

Сереброва С.Ю.

Нарушения моторной функции желудка и двенадцатиперстной кишки как возможная причина изменений фармакокинетики и фармакодинамики кишечнорастворимых препаратов у пациентов язвенной болезнью

Актуальность. Дуоденогастральный рефлюкс, приводящий к защелачиванию содержимого желудка, при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки рассматривается и как фактор повреждения слизистых оболочек, и как фактор защиты, компенсирующий недостаточность нейтрализующей функции антрального отдела. У этих больных также наблюдается «сброс» кислого содержимого в тонкий кишечник. Кроме нарушений физиологии пищеварения, эти два вида дискоординации моторной функции желудка и двенадцатиперстной кишки, изменяя pH, вероятно, могут приводить к изменениям фармакокинетики и фармакодинамики кишечнорастворимых препаратов, что было продемонстрировано нами на примере лансопризола. Таким образом, изучение особенностей динамики внутрипросветного pH у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки с учетом нормального и патологического моторных процессов гастродуоденального тракта представляется высокоактуальным.

Цель. Сравнение чувствительности pH-метрии и эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) для обнаружения наличия дуоденогастрального рефлюкса и изучение амплитуды изменений pH, связанных с механическим перемещением внутрипросветного содержимого желудка и кишечника у пациентов без эрозивно-язвенных изменений слизистых оболочек и с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки.

Материалы и методы. Анализ зависимости частоты визуального обнаружения дуоденогастрального рефлюкса у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки и у пациентов без эрозивно-язвенных изменений в пищеводе, желудке и двенадцатиперстной кишке от пола и возраста проводился на основе изучения протоколов ЭГДС. Были сформированы группы по признакам: пол, возраст: мужчины 15-20 лет, 21-30 лет, 31-40 лет, 41-50 лет, 51-60 лет, 61-70 лет и женщины 21-30 лет, 31-40 лет, 41-50 лет, 51-60 лет, 61-70 лет); нет изменений, изменения в луковице двенадцатиперстной кишки: язва (язвы), рубцовая деформация луковицы двенадцатиперстной кишки. Всего проанализированы протоколы 1980 ЭГДС (33 группы по 60 человек). Трехчасовое мониторирование pH с помощью незафиксированной радиокапсулы применялась нами с целью изучения динамики pH, влиянию которого подвергается принятая капсула с фармакопрепаратом. Исследование проведено у 20 пациентов с гастродуоденитом и высоким уровнем внутрижелудочной кислотопродукции, у 20 больных с обострением и у 20 с ремиссией язвенной болезни двенадцатиперстной кишки. После калибровки радиокапсула заключалась в желатиновую капсулу, что позволяло определить время ее вскрытия и начала контакта содержимого с кислой средой желудка. Измерялось время от момента приема капсулы до появления сигнала (значения pH), далее значения pH фиксировались через каждые 5 минут. Если происходило быстрое (в течение нескольких секунд) повышение или снижение pH с последующим возвращением к исходным цифрам, то записывались максимальное или минимальное зарегистрированное значение.

Результаты. При ЭГДС дуоденогастральный рефлюкс встречался от 8,33% (мужчины с язвами луковицы двенадцатиперстной кишки в возрасте 61-70 лет) до 50% случаев (мужчины без повреждений слизистой оболочки и рубцовой деформации двенадцатиперстной кишки в возрасте 15-20 лет). При сравнении групп мужчин и женщин одинакового возраста со сходным состоянием слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки статистически достоверных различий не найдено. Не выявлено также достоверных различий при сравнении групп пациентов одного пола и возраста без патологии и с рубцовой деформацией двенадцатиперстной кишки. Достоверные различия среди мужчин без патологии двенадцатиперстной кишки выявлены при сравнении группы 15-20 лет (50% случаев) с группами 31-40 лет (21,67% случаев; $p < 0,01$), 51-60 лет (25% случаев; $p < 0,01$), и 61-70 лет (26,67% случаев; $p < 0,05$). У мужчин с обострением язвенной болезни двенадцатиперстной кишки выявлены достоверные различия в частоте обнаружения дуоденогастрального рефлюкса при сравнении возрастных групп 51-60 лет (15% случаев; $p < 0,05$) и 61-70 лет (8,33% случаев; $p < 0,001$) с группами 15-20 лет, 21-30 лет, 31-40 лет и 41-50 лет (41,67%, 43,33%, 36,67% и 38,33% случаев обнаружения рефлюкса соответственно). У

мужчин в возрасте 61-70 лет при обострении язвенной болезни дуоденогастральный рефлюкс обнаруживался реже (8,33% случаев; $p < 0,05$), чем у пациентов с рубцовой деформацией (26,67% случаев) и без патологических изменений (26,67% случаев) двенадцатиперстной кишки. У женщин достоверные различия ($p < 0,05$) частоты обнаружения дуоденогастрального рефлюкса выявлены в группах с обострением язвенной болезни 41-50 лет и 61-70 лет (33,33% и 13,33% случаев соответственно). В целом, анализируя полученные данные, можно констатировать, что у больных (мужчин и женщин) в возрасте 51-60 лет и 61-70 лет с обострением язвенной болезни двенадцатиперстной кишки дуоденогастральный рефлюкс встречается реже, чем у пациентов в возрасте 21-30 лет без патологии или с язвами и рубцовой деформацией двенадцатиперстной кишки ($p < 0,05$). При достижении эндоскопической ремиссии пациентов указанных возрастных групп различия также наблюдаются, но они не являются статистически достоверными. Время вскрытия желатиновой капсулы у больных с обострением, ремиссией язвенной болезни двенадцатиперстной кишки и у пациентов с гастродуоденитом составило $4,85 \pm 0,63$, $5,2 \pm 0,53$ и $6,25 \pm 0,58$ минут соответственно (различия статистически недостоверны). На фоне постепенного повышения pH, вызванного перемещением радиокапсулы по участкам ЖКТ с различной кислотностью наблюдались эпизоды быстрого (в течение нескольких секунд) повышения (дуоденогастральный рефлюкс) или понижения (кислое содержимое выпеллежавших отделов) pH с последующим его возвращением к исходному уровню. Регистрировались все подобные эпизоды (наблюдались у 65% больных с гастродуоденитом, 80% пациентов с обострением и 75% с ремиссией язвенной болезни двенадцатиперстной кишки. При наличии нескольких эпизодов закисления или ощелачивания регистрировалось самое низкое значение pH, возникающее после самого высокого (важно для препаратов, активирующихся в кислой среде). У пациентов с гастродуоденитом и обострением язвенной болезни двенадцатиперстной кишки регистрировались максимальные значения pH $4,2 \pm 1,3$ и $4,7 \pm 1,0$ соответственно ($p > 0,05$), минимальные значения $3,2 \pm 0,8$ и $1,9 \pm 0,7$ соответственно ($p = 0,0001$). При ремиссии язвенной болезни максимальное значение pH было $4,4 \pm 1,3$, минимальное $2,8 \pm 0,7$ ($p < 0,002$ при сравнении с группой больных с обострением язвенной болезни).

Выводы. Нарушения моторной функции желудка и двенадцатиперстной кишки, отличающиеся по своим количественным и качественным характеристикам при язвенной болезни, могут влиять на фармакокинетику и фармакодинамику кишечнорастворимых препаратов, особенно активирующихся в кислой среде (производные бензимидазола). Мониторирование внутрижелудочного pH, дающее оценочную характеристику дуоденогастральному рефлюксу (количество рефлюксов, время защелачивания, амплитуда изменений pH), более информативно для обнаружения и описания дуоденогастрального рефлюкса, чем ЭГДС.