

Метаболические эффекты селективного М-холинолитика (гиосцина бутилбромида) у больных с хроническим панкреатитом

В.Б. Гриневич, Е.И. Сас, Ф.А. Карев, А.В. Тряпицын, О.И. Ефимов

Военно-медицинская академия, Санкт-Петербург

Актуальность проблемы кислотозависимых заболеваний, к которым относятся язвенная болезнь (ЯБ), гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ), синдром Золлингера-Эллисона, хронический панкреатит (ХП) и функциональная диспепсия, обусловлена значительной распространенностью данной патологии, низкой выявляемостью и склонностью к часто рецидивирующему течению при неадекватном лечении.

Так, выявляемость ХП в структуре заболеваний органов пищеварения составляет 5,1–9% [1]. При этом следует отметить отчетливую тенденцию к росту первичной заболеваемости ХП, которая увеличилась в Европе с 4–8 случаев на 100 000 населения в год в 1998 году до 25 случаев на 100 000 населения в 2007 году [2]. В России распространенность ХП среди взрослых составляет 27,4–50 случаев на 100 000 населения [3]. Закономерным следствием этого стал двукратный рост числа больных острым и хроническим панкреатитом за последние 30 лет [4]. Данное обстоятельство обусловлено, главным образом, сохранением значимости основных этиологических факторов хронического панкреатита (злоупотребление алкоголем, широкая распространенность заболеваний желудка, двенадцатиперстной кишки и желчевыделительной системы), а также совершенствованием лабораторных и инструментальных методов его диагностики [5]. Прогрессирующая клиническая картина хронического панкреатита подтверждается увеличением частоты случаев госпитализации больных с осложненным течением заболевания в хирургические стационары и возрастанием частоты развития панкреатогенного сахарного диабета [6]. С другой стороны, принципиально важно, что хронический панкреатит зачастую выступает в качестве предракового заболевания с высокой вероятностью развития аденокарциномы поджелудочной железы [7]. Настораживает также рост показателей распространенности хронического панкреатита в России среди лиц молодого возраста и подростков: за последние 10 лет уровень заболеваемости вырос в 4 раза [5, 8].

Не менее важным является тот факт, что при ХП ранние осложнения (гнойно-септические, кровотечения из изъязвленной пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки, тромбоз в портальной системе, стеноз холедоха и двенадцатиперстной кишки) развиваются в 30% случаев, поздние осложнения (стеаторея и другие признаки мальдигестии и мальабсорбции; энцефалопатия, анемия, локальные инфекции, артериопатия нижних конечностей, остеопороз) – в 70–85% случаев, а летальность при осложнениях составляет до 5,5% [9]. Кроме того, 20-летний анамнез заболевания повышает риск развития рака ПЖ в пять раз.

Другой, социально-значимой проблемой клиники внутренних болезней является совершенствование подходов к диагностике и лечению заболеваний, ассоциированных с метаболическим синдромом, вследствие ранней инвалидизации и высокой смертности развивающихся впоследствии сосудистых катастроф [1, 9]. В основе данной категории заболеваний, частым проявлением которых на уровне органов пищеварения

является ХП [3, 8], лежит, как правило, первичное формирование нарушений углеводного обмена и дислипидотеидемии атерогенного профиля. Между тем, вплоть до настоящего времени патогенетические взаимосвязи ХП и формирующихся метаболических нарушений остаются недостаточно изученными. Следует также признать, что, несмотря на частое описание исследователями феномена инсулинорезистентности у больных с ХП, в большинстве случаев механизм его развития остается неясным.

Таким образом, изучение состояния углеводного и липидного обмена у больных ХП и в связи с этим разработка новых методов адекватной коррекции выявленных изменений являются остро необходимыми для современной медицины и составляют предмет данного исследования.

Цель исследования

Целью настоящей работы являлось изучение метаболических изменений у больных с хроническим панкреатитом на фоне приема селективного М-холинолитика (гиосцина бутилбромида).

Материалы и методы

В анализируемую выборку были привлечены 126 пациентов с рецидивирующей формой хронического панкреатита (РФХП), средний возраст – (43,9 ± 12,6) года – (41,2 ± 13,5) года у мужчин, (46,6 ± 11,7) года у женщин. Для обеспечения генетической однородности наблюдаемой группы в исследовании включались только европеоиды.

Больные с РФХП были разделены на 2 группы. Основная – РФХП1 (78 пациентов) в комплексной терапии в качестве секретолитического и спазмолитического препаратов применялся гиосцина бутилбромид в суточной дозе 60 мг в 3 приема, а также полиферментные препараты в стандартной дозировке в течение 21 дня.

Группа сравнения РФХП2 (48 пациентов) получала только стандартную терапию: спазмолитические (дротаверин), секретолитические (омепразол) и полиферментные препараты в стандартных дозировках. Соотношение лиц мужского и женского пола в обеих группах было сопоставимо: основная – 54 (63,5%) мужчин и 31 (36,5%) женщин, а контрольная – 55 (56,7%) и 42 (43,3%) соответственно. В исследование вошел 51 пациент: женщин 9, мужчин 42, возраст от 19 до 48 лет.

Все больные проходили стационарное обследование и лечение в клинике 2-й кафедры (терапии усовершенствования врачей) Военно-медицинской академии, Санкт-Петербург.

У всех больных в динамике проводилось исследование следующих показателей:

- оценка выраженности клинических проявлений болевого абдоминального и диспепсического синдромов (путем самонаблюдения с использованием балльного шкалирования (визуально-аналоговая шкала) при значениях: 0 – отсутствие симптома, 5 – максимальная его выраженность);

- биохимические (аланинаминотрансфераза, аспаратаминотрансфераза, билирубин, щелочная фосфатаза, γ -глутаминтранспептидаза, амилаза, глюкоза, калий);

- фенотипирование липопротеидов сыворотки крови (общий холестерин, холестерин липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), холестерин липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), коэффициент атерогенности);

- определение уровня инсулина и кортизола;
- ЭКГ;
- УЗИ органов брюшной полости;
- психологический статус;
- микробный пейзаж кала;
- оценка качества жизни по опроснику SF-36;
- электрогастроэнтерография для исследования миоэлектрической активности ЖКТ;
- трансэндоскопическая топическая экспресс-рН-метрия.

Результаты исследования

В клинической картине больных хроническим панкреатитом превалировал болевой абдоминальный синдром (средний балл в группе РФХП1 составил $(3,1 \pm 0,6)$ и РФХП2 – $(2,95 \pm 0,35)$ по ВАШ) (табл. 1). Среди диспепсических проявлений доминировали вздутие живота, послабление и учащение стула – средний балл по ВАШ в группе РФХП1 $(2,23 \pm 0,30)$, $(3,18 \pm 0,24)$, $(3,12 \pm 0,22)$, в группе РФХП2 – $(2,3 \pm 0,3)$, $(3,6 \pm 0,3)$, $(3,04 \pm 0,24)$ соответственно. Выраженность таких симптомов, как чувство горечи во рту и тошнота, была незначительной в обеих группах (средние баллы по ВАШ $(1,27 \pm 0,10)$ и $(0,69 \pm 0,11)$ соответственно в группе РФХП1, и $(1,2 \pm 0,1)$, $(0,7 \pm 0,1)$ соответственно – в группе РФХП2). Все больные данной группы отмечали снижение аппетита, ухудшение общего самочувствия, снижение активности.

Изучение липидного обмена у пациентов в обеих группах (табл. 2) демонстрирует значительные нарушения фактически всех показателей липидограммы. Так, содержание общего холестерина (ОХС) было выше референтных величин и составило у пациентов в группе РФХП1 $(7,3 \pm 1,8)$ ммоль/л и $(7,4 \pm 1,1)$ ммоль/л – у больных группы РФХП2. Коэффициент атерогенности (КА) при этом отражал динамику изменений ОХС: $(4,6 \pm 1,0)$ – РФХП1, $(4,7 \pm 1,1)$ – РФХП2. Уровень триглицеридов сыворотки крови был максимальным у пациентов в группе РФХП1 – $(2,1 \pm 0,7)$ ммоль/л, в то время как у больных из группы РФХП2 он достигал значений $(2,2 \pm 1,0)$ ммоль/л. Обращает на себя внимание прогрессирующий рост показателей ЛПНП, которые у пациентов обеих групп значительно превосходили норму – $(6,1 \pm 1,1)$ ммоль/л и $(6,2 \pm 1,2)$ ммоль/л соответственно.

Особый интерес в нашем исследовании представляло состояние углеводного обмена и эндокринной функции поджелудочной железы. Как следует из данных, представленных на рис. 1, уровень глюкозы и инсулина натощак не отличались достоверно в обеих группах. Необходимо отметить достоверное увеличение уровня инсулина в обеих группах по отношению к референтным величинам, что указывает на раннее формирование гиперинсулинемии у пациентов с РФХП. Учитывая показатели липидного обмена, можно говорить о развернутой картине метаболического синдрома у данной категории пациентов, что, безусловно, должно находить свое отражение в адекватных подходах к терапии данного состояния и учитываться врачами при выборе тактики ведения этих больных.

Эффективность терапии оценивалась по скорости и выраженности регрессии клинических симптомов желудочной и кишечной диспепсии, а также болевой абдоминального синдрома. Как было установлено в процессе исследования, регрессия симптомов заболевания наблюдалась у пациентов обеих групп (рис. 2, 3).

Таблица 1. Средние показатели клинических проявлений у больных РФХП

Жалобы	Средний балл по ВАШ	
	РФХП1	РФХП2
Самочувствие	$3,03 \pm 0,4$	$3,2 \pm 0,4$
Активность	$3,08 \pm 0,3$	$3,24 \pm 0,26$
Боль в животе	$3,05 \pm 0,6$	$2,95 \pm 0,35$
Изжога	$1,25 \pm 0,3$	$1,14 \pm 0,14$
Отрыжка	$1,56 \pm 0,2$	$1,35 \pm 0,2$
Вздутие живота	$2,23 \pm 0,3$	$2,3 \pm 0,3$
Стул (количество), раз	$3,12 \pm 0,22$	$3,04 \pm 0,24$
Стул (консистенция) (1 – плотный, 2 – овечий, 3 – нормальный, 4 – кашицеобразный, 5 – жидкий)	$3,18 \pm 0,24$	$3,6 \pm 0,3$
Тошнота	$0,69 \pm 0,11$	$0,7 \pm 0,1$
Чувство горечи во рту	$1,27 \pm 0,1$	$1,2 \pm 0,1$
Аппетит	$3,3 \pm 0,3$	$3,1 \pm 0,3$

Таблица 2. Показатели липидограммы у больных РФХП

Показатели	РФХП1	РФХП2
Общий холестерин, ммоль/л	$7,3 \pm 1,8$	$7,4 \pm 1,1$
Триглицериды, ммоль/л	$2,1 \pm 0,7$	$2,2 \pm 1,0$
Липопротеиды высокой плотности, ммоль/л	$1,1 \pm 0,2$	$1,0 \pm 0,3$
Липопротеиды низкой плотности, ммоль/л	$6,1 \pm 1,1$	$6,2 \pm 1,2$
Липопротеиды очень низкой плотности, ммоль/л	$1,3 \pm 0,3$	$1,4 \pm 0,3$
Коэффициент атерогенности	$4,6 \pm 1,0$	$4,7 \pm 1,1$

Таблица 3. Динамика показателей углеводного обмена у больных РФХП

	РФХП1		РФХП2	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Глюкоза натощак, ммоль/л	$4,74 \pm 0,94$	$4,75 \pm 0,55$	$4,74 \pm 1,44$	$4,62 \pm 1,32$
Инсулин (7,1–35,1)	$29,15 \pm 9,05$	$27,55 \pm 6,4^*$	$27,75 \pm 3,75$	$23 \pm 2,9^*$

* – различия с группой сравнения статистически значимы ($p < 0,05$).

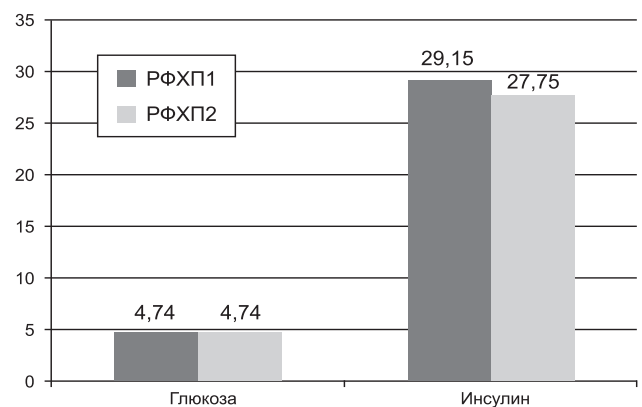


Рис. 1. Показатели уровня глюкозы и инсулина в обеих группах.

Однако в группе РФХП1 наблюдалось достоверно более выраженное снижение интенсивности болевого абдоминального синдрома, купирование которого в группе РФХП1 достигалось уже к 3–4 суткам терапии, в то время как у пациентов из группы РФХП2 данные показатели оставались на более высоком уровне. Аналогичные изменения были отмечены в обеих группах по динамике выраженности тошноты, а также металлического привкуса во рту. При этом уменьшались либо исчезали жалобы на

вздутие живота, урчание в кишечнике, а также восстанавливалась нормальная консистенция и частота стула (табл. 4).

Структурно-функциональное состояние панкреатобилиарной системы оценивали на основании анализа результатов ультразвукового исследования (табл. 5).

Как следует из представленных данных, наибольшие изменения претерпевают параметры, характеризующие моторно-эвакуаторную функцию желчевыделительной системы: уменьшается степень вы-

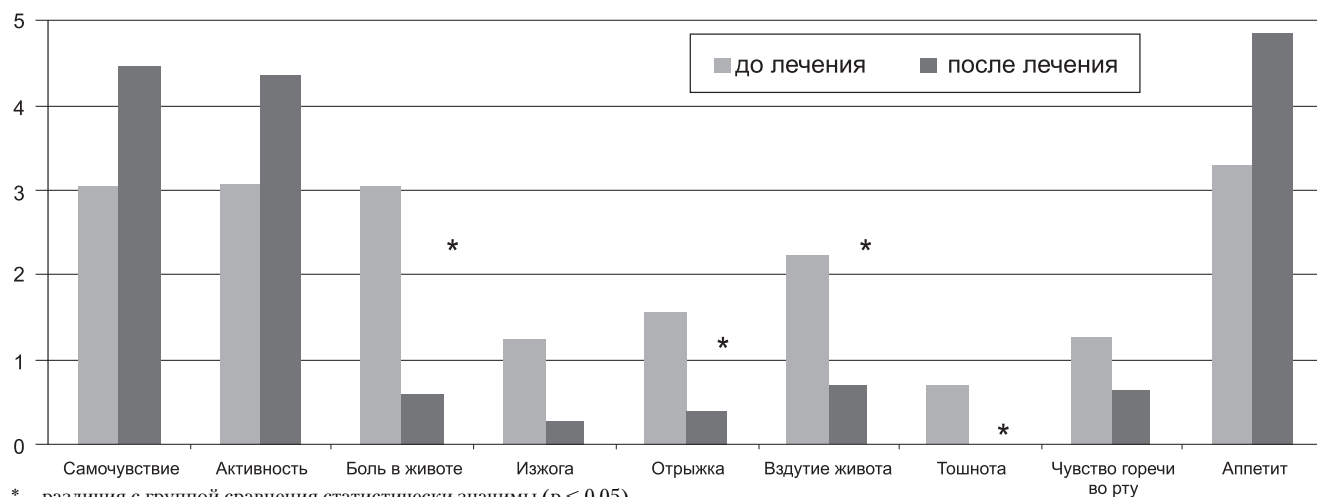


Рис. 2. Динамика клинических проявлений в группе РФХП1 на фоне терапии при хроническом панкреатите.

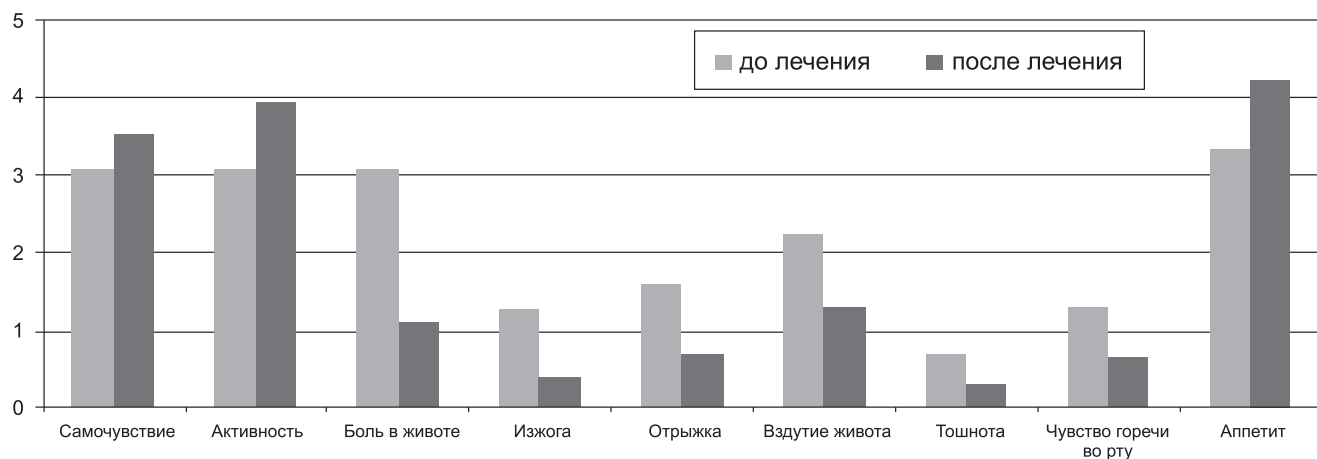


Рис. 3. Динамика клинических проявлений в группе РФХП2 на фоне терапии при хроническом панкреатите.

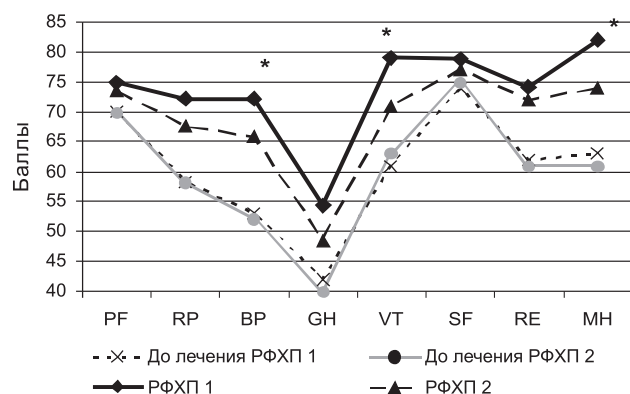


Рис. 4. Динамика качества жизни у больных хроническим панкреатитом на фоне приема гиосцина бутилбромидом.

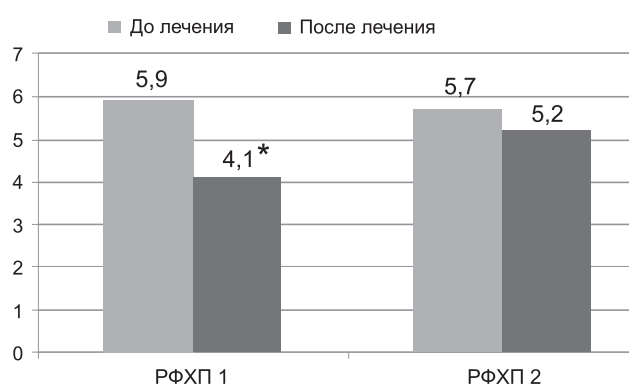


Рис. 5. Динамика индекса НОМА IR на фоне лечения гиосцина бутилбромидом больных хроническим панкреатитом.

Таблица 4. Динамика регрессии клинических проявлений диспепсического и абдоминального синдромов у больных с хроническим панкреатитом

Клинические симптомы, баллы	РФХП1		РФХП2	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Боль	3,08 ± 0,3	1,6 ± 0,4*	2,95 ± 0,35	2,0 ± 0,5
Тошнота	0,69 ± 0,11	–*	0,7 ± 0,1	0,2 ± 0,05
Вздутие живота	2,23 ± 0,3	1,1 ± 0,3	2,3 ± 0,3	1,3 ± 0,5
Металлический привкус во рту	1,27 ± 0,1	0,4 ± 0,1*	1,2 ± 0,1	0,9 ± 0,4
Нарушение консистенции стула	3,18 ± 0,24	1,3 ± 0,5*	3,6 ± 0,3	2,4 ± 0,6

* – различия с группой сравнения статистически значимы (p < 0,05).

Таблица 5. Динамика показателей структурно-функционального состояния панкреатобилиарной системы у больных с хроническим панкреатитом

Сонографические характеристики	РФХП1		РФХП2	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Размер пузыря продольный, см	6,41 ± 0,31	6,35 ± 0,21	6,42 ± 0,32	6,40 ± 0,24
Размер пузыря поперечный, см	2,70 ± 0,10	2,65 ± 0,12	2,75 ± 0,22	2,70 ± 0,14
Размер головки поджелудочной железы, см	2,5 ± 0,23	2,3 ± 0,24	2,5 ± 0,25	2,4 ± 0,12
Размер тела поджелудочной железы, см	2,2 ± 0,13	2,1 ± 0,33	2,2 ± 0,25	2,1 ± 0,15
Размер хвоста поджелудочной железы, см	1,7 ± 0,20	1,3 ± 0,10	1,7 ± 0,23	1,5 ± 0,13
Признаки дискинезии, баллы	18,3 ± 1,5	15,4 ± 0,7*	18,7 ± 0,9	17,8 ± 0,5

* – различия с группой сравнения статистически значимы (p < 0,05).

Таблица 6. Динамика содержания ферментов поджелудочной железы в плазме крови у больных с хроническим панкреатитом

Показатель	РФХП1		РФХП2	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Амилаза, г/ч*л	47,8 ± 2,4	37,7 ± 2,5*	48,6 ± 3,2	36,7 ± 3,6*
Липаза, МЕ/л	25,3 ± 5,8	22,4 ± 6,1	24,2 ± 5,9	23,0 ± 6,6
Трипсин, нмоль/с*л	64,3 ± 7,5	44,8 ± 2,8*	62,5 ± 5,5	46,7 ± 8,2*
Ингибитор трипсина, ммоль/ч*л	17,4 ± 3,1	26,3 ± 2,3	16,3 ± 3,3	23,3 ± 5,3

* – различия с группой сравнения статистически значимы (p < 0,05).

раженности признаков дискинезии желчного пузыря, активируется сократительная функция желчного пузыря, о чем свидетельствуют уменьшение его размеров, улучшение пассажа желчи. Таким образом, дополнительное применение гиосцина бутилбромида в комплексной терапии РФХП сопровождается улучшением функционального состояния желчевыводящих путей.

Исследование динамики содержания ферментов поджелудочной железы в плазме крови у больных РФХП (табл. 6) указывает на достоверное снижение уровня амилазы и трипсина на фоне лечения в обеих группах. В то же время обращает на себя внимание более значимый прирост ингибитора трипсина в группе РФХП1 по отношению к группе РФХП2.

При оценке динамики показателей качества жизни, которые изначально были снижены практически у всех пациентов, отмечалось статистически значимое улучшение как в первой, так и во второй группах таких характеристик, как ВР – интенсивность боли, ГН – общее состояние здоровья (рис. 4). В 1-й группе больных, кроме того, отмечено достоверное улучшение по показателю VT – жизненная активность и МН – психическое здоровье.

Положительная клиническая динамика, улучшение качества жизни отмечались на фоне следующих метаболических изменений.

В исследовании производили расчет показателя инсулинорезистентности НОМА IR (модель оценки гомеостаза для инсулинорезистентности) по формуле: (инсулин натощак, мЕд/мл) × (глюкоза натощак, моль/л)/22,5. На рис. 5 представлена динамика показателя НОМА IR на фоне лечения. Отмечается достоверное уменьшение данного показателя у пациентов из группы РФХП1, что свидетельствует о снижении периферической инсулинорезистентности, в то время как у пациентов в группе РФХП2 этот показатель имел лишь тенденцию к снижению.

Двухнедельная терапия гиосцина бутилбромидом приводила к достоверному снижению уровня кортизола в группе больных хроническим панкреатитом. Известно, что уровень кортизола повышается при таких ситуациях, как боль, эмоциональный и психический стресс, поэтому снижение уровня кортизола на фоне положительной клинической динамики (прежде всего, купирования болевого абдоминального синдрома) можно расценить как физиологическую реакцию организма на устранение стрессорных факторов (табл. 7).

Анализ динамики показателей, характеризующих липидный обмен (табл. 8), позволил выявить у больных обеих групп снижение уровня как общего холестерина, так и его атерогенных фракций. Однако у пациентов из группы РФХП1 выяв-

Таблица 7. Динамика уровня кортизола на фоне терапии

Показатель	РФХП1		РФХП2	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Кортизол	456,53 ± 68,99	382,61 ± 60,00	482,09 ± 23,95	399,54 ± 35,93*

* – различия с группой сравнения статистически значимы ($p < 0,05$).

Таблица 8. Динамика среднего содержания липопротеидов и глюкозы в сыворотке крови у больных с хроническим панкреатитом

Показатели	РФХП1		РФХП2	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Общий холестерин, ммоль/л	7,3 ± 1,8	6,3 ± 0,9	7,4 ± 1,1	5,2 ± 0,4*
Триглицериды, ммоль/л	2,1 ± 0,7	1,6 ± 0,6	2,2 ± 1,0	1,1 ± 0,3
Липопротеиды высокой плотности, ммоль/л	1,1 ± 0,2	1,2 ± 0,4	1,0 ± 0,3	1,2 ± 0,3
Липопротеиды низкой плотности, ммоль/л	6,1 ± 1,1	5,6 ± 0,7	6,2 ± 1,1	4,6 ± 0,4*
Липопротеиды очень низкой плотности, ммоль/л	1,3 ± 0,3	1,1 ± 0,2	1,4 ± 0,3	1,0 ± 0,1
Коэффициент атерогенности	5,2 ± 1,0	4,1 ± 0,9	5,3 ± 0,8	4,1 ± 0,3

* – различия с группой сравнения статистически значимы ($p < 0,05$).

лено более значимое увеличение уровня холестерина ЛПВП и общего холестерина, а также тенденция к снижению уровня холестерина ЛПНП.

Обсуждение результатов

В ходе проведенного исследования нам удалось выявить формирование развернутой картины метаболического синдрома у пациентов с рецидивирующей формой панкреатита, которое выражалось в развитии дислипотеидемии атерогенного профиля и гиперинсулинемии натощак как проявления инсулинорезистентности. Данные изменения, по-видимому, обусловлены изменением функционального состояния инсулярного аппарата поджелудочной железы. С другой стороны, выявленные метаболические изменения могут являться основой для формирования рецидивирующей формы хронического панкреатита и прогрессии заболевания [1].

Теоретическое признание принципов системности, целостности и гомеостатической обусловленности развития патологии все чаще вступает в противоречие с традиционным подходом, используемым в лечении. При этом со стороны практических врачей зачастую преобладают эмпирические или схематические попытки повлиять на внешние признаки заболевания путем назначения симптоматической терапии, обладающей, как правило, определенной нозоспецифичностью. Эти усилия, несмотря на ситуационную положительную эффективность, тем не менее, в большинстве случаев являются паллиативными, поскольку не обеспечивают нивелирование стойких нарушений гомеостаза, сопровождающих развитие практически любого патологического процесса. Между тем, организм человека обладает огромным энергетическим и адаптационно-компенсаторным потенциалом, мобилизация которого является стержневым фактором в достижении положительного прогноза течения заболевания. Таким образом, формируется точка зрения о необходимости разработки новых методов лечения, имеющих метаболическую направленность и оказывающих позитивное влияние на ключевые метаболические процессы, участвующие в поддержании гомеостаза.

Анализ полученных клинических и метаболических изменений позволил определить, что оптимальным методом коррекции как двигательных нарушений, так и нарушений углеводного и липидного видов обмена у больных с рецидивирующей формой хронического панкреатита явилось включение в состав базовой терапии селективного М-холинолитика (гиосцина бутилбромид).

Положительное влияние гиосцина бутилбромид на состояние углеводного обмена обусловлено блокирующим действием на М3-холинорецепторы, поскольку было установлено, что секрецию инсулина регулируют М1- и М3-мускариновые рецепторы [8]. Таким образом, гиосцина бутилбромид регулирует секрецию инсулина (что подтверждается результатами нашего исследования), тем самым, опосредованно воздействуя на гомеостаз глюкозы и морфогенез липидов.

Вывод

Селективный преимущественно М3-холинолитический эффект гиосцина бутилбромид сопровождается положительной динамикой показателей углеводного и жирового обмена у больных с хроническим панкреатитом. При этом отмечается статистически достоверное снижение индекса инсулинорезистентности НОМА IR, уровня холестерина и липопротеидов низкой плотности, что сочетается со снижением уровня кортизола ($p < 0,05$). В совокупности со спазмолитическим и секретолитическим эффектами препарата данные изменения благоприятно отражаются на клиническом течении заболевания и достоверно способствуют сокращению сроков регрессии болевого абдоминального и диспепсического синдромов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гриневиц В.Б., Ласый В.П., Сас Е.И. и др. Метаболический синдром у больных с заболеваниями органов пищеварения: значение для теории и практики // Росс. кардиол. журн. – 2003. – № 1. – С. 74–80.
2. Лапина Т.Л. Лечение эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки // Русский мед. журн. – 2001. – Т 9, № 13–14. – С. 602–607.
3. Fontaine K.R., Cheskin L.J., Barofsky I.J. // Fam. Pract. – 1996. – Vol. 43, No. 3. – P. 265–270.
4. Лопаткина Т.Н. Хронический панкреатит // Новый мед. журн. – 1997. – № 2. – С. 7–11.
5. Маев И.В., Казюлин А.Н., Кучерявый Ю.А. Хронический панкреатит. – М.: Медицина, 2005. – С. 11–13.
6. Seidell J.C., Flegal K.M. Assessing obesity: classification and epidemiology // Br. Med. Bull. – 1997. – Vol. 53. – P. 238–252.
7. Хазанов А.И. Хронический панкреатит. Новое в этиологии, патогенезе, диагностике. Современная классификация // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол. – 1997. – № 1. – С. 56–62.
8. Renuka T.R., Robinson R., Paulose C.S. // Neurochem Res. – 2006. – Vol. 31, No. 3. – P. 313–320.