

На правах рукописи

УДК: 616.342 – 002.44: 616.3 – 008.1 – 02: 616.37 – 002 – 085.355

ГОЛУБЕВ НИКОЛАЙ НИКОЛАЕВИЧ

НАРУШЕНИЯ ПОЛОСТНОГО ПИЩЕВАРЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ЯЗВЕННОЙ
БОЛЕЗНЬЮ ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ И ИХ КОРРЕКЦИЯ С
ПОМОЩЬЮ ПОЛИФЕРМЕНТНЫХ ПРЕПАРАТОВ

14.00.05 - «Внутренние болезни»

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва - 2008

Работа выполнена в ГОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет Росздрава»

Научный руководитель:

заслуженный врач РФ,
доктор медицинских наук, профессор

Маев Игорь Вениаминович

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор
доктор медицинских наук

Калинин Андрей Викторович
Бурков Сергей Геннадьевич

Ведущая организация:

ГОУ ВПО «Российский государственный медицинский университет Росздрава».

Защита состоится _____ 2008 года в _____ часов на заседании диссертационного совета Д208.041.01 при ГОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет Росздрава» (127473, г. Москва, ул. Делегатская, д.20/1).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Московского государственного медико-стоматологического университета (127206, Москва, ул. Вучетича, д. 10а).

Автореферат разослан _____ 2008 года.

Ученый секретарь
диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор

Балуда М.В.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки (ЯБ ДПК) до настоящего времени остается одной из актуальных проблем современной гастроэнтерологии, постоянно находясь в центре внимания ученых и клиницистов. Большие успехи в понимании этиологии и патогенеза ЯБ, достигнутые в последние десятилетия позволили выйти на качественно новый уровень лечения этого заболевания. Успешная эрадикация *Helicobacter pylori* (*H.pylori*) способствует не только быстрому и качественному заживлению язвенных дефектов, но и прекращению хронического рецидивирования болезни, а значит ее полному излечению (Ющук Н.Д., Маев И.В., с соавт., 2002; Бурков С.Г., Бурдина Е.Г., 2003; Ивашкин В.Т. с соавт., 2005; Маев И.В., Самсонов А.А., 2005; Калинин А.В., Хазанов А.И., 2007; Treiber G., Lambert J.R., 1998).

В то же время, до настоящего момента, остаются нерешенными многие вопросы, так или иначе связанные с хроническим течением ЯБ, сопутствующей патологией гастродуоденальной зоны, вызывающей вторичные нарушения, требующие коррекции.

Частое вторичное вовлечение в патологический процесс при ЯБ ДПК и сопутствующем хроническом дуодените билиарной системы и поджелудочной железы обусловлено тесной анатомо-физиологической взаимосвязью этих органов. При этом параллельно нарушается деятельность всей гастродуоденогепатопанкреатической системы, и, прежде всего, ее моторная и пищеварительная функции. Так, по некоторым данным, у пациентов с ЯБ ДПК в 37,4% случаев выявляется хронический панкреатит, в 91,2% дискинезии желчевыводящих путей, а у 28,1% больных имеются изменения биохимических показателей, свидетельствующих о вовлечении в патологический процесс печени (Комаров Ф.И., с соавт., 1983; Самсонов А.А., 1996; Маев И.В., Самсонов А.А., 2005).

Нарушения полостного пищеварения у больных ЯБ ДПК могут развиваться вследствие действия разнообразных патогенетических факторов тесно связанных друг с другом. В первую очередь это развитие вторичного хронического панкреатита с внешнесекреторной недостаточностью поджелудочной железы, в патогенезе которого ведущее значение играют факторы вызывающие внутрипротоковую гипертензию (функциональный и органический дуоденостаз, папиллит, дисфункция сфинктера Одди), а также нарушение гормональной регуляции панкреатической секреции. Кроме того, существенное значение играет вторичная панкреатическая недостаточность при инактивации ферментов поджелудочной железы и снижение активности собственных ферментов ДПК (Минушкин О.Н., 1998; Губергриц Н.Б., Христич Т.Н., 2000; Логинов А.С., Парфенов А.И. 2000; Калинин А.В., 2001; Коротько Г.Ф., 2002; Буклис Э.Р., 2004; Маев И.В., с соавт., 2005; Ахмедов В.А., 2007).

Таким образом, у больных ЯБ ДПК, особенно при ее длительном, с частыми рецидивами течении, имеются условия для формирования синдрома мальдигестии, наличие которого требует, по-видимому, коррекции с помощью заместительной терапии полиферментными средствами.

В то же время отсутствуют исследования по комплексному изучению состояния процессов полостного пищеварения при ЯБ ДПК и разработке эффективных методов коррекции их нарушений с помощью полиферментных препаратов. Имеющиеся в литературе работы малочисленны, и касаются, в основном, особенностей течения хронического панкреатита в сочетании с ЯБ (Панфилова Н.М., 1998; Фраймович М.И., Сухова Н.А., 1998; Кумар С., 1999).

Цель исследования

Оценка состояния полостного пищеварения у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с *H. pylori*, и разработка эффективного, патогенетически обоснованного способа коррекции его нарушений с помощью полиферментных препаратов.

Задачи исследования

1. Изучить клинические проявления, а также данные эзофагогастродуоденоскопии, суточного рН-мониторирования и фракционного дуоденального зондирования у больных с различной длительностью анамнеза ЯБ ДПК, ассоциированной с *H. pylori*.
2. Уточнить состояние полостного пищеварения и внешнесекреторной функции поджелудочной железы у больных ЯБ ДПК, ассоциированной с *H. pylori*, и их зависимость от длительности язвенного анамнеза.
3. Исследовать показатели трофологического статуса у больных с различной длительностью анамнеза ЯБ ДПК, ассоциированной с *H. pylori*.
4. Провести сравнительный анализ эффективности стандартной схемы эрадикационной терапии (омепразол, кларитромицин, амоксициллин) и комплексной схемы с включением полиферментного препарата в энтеросолюбильной оболочке у пациентов с ЯБ ДПК, ассоциированной с *H. pylori*, имеющих признаки нарушения полостного пищеварения.

Научная новизна

Впервые с помощью клинических, инструментальных и лабораторных методов исследования проведено комплексное изучение клинической картины, трофологического статуса, состояния полостного пищеварения, внешнесекреторной функции поджелудочной железы и моторно-тонической функции билиарного тракта у больных ЯБ ДПК, ассоциированной с *H. pylori*.

Впервые исследованы особенности формирования синдрома нарушенного полостного пищеварения у пациентов с разной длительностью ЯБ ДПК, ассоциированной с *H. pylori*.

На основании проведенной работы для эффективной коррекции нарушений полостного пищеварения у пациентов ЯБ ДПК, ассоциированной

с *H. pylori*, разработана схема с включением полиферментного препарата в виде минимикросфер в энтеросолюбильной оболочке.

Практическая ценность работы

Показана ведущая роль вовлечения в патологический процесс поджелудочной железы в патогенезе синдрома мальдигестии у пациентов с ЯБ ДПК, ассоциированной с *H. pylori*. Показана важность клинико-копрологических показателей и оценки пищевого статуса в диагностике синдрома нарушенного полостного пищеварения у больных с ЯБ ДПК.

Предложен эффективный метод комплексной коррекции синдрома мальдигестии и трофологической недостаточности у пациентов ЯБ ДПК, ассоциированной с *H. pylori*.

Результаты, полученные в исследовании, позволят ориентировать врачей на необходимость выявления у больных ЯБ ДПК синдрома нарушенного пищеварения, а также на включение в схему терапии пациентов с данными нарушениями современных полиферментных средств.

Личный вклад автора

Автором было обследовано 180 пациентов с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с *H.pylori*. В ходе подготовки к выполнению диссертационной работы Голубевым Н.Н. были освоены методики суточного рН-мониторирования, фракционного дуоденального зондирования и статистической обработки полученного материала.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту

1. Наличие синдрома нарушенного пищеварения у больных ЯБ ДПК, ассоциированной с *H. pylori*, влияет на клиническое течение заболевания, способствуя появлению симптомокомплекса, связанного с явлениями мальдигестии.

2. Выраженность и частота регистрации признаков мальдигестии у пациентов с ЯБ ДПК, ассоциированной с *H. pylori*, растет с увеличением длительности заболевания.
3. Основными методами диагностики нарушений пищеварения у больных ЯБ ДПК, ассоциированной с *H. pylori*, являются копрологическое исследование и определение уровня панкреатической эластазы 1 в кале, уровень которой отрицательно коррелирует с длительностью язвенной болезни.
4. У пациентов ЯБ ДПК, ассоциированной с *H. pylori*, с явлениями мальдигестии эффективным является включение в схему терапии полиферментного препарата в виде минимикросфер, в энтеросолюбильной оболочке, назначение которого в адекватных дозах позволяет эффективно корректировать имеющиеся нарушения пищеварения и явления трофологической недостаточности.

Апробация работы

Материалы диссертации апробированы 27 ноября 2007 года на совместном заседании сотрудников кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии МГМСУ, кафедры клинической фармакологии и фармакотерапии МГМСУ и ФГУ «Поликлиника №2» УД Президента РФ.

Основные положения диссертации представлены на XXVIII Итоговой конференции Общества молодых ученых МГМСУ в 2006г, а также на XI и XII Гастроэнтерологических Неделях, Москва, 2005, 2006г.г.

Внедрение

Результаты исследования внедрены в лечебный и учебный процесс кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии МГМСУ, в практику работы трех терапевтических отделений МСЧ №33 г. Москвы.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 5 печатных работ, из них 3 в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 197 страницах машинописного текста и состоит из введения, 5 глав, включая обсуждение полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы, включающего 236 источников (155 отечественных и 81 зарубежных). Диссертация иллюстрирована 34 таблицами и 34 рисунками.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В соответствии с поставленными задачами было обследовано 180 пациентов с ЯБ ДПК, ассоциированной с *H. pylori*, в стадии обострения, из них 104 (57,8%) мужчины и 76 (42,2%) женщин в возрасте от 18 до 70 лет.

С целью проведения глубокого анализа полученных данных и оценки выраженности синдрома нарушенного пищеварения все пациенты были разделены на 3 группы по длительности течения заболевания. В 1-ю группу включены 60 пациентов с анамнезом ЯБ до 10 лет, во 2-ю 60 пациентов с анамнезом от 10 до 20 лет, и в 3-ю 60 пациентов с анамнезом более 20 лет. Средний возраст больных соответственно в 1-й, 2-й и 3-й группах составил 41, 46,6 и 59,6 лет, а средняя длительность язвенного анамнеза 3,5, 15,6 и 25,9 лет.

В план обследования были включены сбор жалоб, анамнеза, клиническое исследование, стандартные лабораторные (общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови) и инструментальные методы исследования (эзофагогастродуоденоскопия, УЗИ органов брюшной полости, ЭКГ), оценка качества жизни с помощью опросника SF 36. Диагностика и контроль эффективности эрадикации *H. pylori* проводился с помощью C^{13} -уреазного дыхательного теста (УДТ) и полимеразной цепной реакции (ПЦР) в кале. Для оценки функционального состояния ДПК и желчевыводящих путей (ЖВП) проводилось фракционное хроматическое дуоденальное зондирование (ФХДЗ). Секреторная функция желудка исследовалась с помощью суточного рН мониторинга. Состояние

полостного пищеварения и внешнесекреторная функция поджелудочной железы оценивались с помощью копрологического исследования и определения панкреатической эластазы 1 в кале. Обследование пациентов проводилось при поступлении, на 7 и 21 день лечения, а также через 8 недель от начала терапии.

Для сравнения эффективности комплексной схемы лечения ЯБ с включением полиферментного препарата в энтеросолюбильной оболочке (Креон 10000) и стандартной эрадикационной схемы в коррекции нарушений полостного пищеварения больные ЯБ ДПК каждой группы с признаками мальдигестии, были рандомизированы на две подгруппы: 1А (12 человек) и 1Б (12 человек), 2А (27 человек) и 2Б (26 человек), 3А (30 человек) и 3Б (30 человек).

Пациентам подгрупп А проводилась эрадикационная терапия (омепразол 20 мг 2 раза в сутки, кларитромицин 500 мг 2 раза в сутки, амоксициллин 1000 мг 2 раза в сутки) в течение 7 дней и назначался полиферментный препарат в энтеросолюбильной оболочке, доза которого подбиралась в соответствии с данными фекального эластазного теста (более 200 мкг/г – 50000 ЕД FIP липазы в сутки, 100 – 199 мкг/г – 100000 ЕД FIP липазы в сутки). После окончания курса антихеликобактерной терапии пациентам в течение 7 недель проводилась поддерживающая терапия полиферментным препаратом в энтеросолюбильной оболочке в прежней дозировке и омепразолом в дозе 20 мг 2 раза в сутки. Пациентам подгрупп Б проводилась только эрадикационная терапия с дальнейшим назначением омепразола в дозе 20 мг 2 раза в сутки в течение 2 месяцев 7 недель.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью программ BIOSTAT и STATISTICA 6.0. Применялись критерии χ^2 с поправкой Бонферрони, дисперсионный анализ, t критерий Стьюдента с поправкой Бонферрони, коэффициент корреляции Пирсона.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В клинической картине практически у всех пациентов преобладал болевой абдоминальный синдром (табл. 1). При анализе характера болевого синдрома были выявлены некоторые различия между группами. У пациентов 3 группы достоверно чаще регистрировались ранние боли, в то время как поздние боли отмечались в данной группе достоверно реже. На боли постоянного характера также несколько чаще жаловались пациенты 3 группы.

Во всех группах боль наиболее часто локализовалась в пилородуоденальной зоне. В то же время у пациентов 3 группы чаще отмечался боли в правом (13,3%) и левом (18,3%) подреберье, в параумбиликальной области (5,0%) и боли опоясывающего характера (8,3%).

Помимо этого у части больных 2-й (48,3%) и 3-й (38,3%) групп при расспросе в анамнезе были выявлены нетипичные для ЯБ ДПК симптомы, которые могут свидетельствовать о вовлечении в патологический процесс ЖВП. Так, во второй группе достоверно преобладали пациенты с болями спастического характера с локализацией в правом подреберье или эпигастриальной области (33%), тогда как в 3 группе чаще регистрировались дистензионные боли (28,3%).

При анализе проявлений диспепсического синдрома был выявлен традиционно широкий спектр желоб с некоторыми особенностями. Так, в частности, у пациентов 3 группы достоверно чаще регистрировались тяжесть в эпигастрии и правом подреберье, а у больных 2-й и 3-й групп, в сравнении с первой, достоверно чаще имелись такие признаки нарушенного полостного пищеварения как метеоризм, неустойчивость стула и диарея (см. табл. 1). Так, метеоризм регистрировался лишь в 26,7% случаев в 1-й группе, тогда как во 2-й и 3-й группах он отмечался соответственно у 78,3 и 100% обследованных. На диарею жаловались 3,3% больных в 1-й группе, 15,0% во 2-ой и 21,7% в 3-й. Неустойчивый стул достоверно чаще регистрировался у пациентов с длительным течением ЯБ ДПК - 20,0 и 28,3% во 2-й и 3-й группе против 6,7% в 1-й.

Таблица 1

Характеристика болевого и диспепсического синдрома у больных с разной длительностью анамнеза ЯБ ДПК, ассоциированной с *H. pylori* (в %).

| Характеристики болевого синдрома | | 1 группа | 2 группа | 3 группа |
|---|------------------------------|----------|----------|----------|
| Болевой синдром | | 96,6 | 98,3 | 100 |
| Безболевая форма | | 3,4 | 1,7 | 0 |
| Периодический болевой синдром | Ранние боли | 5,0 | 8,3 | 25,0** |
| | Поздние боли | 86,7 | 81,1 | 56,7** |
| Постоянный болевой синдром | | 5,0 | 8,3 | 18,3 |
| Локализация | Область мечевидного отростка | 18,3 | 13,3 | 13,3 |
| | Пилоро-дуоденальная зона | 70,0 | 66,7 | 50,0* |
| | Правое подреберье | 5,0 | 10,0 | 13,3 |
| | Левое подреберье | 3,3 | 6,7 | 18,3* |
| | Параумбиликальная область | 0 | 1,7 | 5,0 |
| Иррадиация | Без иррадиации | 81,7 | 83,3 | 80,0 |
| | В спину | 13,3 | 13,3 | 11,7 |
| | Опоясывающая иррадиация | 1,7 | 1,7 | 8,3 |
| Характеристика диспепсических симптомов | | | | |
| Изжога | | 20,0 | 25,0 | 23,3 |
| Отрыжка | | 26,7 | 30,0 | 31,7 |
| Горечь во рту | | 5,0** | 26,7 | 41,7 |
| Тошнота | | 13,3 | 15,0 | 20,0 |
| Рвота | | 5,0 | 10,0 | 16,7 |
| Снижение аппетита | | 1,7 | 5,0 | 15,0* |
| Тяжесть в эпигастрии | | 31,7 | 28,3 | 48,3* |
| Тяжесть в правом подреберье | | 3,3 | 13,3 | 38,3* |
| Метеоризм | | 26,7 | 78,3** | 100,0** |
| Запор | | 48,3 | 38,3 | 30,0 |
| Диарея | | 3,3** | 15,0 | 21,7 |
| Неустойчивость стула | | 6,7** | 20,0 | 28,3 |

*- $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$ - достоверные различия по частоте данного симптома в сравнении с двумя другими группами.

По данным объективного исследования у пациентов 2-й и 3-й группы достоверно чаще выявлялись болезненность в правом подреберье и в параумбиликальной области. Болезненность же в левом подреберье достоверно чаще регистрировалась у больных 3-й группы (табл. 2). Указанные симптомы косвенно свидетельствовали о вовлечении в патологический процесс соседних с ДПК органов, в первую очередь ЖВП и поджелудочной железы.

Таблица 2

Характеристика объективных симптомов у больных с разной длительностью анамнеза ЯБ ДПК, ассоциированной с *H. pylori* (в %).

| Симптомы | 1 группа | 2 группа | 3 группа |
|--|----------|----------|----------|
| Болезненность в эпигастральной области | 98,3 | 95,0 | 96,6 |
| Локальное мышечное напряжение | 18,3 | 16,6 | 13,3 |
| Положительный симптом Менделя | 25,0 | 20,0 | 18,3 |
| Болезненность в правом подреберье | 8,3** | 26,6 | 33,3 |
| Болезненность в левом подреберье | 1,7 | 5,0 | 18,3** |
| Болезненность в параумбиликальной области | 0* | 6,7 | 15,0 |
| Болезненность и урчание по ходу толстого кишечника | 23,3 | 25,0 | 31,6 |
| Увеличение печени | 5,0 | 15,0 | 21,7 |
| Слабоположительные симптомы Керра, Мерфи, Ортнера | 3,3** | 26,7 | 35,0 |

** - $p < 0,01$ - достоверные различия по частоте данного симптома в сравнении с двумя другими группами.

При оценке результатов исследования трофологического статуса было отмечено, что по мере увеличения длительности язвенного анамнеза растет количество пациентов с антропометрическими признаками недостаточности питания. Во всех группах преобладали пациенты с нормальными значениями индекса массы тела (65,0, 60,0 и 48,3% соответственно в 1-й, 2-й и 3-й группе), однако умеренный или средне выраженный дефицит массы тела достоверно чаще выявлялся у больных 3-й группы (30,0%), тогда как в 1-й и 2-й группах он регистрировался только в 6,7 и 15,0% случаев ($p < 0,01$).

При анализе результатов ЭГДС достоверных различий между группами по характеристике язвенного дефекта (локализация, форма, размер) получено не было. В то же время рубцовая деформация ДПК достоверно чаще встречалась у пациентов 2-й (60,0%) и 3-й (65,0%) групп, в сравнении с 1-й (45,0%) ($p < 0,05$).

По данным ультразвукового исследования поджелудочной железы с увеличением длительности ЯБ отмечается достоверный рост числа больных, имеющих признаки хронического панкреатита. В целом такие изменения как повышенная эхогенность и неоднородность паренхимы поджелудочной железы, неровность и нечеткость ее контуров достоверно реже выявлялись у пациентов 1-й группы (57,1%), в сравнении со 2-й (83,3%) и 3-й (100%). Расширение главного панкреатического протока регистрировалось у 15,0 и 18,3% обследованных пациентов соответственно во 2-й и 3-й группе, тогда как этот признак не был выявлен ни в одном случае.

Анализ кислотообразующей функции желудка по данным суточного рН-мониторирования показал, что состояние гиперацидности достоверно чаще наблюдалось у больных с анамнезом ЯБ ДПК до 10 лет: 70,0% в 1-й группе, 40,0% во 2-й и 33,3% в 3-й ($p < 0,05$). В то же время у пациентов с длительным течением ЯБ значительно чаще регистрировались нормацидность (30,0, 20,0 и 30,0% случаев соответственно в 1-й, 2-й и 3-й группах) и гипоацидность (0% пациентов в 1-й группе, 33,3% во 2-й и 30,0% в 3-й, $p < 0,01$). Среднее значение рН в теле желудка составило $1,39 \pm 0,33$ в 1-й группе, $2,0 \pm 1,31$ во 2-й и $2,23 \pm 1,31$ в 3-й. Исследование степени закисления ДПК показало, что у больных 1-й группы чаще регистрировались избыточная (36,7% против 20,0 и 13,3% соответственно во 2-й и 3-й группах) или опасная степень закисления (43,3% против 23,3% и 16,7% соответственно во 2-й и 3-й группах) кишки. В то время как патологическое закисление ДПК во 2-й и 3-й группах имелось у достоверно большего количества обследованных в сравнении с первой – соответственно 43,3, 50,0 и 16,7% ($p < 0,05$) (табл. 3). В

целом средний % времени с рН в ДПК менее 3,0 составил в 1-й группе $36,2 \pm 13,87$, во 2-й $43,93 \pm 19,11$ и в 3-й – $44,93 \pm 22,03$.

Полученные данные свидетельствуют о том, что степень закисления ДПК может зависеть не только от степени желудочной кислотной продукции, но и от ощелачивающей способности ДПК, которая, по-видимому, снижена у больных с длительным анамнезом заболевания при прогрессировании хронического дуоденита, нарушении моторно-тонической функции органа, вовлечении в патологический процесс поджелудочной железы и ЖВП. В свою очередь закисление ДПК способствует преждевременной инактивации панкреатических ферментов, по-видимому, играя важную роль в формировании вторичной панкреатической недостаточности и мальдигестии у больных ЯБ.

Таблица 3

Показатели суточного рН-мониторирования у больных с разной длительностью ЯБ ДПК, ассоциированной с *H. pylori* (в %).

| Показатели | | 1 группа | 2 группа | 3 группа |
|-----------------------------|---------------------------|----------|----------|----------|
| Тело желудка | Гиперацидное состояние | 70,0* | 40,0 | 33,3 |
| | Нормоацидное состояние | 30,0 | 20,0 | 30,0 |
| | Гипоацидное состояние | 0** | 33,3 | 30,0 |
| | Анацидное состояние | 0 | 6,7 | 6,7 |
| ДПК | Избыточное закисление | 36,7 | 20,0 | 13,3 |
| | Опасное закисление | 43,3 | 23,3 | 16,7 |
| | Патологическое закисление | 16,7* | 43,3 | 50,0 |
| | Отсутствие закисления | 3,3 | 13,3 | 20,0 |
| Дуоденогастральные рефлюксы | | 20,0* | 50,0 | 56,7 |

*- $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$ - достоверные различия по частоте встречаемости данного показателя в сравнении с двумя другими группами.

По данным ФХДЗ у 96,7% обследованных больных ЯБ ДПК имелись определенные моторно-тонические нарушения ЖВП. У больных 1-й группы достоверно чаще встречался изолированный спазм сфинктера Одди (35,0%). Во 2-й и 3-й группах достоверно чаще регистрировалось сочетание гипертонуса сфинктера Одди соответственно с гиперкинетической (65,0%) и гипокинетической (65,0%) дисфункцией желчного пузыря (табл. 4).

Такая динамика характера моторных расстройств ЖВП отражает, по-видимому, стадийное течение патологического процесса. Гиперкинетическая активность желчного пузыря может являться компенсаторной реакцией в ответ на спазм сфинктера Одди и повышение давления в просвете ДПК. Гипокинез желчного пузыря может рассматриваться как декомпенсация его моторной функции. Важно отметить, что у 80,0 - 95,0% обследованных пациентов имелся спазм сфинктера Одди, который может являться важным патогенетическим фактором развития приходящей гипертензии панкреатических протоков и повреждения паренхимы поджелудочной железы.

Таблица 4

Состояние моторной функции ЖВП по данным ФХДЗ у больных с разной длительностью ЯБ ДПК, ассоциированной с *H. pylori* (в %).

| Показатели | 1 группа | 2 группа | 3 группа |
|---|----------|-----------|-----------|
| Изолированная дисфункция сфинктера Одди по гипертоническому типу | 35,0* | 10,0 | 5,0 |
| Дисфункция сфинктера Одди по гипертоническому типу в сочетании с дисфункцией желчного пузыря по гиперкинетическому типу | 30,0 | 65,0* *** | 10,0 |
| Дисфункция сфинктера Одди по гипертоническому типу в сочетании с дисфункцией желчного пузыря по гипокинетическому типу | 20,0 | 20,0 | 65,0* *** |
| Изолированная дисфункция желчного пузыря по гиперкинетическому типу | 0 | 0 | 0 |
| Изолированная дисфункция желчного пузыря по гипокинетическому типу | 5,0 | 5,0 | 20,0 |
| Нормокинезия и нормотония сфинктера Одди и желчного пузыря | 10,0 | 0 | 0 |

*- $p < 0,05$ - достоверные различия по частоте встречаемости в сравнении с двумя другими группами; *** $p < 0,01$ – достоверно более частая встречаемость признака в сравнении с другими показателями в каждой из групп.

При анализе показателей копрограммы были выявлены особенности, свидетельствующие о наличии у пациентов с ЯБ ДПК нарушений процессов полостного пищеварения, которые особенно выражены при длительном течении заболевания. В первую очередь нарушалось переваривание белков и жиров. Умеренная и выраженная креаторея достоверно регистрировалась у

пациентов 3-й группы, соответственно в 43,3 и 30% случаев. Умеренная стеаторея встречалась во 2 и 3 группе соответственно в 23,3 и 28,3% случаев, а выраженная в 15,0 и 26,7%, что достоверно больше показателей 1-й группы ($p < 0,01$), где значительные нарушения переваривания жиров полностью отсутствовали (табл. 5).

Таким образом, у значительного числа больных ЯБ ДПК имелись признаки нарушения полостного пищеварения, носящие комплексный характер (табл. 5). Однако наиболее выраженные изменения касались панкреатического компонента пищеварения, признаки нарушения которого в виде выявления нейтрального жира, мышечных волокон и растительной клетчатки имелись, в целом, у 40,0% больных 1-й группы, 88,3% 2-й и 100% 3-й.

Таблица 5

Показатели микроскопического исследования кала у пациентов с разной длительностью течения ЯБ ДПК, ассоциированной с *H. pylori* (в %).

| Показатели | | 1 группа | 2 группа | 3 группа |
|------------------------|--------------------|----------|----------|----------|
| Мышечные волокна | 2 балла – умеренно | 15,0 | 25,0 | 43,3* |
| | 3 балла – много | 1,7 | 8,3 | 30,0* |
| Соединительная ткань | 2 балла – умеренно | 6,7 | 10,0 | 30,0* |
| | 3 балла – много | 0 | 3,3 | 8,3 |
| Нейтральный жир | 2 балла – умеренно | 0* | 23,3 | 28,3 |
| | 3 балла – много | 0* | 15,0 | 26,7 |
| Жирные кислоты | 2 балла – умеренно | 0 | 1,7 | 10,0 |
| | 3 балла – много | 0 | 0 | 0 |
| Растительная клетчатка | 2 балла – умеренно | 3,3 | 6,6 | 30,0* |
| | 3 балла – много | 0 | 0 | 0 |
| Крахмал | 2 балла – умеренно | 0 | 3,3 | 5,0 |
| | 3 балла – много | 0 | 0 | 0 |

* $p < 0,01$ - достоверные различия по частоте встречаемости в сравнении с двумя другими группами.

Предположение о том, что доминирующую роль в развитии синдрома мальдигестии у больных ЯБ ДПК, ассоциированной с *H. pylori*, играет нарушение внешнесекреторной функции поджелудочной железы, подтвердили результаты определения уровня панкреатической эластазы 1.

Умеренная экзокринная панкреатическая недостаточность имела у 43,3 и 61,7% больных соответственно во 2-й и 3-й группе, тогда как у пациентов 1-й группы она встречалась только в 3,3% случаев ($p < 0,01$). Пациентов с выраженным нарушением экзокринной функции поджелудочной железы ни в одной из групп выявлено не было. Средний уровень панкреатической эластазы в 1-й группе был достоверно выше, чем во 2-й и в 3-й группах, и составил соответственно $388,8 \pm 80,74$, $214,9 \pm 45,73$ и $194,2 \pm 48,41$ мкг/г кала ($p < 0,05$). Кроме этого была выявлена тесная отрицательная корреляционная связь между длительностью ЯБ ДПК и уровнем эластазы 1 ($r = - 0,08014$, $p < 0,01$).

Таким образом, по данным клинического и лабораторного исследования у части пациентов ЯБ ДПК, ассоциированной с *H. pylori*, имеются признаки синдрома мальдигестии, связанные с развитием умеренной панкреатической недостаточности. Наличие синдрома нарушенного полостного пищеварения является показанием для назначения полиферментных препаратов.

Результаты терапии. На фоне проводимой терапии уже к 7 дню болевой синдром был практически полностью купирован у подавляющего числа пациентов. Лишь у 3,7 - 10% пациентов во 2-й и 3-й группах сохранялись незначительные болевые ощущения, которые были полностью купированы к 21 дню терапии. Параллельно, хотя и с некоторым отставанием, регрессировали и объективные симптомы заболевания (табл. 6).

Существенные различия между подгруппами были выявлены при анализе проявлений синдрома кишечной диспепсии. Во всех группах, у пациентов, получавших полиферментный препарат в энтеросолюбильной оболочке, наблюдалось значительно более быстрая регрессия симптомов метеоризма, неустойчивости стула и диареи (табл. 7).

Таблица 6

Динамика болевого синдрома и данных объективного обследования у больных ЯБ ДПК на фоне проводимой терапии (частота выявления признака до и после лечения, в %).

| Подгруппы | До лечения | На 7 день | На 21 день |
|----------------------|-----------------|-----------|------------|
| | Болевой синдром | | |
| 1А | 100 | 0 | 0 |
| 1Б | 100 | 0 | 0 |
| 2А | 96,3 | 3,7 | |
| 2Б | 100 | 7,7 | 0 |
| 3А | 100 | 6,7 | 0 |
| 3Б | 100 | 10 | 0 |
| Объективные симптомы | | | |
| 1А | 100 | 41,7 | 0 |
| 1Б | 100 | 50,0 | 0 |
| 2А | 96,3 | 40,7 | 0 |
| 2Б | 96,2 | 50,0 | 0 |
| 3А | 100 | 43,3 | 0 |
| 3Б | 93,3 | 40,0 | 0 |

Таблица 7.

Динамика симптомов метеоризма, диареи и неустойчивости стула у больных ЯБ ДПК на фоне проводимой терапии (частота выявления признака до и после лечения, в %)

| Подгруппы | До лечения | На 21 день | На 60 день |
|-------------------------------|------------|------------|------------|
| | Метеоризм | | |
| 1А | 66,7 | 25,0 | 8,3 |
| 1Б | 66,7 | 58,3 | 50,0 |
| 2А | 88,9 | 18,5** | 11,1** |
| 2Б | 88,5 | 73,1 | 65,4 |
| 3А | 100 | 20,0** | 13,3** |
| 3Б | 100 | 83,3 | 66,7 |
| Диарея и неустойчивость стула | | | |
| 1А | 25,0 | 0 | 0 |
| 1Б | 25,0 | 25,0 | 0 |
| 2А | 44,4 | 11,1 | 7,4 |
| 2Б | 34,6 | 30,8 | 23,1 |
| 3А | 46,7 | 10,0** | 10,0* |
| 3Б | 53,3 | 46,7 | 36,7 |

*- $p < 0,05$, **- $p < 0,01$, - достоверные различия по сравнению с показателями другой подгруппы.

Оценка динамики объективных антропометрических данных (ИМТ) у пациентов, имеющих до начала исследования признаки недостаточности питания (16,7-33,3% больных), показала, что в подгруппах А после 2 месяцев терапии полиферментным препаратом указанные изменения сохранялись только у 3,3-3,7% обследованных, тогда как в подгруппах Б показатели ИМТ у большинства больных с недостаточностью питания оставались на прежнем уровне (табл. 8).

Таблица 8.
Динамика ИМТ у больных ЯБ ДПК, имеющих дефицит массы тела, на фоне проводимой терапии (частота выявления признака до и после лечения, в %).

| Подгруппы | До лечения | На 60 день |
|-----------|------------|------------|
| 1А | 16,7 | 0 |
| 1Б | 16,7 | 16,7 |
| 2А | 18,5 | 3,7 |
| 2Б | 15,4 | 11,5 |
| 3А | 33,3 | 3,3* |
| 3Б | 26,7 | 26,7 |

*- $p < 0,05$ - достоверные различия по сравнению с показателями другой подгруппы.

По данным контрольной эзофагогастродуоденоскопии (21 день терапии) полное рубцевание язвенного дефекта было достигнуто у 90,0-100% пациентов, и достоверно в подгруппах не различалась. У остальных больных язва находилась на стадии рубцевания.

При контрольном УЗИ органов брюшной полости какой-либо существенной динамики изменений поджелудочной железы, отражающих фиброз и склероз ее паренхимы, отмечено не было.

Эрадикация *H. pylori* по данным ^{13}C -уреазного дыхательного теста и ПЦР в кале была достигнута в 87,5% случаев у пациентов 1-й группы, 84,9% во 2-й и у 86,7% 3-й. Достоверных различий в эффективности антихеликобактерной терапии между подгруппами получено не было.

По данным повторного дуоденального зондирования у большинства пациентов, особенно принимавших полиферментный препарат в энтеросолюбильной оболочке, было зарегистрировано значительное

улучшение моторно-тонической функции ЖВП. В первую очередь во всех подгруппах уменьшился процент больных со спазмом сфинктера Одди (с 70,0-100% до 18,2-40%), тогда как при оценке функции желчного пузыря отмечены менее выраженные изменения. Так в 3-й группе существенных динамики показателей моторики желчного пузыря не было получено ни в одной из подгрупп, что, по-видимому, связано с преобладанием у данной категории больных гипотонии желчного пузыря и признаков хронического бескаменного холецистита (табл. 9).

Таблица 9.

Динамика частоты нормализации нарушений моторной функции сфинктера Одди и ЖП у больных ЯБ ДПК на фоне проводимой терапии (в %).

| Подгруппы | До лечения | На 60 день |
|-----------|---|------------|
| | Динамика моторно-тонической функции сфинктера Одди | |
| 1А | 100 | 30 |
| 1Б | 70,0 | 40,0 |
| 2А | 90,0 | 20,0 |
| 2Б | 100 | 30 |
| 3А | 72,7 | 18,2 |
| 3Б | 88,0 | 33,3 |
| | Динамика моторно-тонической функции желчного пузыря | |
| 1А | 60,0 | 10,0 |
| 1Б | 50,0 | 30,0 |
| 2А | 100 | 30,0 |
| 2Б | 80,0 | 50,0 |
| 3А | 90,9 | 72,7 |
| 3Б | 100 | 88,9 |

Анализ динамики копрологических показателей выявил, что у значительного числа пациентов, принимавших полиферментный препарат, улучшение полостного пищеварения наблюдалось уже к 21 дню терапии. К концу наблюдения умеренные копрологические признаки мальдигестии сохранялись лишь у 22,2 - 23,3% обследованных во 2А и 3А подгруппах, тогда как во 2Б и 3Б подгруппах они имелись соответственно в 69,2 и 90,0% случаев (табл. 10).

Таблица 10.

Динамика нормализации копрологических показателей у больных ЯБ ДПК на фоне проводимой терапии (в %).

| Подгруппы | До лечения | На 21 день | На 60 день |
|-----------|------------|------------|------------|
| 1А | 100 | 50,0 | 0* |
| 1Б | 100 | 91,7 | 41,7 |
| 2А | 100 | 51,8 | 22,2** |
| 2Б | 100 | 76,9 | 69,2 |
| 3А | 100 | 63,3* | 23,3** |
| 3Б | 100 | 93,3 | 90,0 |

*- $p < 0,05$, **- $p < 0,01$ - достоверные различия по сравнению с показателями другой подгруппы

При анализе показателей качества жизни (физический и психический компонент здоровья) по данным опросника SF-36 исходно ни в одной группе достоверных различий между подгруппами А и Б зарегистрировано не было (табл. 11, 12).

К 60 дню наблюдения во всех шести подгруппах был отмечен достоверный рост физического компонента здоровья. Так во 2А и 2Б подгруппах этот показатель составил соответственно $58,75 \pm 6,62$ и $50,66 \pm 4,91$ против $48,96 \pm 5,00$ и $46,57 \pm 5,34$ до начала лечения ($p < 0,01$), а в 3А и 3Б соответственно $54,18 \pm 7,84$ и $47,43 \pm 4,32$ против $42,39 \pm 3,88$ и $44,05 \pm 4,32$ ($p < 0,01$). При этом после проведенной терапии данный показатель в подгруппах 2А и 3А был достоверно выше, чем в контрольных (табл. 11).

Таблица 11

Состояние физического компонента здоровья (РН) у больных с разной длительностью ЯБ ДПК, ассоциированной с *H.pylori*, до лечения и на 60 день после начала терапии (Среднее \pm стандартное отклонение).

| Группа | | При поступлении | На 60 день |
|--------|---|------------------|-----------------------|
| 1 | А | $47,97 \pm 6,18$ | $58,75 \pm 5,53^*$ |
| | Б | $49,93 \pm 5,11$ | $55,71 \pm 6,40^*$ |
| 2 | А | $48,96 \pm 5,00$ | $58,75 \pm 6,62^* **$ |
| | Б | $46,57 \pm 5,34$ | $50,66 \pm 4,91^*$ |
| 3 | А | $42,39 \pm 3,88$ | $54,18 \pm 7,84^* **$ |
| | Б | $44,05 \pm 4,32$ | $47,43 \pm 4,32^*$ |

*- $p < 0,01$ – достоверные различия с показателями, полученными до начала терапии; **- $p < 0,01$ - достоверные различия по сравнению с показателями другой подгруппы

Аналогичная картина была отмечена при анализе психического компонента здоровья. Во 2-й и 3-й группах был зарегистрирован достоверный

рост этого показателя в сравнении с исходным уровнем. Кроме этого уровень психического компонента здоровья был достоверно выше у пациентов подгрупп А в сравнении с подгруппами Б ($p < 0,01$) (табл. 12).

Таблица 12

Состояние и психического компонента здоровья (МН) у больных с разной длительностью ЯБ ДПК, ассоциированной с *H.pylori*, до лечения и на 60 день после начала терапии (Среднее \pm стандартное отклонение).

| Группа | | При поступлении | На 60 день |
|--------|---|-------------------|-----------------------|
| 1 | А | 51,48 \pm 10,59 | 58,80 \pm 9,13 |
| | Б | 48,62 \pm 8,06 | 54,49 \pm 6,27 |
| 2 | А | 38,74 \pm 5,27 | 51,31 \pm 8,21* ** |
| | Б | 37,05 \pm 9,24 | 43,14 \pm 8,47* |
| 3 | А | 30,31 \pm 8,49 | 48,51 \pm 12,26* ** |
| | Б | 31,82 \pm 9,45 | 39,97 \pm 10,78* |

*- $p < 0,01$ – достоверные различия с показателями, полученными до начала терапии; **- $p < 0,01$ - достоверные различия по сравнению с показателями другой подгруппы.

Таким образом, анализ результатов проведенного исследования свидетельствует о высокой клинической эффективности комплексной схемы антихеликобактерной терапии с включением полиферментного препарата в энтеросолюбильной оболочке в купировании проявлений синдрома мальдигестии, нормализации показателей трофологического статуса, процессов полостного пищеварения и повышении качества жизни у пациентов с ЯБ ДПК, ассоциированной с *H. pylori*.

Выводы

1. У больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с *H.pylori*, имеются признаки сопутствующей патологии поджелудочной железы и билиарного тракта, прогрессирующей с увеличением длительности анамнеза язвенной болезни.
2. Клинические и копрологические признаки синдрома нарушенного полостного пищеварения выявляются у 40,0% пациентов с длительностью язвенной болезни двенадцатиперстной кишки менее 10 лет, 88,3% пациентов с длительностью от 10 до 20 лет и у 100,0% пациентов с продолжительностью заболевания более 20 лет.

3. Нарушения полостного пищеварения у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки сопровождаются признаками умеренно выраженной трофологической недостаточности у 6,7% с больных с длительностью ЯБ ДПК менее 10 лет, 15,0% больных с длительностью заболевания от 10 до 20 лет и у 30,0% пациентов с анамнезом заболевания более 20 лет.
4. По данным фекального эластазного теста умеренная внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы была выявлена у 3,3% пациентов с длительностью язвенной болезни двенадцатиперстной кишки до 10 лет, у 43,3% пациентов с продолжительностью язвенной болезни от 10 до 20 лет и у 61,7% пациентов с продолжительностью язвенной болезни более 20 лет. При этом выявлена достоверная обратная корреляция между длительностью язвенной болезни и концентрацией панкреатической эластазы I в кале.
5. Клиническая эффективность схемы стандартной противоязвенной терапии в отношении улучшения показателей полостного пищеварения составляет 58,3% у пациентов с длительностью язвенной болезнью до 10 лет, 30,8% с продолжительностью от 10 до 20 лет и только 10% у пациентов с длительностью заболевания более 20 лет
6. Использование полиферментного препарата в схемах лечения язвенной болезни двенадцатиперстной кишки приводит к коррекции нарушений полостного пищеварения у 100% пациентов с длительностью анамнеза до 10 лет, 77,8% с анамнезом от 10 до 20 лет и у 76,7% пациентов с анамнезом более 20 лет.
7. Терапия полиферментным средством у пациентов с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки и признаками синдрома мальдигестии легко переносится больными, не сопровождается побочными эффектами и способствует улучшению показателей качества жизни, как физического, так и психического здоровья.

Практические рекомендации.

1. При обследовании больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с *H.pylori*, особенно при ее длительном течении, необходимо учитывать возможность поражения поджелудочной железы и билиарного тракта с формированием синдрома мальдигестии.
2. Для выявления признаков нарушения пищеварения у данной категории пациентов на первом этапе целесообразно использовать тщательное клиническое обследование с оценкой трофологического статуса антропометрическим методом и полное копрологическое исследование.
3. При наличии клинических и копрологических признаков синдрома мальдигестии с целью уточнения их причины рациональным является определение уровня панкреатической эластазы 1 в кале.
4. Для коррекции нарушений полостного пищеварения и достижения более полного клинического эффекта у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с *H.pylori*, целесообразно использовать полиферментный препарат в энтеросолюбильной оболочке (Креон 10000), доза которого составляет 50000 ЕД липазы в сутки при уровне панкреатической эластазы 1 более 200 мкг/г, и 100000 ЕД липазы в сутки при уровне панкреатической эластазы 1 от 100 до 199 мкг/г.
5. С целью предотвращения инактивации липазы и позднего высвобождения ферментов в тощей кишке назначение полиферментного препарата целесообразно сочетать с омепразолом в дозе 20 мг 2 раза в сутки. Курс комплексной полиферментной и антисекреторной терапии составляет 8 недель.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Голубев Н.Н., Зайцева Ю.В. Полиферментные препараты в комплексной терапии язвенной болезни двенадцатиперстной кишки. – Сборник трудов XXVIII Итоговой конференции Общества молодых ученых МГМСУ, Москва, МГМСУ 2006. – с. 73 – 74.
2. **Маев И.В., Самсонов А.А., Голубев Н.Н., Ведищева Е.Л. Коррекция синдрома внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки. // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2006. – №4 – с. 22 - 27.**
3. Маев И.В., Самсонов А.А., Голубев Н.Н., Белявцева Е.В., Жаркова Е.В. Нарушения полостного пищеварения у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки и их коррекция современной эрадикационной и полиферментной терапией. Альманах клинической медицины. Материалы научно-практической конференции ЦФО РФ «Новое в патогенезе, диагностике и лечение заболеваний желудочно-кишечного тракта, ассоциированных с *Helicobacter pylori*» – 2006. – Том XIV – с. 46 - 54.
4. **Маев И.В., Самсонов А.А., Голубев Н.Н., Белявцева Е.В., Мотузова Е.В. Коррекция синдрома мальдигестии у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2006. - № 5. – Приложение 28. – С. 47.**
5. **Маев И.В., Самсонов А.А., Кучерявый Ю.А., Голубев Н.Н. Состояние внешнесекреторной функции поджелудочной железы у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2007. - № 5. – Приложение 30. – С. 46.**