщинам и мужчинам старше 65 лет следует рекомендовать прием кальция в количестве 1500 мг/сут.

В недавних исследованиях установлено, что у больных остеопорозом кальцификация аорты развивается чаще, чем при нормальной минеральной плотности костной ткани (по данным костной денситометрии) [15]. У женщин в постменопаузе, у которых снижена МПК, по данным компьютерной томографии (КТ), возрастает отложение кальция в коронарных артериях. Аортальный кальцификат состоит из тех же компонентов, что и нормальная костная ткань – солей кальция и фосфата, связанных с гидроксипатитом.

В опытах *in vitro* обнаружена гиперэкспрессия костноформирующих факторов, таких как остеокальцин, матриксный Gla белок, остеопонтин, костный морфогенный белок, коллаген, в атеросклеротической бляшке у человека. Вместе взятое это позволило предположить, что именно дефицит кальция является общим механизмом, определяющим прогрессирование не только остеопороза, но и внескостной кальцификации, в том числе в сосудистой стенке [2, 10, 11, 15].

Таким образом, многообразная роль кальция в патогенезе некоторых болезней человека (рис. 1, 2) тесно связана с нарушениями синтетической функции печени при циррозах и других диффузных ее заболеваниях. Это основное звено теории о ранних изменениях МПК при декомпенсации патологического процесса в печени [45].

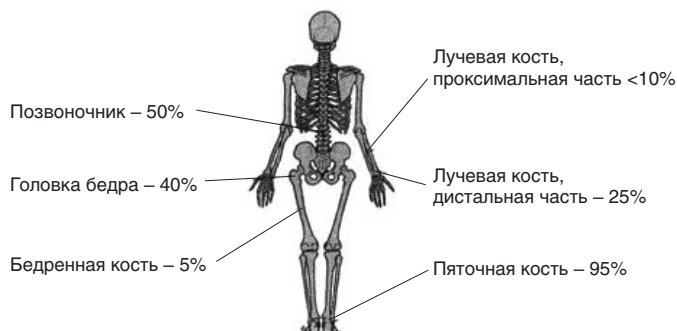


Рис. 1. Содержание трабекулярного вещества в костях скелета человека [28]

Другой новый аспект проблемы нарушения кальциевого гомеостаза – изучение истинной распространенности гиповитаминоза D, который рассматривается как основная причина вторичного гиперпаратиреоза, остеопороза в пожилом и старческом возрасте. С возрастом прогрессирующе снижается кишечная абсорбция не только кальция, но и витамина D [13, 16]. Имеются данные о снижении образования витамина D в коже у людей старше 55 лет [4].

Кроме того, поскольку основными пищевыми источниками кальция и витамина D являются одни и те же продукты питания, пища, содержащая мало кальция, как правило, содержит и незначительное количество витамина D.

В настоящее время признано, что витамин D и его активные метаболиты являются компонентами гормональной системы, с одной стороны, регулирующей фосфорно-кальциевый обмен, и с другой, системой, контролирующей процессы костного ремоделирования и минерализации костной ткани.

Термином «витамин D» объединяют группу сходных по химическому строению синтетических, а также существующих в природе форм витамина D. Витамин D₂ (эргокальциферол) содержится преимущественно в продуктах растительного происхождения. Как и витамин D₃, он относится к группе жирорастворимых витаминов. У человека витамин D₂ обладает близкой к витамину D₃ биологической активностью, поступает в организм небольших количествах (не более 20–30% от потребности) и метаболизируется с образованием производных, обладающих сходным с метаболитами витамина D₃ действием.

Вторая природная форма витамина D – витамин D₃ (холекальциферол), образуется в организме позвоночных животных, в том числе и млекопитающих. В организме витамин D₃ образуется из находящегося в коже предшественника (провитамина D₃) – 7-дегидрохолесте-

рина под влиянием коротковолнового ультрафиолетового В-облучения при температуре тела.

Для проявления физиологического действия витамин D, поступающий в организм двумя путями (через кожу, где он синтезируется под влиянием ультрафиолетового облучения в холекальциферол, и через желудочно-кишечный тракт в виде эргокальциферола), должен подвергнуться в организме, включая печень, ряду превращений в виде образования активных метаболитов – 1,25-дигидроксивитамин О (кальцитриол) и 24,25-дигидроксивитамин D.

Ранее безапелляционно считалось, что только почки являются не только местом синтеза ферментов, превращающих 25ОНD₃ в активные метаболиты (прежде всего 1 α -гидроксилаза) и самого кальцитриола, но и органом, содержащим большое количество рецепторов витамина D (VDR). Мы полагаем, что имеется патофизиологический тандем «печень–почки» в регуляции данного процесса. Система «почки–печень» также контролирует и регулирует гомеостаз кальция и фосфора [4, 10, 12, 15].

По современным представлениям, кальцитриол наряду с регуляцией кальциевого гомеостаза, важнейшей частью которого является костная система как основное депо Са в организме, стимулирующе влияет на постоянно протекающие процессы формирования и резорбции костной ткани. Кальцитриол стимулирует активность остеокластов не прямым действием, а через остеобласты. Он также способствует минерализации костного матрикса.

Имеются данные о том, что повышение уровня кальцитриола при его экзогенном введении (или его аналогов) стимулирует активность 24 α -гидроксилазы, которая увеличивает образование другого активного метаболита – 24 α ,25(ОН)₂D₃. Предполагается, что этот метаболит витамина D играет важную роль в процессе заживления микропереломов и обра-

зования микромоделей в костях. В результате повышаются плотность и прочность костной ткани [3].

В итоге можно говорить о более ранних патогенетических механизмах нарушений гормонального и белкового обмена при ЦП, что, в свою очередь, ведет к изменениям МПК и (или) отражающим ее T- и Z-критериям.

Анализируя патогенез ЦП и портальной гипертензии, можно выделить места патологического «слома» звеньев метаболизма, ведущих к нарушению обмена кальция и витамина D, приводящих в конечном итоге к снижению МПК и T- и Z-критериев: остеопороз и (или) остеопения. В результате, когда врач-гастроэнтеролог оценивает клинику ЦП, используя стандартную систему оценки по Child–Pugh, патофизиологически обоснованно использовать в данной системе и критерий дельта T как более распространенный, чем МПК или Z-критерий, для комплексной оценки клинического течения цирроза [1, 6].

С целью проверки указанных патоморфологических предположений мы провели оригинальное клиническое исследование с оценкой усовершенствованного алгоритма у пациентов с ЦП, включавшего наряду с комплексным клинико-инструментальным обследованием в соответствии со стандартами Российской гастроэнтерологической ассоциации [5, 8, 28] *дистальную денситометрию* и биопсию печени под ультразвуковым контролем в качестве референтного метода.

Материал и метод исследования

В 2005–2007 гг. комплексно обследовали 96 больных ЦП (51 мужчина и 45 женщин в возрасте 18–76 лет).

У 28 пациентов природа ЦП была вирусная, у 43 – алкогольная, у 3 – выявлен первичный билиарный цирроз, у 22 – цирроз смешанной природы. По тяжести состоя-

ния пациенты распределены: класс А по Чайльду–Пью – 39, класс В – 34, класс С – 23.

Контрольная группа составляла 223 пациента с иной патологией желудочно-кишечного тракта.

Ультразвуковая денситометрия проводилась на аппарате «Остеодин» фирмы «Биосс», рентгеновская абсорбциометрия – на аппарате DTX-200 (Дания).

У 44 больных проведена контролируемая биопсия печени.

Выбор дистальной денситометрии был патоморфологически обоснован результатами изучения гистоструктуры костей скелета человека (рис. 1, 2).

Быстро растущее в последнее время число научных исследований показывает, что пяточная кость – идеальный участок для достоверного определения МПК при диагностике и мониторинге остеопороза.

Доказано, что такие обследования достоверны при прогнозировании риска переломов на ранних стадиях [3, 20, 38].

Прогнозы при переломах костей предплечья, сделанные по пятке, эквивалентны результатам сканирования, полученным по другим отделам скелета [18, 27]. Результаты прогнозирования переломов бедра, выполненные по пятке, полностью соответствуют результатам сканирования бедра [21].

Пяточная кость на 95% состоит из трабекулярного вещества. Бла-

годаря своей быстрой регенерации вещества пятка становится идеальным объектом мониторинга за изменениями при терапии. МПК и (или) Т-критерий пяточной кости можно успешно использовать при прогнозировании всех типов переломов как у мужчин, так и у женщин.

МПК пяточной кости, таким образом, может использоваться для оценки риска переломов и является таким же сильным прогностическим фактором, как и МПК бедра и позвоночника.

Пяточная кость в 2–3 раза интенсивнее отвечает на лечение препаратами, повышающими костную массу, чем позвоночник, и в 3–4 раза, чем шейка бедра. Поэтому пятка считается предпочтительной областью скелета для контроля за изменениями МПК [36, 44].

Таким образом, использование пяточной кости в 2–3 раза увеличивает эффективность выявления изменений в ответ на терапевтические и негативные воздействия даже при проведении исследований [29]. В результате МПК пяточной кости, по некоторым данным, имеет согласование с измерениями, проведенными аксиальными денситометрами, на бедре, позвоночнике или по всему телу более 95%.

Результаты исследования

В начале исследования алгоритм состоял из оценки пяточной кости 1 раз в 10 мес + биопсия печени + цветное доплеровское картирование портального кровотока. Денситометрия в нашем исследовании была комплексной в виде сочетания рентгеновской абсорбциометрии и ультразвуковой денситометрии. Однако больные классов В и С по Чайльду–Пью имели более быструю клиническую динамику процесса, что не отражалось в полном объеме в исходном алгоритме.

Нами разработана усовершенствованная методика комплексной ультразвуковой денситометрии в виде двухкомпонентного исследования двух локализаций: пяточная кость + кости предплечья 3-кратно через 6 мес с проведением рентгеновской абсорбциометрии 1 раз в 6–8 мес (референтный метод).

Т-критерий по ультразвуковой денситометрии варьировал от 0,9 до – 3,3 (Т средний – 1,23). По рентгеновской абсорбциометрии Т-критерий колебался от 0,6 до – 4,2 (Т средний – 1,6). Эти данные достоверно ниже, чем показатели в контрольной группе: Т средний по ультразвуковой денситометрии – 0,9, Т средний по рентгеновской абсорбциометрии – 0,7.

Итак, нами получены данные, подтверждающие теоретические патоморфологические предположения. На основании этого стандартный алгоритм ведения пациентов с ЦП целесообразно дополнить методикой аксиальной денситометрии для получения дополнительных данных о комплексной оценке степени тяжести патологического процесса.

Выводы

1. Нарушения метаболизма кальция и витамина D при ЦП и других диффузных болезнях печени – ранний маркер нарушения ее

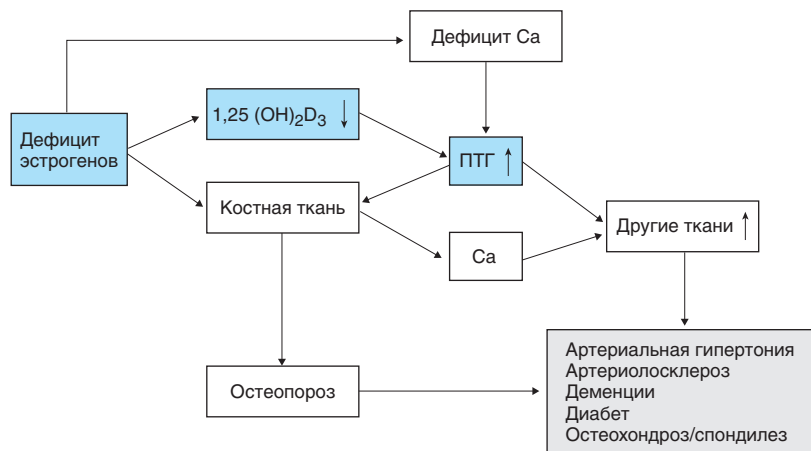


Рис. 2. Роль дефицита кальция в развитии некоторых заболеваний [2]: цветом выделены звенья патогенеза, нарушающиеся при циррозе печени (наши данные)

метаболической и синтетической функций.

2. Абсолютное значение МПК и (или) Т-критерия само по себе не имеет отдельного ведущего значения в диагностическом алгоритме, так как остеопороз возникает на поздней декомпенсированной стадии цирроза. Клинически значима динамическая оценка МПК и (или) Т-критерия, дающая информацию

о тенденциях развития клинического течения болезни и степени тяжести течения патологического процесса.

3. При использовании дистальных денситометров можно сократить использование громоздких и затрачивающих много времени на обследование аксиальных денситометров к минимуму, что является важным шагом на пути к эффектив-

ной и недорогой системе лечения и профилактики остеопороза.

4. В рамках доказательной медицины требуется проведение мультицентровых исследований изменения МПК у больных ЦП на большем объеме клинического материала с оценкой отдаленных 5–10-летних результатов.

Список литературы

1. Насонов Е.Л. Остеопороз и остеопатии. Дефицит кальция и витамина D: новые факты и гипотезы (обзор литературы) // Остеопор. остеопат. – 1998. – № 3. – С. 42–46.
2. Родионова С.С., Морозов А.К., Лягинский А.В., Варецкая-Чивилихина Н.Б. Оценка диагностической значимости остеоденситометра DXL Cal scan – первого серийного аппарата, основанного на трехкомпонентной модели тканей // Остеопор. остеопат. – 2006. – № 1. – С. 12–17.
3. Рожинская Л.Я. Роль кальция и витамина D в профилактике и лечении остеопороза // РМЖ. – 2003. – Т. 11, № 5 (177). – С. 76–81.
4. Северов М.В., Камалов Ю.Р., Абдурахманов Д.Т. Современные методы диагностики хронических заболеваний печени // Качество жизни. Медицина. – 2007. – № 2 (19). – С. 73–79.
5. Thomson A., Siminoski, Fried M. et al. Остеопороз и заболевания желудочно-кишечного тракта: Руководство Всемирной гастроэнтерологической организации (OMGE) // Фарматека. – 2007. – № 6. – С. 67–72.
6. Чесноков Е.В., Кашуба Э.А. Хронические гепатиты и циррозы печени вирусной этиологии. – Тюмень: Изд-во «ИПП Тюмень», 2000. – 288 с.
7. Болезни печени и желчевыводящих путей: Руководство для врачей. – 2 изд., испр. и доп. / Гл. ред. В.Т. Ивашкин. – М.: ООО «Изд. дом «М-вест»», 2005. – 536 с.
8. Эндокринология. – М., 2007. – 287 с.
9. Adachi I.D., Olszynski W.P., Hanley D.A. et al. Management of corticosteroid-induced osteoporosis // Semin. Arthr. Rheum. 2000. – Vol. 29. – P. 228–251.
10. Akesson K., Lau K-H.W., Johnson P. et al. Effects of short-term calcium depletion and repletion on biochemical markers of bone turnover in young adult women // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1998. – Vol. 83. – P. 1921–1927.
11. Aloia J.F., Vaswani A., Yeh J.K. et al. Calcium supplementation with and without hormonal replacement therapy to prevent postmenopausal bone loss // Ann. Intern. Med. – 1994. – Vol. 120. – P. 97–103.
12. Alpers D.H. How adaptable is the intestine in patients with short-bowel syndrome? // Am. J. Clin. Nutr. – 2002. – Vol. 75. – P. 787–788.
13. American Gastrointestinal Association Medical Position Statement: Guidelines on Osteoporosis in Gastrointestinal Diseases // Gastroenterology. – 2003. – Vol. 124. – P. 791–794.
14. Ardizzone S., Bollani S., Bettica P. et al. Altered bone metabolism in inflammatory bowel disease: there is a difference between Crohn's disease and ulcerative colitis // J. Intern. Med. – 2000. – Vol. 247. – P. 63–70.
15. Baekgaard L., Andersen K.P., Hyidstrup L. Calcium and vitamin D supplementation increases spinal BMD in healthy, postmenopausal women // Osteopor. Int. 1998. – Vol. 8. – P. 255–260.
16. Banks L.M., Macsweeney J.E., Stevenson J.C. Effect of degenerative spinal aortic calcification on bone density measurements in postmenopausal women: links between osteoporosis and cardiovascular disease // Eur. J. Clin. invest. – 1994. – Vol. 24. – P. 813–817.
17. Bernstein C.N., Blanchard I.F., Leslie W. et al. The incidence of fracture among patients with inflammatory bowel disease. A population-based cohort study // Ann. Intern. Med. – 2000. – Vol. 133. – P. 795–799.
18. Bernstein C.N., Leslie W.D., Leboff M.S. AGA Technical Review on Osteoporosis in Gastrointestinal Diseases // Gastroenterology. – 2003. – Vol. 124. – P. 795–841.
19. Black D.M., Cummins S.R., Genant H.K. et al. Axial and appendicular bone density predicts fracture in older woman // J. Bone Miner. Res. – 1992. – Vol. 7. – P. 633–638.
20. Brown J.P., Josee R.G., for the Scientific Advisory Council of Osteoporosis Society of Canada. 2002 Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Osteoporosis in Canada // CMAJ. – 2002. – Vol. 167, suppl. 10. – P. S1–S34.
21. Cheng S., Suominen H., Sakari-Rantala R. et al. Calcaneal bone mineral density predicts fracture occurrence a five-year follow-up study in elderly people // J. Bone Miner. Res. – 1997. – Vol. 12. – P. 1075–1082.
22. Cummings S.R., Black D.M., Nevitt M.C. et al. Bone density at various sites for prediction of hip fractures // Lancet. – 1993. – Vol. 341. – P. 72–75.
23. Eastell R., Reid D.M., Compston J. et al. A UK consensus group on management of glucocorticoid-induced osteoporosis: an update // J. Int. Med. – 1998. – Vol. 244. – P. 271–292.
24. Eastell R., Dickson L.R., Hodgson S. et al. Rates of vertebral bone loss before and after liver transplantation in women with primary biliary cirrhosis // Hepatology. – 1991. – Vol. 14. – P. 296–300.
25. Eastell R. Management of corticosteroid-induced osteoporosis // J. Intern. Med. – 1995. – Vol. 237. – P. 439–447.
26. Hay I.E. Bone disease in cholestatic liver disease // Gastroenterology. – 1995. – Vol. 108. – P. 276–283.
27. Kanis J.A., Gluer C.C. An update on the diagnosis and assessment of osteoporosis with densitometry. Committee of Scientific Advisors, International Osteoporosis Foundation // Osteopor. Int. – 2000. – Vol. 11. – P. 192–202.
28. Kanis J.A., Melton L.J., Christiansen C. The diagnosis of osteoporosis // J. Bone Miner. Res. – 1994. – Vol. 9. – P. 1137–1141.
29. Kullenberg R. A new accurate technology for the determination of bone mineral areal density – DXL. Fifth International Symposium on Clinical Advances in Osteoporosis, March 6–9, 2002.
30. Melton U. 3rd, Atkinson E.J., O'Fallon W.M. et al. Long-term fracture prediction by bone mineral assessed at different skeletal sites // J. Bone Miner. Res. – 1991. – Vol. 10. – P. 1227–1233.
31. Melton L.J., Thamer M., Ray N.F. et al. Fractures attributable to osteoporosis: report from the National Osteoporosis Foundation // J. Bone Miner. Res. – 1997. – Vol. 12. – P. 16–23.
32. Newton J., Francis R., Prince M. et al. Osteoporosis in primary biliary cirrhosis revisited // Gut. – 2001. – Vol. 49. – P. 282–287.
33. NOS Guidelines 2002, p. 8: www.nos.uk.org.
34. Petrie I.C., Grimshaw I.M., Bryson A. The Scottish Intercollegiate Guidelines Network Initiative: getting validated guidelines into clinical practice // Health Bull. – 1995. – Vol. 53. – P. 345–348.
35. Reid D.M. Editorial. Corticosteroid-induced osteoporosis: guidelines for prevention – are they useful? // Br. J. Rheum. – 1997. – Vol. 36. – P. 1035–1037.
36. Ringe J.D., Dorst A., Faber H. Threomethyl ibandronate bolus injection offers favourable tolerability and sustained efficacy advantage over two years in established corticosteroid-induced osteoporosis // Rheumatology. – 2003. – Vol. 42. – P. 743–749.

37. Ross P.D., Davis J.W., Epstein R.S., Wasnich R.D. Preexisting fractures and bone mass predict vertebral fracture incidence in woman // *Ann. Intern. Med.* – 1991. – Vol. 114 (11). – P. 919–923.
38. Robinson R.S., al-Azzawi F., Iqbal S.J. et al. Osteoporosis and determinants of bone density in patients with Crohn's disease // *Dig. Dis. Sci.* – 1998. – Vol. 43. – P. 2500–2506.
39. Rouillard S., Lane N.E. Hepatic osteodystrophy // *Hepatology.* – 2001. – Vol. 33 (1). – P. 301–307.
40. Schoon E.J., Blok B.M., Geerling B.J. et al. Bone mineral density in patients with recently diagnosed inflammatory bowel disease // *Gastroenterology.* – 2000. – Vol. 119. – P. 1203–1208.
41. Schoon E.J., van Nunen A.B., Wouters S. et al. Osteopenia and osteoporosis in Crohn's disease: prevalence in a Dutch population-based cohort // *Scand. J. Gastroenterol.* – 2000. – Vol. 232, suppl. – P. 43–47.
42. Scott E.M., Gaywood I., Scott B.B. Guidelines for osteoporosis in coeliac disease and inflammatory bowel disease // *Gut.* – 2000. – Vol. 46, suppl. 1. – P. 1–8.
43. Valentine I.F., Sninsky C.A. Prevention and treatment of osteoporosis in patients with inflammatory bowel disease // *Am. J. Gastroenterol.* – 1999. – Vol. 94. – P. 878–883.
44. Van Berkum F.N., Beukers R., Birkenhager J.C. et al. Bone mass in women with primary biliary cirrhosis: the relation with histological stage and use of glucocorticoids // *Gastroenterology.* – 1990. – Vol. 99. – P. 1134–1139.
45. Vasquez H., Mazure R., Gonzalez D. et al. Risk of fractures in celiac disease patients: a cross-sectional, case-control study // *Am. J. Gastroenterol.* – 2000. – Vol. 95 (1). – P. 183–189.
46. Waern E., Johnell O., Jutberger H. et al. *ASBMR.* – 2001. – Oct. – M345.
47. Wasnich R.D., Ross P.D., Davis J.W., Vogel J.M. A comparison of single and multi-site BMC measurements for assessment of spine fracture probability // *J. Nucl. Med.* – 1989. – Vol. 30. – P. 1166–1171.

УДК 616.345.008.6

Синдром раздраженного кишечника с запорами: клиника, диагностика, подходы к лечению

Е.А. Полуэктова, А.А. Курбатова

(Кафедра пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова)

Цель работы. Представить современную классификацию, подходы к диагностике и лечению синдрома раздраженного кишечника (СРК) с запорами.

Последние данные литературы. В большинстве стран мира распространенность СРК составляет в среднем 20%, варьируя от 9 до 48%. Пик заболеваемости приходится на молодой и трудоспособный возраст – 30–40 лет. Основными симптомами СРК, «ответственными» за ограничение социальной и физической активности пациента, являются абдоминальная боль и сопровождающие ее нарушения стула, имеющие единый механизм развития – изменение висцеральной чувствительности, моторики кишки и транзита по ней газов. В свою очередь, механизм формирования висцеральной гипералгезии, изменений двигательной функции кишки и нарушения транспорта газов сложен и связан с личностными особенностями пациента, стрессовыми ситуациями в его жизни, биологическими изменениями на пути проведения нервных импульсов. Таким образом, СРК рассматривается как биопсихосоциальное заболевание.

В основу классификации (Римские критерии III) положена Бристольская шкала консистенции кала. По данной классификации, у 33% пациентов в клинической картине заболевания преобладают запоры. В этом случае на первый план выходят жалобы на урежение частоты стула. При типичной клинической картине и отсутствии симптомов тревоги объем лабораторных и инструментальных исследований должен быть минимальным, в частности копрологические, колоноскопия. После установления клинического диагноза СРК показанием к дополнительным исследованиям считается только изменение его клинического течения. Лечение включает диету, применение лекарственных препаратов, нормализующих пропульсивную активность кишки.

Заключение. СРК с запорами встречается в 33% случаев. Чаще всего поводом для обращения к врачу у пациентов, страдающих СРК с запорами, служат жалобы, связанные с урежением частоты стула. Клинический диагноз устанавливается на основании характерной клинической картины и отсутствия органической патологии. Лечение включает рекомендации по питанию, применению слабительных средств различных групп.

Ключевые слова: синдром раздраженного кишечника, диагностика, лечение.

Irritable bowel syndrome with constipation: clinical presentation, diagnostics, treatment approaches

E.A. Poluektova, A.A. Kurbatova

The aim of study. To present up-to-date classification, approaches to diagnostics and treatment of irritable bowel syndrome (IBS) with constipation.

Recent literature data. In the majority of the countries prevalence of IBS averages 20%, varying from 9 to 48%. The peak of morbidity is registered at young and able-bodied age – 30–40 years. The basic symptoms of IBS related to restriction of patient's social and physical activity include abdominal pain and

defecation disorders having common mechanism: change of visceral sensitivity, motility of intestine and transit of gases. Consecutively, the mechanism of visceral hyperalgesia, changes of intestinal motor function and disorders of transport of gases is complex and related to personality of the patient, stressful situations in his past history, biological changes in nervous conduction pathways. Thus, the IBS is considered to be a biopsychosocial disease.

Rome-III criteria classification is based on the Bristol stool scale. According to this classification, constipations dominate in clinical presentation of 33% of patients. In this case decrease in stool frequency come to the forefront of symptomatics. In the typical clinical pattern and absence of alarm signs the range of laboratory and instrumental investigations should be reduced to minimum, especially coprology, colonoscopy. After establishment of clinical diagnosis of IBS only changes in clinical course become indications for additional studies. Treatment includes diet, application of the drugs improving intestinal propulsive activity.

Conclusion. The IBS with constipations is seen in 33% of cases. Complaints, related to decrease in stool frequency, most often bring patient to look for doctor's advice in IBS with constipation. The clinical diagnosis is based on typical clinical presentation and absence of organic pathology. Treatment includes diet references, application of laxatives of various groups.

Key words: irritable bowel syndrome, diagnostics, treatment.

Согласно «Римским критериям III» синдром раздраженного кишечника (СРК) – это функциональное расстройство желудочно-кишечного тракта, при котором боль или дискомфорт в животе беспокоит пациента не менее 3 дней в месяц на протяжении последних 3 мес и облегчается после дефекации; возникновение боли и дискомфорта связано с изменением частоты стула и (или) с изменением формы кала.

Дополнительные симптомы, характерные для СРК и не вошедшие в диагностические критерии, включают:

- a) урежение частоты стула до 3 раз и менее в неделю;
- b) учащение стула более 3 раз в день;
- c) твердый (фрагментарный) кал;
- d) жидкие (водянистые) фекалии;
- e) натуживание при дефекации;
- f) неотложные позывы на дефекацию;
- g) ощущение неполного опорожнения кишечника после дефекации, выделение слизи при дефекации и вздутие живота [8].

Классификация

В связи с тем, что выявлена прямая зависимость времени транзита по кишке с формой кала (чем время прохождения содержимого больше, тем кал плотнее),

в основу классификации СРК положена консистенция фекалий по Бристольской шкале (см. таблицу).

Выделяют *четыре* возможных варианта заболевания:

- 1) СРК с диареей;
- 2) СРК с запорами;
- 3) смешанная форма;
- 4) неклассифицируемая форма.

СРК с запорами характеризуется в $\geq 25\%$ дефекаций твердого или фрагментированного кала у пациента и наличием жидких или водянистых фекалий в $< 25\%$ дефекаций. Данная форма встречается у 33% больных СРК.

При **СРК с диареей** жидкие или водянистые фекалии отмечаются $\geq 25\%$ дефекаций, твердый или фрагментированный кал в $< 25\%$ дефекаций.

Смешанная форма СРК может быть диагностирована в случае, если твердый или фрагментированный кал, а также жидкие или водянистые фекалии присутствуют в $\geq 25\%$ дефекаций.

Диагноз **неклассифицируемой формы СРК** может быть поставлен в случае, если изменения формы испражнений у пациента недостаточны для постановки диагноза СРК с запорами, СРК с диареей или смешанной формы болезни.

На протяжении года у 75% больных, страдающих СРК, форма болезни изменяется.

Клиническая картина СРК с запорами

Чаще всего поводом для обращения пациентов к врачу являются жалобы, связанные с урежением частоты стула. Кроме того, для акта дефекации требуется избыточное напряжение, когда натуживание составляет более 25% времени опорожнения кишечника. Отмечаются непродуктивные позывы на дефекацию, в ряде случаев – ощущение неполного опорожнения кишечника, а также изменение консистенции испражнений: «овечий» кал или в виде «карандаша»,

Бристольская шкала консистенции кала [7]

1. Отдельные твердые фрагменты
2. Кал оформленный, но фрагментированный
3. Кал оформленный, но с неоднородной поверхностью
4. Кал оформленный или змеевидный с ровной и мягкой поверхностью
5. Мягкие фрагменты с ровными краями
6. Нестабильные фрагменты с неровными краями
7. Водянистые фекалии без твердых частиц, окрашенная жидкость

«пробкообразные» фекалии, характеризующиеся выделением плотных, оформленных каловых масс в начале дефекации, а в дальнейшем – кашицеобразными или даже водянистыми. Кал не содержит примеси крови и гноя.

При задержке стула появляются боли в животе тянущего, распирающего или режущего характера, локализирующиеся у большинства больных в левой подвздошной области или по ходу нисходящего отдела толстой кишки. Вздутие живота – различной степени выраженности, усиливается по мере нарастания интенсивности болевого синдрома [2].

Диагностически значимыми при оценке кишечных жалоб является правильная интерпретация временной связи между болями в животе, изменением частоты стула и формы кала.

Для больных с СРК и запорами, как и для всей популяции пациентов, страдающих СРК, помимо кишечных его проявлений, характерны жалобы, указывающие на вовлеченность в болезненный процесс других отделов желудочно-кишечного тракта. Например, симптомы, характерные для функциональной диспепсии [4], гастроэзофагеальной рефлюксной болезни [12] и такие негастроэнтерологические жалобы, как фибромиалгия, головная боль, боль в спине, дизурические расстройства [13], значительно утяжеляющие течение СРК.

Диагностика

Объем обследований, необходимых для постановки клинического диагноза СРК, определяется возрастом пациента, длительностью и тяжестью проявлений его симптомов, наличием симптомов тревоги, органических заболеваний желудочно-кишечного тракта у родственников.

По данным ряда авторов, при типичной клинической картине СРК и отсутствии симптомов тревоги объем лабораторных и инструментальных исследований должен

быть минимальным [5, 6]. Для уточнения диагноза возможно проведение исследования кала на скрытую кровь, лейкоциты и яйца глистов, сигмо- или колоноскопии для исключения воспалительных заболеваний, колоректального рака или меланоза кишки.

Вопрос о проведении тех или иных дополнительных исследований должен решаться индивидуально в каждом конкретном случае. Считается, что после установления клинического диагноза СРК показанием к проведению дополнительных исследований служит только изменение клинической картины болезни [9].

Подходы к лечению СРК с запорами

Подходы к лечению СРК обосновываются согласно последним рекомендациям Комитета экспертов по изучению функциональных заболеваний кишечника.

Диетические рекомендации. Пациентов целесообразно предостеречь от соблюдения каких-либо низкокалорийных или элиминационных диет [8]. Принимать пищу следует не реже 3–4 раз в день.

В основе рациона (40%) должны быть:

- продукты из неочищенных злаков с добавлением цельного зерна;
- 30% рациона должны составлять овощи (кроме картофеля) и фрукты;
- 20% – рыба, мясо птицы, яйца, молоко, йогурт, сыр;
- 5% – мясо, сливочное масло, рис, картофель, сладости.

Количество жидкости должно быть не менее 1,5–2 л/сут.

Медикаментозное лечение. Согласно разработкам, посвященным медикаментозной терапии СРК, при запорах рекомендован прием следующих групп лекарственных препаратов:

- слабительные средства, увеличивающие объем каловых масс;
- осмотические слабительные;

– слабительные средства, стимулирующие моторику кишки.

Слабительные средства, увеличивающие объем каловых масс. Относящиеся к данной группе препараты увеличивают объем кишечного содержимого, придают каловым массам мягкую консистенцию, не раздражают кишку, не всасываются в ней и не вызывают привыкания.

К этой группе относится препарат *семян подорожника Plantago ovata (мукофальк)*. В результате повышенного связывания в кишечнике солей желчных кислот компонентами препарата снижается уровень холестерина в крови. Назначается по 5 мг 2–6 раз в сутки [3].

К слабительным средствам, увеличивающим объем каловых масс, относится *фитомуцил*. Основные его компоненты – *шелуха семян подорожника блошного и слива домашняя*. Препарат обладает мягким слабительным действием. Вызывает обволакивающий и противовоспалительный эффекты, способствует выведению холестерина с каловыми массами.

К недостаткам данной группы препаратов можно отнести необходимость приема значительного количества жидкости в дополнение к основному рациону. При длительном курсе лечения эти обстоятельства могут вызывать определенные проблемы для пациента.

Осмотические слабительные средства способствуют замедлению всасывания воды и увеличению объема кишечного содержимого с последующим раздражением рецепторов, не всасываются, не метаболизируются в желудочно-кишечном тракте, не вызывают структурных изменений толстой кишки и привыкания, способствуют восстановлению естественных позывов на дефекацию.

Один из препаратов этой группы – *высокомолекулярный макроголь 4000 (форлак)*. Рекомендуемая его доза – 4 пакетика в сутки, разделенных на 2 приема. Такое дозирование препарата применяется до возникновения первого са-

мостоятельного удовлетворительного акта дефекации, затем может быть уменьшена вдвое (1 пакетик 2 раза в день).

К осмотическим слабительным можно отнести также синтетический дисахарид *лактозу*, синтезирующуюся посредством химической изомеризации из лактозы. Лактулоза в неизменном виде достигает толстой кишки, где является субстратом для бактерий, гидролизующих *лактозу* до короткоцепочечных жирных кислот.

Такое превращение его вызывает в толстой кишке ряд физиологических эффектов: во-первых, усиливается перистальтика, во-вторых, задерживается вода, увеличивается объем химуса и ускоряется его продвижение. Сочетание двух умеренных по силе действия физиологических механизмов вызывает клинический эффект, сравнимый с эффектом других слабительных средств.

Доза подбирается индивидуально для каждого больного и колеблется от 15 до 60 мл/сут [1].

К сожалению, первые две группы слабительных средств не всегда эффективны в нормализации частоты стула и консистенции кала у больных, страдающих СРК с запорами. В таких случаях целесообразно назначать **препараты из группы слабительных, усиливающих моторику**, – *гутталакс* (*пикосульфат натрия*) или *дульколак* (*бисакодил*).

Пикосульфат натрия действует только на уровне толстой кишки, практически не всасывается. От молекулы натрия пикосульфата отщепляется сульфатный радикал за счет деятельности живущих в толстой кишке сульфатазопроизводящих бактерий, и препарат превращается в его активную форму –

свободный дифенол, стимулирующий рецепторы слизистой оболочки толстой кишки и усиливающий ее перистальтику.

При приеме *гутталакса* меньше, чем при использовании других слабительных препаратов, усиливающих моторику, выражен эффект привыкания, реже возникают тенезмы и спастические боли в кишечнике.

Слабительное действие *пикосульфата натрия* развивается через 6–12 ч после его приема. Рекомендуемая доза – 10–20 капель вечером. При неэффективности возможно увеличение дозы до 30 капель.

При приеме *дульколакса* стимулируется рецепторный аппарат толстой кишки, возрастает секреция слизи, ускоряется и усиливается перистальтика. Незначительная часть бисакодила (до 5%) всасывается из кишечника, после конъюгации в печени включается в кишечно-печеночную циркуляцию крови и частично выделяется почками.

Рекомендуемая доза препарата – 1–2 таблетки на ночь или утром за 30 мин до еды. Слабительное действие наступает через 6–10 ч; при приеме перед сном – через 8–12 ч.

Однако во избежание привыкания препараты данной группы не следует рекомендовать более 10–14 дней. Целесообразно одновременно назначать слабительные двух групп: например, средство, усиливающее моторику + увеличивающее объем каловых масс, или осмотическое слабительное средство.

При необходимости слабительные препараты, усиливающие моторику (*натрия пикосульфат*, *бисакодил*) могут назначаться повторно.

При отсутствии эффекта от назначенного лечения на протяжении 1,5–2 мес целесообразно решить вопрос о необходимости добавления к лечению *психотропных препаратов*.

Другие препараты для лечения СРК с запорами

Проводятся исследования следующих групп лекарственных препаратов:

– агонисты 5HT₄ рецепторов/антагонисты 5HT₃ рецепторов (*рензаприд*); по предварительным данным, препарат ускоряет транзит по кишке, улучшает консистенцию кала, увеличивает частоту стула у больных СРК с запорами, однако не уменьшает боль и дискомфорт в животе [11];

– активаторы хлорных каналов – *любипростон* – бициклическая жирная кислота, влияющая на хлорные каналы апикальной части эпителиальных клеток тонкой кишки, что, в свою очередь, увеличивает содержание жидкости и электролитов в тонкой кишке и соответственно количество жидкости и усиление перистальтики толстой кишки; в клинических исследованиях подтверждена эффективность препарата для лечения СРК с преобладанием запоров [10].

Заключение

В России доступны все группы лекарственных препаратов, рекомендованные Комитетом экспертов по изучению функциональных заболеваний кишечника для лечения СРК с запорами. Их применение в сочетании с полноценным питанием может давать хорошие результаты.

Список литературы

1. Полуэктова Е.А. Боль в животе при функциональных расстройствах кишечника // Клини. перспективы гастроэнтерол. гепатол. – 2001. – № 2. – С. 27–33.
2. Полуэктова Е.А. Некоторые особен-

ности патогенеза, клиники, диагностики и лечения синдрома раздраженного кишечника: Дис. ... канд. мед. наук. – М., 2002.

3. Регистр лекарственных средств России: Энциклопедия лекарств. 2006: 13. – М., 2006.

4. Camilleri M., Choi M. Alimentary

Review article: Irritable Bowel Syndrome // Pharmacol. Ther. – 1997. – Vol. 11, N 1. – P. 3–15.

5. Camilleri M. Management of the irritable bowel syndrome // Gastroenterology. – 2001. – Vol. 120. – P. 652–668.

6. Cash B., Schoenfeld P., Chey W.D. The

utility of diagnostic tests in irritable bowel syndrome // *Am. J. Gastroenterol.* – 2002. – Vol. 97. – P. 2812–2819.

7. *Ford M.J.* Chapter 53: Irritable bowel syndrome. Pages 1343–1377 (Table 53.2 page 1347) // *Shearman D.J.C., Finlayson N.D.C. et al.* (eds). *Diseases of the Gastrointestinal Tract and Liver*. – 3-rd ed. – Churchill Livingstone, 1997.

8. *Longstreth E.T.* et. al. Functional bowel Disorders // *Gastroenterology*. – 2006. – Vol. 130, N 5.

9. *Longstreth G.F., Drossman D.A.* Severe irritable bowel and functional abdominal pain syndromes: managing the patient and health care costs // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2005. – Vol. 3. – P. 397–400.

10. Lubiprostone: RU 0211, SPI 0211 // *Drugs R.D.* – 2005. – N 6. – P. 245–248.

11. *Meyers N.L., Palmer R.M.J., George A.* Efficacy and safety of renzapride in patients with constipation-predominant IBS: a phase IIb study in the UK primary healthcare setting // *Gastroenterology*. – 2004. – Vol. 126. – A-643.

12. *Smart H.L., Nicholson D.A., Atkinson M.* Gastro-oesophageal reflux in the irritable bowel syndrome // *Gut*. – 1986. – Vol. 27. – P. 1127–1131.

13. *Whitehead W.E., Paulsson O., Jones K.R.* Systematic review of the comoridity of irritable bowel syndrome with other disorders: what are the causes and implications? // *Gastroenterology*. – 2002. – Vol. 122. – P. 1140–1156.

Резюме диссертаций: информация из ВАК России

А.В. Губина – Антитела к *Helicobacter pylori* и поражения желудка при хроническом панкреатите.

Цель работы – изучить содержание в сыворотке крови антител к *Helicobacter pylori* и поражения желудка при хроническом панкреатите (ХП) в зависимости от влияния этиологического фактора, стадии болезни и проводимой терапии.

Обследованы 62 больных ХП алкогольной этиологии и 60 больных ХП билиарной этиологии. Наряду с общеклиническими и специальными методами исследования определяли *H. pylori* непрямым инвазивным биохимическим методом с использованием тест-системы – «Pliva-Lachema URE-HP test». Гистологическое исследование биоптатов включало верификацию *H. pylori* прямым инвазивным методом. Антитела к *H. pylori* определяли иммуноферментным методом (ИФА) до начала лечения, а *H. pylori*-позитивным больным – дополнительно при выписке из стационара и через 12 нед после курса лечения.

Больным ХП с серологическими маркерами геликобактериоза наряду с базисной терапией проводили курс эрадикационной терапии (амоксциллин – 1000 мг 2 раза, кларитромицин – 500 мг 2 раза в сочетании с ингибитором протонного насоса в течение 7 дней) с последующим приемом антисекреторных препаратов. *H. pylori*-негативным больным ХП назначали ба-

зисную терапию (ферментные, антисекреторные и спазмолитические препараты, прокинетики, по показаниям – ингибиторы протеаз).

ХП в стадии обострения сопровождался повышенной циркуляцией в периферической крови спектра антител к *H. pylori*. Концентрация суммарных антител (IgA, IgG, IgA) к CagA-HP была увеличена в 62% случаев, средний титр 1:100; IgG-HP – в 51%, средний титр 1:540; IgA-HP – в 42%, средний титр 1:420.

Увеличение концентрации антител к *H. pylori* при ХП было различным в зависимости от действия этиологического фактора. Максимальных значений уровень суммарных антител и IgG-HP достигал при ХП алкогольной этиологии.

Повышение содержания антител к *H. pylori* в сыворотке крови является диагностическим маркером геликобактериоза у больных ХП, отражает интенсивность колонизации, антигенной активности *H. pylori*, воспалительных и атрофических процессов в слизистой оболочке желудка, ассоциированных с *H. pylori*.

Основным поражением желудка, ассоциированным с инфекцией *H. pylori* при ХП, являлся хронический активный гастрит. Эндоскопическая и гистологическая картина включала активное воспаление

слизистой оболочки желудка (65,7%), атрофию (40,7%), эрозивно-язвенные поражения (25,0%).

Инфицирование *H. pylori* отягощает течение ХП, что подтверждается большей выраженностью болевого синдрома, диспепсических явлений и повышением ферментативной активности поджелудочной железы.

Эрадикационная терапия в сочетании с базисной сопровождалась достоверным снижением содержания антител к *H. pylori*, позитивной динамикой клинико-лабораторных показателей. Это позволяет рекомендовать ее больным ХП с серологическими маркерами инфекции *H. pylori*.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук выполнена в Центральном научно-исследовательском институте гастроэнтерологии Департамента здравоохранения г. Москвы.

Научные руководители: доктор медицинских наук Г.Н. Соколова, доктор медицинских наук Т.М. Цапегородцева.

Дата защиты: 21.04.2006 на заседании диссертационного совета Д 850.002.01 при Центральном научно-исследовательском институте гастроэнтерологии Департамента здравоохранения г. Москвы.

Школа клинициста

Женщина 25 лет обратилась к гастроэнтерологу с жалобами на изжогу и чувство тяжести в области нижней трети грудины, возникавшие через 15–30 мин после еды, употребления соков и газированных напитков. Указанные симптомы несколько лет купировала приемом антацидов. Однако в течение последнего месяца их эффективность значительно снизилась.

На основании жалоб и анамнеза была диагностирована *гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь* (ГЭРБ). Для уточнения ее стадии выполнена *эзофагогастродуоденоскопия* (ЭГДС).

Вопрос 1

Какие изменения слизистой оболочки пищевода выявлены при ЭГДС? (см. рисунок на 1-й стороне обложки)

Ответ

Никакие. Представлена нормальная эндоскопическая картина пищевода.

Вопрос 2

Позволяет ли отсутствие эндоскопических изменений пищевода исключить диагноз ГЭРБ?

Ответ

Нет. Более 50% обследуемых больных с клиническими проявлениями ГЭРБ демонстрируют эндоскопически неизмененную картину либо только гиперемию слизистой оболочки пищевода.

Вопрос 3

У какой части нелеченных или неадекватно леченных больных неэрозивной ГЭРБ развивается рефлюкс-эзофагит (в среднем)?

- А) у 1%;
- Б) у 3%;
- В) у 10%;
- Г) у 20%;
- Д) у 30%.

Ответ

В.

Вопрос 4

Какой метод с наибольшей достоверностью позволяет дифференцировать неэрозивную ГЭРБ и «функциональную» изжогу?

- А) ЭГДС;
- Б) 24-часовая рН-метрия;
- В) эзофагоманометрия;
- Г) биопсия слизистой оболочки пищевода;
- Д) тест с ингибитором протонной помпы.

Ответ

Б, В, Д.

Около 30% больных с первоначально установленным диагнозом ГЭРБ предъявляют жалобы на изжогу и другие пищеводные проявления ГЭРБ, однако демонстрируют нормальные значения показателей внутрипищеводного рН и (или) отсутствие корреляции симптомов с рефлюксами (так называемая «функциональная», или «физиологическая», изжога). У этой группы пациентов весьма сложно патогенетически объяснить имеющиеся изменения, которые, вероятно, связаны с нарушениями моторики пищевода или ноцицептивными расстройствами.

Подготовил кандидат медицинских наук А.О. Буверов