

УДК 616.37-002-08:615.245

О.Д. МИХАЙЛОВА¹, Я.И. ГРИГУС¹, Н.А. ЦИРЕНЩИКОВА², А.М. НАЗАРОВ³¹Ижевская государственная медицинская академия, 426034, г. Ижевск, ул. Коммунаров, д. 281²Городская клиническая больница № 6 МЗ УР, 426004, г. Ижевск, ул. Ленина, д. 81³Медико-санитарная часть МВД России по Удмуртской Республике, 426035, г. Ижевск, ул. Серова, д. 69

Изучение терапевтической эффективности различных антисекреторных препаратов при хронических панкреатитах

Михайлова Ольга Дмитриевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней с курсом сестринского дела, тел. (3412) 45-20-72, e-mail: yagr@udmlink.ru¹

Григус Ян Ильич — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней с курсом сестринского дела, тел. (3412) 45-20-72, e-mail: yagrigus@mail.ru¹

Циренщикова Надежда Александровна — заведующая гастроэнтерологическим отделением, тел. (3412) 68-74-64, e-mail: niko-nadya@mail.ru²

Назаров Алексей Михайлович — кандидат медицинских наук, начальник организационно-методического и лечебно-профилактического отдела, тел. (3412) 93-92-77, e-mail: yagr@udmlink.ru³

Проведено обследование 94 больных хроническим панкреатитом (ХП), которые в течение 2-3 недель в составе комплексной терапии получали блокатор гистаминовых H₂-рецепторов ранитидин 300 мг/сут. (38 человек), ингибитор протонной помпы омепразол 40 мг/сут. (35 человек), блокатор M₁-холинорецепторов пирензепин (гастроцепин) 100 мг/сут. (21 человек). У больных оценивали экзокринную и эндокринную функцию поджелудочной железы, а также изучали базальный уровень ряда гормонов сыворотки для уточнения механизма действия антисекреторных препаратов. В ходе терапии происходило купирование болевого абдоминального и диспепсического синдромов, которые были сопоставимы по срокам в группах обследованных больных, снижение кислотопродуцирующей функции желудка — более выраженное при приеме омепразола. Восстановление внешней и внутренней секреции поджелудочной железы сопровождалось восстановлением нарушенных взаимосвязей между экзо- и эндокринной ее функциями. Выявлено улучшение секреции гормонов анаболического (СТГ, инсулина, С-пептида, T₃, T₄) и катаболического (кортизола) действия, что является одним из механизмов положительного терапевтического эффекта антисекреторных препаратов.

Ключевые слова: хронический панкреатит, омепразол, ранитидин, гастроцепин, гормоны.

O.D. MIKHAYLOVA¹, YA.I. GRIGUS¹, N.A. TZIRENSHCHIKOVA², A.M. NAZAROV³¹Izhevsk State Medical Academy, 281 Kommunarov St., Izhevsk, Russian Federation, 426034²Municipal Clinical Hospital № 6, Ministry Health Care of Udmurt Republic, 81 Lenina St., Izhevsk, Russian Federation, 426004³Hospital of Ministry of Interior Affairs of Russia in Udmurt Republic, 69 Serova St., Izhevsk, Russian Federation, 426035

The study of therapeutic effectiveness of different antisecretory drugs in chronic pancreatitis

Mikhaylova O.D. — Cand. Med. Sc., Associate Professor of the Inner Diseases Propedeutic and Nursing Department, tel. (3412) 45-20-72, e-mail: yagr@udmlink.ru¹

Grigus Y.I. — Cand. Med. Sc., Assistant Professor of the Inner Diseases Propedeutic and Nursing Department, tel. (3412) 45-20-72, e-mail: yagrigus@mail.ru¹

Tzirenschikova N.A. — Head of Gastroenterology Department, tel. (3412)687464, e-mail: niko-nadya@mail.ru²

Nazarov A.M. — Cand. Med. Sc., Head of Organization-Methodological and Treatment-Diagnostic Department, tel. (3412) 93-92-77, e-mail: yagr@udmlink.ru³



The purpose of our work was to study of therapeutic efficacy of antisecretory drugs for treatment of exacerbation of chronic pancreatitis (CP). We examined 94 patients with CP that were divided into 3 groups: as a part of complex therapy, 38 patients received blocker histamine H₂-receptor ranitidine 300 mg/day, 35 patients received proton pump inhibitor omeprazole 40 mg/day, and 21 patients received blocker M₁-holinoretseptor pirenzepin (gastrozepin) 100 mg/day. The course of treatment was 2-3 weeks. Exocrine and endocrine functions of the pancreas were evaluated in patients, and we studied the basal level of some hormones in serum to estimate the mechanism of antisecretory drugs action.

In the course of therapy we achieved reduction and then disappearing of abdominal pain and dyspeptic syndromes, which were comparable in the groups of the examined patients; reduction of acid-producing functions of a stomach, more pronounced when taking omeprazole. We found not only improvement of external and internal secretion of the pancreas (disappearing of hyperenzimemia and decreasing of insulin and C-peptide levels), but also the restoring of disturbed links between exogenous and endocrine functions. The improvement of hormone secretion of anabolic (somatotropic hormone, insulin, C-peptide, T₃, T₄) and catabolic (cortisol) action was revealed, which is one of the mechanisms of the positive therapeutic effect of antisecretory drugs.

Key words: chronic pancreatitis, ranitidine, omeprazole, gastrozepin, hormones.

Антисекреторные средства являются важной составляющей комплексной терапии пациентов с хроническим панкреатитом (ХП), обеспечивающей физиологический покой поджелудочной железы [1, 2]. Учитывая кислотозависимый характер ХП, вполне логичным представляется использование препаратов, действие которых направлено на нейтрализацию или подавление выработки соляной кислоты париетальными клетками [3-5]. В современной панкреатологии используются препараты, влияющие на механизмы секреции соляной кислоты на различных этапах. Специфические блокаторы M₁-холинорецепторов, выключая стимулирующее влияние блуждающего нерва на желудочную секрецию, избирательно угнетают базальную и стимулированную кислотопродукцию, а также обладают гастроцитопротективным действием [6-8]. Блокаторы гистаминовых H₂-рецепторов париетальных клеток слизистой оболочки желудка подавляют базальную и стимулированную секрецию соляной кислоты, уменьшают общее количество желудочного сока. Медикаментозные препараты этой группы оказывают блокирующее действие на генерацию активных форм кислорода в нейтрофилах, усиливают активность супероксиддисмутазы, подавляют агрегацию тромбоцитов [9]. Ингибиторы протонного насоса действуют на заключительную стадию секреции соляной кислоты, блокируя H⁺, K⁺-АТФазу секреторной мембраны париетальных клеток слизистой оболочки желудка, прекращая выход ионов водорода в полость желудка. Препараты этого класса обладают высокой липофильностью, легко проникают в париетальные клетки слизистой оболочки желудка, где накапливаются при кислотном значении pH [10, 11].

Вместе с тем выраженное подавление выработки соляной кислоты оказывает отрицательное влияние на желудочную фазу пищеварения и нормальное течение процессов интрагастрального протеолиза и вызывает при длительном использовании препаратов ряд нежелательных побочных эффектов в виде гиперплазии париетальных клеток, гистаминпродуцирующих клеток гастроинтестинальной APUD-системы, гипергастринемии, появлении или усилении метеоризма и диареи и т.д. [12]. В этой связи назрела необходимость сравнительной оценки терапевтической эффективности антисекреторных препаратов с различным механизмом действия при панкреатитах.

Цель работы — изучение терапевтического эффекта различных по механизму действия антисекреторных препаратов при ХП.

Материалы и методы

Нами обследовано 94 больных ХП в фазе обострения в возрасте от 18 до 73 лет, из них мужчин — 31, женщин — 63. В верификации диагноза использованы тщательно собранные анамнестические и объективные данные, результаты лабораторных, ультразвукового и эндоскопического (эзофагогастро-дуоденоскопия) исследований.

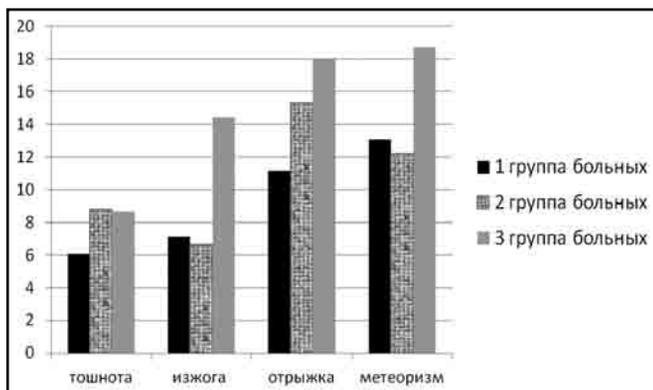
В зависимости от проводимого лечения больные были разделены на 3 идентичные по полу, возрасту, тяжести и длительности течения заболевания группы: больным 1-й группы (38 человек) в составе традиционной комплексной терапии назначался блокатор гистаминовых H₂-рецепторов ранитидин 300 мг/сут., больным 2-й группы (35 человек) — ингибитор протонной помпы омепразол 40 мг/сут., больным 3-й группы (21 человек) — блокатор M₁-холинорецепторов пирензепин (гастроцепин) 100 мг/сут. Курс лечения составил 2-3 недели. Экзокринную функцию поджелудочной железы исследовали с помощью определения активности амилазы и липазы в сыворотке крови, диастазы в моче. Для оценки эндокринной функции определяли уровни инсулина и С-пептида в периферической крови радиоиммунологическим методом. Кислотообразовательная функция желудка изучалась с помощью интрагастральной pH-метрии. Кроме того, для уточнения механизмов терапевтического действия антисекреторных препаратов изучали базальные уровни тироксина (T₄), трийодтиронина (T₃), тиреотропина (ТТГ), соматотропина (СТГ) и кортизола в периферической крови.

Результаты сравнивали с данными контрольной группы, которую составили 15 здоровых лиц. Данные обрабатывались методом вариационной статистики, для оценки межгрупповых различий применяли t-критерий Стьюдента, для выявления зависимости между показателями — метод корреляционного анализа.

Результаты и их обсуждение

Оценивая влияние изучаемых лекарственных препаратов в сравнительном плане на характер болевого синдрома, можно отметить выраженный эффект у ранитидина и омепразола. Так, уменьшение болей отмечено на 4-6-й день лечения в 1-й группе больных, на 6-7-й день — во 2-й группе, в 3-й группе — несколько позже (на 8-9-й день). Боли полностью прошли у больных 1-й группы через 13,19±1,08 дня, у больных 2-й группы — через 16,62±1,14 дня, 3-й группы — через 19,67±1,08 дня. При выписке из стационара незначительные боли по интенсивности и продолжительности про-

Рисунок 1.
Сроки купирования диспепсических симптомов у обследованных больных



должали беспокоить 10,4% пациентов 1-й группы, 20,3% больных 2-й группы и 28,8% — 3-й группы. Среди симптомов желудочной диспепсии у больных всех групп быстрее купировалась рвота (на 2–3-й день лечения) и восстановился аппетит (через 5–6 дней терапии). Существенной разницы в сроках исчезновения тошноты и метеоризма не было (рис. 1), отрыжка и изжога купировались достоверно позже у больных 3-й группы, чем 1-й и 2-й групп. В ходе лечения у больных 1-й и 3-й групп дольше сохранялись поносы и кашицеобразный стул, у больных 2-й группы — запоры. Пальпаторная болезненность в эпигастральной области сохранялась более длительно, чем субъективная симптоматика, и купировалась раньше у больных 1-й группы — через $15,14 \pm 0,99$ дня, а у больных 2-й и 3-й групп — практически одновременно ($19,62 \pm 0,92$ и $20,81 \pm 0,74$ дня соответственно).

При оценке экзокринной функции поджелудочной железы базальный уровень амилазы и липазы в сыворотке крови, а также диастазы мочи были повышены во всех группах, по сравнению со здоровыми, у которых показатели составили, соответственно, $53,03 \pm 4,12$ ед/л, $9,88 \pm 2,64$ ед/л и $115,6 \pm 2,8$ ед/л. В ходе терапии активность ферментов в крови и моче снижалась, при этом в 1-й группе существенно уменьшился уровень липазы — от $13,0 \pm 1,4$ ед/л до $8,4 \pm 1,3$ ед/л, во 2-й — амилазы и диастазы от $74,3 \pm 3,1$ ед/л до $37,6 \pm 4,4$ ед/л и от $259,6 \pm 35,0$ ед/л до $97,4 \pm 8,6$ ед/л соответственно, в 3-й группе снижение активности ферментов имело характер тенденции.

Как показывают данные табл. 1, исходный базальный уровень кислотности в желудке у больных

всех групп был повышен, а к концу курса терапии снижался, причем во 2-й группе снижение было наиболее выраженным.

При изучении уровней тиреоидных гормонов выявлено, что у больных базальный уровень T_3 и T_4 был ниже, чем в контрольной группе (табл. 2), в ходе терапии омезом и ранитидином отмечено увеличение концентрации обоих гормонов в крови. В процессе лечения произошло модулирование уровней ТТГ: снижение исходно повышенного у больных 1-й группы, достоверное повышение низкой базальной концентрации у больных 2-й группы. У пациентов 3-й группы отмечена тенденция к росту уровней T_3 и T_4 , а концентрация ТТГ менялась незначительно.

Содержание инсулина в крови у больных всех групп было повышено (табл. 3), его уровень снижался достоверно в 1-й и 2-й группах, в 3-й группе имел тенденцию к снижению. О способности поджелудочной железы вырабатывать инсулин более точно свидетельствует определение концентрации С-пептида в сыворотке [13]. Исходно повышенный уровень С-пептида снижался во всех группах пациентов, при этом существенно у больных, получавших гастропепин. Снижение концентрации инсулина в крови благоприятно влияет на секреторную активность поджелудочной железы [14] и может быть связано с восстановлением чувствительности инсулиновых рецепторов на периферии [13]. Кроме того, методом корреляционного анализа выявлено, что в ходе терапии происходило восстановление нарушенных взаимосвязей между экзо- и эндокринной функциями поджелудочной железы: С-пептид-диастаза от $r = -0,32$ до $r = 0,44$ в 1-й группе, С-пептид-амилаза от $r = -0,52$ до $r = 0,59$, инсулин-диастаза от $r = 0,03$ до $r = 0,34$ во 2-й группе.

По нашим данным, базальный уровень кортизола у всех пациентов был выше, чем у здоровых лиц (табл. 3). В процессе лечения уровень его снижался во всех группах, при этом во 2-й и 3-й — существенно, хотя и не достиг показателей контрольной группы. Поскольку кортизол является одним из стрессовых гормонов [13, 15], а при обострении ХП присутствуют как болевой, так и метаболический стресс, мы предполагаем, что гиперкортизолемиа имела преимущественно стрессовое происхождение и уменьшалась по мере купирования болевого синдрома. Снижение уровня кортизола в крови ведет также к восстановлению чувствительности инсулиновых рецепторов и снижению инсулинорезистентности [16].

Концентрация соматостатина, тормозящего выделение желудочного сока [13], была сниже-

Таблица 1.
Кислотообразующая функция желудка у больных ХП в ходе лечения

Показатель	Группа обследованных			
	1-я группа	2-я группа	3-я группа	Здоровые
рН желудочного содержимого до лечения	$1,36 \pm 0,41$	$1,32 \pm 0,12$	$1,4 \pm 0,24$	$1,6 \pm 0,15$
после лечения	$4,06 \pm 0,33^{**}$	$4,52 \pm 0,28^{**}$	$3,26 \pm 0,42^{**}$	

Примечание: * — достоверность по отношению к здоровым ($p < 0,05$); ** — достоверность по отношению к исходному уровню



Таблица 2.
Динамика уровня тиреоидных гормонов больных ХП в процессе лечения

Обследуемые группы	Период исследования	T ₄ , нмоль/л	T ₃ , нмоль/л	ТТГ, мед/мл
1-я группа больных	до лечения	115,56±6,09	1,66±0,06	2,64±0,38
	после лечения	135,44±5,34	2,07±0,11**	1,96±0,21
2-я группа больных	до лечения	119,91±6,73	1,79±0,11	1,46±0,03*
	после лечения	148,91±12,03	2,27±0,16	2,59±0,45**
3-я группа больных	до лечения	107,11±5,9	1,56±0,13	2,01±0,16
	после лечения	112,4±6,2	1,64±0,08	2,12±0,04
Здоровые		124,8±17,2	1,82±0,14	2,19±0,24

Примечание: * — достоверность по отношению к здоровым ($p < 0,05$);

** — достоверность по отношению к исходному уровню

Таблица 3.
Динамика уровня гормонов больных ХП в процессе лечения

обследуемые группы	Период исследования	Инсулин, пмоль/л	С-пептид, пмоль/л	Кортизол, нмоль/л	СТГ, мкед/л
1-я группа больных	до лечения	90,21±6,81*	419,71±19,42*	658,9±53,29*	0,67±0,05*
	после лечения	61,21±5,66**	332,56±46,02	532,71±33,12	0,95±0,13**
2-я группа больных	до лечения	116,23±15,43*	421,32±22,54*	905,79±87,49*	0,57±0,07*
	после лечения	68,37±5,33**	379,45±47,14	563,44±52,75**	0,84±0,05**
3-я группа больных	до лечения	87,42±6,23*	426,21±11,43*	671,9±42,11*	0,69±0,11*
	после лечения	71,64±7,18	313,25±12,24	545,6±5,04**	0,86±0,09
Здоровые		52,45±5,71	300,0±6,90	364,76±22,30	1,25±0,10

Примечание: * — достоверность по отношению к здоровым ($p < 0,05$); ** — достоверность по отношению к исходному уровню

на во всех группах больных (табл. 3), в ходе терапии происходило восстановление секреции СТГ, при этом в 1-й и 2-й группах его уровень в крови достоверно возрос.

Таким образом, результаты проведенных исследований показали, что все изучавшиеся антисекреторные препараты обладают однонаправленным положительным влиянием на основные клинические параметры ХП, а также на восстановление экзо и эндокринной функций поджелудочной железы. Это важно, ибо при наличии противопоказаний или непереносимости ингибиторов протонной помпы и блокаторов гистаминовых H₂-рецепторов, используемых по стандартам лечения ХП, можно применять гастропептин.

Выводы

1. При включении антисекреторных препаратов в комплексную терапию ХП происходит ликвидация либо уменьшение болевого и диспепсического синдромов. Сроки купирования болевого абдоминального синдрома составили при приеме ранитидина 13,19±1,08 дня, омепразола — 16,62±1,14 дня, гастропептина — 19,67±1,08 дня.

2. При применении антисекреторных препаратов, наряду со снижением кислотопродуцирующей функции желудка, наступает восстановление экзо- и эндокринной функций поджелудочной железы.

3. Одним из механизмов положительного терапевтического действия антисекреторных препаратов является улучшение секреции гормонов анаболического (СТГ, инсулина, С-пептида, T₃, T₄) и катаболического (кортизола) действия.



ЛИТЕРАТУРА

1. Губергриц Н.Б., Христик Т.Н. Клиническая панкреатология. — Донецк: Лебедь, 2000. — 412 с.
2. Маев И.В., Казюлин А.Н., Самсонов А.А. и др. Хронический панкреатит (алгоритм диагностики и лечебной тактики). Пособие для врачей общей практики, терапевтов, гастроэнтерологов: Учебное пособие. — М.: ГОУ ВУНМЦ МЗиСР РФ, 2006. — 104 с.
3. Steer M.L., Waxman I., Freedmann S. Chronic pancreatitis // *New. Engl. J. Med.* — 1995. — Vol. 332, № 22. — P. 1482-1490.
4. Васильев Ю.В. Хронический панкреатит; диагностика и лечение // *Лечащий врач.* — 2005. — № 2. — С. 10-13.
5. Минушкин О.Н. Современные принципы и алгоритм лечения хронического панкреатита // *Materia Medica.* — 2003. — № 2. — С. 22-26.
6. Вахрушев Я.М., Муравцева О.В. Комплексная оценка действия ингибиторов секреции соляной кислоты на функциональное состояние желудка при язвенной болезни // *Терапевтический архив.* — 2006. — № 2. — С. 35-38.
7. Шептулин А.А. Гастроцепин в лечении гастроэнтерологических заболеваний // *Клиническая медицина.* — 1996. — № 3. — С. 49-50.
8. Логинов А.С., Васильев Ю.В., Касьяненко В.И. Эффективность сочетанного применения ранитидина и гастроцепина при язвенной болезни // *Российский гастроэнтерологический журнал.* — 1998. — № 1. — С. 28-34.
9. Васильев Ю.В. Болезни органов пищеварения. Блокаторы H2-рецепторов гистамина // М.: Дубль Фрейг. — 2002. — 93 с.
10. Гриневиц В.Б., Успенский Ю.П., Ласый В.П. и др. Клиническое обоснование применения и эффективность нексума в комплексной терапии хронического панкреатита // *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга.* — 2002. — № 1. — С. 20-22.
11. Циммерман Я.С. Хронический панкреатит: современное состояние проблемы. Часть II. Клиника, диагностика, классификация, принципы лечения // *Клиническая медицина.* — 2007. — № 2. — С. 9-14.
12. Успенский Ю.П., Пахомова И.Г., Бубякина В.Н. Патогенетическое обоснование перспектив клинического использования альгинатсодержащего препарата «Гевискон» у пациентов с хроническим панкреатитом, сочетающимся с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью // *Русский медицинский журнал.* — 2007. — Т. 15, № 28. — С. 1-5.
13. Вахрушев Я.М., Трусов В.В., Виноградов Н.А. Печень и гормоны. — Ижевск, 1992. — 112 с.
14. Васильев Ю.В. Дифференцированный подход к антисекреторной терапии хронического панкреатита, сочетающегося с язвенной или с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью // *Русский медицинский журнал.* — 2005. — Т. 7, № 2. — С. 57-61.
15. Михайлова О.Д. Эндогенная интоксикация при хроническом панкреатите // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии.* — 2010. — № 5. — С. 65.
16. Ефимов А.С., Бездробный Ю.В. Структура и функции инсулиновых рецепторов. — Киев: Наукова думка, 1987. — 169 с.

УВАЖАЕМЫЕ АВТОРЫ!

Перед тем как отправить статью в редакцию журнала «Практическая медицина», проверьте:

- Направляете ли Вы отсканированное рекомендательное письмо учреждения, заверенное ответственным лицом (проректор, зав. кафедрой, научный руководитель), отсканированный лицензионный договор.
- Резюме не менее 6–8 строк на русском и английском языках должно отражать, что сделано и полученные результаты, но не актуальность проблемы.
- Рисунки должны быть черно-белыми, цифры и текст на рисунках не менее 12-го кегля, в таблицах не должны дублироваться данные, приводимые в тексте статьи. Число таблиц не должно превышать пяти, таблицы должны содержать не более 5–6 столбцов.
- Цитирование литературных источников в статье и оформление списка литературы должно соответствовать требованиям редакции: список литературы составляется **в порядке цитирования источников**, но не по алфавиту.

Журнал «Практическая медицина» включен Президиумом ВАК в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора и кандидата наук.