



Т.Д. Звягинцева, С.В. Гриднева

Харьковская медицинская академия последипломного образования

## Абдоминальная боль при хроническом колите

### Ключевые слова

Абдоминальная боль, хронический колит, эндотелиальная дисфункция, эндотелин-1, оксид азота.

В клинике внутренних болезней абдоминальная боль является одним из наиболее часто встречаемых синдромов. Причины и механизмы ее возникновения чрезвычайно многообразны. Вместе с тем основные характеристики боли (интенсивность, локализация, время возникновения, длительность и др.) неспецифичны и часто схожи между собой, что может приводить к диагностическим ошибкам и неправильным подходам к лечению [1].

В развитии абдоминальной боли ведущим патофизиологическим механизмом является спазм гладких мышц органов брюшной полости. При спазме мышц кишечника отмечаются повышение внутрипросветного давления и нарушение продвижения содержимого по нему, что приводит к активации высокопороговых механорецепторов и возникновению боли. При этом скорость нарастания давления в кишке пропорциональна интенсивности боли [5].

Сократительная активность гладких мышц инициируется парасимпатической нервной системой. Под влиянием парасимпатических импульсов происходит высвобождение ацетилхолина, который, взаимодействуя с мускариновыми рецепторами клетки, способствует открытию натриевых каналов и входу ионов натрия в клетку. При этом снижается электрический потенциал клеточной мембраны (фаза деполяризации), открываются кальциевые каналы, через которые ионы кальция поступают в клетку. От концентрации ионов кальция в цитоплазме зависит состояние сократительного аппарата мышечной клетки. Ионы кальция, активизируя внутриклеточные биоэнергетические процессы (фосфори-

рование белков, превращение АТФ в цАМФ и др.), способствуют соединению нитей актина и миозина, что обеспечивает сокращение мышечного волокна. Одним из условий, необходимых для сокращения мышечного волокна, является высокая активность фосфодиэстеразы, обеспечивающей энергией процессы соединения актина с миозином [5].

Многие вопросы, связанные с патогенезом хронических заболеваний кишечника продолжают стоять на повестке дня. Исследователи ведущих научных центров мира считают, что развитие заболеваний кишечника связано с эндотелиальной дисфункцией.

Сосудистый эндотелий является важной структурой в коммуникации между кровотоком и сосудистой стенкой [3]. Секреторная функция эндотелия сосудов заключается в высвобождении как в кровоток, так и в сосудистую стенку веществ, обладающих вазоконстрикторными и вазодилаторными свойствами. Среди релаксирующих факторов наиболее мощным является азота оксид (NO), а наиболее выраженным вазоконстрикторным действием обладают вазоактивные пептиды эндотелины, а именно эндотелин-1 (Эт-1) [3].

Эндотелиальная дисфункция проявляется в снижении секреции эндотелиальными клетками NO, увеличении синтеза Эт-1, увеличении уровня эндоперекисей и активных форм кислорода, снижении чувствительности гладкомышечных клеток к вазодилаторам [2].

В 1980-е исследования, связанные с эндотелиальной дисфункцией, были преимущественно посвящены сердечно-сосудистой системе, а в 1990-х увеличение количества таких исследова-

ний коснулось едва ли не всех функциональных систем, включая и пищеварительную [3].

Nickols и соавторы впервые доказали наличие синтеза NO в эндотелии и гладкомышечных клетках кровеносных сосудов подслизистого слоя кишечника крысы и человека. NO является медиатором транспорта воды и электролитов в кишечнике. Эндогенное образование NO важно для поддержания микроциркуляции в мезентериальных сосудах и целостности слизистой оболочки. Ингибирование NO-синтазы (NOS) ведет к значительному снижению мезентериального кровотока [6, 7].

Медиатором, обладающим противоположным действием азота оксиду, является один из наиболее мощных вазоконстрикторов ЭТ-1.

Большинство данных о роли ЭТ-1 в деятельности пищеварительного канала получены экспериментальным путем. Ottossonseeberger и соавторы установили, что при введении эндотелина-1 здоровым людям его уровень в крови повышался в 10 раз и на 30 % снижался кишечный кровоток [8]. M. Sugimachi и соавторы отмечают, что ЭТ-1 играет роль в повреждении слизистой оболочки толстой кишки крыс в экспериментальных моделях при остром воспалении, индуцированном ацетиловой кислотой. Отмечено также, что сосудистые эндотелиальные, нервные и поверхностные эндотелиальные клетки обладают выраженной эндотелийподобной иммунореактивностью. Выявлено, что введение ЭТ-1 вызывает сокращение мышц толстой и подвздошной кишок у экспериментальных животных. При воспалительном процессе в кишечнике происходит повреждение сосудистого эндотелия слизистой оболочки кишечника с нарушением микроциркуляции, возникновением микротромбов и дальнейшими трофическими изменениями [9, 10].

Особое внимание уделено терапевтическим подходам, направленным на восстановление или поддержание функции сосудистого эндотелия. Функциональное состояние эндотелия улучшается при применении фолиевой кислоты [3].

Цинк, входящий в состав препарата «Цинктерал», способствует устранению повреждения слизистых оболочек пищеварительного канала, явлений дисбактериоза кишечника, нормализует микрофлору эпителиальных покровов. Цинк и фолиевая кислота необходимы для восстановления структуры пораженных клеток кишечника [4].

Как уже говорилось, при хронических заболеваниях кишечника, в том числе и воспалительных, одним из клинических проявлений является абдоминальный болевой синдром. Чаще всего

возникновение боли связано со спазмом гладких мышц кишечника, то есть обусловлено спастическим компонентом. Соответственно, у таких пациентов абдоминальный болевой синдром купируется приемом спазмолитиков, которые за счет блокирования М-холинорецепторов гладких мышц внутренних органов, устраняют спастический компонент боли. Миотропные спазмолитики выявляют выраженный тропизм к отдельным гладкомышечным органам и снижают мышечный тонус прямым влиянием на биохимические внутриклеточные процессы. Предпочтение во всем мире отдают селективным миотропным спазмолитикам в силу их избирательности действия на пищеварительный канал (исключительно), а также в виду безопасности их применения (отсутствия системных побочных эффектов).

Из селективных миотропных спазмолитиков широкое применение в клинической практике получил «Дуспаталин» (мебеверин) — препарат, который используют доктора во всем мире уже более 44 лет (с 1965 г.) и который зарегистрирован более чем в 111 странах. В отличие от других селективных миотропных спазмолитиков, «Дуспаталин» обладает двойным механизмом действия: во-первых, препятствует поступлению  $\text{Na}^+$  внутрь клетки, что опосредованно способствует закрытию  $\text{Ca}^{2+}$ -каналов и снижению мышечных сокращений, оказывая антиспастический эффект; во-вторых, блокирует восполнение депо  $\text{Ca}^{2+}$  на мембране миоцита после стимуляции  $\alpha_1$ -адренорецепторов, препятствуя развитию рефлекторной гипотонии. Для «Дуспаталина» характерны быстрое действие при пероральном приеме, отсутствие холинэргических эффектов (вазодилатирующего, кардиотропного), что позволяет применять данный препарат у пациентов с различной сопутствующей патологией. Его назначают по 200 мг 2 раза в 1 сут в капсулах пролонгированного действия; при уменьшении симптомов заболевания возможно принимать по 1 капсуле в 1 сут.

Также немаловажным аргументом для каждого практикующего врача и пациентов в пользу выбора именно «Дуспаталина» при хронических воспалительных заболеваниях кишечника является абсолютная предсказуемость его действия. Безопасность и эффективность «Дуспаталина» в купировании абдоминального болевого синдрома доказана на более чем 3800 пациентах. Ежегодно во всем мире препарат принимают около 7 миллионов больных.

Цель работы — изучение функции сосудистого эндотелия у больных хроническим неязвенным колитом путем определения уровня ЭТ-1 и NO,

установление взаимосвязи между ними и коррекция нарушений.

### Материалы и методы исследования

Обследованы 96 больных в возрасте от 20 до 50 лет: женщин — 59 (61 %), мужчин — 37 (39 %). Контрольную группу составили 18 практически здоровых лиц. Диагноз верифицирован с помощью клиничко-лабораторных и инструментальных методов исследования, а также морфологического анализа биоптатов слизистой оболочки толстой кишки. Содержание ЭТ-1 определяли в плазме крови при помощи набора реактивов Endothelin-1 Elisa System (code RPN 228) производства фирмы Amersham Pharmacia Biotech (Англия), уровень NO (нитрита) в сыворотке крови — спектрофотометрическим методом Грисса — Илосвая с сульфаниловой кислотой и а-нафтиламином.

### Результаты и их обсуждение

В клинической картине заболевания у больных хроническим неязвенным колитом отмечались болевой, астеновегетативный, диспепсический синдромы. Болевой синдром был выявлен у 85 больных (89 %), астеновегетативный — у 56 (58 %), диспепсический — у 44 (45 %). Пальпаторно боль по ходу кишечника отмечалась у 90 больных (93 %).

При ирригоскопии (-графии) у 80 пациентов преобладали спастические явления по ходу толстой кишки в виде усиления гаустрации на всем протяжении кишки и сужения ее просвета.

При изучении эндотелиальной функции у всех больных хроническим неязвенным колитом выявлено достоверное повышение по сравнению с контролем уровня ЭТ-1 ( $(5,0 \pm 0,43)$  пмоль/л ( $p < 0,01$ ), что свидетельствует о выраженной сосудистой вазоконстрикции, ведущей к нарушению микроциркуляции в стенке кишечника и развитию эндотелиальной дисфункции. Поскольку, по данным Sugimachi и соавторов, ЭТ-1

вызывает сокращение гладких мышц толстой кишки у экспериментальных животных, по-видимому, повышенный уровень ЭТ-1 у больных хроническим неязвенным колитом является одной из причин кишечного спазма и болевого синдрома.

Также у больных до лечения выявлено достоверное снижение уровня NO ( $(1,69 \pm 0,06)$  мг/л;  $p < 0,01$ ), что свидетельствует об ослаблении механизмов вазодилатации.

Все больные в зависимости от терапии были разделены на 2 группы: больные первой группы (65 человек) на фоне стандартной терапии (прокинетики, пробиотики, слабительные средства) получали дополнительно «Дуспаталин» по 200 мг 2 раза в 1 сут, фолиевую кислоту по 0,001 г 3 раза в 1 сут, «Цинктерал» по 0,124 г 3 раза в 1 сут в течение 14 сут, больные второй группы (31 человек) получали стандартную терапию.

После лечения у 60 (92 %) больных первой группы был купирован болевой синдром, у 5 (8 %) уменьшилась его интенсивность, астеновегетативный синдром был устранен у 44 (67 %) больных. Боль при пальпации живота была купирована у 55 (84 %), уменьшилась у 10 (16 %) больных.

Во второй группе после терапии болевой синдром был купирован у 9 (29 %) больных, у 22 (71 %) — незначительно уменьшился по интенсивности; астеновегетативный синдром был устранен у 8 (29 %); диспепсический синдром сохранялся у 12 (38 %) больных; живот при пальпации у 4 (13 %) больных был безболезненный, а у 27 (87 %) пациентов болезненность уменьшилась пальпаторно.

В динамике лечения можно отметить значительное улучшение клинической картины заболевания у больных первой группы, получавших на фоне стандартной терапии дополнительно «Дуспаталин», фолиевую кислоту и «Цинктерал» по сравнению со второй группой (рисунок).

После терапии у больных первой группы происходило восстановление эндотелиальной

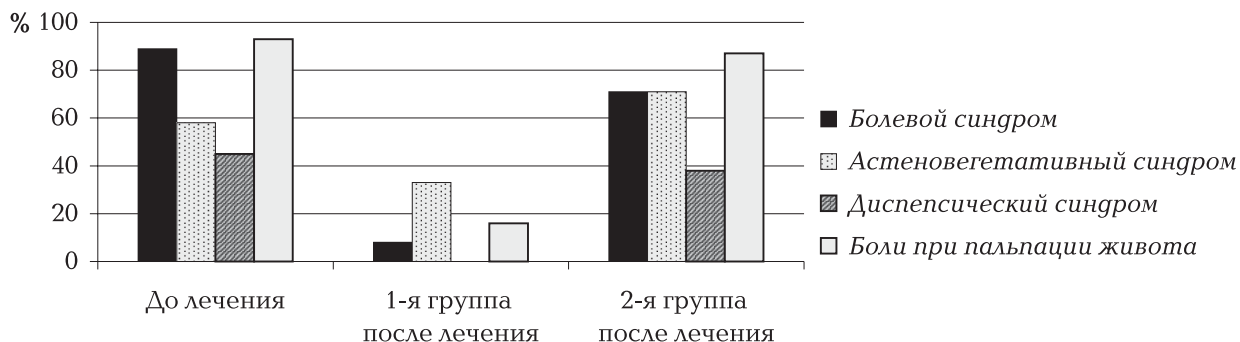


Рисунок. Клинические проявления до и после лечения

функції, о чем свидетельствовало достоверное снижение уровня Эт-1 до  $(2,0 \pm 0,1)$  пмоль/л ( $p < 0,01$ ). У больных второй группы наблюдалось снижение уровня Эт-1 до  $(4,1 \pm 0,29)$  пмоль/л ( $p > 0,05$ ), однако его значение было статистически недостоверным.

Уровень азота оксида восстановился через 14 сут после лечения в первой группе больных до  $(2,3 \pm 0,08)$  мг/л ( $p < 0,01$ ) и прослеживалась тенденция к повышению его во второй —  $(1,83 \pm 0,06)$  мг/л ( $p > 0,05$ ).

Таким образом, применение у больных хроническим неязвенным колитом в составе комплексной терапии «Дуспаталина», фолиевой кислоты и «Цинктерала» способствовало улучшению клинической картины заболевания (быстрому и длительному устранению спастической абдоминальной боли), а также нормализации функции сосудистого эндотелия и улучшению микроцир-

куляции в кишечной стенке с уменьшением воспалительных явлений в толстой кишке.

### Выводы

У больных хроническим неязвенным колитом наблюдается эндотелиальная дисфункция в виде повышенного уровня эндотелина-1 и сниженного уровня азота оксида в крови, приводящая к нарушению микроциркуляции и дальнейшим трофическим изменениям в стенке кишечника.

Применение в комплексной терапии больных хроническим неязвенным колитом селективного миотропного спазмолитика «Дуспаталина», а также «Цинктерала» и фолиевой кислоты способствует более быстрому и оптимальному устранению абдоминального болевого синдрома, восстановлению функции эндотелия сосудов, а также структуры биомембран клеток толстой кишки в сравнении с базисной терапией.

### Список литературы

1. Ивашкин В.Т., Буеверова Е.Л., Драпкина О.М. Абдоминальная боль в практике врача-интерниста // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.— 2008.— Т. 18, № 2.— С. 59—64.
2. Кульчицкий О.К. Эндотелиальная функция и процесс старения // Лікування та діагностика.— 2002.— № 4.— С. 6—9.
3. Малая Л.Т., Корж А.Н., Балковая Л.Б. Эндотелиальная дисфункция при патологии сердечно-сосудистой системы.— Харьков: Торсинг, 2000.— 432 с.
4. Шимановский Н.Л., Гуревич К.Г. Цинксодержащие препараты как модуляторы иммунной системы // Междунар. мед. журн.— 2000.— № 4.— С. 99—102.
5. Яковенко Э.П., Яковенко А.В., Агафонова Н.А. Абдоминальный болевой синдром: оптимальный подход к выбору лекарственного препарата // Сучасна гастроентерол.— 2009.— № 1 (45)— С. 99—107.
6. Mourad FH., O Donnel L.J., Andre E.A. et al. L-arginine, nitric oxide, and intestinal secretion: studies in rat jejunum in vivo // Gut.— 1996.— Vol. 39.— P. 539—544.
7. Nickols K., Staines W., Rubin S., Krantis A. Distribution of nitric oxide synthase activity in arterioles and venules of rat and human intestine // Am. J. Physiol.— 1994.— 26.— P. G270—G275.
8. Ottossonseeberger A., Lundberg J.M., Alvestrand A., Ahlborg G. Exogenous endothelin-1 causes perinephral insulin resistance in healthy humans // Act. Physiol. Scand.— 1997.— 161.— P. 211—220.
9. Sugimachi M., Kiyohara T., Murayama T. et al. Endogenous endothelin in a rat model of acute colonic mucosal injury // Gastroenterology.— 2001.— Vol. 59, N 2.— P. 92.
10. Su, Xuehui, Wang P., Ibitayo A., Khalil N. Bitar. Differential activation of phosphoinositide 3 kinase (pi3k) by endothelin and ceramide in colonic smooth muscle cells // APStracts.— 1998.— 5.— P. 0349G.

Т.Д. Звягінцева, С.В. Гріднева

## Абдоминальний біль при хронічному коліті

У статті висвітлено основні механізми розвитку абдоминального болю у хворих на хронічний коліт. Виявлено, що у хворих на хронічний коліт має місце ендотеліальна дисфункція. Доведено, що застосування в комплексній терапії хворих на хронічний коліт «Дуспаталіну», «Цинктералу» та фолевої кислоти сприяє усуненню болювого синдрому та відновленню ендотеліальної функції порівняно зі стандартною терапією.

T.D. Zvyagintseva, S.V. Gridneva

## Abdominal pain in patients with the chronic colitis

The article describes the main mechanisms of abdominal pain development in patients with chronic colitis. It has been revealed that patients with chronic colitis have endothelial dysfunction. It has been proved that in comparison with the standard therapy, administration of duspatalin, folic acid and zinceral in the complex therapy of patients with the chronic colitis promoted the abdominal pain control and endothelial function restoration.

### Контактна інформація

Звягінцева Тетяна Дмитрівна, д. мед. н., проф., зав. кафедри  
61176, м. Харків, вул. Корчагінців, 58. Тел. (057) 760-11-65

Стаття надійшла до редакції 6 серпня 2009 р.