

## ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ КИСЛОТОСУПРЕССИИ У БОЛЬНЫХ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ, ПЕРЕНЕСШИХ ПЕРФОРАЦИЮ ЯЗВЫ

*Кафедра госпитальной терапии ГБОУ ВПО Тверская ГМА Минздравсоцразвития России*

**Цель исследования:** сопоставление особенностей кислотообразования и ощелачивания в желудке, результатов стандартной антисекреторной терапии у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки (ЯБДК), перенесших перфорацию язвы в анамнезе, в сравнении с неосложненным течением заболевания.

**Материалы и методы:** обследовано 113 больных ЯБДК в фазе рецидива, в 1-ю группу включен 61 пациент с неосложненным течением ЯБДК, во 2-ю – 52 больных с перфорацией язвы в анамнезе. Всем больным выполнялось клинично-инструментальное обследование: эзофагогастродуоденоскопия, дыхательный уреазный тест, суточное интрагастральное мониторирование pH до назначения лечения и на 5-й день стандартной терапии. На 14-й день лечения оценивалась эндоскопическая динамика рубцевания язвенного дефекта. В случае сохранения язвы повторные эндоскопические исследования выполнялись каждые 7 дней до полного рубцевания язвенного дефекта.

**Результаты:** при осложненном течении кислотность в теле желудка была более высокой и монотонной в течение суток, чем при неосложненной ЯБДК. Декомпенсация антрального ощелачивания также была тяжелее во 2-й группе, при этом имелось аномальное ночное снижение дуоденогастрального рефлюкса и нарушение циркадного ритма антральной кислотности. Достаточный эффект антисекреторной терапии отмечен у 88,5% больных с неосложненным течением ЯБДК и 73% – с перфорацией в анамнезе. Через 14 дней рубцевание язвы было отмечено у 91,8% больных с неосложненным течением ЯБДК и у 75% – с осложненным течением. Средняя продолжительность рубцевания язвы в 1-й группе составила  $14,6 \pm 0,35$  дня, а во 2-й –  $15,9 \pm 0,24$  дня.

**Выводы:** для больных ЯБДК, перенесших перфорацию язвы, характерна высокая и монотонная фундальная гиперацидность, выраженное угнетение дуоденогастрального рефлюкса и тяжелая декомпенсация антрального ощелачивания. При этом стандартные дозы генериков омепразола неэффективны у четверти больных, перенесших перфорацию, что сопровождается значимым увеличением сроков рубцевания язвенного дефекта в данной группе.

*Ключевые слова:* язвенная болезнь, перфорация язвы, суточная pH-метрия.

## FUNCTIONAL FEATURES AND EFFICIENCY OF ACID SUPPRESSION IN PATIENTS WITH DUODENAL PEPTIC ULCER WHO UNDERWENT THE ULCER PERFORATION

L.A. Lubaskaia, I.Yu. Kolesnikova

*Tver States Medical Academy*

**Aim of the study:** Comparison of features of acid formation and alkalinization in the stomach, of the results of standard antisecretory therapy in patients with duodenal peptic ulcer (DPU) who underwent in their anamnesis the ulcer perforation with the patients with uncomplicated disease course.

**Materials and methods.** 113 patients with DPU recurrence phase were examined, the 1-st group included 61 patients who had uncomplicated DPU course, the 2-nd group – 52 patients who had ulcer perforation in their anamnesis. In all patients esophagogastroduodenoscopy, respiratory urease test, daily intragastric monitoring of pH before treatment administration and on the 5-th day of standard therapy were performed. Endoscopic dynamics of the ulcer defect cicatrization was evaluated.

**Results:** In complicated course acidity in the gastric body was higher and monotonic over circadian period than in uncomplicated DPU. Decompensation of antral alkalinization was also more severe in the 2-nd group. Sufficient effect of antisecretory therapy was noted in 88,5% of patients with uncomplicated DPU course and in 73% – with perforation in the anamneses. In 14 day scarring of the ulcer was observed in 91,8% and in 75% of cases respectively.

**Conclusions:** High and monotonic fundal hyperacidity, marked inhibition of duodenogastral reflux and severe decompensation of antral alkalinization were characteristic of DPU patients who underwent the ulcer perforation. With these, standard doses of omeprazole were ineffective in a quarter of patients who underwent perforation and this is accompanied by significant increase of the terms of scarring of the ulcer defect in this group.

*Key words:* peptic ulcer, ulcer perforation, circadian pH-metry.

Несмотря на значительные успехи современной медицины в лечении неосложненной язвенной болезни двенадцатиперстной кишки (ЯБДК), в настоящий

момент частота такого грозного осложнения, как перфорация язвы, не имеет тенденции к снижению и развивается у 5–8% больных [1, 2]. Известно, что

больные ЯБДК с перфорацией язвы в анамнезе более торпидны к стандартной противоязвенной терапии [3, 4]. Однако в большинстве случаев тактика ведения больных ЯБДК, перенесших в анамнезе перфорацию язвы, не отличается от таковой при лечении пациентов с неосложненными формами ЯБДК.

В связи с этим целью исследования явилось сопоставление особенностей кислотообразования и ощелачивания в желудке, а также результатов стандартной антисекреторной терапии у больных ЯБДК, перенесших перфорацию язвы в анамнезе, в сравнении с неосложненным течением заболевания.

### Материал и методы

Обследовано 113 больных ЯБДК в фазе рецидива, подтвержденной эндоскопически (мужчин – 104, женщин – 9; средний возраст  $30,5 \pm 1,6$  года). Пациенты были разделены на две группы. В 1-ю включен 61 пациент с неосложненным течением ЯБДК (средний возраст  $34 \pm 1,9$  года); критерии включения – язвенный анамнез не менее 1 года, отсутствие любых осложнений ЯБДК. Во 2-ю группу вошли 52 больных с перфорацией язвы в анамнезе (средний возраст  $27 \pm 2,5$  года); критерии включения – время, прошедшее с момента перфорации (не менее одного года), отсутствие любых оперативных вмешательств (кроме ушивания язвы).

Всем больным выполнялось клинико-инструментальное обследование. Проводилась эзофагогастро-дуоденоскопия (ЭГДС) с гистологическим исследованием на *Helicobacter pylori* (НР), дыхательный уреазный тест. Выполнялось суточное интрагастральное мониторирование рН с использованием аппарата «Гастроскан-24» (НПП «ИСТОК-Система», Московская область, г. Фрязино). Последнее исследование выполнялось каждому больному дважды: до назначения лечения и на 5-й день стандартной терапии [6]. До назначения лечения изучались средние рН тела и антрального отдела желудка, длительность гиперацидности, наличие и выраженность дуоденогастрального рефлюкса (ДГР). Признаком последнего считалось «зазубренное» ощелачивание с подъемом в антральном отделе рН  $> 4,0$  ед., не связанное с приемом пищи и антацидов [7]. При рН-метрии на фоне лечения оценивался средний рН, продолжительность времени с рН  $> 3,0$ ;  $4,0$  и  $5,0$  ед. Критерием достаточной кислотосупрессии считалось достижение рН  $> 3,0$  ед. в течение не менее 75% времени суток [6].

Все больные были НР-положительными и получали в стационаре стандартную противоязвенную терапию: антисекреторную терапию (омепразол 40 мг в сутки) до рубцевания язвы и антибиотики (флемоксин 2000 мг и кларитромицин 1000 мг в сутки) в течение 10 дней [5].

На 14-й день лечения выполнялась ЭГДС с оценкой динамики рубцевания язвенного дефекта. В случае сохранения язвы повторные эндоскопические исследования выполнялись каждые 7 дней до полного рубцевания язвенного дефекта.

Полученные цифровые данные подверглись статистической обработке при помощи компьютерных программ Statistica 5.0 for Windows, Excel for Windows XP Professional. Рассчитывались параметрические критерии – среднее (M, P), стандартная ошибка (m, p) и непараметрические – критерий  $\chi^2$ . Статистически значимыми считались различия между группами при уровне безошибочного прогноза более 95% ( $p < 0,05$ ).

### Результаты и обсуждение

У больных ЯБДК с перфорацией в анамнезе были зарегистрированы более низкие значения рН в теле желудка как в среднем за сутки, так в дневные и ночные часы по сравнению с неосложненным течением заболевания (табл. 1). Кроме того, если при неосложненном течении дневная продолжительность гиперацидности была значимо короче ночной, то при осложненном течении ЯБДК наблюдалась выраженная и монотонная гиперацидность, то есть отсутствие колебаний рН в течение суток.

В антральном отделе желудка у пациентов обеих групп отмечена декомпенсация ощелачивания, однако между группами выявлены весьма существенные различия. При неосложненном течении продолжительность закисления в течение суток не различалась, но средний ночной рН был достоверно выше среднего дневного. Это свидетельствует о тяжелых

Таблица 1

#### Показатели рН и дуоденогастрального рефлюкса у больных в зависимости от варианта течения язвенной болезни двенадцатиперстной кишки (ЯБДК) ( $M \pm m, P \pm p$ )

Показатель		Течение ЯБДК	
		неосложненное, n = 61	осложненное перфорацией, n = 52
рН тела желудка, ед.	средний	$2 \pm 0,1$	$1,6 \pm 0,17^*$
	день	$2,1 \pm 0,09$	$1,6 \pm 0,18^*$
	ночь	$1,8 \pm 0,12\#$	$1,6 \pm 0,21^*$
Длительность рН $< 1,6$ ед. в теле желудка, %	средняя	$64 \pm 2,8$	$77 \pm 2,3^*$
	день	$60 \pm 2,9$	$76 \pm 2,4^*$
	ночь	$71 \pm 3,4\#$	$79 \pm 2,8^*$
рН антрального отдела, ед.	средний	$3 \pm 0,2$	$2,3 \pm 0,25^*$
	день	$2,8 \pm 0,21$	$2,1 \pm 0,22^*$
	ночь	$3,3 \pm 0,31\#$	$2,5 \pm 0,28^*$
Длительность времени с рН $< 2,0$ ед. в антруме, %	средняя	$55 \pm 3,9$	$69 \pm 3,9^*$
	день	$56 \pm 2,6$	$64 \pm 2,4^*$
	ночь	$53 \pm 2,7$	$74 \pm 2,5\#\#$
Продолжительность ДГР, %	средняя	$24 \pm 1,9$	$8 \pm 0,9^*$
	день	$19 \pm 2,1$	$10 \pm 1,1^*$
	ночь	$28 \pm 1,9\#$	$8 \pm 0,9^*$
Число ДГР, продолжительнее 5 мин, абс.	среднее	$19 \pm 1,6$	$7 \pm 1,5^*$
	день	$7 \pm 1,1$	$3 \pm 1,0^*$
	ночь	$10 \pm 1,5$	$6 \pm 1,5^*$

Примечание. \* – различие между вариантами течения ЯБДК по данному показателю статистически значимо ( $p < 0,05$ ); # – различие между дневным и ночным значениями в пределах своего варианта статистически значимо ( $p < 0,05$ ).

нарушениях антрального ощелачивания при сохранении нормальной циркадной динамики антральной кислотности. У больных с перфорацией язвы в анамнезе гиперацидность в антруме была в целом тяжелее. Кроме того, дневное и ночное значения рН в этой группе больных значимо не различались, зарегистрировано достоверное увеличение продолжительности декомпенсированного ощелачивания в ночное время. Иначе говоря, суточная динамика антрального рН при осложненном течении ЯБДК была аномальной – снижение ощелачивания в ночное время.

Продолжительность ДГР была значимо меньше у больных с осложненным течением ЯБДК по сравнению с неосложненным течением заболевания. В ночное время продолжительность ДГР в 1-й группе увеличивалась, в то время как во 2-й – не менялась. Число ДГР продолжительностью 5 минут и более у пациентов с неосложненным течением ЯБДК было в 2 раза выше, чем у больных с перфорацией в анамнезе. Таким образом, у пациентов с ЯБДК с перфорацией язвы в анамнезе отмечено угнетение ДГР, в особенности в ночное время, что может объяснять выраженную и стойкую декомпенсацию антрального ощелачивания в этой группе.

Изучался антисекреторный эффект стандартных доз генериков омепразола в группах (табл. 2). Как средний рН, так и временные интервалы с заданными значениями рН, были значимо выше при неосложненном течении заболевания. В целом достаточный эффект антисекреторной терапии был отмечен у 54 (88,5%) больных с неосложненным течением ЯБДК и у 38 (73%;  $p_{\chi^2} < 0,05$ ) пациентов с перфорацией в анамнезе. В обеих группах при выявлении недостаточного антисекреторного эффекта проводилась коррекция дозы омепразола до 60 мг в сутки. Следует отметить, что у больных 2-й группы продолжительности периодов рН более 4,0 и 5,0 ед. были значимо

меньше, чем при неосложненном течении, однако являлись достаточными для проведения эрадикации.

При контрольной ЭГДС через 14 дней рубцевание язвы было отмечено у 56 (91,8%) больных ЯБДК с неосложненным течением и у 39 (75%;  $p_{\chi^2} < 0,05$ ) пациентов при осложненном течении заболевания. При последующей эндоскопии через 7 дней зарегистрировано полное рубцевание язвенного дефекта у всех больных с неосложненным течением ЯБДК. При этом у 9 (17,3%) больных с перфорацией в анамнезе язва не зарубцевалась. Через 28 дней с начала лечения достигнуто полное рубцевание язвы у всех пациентов 2-й группы. Средняя продолжительность рубцевания язвы в 1-й группе составила  $14,6 \pm 0,35$  дня, а во 2-й –  $15,9 \pm 0,24$  дня ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, больные ЯБДК, перенесшие год и более назад перфорацию язвы с последующим ушиванием, имели выраженные различия функционального статуса и ответа на стандартную терапию в сравнении с пациентами с неосложненной язвенной болезнью. Фундальная гиперацидность при осложненном течении была выше, а продолжительность и высота ДГР, его ощелачивающее действие – существенно ниже, чем при доброкачественном течении заболевания. Привлекает внимание тот факт, что на протяжении суток у больных, перенесших перфорацию, отмечена монотонность кислотообразования, аномальный ночной пик закисления антрума и отсутствие ночного усиления дуоденогастрального рефлюкса. Это дает основания предположить, что высокая, монотонная и тотальная гиперацидность, присущая этим пациентам, является не только и не столько результатом увеличения массы и функциональной активности обкладочных клеток, но и следствием десинхроноза – врожденного или приобретенного нарушения нормальных циркадных ритмов кислотообразования и ощелачивания. Наряду с этим, вероятно, присутствует нарушение координации и взаиморегуляции гастродуоденальной зоны, приводящее к угнетению естественного ощелачивающего действия рефлюкса.

Результаты стандартной антисекреторной терапии генериками омепразола и эрадикационной терапии при осложненном течении ЯБДК были достоверно ниже, чем при доброкачественном течении заболевания. Более часто регистрировался недостаточный антисекреторный эффект, что закономерно сопровождалось увеличением сроков рубцевания язвенного дефекта, а следовательно, увеличением сроков госпитализации и/или временной нетрудоспособности.

Следовательно, для больных ЯБДК, перенесших перфорацию язвы, характерны существенные функциональные особенности, а также торпидность к стандартной противоязвенной терапии. Необходимы дальнейшие исследования в этом направлении. Детальное изучение возможностей индивидуализации лечебных программ этих больных, несомненно, должно способствовать улучшению результатов лечения.

Таблица 2

**Эффективность стандартных доз ингибиторов протоновой помпы у больных в зависимости от течения ЯБДК (M ± m, P ± p)**

Показатель	Течение ЯБДК	
	неосложненное, n = 61	осложненное перфорацией, n = 52
рН тела желудка, ед.	$5,4 \pm 0,16$	$4,6 \pm 0,21^*$
Длительность времени с рН > 3,0 ед. в теле желудка, %	$86 \pm 1,4$	$74 \pm 2,3^*$
Длительность времени с рН > 4,0 ед. в теле желудка, %	$74 \pm 2,1$	$65 \pm 2,2^*$
Длительность времени с рН > 5,0 ед. в теле желудка, %	$68 \pm 2,1$	$57 \pm 2,4^*$

Примечание: \* – различие между вариантами течения ЯБДК по данному показателю статистически значимо ( $p < 0,05$ ).

## Выводы

1. Для больных ЯБДК, перенесших перфорацию язвы с последующим ушиванием, характерна высокая и монотонная фундальная гиперацидность в сочетании с выраженным угнетением дуоденогастрального рефлюкса и тяжелой декомпенсацией антрального ощелачивания.
2. Стандартные дозы генериков омепразола неэффективны у четверти больных с перфорацией в анамнезе, что сопровождается значимым увеличением сроков рубцевания язвенного дефекта в данной группе.

## Литература

1. *Афендулов С.А.* Лечение прободной язвы [Текст] / С.А. Афендулов, Г.Ю. Журавлев, Н.А. Краснолуцкий. – М., 2005. – 166 с.
2. *Гостищев В.К.* Перфоративные гастродуоденальные язвы: взгляд на проблему [Текст] / В.К. Гостищев, М.А. Евсеев, Р.А. Головин // Русский медицинский журнал. – 2005. – Т. 13. – № 25. – С. 156–162.
3. *Евсеев М.А.* Стратегия антисекреторной терапии у больных с кровоточащими и перфоративными гастродуо-

нальными язвами [Текст] / М.А. Евсеев, Г.Б. Иванов, Р.А. Головин // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2009. – № 3. – С. 46–52.

4. *Лечение* больных с перфоративными пилородуоденальными язвами [Текст] / Н.С. Утешев [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2003. – № 12. – С. 48–51.

5. *Стандарты.* Диагностика и терапия кислотозависимых заболеваний, в том числе ассоциированных с *Helicobacter pylori* (Третье Московское соглашение, 4 февраля 2005 г.) // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2005. – № 3. – С. 3–6.

6. *pH-метрия* пищевода и желудка при заболеваниях верхних отделов пищеварительного тракта [Текст] / Под ред. акад. РАМН Ф.И. Комарова. – М.: ИД МЕДПРАКТИКА, 2005. – 208 с.

7. *Feldman M., Richardson C.T.* Total 24-hour gastric secretion in patients with duodenal ulcer. Comparison with normal subjects and effects of cimetidine and parietal cell vagotomy // Gastroenterology. – 1986. – V. 90. – p. 540–544.

*Колесникова Ирина Юрьевна (контактное лицо) – доктор мед. наук, профессор кафедры госпитальной терапии ТГМА. Адрес: 170100, г. Тверь, ул. Советская, д. 4. E-mail: fatco@tvcom.ru.*