

Научно-
практический
журнал для
клиницистов

2008, № 4

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 Минобрнауки
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

<i>И.В. Маев, Ю.А. Кучерявый, А.Б. Москалева</i> Квашиоркор взрослых при хроническом панкреатите . . .	3
<i>Н.С. Тропская, Т.С. Попова</i> Некоторые аспекты регуляции моторной функции желудка и тонкой кишки	12
<i>Ю.П. Успенский, И.Г. Пахомова</i> Болевой абдоминальный синдром у больных хроническим панкреатитом: патогенетическое обоснование фармакотерапии полиферментными препаратами	17
<i>О.Н. Минушкин, Л.В. Масловский, Ю.Н. Лощинина, Л.Б. Лазебник, Д.С. Бордин, А.А. Машарова, И.В. Маев, А.А. Самсонов, В.Т. Ивашкин, А.С. Трухманов, Е.В. Мотузова</i> Оценка эффективности маалокса в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни	23
<i>Е.Н. Широкова</i> Современные подходы к диагностике и лечению холестаза	33
<i>В.Б. Зингеренко</i> Влияние дополнительного внутривенного введения орнитина на эффективность парентерального питания в коррекции метаболических нарушений при перитоните	40
Резюме диссертаций: информация из ВАК России	47
Школа клинициста	48

Scientific
and practical
journal
for clinicians

2008, No 4

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, A.B. Moskaleva</i> Adult-type kwashiorkor in chronic pancreatitis	3
<i>N.S. Tropkaya, T.S. Popova</i> Regulation of the stomach and intestine motor functions . . .	12
<i>Yu.P. Uspensky, I.G. Pakhomova</i> Abdominal pain syndrome in chronic pancreatitis: pathogenic proof of enzyme therapy	17
<i>O.N. Minushkin, L.V. Maslovsky, Yu.N. Loschinina, L.B. Lazebnik, D.S. Bordin, A.A. Masharova, I.V. Mayev, A.A. Samsonov, V.T. Ivashkin, A.S. Troukhmanov, Ye.V. Motuzova</i> Evaluation of Maalox efficacy in the treatment of gastroesophageal reflux disease	23
<i>Ye.N. Shirokova</i> Modern approaches to diagnostics and treatment of cholestasis	33
<i>V.B. Zingerenko</i> Effect of additional intravenous infusion of ornithine on efficacy of parenteral nutrition in correction of metabolic disorders at peritonitis	40
Thesis abstracts: information from the Higher attestation commission	47
Tutorial for clinician	48

УДК 616.37-002.2-06:616-008.939.6

Квашиоркор взрослых при хроническом панкреатите

И.В. Маев¹, Ю.А. Кучерявый¹, А.Б. Москалева²

¹ ГОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет»,

² НУЗ Центральная клиническая больница № 2 им. Н.А. Семашко ОАО «РЖД», Москва)

Трофологическая недостаточность (ТН) развивается при дисбалансе между потребностями организма и поступлением в него питательных веществ. Клинически она проявляется признаками дефицита макронутриентов (в виде 3 синдромов – квашиоркора, маразма и маразма-квашиоркора) и микронутриентов (витаминов и микроэлементов). ТН влияет на состояние поджелудочной железы, приводя к формированию экзо- и эндокринной недостаточности ее функции. При исходном *хроническом панкреатите* (ХП) ТН усугубляет функциональную панкреатическую недостаточность и повышает риск осложнений. Поэтому ТН у больных ХП требует своевременной и адекватной нутритивной коррекции и заместительной ферментной терапии.

Ключевые слова: трофологическая недостаточность, квашиоркор, маразм, хронический панкреатит.

Adult-type kwashiorkor in chronic pancreatitis

I.V. Mayev, Yu.A. Kucheryavy, A.B. Moskaleva

Trophological insufficiency (TI) develops at disbalance between requirements of the body and intake of nutrients. It's clinical manifestations include signs of macronutrients deficiency (as 3 syndromes: kwashiorkor, marasmus and marasmus-kwashiorkor) and micronutrients deficiency (vitamins and trace elements). TI influences the state of pancreas, resulting in development of exocrine and endocrine failure. At initial *chronic pancreatitis* (CP) TI aggravates functional pancreatic insufficiency and increases risk of complications. Therefore TI at patients with CP requires timely and adequate nutritional correction and enzyme supplementation therapy.

Key words: trophological insufficiency, kwashiorkor, marasmus, chronic pancreatitis.

Трофологическая (белково-энергетическая) недостаточность (ТН) – синдром, характеризующийся дисбалансом между потребностями организма и поступлением в него питательных веществ. Наблюдается при недостаточном потреблении их с пищей и (или) при нарушении утилизации в организме.

Современное состояние проблемы оценки нутритивного статуса заключается в невозможности полноценного определения состо-

яния питания ни одним из существующих тестов. Надлежащие выводы делаются на основании антропометрических и лабораторных данных с учетом анамнеза и результатов физикального обследования. Базисную оценку состояния питания следует проводить не позднее 48 ч с момента поступления больного в стационар и повторять в дальнейшем каждые 10 дней [1]. Однако данный факт большинством клиницистов в России, к сожалению, не учитывается.

Традиционно ТН подразделяют на 2 основных типа – *первичную* (дефицит поступления пищевых веществ) и *вторичную* (развивается на фоне какого-либо заболевания). Патогенез вторичной ТН включает 3 механизма: *гиперметаболизм, мальабсорбцию и различные нарушения питания* (рис. 1).

При *хроническом панкреатите* (ХП) возможно сочетание не только первичной и вторичной ТН, но и всех 3 механизмов развития вто-

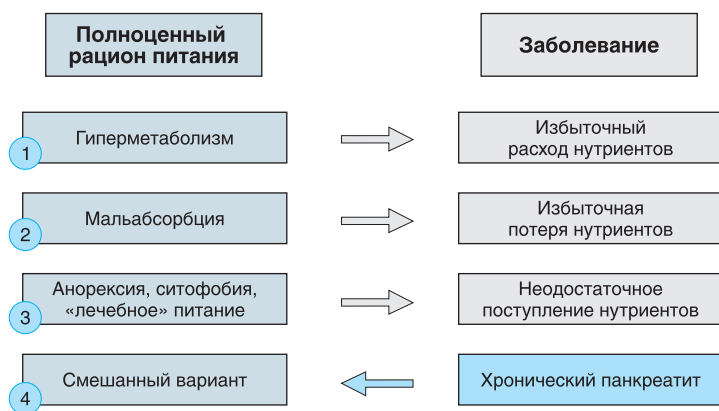


Рис. 1. Патогенетические типы вторичной трофологической недостаточности. Возможность сочетания всех типов при ХП: гиперметаболизм за счет инкреторной недостаточности функции ПЖ, мальабсорбция из-за экзокринной недостаточности, нарушения питания как соматогенно обусловленные (ситофобия)

ричной ТН у одного больного, что способствует наиболее быстрому прогрессированию синдрома. Действительно, для большинства больных ХП характерно сочетание двух ведущих механизмов – мальабсорбции и нарушения питания. У ряда больных с длительным анамнезом ХП и (или) у перенесших деструктивный панкреатит оперативные вмешательства на поджелудочной железе (ПЖ) развивается инкреторная панкреатическая недостаточность, определенно влияющая на обмен веществ.

Мальабсорбция вызывается панкреатической мальдигестией, которая может быть первичной, обусловленной недопоступлением панкреатических ферментов в просвет двенадцатиперстной кишки, или вторичной – за счет нарушения механизмов активации и (или) инактивации ферментов, нарушения сегрегации, пассажа и др. Нарушения питания обусловлены в первую очередь ситофобией, под которой понимают сознательный отказ или минимизацию объема и частоты приема пищи вследствие постпрандиального усиления боли.

У многих больных ХП, особенно билиарной этиологии, развивается первичная ТН ятрогенного характера вследствие жесткого соблюдения больным традиционно рекомендуемой диеты, характеризующейся значительным ограниче-

ем жира, запретом приема сырых овощей и фруктов без альтернативной нутритивной поддержки.

Таким образом, традиционное питание больных блюдами стола № 5п является дефицитным по калоражу за счет ограничения жиров и легко усвояемых углеводов, не содержит достаточного количества эссенциальных жирных кислот, микроэлементов и витаминов, в первую очередь жирорастворимых. Недоучет несбалансированности традиционной диеты, отсутствие адекватной нутритивной поддержки у таких больных может приводить к глубокой ТН.

Нередкой причиной нарушения питания является известная несбалансированность рациона питания у алкоголиков, большая часть из которых весьма далека от комплаентности. Именно в этой группе на-

иболее часто регистрируются запущенные случаи ХП с тяжелой эндо- и экзокринной недостаточностью функции ПЖ. Минимально необходимый суточный калораж достигается за счет этанола и углеводов, рацион крайне дефицитен по белкам, витаминам и микроэлементам.

Появление явно видимых маркеров дефицита макро- и микроэлементов, стремительная потеря массы тела являются показателями явно запущенной формы ТН на фоне ХП (рис. 2).

Период компенсации экзогенного поступления питательных веществ может занимать месяцы и даже годы благодаря мобилизации эндогенных резервов с последующим истощением депо. Только тогда может развернуться клиническая картина ТН той или иной степени выраженности.

Следует отметить, что ТН является не просто осложнением ХП. Это синдром, определенно влияющий и на течение основного заболевания. Так, при ТН снижается синтез ингибиторов трипсина, энзимов и зимогенов, и круг патогенеза ХП замыкается. Снижение синтеза ингибиторов трипсина и панкреатических ферментов и проферментов на фоне белковой недостаточности не происходит синхронно (рис. 3).

В первую очередь угнетается синтез ингибиторов трипсина, что не исключает интрапанкреатическую активацию ферментов и ата-

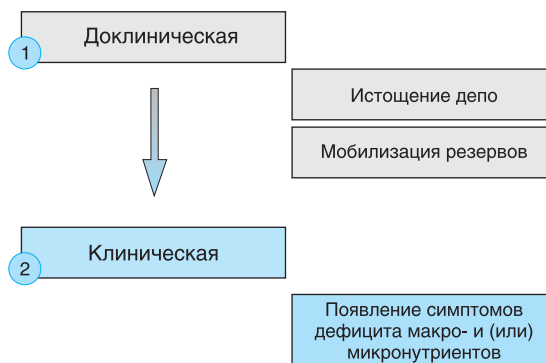


Рис. 2. Стадии развития вторичной трофологической недостаточности. Длительное субклиническое течение объясняет отсутствие ярких клинических маркеров у большинства больных

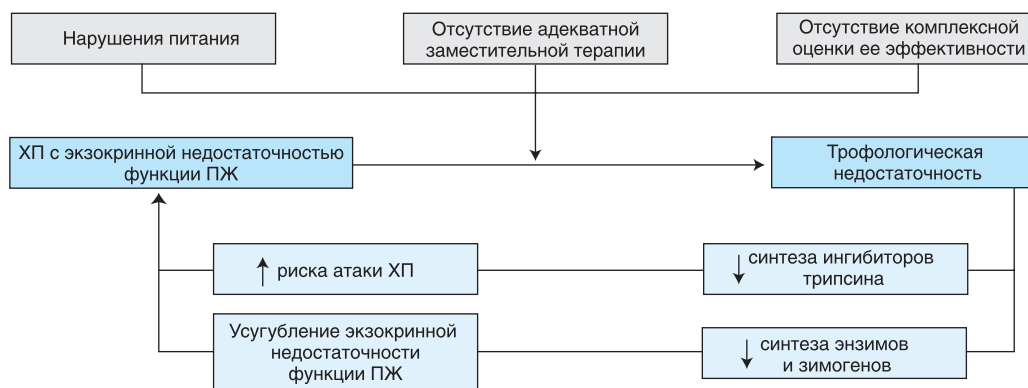


Рис. 3. Трофологическая недостаточность и хронический панкреатит. Замкнутый круг патогенеза заболевания и осложнений. Исходя из представленных данных становится понятно, что диагностика и лечение ТН актуальны на как можно ранней стадии ХП

ку панкреатита даже при относительном дефиците сохранной панкреатической паренхимы. При тяжелой ТН резко снижается секреция панкреатических ферментов, усугубляя как экзокринную недостаточность функции ПЖ, так вторично и ТН в результате усиления проявления синдрома мальабсорбции [16].

Даже при проведении заместительной ферментной терапии при тяжелой экзокринной недостаточности функции ПЖ практически у всех больных наблюдается субклиническое течение ТН, если только не подобрана адекватная схема приема современных ферментных препаратов (рис. 4).

J.E. Dominguez-Munoz и соавт. [7] показали, что стабилизация

массы тела больных ХП с экзокринной недостаточностью функции ПЖ на фоне использования даже самых современных и наиболее эффективных полиферментных препаратов в начальной стартовой дозе (креон по 20–25 тыс. ЕД липазы на прием пищи) не приводит к полному восстановлению нутритивного статуса.

Использование биохимических маркеров оценки нутритивного статуса (оценивалась сывороточная концентрация ретинолсвязывающего протеина) показало, что ориентирование только на индекс массы тела (ИМТ) не способно реально оценить статус питания у больных ХП с тяжелой экзокринной недостаточностью функции ПЖ. Только увеличение дозы креона до

40–60 тыс. ЕД липазы на прием пищи под контролем ¹³С-триглицеридного теста позволило полностью стабилизировать нутритивный статус.

Результаты исследования наглядно подчеркивают известную целесообразность стартовой терапии достаточными дозами полиферментных препаратов (креон по 20–40 тыс. ЕД липазы на прием пищи) [11].

В связи с этим весьма удобным для практики и интересным с позиций фармакоэкономики выглядит появление на фармацевтическом рынке новой лекарственной формы «Креон 40000». Оптимальное содержание липазы в одной капсуле для стартовой заместительной терапии при тяжелой экзокринной

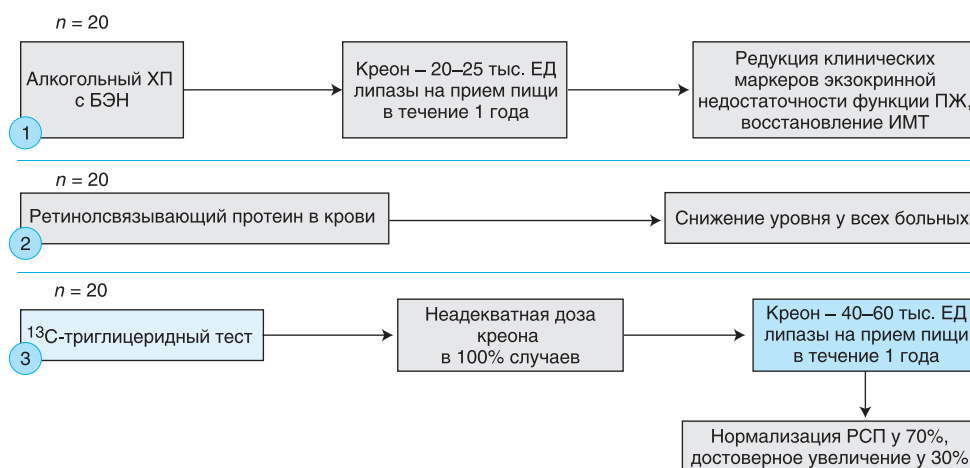


Рис. 4. Латентная трофологическая недостаточность при заместительной ферментной терапии. Демонстрируется 3 этапа исследования (по J.E. Dominguez-Munoz и соавт., 2007 [7]): БЭН – белково-энергетическая недостаточность, РСП – ретинолсвязывающий протеин



Рис. 5. Клинические формы трофологической недостаточности

недостаточности функции ПЖ позволяет практикующему врачу с большей степенью уверенности и в кратчайшие сроки прогнозировать восстановление нутритивного статуса. Это касается большинства практикующих врачей России, которым пока недоступны методы комплексной оценки нутритивного статуса (ретинолсвязывающий альбумин, транстретин, холинэстераза и т. д.), а также наиболее точные методы контроля эффективности заместительной терапии (¹³C-триглицеридный дыхательный тест).

Клинические проявления трофологической недостаточности

ТН клинически проявляется в виде трех синдромов: квашиоркор, маразм и смешанная форма – маразм-квашиоркор (рис. 5).

Квашиоркор – это преимущественно белковая недостаточность, которая развивается при дефиците висцерального пула белков (белков крови и внутренних органов).

Маразм – белково-энергетическая недостаточность, характеризующаяся истощением соматического пула белков (белков скелетных мышц) и запасов жира в организме.

Наиболее часто в клинической практике встречается промежуточное состояние – *маразм-квашиоркор*.

Маразм развивается при длительном голодании на фоне внешнесекреторной недостаточности функции ПЖ. Это форма белково-энергетической недостаточности чаще встречается при раке ПЖ, болевых формах ХП, когда прием пищи потенцирует усиление боле-

вого абдоминального синдрома и у больных формируется боязнь приема пищи, возникают вторичные расстройства аппетита.

В ряде случаев возникновение белково-энергетической недостаточности по типу маразма возникает на фоне неправильного ведения пациента с ХП в амбулаторных условиях либо вообще отсутствия какого-либо врачебного контроля за этими больными, а также у лиц с низким комплаенсом.

Так, в ряде случаев больные произвольно ограничивают в своем рационе энергоемкие продукты и белки, а порой это выполняют по рекомендации врача. Однако отсутствие динамического мониторинга за больными ХП может привести к развитию запущенных форм ТН (рис. 5).

Квашиоркор может наблюдаться у больных алкогольным ХП, которые восполняют запасы энергии алкогольными калориями и пренебрегают элементарными диетическими рекомендациями в силу социальной деградации. Однако количество известных случаев квашиоркора у взрослых на фоне ХП невелико.

Промежуточная форма маразма-квашиоркора может наблюдаться у больных ХП после оперативного лечения (латеральная панкреатоеюностомия, резекция ПЖ), на терминальных стадиях ХП с выраженной экзокринной недостаточностью функции *pancreas* при

Клинические проявления трофологической недостаточности

Дефицит макроэлементов	Дефицит микронутриентов	Сочетанный дефицит макро- и микронутриентов
Маразм, квашиоркор	Расстройства сумеречного зрения, фолликулярный гиперкератоз (витамин А) Ангулярный стоматит, глоссит (витамины В ₂ и В ₁₂ , железо) Энтеропатический акродерматит (цинк) Койлонихии (железо) Парестезии, тетания (кальций, магний) Остеомаляция, оссалгии (кальций, витамин D) Проксимальная миопатия (витамин D) Периферическая нейропатия (витамины В ₂ и В ₁₂) Геморрагический синдром (витамины К и С) Плохое заживление ран (витамин С, цинк)	Сонливость, депрессия, нарушения психики Общая слабость, утомляемость, снижение работоспособности Анемия Полигандулярная недостаточность, нарушение половой функции, гипотония Иммунодефицит



Рис. 6. Признаки потери жировой и мышечной тканей

отсутствии адекватной заместительной терапии, а также в результате трансформации из формы «маразм» [14]. Это нередко происходит при резко возросшей водной нагрузке, гемодилюции, гиперволемии с последующим появлением отечно-асцитического синдрома.

У нас накоплено достаточное количество наблюдений таких больных, когда в силу разных причин, например манифестации сахарного диабета с развитием выраженной жажды, появления тяже-

лого сопутствующего заболевания (пневмонии), в результате интенсивной инфузионной терапии без должного учета состояния больного и лабораторных тестов, на фоне маразма появляются признаки квашиоркора.

Ведущим симптомом белково-энергетической недостаточности является снижение массы тела больного за весь период развития патологического процесса. Однако при манифестации квашиоркора ИМТ может не изменяться или даже увеличиваться за счет задержки жидко-

сти, что нередко дезориентирует практикующих врачей.

К признакам потери жировой и мышечной тканей относят (рис. 6):

- впалые щеки;
- контурирование костей скелета, мышц, сосудов;
- истощение ягодичных мышц;
- уменьшение объема височных и дельтовидных мышц;
- слабость при ходьбе, подъеме, приседании;
- снижение тургора кожи.

Белково-энергетическая недостаточность характеризуется дефицитом не только основных пищевых веществ, дающих энергию, но и дефицитом микронутриентов – витаминов и минеральных веществ (рис. 7).

Поэтому в клинической оценке степени белково-энергетической недостаточности большое значение имеет общий осмотр пациента с целью выявления как дефицита массы тела, так и симптомов глубокого дефицита микронутриентов (см. таблицу).

Мягкий (рыхлый) отек нижних конечностей и крестца может указывать на гипопроотеинемию (гипоальбуминемию) или задержку натрия в тканях. Нарушения морфологии и функции костной системы у больных с дефицитом витамина D проявляются остеомалацией, кифозом и утолщением в реберно-хрящевых соединениях.

Мозаичное истончение кожи отмечается при недостаточности белка в рационе. Сухость кожи (гиперкератоз) наблюдается при дефиците витамина А. Вследствие снижения функции потовых желез кожа становится сухой и тонкой, покрывается мелкими чешуйками. В более выраженных случаях в местах повышенного трения кожа утолщается, покрывается сетью неглубоких трещин, придающих ей мозаичный вид. Возникает грубая шероховатость.

Фолликулярный гиперкератоз I типа наблюдается при дефиците витамина А. Вокруг шейки волосного фолликула образуются бляшки шипообразной формы. При погла-



Рис. 7. Клинические проявления панкреатической недостаточности

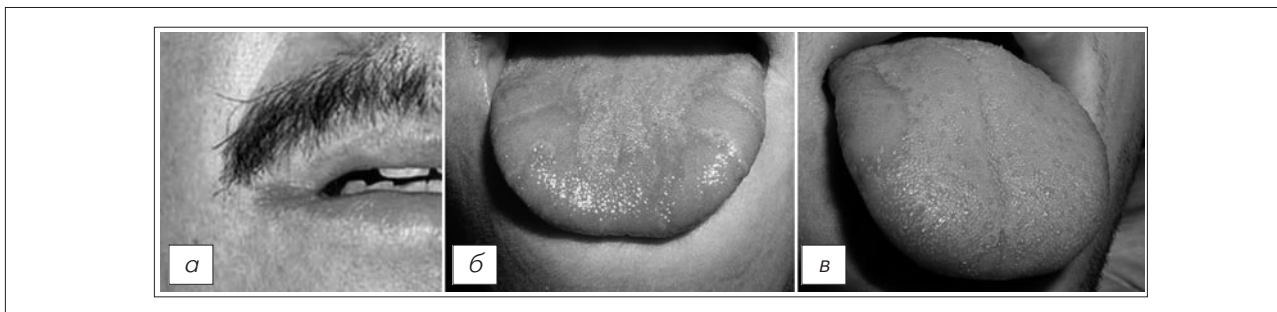


Рис. 8. Клинические проявления трофологической недостаточности: а – ангулярный стоматит, б – географический язык, в – десквамативно-гипертрофический глоссит

живании кожного покрова чувствуются сухость и обезжиренность, грубая шероховатость («жабья кожа»), локализующаяся на ягодицах, бедрах, разгибательных поверхностях конечностей, особенно в области коленей и локтей.

Фолликулярный гиперкератоз II типа наблюдается при дефиците витамина С. В отверстиях волосных фолликулов обнаруживается кровь или пигмент, обычно в области живота и разгибательных поверхностей бедер. Петехиальные и подкожные кровоизлияния наблюдаются при дефиците витаминов С и К.

Жирная себорея характерна при недостаточности витаминов В₂ и В₆. Представляет собой участки кожи, покрытые чешуйками, за ушными раковинами, на щеках. При их соскабливании остается желтоватое пятнышко, слегка покрытое жидкостью.

Чешуйчатое высыпание встречается при дефиците никотиновой кислоты и триптофана.

Хейлоз наблюдается при дефиците витаминов группы В (В₂, В₆), РР и цинка. Проявляется красными чешуйчататыми высыпаниями вокруг рта, носогубных складок и по контурам суставов в сочетании с выпадением волос. В более выраженных случаях хейлоз осложняется поперечными трещинами губ. Дальнейшее его развитие сопровождается гиперемией губ, отеком и изъязвлением всей их поверхности.

Ангулярный стоматит наблюдается при дефиците витаминов В₂ и В₆. В углах рта образуются мелкие папулы, которые быстро изъязвля-

ются, покрываются геморрагическим экссудатом и корочками. В дальнейшем возникают поверхностные или глубокие трещины.

Гипертрофический глоссит – увеличенный в объеме отечный язык с отпечатками зубов на боковой поверхности. Наблюдается при дефиците витаминов В₂, В₆ и РР. В результате застоя крови в сосочках они выступают над поверхностью языка в виде булавочных головок. Вначале сосочки увеличиваются на кончике языка, затем на его боковой поверхности. В более выраженных случаях они сливаются, кончик языка становится выражено красным.

Географический язык встречается при дефиците витаминов группы В, главным образом В₂, В₆, и биотина. На отечном языке появляются поперечные и продольные трещины. Поверхность языка приобретает вид географической карты с участками атрофии эпителия (рис. 8).

Атрофический глоссит – язык приобретает гладкий полированный вид («лакированный язык»). Сосочки атрофируются, а их рудименты видны на слизистой оболочке в виде беловатых пятнышек, не возвышающихся над поверхностью. Такие изменения наблюдаются при дефиците витаминов В₂, В₆, В₁₂, РР, биотина и фолиевой кислоты.

Разрыхленность и кровоточивость десен наблюдается при недостаточности витамина С.

При недостатке витамина А показателен осмотр глазных яблок, при котором можно выявить *складчатость и сухость конъюнктивы,*

ксероз конъюнктивы и роговицы (пятна или белые бляшки Бито), сопровождающиеся фотофобией и ощущением «песка в глазах». Типичны для дефицита витамина А ксерофтальмия и гемералопия, клинически выражающиеся в сухости эпителия и более глубоких слоев конъюнктивы и роговицы глаза.

Конъюнктивой открытой части глазного яблока теряет блеск и прозрачность, не смачивается слезой. Роговица выглядит помутневшей или непрозрачной, часто имеет молочный цвет. При глубоком дефиците витамина А наблюдается *кератомалация*, характеризующаяся размягчением толщи всей роговицы или части ее, что ведет к перфорации и выпадению радужной оболочки при присоединении инфекции.

Бледность конъюнктивы наблюдается при дефиците железа. В сочетании с бледностью слизистых оболочек полости рта она служит клиническим симптомом тяжелой анемии.

Перикорнеальная инъекция наблюдается при недостаточности витамина В₂. Проявляется на месте перехода склеры в роговицу венчиком из расширенных вокруг лимба кровеносных сосудов.

Офтальмоплегия развивается при недостаточности витамина В₁.

Периферические парестезии и судороги пальцев рук и ног сочетаются с низким содержанием в сыворотке крови магния, кальция и калия.

Таким образом, у больных ХП наиболее часто отмечается дефицит жирорастворимых витаминов,

фолиевой кислоты, витаминов С, В₁₂ и цинка, что в большей степени объясняется синдромом мальабсорбции, а не редуцированной диетой. Согласно данным ряда исследователей, у больных, принимающих полиферментные препараты, дефицит микронутриентов встречается значительно реже. В случае резко модифицированного рациона у больных ХП с экзокринной недостаточностью функции ПЖ могут наблюдаться любые проявления ТН.

Трофологическая недостаточность и поджелудочная железа

У больных с тяжелой ТН достоверно снижается содержание панкреатических ферментов в дуоденальном содержимом, кале и крови, коррелирующее с падением общего уровня белка и содержания альбумина крови. У таких пациентов значительно уменьшаются размеры ПЖ (по данным методик визуализации).

Необходимо отметить, что данная тенденция наблюдается при всех клинических типах ТН, но изменения более выражены при маразме.

При комплексном лечении ТН и поэтапно проводимой нутритивной коррекции увеличиваются размеры ПЖ одновременно с увеличением объема секреции и увеличением ИМТ [6, 8, 13]. Это свидетельствует об относительной обратимости изменений в тех случаях, когда отсутствуют выраженный фиброз и кальцификация ПЖ.

Напротив, при выраженных структурных изменениях ПЖ, обусловленных ХП, восстановление ее функции может уже и не произойти. Даже в случае полной редукции клинико-лабораторных признаков ТН на фоне адекватной нутритивной коррекции и заместительной ферментной терапии тяжесть экзокринной недостаточности функции ПЖ может не измениться.

В экспериментальных исследованиях доказано, что степень ТН коррелирует с выраженностью гипотрофии эндокринного аппарата ПЖ и уровнем секреции инсулина. Причем приобретенный вследствие тяжелой ТН сахарный диабет обратимым не является [15].

Убедительная доказательная база, подтверждающая значение тяжелой ТН в развитии тяжелой экзокринной панкреатической недостаточности функции ПЖ и фиброза паренхимы, доказана морфологическими исследованиями на секционном материале. Канонической работой в этой области считается исследование W.R. Blackburn и K. Vinijchaikul [4], впервые доказавших развитие *атрофии и фиброза* ПЖ по данным электронной микроскопии при тяжелой ТН на примере квашиоркора. Дальнейшими исследованиями было показано, что маразм характеризуется более выраженными изменениями паренхимы ПЖ [8].

У больных квашиоркором атрофические и фиброзные изменения паренхимы ПЖ сочетаются с жировой дистрофией, наиболее выраженной в печени, но регистрирующейся и в ПЖ. Фиброз отмечается во всех отделах ПЖ. При этом тяжелые фиброзные изменения не характерны.

Частота регистрации фиброза ПЖ у детей с квашиоркором невелика и составляет 6,25%. При маразме частота фиброзных изменений ПЖ значительно выше и достигает 29,2 и 32% для форм маразм-квашиоркор и маразм соответственно [5].

Убедительных доказательств того факта, что длительная ТН может приводить к кальцификации паренхимы, нет. Большинство известных случаев кальцифицирующего панкреатита в сочетании с квашиоркором зарегистрировано в регионах с высокой частотой *тропического панкреатита* [3, 9]. Поэтому можно предполагать, что кальцификация является признаком тропического панкреатита, а не ТН [12].

Все больные, имеющие ТН, характеризуются повышенным риском осложненного течения панкреатита и послеоперационных осложнений при ХП [14], худшим прогнозом ввиду развития у них *вторичного иммунодефицита*.

Так, по недавно полученным нами данным, отношение шансов развития осложнений (псевдокист, парапанкреатического выпота, абсцесса) у больных с низким ИМТ составило 2,75 (95% доверительный интервал – 1,84–3,26) [2]. При атаке панкреатита с развитием отечно-интерстициальных изменений ПЖ и системной воспалительной реакции достоверное снижаются уровни альбумина, транстирретина (преальбумина) и трансферрина в сыворотке крови (гипопротеинемия потребления, гиперметаболизм) [10]. И чем больше выражена ТН исходно, тем хуже прогноз и выше вероятность местных осложнений панкреатита.

Как уже отмечалось, квашиоркор у взрослых крайне редко осложняет течение ХП. Приводим собственное наблюдение пациента с тяжелой панкреатической недостаточностью функции ПЖ на фоне ХП и с квашиоркором.

Больной А., 52 лет, обратился с жалобами на учащенный стул средними порциями кала 4–5 раз в сутки (стеаторея, лиентерея), периодические ноющие, чаще колющие боли в животе без четкой локализации, выраженные метеоризм, отеки нижних конечностей и общую слабость.

Из анамнеза выяснено, что у больного имеется отягощенный алкогольный анамнез – более 30 лет: 50–100 мл в перерасчете на чистый этанол в сутки, а также частые (1–3 раза в месяц) эпизоды с употреблением до 500–600 мл в перерасчете на чистый этанол в сутки. При этом рацион у больного не редуцированный – употребляет практически все продукты. Ухудшение состояния отметил около года до настоящего обращения. Не лечился и не обследовался. Состояние прогрессивно ухудшалось. Похудел за год на 2 кг.

При общем осмотре обращали на себя внимание выраженные рыхлые отеки нижних конечностей, умеренная гепатомегалия, множественные признаки витаминотерапевтической недостаточности (сухие и ломкие волосы, ногти, географический язык). Рост – 172 см, масса тела – 59 кг, ИМТ – 19,7.

При лабораторном обследовании выявлен ряд маркеров, типичных для ТН по типу квашиоркора:

- общий белок – 39 (норма – 65–85) г/л, альбумин – 23 (норма 35–50) г/л, ретинолсвязывающий протеин – 24 (норма – более 30) мг/л;

- лимфоциты – 1250 (норма – более 1800) в 1 мкл;

- гемоглобин – 98 (норма – 120–165) г/л.

При дальнейшем лабораторном скрининге у больного выявлены *легкая форма панкреатогенного сахарного диабета и тяжелая экзокринная панкреатическая недостаточность*:

- выраженная стеаторея за счет нейтрального жира по данным копрологического исследования;

- эластаза кала – 12,8 (норма – более 200) мкг/г.

При использовании методов визуализации отмечались гиперэхогенность паренхимы ПЖ, резкое сокращение ее размеров, кальцификация паренхимы (рис. 9), умеренный асцит.

Больному назначено комплексное лечение, включавшее традиционное питание в рамках стола № 5, с использованием пищеварительных ферментов (креон 30000 ЕД липазы на прием пищи – 150000 ЕД/сут), нутритивной поддержки энтеральными гидролизованной смесью из расчета 5 ккал/кг, короткого курса трансфузионной терапии 200 мл 10% раствором альбумина внутривенно капельно в сутки № 7, неболь-

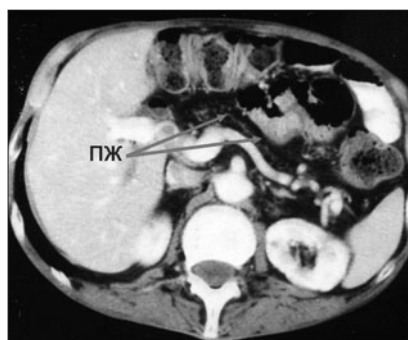


Рис. 9. Спиральная компьютерная томография органов брюшной полости с пероральным и внутривенным контрастированием. Демонстрируется атрофированная поджелудочная железа в виде узкой прослойки неоднородной ткани с кальцификацией паренхимы

ших доз калийсберегающих и петлевых диуретиков.

На фоне лечения к концу 1-й недели сократилась частота стула, изменился характер фекалий, редуцировалась стеаторея. Особенно любопытна редукция массы тела на 3 кг, что обусловлено потерей жидкости (полностью редуцировались отеки, асцит).

Через 3 мес масса тела возросла на 6 кг. Нормализовались показатели общего белка и альбумина плазмы. Уровень лимфоцитов нормализовался только к 5-му месяцу, ретинолсвязывающего протеина – к 7-му.

Отказ от употребления алкоголя, соблюдение диетических рекомендаций, нутритивная коррекция и заместительная ферментная терапия креоном привели не только к стойкому купированию ТН, диспепсического и диарейного синдромов, но и к стабилизации течения сахарного диабета, не требовавшего в дальнейшем использования гипогликемических средств.

При динамическом скрининге с использованием методов визуализации размеры и структура ПЖ существенно не изменились, как впрочем и активность эластазы ка-

ла, сохранявшейся в пределах значений, типичных для тяжелой экзокринной панкреатической недостаточности.

Медленное восстановление лабораторных маркеров ТН косвенно свидетельствует, несмотря на хорошую клиническую динамику, о персистирующем синдроме мальабсорбции, протекавшем субклинически.

Таким образом, ретроспективно можно отметить, что необходимые дозы креона в данном случае должны быть выше и составлять 40000–50000 ЕД липазы на прием пищи (200000 ЕД липазы/сут).

Заключение

ТН – частое осложнение ХП. Однако в подавляющем большинстве случаев она протекает субклинически. Жесткое ограничение рациона питания без нутритивной поддержки приводит не только к недостаточному поступлению калорий и эссенциальных питательных веществ, но и усугубляет первичную панкреатическую недостаточность, замыкая таким образом один из кругов патогенеза ХП.

Квашиоркор наиболее часто встречается в развивающихся странах Африки и Юго-Восточной Азии, преимущественно у детей. Число зарегистрированных случаев у взрослых невелико.

Описанных в литературе случаев квашиоркора у взрослых, не обусловленного голоданием (на фоне ХП с тяжелой панкреатической недостаточностью), нам найти не удалось, хотя, по всей видимости, таких больных много. Тактика ведения больных заключается в лечении экзокринной (креон 40000 ЕД липазы на прием пищи 5 раз в день), эндокринной недостаточности, нутритивной поддержки, заместительной терапии альбумином.

Список литературы

1. Бахман А.Л. Искусственное питание: Пер. с англ. – М.; СПб: Изд-во «БИНОМ» –

«Невский диалект», 2001. – 192 с.

2. Кучерявый Ю.А., Маев И.В., Казюлин А.Н. и др. Трофологическая недостаточность у больных хроническим панкреати-

том: результаты кросс-секционного многоцентрового исследования // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2007. – Т. 17, № 5, прил. 30. – С. 67.

3. Balakrishnan V., Sauniere J.F., Hariharan M., Sarles H. Diet, pancreatic function, and chronic pancreatitis in south India and France // *Pancreas*. – 1988. – Vol. 3, N 1. – P. 30–35.
4. Blackburn W.R., Vinijchaikul K. The pancreas in kwashiorkor. An electron microscopic study // *Lab. Invest.* – 1969. – Vol. 20, N 4. – P. 305–318.
5. Brooks S.E., Golden M.H. The exocrine pancreas in kwashiorkor and marasmus. Light and electron microscopy // *West Indian Med. J.* – 1992. – Vol. 41, N 2. – P. 56–60.
6. Cuntz U., Frank G., Lehnert P., Fichter M. Interrelationships between the size of the pancreas and the weight of patients with eating disorders // *Int. J. Eat Disord.* – 2000. – Vol. 27, N 3. – P. 297–303.
7. Dominguez-Munoz J.E., Iglesias-Garcia J., Vilarino-Insua M., Iglesias-Rey M. ¹³C-mixed triglyceride breath test to assess oral enzyme substitution therapy in patients with chronic pancreatitis // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2007. – Vol. 5, N 4. – P. 484–488.
8. El-Hodhod M.A., Nassar M.F., Hetta O.A., Gomaa S.M. Pancreatic size in protein energy malnutrition: a predictor of nutritional recovery // *Eur. J. Clin. Nutr.* – 2005. – Vol. 59, N 4. – P. 467–473.
9. Harish K., Harikumar, Kumar S., Thomas V. Tropical calcific pancreatitis presenting as kwashiorkor // *Trop. Gastroenterol.* – 2004. – Vol. 25, N 4. – P. 178–179.
10. Lasztity N., Biro L., Nemeth E. et al. Protein status in pancreatitis – transthyretin is a sensitive biomarker of malnutrition in acute and chronic pancreatitis // *Clin. Chem. Lab. Med.* – 2002. – Vol. 40, N 12. – P. 1320–1324.
11. Layer P., Keller J., Lankisch P.G. Pancreatic enzyme replacement therapy // *Curr. Gastroenterol. Rep.* – 2001. – Vol. 3, N 2. – P. 101–108.
12. Sarles H. Etiopathogenesis of chronic nutritional pancreatitis // *Reprod. Nutr. Dev.* – 1987. – Vol. 27, N 3. – P. 611–625.
13. Sauniere J.F., Sarles H. Exocrine pancreatic function and protein-calorie malnutrition in Dakar and Abidjan (West Africa): silent pancreatic insufficiency // *Am. J. Clin. Nutr.* – 1988. – Vol. 48, N 5. – P. 1233–1238.
14. Schnelldorfer T., Adams D.B. The effect of malnutrition on morbidity after Surgery for chronic pancreatitis // *Am. Surg.* – 2005. – Vol. 71, N 6. – P. 466–473.
15. Swenne I., Borg L.A., Crace C.J., Schnell Landstrom A. Persistent reduction of pancreatic beta-cell mass after a limited period of protein-energy malnutrition in the young rat // *Diabetologia*. – 1992. – Vol. 35, N 10. – P. 939–945.
16. Trolli P.A., Conwell D.L., Zuccaro G. Jr. Pancreatic enzyme therapy and nutritional status of outpatients with chronic pancreatitis // *Gastroenterol. Nurs.* – 2001. – Vol. 24, N 2. – P. 84–87.

УДК 612.32/.33.06

Некоторые аспекты регуляции моторной функции желудка и тонкой кишки

Н.С. Тропская, Т.С. Попова

(НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, Москва)

Цель обзора. Описать основные паттерны миоэлектрической и двигательной активности желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и некоторые аспекты их регуляции.

Результаты последних работ. В основе двигательной активности желудка и тонкой кишки лежат процессы генерации и распространения электрических волн, определяющих характер и параметры моторной функции. Основными характеристиками электрической активности органов ЖКТ являются медленные волны, спайковая активность, *мигрирующий миоэлектрический комплекс* (ММЭК).

Ритмические сокращения регулируются не только медленными волнами, генерируемыми в слоях гладких мышц, но и энтеральными нейронами, состоящими из постсинаптических возбуждающих и ингибиторных мотонейронов, интернейронов и сенсорных нейронов. Деятельность энтеральных нейронов может модулироваться центральной нервной системой через парасимпатические и симпатические нейроны. В механизмы регуляции ММЭК вовлечены многочисленные нейротрансмиттеры, локальные факторы и гормоны.

Заключение. Рассмотрено несколько аспектов, касающихся основных паттернов электрической и двигательной активности и их возможных регуляторных механизмов, нарушения которых обуславливают развитие большинства моторных расстройств функции ЖКТ.

Ключевые слова: медленные волны, спайковая активность, мигрирующий миоэлектрический комплекс, мигрирующие комплексы потенциалов действия (гигантские мигрирующие сокращения).

Regulation of the stomach and intestine motor functions

N.S. Tropuskaya, T.S. Popova

The aim of review. To describe basic patterns of myoelectric and motor activity of *gastro-intestinal tract* (GIT) and some issues of their regulation.

Results of recent publications. Stomach and small intestine motor activity is based on generation and conduction of electrical waves determining character and parameters of motor function. Basic characteristics of electrical activity of organs of the gut are slow waves, spike activity and *migrating myoelectric complex* (MMEC).

Rhythmic contractions are controlled not only by the slow waves generated in layers of smooth muscles, but also by enteric neurones consisting of postsynaptic activator and inhibitory motoneurons, interneurons and sensory neurons. Activity of enteral neurones can be modulated by the central nervous system through parasympathetic and sympathetic neurones. Multiple neurotransmitters, local factors and hormones are involved in MMEC regulation.

Conclusion. Some aspects, concerning basic patterns of electrical and motor activity and their possible regulatory mechanisms, which disorders cause the majority of motor disarrays of GIT are discussed.

Key words: slow waves, spike activity, migrating myoelectric complex, migrating complexes of action potentials (giant migrating contractions).

Нарушения моторной функции *желудочно-кишечного тракта* (ЖКТ) различной степени тяжести развиваются при хирургических и терапевтических заболеваниях органов брюшной полости. Эти нарушения являются ведущими в возникновении таких клинических симптомов, как абдоминальная боль, метеоризм, запор, диарея [1]. Понимание сути механизмов регуляции двигательной активности ЖКТ необходимо для адекватной терапии моторных нарушений.

Среди методов регистрации моторной функции «золотым» стандартом можно считать электромиографию – регистрацию электрической активности с вживленных в стенку желудка или кишки электродов. Этот метод используется главным образом в эксперименте и позволяет регистрировать электрические потенциалы, генерируемые гладкомышечными клетками, при острых и хронических нарушениях моторной функции.

Двигательная активность гладкомышечных клеток ЖКТ представляет собой взаимосвязанный циклический процесс возбуждения и сокращения. Его основой является электрохимический ионный механизм деполяризации мембран клеток гладких мышц, ведущий к их сокращению.

В соответствии с принципом, основанным на электрических характеристиках плазматической мембраны, большинство гладких мышц можно отнести к одному из двух типов: *унитарные* гладкие мышцы с клетками, связанными в единое целое и взаимодействующими через щелевой контакт, и *мультиунитарные* гладкие мышцы с индивидуальной иннервацией клеток [5].

Гладкие мышцы ЖКТ относятся к унитарному типу и представляют собой функциональный синцитий. Электрическая и механическая активность осуществляется разными клетками синхронно, то есть на различные стимулы мышца реагирует как единое целое.

В интактном пищеварительном канале человека и животных происходит постоянная спонтанная генерация медленных электрических потенциалов, что создает условия для координированной сократительной деятельности различных отделов ЖКТ [6]. Эти медленные изменения потенциала обозначают различными терминами: электрический ритмический комплекс, основной (базальный) электрический ритм, медленные волны, ритмозадающий потенциал, потенциал покоя, мембранный потенциал.

Медленные потенциалы гладких мышц тела и антрального отдела желудка человека, собаки, кошки представляют собой сложный комплекс. Он состоит из двух-, трех- и четырехфазного комплексов колебаний. Медленные потенциалы гладких мышц желудка крыс, как и медленные потенциалы гладких мышц тонкой кишки практически всех видов животных, представляют собой медленную волну пилообразной или синусообразной формы [2]. Она начинается с фазы деполяризации, затем следуют гребень (или плато) волны и фаза реполяризации.

Ионные механизмы деполяризации изучены не полностью. Предполагается, что медленные волны могут быть вызваны специализированными клетками, названными *интерстициальными клетками Кахаля* [18].

Фаза плато вызвана входом Ca^{2+} в клетку через каналы L-типа. Реполяризация мембранного потенциала может быть связана с инактивацией Ca^{2+} каналов и (или) активацией K^+ каналов (Ca^{2+} -зависимых) [22]. Однако при наличии на поверхности клетки возбуждающего нейротрансмиттера, например ацетилхолина, при деполяризации медленной волны мембранный потенциал достигает критического уровня деполяризации, и на гребне (плато) медленной волны возникают потенциалы действия (спайки).

Появление спайков сопровождается сокращением клетки. По-

следнее обусловлено повышением внутриклеточной концентрации свободного Ca^{2+} , которое достигается или поступлением его в клетку из интерстициального пространства, или высвобождением из внутриклеточных депо [1].

При возбуждающем нейротрансмиттере на мембране гладкомышечной клетки сокращение происходит лишь в момент деполяризации мембраны. Поэтому время и частота сокращений, стимулируемых нейрональным входом, зависят от колебаний медленных волн. Максимальная частота ритмических сокращений не может превышать частоту медленных волн.

Необходимо отметить, что при одновременном наличии возбуждающего и ингибиторного нейротрансмиттеров на мембране гладкомышечной клетки возникновение сокращений будет зависеть от суммирования этих противоположных воздействий [22].

Гладкомышечные клетки связаны с соседними клетками специальными контактами, называемыми *межклеточными щелевыми контактами*. В этих контактах клетки плотно примыкают друг к другу, что позволяет медленным волнам, генерируемым в смежных клетках, координироваться друг с другом по времени и частоте.

Колебания медленных волн в гладкомышечных клетках имеют характеристики релаксационных осцилляторов, поэтому при электрическом соединении между двумя клетками одна из них может изменять частоту и время колебаний другой без изменения своих внутренних характеристик [22].

Электрические контакты позволяют клеткам с более быстрым ритмом управлять клетками с более медленным ритмом, поэтому зона, в которой преобладает более быстрый ритм, доминирует над остальными и служит водителем ритма.

В тонкой кишке медленные волны распространяются в аборальном направлении с понижающимся проксимально-дистальным градиентом частот. Благодаря

этому градиенту содержимое кишечника медленно продвигается по кишке.

Установлено, что ацетилхолин является физиологическим нейротрансмиттером сокращений ЖКТ *in vivo*. Все спонтанные сокращения в желудке и тонкой кишке в интактном состоянии блокируются атропином – неспецифическим антагонистом мускариновых рецепторов. Гладкомышечные клетки также иннервируются непосредственно нехолинергическими неадренергическими ингибиторными нейронами, предполагаемыми медиаторами которых являются оксид азота (NO), вазоинтестинальный пептид (ВИП) и аденозинтрифосфат (АТФ). Роль каждого из этих нейротрансмиттеров в различных отделах ЖКТ до конца не изучена.

Ритмические сокращения регулируются не только медленными волнами, генерируемыми в слоях гладких мышц, но и энтеральными нейронами, состоящими из постсинаптических возбуждающих и ингибиторных мотонейронов, интернейронов и сенсорных нейронов. Деятельность энтеральных нейронов может модулироваться центральной нервной системой через парасимпатические и симпатические нейроны, а также посредством эндокринных и паракринных гормонов [22].

У человека и большинства животных в желудке и тонкой кишке в межпищеварительный период наблюдается ММЭК. Его продолжительность составляет 90–120 мин у человека и собак и 10–20 мин – у крыс. Цикл ММЭК имеет 3 фазы.

Фаза I (покоя) в желудке и тонкой кишке характеризуется относительным отсутствием потенциалов действия по сравнению с другими фазами и составляет 40–60% от общей продолжительности цикла. Ее продолжительность в желудке меньше, чем в тонкой кишке.

Фаза II (нерегулярной активности) занимает около 20–30% от общей продолжительности цикла и

характеризуется увеличением интенсивности потенциалов действия. Однако они регистрируются не на каждой медленной волне.

Фаза III (регулярной ритмической активности) характеризуется внезапным и стабильным появлением высокоамплитудных потенциалов действия на каждой медленной волне. По сравнению с другими фазами в эту фазу потенциалы действия достигают максимальной амплитуды и максимальной длительности. Окончание фазы характеризуется внезапным исчезновением потенциалов действия.

Именно фаза III заслуживает наибольшего внимания, так как она служит ориентиром при распространении комплекса из желудка или двенадцатиперстной кишки в тощую и подвздошную кишку. Кроме того, продолжительность этой фазы отличается значительной стабильностью по сравнению с другими фазами.

Механизмам генерации и регуляции ММЭК посвящены многочисленные исследования. Изучение влияния перерезки кишечника на ММЭК с помощью многоканальной электромиографии подтверждает гипотезу о том, что механизм, обуславливающий возникновение и распространение ММЭК, локализован в энтеральном сплетении тонкой кишки [19].

Предполагается, что ММЭК тонкой кишки представляет собой цепочку связанных релаксационных осцилляторов [19]. Эти осцилляторы связаны в проксимодистальном направлении внутренними нейронами. При фармакологическом локальном прерывании этой связи посредством внутриартериальной инъекции атропина, гексаметония или тетродоксина прекращается дистальное распространение ММЭК.

Согласно концепции внутрикишечных часов существует независимая раздельная регуляция ММЭК в желудке и двенадцатиперстной кишке, с одной стороны, и в остальной части тонкой кишки, с другой [25]. При определенном фоне

центральной и гормональной регуляции все осцилляторы этой системы работают в общем ритме с одним периодом. При других условиях существуют два независимых осциллятора с двумя периодами в желудке и тонкой кишке соответственно. При перерезке кишки количество осцилляторов может быть равно числу интрамурально разобщенных участков.

Результаты, полученные S.K. Sarna и соавт. [19], поддерживают гипотезу связанного ММЭК осциллятора и показывают, что механизмы инициации ММЭ находятся внутри кишечной стенки. Перерезка физически прерывает проксимодистальную связь, и каждый сегмент становится независимым от других сегментов. В этом состоянии каждый сегмент обнаруживает ММЭК, который независим от ММЭК других сегментов. Указанные данные свидетельствуют о том, что каждый сегмент тонкой кишки способен инициировать свой собственный ММЭК на своей собственной внутренней частоте.

Таким образом, каждый сегмент тонкой кишки является независимым релаксационным осциллятором.

Некоторые авторы считают, что формирование ММЭК связано с центральными механизмами регуляции [4]. Н.Н. Лебедев [4] установил, что в частотном спектре электроэнтерограммы может быть выделен ультрадианный ритм, соответствующий периоду ММЭК, который обусловлен афферентными сигналами от интерорецепторов ЖКТ. Предполагается, что механорецепторы тонкой кишки передают в центральную нервную систему информацию об изменениях ее сократительной активности, происходящих в таком же ритме.

В исследованиях, посвященных роли блуждающего нерва как основного проводника эфферентной импульсации к гладкомышечным клеткам тонкой кишки, доказано, что по *n. vagus* к проксимальным

отделам тонкой кишки поступают импульсы, обеспечивающие координацию фаз комплекса в разных участках кишечника [9]. Другими исследованиями показано, что полная внешняя денервация не влияет на инициацию или распространение ММЭК [7, 24]. Существует точка зрения, что эфферентные волокна блуждающего нерва могут модулировать ММЭК, но они не существенны для его инициации и распространения [3, 19].

Критерий отбора «кандидатов» на роль регуляторов ММЭК – их способность вызывать мигрирующую ритмическую фазу в том или ином отделе ЖКТ [4].

Внутривенное введение мотилина вызывает появление внеочередного ММЭК, который начинается в двенадцатиперстной кишке и распространяется в дистальном направлении [13]. Внутривенное введение соматостатина индуцирует фазу III в тонкой кишке [4].

Предполагается, что *серотонин* (5-НТ) также является регулятором ММЭК у некоторых видов животных и человека. Внутривенное введение 5-НТ вызывает у человека паттерн, подобный фазе III. У опосумов 5-НТ увеличивает как частоту, так и скорость распространения ММЭК. Частота ММЭК также повышается у крыс при введении 5-гидрокситриптофана (предшественника серотонина) и снижается при нейрональном истощении серотонина. Показано, что селективное разрушение энтеральных 5-НТ нейронов у крыс приводит к исчезновению ММЭК. У человека, а также в экспериментах на собаках и крысах при введении 5-НТ3-антагонистов показано вовлечение 5-НТ3-рецепторов в регуляцию ММЭК [17]. Внутривенное введение крысам 5-НТ3-антагониста (алосетрона) удлиняло период ММЭК, введение 5-НТ4-антагониста – исчезновение ММЭК. Блокада 5-НТ4-рецепторов, по-видимому, приводит к выраженному подавлению моторики ЖКТ [8].

В нескольких исследованиях влияния опиатов на ММЭК у чело-

века показано, что метэнкефалин вызывает внеочередную фазу III ММЭК, которая начинается в тонкой кишке [15]. Тримебутин, относящийся к аналогам энкефалинов и являющийся агонистом периферических μ (мю), κ (каппа) и δ (дельта) опиатных рецепторов, также вызывает внеочередную фазу III ММЭК в тонкой кишке и ускоряет эвакуацию содержимого желудка [10, 12].

Функциональное значение ММЭК остается дискуссионным. Он обеспечивает продвижение содержимого тонкой кишки в толстую кишку в межпищеварительный период, очищая эпителий от остатков пищи и пищеварительных соков, слущенных клеток, бактерий, слизи и т. д. Поэтому ММЭК был образно назван *домохозяйкой* (*housekeeper*) тонкой кишки.

В зависимости от вида кишечные бактерии либо усиливают, либо подавляют инициацию и абсорбальное распространение ММЭК [14]. Он может иметь важное значение в поддержании состава нормальной микрофлоры в кишечнике. Нарушение регулярности ММЭК может способствовать колонизации бактерий в верхних отделах тонкой кишки.

Помимо ММЭК в тонкой кишке наблюдается еще один комплекс – *гигантские мигрирующие сокращения* – ГМС (*giant migrating contractions* – GMC), приводящие к активному продвижению содержимого в дистальном направлении. Миоэлектрическим эквивалентом ГМС являются комплексы мигрирующих потенциалов действия (*migrating action potentials complexes* – MAPC) [20].

Амплитуда и продолжительность ГМС превышают аналогичные показатели ритмических сокращений в 2–4 и 4–6 раз соответственно. Кроме того, в отличие от ритмических сокращений ГМС распространяется непрерывно на большие расстояния со скоростью 1 см/с и более от точки их происхождения в тонкой или толстой кишке.

Большая амплитуда сокращений приводит к полному перекрытию просвета кишки. Их быстрое распространение на большое расстояние быстро продвигает содержимое по кишечнику.

У человека ГМС обнаруживается только несколько раз в день, обычно только в терминальной части подвздошной кишки и в проксимальном участке толстой кишки [23]. При различных патологических изменениях (при воспалении) частота ГМС резко увеличивается, и они могут начинаться в двенадцатиперстной кишке и распространяться вдоль всей тощей кишки в подвздошную за несколько минут. Часто ГМС в тонкой кишке переходят в толстую и прямую кишку, приводя к дефекации.

Механизмы генерации ГМС изучены не полностью. Однако известно, что нейротрансмиссером их стимуляции является ацетилхолин [21]. По-видимому, высвобождение ацетилхолина в нейроэффektorном контакте для стимуляции ГМС имеет большую продолжительность по сравнению с необходимой для ритмических сокращений.

Внутриартериальное введение кальцитонин-генсвязанного пептида стимулирует возникновение ГМС [21]. Этот пептид действует на пресинаптические нейроны, что приводит к высвобождению ацетилхолина в нейроэффektorном соединении и генерации ГМС. Малые дозы пептида стимулируют только ритмические сокращения, в то время как большие дозы стимулируют и ГМС, и ритмические сокращения.

Для распространения ГМС необходима целостность нисходящих энтеральных интернейронов. При перерезке кишки прерываются связи между энтеральными нейронами, и распространения ГМС не происходит [16]. ГМС не регулируются медленными волнами. Их продолжительность в несколько раз превышает цикл медленной волны [11].

Таким образом, в основе двигательной активности желудка и тонкой кишки лежат процессы генера-

ции и распространения электрических волн, определяющие характер и параметры моторной функ-

ции. Существует несколько возможных механизмов регуляции моторной функции, нарушения кото-

рых обуславливают развитие большинства расстройств моторики ЖКТ.

Список литературы

1. Калинин А.В., Буторова Л.И. Физиологические и клинические аспекты нарушений моторики тонкой кишки. Возможности фармакологической коррекции // *Клин. перспективы гастроэнтерол. гепатол.* – 2001. – № 4. – С. 25–32.
2. Климов П.К. Функциональные взаимосвязи в пищеварительной системе. – Л.: Наука, 1976. – 272 с.
3. Курьин А.А., Багаев В.А., Курьин А.А., Сысоева Л.И. Моторная функция тонкой кишки в норме и при некоторых патологических состояниях. – СПб: Наука, 1994. – 202 с.
4. Лебедев Н.Н. Биоритмы пищеварительной системы. – М.: Медицина, 1987. – 256 с.
5. Фундаментальная и клиническая физиология: Учебник для студентов высших учебных заведений / Под ред. А.Г. Камкина, А.А. Каменского. – М.: Изд. центр «Академия», 2004. – С. 983–993.
6. Эттингер А.П. Основы регуляции электрической и двигательной активности желудочно-кишечного тракта // *Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол.* – 1998. – Т. 8, № 4. – С. 13–17.
7. Aeberhard P.F., Magnenat L.D., Zimmerman W.A. Nervous control of migrating myoelectric complex of the small bowel // *Am. J. Physiol.* – 1980. – Vol. 238. – P. 102–108.
8. Axelsson L.G., Wallin B., Gillberg P.G. et al. Regulatory role of 5-HT and muscarinic receptor antagonists on the migrating myoelectric complex in rats // *Eur. J. Pharmacol.* – 2003. – Vol. 25, N 467(1–3). – P. 211–218.
9. Carlson G.M., Bedi B.S., Code C.F. Mechanism of propagation of intestinal interdigestive myoelectric complex // *Am. J. Physiol.* – 1972. – Vol. 222, N 4. – P. 1027–1030.
10. Delvaux M., Wingate D. Trimebutine: mechanism of action, effects on gastrointestinal function and clinical results // *J. Int. Med. Res.* – 1997. – Vol. 25, N 5. – P. 225–246.
11. Gonzalez A., Sarna S.K. Different types of contractions in rat colon and their modulation by oxidative stress // *Am. J. Physiol.* – 2001. – Vol. 280. – P. 546–554.
12. Grandjouan S., Chaussade S., Couturier D. et al. A comparison of metoclopramide and trimebutine on small bowel motility in humans // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 1989. – Vol. 3, N 4. – P. 387–393.
13. Hakim N.S., Soper N.J., Spencer M.P., Sarr M.G. Role of extrinsic and intrinsic nerves in hormonal induction of the migrating motor complex in the jejunum // *J. Invest. Surg.* – 1989. – Vol. 2, N 4. – P. 437–446.
14. Husebye E., Hellstrom P.M., Sundler F. et al Influence of microbial species on small intestinal myoelectric activity and transit in germ-free rats // *Am. J. Physiol.* – 2001. – Vol. 280. – P. 368–380.
15. Jian R., Janssens J., Vantrappen G., Ceccatelli P. Influence of met-enkephalin analogue on motor activity of the gastrointestinal tract // *Gastroenterology.* – 1987. – Vol. 93. – P. 114–120.
16. Otterson M.F., Sarna S.K. Neural control of small intestinal giant migrating contractions // *Am. J. Physiol.* – 1994. – Vol. 266. – P. 576–584.
17. Plaza M.A., Arruebo M.P., Murillo M.D. Evidence for involvement of 5-HT4 receptors in the 5-hydroxytryptamine-induced pattern of migrating myoelectric complex in sheep // *Br. J. Pharmacol.* – 1997. – Vol. 120. – P. 1144–1150.
18. Sanders K.M., Ordog T., Koh S.D. et al. Development and plasticity of interstitial cells of Cajal // *Neurogastroenterol. Motil.* – 1999. – Vol. 11, N 5. – P. 311–338.
19. Sarna S.K., Condon R.E., Cowles V. Enteric mechanisms of initiation of migrating myoelectric complexes in dogs // *Gastroenterology.* – 1983. – Vol. 84. – P. 814–822.
20. Sarna S.K. Giant migrating contractions and their myoelectric correlates in the small intestine // *Am. J. Physiol.* – 1987. – Vol. 253. – P. 697–705.
21. Sarna S.K. Molecular mechanisms of giant migrating contractions (GMCs) in normal and inflamed ileum // *Gastroenterology.* – 1999. – Vol. 116. – P. 46–65.
22. Sarna S.K. Myoelectrical and Contractile Activities of the Gastrointestinal Tract // *M.M. Schuster, M.D. Crowell, L.K. Kenneth. Schuster Atlas of Gastrointestinal Motility in Health and Disease.* – London: BC Decker Inc., Hamilton, 2002. – P. 1–18.
23. Sarna S.K. Neuronal locus and cellular signaling for stimulation of ileal giant migrating and phasic contractions // *Am. J. Physiol.* – 2003. – Vol. 284. – P. 789–797.
24. Sarr M.G., Kelly K.A. Myoelectric activity of the autotransplanted canine jejunoileum // *Gastroenterology.* – 1981. – Vol. 81. – P. 303–310.
25. Wingate D.L. Complex clocks // *Dig. Dis. Sci.* – 1983. – Vol. 28, N 12. – P. 1133–1140.

УДК (616.381-009.7-02:616.37-002.2)-085.355

Болевой абдоминальный синдром у больных хроническим панкреатитом: патогенетическое обоснование фармакотерапии полиферментными препаратами

Ю.П. Успенский, И.Г. Пахомова

(Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И.И. Мечникова)

Цель обзора. Показать актуальность и значимость болевого абдоминального синдрома у больных хроническим панкреатитом, обосновать использование фармакотерапии полиферментными препаратами в купировании данного клинического проявления.

Последние данные литературы. Терапия абдоминальной боли как одного из наиболее трудно купируемых синдромов хронического панкреатита является непростой задачей в силу объективных сложностей, связанных с многофакторностью патогенетических механизмов формирования боли и вследствие широкого диапазона возможностей выбора схемы лечения. Для купирования болевого абдоминального синдрома панкреатического происхождения особое внимание уделяется не только спазмолитической, но и полиферментной терапии, использование которой считается наиболее физиологичным методом лечения. Кроме того, последняя особенно актуальна в свете проблемы полипрагмазии, поскольку данной категории пациентам нередко назначается множество лекарственных препаратов.

Заключение. В терапии (моно- и комплексной) болевого абдоминального синдрома панкреатического происхождения необходимо использовать препараты с суммационным клиническим эффектом, к которым относятся полиферментные препараты.

Ключевые слова: хронический панкреатит, абдоминальная боль, лечение, ферментные препараты.

Abdominal pain syndrome in chronic pancreatitis: pathogenic proof of enzyme therapy

Yu.P. Uspensky, I.G. Pakhomova

The aim of review. To demonstrate essentiality and the role of abdominal pain syndrome in patients with chronic pancreatitis, to prove pharmacotherapy by digestive enzymes in relief of this symptom.

Recent literature data. Treatment of abdominal pain – one of most difficult to relief syndromes of chronic pancreatitis - is a tense problems due to objective complexities related to multifactorial pathogenesis of pain development and due to wide range of options at the choice of treatment. For relief of abdominal pain of pancreatic origin the special attention is given not only to antispasmodic, but also to enzyme therapy which is considered to be the most physiologic treatment approach. Furthermore, the latter is actual in relation to the problem of polypragmasy as these patients quite often receive numerous drugs.

Conclusion. In monotherapy and combined treatment of abdominal pain syndrome of pancreatic origin it is necessary to use agents with summational clinical effect like digestive enzymes.

Key words: chronic pancreatitis, abdominal pain, treatment, enzyme preparations.

Клиническая панкреатология – один из наиболее динамично развивающихся сложных разделов гастроэнтерологии, привлекающих пристальное внимание специалистов. Данное обстоятельство в числе других причин объясняется всевозрастающим представительством и широкой распространенностью патологии *поджелудочной железы* (ПЖ) в популяции, трудностями диагностического поиска по выявлению и идентификации тех или иных механизмов формирования характерных синдромов болезни, сложностями выбора оптимальной схемы лечения.

Свидетельство тому – ежегодное появление большого количества научных работ, посвященных вопросам внедрения в практику новых схем терапии или расширения показаний к использованию уже существующих лекарственных препаратов в лечении *хронического панкреатита* (ХП).

С клинических и социальных позиций необходимо учитывать прогрессивный характер данного страдания, его крайне негативное влияние на качество жизни больных. Известно, что в большинстве случаев ХП имеет прогрессирующее течение с постепенным нарастанием внешнесекреторной недостаточности функции ПЖ, стойкой персистенцией болей, когда больным необходимо строгое, часто пожизненное соблюдение диеты, постоянное медикаментозное лечение. Чрезвычайно серьезное прогностическое значение ХП неотъемлемо связано с риском развития осложнений, летальность при которых достигает 5,5% [14].

Особенно важно подчеркнуть, что ХП характеризуется крайне широкой палитрой клинических проявлений, включающих развитие эндокринной патологии, трофологические расстройства, синдром воспалительной и ферментативной интоксикации, выраженные изменения психического статуса пациентов. Однако самыми тягостными

для больных проявлениями, которые в наибольшей мере определяют снижение их качества жизни, выступают *болевым абдоминальным синдромом* (БАС) и синдромом внешнесекреторной недостаточности функции ПЖ. Абдоминальная боль и внешнесекреторная недостаточность функции ПЖ не только в собственно клиническом отношении, но и по частоте встречаемости являются доминирующими симптомами ХП.

Так, по данным M.W. Buchler и соавт. [20], боль в развернутую стадию ХП регистрируется в 80–90% случаев, синдром экзокринной недостаточности – в 5–15%, синдром панкреатогенного сахарного диабета – в 3–10%. Проявления БАС наиболее выражены в дебюте ХП, тогда как функциональная недостаточность ПЖ в начале заболевания имеет минимальные проявления.

Вместе с тем по мере фиброобразования органа и атрофии ацинарных и островковых клеток, когда в патологический процесс вовлекается не менее 90% активно функционирующей паренхимы ПЖ, боль, как правило, стихает. При этом прогрессирует панкреатическая недостаточность. Однако, по мнению М.М. Богера [4], в этих условиях может усилиться проявление болевого панкреатического синдрома, обусловленное метеоризмом, возникающим как за счет снижения внешнесекреторной деятельности ПЖ, так и в результате нарушения моторики и нормальной микрофлоры кишечника.

По данным ВОЗ, 7–64% населения мира периодически испытывает боль, а в 40% случаев появление болей служит поводом обращения к врачу [7]. Временной интервал между появлением жалоб на боли и верификацией диагноза составляет 8–37 нед. На современном этапе развития клинической медицины проблема боли и болевых ощущений, механизмов их развития остается одной из наиболее сложных областей патологической физиологии человека.

С патофизиологических позиций боль – это важнейший сигнал о повреждении тканей, поступающий в центральную нервную систему и постоянно действующий регулятор гомеостатических реакций. Биологическое значение боли состоит в том, чтобы защитить организм от действия повреждающих факторов.

Субъективное восприятие человеком боли значительно определяется особенностями национального темперамента [27]. Так, например, у жителей стран Северной Америки и Западной Европы частота встречаемости абдоминальной боли находится на среднем уровне. Эмоциональные жители стран Латинской Америки жалуются на абдоминальную боль наиболее часто, тогда как сдержанные жители японского архипелага реже всех презентуют жалобу подобного характера.

Данные показатели являются веским аргументом в пользу обоснованности мнения, согласно которому боль, испытываемая человеком, представляет собой более сложное ощущение, в котором ноцицепция соединяется с субъективным опытом, включающим сильный эмоциональный (аффективный) компонент, рефлекторные изменения функций внутренних органов, двигательные безусловные рефлексы, волевые усилия, направленные на устранение боли [8].

У больных ХП БАС является практически облигатной составляющей болезни и встречается в 85–95% случаев. Лишь в отдельных ситуациях, по нашим наблюдениям, у пожилых больных с длительным анамнезом заболевания и выраженной экзокринной недостаточностью функции ПЖ боли могут не отмечаться. Хроническая боль у больных панкреатитом – перманентный психотравмирующий фактор, способствующий развитию социально-психологической дезадаптации, дисквалификации и инвалидизации пациентов в условиях, когда особую актуальность приобретает высказывание древнегрече-

ского философа Эпикура: «*Боль – есть величайшее из всех зол*».

Именно боль является ведущим и наиболее упорным симптомом ХП, основной клинической проблемой данного заболевания, приводящей порой к недоеданию, кахексии, наркологической зависимости, а в ряде случаев – и к оперативным вмешательствам.

БАС у больных ХП варьирует в широком диапазоне по своей локализации – боли в левом и (или) правом подреберье, опоясывающие, сочетание болей, *иррадиации* – под левую лопатку, в прекардиальную область, *характеру* – ранняя приступообразная после еды, усиливающаяся при приеме жирной жареной пищи, алкоголя, а также *интенсивности* – от слабовыраженной боли до постоянной, нестерпимой.

Принципиально важным является и то, что патогенетические факторы БАС при ХП могут значительно отличаться у разных пациентов. Наряду с собственно панкреатическими, включающими воспалительный процесс ткани ПЖ, повышение внутриполостного давления в протоках, развитие панкреатического неврита, каузальную роль могут играть также и внепанкреатические факторы. Последние включают: сдавление общего желчного протока, спазм или стеноз большого сосочка двенадцатиперстной кишки, дуоденальную гипертензию, экзокринную недостаточность функции ПЖ, сопутствующую патологию.

Существенное значение в реализации механизмов формирования панкреатогенной боли имеет увеличение объема секреции ПЖ и нарушение оттока панкреатического секрета, развитие ишемических изменений органа, воспаления перипанкреатической ткани, поражения нервных окончаний, образования псевдокист, сдавливающих окружающие органы. Все указанные механизмы у конкретного больного могут встречаться парциально или в сочетании между собой с тем или иным постоянством.

Вместе с тем ныне все больше утверждается точка зрения, согласно которой среди всех указанных патогенетических механизмов наибольшее значение имеет увеличение объема секреции ПЖ, когда в большинстве случаев БАС при ХП обуславливается секреторным напряжением органа [1].

Равным образом и синдром внешнесекреторной недостаточности функции ПЖ по происхождению является гетерогенным. В условиях развития экзокринной недостаточности функции ПЖ страдает основная физиологическая функция, связанная как с уменьшением выработки ферментов органом, так и с нарушением их активации, а также с разрушением, что неминуемо приводит к мальдигестии, мальабсорбции и глубоким нарушениям эндэкологии кишечника [9].

Все изложенное предопределяет цели лечения ХП. Таковыми являются: обеспечение функционального покоя ПЖ, купирование боли и восстановление внешнесекреторной недостаточности функции органа. Для купирования БАС при ХП используются различные методы лечебного воздействия, включающие ингибирование панкреатической секреции (аналоги соматостатина, энкефалинов, блокаторы секреции соляной кислоты), спазмолитики и анальгетики, ферментные препараты [13].

Известно, что одним из наиболее активных ингибиторов панкреатической секреции (как синтеза ферментов, так и бикарбонатов и воды) является соматостатин, действие которого определяется двойным эффектом, опосредованным через рецепторы ацинарных клеток, и подавлением синтеза секретина и холецистокинина [9, 21].

Синтетические аналоги соматостатина угнетают синтез и секрецию панкреатического сока, снижают протоковое давление и эффективно купируют боль. Однако с учетом необратимости процесса обструкции протокового аппарата являются тем не менее скорее средством оказания неотложной помощи,

чем могут быть использованы для систематического лечения пациентов. Подобным механизмом действия обладают и синтетические аналоги лейцинэнкефалина.

Одно из несомненных достижений последних лет – обоснование принадлежности ХП к числу кислотозависимых форм патологии органов пищеварения [6]. Теоретической базой данного вывода стали приоритетные исследования сотрудников лаборатории И.П. Павлова, посвященные изучению функциональных взаимосвязей физиологической регуляции деятельности пищеварительной системы. Еще в 1894–1896 гг. И.Л. Долинский и Л.Д. Попельский доказали тесную сопряженность между панкреатической секрецией и соляной кислотой, поступающей из желудка в двенадцатиперстную кишку, которая является естественным стимулятором секреторной деятельности ПЖ. Секретин и холецистокинин (панкреозимин) выделяются гормонпродуцирующими клетками слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки при поступлении в нее из желудка соляной кислоты.

В соответствии с этим и учитывая факт зависимости активности ферментов ПЖ от уровня pH в двенадцатиперстной кишке (в условиях ацидификации последней активность ферментов резко падает), для создания физиологического покоя органа и купирования боли используются ингибиторы секреции соляной кислоты. Вместе с тем единого мнения о данном варианте лечения в силу отсутствия как в мире, так и в России соответствующих клинических многоцентровых исследований не проводилось.

Тем не менее в отечественной литературе встречается множество работ, показывающих эффективность использования H₂-гистаминоблокаторов (фамотидин) и ингибиторов протонного насоса (омепразол, лансопразол, эзомепразол) при обострении ХП, по данным выборочных исследований [3, 11, 16]. Однако необходимо учитывать и тот факт, что ингибито-

ры секреции соляной кислоты блокируют в основном гуморальный секретинопосредованный путь панкреатической секреции, тогда как вагусная стимуляция выработки ферментов в большей мере сохраняется.

Анальгетики и спазмолитики практически всегда используются в терапии обострений ХП. Они обладают универсальными свойствами купирования БАС, особенно при ишемии органа, периневральном воспалении и фиброзе [12,18].

Всемирной организацией здравоохранения еще в 1990 г. (с последующими модификациями в 1991 и 1995 гг.) были приняты рекомендации по рациональному обезболиванию в онкологической практике, что также оказалось адекватно применимо и в других областях медицины, в том числе и в панкреатологии [2]. Данные рекомендации основаны на рациональном выборе анальгетика в соответствующей дозе с использованием принципа ступенчатого перехода от ненаркотических обезболивающих средств к более мощным наркотическим препаратам, что позволяет избежать зависимости от опиоидов.

В 2002 г. академик РАМН В.Т. Ивашкин также обосновал концепцию создания ступенчатого алгоритма рациональной терапии БАС в гастроэнтерологической практике по принципу терапии «*step up*». Тем самым утверждён переход от менее «сильнодействующих», но эффективных и безопасных, в основном используемых в качестве самолечения, к более сложным, мощным лекарственным препаратам в зависимости от основного патогенетического варианта и интенсивности БАС [2, 8].

Выбор препарата на *первой ступени* алгоритма купирования болей в животе может осуществляться при таких заболеваниях, как функциональная (неязвенная) диспепсия, синдром раздраженного кишечника легкого течения, дисфункция сфинктера Одди, обострение желчнокаменной болезни. В

лечении наиболее часто используются *дротаверин* (неселективный миотропный спазмолитик), *мебеверин* (селективный миотропный спазмолитик, блокатор натриевых каналов), *пинаверия бромид* (селективный блокатор кальциевых каналов) и *гиосцин бутилбромид* (нейротропный спазмолитик).

Значительной проблемой лечения ХП являются сопутствующие спастические расстройства, дисфункция сфинктера Одди, особенно его гипертония. Для терапии данных состояний наиболее часто используются селективные спазмолитики.

В случае длительной интенсивной и усиливающейся БАС, когда нарушается ее восприятие, возникает необходимость перехода на *вторую ступень*. К терапии присоединяются блокаторы серотониновых рецепторов, нестероидные противовоспалительные препараты, ненаркотические анальгетики и психотропные средства. Клинические примеры – обострение ХП среднего течения, синдром раздраженного кишечника, дисфункция или стеноз сфинктера Одди, обострение желчнокаменной болезни.

Третья ступень используется у пациентов с достаточно сильными интенсивными и устойчивыми к лечению болями при таких заболеваниях, как ХП тяжелого течения, онкологическая патология, хронические заболевания кишечника, когда в варианте БАС первостепенное значение имеет выраженная дизадаптация ноцицептивных

структур центральной нервной системы и гуморальной передачи. В терапии находят применение психотропные средства ввиду значительной психопатологической симптоматики, ненаркотические анальгетики, а также наркотические средства.

В последние годы для купирования боли панкреатического происхождения особое внимание уделяется возможности использования ферментных препаратов за счет механизма обратного торможения выработки ферментов ПЖ.

Попытки изучения данного механизма начались в 1970 г., и только в 1977 г. результаты были опубликованы [22].

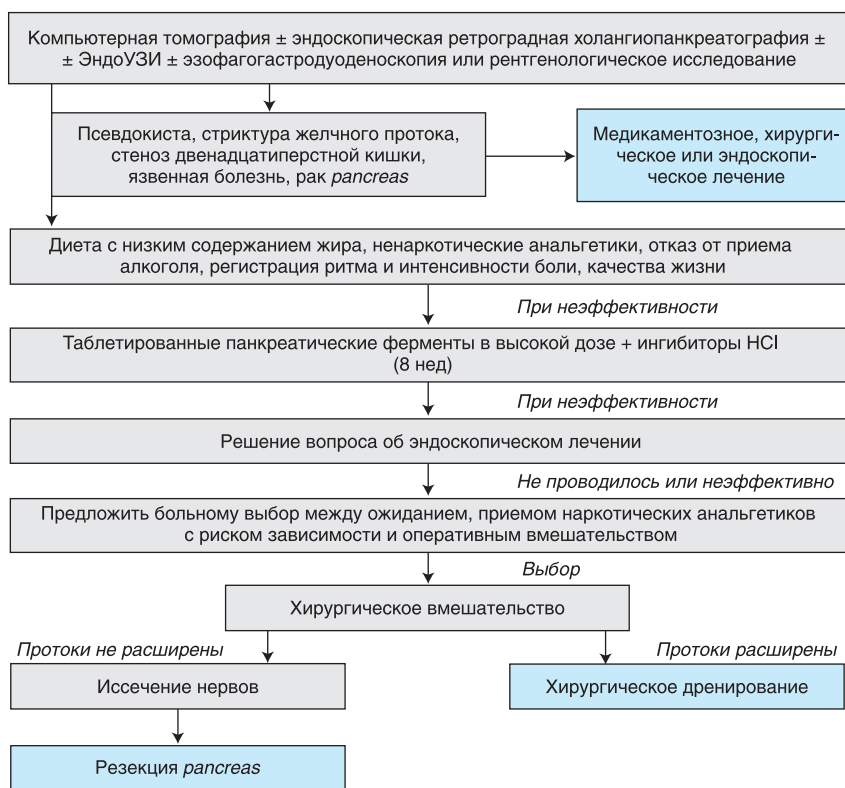
Известно, что физиологическая регуляция выработки собственных ферментов ПЖ осуществляется по механизму обратной связи (см. таблицу). При поступлении ферментов (в частности, протез) в просвет двенадцатиперстной кишки происходит их взаимодействие с *холецистокинин (ХЦК)-рилизинг-пептидом*. При достаточном уровне панкреатических ферментов в двенадцатиперстной кишке происходят инактивация рилизинг-пептида, снижение синтеза ХЦК и, как следствие, уменьшение выработки ферментов ПЖ.

Если же ферментов ПЖ в просвете двенадцатиперстной кишки недостаточно, то ХЦК-рилизинг-пептид не инактивируется, повышается продукция ХЦК и, как следствие, стимулируется выработка ферментов ПЖ. В результате при ХП

Физиологическая регуляция (по механизму обратной связи) выработки собственных ферментов поджелудочной железы

Поступление ферментов в просвет двенадцатиперстной кишки
 Взаимодействие с ХЦК-рилизинг-пептидом, продуцируемым в *duodenum*
Достаточный уровень ферментов в двенадцатиперстной кишке
 Инактивация ХЦК-рилизинг-пептида
 Снижение синтеза ХЦК

Снижение выработки ферментов
 Поступление ферментов в просвет двенадцатиперстной кишки
 Взаимодействие с ХЦК-рилизинг-пептидом, продуцируемым в *duodenum*
Низкий уровень ферментов в двенадцатиперстной кишке
 ХЦК-рилизинг-пептид не инактивируется
 Повышение продукции ХЦК
Стимуляция ферментопродуцирующей функции поджелудочной железы



Алгоритм патогенетического подхода к купированию болевого синдрома при хроническом панкреатите (рекомендации Американской гастроэнтерологической ассоциации) [26].

усиливается аутолиз, повышается внутрипротоковое давление из-за увеличения объема секрета, и панкреатическая боль усиливается.

Данные физиологические механизмы опровергают пока еще, к сожалению, распространенные представления о том, что полиферментная терапия показана больным ХП только с выраженными проявлениями внешнесекреторной недостаточности функции ПЖ и не показана при болевой форме заболевания.

Г.Ф. Коротко и соавт. [10] показали, что ферментная терапия не только замещает дефицит панкреатических ферментов в кишечном пищеварении, но и минимизирует секреторную деятельность ПЖ, создавая физиологический покой органа путем генерализованного торможения панкреатической секреции по принципу обратной связи.

Важно отметить, что, по данным ряда зарубежных исследователей, показано уменьшение выраженности

БАС на фоне приема полиферментных препаратов [24, 25]. Обосновывается, в частности, точка зрения, суть которой состоит в том, что таблетированные полиферментные препараты имеют определенные преимущества в купировании БАС, поскольку активация содержащихся в них энзимов начинается непосредственно в проксимальном отделе двенадцатиперстной кишки, что способствует быстрейшему созданию функционального покоя ПЖ и стиханию БАС панкреатического происхождения [15, 24, 25].

Что касается энтеросолюбивых микросферических ферментных препаратов, то они, по-видимому, имеют преимущество в купировании экзокринной недостаточности функции ПЖ, тогда как проявления БАС уменьшаются менее значительно [23, 24].

Данный феномен скорее всего может объясняться тем, что ингибирование обратной связи зависит от высоких концентраций протеаз

именно в проксимальном отделе двенадцатиперстной кишки, а энтеросолюбивые ферментные препараты достигают максимальной активности в дистальном отделе последней, обладая при этом меньшей эффективностью в инактивации ХЦК-рилизинг-пептида, снижении уровня ХЦК и, следовательно, в купировании боли панкреатического происхождения [23].

Необходимо отметить, что алгоритм лечения ХП с болевым синдромом, предложенный в 1998 г. Американской гастроэнтерологической ассоциацией, ориентирует врача на использование именно таблетированных ферментных препаратов (см. рисунок).

Среди таблетированных ферментных препаратов с кишечнорастворимой оболочкой широкое применение в лечении различных форм ХП находит препарат «Мезим форте 10000».

Таблетки мезим форте 10000 покрыты кислотоустойчивой оболочкой, которая не растворяется под действием соляной кислоты в желудке и тем самым предохраняет содержащиеся в препарате энзимы от активации. Растворение оболочки и высвобождение ферментов происходит при значениях pH, близких к нейтральным, что характерно для проксимальных отделов двенадцатиперстной кишки.

Отечественными авторами проведен ряд исследований с использованием данного ферментного препарата в терапии БАС панкреатического происхождения. Так, В.Б. Гриневич и соавт. [5] показали, что БАС у больных, принимавших мезим форте 10000, купировался достоверно ($p < 0,05$) быстрее (в среднем уже к 5-м суткам), чем у пациентов, лечившихся капсулированным препаратом панкреатина. Полное исчезновение боли к 10-му дню наблюдения у 86,7% больных также оказалось достоверно ($p < 0,05$) выше в группе больных, получавших мезим форте 10000, чем у пациентов, лечившихся капсулированным препаратом панкреатина с анало-

гичной активностью по липазе и сравнимым профилем активности по другим панкреатическим энзимам (66,7%).

Несомненный интерес представляет и тот факт, что О.С. Шифрин и соавт. [19] отметили возможность применения мезим форте 10000 у большинства пациентов без использования ингибиторов секреции соляной кислоты (назначение последних обязательно при назначении безоболочечных ферментных препаратов) в купировании БАС при ХП, что значительно повышает рентабельность лечения.

Для купирования БАС у больных ХП мезим форте 10000 следует назначать по 1–2 таблетки 3 раза в день во время каждого основного приема пищи. По 2 таблетки на каждый прием пищи показаны при выраженном болевом синдроме, когда увеличение концентрации вводимых

per os в составе ферментного препарата протеаз будет способствовать скорейшему достижению желаемого клинического эффекта.

Критерий прекращения лечения мезимом форте 10000 при изолированном болевом синдроме – стойкое купирование болей. Обычно это удается достичь к 10–14-му дню от начала лечения. В дальнейшем возможен прием препарата в режиме *on demand* (по требованию).

При сочетании у больного ХП БАС и синдрома экзокринной недостаточности функции ПЖ именно последний будет определять длительность заместительной полиферментной терапии вплоть до необходимости в тяжелых случаях выраженной внешнесекреторной недостаточности постоянного приема мезима форте 10000.

Таким образом, сегодня вряд ли найдутся аргументы в пользу реви-

зии необходимости использования комплексного подхода к купированию БАС у пациентов с ХП. С учетом проблемы полипрагмазии у полиморбидных пациентов, которая особенно актуальна в терапии лиц пожилого возраста, использование препаратов с суммационным клиническим эффектом является одним из наиболее предпочтительных решений. Пример такого подхода в панкреатологии – назначение полиферментной терапии как в классическом, ставшем уже каноническим, варианте собственно заместительной терапии, так и для купирования БАС путем торможения панкреатической секреции и создания условий физиологического покоя ПЖ.

Важность данного показания с учетом явного преобладания частоты в общей структуре больных панкреатитом лиц с доминирующим БАС трудно переоценить.

Список литературы

- Багненко С.Ф., Курыгин А.А., Рухляда Н.В., Смирнов А.Д. Хронический панкреатит. – СПб: Питер, 2000. – С. 15–65.
- Баранская Е.К. Боль в животе: клинический подход к больному и алгоритм лечения // Фарматека [Ежегод. сб. избр. науч.-мед. статей]. – 2006. – С. 143–153.
- Белоусова Е.А., Златкина А.Р., Лобачев А.И. и др. Квамател в лечении острого и хронического панкреатита // Клин. мед. – 2000. – Т. 78, № 9.
- Богер М.М. Панкреатиты. – Новосибирск: Наука, 1984. – 198 с.
- Гриневич В.Б., Богданов И.В., Саблин О.А. Клинические и фармакоэкономические аспекты полиферментной заместительной терапии // Клин. перспективы гастроэнтерол. гепатол. – 2004. – № 2. – С. 16–23.
- Гриневич В.Б., Успенский Ю.П., Пахомова И.Г. Клиническое обоснование применения и эффективность нексиума в комплексной терапии хронического панкреатита // Гастроэнтерол. СПб. – 2002. – № 1. – С. 20–23.
- Звартау Э.Э., Макарянц М.Л. Рациональное обезболивание // Рациональное обезболивание в общей практике. – М., 1999. – С. 3–5.
- Ивашкин В.Т., Шульпекова Ю.О. Нервные механизмы болевой чувствительности // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2002. – Т. 12, № 4. – С. 16–21.
- Коротко Г.Ф. Секреция поджелудочной железы. – М.: Триада-Х, 2002. – 224 с.
- Коротко Г.Ф., Оноприев В.И., Восканян С.Э. и др. Интрадуоденальная энзимингибция панкреатической секреции в лечении и профилактике острого панкреатита: Пособие для врачей. – Краснодар, 2002.
- Маев И.В., Вьючнова Е.С., Дичева Д.Т. и др. Эффективность ингибитора протонной помпы омепразола (посек МАПС) при хроническом панкреатите в стадии обострения // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2001. – Т. 11, № 6. – С. 54–58.
- Маев И.В., Казюлин А.Н., Кучерявый Ю.А. Хронический панкреатит. – М., 2005. – 504 с.
- Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Свиридова А.В. Возможности фармакотерапии в купировании болевого абдоминального синдрома у больных хроническим панкреатитом // Экспер. и клин. гастроэнтерол. – 2007. – № 6. – С. 103–109.
- Нестеренко Ю.А. Хронический панкреатит. – М.: Мокеев, 2000. – С. 5–20.
- Охлобыстин А.В. Применение препаратов пищеварительных ферментов в гастроэнтерологии // Клин. перспект. гастроэнтерол. гепатол. – 2001. – № 2. – С. 34–39.
- Симаненков В.И., Кнорринг Г.Ю., Захарова Н.В. Антисекреторная терапия обострений хронических панкреатитов // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 1999. – Т. 9, № 5. – С. 76.
- Ткаченко Е.И., Успенский Ю.П., Пахомова И.Г. Терапия экзокринной недостаточности поджелудочной железы у больных хроническим панкреатитом // Гастроэнтерология: Прил. к Consilium med. – 2006. – Т. 8, № 2. – С. 38–42.
- Успенский Ю.П., Пахомова И.Г. Синдром абдоминальной боли в гастроэнтерологической практике (Анализ проблемы) // Клин. перспект. гастроэнтерол. гепатол. – 2007. – № 5. – С. 21–31.
- Шифрин О.С., Юрьева Е.Ю. Клиническое применение препарата «Мезим форте 10000» при болевой форме хронического панкреатита // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2004. – Т. 14, № 5. – С. 54–58.
- Buchler M.W., Uhl W., Malfertheiner P. Поджелудочная железа: Заболевания. – Изд-во «Karger», 2004. – 186 с.
- Chey W.Y. Neurohumoral control of the exocrine pancreas // Curr. Opin. Gastroenterol. – 1995. – Vol. 11. – P. 389–396.
- Ihse I., Andersson R., Axelson J. Pancreatic Pain: Is there a Medical Alternative to Surgery? // Digestion. – 1993. – Vol. 54, suppl. 2. – P. 30–34.
- Malesci A., Gala E. et al. No effect of long term treatment with pancreatic extract on recurrent abdominal pain in patient with chronic pancreatic // Scand. J. Gastroenterol. – 1995. – Vol. 30. – P. 392.
- Ramo D.J. et al. Self-administration of enzyme substitution in the treatment of exocrine pancreatic insufficiency // Scand. J. Gastroenterol. – 1989. – Vol. 24. – P. 688.
- Slaff J.I., Jacobson D. et al. Protease-specific suppression of pancreatic exocrine secretion // Gastroenterology. – 1984. – Vol. 87. – P. 44.
- Treatment of pain in chronic pancreatitis: AGA Medical Position Statement // Gastroenterology. – 1998. – Vol. 115. – P. 763–764.
- Tytgat G.N. Hyoscine Butylbromide. Review of its Use in the Treatment of Abdominal Cramping and Pain // Drugs. – 2007. – Vol. 67, N 9. – P. 1343–1357.

УДК (616.33-008.17-031:611.329)-085.243

Оценка эффективности маалокса в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

О.Н. Минушкин, Л.В. Масловский, Ю.Н. Лощина, Л.Б. Лазебник, Д.С. Бордин, А.А. Машарова, И.В. Маев, А.А. Самсонов, В.Т. Ивашкин, А.С. Трухманов, Е.В. Мотузова

Цель исследования: оценить эффективность и безопасность курсового (8 нед приема в стандартных дозах) и поддерживающего (8 нед приема в половинных дозах) лечения препаратом «Маалокс» эндоскопически негативной гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ЭНГЭРБ) с умеренной и выраженной изжогой и качеством жизни больных.

Материал и методы. Исследовали 160 пациентов (мужчин – 68, женщин – 92) с диагнозом ЭНГЭРБ с проявлением за последние 12 мес. В виде как минимум 2 эпизодов изжоги (≥ 2 балла по шкале Лайкарта) длительностью не < 3 дней. Средний возраст пациентов – $25,2 \pm 1,2$ года. Эффективность лечения оценивали по динамике клинических симптомов и качества жизни (ВАШ, SF-36) через 4, 8, 16 нед. терапии и через 2 мес после завершения лечения.

Результаты исследования. Достоверное улучшение наступило уже к 4-й неделе терапии (оценивали по исчезновению или уменьшению проявлений всех симптомов ГЭРБ и диспепсических симптомов). К 8-й и 16-й неделям количество пациентов с положительной динамикой, в частности с исчезновением симптомов/значительным улучшением, составило 93,7 и 96,7%, причем симптомы полностью купированы в 53,1 и 61,2% соответственно. Через 2 месяца после завершения терапии ремиссия сохранялась в 84,2% случаях. Оценка самочувствия пациентов по данным ВАШ показала статистически достоверное улучшение уже через 4 недели с дальнейшим отчетливым улучшением от визита к визиту. Анализ качества жизни по шкале SF показал аналогичную динамику по всем аспектам. Нежелательные явления, наблюдавшиеся у 13 (8,1%) пациентов, не потребовали отмены терапии Маалоксом. Серьезных нежелательных явлений не зарегистрировано.

Выводы. Курсовое и поддерживающее лечение Маалоксом больных ЭНГЭРБ с продолжительностью болезни до 12 мес является высокоэффективным, безопасным и достоверно улучшает качество их жизни.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, лечение, Маалокс.

Evaluation of maalox efficacy in the treatment of gastroesophageal reflux disease

O.N. Minushkin, L.V. Maslovsky, Yu.N. Loschinina, L.B. Lazebnik, D.S. Bordin, A.A. Masharova, I.V. Mayev, A.A. Samsonov, V.T. Ivashkin, A.S. Troukhmanov, Ye.V. Motuzova

Aim of investigation. To estimate efficacy and safety of the basic (8 wks in standard doses) and maintenance treatment (8 wks of half-dose intake) by «Maalox» at *endoscopically negative gastroesophageal reflux disease* (ENERGD) with moderate to severe heartburn as well as the quality of life of the patients.

Methods. Overall 160 patients were investigated (m 68, f 92) with ENGERD diagnosis and duration of disease up to 12 months. Mean age of patients was $35,2 \pm 1,2$ years. Efficacy of treatment was estimated according to dynamics of clinical signs after 8 and 16 wks of treatment and after 6 months – at the end of long-term results evaluation period. Quality of life was assessed at 4, 8, and with 16 wks of treatment, using the data of SF-36 questionnaire and *visual analog scale* (VAS).

Study results. Significant improvement was achieved (as estimated by complete or partial relief of all symptoms of GERD and dyspeptic complaints) by the 4-th week of therapy. By the 8-th and 16-th weeks of

treatment the number of patients with improvement, in particular decrease of symptoms (considerable improvement), was 94,4 and 96,7% respectively. By the end of the study and within next 2 months after cessation of therapy, remission was preserved in 84,2% of cases. Assessment of patients' state of health by VAS data has shown statistically significant improvement already through 4 wks and was maintained at the high level for all period of monitoring. At evaluation of quality of life by SF-36 scale similar pattern by all aspects of life quality was observed. Frequency of the undesirable symptoms, i.e. nausea (5), diarrhea (1) and constipation (5) was 8,1%. The serious undesirable effects were not registered.

Conclusions. Basic and maintaining treatment by maalox of ENGERD with duration up to 12 months is highly effective, safe and significantly improves quality of their life.

Key words: gastroesophageal reflux disease, treatment, maalox.



Широкая распространенность *гастроэзофагеальной рефлюксной болезни* (ГЭРБ) является общепризнанным фактом. Распространенность ее в странах Западной Европы и Северной Америки составляет 10–20%, в России, по данным разных авторов, – 16,5–23,6% [1, 5–7, 12].

Выделяют 3 варианта течения ГЭРБ:

1) *неэрозивную рефлюксную болезнь* (НЭРБ), *непрогрессирующую*;

2) эндоскопически позитивную (эрозивную) рефлюксную болезнь прогрессирующего течения с возможным развитием осложнений (кровотечений, стриктур, язв);

3) пищевод Баррета (возможна трансформация в аденокарциному).

Наиболее частый вариант (60%) – НЭРБ. Согласно решению Всемирного конгресса гастроэнтерологов, состоявшегося в Лос-Анджелесе в 2002 г., к НЭРБ относятся:

а) эндоскопически негативный вариант при наличии клинических данных;

б) катаральный рефлюкс-эзофагит (эритема, отек, повышенная ранимость);

в) отсутствие отчетливых повреждений слизистой оболочки пищевода (эрозий, язв, пищевода Баррета).

НЭРБ характеризуется патогенетической неоднородностью и в основном непрогрессирующим течением [2, 3, 9, 19]. У значительной части больных НЭРБ наблюдаются отсутствие патологического реф-

люкса кислоты и низкая эффективность *ингибиторов протонной помпы* (ИПП), что подвергает сомнению необходимость использования мощных кислотосупрессивных препаратов у этой группы пациентов.

Недавние исследования показали высокую способность антацидов нейтрализовать внутрипищеводную кислотность и купировать проявления изжоги у здоровых людей с постпрандиальными рефлюксами [8, 15]. Кроме того, антациды способны адсорбировать пепсин, желчные кислоты, лизолецитин, вызывая цитопротективное действие, создавая защитный слой, усиливая синтез простагландинов, секрецию слизи [4].

Все изложенное позволяет предположить, что терапия антацидами может рассматриваться в качестве базисной у больных НЭРБ. Для проверки этой гипотезы нами выполнено настоящее исследование.

Первичная цель настоящего исследования – оценка эффективности курсового лечения препаратом «Маалокс» в стандартном режиме в течение 8 нед первично выявленной *эндоскопически негативной гастроэзофагеальной рефлюксной болезни* (ЭНГЭРБ).

Вторичные цели исследования – оценить:

– непосредственные и отдаленные результаты 8-недельной поддерживающей терапии препаратом «Маалокс» после успешного курсового лечения;

– влияние терапии препаратом «Маалокс» на *качество жизни* (КС) пациентов (непосредственные и отдаленные результаты);

– безопасность 8-недельной курсовой и 8-недельной поддерживающей терапии маалоксом.

В данном клиническом исследовании участвовали 4 исследовательских центра в России. Спонсором исследования являлась компания «Санофи-Авентис».

Материал и методы исследования

Пациенты

В исследование включены взрослые мужчины и женщины старше 18 лет, у которых основным симптомом ГЭРБ являлась умеренная или интенсивная изжога, беспокоившая как минимум 3 дня. Больные соответствовали следующим критериям включения:

– пациенты с оценкой 0 баллов по шкале *Savary–Miller* при проведении фиброэзофагогастроскопии (отсутствие эрозивных или язвенных поражений);

– пациенты с впервые выявленной ГЭРБ, не получавшие до этого лечения H_2 -блокаторами и (или) ИПП (допускался прием препаратов указанных фармакологических групп не более 7 календарных дней);

– пациенты, перенесшие как минимум 2 эпизода проявления болезни в последние 12 мес и отмечавшие умеренную или сильную изжогу как основной симптом выраженностью 2 балла или более по шкале Лайкерта (*Leikert*), по крайней мере во время текущего эпизода ухудшения.

Больных не включали в исследование, если они соответствовали хотя бы одному из следующих критериев:

- отсутствие письменного информированного согласия;
- пациенты, которые не могли или не хотели соблюдать требования протокола;
- имевшие сопутствующие болезни: язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, инфекционные или воспалительные заболевания кишечника, синдром мальабсорбции, кишечная непроходимость, онкологические заболевания или полостные операции на органах желудочно-кишечного тракта;
- пациенты с тяжелыми системными заболеваниями сердца и крупных сосудов, легких, печени (в частности алкогольная болезнь печени), почек, психическими заболеваниями, СПИДом, имевшими алкогольную или наркотическую зависимость;
- беременные и кормящие грудью женщины;
- пациенты, получавшие любые другие исследуемые препараты в последние 30 дней до включения в исследование или собиравшиеся принимать какие-либо исследуемые препараты в ближайшем будущем;
- ГЭРБ, резистентная к терапии антацидами и прокинетики (неэффективность месячного курса терапии);
- пациенты, которые принимали и не смогли прекратить прием H₂-блокаторов и (или) ИПП, антихолинергических, холинергических, прокинетики, спазмолитических препаратов, опиатов, а также получавшие на постоянной основе нестероидные противовоспалительные средства, стероиды или аспирин более 325 мг/сут;
- пациенты, работавшие ночью.

Общий дизайн исследования

В проспективном многоцентровом несравнительном открытом исследовании изучались эффективность и безопасность маалокса в купировании симптомов ГЭРБ. В нем участвовали 160 пациентов.

Предусматривались курсовое 8-недельное лечение с последующей поддерживающей терапией в течение 8 нед и наблюдением после лечения в течение 2 мес. На протяжении исследования пациент наблюдался минимум 6 раз:

- первоначальный осмотр (визит 1);
- день 1-й (визит 2, не более чем через 5 дней после визита 1);
- день 28-й (визит 3, 4 нед лечения);
- день 56-й (визит 4, конец 8-недельного курса лечения);
- день 112-й (визит 5, конец 8-недельного периода поддерживающей терапии);
- 6 мес (визит 6, конец периода наблюдения).

Протоколом допускалась отсрочка визитов 3, 4 и 5 не более чем на 5 календарных дней, а визит 6 – на 7 дней.

Назначавшаяся терапия

В исследовании использовали маалокс в виде таблеток и суспензии в саше (зарегистрированный в России препарат в обычных торговых упаковках).

Маалокс назначали в виде 8-недельного курса по 1 таблетке (саше) 4 раза в сутки. При необходимости доза могла быть увеличена до 6 таблеток (саше) пациентам, включенным в исследование после всех процедур, предусмотренных протоколом. Решение о переводе больного на поддерживающее лечение принимал исследователь после оценки эффективности курсового лечения; 8-недельный курс поддерживающей терапии проводили только пациентам, ответившим на первоначальное лечение в стандартном режиме.

Курсовое лечение проводили в течение 8 нед в стандартном режиме: 1 таблетка (саше) 4 раза в сутки. При необходимости количество приемов препарата могло быть увеличено до 6, но не более.

Режим поддерживающей терапии предусматривал 8-недельное назначение препарата «Маалокс» в стандартной разовой дозе –

1 таблетка (1 саше) 2 раза в день. При недостаточной эффективности поддерживающей терапии пациентов переводили в группу поддерживающего лечения «по требованию», в которой суточная кратность приема препарата могла быть увеличена до 6 раз, но не более.

В соответствии с дизайном в исследовании была одна группа активной терапии. Все пациенты принимали препарат «Маалокс». При включении в исследование им присваивался индивидуальный номер. Маалокс в виде таблеток назначали пациентам с нечетными номерами, а в виде саше – с четными. При переводе пациентов на поддерживающую терапию лекарственную форму препарата не изменяли.

Сопутствующая терапия ГЭРБ не предусматривалась. При неэффективности курсового лечения маалоксом в течение первых 2–4 нед по решению исследователя пациент исключался из дальнейшего участия в эксперименте.

Основные критерии эффективности

Эффективность оценивали по динамике клинических симптомов ГЭРБ.

Первичным критерием эффективности являлось изменение клинических симптомов после 8-недельного курса терапии. Для пропорций пациентов с наличием эффекта были построены 95% доверительные интервалы. Для досрочно выбывших пациентов пропущенные данные по первичной переменной эффективности замещались оценкой эффективности после 4 нед лечения (визит 3). Эффективность оценивали по динамике клинических симптомов ГЭРБ в ходе 8-недельного курса лечения и 8-недельной поддерживающей терапии.

Симптомы оценивали с помощью расчетного показателя в баллах от 0 (симптом отсутствует) до 10 (табл. 1).

КЖ оценивали через 4, 8, и 16 нед лечения маалоксом на ос-

Таблица 1. Оценка симптомов ГЭРБ в настоящем исследовании

Параметр	Характеристика	Баллы
Частота	Отсутствует	0
	Менее 2 раз в неделю	1
	2–6 раз в неделю	2
	Ежедневно	3
Время возникновения	Отсутствует	0
	Только днем	1
	Только ночью	1
	Днем и ночью	2
Интенсивность	Отсутствует	0
	Легкая	1
	Средняя	2
	Тяжелая	3
Продолжительность	Отсутствует	0
	Несколько минут	1
	Длительные	2

новании анализа данных, полученных при заполнении опросника SF-36 и ВАШ (визуально-аналоговой шкалы).

Оценка безопасности

Безопасность оценивали по частоте нежелательных явлений, возникших в функционировании всех органов и систем. Описательная таблица включала абсолютное число и процент пациентов, у которых возникло хотя бы одно нежелательное явление.

Для параметров клинического обследования (пульс и артериальное давление) была представлена описательная статистика.

Статистические методы

Описательная статистика для количественных данных включала параметры: количество наблюдений, среднее арифметическое значение, стандартное отклонение, медиану, минимальное и максимальное значения.

Для качественных данных описательная статистика была представлена частотами и процентами. Процент рассчитывали от количества пациентов в популяции анализа.

Для проверки статистической значимости изменения клинических симптомов ГЭРБ применяли критерий *Кохрана–Мантеля–Хенцеля* для упорядоченных категорий.

Для проверки статистической значимости изменения количественных параметров относительно визита 2 использовали парный критерий *t* *Стьюдента* или знаковый критерий *Вилкоксона*. Статистические тесты проводились для двустороннего уровня статистической значимости 0,05.

Результаты исследования

В исследовании участвовали 160 пациентов с диагнозом ГЭРБ. Мужчин было 68, женщин – 92. Из них 8 (5,0%) досрочно выбыли из исследования после завершения 8-недельного курса лечения маалоксом. Средний возраст па-

циентов составил $35,2 \pm 1,2$ года. Демографические и антропометрические данные и характеристика основного заболевания приведены в табл. 2, 3.

Все пациенты, страдавшие ГЭРБ, имели хотя бы один провоцирующий ее фактор (табл. 4). Наиболее распространенным провоцирующим фактором, отмеченным у 81,3% больных, было употребление газированных и кофеиносодержащих напитков. В категорию «другие» вошла пища (тип и режим питания).

Предшествующее лечение ГЭРБ (антациды различных групп) получали 62 (38,8%) пациента.

Оценка динамики симптомов ГЭРБ

Первичным критерием эффективности применения маалокса являлась динамика симптомов ГЭРБ. Оценка симптома в баллах включала его частоту, время возникновения, интенсивность и продолжительность. Сумма баллов симптома варьировала от 0 до 10 (0 – отсутствие симптома). В табл. 5 представлены описательная статистика оценки всех симптомов ГЭРБ через 8 нед лечения, а также изменение выраженности симптомов относительно исходного визита (день 1).

Ослабли проявления или исчезли все симптомы ГЭРБ. Для такого наиболее выраженного симптома, как изжога, средний балл снизился с $6,9 \pm 1,20$ (медиана – 7) на исходном визите до $2,1 \pm 2,4$ (медиана – 0) через 8 нед лечения ($p < 0,001$).

Оценка непосредственных и отдаленных результатов 8-недельной поддерживающей терапии представлена на рис. 1.

Таблица 2. Демографические и антропометрические характеристики пациентов

Параметр	Количество больных	Средняя арифметическая	Средняя ошибка средней арифметической	Стандартное отклонение	Медиана	Минимум	Максимум
Возраст, лет	158	35,2	1,2	15,6	28,1	14,9	99,4
Рост, см	159	172,4	0,7	8,8	172,0	150,0	196,0
Масса тела, кг	159	71,7	1,1	14,0	70,0	45,0	112,0

Таблица 3. Характеристика основного заболевания при включении в исследование

Частота рецидивов ГЭРБ в неделю	Степень тяжести течения	Число пациентов	
		абс.	%
1 раз	I	2	1,3
2 раза	II	65	40,6
3–4 раза	III	66	41,3
Более 4 раз	IV	24	15,0
Нет данных	–	3	1,9

Таблица 4. Провоцирующие ГЭРБ факторы

Факторы	Число пациентов	
	абс.	%
Хотя бы один провоцирующий фактор	160	100,0
Газированные, кофеиносодержащие напитки	130	81,3
Алкоголь	69	43,1
Наклон туловища	64	40,0
Курение	59	36,9
Горизонтальное положение	32	20,0
Беременность	5	3,1
Прием препаратов, снижающих тонус нижнего пищеводного сфинктера	2	1,3
Другие	75	46,9

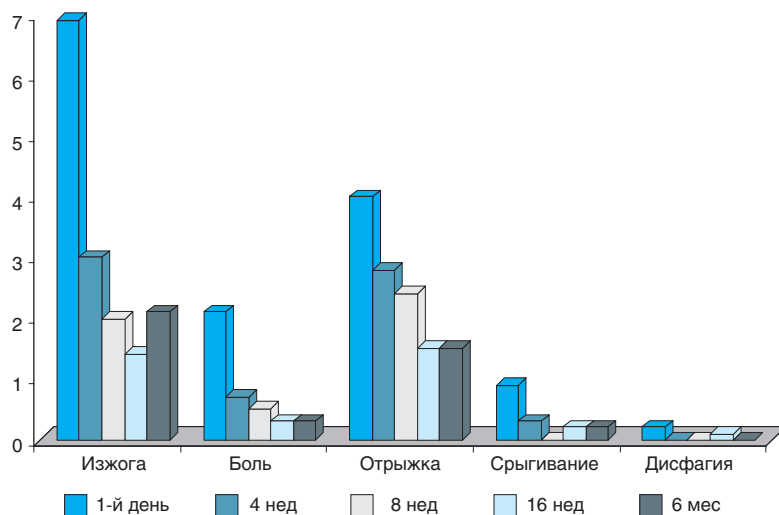


Рис. 1. Динамика проявлений симптомов ГЭРБ при лечении препаратом «Маалокс», баллы

К моменту окончания поддерживающей терапии достигнутый эффект относительно изжоги, боли, отрыжки ($p < 0,001$), срыгивания ($p = 0,008$) и внепищеводных проявлений ($p = 0,016$) сохранялся. Более того, к концу исследования, через

2 мес после отмены терапии, в динамике симптомов наблюдалась такая же картина.

В ходе лечения маалоксом наблюдалась положительная динамика проявлений диспепсических явлений (табл. 6, рис. 2). Так, в на-

чале исследования 41,9% пациентов ощущали тяжесть в эпигастрии. К 8-й неделе лечения такая жалоба была только у 8,1% больных, к концу периода поддерживающей терапии – у 5,3%, к концу наблюдения – у 4,6%.

До начала лечения маалоксом чувство быстрого насыщения испытывали 24,4% пациентов, через 8 нед лечения – 6,3%, через 16 нед – 5,9%, через 6 мес – 2,0%.

Оценку эффективности лечения проводили через 8 и 16 нед лечения препаратом «Маалокс», а также через 6 мес к концу периода наблюдения отдаленных результатов лечения (табл. 7, 8, рис. 3).

Уже через 8 нед лечения количество пациентов с положительной динамикой составило 94,4%: у 66,9% жалобы исчезли, а у 27,5% значительно улучшилось состояние – расчетный показатель симптомов равнялся 4 баллам и менее (табл. 7). К концу периода поддерживающей терапии маалоксом жалоб не предъявляли 61,2% пациентов. Значительное улучшение наступило у 35,5% больных.

Последующие 2 мес наблюдения показали, что ремиссия ГЭРБ сохранилась у 84,2% пациентов: 95% ДИ, с 78,4 до 90,0% (табл. 8).

Оценка состояния пациентов по визуальной аналоговой шкале

При каждом визите исследования пациент оценивал свое состояние по шкале ВАШ в диапазоне от 0 (плохое самочувствие) до 100 (отличное самочувствие). Описательная статистика динамики самочувствия пациентов по ВАШ представлена в табл. 9.

В ходе лечения препаратом «Маалокс» самочувствие пациентов статистически достоверно улучшилось с $47,8 \pm 20,7$ мм (медиана – 45) при исходном визите до $79,4 \pm 15,2$ мм (медиана – 80) к концу периода наблюдения через 6 мес ($p < 0,001$).

Таблица 5. Динамика проявлений симптомов ГЭРБ через 8 нед* курса терапии препаратом «Маалокс»

Симптом	Количество больных	Средняя арифметическая	Средняя ошибка средней арифметической	Стандартное отклонение	Медиана	Минимум	Максимум	p**
<i>Изжога</i>								
День 1	160	6,9	0,1	1,2	7,0	4,0	10,0	
8 нед	154	2,1	0,2	2,4	0,0	0,0	9,0	
Изменение	154	-4,9	0,2	2,5	-5,0	-10,0	1,0	<0,001
<i>Боль</i>								
День 1	113	2,1	0,3	3,0	0,0	0,0	9,0	
8 нед	109	0,6	0,1	1,5	0,0	0,0	6,0	
Изменение	107	-1,5	0,3	2,9	0,0	-8,0	6,0	<0,001
<i>Отрыжка</i>								
День 1	123	4,0	0,2	2,5	4,0	0,0	8,0	
8 нед	118	2,3	0,2	2,2	4,0	0,0	6,0	
Изменение	115	-1,6	0,3	2,8	-1,0	-7,0	5,0	<0,001
<i>Дисфагия</i>								
День 1	109	0,2	0,1	0,8	0,0	0,0	4,0	
8 нед	106	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	
Изменение	104	-0,2	0,1	0,8	0,0	-4,0	0,0	0,125
<i>Срыгивание</i>								
День 1	109	0,9	0,2	1,9	0,0	0,0	7,0	
8 нед	106	0,1	0,0	0,4	0,0	0,0	4,0	
Изменение	104	-0,7	0,2	1,6	0,0	-5,0	0,0	<0,001
<i>Внепищеводные проявления</i>								
День 1	108	0,4	0,1	1,4	0,0	0,0	7,0	
8 нед	106	0,1	0,1	0,5	0,0	0,0	4,0	
Изменение	104	-0,4	0,1	1,4	0,0	-7,0	4,0	0,014

* С замещением пропущенных данных на визите 4 (8 нед) данными, полученными на визите 3 (4 нед).

** p – уровень статистической значимости по знаковому критерию Вилкоксона.

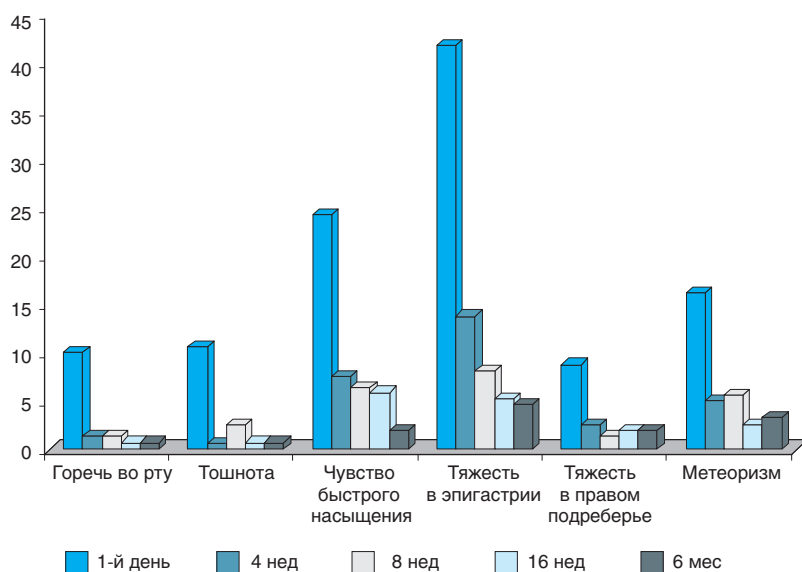


Рис. 2. Динамика диспепсических явлений при лечении препаратом «Маалокс», %

Оценка качества жизни

КЖ оценивали с использованием шкалы SF-36. Сумму баллов рассчитывали согласно методике шкалы SF-36 для тех пациентов, у которых присутствовали ответы на все вопросы, входившие в расчет суммы баллов. Динамика каждого показателя представлена на рис. 4.

В ходе лечения препаратом «Маалокс» уже через 4 нед достоверно улучшались все аспекты КЖ (p<0,001) и сохранялась динамика улучшения прямо пропорционально номеру визита.

Нежелательные явления

В ходе исследования у 13 (8,1%) пациентов наблюдались

Таблица 6. Динамика диспепсических явлений в ходе исследования

Диспепсические явления	День 1, n=160		4 нед, n=160		8 нед, n=160		16 нед, n=152		6 мес, n=152	
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
<i>Горечь во рту (p*$<$0,001)</i>										
Есть	16	10,0	2	1,3	2	1,3	1	0,7	1	0,7
Нет	144	90,0	157	98,1	156	97,5	151	99,3	149	98,0
Нет данных	0	0	1	0,6	2	1,3	0	0	2	1,3
<i>Тошнота (p*$<$0,001)</i>										
После еды	13	8,1	0	0	0	0	0	0	0	0
Независимо от еды	4	2,5	1	0,6	4	2,5	1	0,7	1	0,7
Нет	143	89,4	157	98,1	153	95,6	151	99,3	150	98,7
Нет данных	0	0	2	1,3	3	1,9	0	0	1	0,7
<i>Рвота</i>										
Нет	158	98,8	159	99,4	158	98,8	152	100,0	150	98,7
Нет данных	2	1,3	1	0,6	2	1,3	0	0	2	1,3
<i>Чувство быстрого насыщения (p*$<$0,001)</i>										
Есть	39	24,4	12	7,5	10	6,3	9	5,9	3	2,0
Нет	121	75,6	147	91,9	147	91,9	141	92,8	148	97,4
Нет данных	0	0	1	0,6	3	1,9	2	1,3	1	0,7
<i>Тяжесть в эпигастрии (p*$<$0,001)</i>										
Есть	67	41,9	22	13,8	13	8,1	8	5,3	7	4,6
Нет	93	58,1	137	85,6	145	90,6	143	94,1	144	94,7
Нет данных	0	0	1	0,6	2	1,3	1	0,7	1	0,7
<i>Тяжесть в правом подреберье (p*$<$0,001)</i>										
Есть	14	8,8	4	2,5	2	1,3	3	2,0	3	2,0
Нет	146	91,3	153	95,6	156	97,5	148	97,4	147	96,7
Нет данных	0	0	3	1,9	2	1,3	1	0,7	2	1,3
<i>Метеоризм (p*$<$0,001)</i>										
Есть	26	16,3	8	5,0	9	5,6	4	2,6	5	3,3
Нет	134	83,8	150	93,8	148	92,5	146	96,1	146	96,1
Нет данных	0	0	2	1,3	3	1,9	2	1,3	1	0,7
<i>Частота стула (p*$=$0,022)</i>										
1 раз/сутки	137	85,6	139	86,9	137	85,6	134	88,2	144	94,7
2 и более	12	7,5	6	3,8	7	4,4	9	5,9	2	1,3
Запоры	11	6,9	14	8,8	14	8,8	8	5,3	5	3,3
Нет данных	0	0	1	0,6	2	1,3	1	0,7	1	0,7
<i>Консистенция кала (p*$=$0,626)</i>										
Оформленный	149	93,1	140	87,5	141	88,1	133	87,5	146	96,1
Кашицеобразный	7	4,4	11	6,9	8	5,0	11	7,2	1	0,7
Твердый	4	2,5	8	5,0	9	5,6	7	4,6	4	2,6
Нет данных	0	0	1	0,6	2	1,3	1	0,7	1	0,7

*Достоверность линейного тренда в улучшении исчезновения или ослабления проявлений симптомов к 16-й неделе лечения, тест Кохрана-Мантеля-Хенцеля.

нежелательные явления: тошнота (5), диарея (1) и запор (5). Только у 1 пациента прием маалокса был временно прекращен в связи

с развитием диареи средней тяжести.

Серьезных нежелательных явлений в ходе лечения препара-

том «Маалокс» не зарегистрировано. Клинически значимых изменений параметров жизненно важных показателей (пульс, ар-

Таблица 7. Оценка эффективности лечения ГЭРБ на визитах 3, 4 и 5

Результат	Через 4 нед (визит 3, n=160)		Через 8 нед (визит 4, n=160)		Через 16 нед (визит 5, n=152)	
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
Эффективность						
Жалобы исчезли	44	27,5	85	53,1	93	61,2
Значительное улучшение	107	66,9	65	40,6	54	35,5
Без изменений	6	3,8	1	0,6	5	3,3
Нет данных	3	1,9	9	5,6	0	0
Переносимость						
Очень хорошая	52	32,5	–	–	68	44,7
Хорошая	96	60,0	–	–	78	51,3
Удовлетворительная	9	5,6	–	–	3	2,0
Неудовлетворительная	1	0,6	2	1,3	0	0
Нет данных	2	1,3	158	98,7	3	2,0

териальное давление) не наблюдали.

Обсуждение результатов исследования

Оценке эффективности антацидов в терапии ГЭРБ посвящено мало рандомизированных плацебоконтролируемых исследований. Испытания, проведенные у больных рефлюкс-эзофагитом, не показали достоверных различий эффективности антацидов по сравнению с таковой плацебо относительно купирования изжоги, дисфагии, регургитации, заживления эрозивного эзофагита [10, 20].

Исследования эффективности альгинатов в комбинации с антацидами в низких дозах показали статистически достоверное превосходство над плацебо в облегчении и предотвращении таких симптомов ГЭРБ, как изжога, боль. При этом преимущество комбинированного лечения (альгинат/антацид) над монотерапией антацидами не обнаружено [11, 13, 17].

Использование антацидов в режиме «по требованию» (до 2 раз в день) для купирования изжоги достоверно превосходило плацебо [16].

Основным недостатком исследований был малый объем выборки. Это ограничение устранено в недавно проведенном рандомизи-

Таблица 8. Заключительная оценка эффективности лечения ГЭРБ препаратом «Маалокс» через 6 мес

Заключительная оценка эффективности через 2 мес после завершения лечения (визит 6)	Число пациентов	
	абс. (n = 152)	%
Рецидив	24	15,8
Ремиссия	128	84,2
95% доверительный интервал для ремиссии	[78,4–90,0%]	

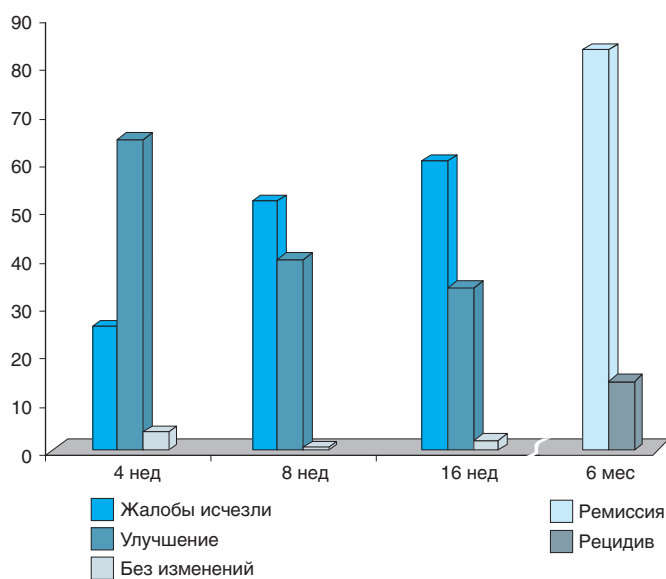


Рис. 3. Терапевтический эффект лечения ГЭРБ препаратом «Маалокс», %

рованном плацебоконтролируемом испытании (fact study) 1640 пациентов с ГЭРБ, в котором сравнивали эффективность комбинированной терапии (фамотидин/антацид), монотерапии фамотидином или антацидом с плацебо [14]. Оценивали скорость возникнове-

ния и продолжительность лечебного эффекта по отношению к симптомам ГЭРБ. Показано, что антациды превосходят плацебо по скорости наступления и продолжительности эффекта.

Эти данные позволили международной группе экспертов реко-

Таблица 9. Динамика состояния пациентов по визуально-аналоговой шкале

Оценка в баллах по ВАШ	Количество	Средняя	Ошибка средней	Стандартное отклонение	Медиана	Минимум	Максимум	p*
<i>Повизитная динамика</i>								
День 1	149	47,8	1,7	20,7	45,0	5,0	100,0	
4 нед	147	62,4	1,4	17,3	63,0	5,0	100,0	
8 нед	147	69,2	1,3	15,4	72,0	16,0	100,0	
16 нед	144	74,1	1,3	16,0	76,0	21,0	100,0	
6 мес	143	79,4	1,3	15,2	80,0	19,0	100,0	
<i>Изменение относительно исходного визита (день 1)</i>								
4 нед	146	14,4	1,6	18,9	12,5	-45,0	64,0	<0,001
8 нед	145	21,6	1,7	21,1	18,0	-48,0	81,0	<0,001
16 нед	142	26,4	1,9	22,6	23,0	-32,0	82,0	<0,001
6 мес	141	31,3	2,0	23,5	32,0	-36,0	94,0	<0,001

* p – уровень статистической значимости по знаковому критерию Вилкоксона.

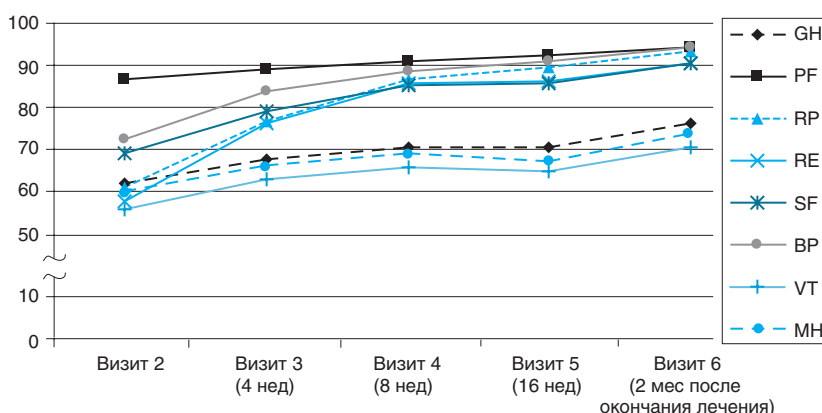


Рис. 4. Динамика показателей качества жизни (SF-36) во время лечения маалоксом и в период наблюдения, баллы: GH – общее состояние здоровья, PF – физическое функционирование, RP – влияние физического состояния на ролевое функционирование, RE – влияние эмоционального состояния на ролевое функционирование, SF – социальное функционирование, BP – интенсивность боли, VT – жизнеспособность, MH – самооценка психического здоровья (настроения)

мендовать использование антацидов «по требованию» в качестве терапии первой линии в лечении изжоги [18]. Американская гастроэнтерологическая ассоциация в отношении классических эпизодических симптомов ГЭРБ, не превышающих 4 нед, также выдвигает на первый план лечение антацидами, H₂-блокаторами или их комбинацией. При эффективности такой терапии рекомендуется переход на поддерживающую терапию [14].

Результаты настоящего исследования показали, что курсовое лечение НЭРБ с ее проявлением за

последние 12 мес в виде как минимум двух эпизодов изжоги (≥ 2 балла по шкале Лайкерта) длительностью не менее 3 дней является высокоэффективным: исчезновение симптомов (значительное улучшение) к 8-й неделе наблюдалось у 96,7% больных.

Превосходный (хороший) эффект антацидов в упомянутом исследовании (fact study) составил 72%. Более высокая эффективность, полученная в настоящем исследовании, может быть связана с более жесткими критериями включения/исключения, согласно которым не принимались в исследование

пациенты, получавшие до этого лечение H₂-блокаторами и (или) ИПП, больные эрозивным эзофагитом.

В доступной литературе мы не встретили данных, посвященных оценке эффективности поддерживающей терапии антацидами. Проведенный в настоящем исследовании курс 8-недельной поддерживающей терапии половинными дозами маалокса также показал его высокую эффективность: исчезновение симптомов (значительное улучшение) наблюдали в 96,7% случаев. Благодаря этому обстоятельству становится обоснованным проведение поддерживающей терапии маалоксом тем пациентам, которые «ответили» на курсовое лечение.

Дополнительным подтверждением эффективности лечения является достоверное улучшение общего состояния больных по данным ВАШ и улучшение КЖ по данным опросника SF-36.

Кроме того, высокая частота ремиссии (84,2%) болезни в течение 2 мес после окончания приема препарата, редукция диспепсических симптомов, низкая частота нежелательных явлений и выбывания пациентов из исследования свидетельствуют о высокой клинической эффективности, хорошей безопасности и переносимости препарата «Маалокс».

Список литературы

1. Лазебник Л.Б., Васильев Ю.В., Маннанников И.В. Изжога как один из основных критериев ГЭРБ (результаты одного эпидемиологического исследования) // Экспер. клин. гастроэнтерол. – 2004. – № 1. – С. 164–165.
2. Маев И.В., Трухманов А.С. Неэрозивная рефлюксная болезнь // РМЖ. – 2005. – № 7. – С. 15–19.
3. Масловский Л.В., Теплухина О.Ю., Минушкин О.Н. Изучение течения эрозивных и неэрозивных форм гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2006. – Т. 16, № 5, прил. 28. – С. 9.
4. Минушкин О.Н. Антацидные средства в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Фарматека. – 2007. – 6. – С.
5. Минушкин О.Н., Масловский Л.В. Эпидемиологические, патогенетические, диагностические и некоторые терапевтические аспекты гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // РМЖ. – 2006. – Т. 14, № 16 (268). – С. 1230–1236.
6. Профилактика и лечение хронических заболеваний верхних отделов желудочно-кишечного тракта // Под ред. В.Т. Ивашкина. – М., 2002. – С. 128.
7. Ставрики Е.С., Морозов С.В., Исаков В.А. Распространенность изжоги в России // Материалы 6-го съезда научного общества гастроэнтерологов России. – М., 2006. – 290 с.
8. Collings K.L., Rodriguez-Stanley S., Proskin H.M. et al. // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2002. – Т. 16. – P. 2029–2035.
9. Fass R. Epidemiology and pathophysiology of symptomatic gastroesophageal reflux disease // Am. J. Gastroenterol. – 2003. – Vol. 98, N 3, suppl. – P. S2–S7.
10. Graham D.Y., Patterson D.J. Double-blind comparison of liquid antacid and placebo in the treatment of symptomatic reflux oesophagitis // Dig. Dis. Sci. – 1983. – Vol. 28. – P. 559–563.
11. Lanza F.L., Smith V., Page-Castell J.A., Castell D.O. Effectiveness of foaming antacid in relieving induced heartburn // South. Med. J. – 1986. – Vol. 79. – P. 327–330.
12. Locke G.R., Talley N.J., Weaver A.L. et al. A new questionnaire for gastroesophageal reflux disease // Mayo Clin. Proc. – 1994. – Vol. 69. – P. 539–547.
13. McHardy G. A multicentric, randomized clinical trial of Gaviscon in reflux esophagitis // South Med. J. – 1978. – Vol. 71, suppl. 1. – P. 16–21.
14. Peterson W.L., Berardi R.R., El-Serag H. et al. Improving the Management of GERD: Evidence-Based Therapeutic Strategies: Continuing Medical Education, Consensus Opinion in Gastroenterology. – Bethesda, Maryland: AGA Press, 2002.
15. Robinson M., Rodriguez-Stanley S., Miner P.B. et al. // Aliment. Pharmacol. Ther. 2002. – Vol. 16. – P. 435–443.
16. Simon T.J., Berlin R.G., Gardner A.H. et al. Self-directed treatment of intermittent heartburn: a randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled evaluation of antacid and low doses of an H(2)-receptor antagonist (famotidine) // Am. J. Ther. – 1995. – Vol. 2. – P. 304–313.
17. Stanciu C., Bennett J.R. Alginate-antacid in the reduction of gastrooesophageal reflux // Lancet. – 1974. – N 1. – P. 109–111.
18. Tytgat G.N., Heading R.C., Muller-Lissner S. et al. Contemporary understanding and management of reflux and constipation in the general population and pregnancy: a consensus meeting // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2003. – Vol. 18. – P. 291–301.
19. Vakil N., van Zanden S.V., Kahrilas P. et al. The Montreal Definition and Classification of Gastroesophageal Reflux Disease: A Global Evidence-Based Consensus // Am. J. Gastroenterol. – 2006. – Vol. 101. – P. 1900–1920.
20. Weberg R., Berstad A. Symptomatic effect of a low-dose antacid regimen in reflux oesophagitis // Scand. J. Gastroenterol. – 1989. – Vol. 24. – P. 401–406.

УДК 616.36-008.811.6

Современные подходы к диагностике и лечению холестаза

Е.Н. Широкова

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

Цель обзора. Представить современные данные об этиологии, диагностике и лечении синдрома холестаза.

Последние данные литературы. Синдром холестаза часто встречается в практике врача-гастроэнтеролога. Внепеченочный холестаз, обусловленный нарушением оттока желчи вследствие механической обструкции, требует своевременной диагностики и выполнения хирургического или эндоскопического пособия.

Внутрипеченочный холестаз может быть одним из синдромов хронических заболеваний печени (гепатиты, циррозы, метаболические расстройства, опухолевые процессы, первичный билиарный цирроз) или самостоятельным процессом (лекарственный или доброкачественный рецидивирующий семейный холестаз, или холестаз беременных). В патогенезе интралобулярного холестаза важную роль играет нарушение функций базолатеральной и каналикулярной мембран. Основой этого явления могут быть нарушения гепатобилиарного транспорта: мутации генов белков-транспортеров, приобретенные дисфункции транспортных систем, обуславливающие нарушение каналикулярной или холангиоцеллюлярной секреции.

Наиболее типичный симптом холестаза – кожный зуд – может встречаться при холестазе любой этиологии. Важная роль в диагностике и дифференциальной диагностике холестаза наряду с клинико-лабораторными данными принадлежит инструментальным методам обследования (УЗИ, компьютерной томографии, магнитно-резонансной холангиографии, позитронно-эмиссионной томографии).

Урсодеоксихолевая кислота (УДХК) широко используется для лечения холестаза. Она защищает холангиоциты от токсического воздействия гидрофобных желчных кислот, стимулирует билиарную секрецию, подавляет апоптоз гепатоцитов, запускаемый гидрофобными желчными кислотами. В качестве противозудных средств применяются различные лекарственные препараты, поскольку патогенез кожного зуда при холестазе до конца не расшифрован.

Заключение. Гастроэнтерологу часто приходится решать вопросы диагностики и дифференциальной диагностики холестаза. Своевременная и точная диагностика его причины позволяет выбрать оптимальную лечебную тактику. Применение УДХК высокоэффективно в терапии холестаза. В настоящее время УДХК – препарат выбора для лечения первичного билиарного цирроза.

Ключевые слова: холестаз, диагностика, лечение, первичный билиарный цирроз, урсодеоксихолевая кислота, урсосан.

Modern approaches to diagnostics and treatment of cholestasis

Ye.N. Shirokova

The aim of review. To present up-to-date data on etiology, diagnostics and treatment of cholestatic syndrome.

Recent literature data. The syndrome of cholestasis is a frequent finding in practice of gastroenterologists. The extrahepatic cholestasis caused by disorders of bile outflow due to mechanical obstruction, requires well-timed diagnostics, followed by surgical or endoscopic treatment.

Intrahepatic cholestasis can be one of syndromes in chronic liver diseases (hepatites, cirrhoses, metabolic disorders, neoplastic processes, primary biliary cirrhosis) or isolated process (drug-induced or benign relapsing familial cholestasis, or pregnancy-related cholestasis). In pathogenesis of intralobular cholestasis the important role is played by disorder of basolateral and canalicular membrane functions. This phenom-

enon can be based on disturbances of hepatobiliary transport: mutations of transport protein genes, acquired dysfunctions of transport systems causing disorders of canalicular or cholangiocyte secretion.

The most typical symptom of cholestasis – pruritus – can be present at cholestasis of any etiology. Important role in diagnostics and differential diagnosis of cholestasis belongs to instrumental methods of investigation (US, computer tomography, magnetic-resonance cholangiography, positron-emission tomography) along with clinical and laboratory data.

The ursodeoxycholic acid (UDCA) is widely used for treatment of cholestasis. It protects cholangiocytes from toxic influence of hydrophobic bile acids, stimulates biliary secretion, and suppresses apoptosis of hepatocytes, initiated by hydrophobic bile acids. Various drugs are applied as antipruritic agents, because pathogenesis of pruritus at cholestasis is not completely deciphered.

Conclusion. Gastroenterologist should frequently manage challenges of diagnostics and differential diagnosis of cholestasis. Well-timed and exact diagnostics of its cause allows choosing optimal medical approach. UDCA application is highly effective in therapy of cholestasis. Nowadays UDCA is the drug of choice for primary biliary cirrhosis treatment.

Key words: cholestasis, diagnostics, treatment, primary biliary cirrhosis, ursodeoxycholic acid, ursosan.

Холестазом называют нарушение синтеза, секреции и оттока желчи. По этиологическому принципу его подразделяют на *внутрипеченочный* и *внепеченочный*.

Внепеченочный холестаз связан с нарушением оттока желчи, вызванным механическим фактором (холедохолитиаз, стриктура в дистальной части общего желчного протока, опухоли, киста поджелудочной железы или холедоха, дивертикулы двенадцатиперстной кишки и др.).

Внутрипеченочный холестаз характеризуется уменьшением тока желчи и ее поступления в двенадцатиперстную кишку при отсутствии механического повреждения и обструкции внепеченочного билиарного тракта. Он может быть связан с нарушением механизмов образования и транспорта желчи на уровне гепатоцитов в результате гепатоцеллюлярной патологии или является следствием повреждения внутрипеченочных протоков, или их сочетанием. Соответственно этому выделяют *интралобулярный холестаз*, обусловленный поражением гепатоцитов (*гепатоцеллюлярный*) и *канальцев (каналикулярный)*, а также *экстралобулярный*, связанный с поражением внутрипеченочных желчных протоков.

Гепатоцеллюлярный и каналикулярный холестаз может быть обусловлен вирусными, алкогольными, лекарственными, токсиче-

скими поражениями печени, застойной сердечной недостаточностью, метаболическими нарушениями (доброкачественный возвратный внутрипеченочный холестаз, холестаз беременных, муковисцидоз, α_1 -антитрипсиновая недостаточность).

Экстралобулярный холестаз имеет место при первичном билиарном циррозе печени, первичном и вторичном склерозирующем холангите, билиарной атрезии, болезни Кароли. Он развивается в результате повреждения эпителия желчных протоков и нарушения их проходимости, в ряде случаев с нарушением метаболизма желчных кислот, а также с изменением их состава, в первую очередь с увеличением концентрации токсичных литохоловой и дезоксихоловой кислот.

В патогенезе интралобулярного холестаза важное значение имеет нарушение функций базолатеральной и каналикулярной мембран. Это явление может обуславливаться нарушением гепатобилиарного транспорта: мутацией генов белков-транспортёров и приобретенной дисфункцией транспортных систем, обуславливающих нарушение каналикулярной или холангиоцеллюлярной секреции.

Гепатоцеллюлярная аккумуляция токсических холефильных соединений вызывает множественные нарушения экспрессии гепатоцеллюлярных переносчиков. Кроме того, недостаток специфических

компонентов желчи, вызываемый дисфункцией белков-переносчиков, раскрывает токсический потенциал других ее компонентов.

В клинической практике холестаз диагностируют при повышении уровня желчных кислот, холестерина и активности специфических ферментов и в сыворотке крови. К маркерам холестаза относят *щелочную фосфатазу (ЩФ)*, *лейцинаминопептидазу (ЛАП)*, *γ -глутамилтранспептидазу (ГГТП)*, *5'-нуклеотидазу*.

Основной клинический признак холестаза – *кожный зуд*. Холестаз может протекать как с желтухой, так и без таковой.

Диагностика

Неоценимую помощь в дифференциальной диагностике внутри- и внепеченочного холестаза может оказать тщательный сбор анамнеза. Следует выяснить, принимал ли пациент лекарства, гормональные препараты, алкоголь, чай, содержащие алколоиды. Важно уточнить, изменялась ли окраска кала и мочи, имелись ли кожный зуд, лихорадка и боли в суставах.

Кожный зуд долгое время может быть единственным признаком болезни, часто нераспознанным. Как правило, он усиливается ночью, более выражен зимой. В ряде случаев зуд может быть чрезвычайно мучительным и приводить к суицидальным попыткам.

Считается, что кожный зуд при холестазах вызван веществами, в норме экскретируемыми в желчь. До сих пор их не удалось идентифицировать. По данным экспериментальных и клинических исследований, уровень желчных кислот в сыворотке и коже пациентов повышен как у больных с зудом, так и без него.

Результаты недавних работ показали, что ключевым звеном патогенеза кожного зуда при холестазах является повышенный опиоидный тонус *центральной нервной системы* (ЦНС). Возможно, что эндогенные липофильные желчные кислоты способствуют освобождению неизвестной пруритогенной субстанции, стимулирующей опиоидные рецепторы ЦНС. В ряде случаев зуд купируется антагонистами опиоидов (наллоксоном, налмефеном).

Выраженная слабость, существенно снижающая качество жизни пациентов, беспокоит большинство больных (65–68%) *первичным билиарным циррозом* (ПБЦ), *первичным склерозирующим холангитом* (ПСХ) и лекарственным холестазами. Не обнаружено корреляционной связи между слабостью, выраженностью холестаза, гистологической картиной печени и возрастом пациентов. Обсуждаются следующие варианты патогенеза данного симптома:

- изменение гипоталамо-гипофизарно-адреналовой оси;
- нарушение серотонинергической нейротрансмиссии;
- увеличение уровня интерлейкина 1 и уменьшение продукции оксида азота гипоталамусом.

При осмотре пациента с холестазами, как правило, обращают внимание *ксантелазмы* и *ксантомы*. Они образуются, если уровень холестерина в сыворотке крови превышает 400 мг/дл по меньшей мере в течение 3 мес и могут подвергаться обратному развитию при снижении уровня холестерина на стадии цирроза печени.

После трансплантации печени ксантелазмы и ксантомы обычно исчезают в течение одного или

двух лет. Ксантелазмы представляют собой образования красновато-коричневого или желтого оттенка, располагаются на веках и у внутреннего угла глаза. Ксантомы обычно находятся симметрично на ягодицах, локтях, коленях, пальцах рук и ног, стопах.

Лабораторная диагностика

Лабораторные данные позволяют достаточно просто и точно диагностировать холестаз (табл. 1). Главная задача – различить обструктивный (хирургический) и необструктивный (консервативный, терапевтический) холестаз.

Основной биохимический признак холестаза – повышенный уровень желчных кислот в сыворотке крови. Определение уровня желчных кислот целесообразно как для ранней диагностики холестаза, так и для наблюдения за его течением.

ЩФ – главный ферментативный маркер холестаза. Нормальная ее активность не обязательно исключает холестаз. Для подтверждения холестатической природы повышения активности ЩФ необходимо исследовать активность ЛАП и ГТПП. Чувствительность ГТПП при холестазах в 9 раз выше чувстви-

тельности ЛАП и в 6 раз выше ЩФ. Однако специфичность ЛАП выше специфичности ГТПП и ЩФ.

В ряде случаев при холестазах определяется повышенная активность ЩФ и ЛАП при нормальной активности ГТПП. Эти ферменты располагаются на каналикулярной мембране гепатоцита. В норме (тем более – при холестазах) они высвобождаются благодаря detergentному действию желчных кислот (в количественной зависимости от их концентрации) и таким образом попадают в желчь и кровь.

Повышается уровень холестерина с преимущественным увеличением свободного холестерина, увеличивается уровень фосфолипидов и липопротеина X.

Желтуха не всегда сопутствует холестазах. При обструкции внепеченочных желчных путей развивается механическая желтуха. Она может быть следствием рефлюкса билирубина из канальцев в кровь или транспорта билирубина через синусоидальную мембрану. Иногда желтуха возникает как результат метаболической дисфункции гепатоцитов.

При обструкции билиарного тракта у пациентов с холедохолитиазом повышается активность *глутаматдегидрогеназы* (ГДГ), в то

Таблица 1. Данные лабораторных исследований при холестазах (по E. Kuntz, H.-D. Kuntz, 2006, с изменениями)

Желчные кислоты в сыворотке крови	↑
ЩФ	↑
ЛАП	↑
ГТПП	↑
5'-Нуклеотидаза	↑
Холестерин	↑
Фосфолипиды	↑
Липопротеин	↑
Билирубин	N – ↑
ГДГ	N – ↑
Медь, церулоплазмин	↑
IgA, IgM	↑
Антитромбин III, гаптоглобин	↑
Различные антитела	↑

время как при почечной колике активность данного энзима не изменена.

При холестазах увеличивается содержание меди в сыворотке крови. При длительном холестазах медь откладывается в органах. Тогда может определяться кольцо Кайзера-Флейшера в роговице (как при болезни Вильсона-Коновалова). Накапливающаяся медь не обладает токсическими свойствами.

При дифференциально-диагностическом поиске, в частности при отсутствии расширения желчных протоков, необходимо исследовать уровни иммуноглобулинов, α -фетопротеина и антител, в частности антимитохондриальных. Следует иметь в виду, что обнаружение антител при холестазах может быть ложноположительным феноменом, так как они не экскретируются с желчью, как обычно.

По лабораторным параметрам невозможно отличить внутри- и внепеченочный холестаза.

Инструментальная диагностика

Ультразвуковое исследование (УЗИ) относится к широко распространенным и рутинным методам обследования. В 90–95% случаев УЗИ надежно позволяет идентифицировать обструктивный холестаза и механическую желтуху. У 71–88% больных можно уточнить причину обструкции. Обычно различают проксимальные и дистальные поражения желчных протоков (табл. 2).

Компьютерная томография (КТ) обладает 74–96% чувствительностью и 90–94% специфичностью в диагностике холестаза. В сложных случаях выполняется магнитно-резонансная холангиография (МРХГ). Если данные МРХГ не позволяют идентифицировать причину холестаза, необходимо провести эндоскопическую ретроградную холангиографию (ЭРХГ), а если это технически невозможно, то позитронно-эмиссионную томографию – ПЭТ. (табл. 3).

Если результаты предшествующего диагностического поиска не-

Таблица 2. Ультразвуковые критерии дифференциальной диагностики холестаза (по E. Kuntz, H.-D. Kuntz, 2006)

Локализация	Расширены		
	желчный пузырь	холедох	внутрипеченочные желчные протоки
Внепеченочный холестаза:			
проксимальный	Нет	Нет	+
дистальный	+	+	+
Внутрипеченочный холестаза	Нет	Нет	Нет

Таблица 3. Эффективность инструментальных методов исследования в диагностике холестаза: чувствительность – выявление холестаза, специфичность – способность различить внутри- и внепеченочный холестаза (по E. Kuntz, H.-D. Kuntz, 2006), %

Критерий	Клинические и лабораторные данные	УЗИ	КТ	МРХГ/ЭРХГ, ПЭТ
Чувствительность	95–100	55–95	74–76	40–100
Специфичность	30–40	71–96	90–94	90–100

однозначны, то выполняется биопсия печени (рис. 1). Однако даже гистологическое исследование не всегда позволяет надежно отличить внутри- и внепеченочный холестаза.

Для внутрипеченочного холестаза более характерна эозинофильная инфильтрация портальных трактов, для внепеченочного – расширение желчных протоков, желчные цилиндры, желчные инфаркты, некрозы и жировая инфильтрация гепатоцитов, увеличение содержания меди.

При лапароскопии поверхность печени при холестазах может иметь однородную серо-зеленую окраску либо быть пятнистой (пятна зеленоватого или коричневого цвета). При длительном холестазах лапароскопическая картина позволяет четко отличить обструктивный и необструктивный холестаза. При обструктивном холестазах поверхность печени неоднородная, образуются гранулемы, периваскулярная пролиферация соединительной ткани и фиброз капсулы, в то время как при необструктивном холестазах поверхность печени остается гладкой и блестящей.

Диагностический алгоритм при холестазах приведен на рис. 2.

Осложнения холестаза

Вследствие дефицита желчи нарушаются пищеварение и абсорбция пищевых жиров. Пациентов беспокоят метеоризм, сниженный аппетит, непереносимость жирной пищи, тошнота и рвота. Билиарная стеаторея напрямую зависит от выраженности холестаза, характеризуется большим объемом каловых масс (>200 г) и увеличением экскреции жира (>7 г/сут). Стеаторея сопровождается диареей, потерей жидкости, электролитов и жирорастворимых витаминов.

На фоне стеатореи и диареи развиваются мальабсорбция и похудание. При длительном холеста-

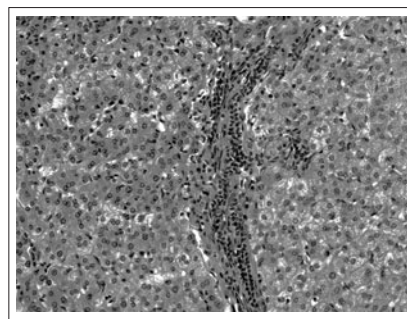


Рис. 1. Внутридольковый холестаза: пролиферация холангиол в печеночной дольке у больной с перекрестным синдромом (первичный билиарный цирроз/аутоиммунный гепатит). Окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$

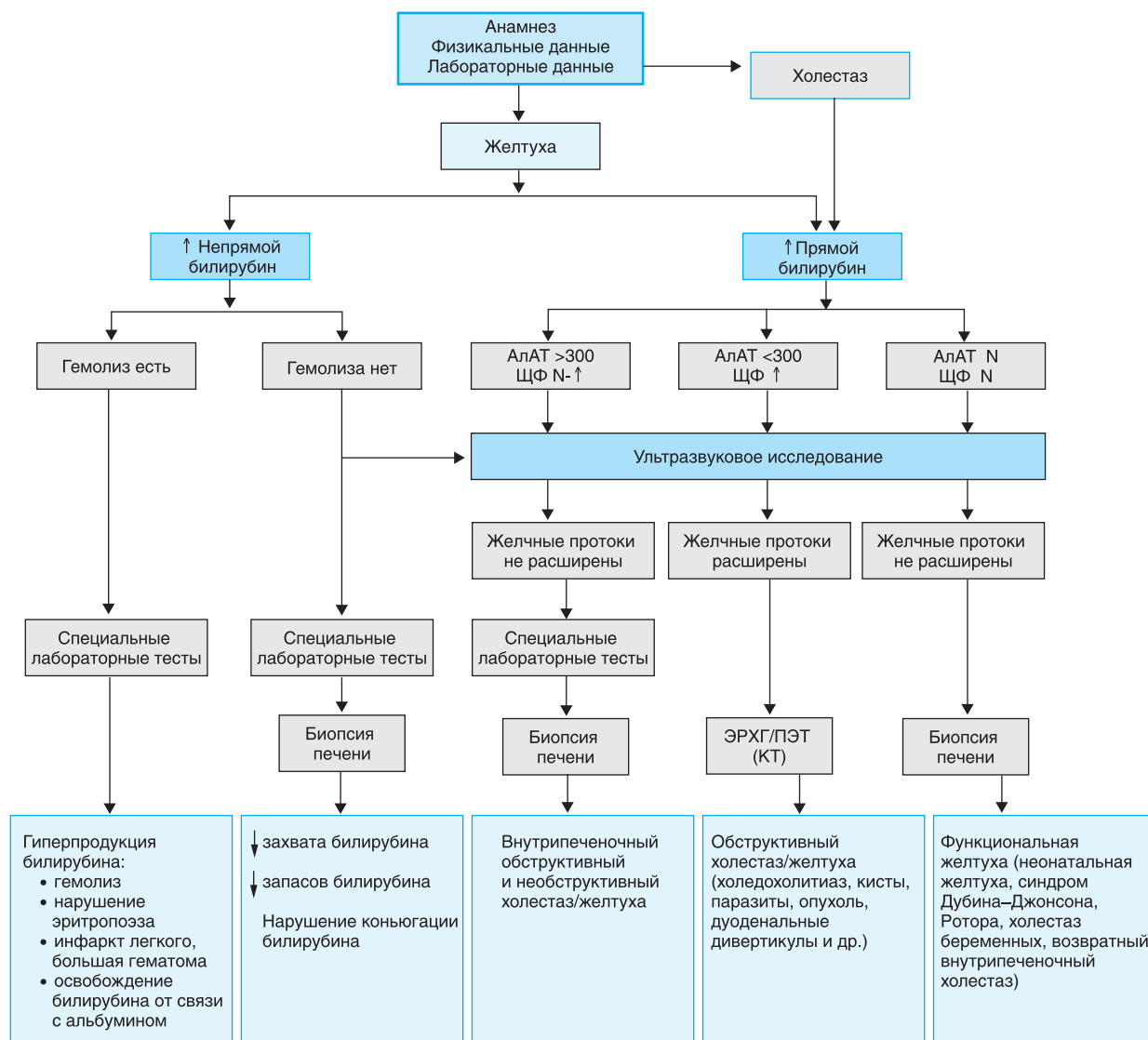


Рис. 2. Диагностический алгоритм при холестазах

зе появляются симптомы дефицита жирорастворимых витаминов А, D, Е и К. У половины пациентов обнаруживаются признаки остеопороза или остеомалации.

При холестазах нарушена элиминация эндотоксинов, вследствие чего страдает функция почек.

Лечение

При механическом препятствии оттоку желчи выполняется хирургическое или эндоскопическое пособие. При восстановлении пассажа желчи рекомендуется назначать урсодиоксихолевую кислоту (УДХК) в дозе 10–15 мг/кг/сут.

Функциональный холестаз требует тщательного анализа влияния этиологического фактора и его элиминации.

Общие мероприятия включают: уменьшение потребления нейтрального жира с пищей (< 40 г/день) с дополнительным назначением триглицеридов со средней длиной цепи (> 40 г/день), восполнение дефицита жирорастворимых витаминов А, D, Е и К, кальция (1 г/день), электролитов и цинка.

Для уменьшения расчесов следует рекомендовать больным коротко стричь ногти и увеличить физическую активность.

Лекарственная терапия холестаза

Многие годы стандартом терапии холестатических заболеваний печени остается УДХК.

УДХК – это третичная желчная кислота. Благодаря высокой гидрофильности и слабому мицеллообразованию является практически нетоксичным соединением. УДХК синтезируется из 7-кетолитохолевой кислоты, которая является продуктом бактериального окисления хенодезоксихолевой кислоты.

УДХК экстрагируется в печени, связывается с глицином и таурином и выделяется из печени в желчь. В кишечнике расщепляется и дегидроксируется в литохолевую кис-

лоту. Около 50–70% препарата выводится с желчью.

УДХК защищает холангиоциты от токсического воздействия гидрофобных желчных кислот, стимулирует секрецию желчных кислот из гепатоцитов в желчь и системную циркуляцию, подавляет апоптоз гепатоцитов, запускаемый гидрофобными желчными кислотами.

В дебюте холестаза первостепенное значение имеет защита гепатоцитов, которая обеспечивается УДХК. Тогда как впоследствии приобретает значение стимуляция билиарной секреции, что позволяет предотвратить задержку в гепатоцитах гидрофобных желчных кислот и других токсичных веществ.

Накопленные ныне данные позволяют сгруппировать основные терапевтические эффекты УДХК:

1) *холеретический*:

а) вытеснение пула токсичных гидрофобных желчных кислот за счет их конкурентного захвата рецепторами в подвздошной кишке;

б) стимуляция экзоцитоза в гепатоцитах путем активации Са-зависимой α -протеинкиназы, вызывающая уменьшение концентрации гидрофобных желчных кислот;

в) индукция бикарбонатного холереза, усиливающая выведение гидрофобных желчных кислот в кишечник;

2) *цитопротективный* – встраивание УДХК в фосфолипидный слой клеточной мембраны, что ведет к стабилизации последней и к повышению устойчивости к повреждающим факторам;

3) *антиапоптотический* – снижение концентрации ионизированного кальция в клетках, предотвращающее выход цитохрома С из митохондрий и блокирующее в свою очередь активацию каспаз и апоптоз холангиоцитов;

4) *иммуномодулирующий* – уменьшение экспрессии молекул HLA I класса на гепатоцитах и HLA II класса на холангиоцитах, снижение продукции провоспалительных цитокинов;

5) *гипохолестеринемический* – снижение всасывания холестерина в кишечнике, синтеза холестерина в печени и экскреции холестерина в желчь;

6) *литолитический* – снижение литогенности желчи вследствие формирования жидких кристаллов с молекулами холестерина, предупреждение образования и растворения холестериновых камней.

УДХК стимулирует экспрессию транспортеров каналикулярного и базолатерального экспорта желчных кислот, ограничивая накопление токсичных компонентов желчи в гепатоцитах при холестазе. По нашим данным, на фоне 24-недельного приема УДХК – препарата «Урсосан» компании «ПРО.МЕД.ЦС Прага» (Чешская Республика) – в дозе 13–15 мг/кг/сут при холестатической форме алкогольной болезни печени достоверно повышается уровень базолатерального транспортера органических анионов (OATP2), а у больных ПБЦ – уровень каналикулярной экспортной помпы желчных кислот (BSEP). Стимуляция экспрессии транспортеров желчных кислот обуславливает высокую эффективность УДХК при холестазе.

В 2001 г. в Кокрановской библиотеке опубликован систематический обзор по лечению ПБЦ, охватывающий 16 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) 1422 больных. Средняя доза УДХК составила 8–15 мг/кг/сут, длительность лечения – от 3 мес до 5 лет. После приема УДХК достоверно уменьшалась выраженность асцита и желтухи, улучшались биохимические параметры (билирубина, сывороточных энзимов). На летальность, трансплантацию печени, зуд, слабость, сопутствующие аутоиммунные состояния, качество жизни, гистологическую картину печени, портальное давление УДХК достоверно не влияла.

В настоящее время УДХК – препарат выбора для лечения ПБЦ.

Согласно результатам собственных исследований при оценке

4-летней терапии урсосаном наибольшая эффективность отмечена у пациентов с I стадией ПБЦ. У этих больных нормализовался уровень активности сывороточных аминотрансфераз, в 2,6 раза снизилось содержание общего билирубина.

При лечении ПСХ на фоне приема УДХК в дозе 13–20 мг/кг/сут достоверно снижался уровень маркеров холестаза, улучшались холангиографическая картина и гистологические параметры печени. В исследованиях последних лет в лечении ПСХ используют высокие дозы УДХК – до 30 мг/кг/сут. Показано, что такая доза в сравнении со стандартной не только снижает уровень биохимических параметров, но и улучшает значение прогностического индекса Мэйо.

УДХК применяется и при холестатических формах алкогольных поражений печени. Так, после 6-месячного курса приема УДХК в дозе 450 мг/сут значительно улучшились печеночные функциональные тесты. Аналогичные результаты получены в РКИ при назначении УДХК по 15 мг/кг/сут в течение 4 нед. По нашим данным, прием урсосана в дозе 13–15 мг/кг/сут в течение 24 нед при алкогольной болезни печени привел к уменьшению выраженности астенического и диспепсического синдромов, кожного зуда, снижению уровней маркеров холестаза в сыворотке крови.

Показана эффективность УДХК и в лечении внутрипеченочного холестаза беременных: улучшение результатов печеночных проб, уменьшение кожного зуда и безопасности УДХК для матери и плода.

УДХК успешно применяется также для лечения холестаза при синдроме аутоиммунного перекреста, муковисцидозе, лекарственном холестазе и других холестатических поражениях печени. Ее эффективность убедительно продемонстрирована в лечении больных с синдромом аутоиммунного перекреста (ПБЦ/аутоиммунный гепатит). На фоне 24-недельной терапии урсосаном мы отмечали суще-

ственное снижение активности сывороточных аминотрансфераз, маркеров холестаза, что сопровождалось достоверным уменьшением уровня провоспалительных цитокинов IL-12, TNF- α , IFN- γ .

Для лечения холестаза используют также S-аденозил-L-метионин – 1600 мг/сут. В качестве противозудных средств применяют холестирамин (начиная с однократного приема 4 г до 3-, 4-кратного приема в день), колестипол (5 г 3 раза в день), рифампицин (150 мг

2 в день – до 300 мг 2 раза в день), опиоидные антагонисты – налоксон (0,4 мг 2–3 в день внутримышечно) или налтрексон (25–50 мг 2–4 раза в день).

По данным ряда авторов, дро-набинол эффективен для лечения некупируемого зуда. Сертралин, селективный ингибитор обратного захвата серотонина, может использоваться в лечении холестатического зуда. Фенобарбитал (5 мг/кг/сут трижды или 100 мг вечером) эффективен в связи с индук-

цией ферментов или прямым воздействием на периферическую или центральную нервную систему. В некоторых случаях, особенно при холестазе беременных, эффективен короткий курс лечения преднизолоном.

К нефармакологическим методам лечения холестаза относятся ультрафиолетовая фототерапия, диализ, плазмаферез, MAPC (рециркулирующая система молекулярных адсорбентов).

Список литературы

1. Болезни печени и желчевыводящих путей: Руководство для врачей. – 2-е изд., испр. и доп. / Гл. ред. В.Т. Ивашкин. – М.: ООО «Изд. дом «М-вести», 2005. – 536 с.
2. Ивашкин В.Т., Широкова Е.Н., Маевская М.В. и др. Клиника и лечение аутоиммунного перекреста аутоиммунного гепатита и первичного билиарного цирроза // Рос. журнал гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2005. – Т. 15, № 5. – С. 35–40.
3. Кузнецова Е.Л., Широкова Е.Н. Гепатобилиарные транспортеры (OATP2 и BSEP) в ткани печени пациентов с холестатическими заболеваниями печени на фоне проводимой терапии // Рос. журнал гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2007. – Т. 17, № 2. – С. 28–34.
4. Лейшнер У. Аутоиммунные заболе-

- вания печени и перекрестный синдром. – М.: Анахарсис, 2005. – 176 с.
5. Надинская М.Ю. Заболевания печени, протекающие с синдромом внутрипеченочного холестаза // Consilium med. – 2001. – Т. 4, № 6. – С. 286–292.
6. Подымова С.Д. Современные представления о патогенезе и терапии внутрипеченочного холестаза // РМЖ. – 2001. [Болезни органов пищеварения]. – Т. 3, № 2. – С. 6–8.
7. Широкова Е.Н. Холестаз: вопросы патогенеза, диагностики и лечения // Consilium med. – 2007. – Т. 9, № 7. – С. 18–23.
8. Широкова Е.Н., Кузнецова Е.Л., Маевская М.В. Эффективность урсодезоксихолевой кислоты в лечении больных холестатической формой алкогольной болезни печени и первичным билиарным циррозом //

- Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2007. – Т. 17, № 3. – С. 52–58.
9. Gores G.J. Mechanisms of cell injury and death in cholestasis and hepatoprotection by ursodeoxycholic acid // J. Hepatol. – 2002. – Vol. 32, suppl. 2. – P. 11–13.
10. Kullak-Ublick G.A., Beuers U., Paumgartner G. Hepatobiliary transport // J. Hepatol. – 2000. – Vol. 32. – P. 3–18.
11. Kuntz E., Kuntz H.-D. Hepatology. Principles and practice. – 2nd ed. – Springer Medizin Verlag, 2006. – 906 p.
12. Lazaridis K.N., Gores G.J., Lindor K.D. Ursodeoxycholic acid mechanisms of action and clinical use in hepatobiliary disorders // J. Hepatol. – 2001. – Vol. 35. – P. 134–146.
13. Paumgartner G. Medical treatment of cholestatic liver diseases: From pathobiology to pharmacological targets // Gastroenterology. – 2006. – Vol. 12, N 28. – P. 4445–4451.

УДК 616.381-002-085.874.032.14

Влияние дополнительного внутривенного введения орнитина на эффективность парентерального питания в коррекции метаболических нарушений при перитоните

В.Б. Зингеренко

(Государственный институт усовершенствования врачей Министерства обороны РФ, Москва)

Цель исследования: проанализировать эффективность парентерального питания (ПП), обогащенного L-орнитин-L-аспаратом, в коррекции метаболических нарушений при распространенном перитоните.

Материал и методы. Исследовали 48 больных с распространенным перитонитом. В 1-й (контрольной, $n=23$) и во 2-й (основной, $n=25$) группах программа ПП была идентична и включала 10% раствор аминокислот, 20% раствор глюкозы и 20% жировые эмульсии. Отличие 2-й группы – включение в программу ПП внутривенного введения 40 г/сут препарата «Гепа-Мерц». Длительность ПП составила 5–7 сут.

Результаты. На фоне ПП с включением L-орнитин-L-аспартата (Гепа-Мерца) к 5–7-м суткам в основной группе по сравнению с контрольной отмечено повышение уровня общего белка до $62,5 \pm 1,2$ г/л, альбумина – до $33,7 \pm 0,6$ г/л, трансферрина – до $2,31 \pm 0,15$ г/л. Положительный баланс азота составил $5,35 \pm 0,1$ г/24 ч ($p < 0,05$). При исследовании аминокислотного состава плазмы крови выявлено повышение содержания общего пула аминокислот ($2927,9 \pm 153,6$ мкмоль/л) и отдельных аминокислот, в частности глутамина – $498,9 \pm 35,7$ мкмоль/л, орнитина – $142,9 \pm 3,2$ мкмоль/л, аргинина – $127,1 \pm 16,8$ мкмоль/л ($p < 0,05$). Применение орнитин-аспаратного комплекса стимулировало также выработку инсулина, уменьшение инсулинорезистентности и гипергликемии.

Выводы. Включение в состав ПП L-орнитин-L-аспартата способствует нормализации белкового и углеводного обмена, созданию положительного азотистого баланса и вызывает анаболический эффект в более короткие сроки, чем у больных контрольной группы.

Ключевые слова: перитонит, парентеральное питание, орнитин-аспаратат.

Effect of additional intravenous infusion of ornithine on efficacy of parenteral nutrition in correction of metabolic disorders at peritonitis

V.B. Zingerenko

Aim of investigation. To analyze efficacy of parenteral nutrition (PN) supplemented by L-ornithine-L-aspartate, in correction of metabolic disorders at diffuse peritonitis.

Methods. Overall 48 patients with a wide-spread peritonitis were investigated. Both the 1st (control group, $n=23$) and the 2nd (main, $n=25$) groups underwent the same PN program that included 10% aminoacids solution, 20% glucose solution and 20% fat emulsions. The only difference for the 2nd group was addition of «Hepa-Merz» 40 g/day as intravenous infusion in the program of PN. Duration of PN was 5–7 days.

Results. In the main group on a background of PN with L-ornithine-L-aspartate (Hepa-Merz) to the 5–7th day as compared to controls total protein level elevated to $62,5 \pm 1,2$ g/l, albumin – to $33,7 \pm 0,6$ g/l,

transferrin – to $2,31 \pm 0,15$ g/l. The positive nitrogen balance was $5,35 \pm 0,1$ g/24 h ($p < 0,05$). At investigation of plasma aminoacids spectrum of elevation of total pool of aminoacids ($2927,9 \pm 153,6$ mcmol/l) and contents of separate aminoacids, in particular glutamine – $498,9 \pm 35,7$ mcmol/l, ornithine – $142,9 \pm 3,2$ mcmol/l, arginine – $127,1 \pm 16,8$ mcmol/l ($p < 0,05$) was revealed. Application of ornithine-aspartate complex also stimulated insulin production, decrease of insulin resistance and hyperglycemia.

Conclusions. Addition of L-ornithine-L-aspartate into PN program promotes normalization of protein and carbohydrate metabolism, development of positive nitrogen balance and produces anabolic effect in shorter terms, than in control group patients.

Key words: peritonitis, parenteral nutrition, ornithine-aspartate.

Современные представления об интенсивной терапии перитонита основываются прежде всего на необходимости проведения в послеоперационный период направленной коррекции метаболических расстройств и адекватного обеспечения энергопластических потребностей организма. Возникающая в ответ на формирование очага внутрибрюшной инфекции активация медиаторов *системного воспалительного ответа* вызывает развитие синдрома гиперметаболизма-гиперкатаболизма, проявляющегося усиленным расходом углеводно-липидных резервов и тканевых белков.

Синдрому гиперметаболизма-гиперкатаболизма отводится ведущая роль в патогенезе *полиорганной недостаточности* (ПОН), частота возникновения которой у больных перитонитом достигает 50% и составляет 60–80% в структуре причин летальных исходов. Соответственно коррекция метаболических нарушений и полноценное обеспечение энергетических и пластических потребностей организма становится одной из ключевых задач интенсивной терапии перитонита [1, 4, 5, 12].

В патогенезе метаболических нарушений и формировании ПОН у больных перитонитом ведущая роль принадлежит *синдрому кишечной недостаточности* (СКН). Кроме того, СКН является лимитирующим фактором проведения энтерального питания. Вследствие этого разрешение СКН и восстановление функций кишечника являются обязательными условиями

интенсивной терапии перитонита [1, 3, 4, 14].

Таким образом, единственным возможным методом коррекции метаболических нарушений и нутритивной поддержки на первом этапе послеоперационного периода остается полное *парентеральное питание* (ПП). Одновременно с ПП исходя из современной концепции клинического питания необходимо осуществлять мероприятия, направленные на разрешение СКН с целью раннего перехода к энтеральному питанию. Одним из путей решения данной проблемы рассматривается включение в программу нутритивной поддержки фармаконутриентов [1–4, 6].

Сложившиеся подходы к ПП предполагают в первую очередь устранение отрицательного азотистого баланса путем полноценного обеспечения белковой составляющей. Вместе с тем результаты исследований последних лет свидетельствуют о том, что метаболическая реакция на агрессию характеризуется развитием не только отрицательного баланса азота, но и характерными для постагрессивной реакции изменениями внеклеточного и внутриклеточного профиля *аминокислот* (АК).

Установлена также значительная роль отдельных АК как в нарушении, так и восстановлении метаболических процессов в критических состояниях. В связи с этим ряд АК рассматривают как фармакологические агенты (фармаконутриенты), активно стимулирующие органические метаболические процессы, в первую очередь модуляцию синтеза белка [4, 6, 7, 10].

К фармаконутриентам относят:

- 1) *аминокислоты* – глутамин, аргинин, орнитин- α -кетоглутарат;
- 2) *липиды* – омега-3 жирные кислоты;
- 3) *антиоксиданты* – альфа-токоферол, глутатион.

Основная цель применения фармаконутриентов – повысить эффективность нутритивной поддержки (парентеральное/энтеральное питание) при тяжелых патологических процессах и критических состояниях. Речь идет прежде всего о поддержании барьерной функции кишечника, антиоксидантных защитных сил организма, ликвидации дефицита эссенциальных пищевых веществ, достижении цитопротекторной защиты органов и тканей, повышении резистентности организма, коррекции специфических метаболических и (или) иммунологических нарушений, связанных с клеточной активацией, вызываемой медиаторами воспаления [2, 3, 6, 7, 11].

В практике парентерального и энтерального питания широко применяются такие фармаконутриенты, как глутамин, аргинин и омега-3 жирные кислоты. Ряд исследований в последние годы, преимущественно в эксперименте, отражает результаты энтерального применения орнитин- α -кетоглутарата. Сведения, касающиеся парентерального введения орнитин- α -кетоглутарата, единичные [8, 9, 15].

Орнитин существует в виде двух соединений – *орнитин- α -кетоглутарата* и *орнитин-аспартата*. Орнитин-аспартат широко применяется в клинической практике (препарат «Гепа-Мерц») как пер-

орально, так и внутривенно в лечении гипераммониемии.

Вместе с тем, основываясь прежде всего на механизмах действия орнитина, полагают, что эта аминокислота обладает анаболическим действием, блокирует мышечный катаболизм, стимулирует функцию гормона роста, выделение инсулина и его действие как анаболического гормона [9, 10, 14, 15]. В литературе отсутствуют данные о применении орнитин-аспартатного комплекса как компонента ПП больных перитонитом.

В данной работе рассматривается вопрос о влиянии дополнительного внутривенного введения комплекса *L-орнитин-L-аспартат* на эффективность ПП в коррекции метаболических нарушений у больных перитонитом.

Материал и методы исследования

Проанализированы результаты проспективного рандомизи-

рованного исследования 48 больных распространенным перитонитом различной этиологии. Основными причинами развития общего перитонита были перфорация полых органов брюшной полости (19), острая спаечная тонкокишечная непроходимость (161), деструктивные формы холецистита (7) и аппендицита (6).

Согласно *Мангеймскому индексу перитонита* (MPI) частота больных со II степенью тяжести его течения составила 55% (26), с III степенью – 45% (22). С I степенью тяжести течения перитонита пациентов не было. Тяжесть состояния больных по APACHE II составила $17,9 \pm 0,7$ балла.

Больных разделили на 2 рандомизированные группы. В 1-й (*контрольной*, $n=23$) и во 2-й (*основной*, $n=25$) группах программа ПП была идентична. Она включала:

- 10% раствор АК – $12,8 \pm 0,7$ мл/кг/24 ч (14,8 г азота, 360 ккал/24 ч);

- 20% раствор глюкозы – $11,4 \pm 0,8$ мл/кг/24 ч (2,4 г/кг/24 ч углеводов, 640 ккал/24 ч);

- 20% жировые эмульсии – $7,14 \pm 0,4$ мл/кг/24 ч (1,4 г/кг/24 ч липидов, 950 ккал/24 ч).

Отличие 2-й группы состояло во включении в программу ПП в течение 5 сут внутривенного введения 40 г/сут препарата «Гела-Мерц». ПП длилось 5–7 сут. Объем ПП составлял 25–30 мл/кг/24 ч (1800–2400 ккал/сут) и обеспечивал поступление 9,9 – 13,2 г азота, 60–80 г липидов и 240–320 г глюкозы.

Состояние спектра АК в обеих группах в плазме крови приведено в табл. 1.

У всех больных операцию заканчивали интубацией начальных отделов тонкой кишки (70 см дистальнее связки Трейтца) полифункциональным двухканальным силиконовым зондом ЗКС-21. С первых часов после операции через зонд проводили декомпрессию, кишечный лаваж и энтеросорбцию.

Таблица 1. Состояние спектра аминокислот в плазме крови у больных 1-й и 2-й групп

Показатель, мкмоль/л	Группа	Послеоперационный период, сутки		
		1-е	3-е	7-е
E _{АК} (сумма АК)	1-я	3361,5±322,8	2195,7±251,6*	2678,1±148,7*
	2-я	3213,8±297,4	2345,6±179,4*	2927,9±153,6*
Заменимые АК	1-я	2355,2±248,6	1369,9±127,8*	1703,3±95,4*
	2-я	2279,3±205,1	1487,7±194,5*	1922,6±89,9*
Незаменимые АК	1-я	1006,3±137,2	825,8±81,9*	974,8±69,4*
	2-я	934,9±141,3	858,3±94,5*	1005,3±71,5*
E _{АКРЦ} (АК с разветвленной цепью)	1-я	397,4±71,2	384,2±93,2*	496,7±91,5*
	2-я	375,8±81,5	369,8±49,6*	511,5±78,3*
Глутамин	1-я	521,6±28,3	295,3±49,1*	385,6±41,3*
	2-я	487,5±35,4	375,2±47,4*	498,9±35,7*
Аргинин	1-я	140,7±21,9	72,6±11,3*	97,3±13,2*
	2-я	139,5±27,4	88,2±15,4*	127,1±16,8*
Орнитин	1-я	129,5±37,5	67,3±4,8*	85,9±8,7*
	2-я	122,6±34,2	101,2±7,3*	142,9±3,2*
Аланин	1-я	459,8±72,1	532,5±39,7*	428,9±59,4*
	2-я	432,4±57,6	394,3±25,1*	316,1±28,9*
Пролин	1-я	117,2±15,3	97,9±5,2 *	131,4±16,2*
	2-я	111,5±14,2	159,4±18,7*	276,1±22,3*

* $p < 0,05$ (по отношению к уровню в 1-е сутки послеоперационного периода).

Таблица 2. Динамика показателей белкового обмена в послеоперационный период

Показатель	Группа	Сутки			
		1-е	3-е	5-е	7-е
Общий белок, г/л	1-я	55,7±1,2	54,6±1,9*	56,1±2,5*	60,6±1,3*
	2-я	54,9±1,7	55,5±2,8*	60,4±1,5*	62,5±1,2*
Альбумины, г/л	1-я	24,1±1,8	23,7±0,3*	27,0±0,4*	28,9±1,4*
	2-я	23,9±1,3	25,2±0,8*	29,1±0,5*	33,7±0,6*
Глобулины, г/л	1-я	30,5±2,4	28,9±1,9*	30,1±1,7*	31,7±0,5*
	2-я	29,4±2,2	28,6±1,7*	29,5±1,1*	30,8±1,3*
Коэффициент А/Г	1-я	0,78±0,03	0,82±0,10*	0,89±0,30*	0,91±0,10*
	2-я	0,79±0,02	0,88±0,29*	0,99±0,10*	1,09±0,10*
Трансферрин, г/л	1-я	1,61±0,19	1,11±0,09*	1,45±0,05*	1,89±0,03*
	2-я	1,65±0,20	1,72±0,17 *	2,07±0,23*	2,31±0,15*
С-реактивный белок, мг/дл	1-я	12,64±1,49	9,31±1,32*	5,27±0,93*	3,11±0,72*
	2-я	13,25±1,81	6,63±1,14*	4,21±1,01*	2,15±0,85*

* $p < 0,05$ (по отношению к показателю в 1-е сутки).

Кишечный лаваж осуществляли путем введения через инфузионный канал зонда глюкозо-солевого раствора с добавлением энтеросорбентов (энтеродез, энтеросгель – 1 г/кг/сут) на фоне постоянной аспирации кишечного содержимого через декомпрессионный канал зонда с помощью отсасывателя ОП-01 (разрежение – 10–15 мм вод. ст.). По мере восстановления всасывательной и переваривающей функций тонкой кишки поэтапно переходили на внутрикишечное введение глюкозо-солевого раствора (3–4-е сутки), олигопептидной смеси (нутриэн элементаль, 5–6-е сутки), а затем стандартной смеси (нутриэн стандарт, 7–8-е сутки).

По мере увеличения объема и пищевой ценности энтерального питания уменьшали объем внутривенной инфузионной терапии и ПП. К 8–10-м суткам нутритивную терапию осуществляли только энтерально путем введения 2500 мл стандартной смеси (2500 ккал).

Для оценки нарушений основных параметров гомеостаза и эффективности коррекции метаболических нарушений и нутритивной поддержки исследовали параметры метаболизма, компонентный состав тела, уровень активности ферментов, гормональный статус,

функциональное состояние желудочно-кишечного тракта. Концентрацию АК плазмы крови в послеоперационный период определяли на автоматическом аминокислотном анализаторе «Hitachi» (L8800 AAA System Manager). По данным аминокрамм рассчитывали общую концентрацию свободных АК в плазме (E_{AK}), незаменимых и заменимых АК, АК с разветвленной цепью (E_{AKPC} – валин, лейцин, изолейцин), индекс Фишера (ИФ).

Результаты исследования и их обсуждение

Полученные данные позволили определить степень тяжести метаболических расстройств и эффективность их разрешения в зависимости от обогащения ПП орнитин-аспартатным комплексом.

При изучении основных показателей метаболизма в 1-е сутки после операции у больных 1-й и 2-й групп обнаруживали выраженные проявления гиперметаболизма – гиперкатаболизма с нарушениями водно-электролитного, белкового, углеводного и липидного обмена. На катаболическую реакцию организма, снижение белковообразующей функции печени и увеличение потерь белка указывала про-

грессирующая диспротеинемия – уровень общего белка – 55,7±1,2 г/л, альбумина – 24,1±1,8 г/л, глобулинов – 29,4±2,2 г/л, трансферрина – 1,61±0,19 г/л, коэффициент А/Г – 0,78 (табл. 2).

Интенсивность катаболизма с усиленным распадом смешанного мышечного белка отражает значительное повышение суточной экскреции азота с мочой (14,2–15,9 г/сут) и отрицательный баланс азота (рис. 2). Одновременно усиливался синтез белков острой фазы: С-реактивный белок – 12,64±1,49 – 13,25±1,81 мг/дл (табл. 2).

Аминокислотный состав плазмы крови у больных 1-й группы в период от 1-х к 3-м суткам после операции изменился: снизилась общая концентрация свободных АК в плазме ($E_{ок}$) от 3361,5±322,8 до 2195,7±251,6 мкмоль/л и заменимых АК – от 2355,2±248,6 до 1369,9±127,8 мкмоль/л с последующим повышением их к 7-м суткам – соответственно до 2678,1±148,7 и 1703,3±95,4 мкмоль/л ($p < 0,05$).

В то же время исходно низкая концентрация незаменимых АК – 1006,3±137,2 мкмоль/л и АК с разветвленной цепью (E_{AKPC}) – 397,4±71,2 мкмоль/л к 3-м суткам продолжала снижаться до 825,8±81,9 и 384,2±93,2 мкмоль/л

с последующим увеличением к 7-м суткам – соответственно до $974,8 \pm 69,4$ и $496,7 \pm 91,5$ мкмоль/л ($p < 0,05$). ИФ имел некоторую тенденцию к снижению, но на всех этапах исследования в обеих группах оставался в пределах нормы – 2,72–2,64.

Что касается таких эссенциальных АК, как глутамин, аргинин и орнитин, то их концентрация в 1-е сутки после операции была повышена в среднем на 5–7%, в последующем резко снижалась и имела тенденцию к нормализации на 7-е сутки. Несмотря на выявленную положительную динамику от 1-х к 7-м суткам полной компенсации АК спектра у больных 1-й группы не происходило (табл. 1).

Таким образом, динамика общей концентрации АК и их профиля отражает степень тяжести метаболических нарушений, характерных для синдрома гиперкатаболизма-гиперметаболизма. При этом количественная и качественная потребности в АК изменяется. Возникает избирательная недостаточность отдельных АК, таких как глутамин, аргинин, орнитин, пролин. Усиленный распад белков скелетной мускулатуры поддерживает отрицательный азотистый баланс. Азотистый баланс (рис. 1), несмотря на достоверную положительную динамику, остается отрицательным до 5–7-х суток послеоперационного периода ($-2,1 \pm 0,2$).

На фоне полного ПП с включением комплекса аминокислот L-орнитина + L-аспартата показатели белкового обмена у больных 2-й группы стабилизировались в более

короткие сроки, чем у больных 1-й группы (табл. 2). С 1-х по 7-е сутки повышался уровень общего белка до $62,5 \pm 1,2$ г/л, альбумина – до $33,7 \pm 0,6$ г/л, глобулинов – до $30,8 \pm 1,3$ г/л, трансферрина – до $2,31 \pm 0,15$ г/л ($p < 0,05$). Коэффициент А/Г стал $1,09 \pm 0,1$. Концентрация С-реактивного белка (табл. 2) снизилась до $2,15 \pm 0,85$ мг/дл ($p < 0,05$). Выделения с мочой белка уменьшилось до 40–45 г/24 ч. Положительный баланс азота (рис. 2) по сравнению с 1-ми сутками ($-10,5 \pm 0,7$ г/24 ч) к 7–8-м суткам составил $+5,35 \pm 0,1$ г/24ч ($p < 0,05$).

При исследовании аминокислотного состава плазмы крови выявлено повышение содержания как общего пула аминокислот ($2927,9 \pm 153,6$ мкмоль/л), включая заменимые и незаменимые, так и ряда АК, в частности глутамина ($498,9 \pm 35,7$ мкмоль/л), орнитина ($142,9 \pm 3,2$ мкмоль/л), аргинина ($127,1 \pm 16,8$ мкмоль/л), пролина ($276,1 \pm 22,3$ мкмоль/л), с одновременным снижением к нормальному уровню аланина ($316,1 \pm 28,9$ мкмоль/л). Снижение уровня аланина до нормы отражает уменьшение катаболизма белков. ИФ – в пределах 3,03–3,35 (табл. 1).

Таким образом, низкие величины параметров белкового обмена (общий белок, альбумин, трансферрин, свободные аминокислоты сыворотки крови, суточная экскреция азота) в 1-е сутки послеоперационного периода характеризуют смещение обменных процессов в сторону выраженного гиперкатаболизма.

Особенности спектра АК заключались в достоверном увеличении концентрации глутамина и аланина в 1-е сутки. В последующем – от 1-х к 3-м суткам – снижались уровни глутамина, аргинина, орнитина и пролина. Можно полагать, что выявленная динамика уровня АК отражает активацию основных звеньев биохимических реакций – скелетная мускулатура – печень с выбросом из мышечной ткани АК и включением их в во внутривнутрипеченочный глюконеогенез.

Протеолиз мышц с усиленным расходом глутамина и мощным выбросом аланина является классическим признаком гиперметаболизма – усиленный распад белков. При этом синтез белков острой фазы и процессы глюконеогенеза в печени существенно усиливаются. Уровень экскреции азота подтверждает значительные потери белка. Возрастающая потеря азота, проявляющаяся увеличением образования мочевины, обусловлена компенсаторным повышением реакции печеночной дезаминации в ответ на увеличение концентрации аминокислот в плазме [10].

При этом количественная и качественная потребности в АК изменяется. Возникает избирательная недостаточность отдельных АК, в первую очередь глутамина.

При сравнении полученных результатов оказалось, что среднесуточное поступление азота и энергии в группах было сопоставимым. Тем не менее во 2-й группе на фоне ПП в сочетании с комплексом орнитин + аспартат коррекция гипо- и диспротеинемии, восстановление баланса азота происходила в более короткие сроки и эффективнее, чем в 1-й группе.

По-видимому, положительная динамика в коррекции нарушений белкового обмена обусловлена применением орнитина. По мнению ряда авторов, на основании исследований больных хирургического профиля, в том числе с травмой, ожогами, энтеральное применение орнитина повышает синтез белка, нормализует азотистый ба-

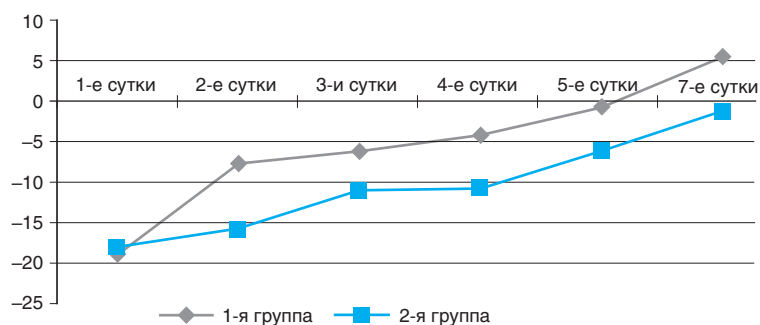


Рис. 1. Баланс азота в послеоперационный период у больных 1-й и 2-й групп (азот, г/24 ч)

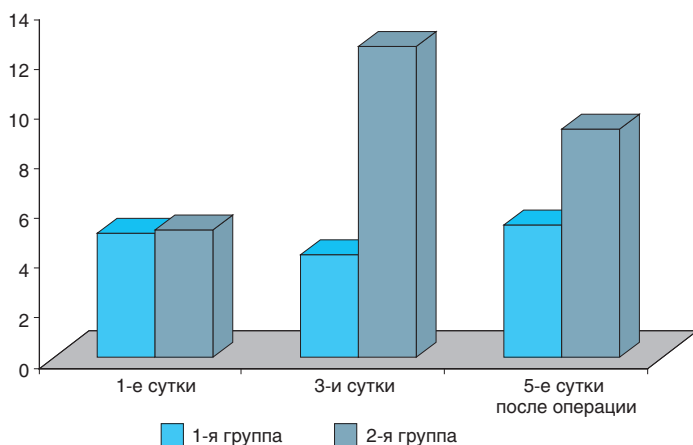


Рис. 2. Динамика концентрации инсулина в крови после операции на фоне внутривенного введения L-орнитин – L-аспартата, мкЕД/мл

ланс и уменьшает степень катаболизма [9, 14]. Предполагают, что основой этих эффектов являются несколько механизмов: стимуляция гормона роста, секреция инсулина и подавление биосинтеза мочевины, что может индуцировать азотосберегающий эффект и синтез полиаминов [12, 13, 15].

Кроме того, орнитин является ключевым соединением «орнитинового цикла» (синтез мочевины). Орнитиновый цикл в печени выполняет 2 функции: превращение азота аминокислот в мочевину и синтез аргинина. В свою очередь, аргинин является условно незаменимой АК при стрессе: стимулирует секрецию гормона роста, инсулина, функциональную активность иммунных клеток, снижает стрессовый катаболизм белка, обеспечивает положительный азотистый баланс.

С орнитиновым циклом сопряжен цикл регенерации аспартата из фумарата, который компенсирует затраты энергии на синтез мочевины. Орнитин играет важную роль в синтезе полиаминов (спермин, спермидин, путресцин) – биологически активных веществ, регулирующих синтез белка, рост и дифференциацию клеток, трофический эффект [11, 12, 15].

В целом эффективность обогащения ПП орнитин-аспартатным

комплексом отражает положительная динамика восстановления спектра АК, в частности глутамина и аргинина, и содержания общего пула АК, включая концентрацию заменимых и незаменимых АК.

Судя по результатам исследований, введение орнитин-аспартатного комплекса оказало корригирующее влияние на дефицит глутамина. К 7-м суткам концентрация глутамина ($498,9 \pm 35,7$ мкмоль/л) в плазме крови у больных 2-й группы была достоверно выше, чем в 1-е сутки после операции. Можно полагать, что это обусловлено не прямым влиянием орнитин-аспартатного комплекса на синтез глутамина, а опосредованно – благодаря обеспечению этими АК анаболических функций цикла трикарбоновых кислот и орнитинового цикла.

Нормализация уровня глутамин играет ведущую роль в разрешении СКН. Во взаимодействии функций мускулатура – кишечник важное значение имеет повышенное выделение при протеолизе скелетной мускулатуры глутамин. Углеродный каркас глутамин – главный источник энергии для быстроделющихся клеток, таких как слизистой оболочки кишки, альвеоцитов, делящихся лимфоцитов. Глутамин служит главным перенос-

чиком азота из скелетной мускулатуры во внутренние органы [4, 8, 11]

Желудочно-кишечный тракт является главным местом метаболизма глутамин. Кишечник извлекает от 20 до 30% циркулирующего глутамин. В кишечнике он дезаминируется, образуя аммиак и глутамат, которые могут преобразовываться в α -кетоглутарат и входить к цикл Кребса. Кроме того, глутамин является важнейшим субстратом для поддержания кишечной слизистой оболочки и укрепления кишечного барьера у больных в критических состояниях [4, 7, 11]. Согласно полученным клиническим и рентгенологическим данным СКН во 2-й группе разрешался в среднем на 1–2 дня раньше, чем в 1-й, что позволяло в более ранние сроки включать в комплекс нутритивной поддержки энтеральный компонент.

Не менее важным фактом, установленным по результатам исследования, является стимуляция выработки инсулина, разрешение инсулинорезистентности и гипергликемии на фоне применения орнитин-аспартатного комплекса. Несмотря на повышенный в первые сутки после операции в крови уровень глюкозы ($11,3 \pm 1,5$ ммоль/л), синтез инсулина не увеличивается ($5,5 \pm 0,9$ мкЕД/мл), что и приводит к спонтанной гипергликемии (рис. 2). В последующем у больных 2-й группы уровень инсулина в крови повышался, а глюкозы снижался. При этом выявлена достоверная разница показателей 1-й и 2-й групп ($p < 0,05$).

Таким образом, результаты наших исследований свидетельствуют о том, что включение в полное ПП комплекса аминокислот – L-орнитин + L-аспартат – усиливает синтез глутамин и инсулин, способствует нормализации белкового и углеводного обмена, положительного азотистого баланса и вызывает анаболический эффект.

Список литературы

1. Гостищев В.К., Сажин В.П., Авдovenко А.Л. Перитонит. – М.: ГЭОТАР-Мед, 2002. – 240 с.
2. Гусев Е.Ю., Гусев Е.Ю., Юрченко Л.Н. Системное воспаление как типовой патологический процесс // Вестн. мед. акад. науки. – 2004. – № 4. – С. 17–20.
3. Ерюхин И.А., Шляпников С.А., Ефимова И.С. Перитонит и абдоминальный сепсис // Инфекции в хир. – 2004. – № 2. – 2–7.
4. Попова Т.С., Шестопапов А.Е., Тамашвили Т.Ш., Лейдерман И.Н. Нутритивная поддержка больных в критических состояниях. – М.: ООО «Изд. дом «М-Вести», 2002. – 320 с.
5. Руднов В.А. Клиническая значимость и возможные пути коррекции гипергликемии при критических состояниях // Consilium med. – Т. 8, № 7. – С. 55–60.
6. Тутельян В.А., Попова Т.С. Новые стратегии в лечебном питании. – М.: Медицина, 2002. – 141 с.
7. Bistrian B.R., McCowen K.C. Nutritional and metabolic support in the adult intensive care unit: key controversies // Crit. Care Med. – 2006. – Vol. 34, N 5. – P. 1525–1531.
8. Bongers T., Griffiths R.D. Are there any real differences between enteral feed formulations used in the critically ill? // Curr. Opin. Crit. Care. – 2006. – Vol. 12, N 2. – P. 131–135.
9. Cynober L.A., Coudray-Lucas C., De Bandt J.P. et. al. Action of Ornithine α -ketoglutarat, Ornithine Hydrochloride, and Calcium α -ketoglutarat on plasma amino acid and hormonal Patterns in healthy subjects // J. Am. Coll. Nutr. – 1990. – Vol. 9, N 1. – P. 2–12.
10. De Bandt J.P., Cynober L.A. Amino acids with anabolic properties // Curr. Opin. Nutr. Metab. Care. – 1998. – N 1. – P. 263–272.
11. Gore D.C., Wolf R.R. Metabolic response of muscle to alanin, glutamine, and valine supplementation during severe illness // J. Parenter. Enteral. Nutr. – 2003. – Vol. 27, N 5. – P. 307–314.
12. Kiyama T., Efron D.T., Tantry U. Trauma and wound healing: role of the route of nutrition support // J. Surg. Invest. – 2001. – Vol. 2. – P. 483–489.
13. Martinez-Riquelme E., Allison S.P. Insulin revisited // Clin. Nutr. – 2002. – N 5. – P. 53–59.
14. Schmidt H., Martindale R. Nutra-ceuticals in Critical Care Nutrition. Nutrition and Critical Care / Ed. L. Cynober, F.A. Moore. – KARGER, 2003. – P. 245–264.
15. Williams J.Z., Abumrad N., Barbul A. Effect of a specialized amino acid mixture on human collagen deposition // Ann. Surg. – 2002. – Vol. 236. – P. 369–375.

Резюме диссертаций: информация из ВАК России

Л.В. Одинченко – Дифференциально-диагностическое и прогностическое значение определения уровня железа в сыворотке крови при гепатитах -различного генеза.

Цель работы – повысить эффективность дифференциальной диагностики и прогнозирования хронизации гепатитов на основе изучения динамики уровня железа в сыворотке крови.

Для проведения исследований была отобрана группа добровольцев из 60 практически здоровых мужчин и 60 женщин в возрасте от 20 до 74 лет, у которых были исключены маркеры вирусных гепатитов на основании результатов *иммуноферментного анализа* (ИФА) сыворотки крови.

В период наблюдения добровольцы придерживались ранее оговоренной диеты, при соблюдении которой за сутки в организм с пищей поступало около 14 мг железа, что соответствовало суточной потребности организма взрослого человека в этом микроэлементе.

Суточный и сезонный ритмы содержания железа в сыворотке крови изучали у 25 практически здоровых мужчин.

Группу исследования составили 105 больных острым вирусным гепатитом различной этиологии (А, В, С), 36 – желчнокаменной болезнью с явлениями вторичного холестатического гепатита и 52 – с предварительным амбулаторным диагнозом *острой респираторной вирусной инфекции* (ОРВИ).

Все больные получали только базисную терапию: диета, внутривенная инфузионная терапия (5% раствор глюкозы, раствор Рингера).

По результатам исследования установлено, что уровень железа в сыворотке крови практически здоровых лиц колебался в зависимости от суточных ритмов и регистрировался достоверно выше утром

(на $26,0 \pm 0,8\%$), чем вечером, и не зависел от влияния сезонных ритмов.

Выявление повышенной концентрации железа в сыворотке крови (более 43,2 мкмоль/л) можно использовать как дополнительный информационный критерий в комплексной дифференциальной диагностике вирусных гепатитов от вторичных холестатических.

Уровень железа в сыворотке крови у больных вторичным холестатическим гепатитом в острый период болезни имеет достоверно более низкие показатели (не более чем в 1,4 раза выше нормы), чем уровень катиона у больных вирусным гепатитом (в 2,5 раза выше нормы).

Установлена прямая корреляционная связь между уровнем железа в сыворотке крови и активностью аланинаминотрансферазы у больных вирусным ($r=0,9$, $p<0,001$) и вторичным холестатическим ($r=0,8$, $p<0,001$) гепатитами. Корреляционной зависимости между уровнем сывороточного железа и количеством гемоглобина и эритроцитов не выявлено.

У лиц пожилого возраста использование концентрации сывороточного железа в динамике патологического процесса как достоверного дополнительного критерия дифференциальной диагностики гепатитов различного генеза не представляется возможным из-за значительных индивидуальных различий полученных результатов.

Уровень железа в сыворотке крови больных вирусным гепатитом повышается уже в преджелтушный период, что может служить дополнительным информационным критерием ранней диагностики болезни. Повышение уровня железа в сыворотке крови можно исполь-

зовать для дифференциальной диагностики вирусных гепатитов в продромальный период и ОРВИ, при которых концентрация железа снижается.

По уровню железа в сыворотке крови можно судить о степени выраженности цитолитического синдрома при гепатитах различного генеза, особенно при алкогольном анамнезе, и о восстановлении нарушенных функций печени в период реконвалесценции вирусных гепатитов.

Длительное сохранение повышенной концентрации железа в сыворотке крови при вирусном гепатите с высокой степенью вероятности предполагает развитие затяжных и хронических форм гепатита, особенно при злоупотреблении алкоголем в анамнезе.

Определение сохраняющейся повышенной концентрации железа в сыворотке крови (более 26,2 мкмоль/л) через месяц после выписки реконвалесцентом из стационара позволяет выявить «группу риска» хронизации вирусного гепатита.

Диссертация на соискание ученой степени *кандидата медицинских наук* выполнена в ГОУ ВПО «Курский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию».

Научные руководители: кандидат медицинских наук, доцент **А.С. Чуев**, доктор фармацевтических наук, профессор **Д.А. Новиков**.

Дата защиты: 02.03.2006 на заседании диссертационного совета Д 208.009.02 при ГОУ ВПО «Воронежская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию».

Школа клинициста

Женщина 41 года госпитализирована в хирургическое отделение с признаками желудочно-кишечного кровотечения. При поступлении состояние относительно удовлетворительное. При расспросе выяснено, что поводом к обращению за медицинской помощью явилась возникшая после еды рвота съеденной пищей с прожилками крови.

Данный эпизод развился впервые. Однако пациентка с детства отмечает частые носовые кровотечения, иногда массивные, требовавшие выполнения тампонады носа.

Накануне в течение недели принимала ацетилсалициловую кислоту до 2 г в день по поводу острой респираторной вирусной инфекции. Со слов родственников, на протяжении 10 лет злоупотребляет алкоголем.

Выполнена экстренная эзофагогастродуоденоскопия, при которой выявлены множественные телеангиэктазии пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки. В постбульбарном отделе двенадцатиперстной кишки обнаружен кровоточащий сосуд (рис. А на 1-й стороне обложки), который стал хорошо виден после промывания струей воды (рис. Б на 1-й стороне обложки).

Вопрос 1

Что явилось причиной кровотечения?:

- А) язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки;
- Б) эрозивный дуоденит, вызванный приемом ацетилсалициловой кислоты;
- В) синдром Мэллори–Вейсса;
- Г) болезнь Рандю–Ослера;
- Д) портальная гастропатия вследствие цирроза печени.

Ответ

Г.

Вопрос 2

Какая триада признаков характерна для болезни Рандю–Ослера?:

- А) сосудистые аномалии типа телеангиэктазий, ангиом, аневризм;
- Б) тромбоцитопения;
- В) геморрагический диатез;
- Г) аутосомно-доминантный тип наследования;
- Д) дебют с первых лет жизни.

Ответ

А, В, Г.

Вопрос 3

Существует ли специфическое лечение болезни Рандю–Ослера? Если существует, то какое?

Ответ

Нет.

Кровотечение остановлено с помощью коагуляции аргоновым лазером. При обследовании выявлено повышение уровня гемоглобина до 187 г/л, количество эритроцитов – до 6 млн/мкл.

Вопрос 4

Как данные изменения могут быть связаны с основным заболеванием?

Ответ

Вторичный эритроцитоз обусловлен артериовенозным шунтированием крови в легких и других органах, приводящим к активации эритропоэза.

Для подтверждения проводятся компьютерная томография и ангиопульмонография.

Подготовил кандидат медицинских наук А.О. Буеверов