

# Клиническая эффективность Метеоспазмила в комплексной терапии болевого абдоминального и диспептического синдромов у пациентов с хроническим панкреатитом

**В. Б. Гриневич**, д.м.н., проф., зав. 2-й кафедрой (терапии усовершенствования врачей)<sup>1</sup>

**Ю. А. Кравчук**, д.м.н., проф. 2-й кафедры (терапии усовершенствования врачей)<sup>1</sup>

**В. И. Педь**, д.м.н., проф. 2-й кафедры (терапии усовершенствования врачей)<sup>1</sup>

**Г. Г. Родионов**, д.м.н., доцент, зав. научно-исследовательской лабораторией токсикологии и лекарственного мониторинга научно-исследовательского отдела биоидентификации<sup>2</sup>

**И. И. Шантырь**, д.м.н. проф., зав. отделом биоидентификации<sup>2</sup>

**В. И. Кувакин**, д.м.н., проф. кафедры автоматизации управления медицинской службой с военно-медицинской статистикой<sup>1</sup>

**Е. В. Светкина**, н.с. научно-исследовательской лаборатории токсикологии и лекарственного мониторинга научно-исследовательского отдела биоидентификации<sup>2</sup>

**М. М. Арапханова**, врач-гастроэнтеролог клиники 2-й кафедры (терапии усовершенствования врачей)<sup>1</sup>

**С. А. Медведко**, клинический ординатор 2-й кафедры (терапии усовершенствования врачей)<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» Минобороны России, г. Санкт-Петербург

<sup>2</sup>ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А. М. Никифорова» МЧС России, г. Санкт-Петербург

## *Clinical efficacy of Meteospasmyl in treatment of painful abdominal and dyspeptic syndromes in patients with chronic pancreatitis*

V.B. Grinevich, Yu.A. Kravchuk, V.I. Ped', G.G. Rodionov, I.I. Shantyr', V.I. Kuvakin, E.V. Svetkina, M.M. Arapkhanova, S.A. Medvedko  
Military Medical Academy n.a. S.M. Kirov of the Ministry of Defense of Russia, Saint Petersburg, Russia; All-Russian Centre for  
Emergency and Radiation Medicine n.a. A.M. Nikiforov; Saint Petersburg, Russia

### Резюме

Представленное исследование посвящено одной из актуальных проблем консервативного лечения хронического панкреатита — купированию болевого абдоминального и диспептического синдромов. Полиморфизм этиопатогенетических вариантов формирования заболеваний поджелудочной железы закономерно обосновывает необходимость комплексной терапии, включающей антисекреторные, спазмолитические и полиферментные препараты. Назначение Метеоспазмила в составе комплексной терапии позволяет эффективно купировать проявления болевого абдоминального и диспептического синдромов, модифицирует состав кишечной микрофлоры и улучшает качество жизни у больных хроническим панкреатитом.

**Ключевые слова:** хронический панкреатит, болевой абдоминальный синдром, диспептический синдром, консервативная терапия, спазмолитики, Метеоспазмил.

### Summary

The presented study is devoted to one of the urgent problems of the conservative treatment of chronic pancreatitis — relief of painful abdominal and dyspeptic syndromes. Polymorphism of the etiopathogenetic variants of the formation of pancreatic diseases naturally justifies the need for complex therapy, including secretolytics, antispasmodics medications and poly-enzyme drugs. The use of Meteospasmyl in complex therapy effectively relieves abdominal pain and dyspepsia, modifies the composition of the intestinal microbiota and improves the quality of life in patients with chronic pancreatitis.

**Key words:** chronic pancreatitis, painful abdominal syndrome, dyspeptic syndrome, conservative treatment, antispasmodics medications, Meteospasmyl.

**Х**ронический панкреатит (ХП) — хроническое полиэтиологическое заболевание поджелудочной железы (ПЖ) воспалительной природы, характеризующееся фазово-прогрессирующими сегментарными и диффузными, деструктивными и дегенеративными изменениями ее экзокринной части с исходом в атрофию железистых элементов (панкреоцитов) и замещении их соединительной (фиброзной)

тканью, изменениями в протоковой системе с образованием кист и конcrementов, различной степенью нарушений как экзокринной, так и эндокринной функций органа.

В настоящее время практически все профессиональные гастроэнтерологические общества и ассоциации в мире публикуют и с высокой частотой обновляют практические руководства, посвященные вопросам

диагностики и лечения ХП, а также внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы (ВНПЖ). Наряду с огромным научным и практическим интересом это свидетельствует о высокой актуальности проблемы и необходимости ее дальнейшего исследования.

Помимо установленных патогенетических механизмов формирования ХП (злоупотребление алкоголем,

билиарные нарушения, заболевания фатеральной и парафатеральной зоны двенадцатиперстной кишки), в настоящее время придается особое значение роли (первичного или вторичного) синдрома хронического системного воспаления (ХСВ), проявляющегося дисбалансом про- и противовоспалительных цитокинов [1, 2]. Важнейшее значение в формировании ХСВ придается дисбалансу микробно-тканевого комплекса кишечника — нарушению состава его микробиоты, повышению проницаемости слизисто-тканевого кишечного барьера, прежде всего тонкой кишки [1, 2, 3, 13, 15, 17, 18].

В основе диагностики ХП лежат рациональная оценка и разумная интерпретация клинических данных, результатов методов визуализации и функциональных тестов. Характеристики болевого абдоминального и диспептического синдромов являются основой клинической диагностики заболевания.

Абдоминальная боль при ХП, наблюдающаяся у большинства (до 90 %) пациентов, локализуется в верхних отделах живота (эпигастрии, правом или левом подреберье), может усиливаться после приема пищи (погрешностей в питании: приема копченой, жирной, жареной пищи, алкоголя) и уменьшаться в положении сидя или при наклоне вперед, сопровождаться типичной иррадиацией в спину [11]. Развитие болевого синдрома при ХП обуславливают следующие патоморфологические факторы: активный воспалительный процесс в ПЖ, гипертензия в главном панкреатическом протоке и (или) мелких протоках ПЖ, формирование и наличие кист, абсцесс железы, нарушения дуоденальной проходимости, стеноз общего желчного протока, распространение воспалительного процесса за пределы органа. Многочисленные механизмы патофизиологии болевого синдрома предполагают разнообразие клинических характеристик собственно абдоминальной боли при ХП. В частности, при воспалительном генезе характерен непродолжительный (до 7–10 дней) период интенсивных болей, чередующийся с длительными ремиссиями и хорошим эффектом терапии (тип А); напротив, при осложнениях

первичного воспалительного процесса ПЖ — различные варианты протоковой гипертензии (главный проток, мелкие протоки — при алкогольной этиологии панкреатита) (тип В), стенозы двенадцатиперстной кишки и общего желчного протока, формирование кист — болевой синдром длительный, интенсивный, менее зависимый от приема пищи, устойчивый к консервативной терапии и успешно купируемый при хирургических и эндоскопических пособиях [11].

С практической точки зрения, можно выделить следующие типы боли при ХП.

1. Протоковая боль — обусловлена полной или частичной обструкцией протоковой системы. Возникает после еды (погрешностей в питании), уменьшается или регрессирует на фоне приема спазмолитических и антисекреторных препаратов.
2. Воспалительная боль — вследствие выраженного воспалительного процесса в ткани ПЖ (растяжение капсулы, периневральное воспаление, компрессия нервных окончаний). Не зависит от приема пищи, при купировании отмечается эффект анальгетиков.
3. Боль вследствие ВНПЖ — обусловлена нарушением пищеварения в кишечнике и усилением процессов брожения и газообразования (метеоризм, нарушение тонуса и моторики кишечника, изменение кишечной микробиоты). Возникает после еды и усиливается по мере увеличения вздутия живота, характеризуется упорным и длительным течением, отмечается эффект при использовании комбинированной терапии (спазмолитические, полиферментные препараты, пеногасители, средства нормализации кишечной микробиоты).
4. Боль, обусловленная развитием осложнений ХП.

Как правило, у пациента с ХП одновременно могут реализовываться несколько типов болей, а наиболее часто отмечается сочетание протоковой боли и боли вследствие ВНПЖ.

Кроме того, вариант, обусловленный ВНПЖ, характеризуется наибольшей длительностью существования, продолжает беспокоить пациента при разрешении явлений воспаления и протоковой обструкции.

Необходимо отметить, что ВНПЖ возникает не только вследствие значимого снижения выработки панкреатических ферментов (бикарбонатов) по причине разрушения более 90 % активной паренхимы органа, нарушения нейрогуморальной регуляции этой функции, но и из-за нарушения условий для действия пищеварительных ферментов. В настоящее время изменение микробиоты кишечника наряду с моторными расстройствами желудка, кишечника и билиарного тракта являются ведущими причинами нарушения активности ферментов ПЖ.

Полноценное исследование внешнесекреторной функции ПЖ в настоящее время затруднено прежде всего из-за труднодоступности и дороговизны специфических методов ее оценки. В качестве наиболее доступного непрямого и неинвазивного теста в настоящее время рассматривается определение активности фекальной эластазы-1 (ИФА), позволяющее с высокой чувствительностью и специфичностью выявить первичную ВНПЖ, не отменяя заместительную полиферментную терапию [4]. Однако возможен ложноположительный результат при выраженной диарее и ложноотрицательный — при легкой и умеренной ВНПЖ, также не учитывается частый вариант, обусловленный нарушением условий для деятельности панкреатических ферментов. Сохраняет значение качественное исследование нейтрального жира с помощью судана III при копрограмме. Метод позволяет выявить нарушения переваривания жира вследствие любых причин, а в сочетании с определением эластазы кала — дифференцировать преимущественную причину ВНПЖ. Обязательным компонентом обследования является оценка трофологического статуса у таких пациентов.

Полиморфизм патогенеза и разнообразие вследствие этого клинической картины обосновывает многокомпо-

нентность подходов к купированию болевого абдоминального синдрома при ХП, необходимость изучения эффективности отдельных препаратов (воздействие на определенную причину) либо сочетания препаратов, нивелирующих действие нескольких возможных патогенетических факторов [3, 12]. Обоснованным в связи с этим представляется интерес к комплексным препаратам, в частности, к Метеоспазмилу («Майоли Спиндлер», Франция).

В состав Метеоспазмилла входят алверин (60 мг) и симетикон (300 мг). Алверин является миотропным спазмолитиком и обеспечивает следующие эффекты:

- угнетение фосфодиэстеразы, что приводит к уменьшению содержания кальция в мышечных клетках и их сократительной способности;
- блокаду Са-каналов и снижение возбудимости механорецепторов;
- блокаду серотониновых рецепторов (5HT<sub>1A</sub>) [14], что также уменьшает (восстанавливает) чувствительность механорецепторов, снижает уровень проведения болевых сигналов к коре головного мозга (антиноцицептивное действие).

В целом алверин эффективно купирует и предупреждает спазмы гладкой мускулатуры органов пищеварения и показан для лечения болевого абдоминального синдрома при функциональных нарушениях желудочно-кишечного тракта. Препарат не обладает атропиноподобным и ганглиоблокирующим действием, что обеспечивает хорошую переносимость препарата.

Симетикон является высокомолекулярным полимером на основе кремния, его действие основано на снижении поверхностного натяжения на границе раздела сред «жидкость — газ (пеногаситель)». Возникающее при этом осаждение пены уменьшает совокупный объем газа и обеспечивает нормализацию естественной абсорбции через кишечный барьер. Также симетикон образует защитное покрытие на слизистой оболочке, протектируя повреждающее действие

агрессивных факторов. Симетикон химически инертен, не усваивается и не метаболизируется в организме, выделяется в неизменном виде.

С учетом вышеизложенного, целью исследования явилось изучение эффективности Метеоспазмилла в купировании болевого абдоминального и диспептического синдромов у больных ХП с ВНПЖ.

#### Материал и методы исследования

Нами наблюдались 62 пациента, средний возраст которых составил  $49,9 \pm 11,7$  года с ХП билиарной этиологии, болевой формой с умеренно выраженными явлениями ВНПЖ — как первичной, так и вторичной.

Основным критерием включения в исследование было наличие болевого абдоминального синдрома у больного с ХП.

Пациенты были разделены на две группы, сопоставимые по основным клиническим характеристикам: этиологии ХП, полу и возрасту, сопутствующей патологии и другим признакам. Комплексная терапия у пациентов обеих групп включала секретолитический препарат омепразол 20 мг раз в день внутрь утром натощак, панкреатин в виде капсул с микросферами, защищенными энтеросолюбильным покрытием 25000 ЕД по липазе с каждым приемом пищи в течение 30 дней. Первая (исследуемая) группа (30 человек) на протяжении 30-дневного срока дополнительно получала спазмолитический комбинированный препарат Метеоспазмил по одной капсуле два раза в день до еды, а пациенты (32 человека) второй группы (сравнения) — миотропный спазмолитик дротаверин 40 мг три раза в день до еды (7 дней).

Для объективизации жалоб пациента до и после терапии и оценки качества жизни мы использовали опросники GSRS (Gastrointestinal Symptom Rating Scale — шкала оценки желудочно-кишечных симптомов), SF-36 (The Short Form-36 — неспецифический опросник для оценки качества жизни пациента) и визуальную аналоговую шкалу (ВАШ) от 0 до 10 баллов в зависимости от выраженности абдоминального болевого синдрома.

Всем больным проводили клинико-лабораторное и инструментальное обследование. Лабораторные исследования включали общеклинические анализы крови и мочи, определение активности амилазы в крови и моче, аминотрансфераз (АлТ, АсТ), щелочной фосфатазы, гамма-глутамилтранспептидазы, общего билирубина и его фракций, СРБ. Внешнесекреторную функцию ПЖ оценивали с помощью определения нейтрального жира при копрологическом исследовании, а также концентрации фекальной эластазы. Для изучения трофологического статуса исследовали показатели сывороточного белка, альбумина, холестерина, триглицеридов, липопротеидов низкой и очень низкой плотности, железа, абсолютного количества лимфоцитов. Состояние микробного пейзажа кишечника оценивали путем исследования микробных маркеров в сыворотке крови методом хромато-масс-спектрометрии [5, 7, 8, 9, 10, 16]. Из инструментальных методов всем пациентам проводили ФГДС, УЗИ ОБП, КТ и (или) МРТ брюшной полости. При эзофагогастродуоденоскопии исследовали состояние гастродуоденальной области с диагностической или с дифференциально-диагностической целью. При ультразвуковом исследовании оценивали размеры, контуры, протоки и структуру ПЖ, печени, желчного пузыря, селезенки и сосудов (воротной вены и мезентериальных сосудов), по показаниям выполняли магнитно-резонансную томографию (в том числе в режиме холангиопанкреатографии).

Из исследования исключались больные с аутоиммунными заболеваниями ПЖ и печени, инфицированные вирусами гепатитов В и С, перенесшие хирургические вмешательства на желудочно-кишечном тракте в анамнезе (которые могут существенно повлиять на абсорбцию, распределение или выведение препаратов, такие как гастрэктомия, гастроэнтеростомия или резекция желудка или кишечника), с декомпенсацией хронических и острых заболеваний внутренних органов, при наличии онкологических заболеваний, беременные (период лактации).

Таблица 1  
Особенности болевого абдоминального синдрома у больных ХП, п (%)

Показатели	Исходно		Через 7 дней		После лечения	
	I группа (Метеоспазмил)	II группа	I группа (Метеоспазмил)	II группа	I группа (Метеоспазмил)	II группа
Боль (болезненность) в животе	30 (100,0)	32 (100,0)	4 (13,3) <sup>1</sup>	9 (28,1) <sup>1</sup>	2 (6,7) <sup>1;2</sup>	8 (25,0) <sup>1</sup>
Боль (болезненность) в проекции pancreas	30 (100,0)	32 (100,0)	2 (6,7) <sup>1</sup>	4 (12,5) <sup>1</sup>	1 (3,3) <sup>1</sup>	3 (9,4) <sup>1</sup>
Боль (болезненность) по ходу толстой кишки	25 (83,3)	26 (81,3)	2 (6,7) <sup>1;2</sup>	8 (25,0) <sup>1</sup>	1 (3,3) <sup>1;2</sup>	7 (21,9) <sup>1</sup>

Примечание: <sup>1</sup> — различия с исходными данными статистически значимы ( $p < 0,05$ ); <sup>2</sup> — различия с группой больных, не получавших Метеоспазмил статистически значимы ( $p < 0,05$ ).

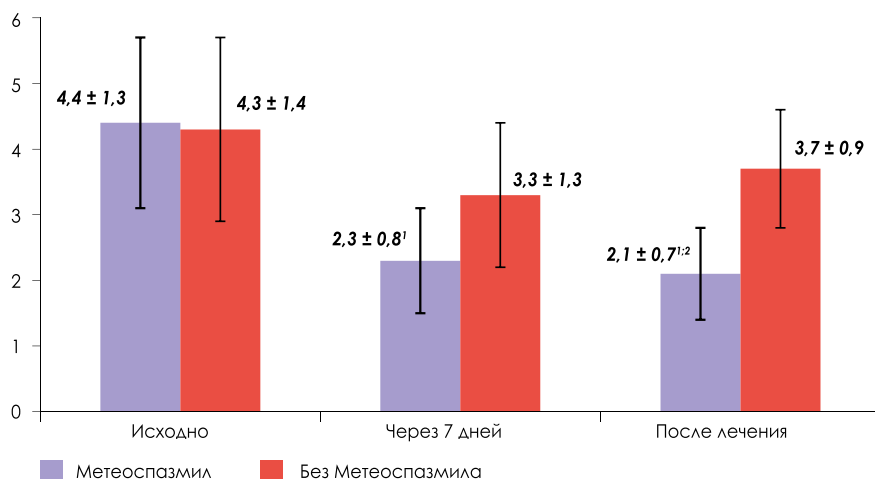


Рисунок 1. Динамика боли по ВАШ у больных ХП на фоне лечения,  $M \pm m$ . Примечание: <sup>1</sup> — различия с исходными данными статистически значимы ( $p < 0,05$ ); <sup>2</sup> — различия с группой больных, не получавших Метеоспазмил, статистически значимы ( $p < 0,05$ ).

Полученные в результате проведенного исследования результаты регистрировались согласно протоколу и составили компьютерную базу данных. Статистический анализ осуществлялся с использованием пакетов Statistica 6.1 (StatSoft, США) и Excel (Microsoft Office 2010) в среде операционной системы Windows 7. Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости  $p$  принимался равным 0,05. Для характеристики показателей пристеночной микробиоты кишечника в группах сравнения использовали медианы и 50%-ные интервалы. Средние выборочные значения

количественных признаков приведены в тексте в виде  $M \pm m$ , где  $M$  — среднее выборочное,  $m$  — ошибка среднего. При сравнении средних групповых количественных признаков применялся двухвыборочный  $t$ -тест с различными дисперсиями. Проверка нормальности распределения производилась методом Колмогорова-Смирнова с поправкой Лиллиефорса [6].

### Результаты и их обсуждение

Включение в комплексную терапию пациентов с ХП Метеоспазмил позволило обеспечить положительную динамику заболевания.

В табл. 1 показаны частота и характеристика болевого абдоминального синдрома у больных ХП.

Как следует из табл. 1, боль (болезненность) в животе и в проекции поджелудочной железы испытывали все наблюдаемые, при этом ее локализация по ходу толстой кишки отмечалась у 25 (83,3) пациентов первой группы и у 26 (81,3) больных второй. Через 7 дней комплексной терапии отмечено статистически значимое уменьшение частоты абдоминальной боли у всех пациентов, более выраженное в первой группе. При этом у больных, получавших Метеоспазмил, частота боли по ходу толстой кишки (у 2 [6,7]) была достоверно ниже, чем во второй группе (у 8 [25,0]). К 30-му дню лечения частота проявлений болевого абдоминального синдрома у лиц первой группы продолжала снижаться, тогда как во второй группе оставалась без изменений, что обеспечило статистически значимо более низкую частоту боли в животе и по ходу толстой кишки у пациентов, принимавших Метеоспазмил в составе комплексной терапии, чем во второй группе (у 2 [6,7] против 8 [25,0] и у 1 [3,3] против 7 [21,9] соответственно).

Выраженность болевого абдоминального синдрома (по ВАШ) (рис. 1), являвшегося ведущим в клинической картине пациентов с ХП, уже через

Таблица 2  
Динамика частоты метеоризма у больных ХП на фоне лечения, п (%)

Показатели	Исходно		Через 7 дней		После лечения	
	I группа (Метеоспазмил)	II группа	I группа (Метеоспазмил)	II группа	I группа (Метеоспазмил)	II группа
Метеоризм постоянно	23 (76,7)	24 (75,0)	10 (33,3) <sup>1;2</sup>	17 (53,1) <sup>1</sup>	2 (6,7) <sup>1;2;3</sup>	14 (43,8) <sup>1</sup>
Метеоризм эпизодически	7 (23,3)	8 (25,0)	9 (30,0) <sup>2</sup>	15 (46,9) <sup>1</sup>	4 (13,3) <sup>2</sup>	16 (50,0) <sup>1</sup>

Примечание: <sup>1</sup> — различия с исходными данными статистически значимы ( $p < 0,05$ ); <sup>2</sup> — различия с группой больных, не получавших метеоспазмил статистически значимы ( $p < 0,05$ ); <sup>3</sup> — различия с результатами через 7 дней статистически значимы ( $p < 0,05$ ).



**Таблица 3**  
**Динамика показателей опросника GSRS у больных ХП на фоне лечения,  $M \pm m$**

Показатели, баллы	Исходно		После лечения	
	I группа (Метеоспазмил)	II группа	I группа (Метеоспазмил)	II группа
Абдоминальная боль	$4,8 \pm 1,4$	$4,9 \pm 1,6$	$2,7 \pm 0,6$ 1; 2	$4,5 \pm 1,1$
Рефлюкс	$3,2 \pm 1,1$	$3,3 \pm 0,9$	$1,5 \pm 0,4$ 1; 2	$2,9 \pm 0,8$
Диарея	$3,0 \pm 0,9$	$3,1 \pm 1,0$	$1,3 \pm 0,3$ 1; 2	$2,4 \pm 0,6$
Диспепсия	$9,7 \pm 2,9$	$9,6 \pm 3,2$	$5,3 \pm 1,3$ 1; 2	$8,2 \pm 1,4$
Запор	$2,8 \pm 0,8$	$2,6 \pm 0,7$	$2,2 \pm 0,5$	$2,5 \pm 0,5$
Итоговое значение	$23,5 \pm 7,1$	$23,5 \pm 7,4$	$13,0 \pm 3,1$ 1; 2	$20,5 \pm 4,4$

Примечание: <sup>1</sup> — различия с исходными данными статистически значимы ( $p < 0,05$ ); <sup>2</sup> — различия с группой больных, не получавших Метеоспазмил, статистически значимы ( $p < 0,05$ ).

**Таблица 4**  
**Динамика показателей опросника SF-36 у больных ХП на фоне лечения,  $M \pm m$**

Показатели, баллы	Исходно		После лечения	
	I группа (Метеоспазмил)	II группа	I группа (Метеоспазмил)	II группа
Психологическое здоровье	$50,9 \pm 15,5$	$52,3 \pm 14,2$	$65,8 \pm 12,7$	$61,7 \pm 16,3$
Эмоциональное функционирование	$44,6 \pm 14,2$	$44,2 \pm 12,6$	$73,0 \pm 13,3$ 1; 2	$47,4 \pm 11,8$
Социальное функционирование	$62,1 \pm 18,0$	$63,7 \pm 18,4$	$78,8 \pm 23,1$	$70,3 \pm 22,4$
Жизнеспособность	$43,7 \pm 13,4$	$42,8 \pm 12,9$	$60,4 \pm 16,5$	$54,2 \pm 15,8$
Общее здоровье	$52,9 \pm 12,1$	$54,4 \pm 10,7$	$65,2 \pm 18,5$	$58,6 \pm 12,9$
Интенсивность боли	$54,3 \pm 10,5$	$53,8 \pm 15,4$	$46,7 \pm 14,9$	$49,3 \pm 15,2$
Роль в функционировании	$51,2 \pm 10,3$	$49,4 \pm 14,1$	$72,5 \pm 10,8$ 1; 2	$50,7 \pm 10,3$
Физическое функционирование	$76,1 \pm 22,4$	$74,3 \pm 20,6$	$87,7 \pm 15,2$	$81,3 \pm 17,9$
Психический компонент здоровья	$37,9 \pm 11,2$	$38,7 \pm 12,8$	$45,7 \pm 12,1$	$41,4 \pm 14,7$
Физический компонент здоровья	$45,8 \pm 8,2$	$43,9 \pm 12,5$	$51,4 \pm 6,1$	$46,7 \pm 8,6$

Примечание: <sup>1</sup> — различия с исходными данными статистически значимы ( $p < 0,05$ ); <sup>2</sup> — различия с группой больных, не получавших Метеоспазмил, статистически значимы ( $p < 0,05$ ).

неделю существенно снизилась у пациентов, дополнительно получавших Метеоспазмил, с  $4,4 \pm 1,3$  (исходно) до  $2,3 \pm 0,8$  балла, а через месяц — до  $2,1 \pm 0,7$  балла ( $p < 0,05$ ). На этом этапе данный показатель был статистически значимо меньше, чем во второй группе ( $3,7 \pm 0,9$  балла). Примечательно, что у пациентов второй группы отмечалась только тенденция к уменьшению показателя.

В табл. 2 показаны данные, характеризующие динамику синдрома метеоризма у наблюдаемых пациентов.

Из материалов табл. 2 следует, что у всех наблюдаемых выявлялся метеоризм, при этом более чем у  $\frac{3}{4}$  пациентов отмечалось постоянное наличие симптома. На фоне терапии (через 7 и 30 дней) частота прояв-

лений метеоризма у всех пациентов значимо снизилась по сравнению с исходными данными. Назначение Метеоспазмил позволило существенно ускорить темпы регрессии симптомов: через 7 и 30 дней терапии постоянный метеоризм отмечался только у 10 (33,3) и 2 (6,7) пациентов первой группы против 17 (53,1) и 14 (43,8) больных второй группы соответственно ( $p < 0,05$ ). Динамика эпизодических проявлений метеоризма характеризовалась увеличением его частоты к седьмому дню за счет эволюции постоянного метеоризма и дальнейшим снижением на фоне лечения. Частота эпизодического метеоризма в группе пациентов, получавших Метеоспазмил, была статистически значимо ( $p < 0,05$ ) ниже,

чем во второй группе (на 7-й день — у 9 [30,0] против 15 [46,9], на 30-й день — у 4 [13,3] против 16 [50,0] соответственно).

Показатели качества жизни пациентов с ХП, исследованные с помощью опросников GSRS и SF-36? представлены в табл. 3 и 4.

Данные табл. 3 показывают, что клинические признаки абдоминального болевого и диспептического синдромов у пациентов, получавших Метеоспазмил, достоверно уменьшались, при этом во второй группе значимых изменений не установлено. После проведенной комплексной терапии у пациентов первой группы выявлены статистически значимые ( $p < 0,05$ ) отличия с исходными данными и со второй группой по пока-

Таблица 5

Объединенные статистические показатели пристеночной микрофлоры кишечника в группах сравнения, количество клеток/г × 10<sup>5</sup>

Показатели микрофлоры	Контрольная группа, n = 116		Больные с ХП, n = 30	
	Медиана	50%-ный интервал	Медиана	50%-ный интервал
Полезная, в том числе:	31516	25838–36660	13564	10621–162291
<i>Lactobacillus</i>	10758	7141–12834	4222	3302–48381
<i>Bifidobacterium</i>	8085	5047–13820	2811	2038–38441
<i>Eubacterium</i> / <i>Cl. coccoides</i>	8488	6859–11523	3649	2785–57691
<i>Propionibacterium</i> / <i>Cl. subterm.</i>	2800	2078–3888	1955	1301–2643
Условно патогенная	21954	19947–24469	16757	13283–184251
Полезная / условно патогенная	1,41	1,15–1,71	0,85	0,67–1,071
Анаэробы	30441	25294–36264	19439	18523–229601
Аэробы	22876	19163–25904	9226	7742–113261
Анаэробы / аэробы	1,38	1,10–1,67	2,12	1,86–2,351
Герпес	7430	5214–9420	0	0
Цитомегаловирус	2204	1314–4765	0	0
Грибы	380	286–509	45	0–305
Общая сумма	64510	58210–73655	31148	27106–340061

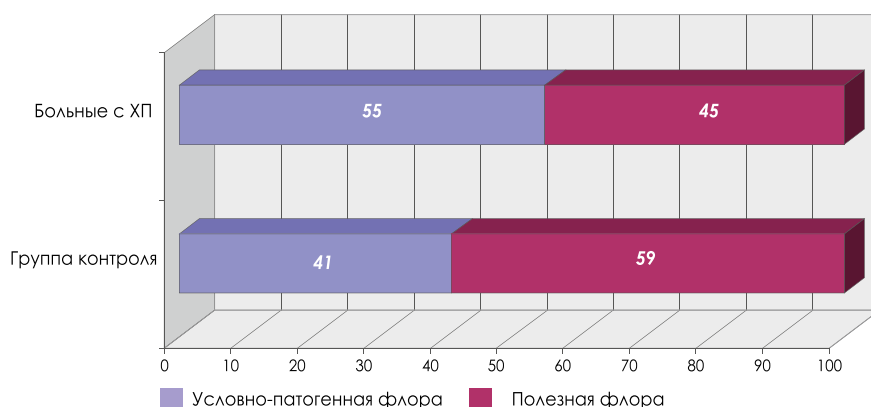
Примечание: <sup>1</sup> — различия по сравнению с группой контроля статистически значимы (p < 0,05).

Рисунок 2. Доля полезной и условно патогенной флоры в структуре пристеночной микрофлоры кишечника у больных с ХП по сравнению с контрольной группой.

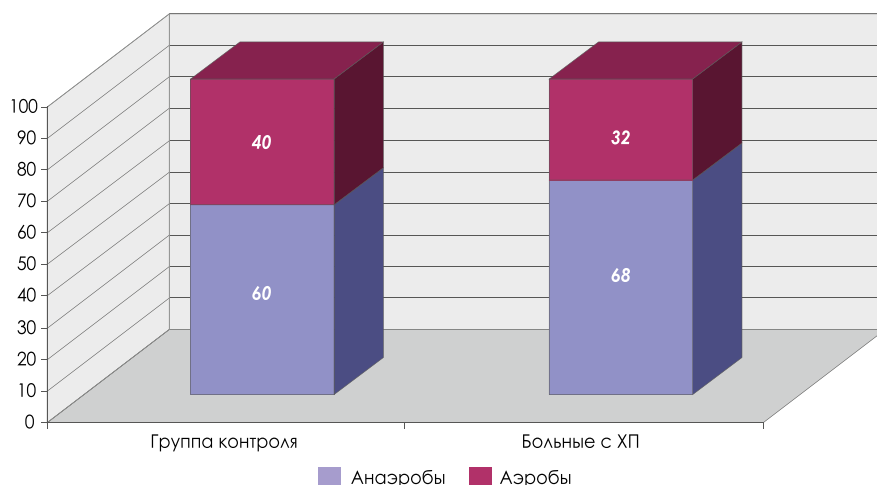


Рисунок 3. Доля анаэробной и аэробной флоры в структуре пристеночной микрофлоры кишечника у больных с ХП по сравнению с контрольной группой.

зателям: абдоминальная боль ( $2,7 \pm 0,6$  против  $4,8 \pm 1,4$  и  $4,5 \pm 1,1$  балла); рефлюкс ( $1,5 \pm 0,4$  против  $3,2 \pm 1,1$  и  $2,9 \pm 0,8$  балла); диарея ( $1,3 \pm 0,3$  против  $3,0 \pm 0,9$  и  $2,4 \pm 0,6$  балла), а также по итоговому значению баллов ( $13,0 \pm 3,1$  против  $23,5 \pm 7,1$  и  $20,5 \pm 4,4$  балла соответственно).

Анализ результатов опросника SF-36 (табл. 4) указывает на тенденцию к росту показателей качества жизни по всем шкалам. Достоверные отличия по сравнению с исходными данными и второй группой установлены у пациентов, получавших Метеоспазмил по шкалам эмоционального функционирования ( $73,0 \pm 13,3$  против  $44,6 \pm 14,2$  и  $47,4 \pm 11,8$  балла) и ролевого функционирования ( $72,5 \pm 10,8$  против  $51,2 \pm 10,3$  и  $50,7 \pm 10,3$  балла соответственно).

В табл. 5 представлены медианы и 50 %-ные интервалы объединенных показателей пристеночной микрофлоры кишечника группы контроля (здоровые добровольцы) и наблюдаемых больных с хроническим панкреатитом (ХП), которые наглядно демонстрируют ее особенности. Так, у больных с ХП по сравнению с контрольной группой выявлено выраженное снижение (в два раза) общего количества микробных маркеров, в том числе полезной микрофлоры. Количество условно патогенной микрофлоры снижено

только на 24 %. Это нашло отражение в снижении величины коэффициента отношения полезной флоры к условно патогенной флоре на 40 %.

Представляют интерес различия в структуре пристеночной микрофлоры кишечника у контрольной группы и больных с ХП (рис. 2 и 3). Наиболее выражено различие в доле условно патогенной микрофлоры, которая у больных с ХП составляет 55 %, в то время как у контрольной группы этот показатель в среднем равен 41 %. Доля полезной микрофлоры у больных с ХП составляла 45 %, а у контрольной группы — 59 %.

Количество микробных маркеров анаэробной флоры у больных с ХП снижено в 1,6 раза, а аэробной флоры — в 2,5 раза. Об этом свидетельствует и повышение величины коэффициента отношения анаэробной флоры к аэробной флоре на 54 %.

Доля анаэробной флоры у больных с ХП составляет 68 %, в то время как в контрольной группе этот показатель в среднем равен 57 %. При этом доля аэробной флоры у больных с ХП составляет 32 %, а в контроле — 43 % (рис. 3).

Важным является результат анализа различий количества отдельных представителей так называемой полезной микрофлоры (табл. 5). У больных с ХП достоверно снижено количество микробных

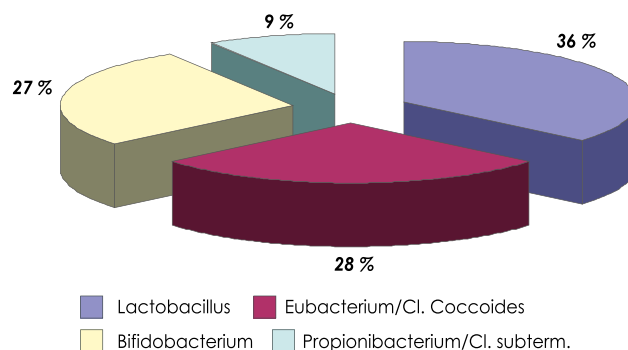


Рисунок 4. Структура полезной пристеночной микрофлоры кишечника контрольной группы.

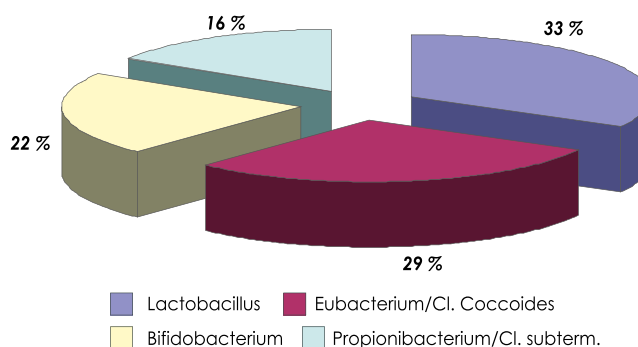


Рисунок 5. Структура полезной пристеночной микрофлоры кишечника больных ХП.

маркеров *Eubacterium/Cl. coccoides* в 2,3 раза, *Lactobacillus* — в 2,6 раза, *Bifidobacterium* — в 2,9 раза на фоне незначительного снижения на 30 % *Propionibacterium/Cl. subterminale*. Обращает на себя внимание изменение соотношения полезной микрофлоры у больных с ХП по сравнению

с контролем в основном за счет увеличения доли *Propionibacterium/Cl. subterminale* в 1,8 раза (рис. 4 и 5).

У больных с ХП выявлено выраженное снижение количества маркеров грибов почти в девять раз и количества маркеров герпеса и цитомегаловируса ниже предела обнаружения ( $\times 10^5$ ).

Таблица 6  
Динамика содержания микробных маркеров у больных ХП на фоне лечения Метеоспазмиллом, количество клеток/г  $\times 10^5$

Показатели микрофлоры	Исходно		После лечения	
	Медиана	50%-й интервал	Медиана	50%-й интервал
Полезная, в том числе:	13564	10621–16229	15438	12716–20277
<i>Lactobacillus</i>	4222	3302–4838	3230	2373–4009
<i>Bifidobacterium</i>	2811	2038–3844	2750	1225–3423
<i>Eubacterium/Cl. coccoides</i>	3649	2785–5769	6858	4933–97181
<i>Propionibacterium/Cl. subterm.</i>	1955	1301–2643	2505	2162–3031
Условно патогенная	16757	13283–18425	21304	17455–25294
Полезная / условно патогенная	0,85	0,67–1,07	0,76	0,61–0,89
Анаэробы	19439	18523–22960	29863	23245–335881
Аэробы	9226	7742–11326	9247	6823–10995
Анаэробы / Аэробы	2,12	1,86–2,35	3,24	2,43–3,791
Общая сумма	31148	27106–34006	39256	29982–45380

Примечание: <sup>1</sup> — различия с исходными данными статистически значимы ( $p < 0,05$ ).

В табл. 6 представлены результаты содержания микробных маркеров у наблюдаемых пациентов с ХП и их динамика на фоне стандартного лечения с добавлением Метеоспазмила.

В целом в результате комплексного лечения выявлено достоверное увеличение количества маркеров представителя полезной флоры *Eubacterium/Cl. coccoides* на 88 % и анаэробов на 54 %, о чем свидетельствует повышение коэффициента отношения анаэробной флоры к аэробной флоре на 53 %. Одновременно отмечается тенденция к положительной динамике общего количества микробных маркеров, условно патогенной флоры и представителя полезной флоры *Propionibacterium/Cl. subterm.* в среднем на 26–28 %.

Таким образом, наличие многогранных этиопатогенетических механизмов развития ХП, фазово-прогрессирующий характер течения, участие в патогенезе заболевания разнообразных метаболических, дисбиотических нарушений предполагает использование комплекса лекарственных препаратов, воздействующих на различные звенья формирования симптомов и синдромов при ХП.

Результаты проведенного исследования свидетельствуют, что назначение Метеоспазмила позволяет купировать или существенно уменьшить частоту и выраженность болевого абдоминального синдрома у больных с ХП. Воздействие на выраженность болевого синдрома сопоставимо, а у ряда больных превышает таковое в сравнении с эффектом дротаверина в составе комплексной терапии, включавшей также омепразол и панкреатин в виде капсул с микросферами, защищенными энтеросолюбильным покрытием. Следует особо подчеркнуть, что лечение Метеоспазмилом сопровождалось уменьшением проявлений диспептического синдрома (метеоризма), тенденцией к нормализации стула. Полученные эффекты закономерно являются следствием реализации вышеописанных механизмов действия компонентов препарата (алверина и симетикона).

В этой связи особый интерес представляет изменения кишечной микробиоты на фоне комплексной терапии с Метеоспазмилом. Установлены рост маркеров представителя полезной флоры *Eubacterium/Cl. coccoides*, увеличение количества анаэробов и повышение коэффициента отношения анаэробов к аэробам. Вполне очевидно, что используемые препараты изменяют секреторную, моторную и эвакуаторную функции пищеварительного тракта, в результате чего и модифицируется состав кишечной микробиоты. Так, уменьшение скорости кишечного транзита с помощью алверина, оптимизация условий для действия эндогенных и экзогенных пищеварительных ферментов алверином, омепразолом и симетиконом, нормализация естественной абсорбции через кишечный барьер и протективное воздействие на слизистую оболочку симетиконом могут лежать в основе выявленных изменений.

Назначение Метеоспазмила значительно улучшает качество жизни (опросники GSRS и SF-36) у пациентов с ХП.

Таким образом, комплексный препарат Метеоспазмил, включающий в себя миотропный спазмолитик алверин и пеногаситель симетикон, может быть рекомендован для лечения болевого абдоминального и диспептического синдромов у больных ХП.

#### Список литературы

1. Гриневиц В. Б. Хронический панкреатит: микробно-тканевый комплекс кишечника и системная воспалительная реакция / В. Б. Гриневиц, Е. И. Сас, Н. А. Денисов [и др.]. // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2011. — № 7. — С. 13–17.
2. Гриневиц В. Б. Системная воспалительная реакция в патогенезе развития хронического панкреатита / В. Б. Гриневиц, Е. И. Сас, О. И. Ефимов [и др.]. // Фарматека. — 2012. — № 10 (243). — С. 68–74.
3. Гриневиц В. Б. Патогенетические основы комплексной терапии больных хроническим панкреатитом / В. Б. Гриневиц, Е. И. Сас, Ю. А. Кравчук [и др.]. // Альманах клинической медицины. — 2015. — № 40. — С. 72–81.
4. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению экзокринной недостаточности поджелудочной железы / В. Т. Ивашкин, И. В. Маев, А. В. Охлобыстин [и др.]. // Российский журнал га-

строэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2018. — Т. 28, № 2. — С. 72–100.

5. Кожевников А. А. Кишечная микробиота: современные представления о видовом составе, функциях и методах исследования / А. А. Кожевников, К. В. Раскина, Е. Ю. Мартынова [и др.]. // Русский медицинский журнал. — 2017. — № 17. — С. 1244–1247.
6. Ланг Т. А., Сесик М. Как описывать статистику в медицине. Руководство для авторов, редакторов и рецензентов / пер. с англ. под ред. Леонова В. П. М. — М.: Практическая Медицина, 2011. — 480 с.
7. Оганезова И. А. Кишечная микробиота и иммунитет: иммуно-модулирующие эффекты *Lactobacillus rhamnosus* GG / И. А. Оганезова // Русский медицинский журнал. — 2018. — № 9. — С. 39–44.
8. Осипов Г. А. Методика масс-спектрометрии микробных маркеров как способ оценки пристеночной кишечной микробиоты при заболеваниях органов пищеварения / Г. А. Осипов, Н. Б. Бойко, В. П. Новикова [и др.]. — СПб.: Б/и, 2013. — 96 с.
9. Осипов Г. А. Применение метода масс-спектрометрии микробных маркеров в клинической практике / Г. А. Осипов, Г. Г. Родионов // Поликлиника. — 2013. — № 1–3. — С. 68–73.
10. Осипов Г. А. Опыт применения масс-спектрометрии ММ в лабораторной диагностике / Г. А. Осипов, Н. Н. Зыбина, Г. Г. Родионов // Медицинский алфавит. — 2013. — Т. 1, № 3. — С. 64–67.
11. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению хронического панкреатита / В. Т. Ивашкин, И. В. Маев, А. В. Охлобыстин [и др.]. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2014. — Т. 24, № 4. — С. 70–97.
12. Шифрин О. С. Роль ферментных препаратов в лечении пациентов с болевой формой хронического панкреатита / О. С. Шифрин, В. Т. Ивашкин // Человек и лекарство. Казахстан — 2017. — Т. 95, № 17. — С. 89–94.
13. Akshintala V. S. The Gut Microbiome in Pancreatic Disease / V. S. Akshintala, R. Talukdar, V. K. Singh [et al.]. // Clinical Gastroenterology and Hepatology. Published online 22.08.2018. [www.cghjournal.org/article/S1542-3565\(18\)30883-8/fulltext](http://www.cghjournal.org/article/S1542-3565(18)30883-8/fulltext).
14. Coelho A. M. et al. Rectal antinociceptive properties of alverine citrate are linked to antagonism at the 5-HT1A receptor subtype / A. M. Coelho, L. Jacob, J. Fioramonti [et al.]. // J. Pharm pharmacol. — 2001. — № 53. — P. 1419–1426.
15. Fujisaka S. Diet, genetics, and the gut microbiome drive dynamic changes in plasma metabolites / S. Fujisaka, J. Avila-Pacheco, M. Soto [et al.]. // Cell. Rep. — 2018. — Vol. 22. — P. 3072–3086.
16. Jandhyala S. M. Role of the normal gut microbiota / S. M. Jandhyala, R. Talukdar, C. Subramanyam [et al.]. // World. J. Gastroenterol. — 2015. — Vol. 21. — P. 8787–8803.
17. Signoretti M. Gut microbiota and pancreatic diseases / M. Signoretti, R. Roggiolani, C. Stornello [et al.]. // Minerva Gastroenterol. Dietol. — 2017. — Vol. 63. — P. 399–410.
18. Wong W. Shaping the gut microbiome from the pancreas / W. Wong // Science Signal. — 2017. — Vol. 10 (472). pii: eaan3016. doi: 10.1126/scisignal.aan3016.

**Для цитирования.** Гриневиц В. Б., Кравчук Ю. А., Педь В. И., Родионов Г. Г., Шантырь И. И., Кувакин В. И., Светкина Е. В., Арапханова М. М., Медведко С. А. Клиническая эффективность Метеоспазмила в комплексной терапии болевого абдоминального и диспептического синдромов у пациентов с хроническим панкреатитом // Медицинский алфавит. Серия «Практическая гастроэнтерология». — 2019. — Т. 2. — 13 (388). — С. 5–12.

