

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ФЕНОМЕНА «НОЧНОГО КИСЛОТНОГО ПРОРЫВА» У БОЛЬНЫХ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ

Колесникова И. Ю., Беляева Г. С., Леонтьева В. А.

Тверская государственная медицинская академия

РЕЗЮМЕ

Для определения клинического значения феномена ночного кислотного прорыва (НКП) 80 больным язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки (ЯБДК) в стадии рецидива на 4-й день лечения стандартной дозой ингибитора протонной помпы проводилось изучение pH в пищеводе и желудке. У 15 (19%) пациентов был выявлен НКП. У них чаще встречалось агрессивное течение ЯБДК, увеличение сроков рубцевания язвы, снижение эффективности эрадикационных схем. Клинически подозрение на наличие у пациента НКП может возникать при жалобах на ночную изжогу, анамнестических сведениях об отягощенной по ЯБДК наследственности и осложненном течении и должно быть подтверждено при помощи суточной pH-метрии.

Ключевые слова: «ночной кислотный прорыв», язвенная болезнь.

Как в зарубежной, так и в отечественной научной литературе в последние годы обсуждается так называемый «ночной кислотный прорыв» [НКП] (*nocturnal gastric acid breakthrough*). Под последним понимают отмечаемое на фоне лечения стандартными дозами ингибиторов протонной помпы (ИПП) снижение pH в теле желудка ниже 4,0 в интервале от 22.00 до 6.00, продолжительностью не менее часа [7]. НКП является классическим эффектом, характерным для всех ИПП без исключения [5]. Клиническая значимость этого явления изучена преимущественно при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и определяется частотой встречаемости (до 60–80%), сопряженности с таким симптомом, как ночная изжога, снижением эффективности антисекреторной терапии [2]. Кроме того, детально изучены пути оптимизации лечения в случае выявления НКП при назначении стандартных доз ИПП больным гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. К таковым, в частности, относится назначение дополнительной дозы H_2 -блокатора на ночь [8].

SUMMARY

The article discloses the results of the examination and treatment of duodenal ulcer patients with or without «nocturnal gastric acid breakthrough». This phenomenon was recorded in 19% patients. They have night heartburn, complicated duodenal ulcer in anamnesis, on the one hand, and more long duration of ulcer healing, decreasing efficiency of eradication *Helicobacter pylori*, on the other hand.

Key words: «nocturnal gastric acid breakthrough», duodenal ulcer.

Однако кислотосупрессивный эффект ИПП имеет не меньшее значение и в лечении язвенной болезни двенадцатиперстной кишки (ЯБДК), поскольку определяет быстроту заживления эрозивно-язвенных повреждений слизистой оболочки и успех эрадикационной терапии.

Целью настоящего исследования являлось определение у больных ЯБДК, получающих ИПП, частоты возникновения НКП и его связи с клинико-морфологическими проявлениями заболевания.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследовано 80 больных ЯБДК в стадии рецидива (мужчин — 54, женщин — 26; средний возраст $39 \pm 3,4$ года). Пациенты получали 40 мг омепразола в сутки. *Helicobacter pylori*-позитивные (HP+) пациенты дополнительно получали стандартную эрадикационную схему: амоксициллин 2 г + кларитромицин 1 г в сутки [3] в течение 10 дней.

Пациентам проводилось клинико-анамнестическое исследование, эзофагогастродуоденоскопия

(ЭГДС), оценка инфицированности *Helicobacter pylori*. На 4-й день лечения проводилось изучение рН в пищеводе и желудке. Суточная интрагастральная рН-метрия выполнялась с использованием компьютерной системы «Гастроскан-24» (ГНПП «Исток-Система», г. Фрязино Московской области) по стандартной методике [1]. Основным критерием эффективности считалась продолжительность времени с рН более 3,0 ($pH > 3,0$ в течение 75% суток и более [4] обеспечивает оптимальные сроки рубцевания язвы), дополнительными критериями — время с рН более 4,0 и 5,0 (обеспечивают успех эрадикации НР [6, 9]).

В соответствии с основным критерием эффективности антисекреторной терапии больные были разделены на три группы: в первую группу (51 пациент; 64%) были включены пациенты с достаточным эффектом антисекреторной терапии ($pH > 3,0$ в течение 75% и более времени суток); во вторую (14 пациентов; 18%) — с недостаточным эффектом; в третью группу вошли 15 больных (19%), у которых на фоне достаточной антисекреторной терапии отмечались эпизоды НКП.

Данные клинических и инструментальных исследований обрабатывали на компьютере *Pentium* с использованием пакета прикладных программ *Statistic 5a*, методами вариационной статистики с учетом критерия Стьюдента, непараметрической статистики (критерий хи-квадрат Пирсона).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Выделенные по показателям суточной рН-метрии группы были сопоставлены по половозрастному признаку. Мужчин в группах было соответственно 32, 10 и 12 (по критерию хи-квадрат Пирсона значимых различий нет). Средний возраст пациентов в 1-й, 2-й и 3-й группах — соответственно $38,2 \pm 3,5$, $46,0 \pm 5,8$ и $34,5 \pm 4,7$ ($p > 0,05$). Следовательно, возникновение НКП не было связано с возрастом или полом больных.

При сравнении анамнестических данных не выявлено существенных различий между группами также и по частоте жалоб до лечения. На боли в эпигастрии жаловались соответственно 26, 9 и 9 пациентов 1-й, 2-й и 3-й групп ($P_{\chi^2} > 0,05$). Ночная изжога регистрировалась у 18 больных из группы с хорошим эффектом антисекреторной терапии, 5 — неудовлетворительной кислотосупрессии, 9 — из группы с НКП (по критерию хи-квадрат Пирсона, различие 3-й группы с остальными статистически значимо). Жалобы на тошноту регистрировались с почти одинаковой частотой в группах: 12, 5 и 5 пациентов ($P_{\chi^2} > 0,05$).

При лечении стандартными дозами ИПП абдоминальный болевой синдром и диспепсия купированы в течение 3–4 суток у подавляющего

числа пациентов всех групп. Сохранение ночной изжоги более трех суток от начала антисекреторной терапии было более частым у пациентов 3-й группы (5, 2 и 4 больных соответственно; по критерию хи-квадрат Пирсона различие 3-й группы с остальными статистически значимо).

Неблагоприятным, с частыми рецидивами, было течение у 6 (12%) больных 1-й группы, 4 (29%) — во 2-й и 5 (33%) пациентов 3-й группы (для 1-й группы по отношению к другим группам $P_{\chi^2} < 0,05$). Деструктивные осложнения в анамнезе зафиксированы у 7 (5 кровотечений, 2 перфорации; всего 14%), 3 (2 кровотечения, 1 перфорация; всего 21%) и 5 (1 кровотечение, 4 перфорации; всего 33%) пациентов 1-й, 2-й и 3-й групп соответственно (для 1-й группы по отношению к другим группам $P_{\chi^2} < 0,05$). Таким образом, по анамнезу для группы пациентов с НКП было характерно наличие более частой ночной изжоги и менее благоприятного течения (частые рецидивы, деструктивные осложнения), чем для больных с удовлетворительным антисекреторным эффектом и отсутствием НКП.

Наследственность была отягощена по ЯБ у 12 (24%) пациентов 1-й группы, 3 (21%) — 2-й и 7 (47%) — 3-й группы (для 3-й группы по отношению к другим группам $P_{\chi^2} < 0,05$).

Следует отметить, что на момент включения в исследование хеликобактерная инфекция (*Нр*) обнаружена у 42 пациентов 1-й группы. При этом эрадикационная терапия в анамнезе была у 12 больных (из них у 7 — успешная, у 4 — нет) а у 2 больных, по-видимому, была *Нр*-негативная ЯБ. Во 2-й группе *Нр*-положительными были все 14 пациентов. Неудачная попытка эрадикация выполнялась 5 из них. В 3-й группе также все пациенты были *Нр*-положительными, анамнестические указания на проведение неэффективной эрадикационной терапии имели 6 человек. Следовательно, практически все пациенты с неадекватной кислотосупрессией (неэффективная антисекреторная терапия, феномен НКП) были *Нр*-положительными, а проведение эрадикационной терапии сталкивалось с трудностями, что препятствовало достижению результата антибактериальной терапии.

В эндоскопической оценке существенных различий между группами выявлено не было — достаточно близкими были как средние размеры язвенного дефекта, так и выраженность сопутствующих воспалительных изменений слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки. Единственным отличием было то, что в 1-й группе у всех больных при ЭГДС обнаружен одиночный язвенный дефект, тогда как у 1 пациента из 2-й и 3 — из 3-й группы имелись двойные язвы луковицы двенадцатиперстной кишки.

По данным суточной рН-метрии (см. табл.), средний рН был достоверно ниже в группе пациентов с недостаточной антисекреторной терапией,

Таблица 1.

ПОКАЗАТЕЛИ СУТОЧНОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ ИНТРАГАСТРАЛЬНОГО pH НА ФОНЕ АНТИСЕКРЕТОРНОЙ ТЕРАПИИ ($M \pm m$, $P \pm p$)				
Группа	Средний pH, ед.	Время с pH > 3,0, %	Время с pH > 4,0, %	Время с pH > 5,0, %
1-я	6,2 $\pm$ 0,13	96 $\pm$ 2,3	93 $\pm$ 2,5	81 $\pm$ 4,5
2-я	3,7 $\pm$ 0,11*1,3	66 $\pm$ 3,1*1,3	33 $\pm$ 4,2*1,3	27 $\pm$ 4,9*1,3
3-я	5,4 $\pm$ 0,14	86 $\pm$ 3,3	79 $\pm$ 3,8*1,2	60 $\pm$ 4,6*1,2

* — различие между группами статистически значимо, $p < 0,05$ (подстрочные индексы обозначают сравниваемые группы).

однако не имелось статистически значимых различий между пациентами с достаточным антисекреторным эффектом при наличии или отсутствии НКП.

В 1-й группе отмечено выраженное подавление кислотности, что обеспечивало не только быстрое рубцевание язвенного дефекта, но и создавало оптимальные условия для успешной эрадикации *Нр*-инфекции. Во 2-й группе все показатели были совершенно неудовлетворительными, что потребовало коррекции дозы ИПП (60 мг омепразола в сутки). В группе пациентов с НКП наряду со сравнительно высоким средним pH формально приемлемым был и общий результат — pH > 3,0 превышал 75% суток. Однако продолжительность времени с pH более 4,0 и 5,0 была значимо ниже, чем в 1-й группе. Поскольку pH выше 5 поддерживается в этой группе в среднем лишь на протяжении 60% времени суток, это создает неблагоприятные условия для эрадикационной терапии. Следовательно, у больных с НКП может чаще отмечаться неэффективность эрадикации.

Вероятно, при удовлетворительных среднесуточном pH и продолжительности времени с pH > 3,0 следовало ожидать, что длительность рубцевания язвенного дефекта у больных с достаточным антисекреторным эффектом не будет зависеть от наличия НКП. Для уточнения этого предположения коррекция лечения в 3-й группе не проводилась.

Оказалось, что в действительности у пациентов с НКП сроки рубцевания были больше, чем у боль-

ных 1-й группы. Длительность заживления язвенного дефекта при НКП была практически такой же, как при неэффективной антисекреторной терапии, соответственно в 1-й группе 16 $\pm$ 1,1 дня (по отношению к двум другим группам $p < 0,05$), во 2-й — 23 $\pm$ 2,1, а в 3-й группе — 22 $\pm$ 2,0 дня.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Как следует из приведенных выше данных, феномен НКП выявлялся почти у каждого пятого больного ЯБДК (19%), получающего стандартную дозу ИПП. При этом его достаточно сложно заподозрить клинически, поскольку ориентирующий симптом (ночная изжога), с одной стороны, выражен не у всех больных с НКП, с другой — может отмечаться и при полноценном эффекте ИПП. В свою очередь, при наличии НКП чаще встречалось агрессивное, с деструктивными осложнениями течение ЯБ, увеличение сроков рубцевания язвы, снижение эффективности эрадикационных схем. Клинически подозрение на наличие у пациента НКП может возникать при отягощенной по ЯБДК наследственности, анамнестических сведениях об осложненном течении, неэффективности эрадикационной терапии, при двойных язвах и должно быть подтверждено при помощи суточной pH-метрии. Таким образом, не вызывает сомнений, что проблема НКП нуждается в дальнейшем изучении.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ильченко, А. А. Компьютерная pH-метрия желудка и пищевода. Клиническое значение метода/А. А. Ильченко, Э. Я. Селезнева. — М.: ЦНИИГЭ, 2001.
2. Пасечников, В. Д. Ключи к выбору оптимального ингибитора протонной помпы для терапии кислотозависимых заболеваний/В. Д. Пасечников//Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2004. — № 3. — С. 32–41.
3. Стандарты диагностики и лечения больных с заболеваниями органов пищеварения (приказ МЗ и МП РФ № 125 от 17 апреля 1998 г.)//Практикующий врач. — 1998. — № 2.
4. Bell, N. J. V. Appropriate acid suppression for the management of the gastro-esophageal reflux disease/N. J. V. Bell, D. Burget, C. W. Howden et al.//Digestion. — 1992. — Vol. 51 (Supl. 1). — P. 59–67.
5. Katz, P. O. The pharmacology and clinical relevance of proton pump inhibitors/P. O. Katz, C. Frisora//Current Gastroenterol. Report. — 2002. — № 4. — P. 459–462.
6. Loser, C. Einfluss von Ranitidin und Famotidin auf das intragastrale pH-Profil von gesunden Probanden. Randomisierte Cross-over-Prüfung mit Ranitidin-Brausetabletten (300 mg) versus Famotidin-Filmtabletten (40 mg)/C. Loser, M. Burlage und al.//Arzneimittelforschung. — 1994. — Vol. 44, № 5. — S. 626–629.
7. Peghini, P. Nocturnal recovery of gastric acid secretion with twice-daily dosing of proton pump inhibitors/P. Peghini, P. Katz, N. Bracy et al.//Am. J. Gastroenterol. — 1997. — Vol. 93. — P. 763–767.
8. Peghini, P. L. Ranitidine controls nocturnal gastric acid breakthrough on omeprazole: a controlled study in normal subjects/P. L. Peghini, P. O. Katz, D. O. Gastell//Gastroenterology. — 1998. — Vol. 115. — P. 1335–1339.
9. Schmittenbecher, P. Intragastrale Langzeit-pH-Metrie zur Einstellung der medikamentösen Therapie nach gastroduodenalen Ulcusblutungen im Kindesalter/P. Schmittenbecher//Monatsschr. Kinderheilkd. — 1987. — № 3. — S. 158–160.