

На правах рукописи

**Картавенко
Илона Михайловна**

**Морфо-функциональная оценка двенадцатиперстной
кишки у лиц с функциональной диспепсией**

14.00.47 – гастроэнтерология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва 2008

Работа выполнена в Московской медицинской академии имени И.М.Сеченова

Научный руководитель:

Академик РАМН, доктор медицинских наук,
профессор

Ивашкин
Владимир Трофимович

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор

Успенский
Вячеслав Максимилианович

доктор медицинских наук, профессор

Махов
Валерий Михайлович

Ведущая организация:

3 Центральный военный клинический госпиталь им. А.А. Вишневского

Защита диссертации состоится «___» _____ 2008 г. на заседании диссертационного совета Д 208.040.10 при Московской медицинской академии имени И.М. Сеченова (119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр.2).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Московской медицинской академии имени И.М. Сеченова (117998, г. Москва, Нахимовский пр., д.49).

Автореферат разослан «___» _____ 2008 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор

Эрдес
Светлана Ильинична

Общая характеристика работы

Актуальность темы

Проблема функциональной диспепсии приобретает в настоящее время все большую актуальность в связи с увеличением частоты функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта. Ее распространенность среди населения колеблется в пределах от 5% до 65%. В настоящее время многие вопросы, касающиеся этиологии, патогенеза функциональной диспепсии (в частности, роль воспалительных изменений слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, нарушение моторики и секреции желудка и их значение для состояния двенадцатиперстной кишки) остаются мало изучены. Установлено, что *Helicobacter pylori* вызывает хроническое воспаление слизистой оболочки желудка. Колонизируя слизистую оболочку антрального отдела желудка, *H.pylori* способствует повышению уровня гастрина и уменьшению продукции соматостатина, следствием чего оказывается увеличение секреции соляной кислоты и пепсина. В свою очередь, соляная кислота, поступающая в просвет двенадцатиперстной кишки (ДПК), вызывает желудочную метаплазию дуоденальной слизистой оболочки с ее последующей колонизацией *H. pylori*. Открытым остается вопрос о том, как влияют колебания рН в двенадцатиперстной кишке и кислотообразующая функция желудка на развитие и характер клинических проявлений функциональной диспепсии. До сих пор не ясно, какое значение имеет инфекция *H.pylori* и колонизация этим микроорганизмом очагов желудочной метаплазии слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки для этого функционального заболевания, что определило поставленную цель исследования.

Цель исследования

Оценить морфо-функциональное состояние двенадцатиперстной кишки у лиц с различными вариантами функциональной диспепсии.

Задачи исследования

1. Провести 3-х часовую рН - метрию двенадцатиперстной кишки и сопоставить ее данные со значениями интрагастрального рН.
2. Изучить колонизацию слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки *H.pylori* и морфологические особенности дуоденита.
3. Сопоставить морфологические особенности строения двенадцатиперстной кишки и характер интрадуоденального рН.
4. Оценить возможную связь между показателями интрадуоденального рН и морфологическими особенностями слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки, а так же клиническими проявлениями функциональной диспепсии.
5. Дать оценку эффективности медикаментозной терапии используемой при функциональной диспепсии (в том числе эрадикационной терапии *Helicobacter pylori*) по эффекту воздействия на интрадуоденальный рН и состояние слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки.

Научная новизна

Впервые на основании оценки результатов интрагастральной и интрадуоденальной рН-метрии и данных морфологического исследования биоптатов слизистой оболочки гастродуоденальной зоны установлена связь между морфо-функциональным состоянием желудка и ДПК и клиническими вариантами синдрома функциональной диспепсии (СФД) и показано, что дискинетический и язвенноподобный варианты СФД отличаются друг от друга не только профилем клинических симптомов, но и показателями интрагастральной и интрадуоденальной рН-метрии, а также особенностями морфологических изменений слизистой оболочки гастродуоденальной зоны. Изучена колонизация слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки *H.pylori* и морфологические особенности дуоденита при СФД.

Практическая значимость

- Модифицирована методика трехчасовой рН-метрии, позволяющая одновременно оценить рН не только тела и антрального отдела желудка, но и ДПК, усовершенствован тест со стимуляцией секреции янтарной кислотой.
- Выявлены изменения морфологического строения слизистой оболочки желудка и ДПК при различных вариантах СФД в ответ на изменение секреторной и двигательной функций желудка и ДПК. Более частое обнаружение желудочной метаплазии в ДПК может служить признаком ответа слизистой оболочки на «закисление» ДПК. Более частое обнаружение кишечной метаплазии в желудке может служить признаком дуоденогастрального рефлюкса и ответа на токсическое действие желчных кислот.
- Получены результаты позволяющие оптимизировать тактику лечения пациентов с СФД.

Реализация результатов исследования

Методика диагностики и лечения пациентов с СФД в зависимости от клинического варианта (язвенноподобный, дискинетический) внедрены в практическую деятельность гастроэнтерологического отделения стационара и работу амбулаторно-поликлинического отделения для оптимизации ведения пациентов с данным заболеванием.

Апробация работы

Апробация диссертационной работы проведена на научной конференции кафедры пропедевтики внутренних болезней ММА им. И.М. Сеченова. Материалы работы доложены на учебно-методической конференции кафедры пропедевтики внутренних болезней ММА им И.М. Сеченова, на Одиннадцатой Российской гастроэнтерологической недели (Москва, октябрь 2007г), на Втором Российском

медицинском форуме (Москва, ноябрь, 2007г.), на Четырнадцатой Российской Гастроэнтерологической неделе (Москва, октябрь 2008г).

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 4 печатных работы в отечественных изданиях, получен Патент РФ на полезную модель № 62331 с приоритетом от 01.12.2006 (рН-зонд).

Основные положения диссертации, выносимые на защиту

1. Больные СФД с разными клиническими вариантами, выделенными по ведущему симптому, отличаются по рН-метрическим характеристикам. При язвенноподобном варианте СФД показатели рН оказались достоверно сдвинуты в «кислую» сторону и были схожи с группой больных ЯБ ДПК. При дискинетическом варианте (ДВ СФД) статистически достоверным оказались при сравнении с ЯБ ДПК, язвенноподобным вариантом (ЯВ СФД) и даже контрольной группой более высокие значения рН.
2. Желудочная метаплазия была идентифицирована как морфологический симптом при язвенноподобном варианте СФД, при котором она была выявлена в 20%. Выявление кишечной метаплазии у пациентов с дискинетическим вариантом СФД связано с наличием интенсивного дуоденогастрального рефлюкса, который служит отражением нарушенной моторики в рамках СФД у данной подгруппы больных.
3. У большинства больных функциональной диспепсией имеет место хронический дуоденит. Характер воспалительного инфильтрата двенадцатиперстной кишки не оказывает влияния на клиническую картину при функциональной диспепсии. Хронический дуоденит не всегда вызван наличием в слизистой оболочке двенадцатиперстной кишки *H.pylori* и желудочной метаплазии.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 137 страницах машинописного текста, иллюстрирована 35 таблицами, 53 рисунками и клиническими наблюдениями. Работа состоит из введения, обзора литературы, описания методов исследования, глав, посвященной результатам собственных исследований, обсуждению полученных результатов, выводов и практических рекомендаций. Список литературы содержит (43 отечественных и 147 зарубежных) источник.

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Материалы и методы исследования

Обследованы 50 больных с диагнозом синдром функциональной диспепсии (СФД), 15 больных ЯБДПК и 15 человек без гастроэнтерологических жалоб (контрольная группа). Варианты СФД мы выделяли в соответствии с Римскими критериями II. В зависимости от преобладающего симптома выделяли язвенноподобный (боль в эпигастральной области - наиболее беспокоящий симптом) или дискинетический вариант диспепсии (дискомфорт в эпигастральной области, раннее насыщение, тошнота – служат наиболее беспокоящими симптомами). Вариант неспецифической диспепсии, при котором симптомы четко не могут быть классифицированы, не встретился нам при отборе больных.

К группе больных язвенноподобным вариантом СФД было отнесено 25 больных (14 женщин и 11 мужчин; средний возраст $25,64 \pm 6,51$ лет). К группе больных с дискинетическим вариантом СФД было отнесено 25 пациентов (19 женщин и 6 мужчин; средний возраст $32,8 \pm 7,37$ лет). 15 пациентов (8 женщин и 7 мужчин; средний возраст $35,00 \pm 13,25$ лет) страдали ЯБ ДПК. У всех пациентов язва локализовалась в луковице двенадцатиперстной кишки. К контрольной группе было отнесено 15 человек без гастроэнтерологических жалоб (6 женщин и 9 мужчин; средний возраст $20,28 \pm 2,40$ лет).

ЭГДС с биопсией слизистой оболочки (из средней трети тела и антрального отдела желудка, луковицы и залуковичного отдела двенадцатиперстной кишки) была выполнена всем больным. Быстрый уреазный тест для диагностики *H.pylori* (URE-Hp test; PLIVA-Lachema Diagnostika, Чехия) проводили с биоптатом полученным из слизистой оболочки антрального отдела желудка. Другой биоптат антрального отдела и остальные биопсийные фрагменты направляли на морфологическое исследование со стандартной подготовкой гистологических срезов. Препараты окрашивали гематоксилином и эозином; для выявления метаплазии проводили ШИК-реакцию; для определения *H.pylori* окрашивали по Гимза. Характер изменения состояния слизистой оболочки желудка оценивали в соответствии с «Сиднейской системой» (Хьюстон, 1994 год).

Методика трехчасовой рН-метрии была модифицирована нами для выполнения цели настоящего исследования. Для изучения функционального состояния ДПК при проведении рН-метрии было необходимо установить измерительные электроды в ДПК, антральном отделе желудка и теле желудка. Совместно с научно-производственным предприятием «Исток-система» (г. Фрязино, Московская область) нами предложен способ такого измерения, когда к стандартному пероральному 3-х электродному зонду присоединяется металлическая олива длиной 6 мм, которая позволяет провести конец зонда за луковицу ДПК (патент РФ на полезную модель) с первого раза и максимально комфортно для пациента.

При проведении рН-метрии определяли минимальные, максимальные и средние значения базального рН, затем проводили пробу со стимуляцией секреции янтарной кислотой в дозировке 0,1 г. Кислотообразующую функцию желудка оценивали по критериям, предложенным Е.Ю.Линаром и Ю.Я. Леем (1987 г.). О степени закисления содержимого ДПК судили по времени исследования, в течение которого в ее просвете регистрируются значения рН ниже 3. Падения значений рН ниже 3,0 в ДПК, трактуются как "пик закисления".

Для обработки данных на персональном компьютере использовали пакет прикладных программ «SPSS 13.0 for Windows». Статистическую обработку данных проводили с использованием критерия Пирсона для таблиц сопряженности. Полученные различия считались достоверными при значениях $p < 0,05$. Проведен корреляционный и дисперсионный анализ ANOVA изучаемых признаков.

Проведенное исследование одобрено этическим комитетом ММА им. И.М.Сеченова (протокол № 1/06 заседания от 20.04.2006г).

Результаты исследования и их обсуждение

Результаты трехчасового мониторинга рН

Средние значения рН тела желудка были наибольшими ($4,504 \pm 1,872$) у пациентов с дискинетическим вариантом СФД, а в контрольной группе ($1,647 \pm 0,151$) занимали промежуточное положение между значениями рН у пациентов с дискинетическим вариантом СФД ($4,504 \pm 1,872$) и ЯБ ДПК ($1,413 \pm 0,092$) и язвенноподобным вариантом СФД ($1,448 \pm 0,237$).

Средние показатели минимального рН, максимального рН тела желудка полностью повторяли описанные тенденции. Сопоставляется с другими показателями рН-метрии тела желудка и удлинение времени, в течение которого у пациентов с дискинетическим вариантом СФД наблюдается $\text{pH} > 4,0$ ($53 \pm 41\%$). Интересно, что у 7 (28%) из 25 больных с дискинетическим вариантом СФД, стойкое повышение рН выше 4,0 регистрировалось практически на протяжении всего времени исследования.

Наименьший уровень среднего рН наблюдали в группе пациентов с ЯБ ДПК ($3,0 \pm 1,0$) и с язвенноподобным вариантом СФД ($3,6 \pm 1,2$), причем значения этого показателя высокодостоверно ($p < 0,001$) отличаются от значений, выявленных в группах контроля ($4,7 \pm 0,9$) и дискинетического варианта СФД ($4,7 \pm 1,4$). Эти же тенденции прослеживаются со средними значениями минимального и максимального базального уровня рН.

Оценка ощелачивающей функции АОЖ продемонстрировала наиболее значительные нарушения у пациентов с ЯБ ДПК, 86,7% которых имеют субкомпенсированную ощелачивающую функцию, а 13,3% – декомпенсированную. В этой группе отсутствуют пациенты с нормальной компенсацией ощелачивания АОЖ. По масштабу нарушения ощелачивающей функции к группе с ЯБ ДПК приближаются больные с ЯВ СФД, для которых наиболее характерны субкомпенсация ощелачивания при оценке базального уровня (60%) и снижение ощелачивающей функции АОЖ при стимуляции секреции (40%). Пациенты в группе дискинетического варианта СФД характеризуются наименьшим уровнем расстройства ощелачивающей функции АОЖ. В этой группе не было обнаружено ни одного пациента с декомпенсацией ощелачивания.

У пациентов с дискинетическим вариантом СФД даже минимальный показатель рН ДПК не опускался ниже $5,9 \pm 0,55$ на протяжении всего исследования, что более чем в 2 раза превышало минимальные значения рН в группе пациентов с язвенноподобным вариантом СФД и ЯБ ДПК ($p < 0,0001$). Испытуемые в контрольной группе заняли промежуточное положение между указанными двумя группами больных по показателю минимального базального уровня рН ($4,2 \pm 0,6$). Показатель максимального рН, регистрируемого в ДПК, оказывается наиболее низким у пациентов с ЯБ ДПК ($7,0 \pm 0,18$) и статистически достоверно различается с максимальным рН ДПК, выявленным у пациентов с язвенноподобным вариантом СФД ($7,6 \pm 0,07$; $p < 0,001$), дискинетическим вариантом СФД ($7,7 \pm 0,07$; $p < 0,001$) и контрольной группой ($7,6 \pm 0,09$; $p < 0,01$). Наименьшие значения среднего рН ДПК регистрировали у пациентов с ЯБ ДПК ($5,6 \pm 0,5$), они статистически достоверно отличались от среднего рН у пациентов с язвенноподобным вариантом СФД ($6,2 \pm 0,5$; $p < 0,001$), дискинетическим вариантом СФД ($6,3 \pm 0,6$; $p < 0,0005$) и контрольной группой ($6,2 \pm 0,5$; $p < 0,005$) (см. табл. 1). После стимуляции секреции уровень рН достоверно снижался во всех группах

пациентов, при этом минимальный стимулированный уровень рН также отмечен в группе больных с ЯБ ДПК ($4,9 \pm 0,3$; $p < 0,00001$ при сравнении со всеми группами).

Таблица 1. Средние значения среднего базального уровня рН, регистрируемого в ДПК у пациентов в исследуемых группах

№ Группы	Группа пациентов	Средние значения среднего базального уровня рН ДПК	Группы, при сравнении с которыми достигнут $p < 0,005$
1	Дискинетический вариант СФД (n=25)	$6,336 \pm 0,571$	3 ($p < 0,0005$)
2	Язвенноподобный вариант СФД (n=25)	$6,268 \pm 0,542$	3 ($p < 0,001$)
3	Язвенная болезнь ДПК (n=15)	$5,667 \pm 0,568$	1; 2; 4
4	Контрольная группа (n=15)	$6,240 \pm 0,491$	3

Значения рН представлены как среднее \pm среднеквадратичное отклонение.

Для обнаружения и описания пиков избыточного закисления среды ДПК анализировали базальный уровень рН в ДПК менее 3,0. У 93% включенных в исследование больных ЯБ ДПК рН в ДПК опускалась ниже 3,0, что достоверно ($p < 0,0005$) отличалось от пациентов в группах язвенноподобным вариантом СФД (40%) и дискинетическим вариантом СФД (20%). Необходимо отметить, что у испытуемых в контрольной группе столь значительных пиков закисления среды ДПК практически не отмечалось.

При регистрации внутрижелудочного рН ниже 3,0 отсутствие пиков закисления в ДПК свидетельствует о задержке эвакуации из желудка. Оценка задержки эвакуации из желудка в исследуемых группах пациентов представлена на рисунке 1.

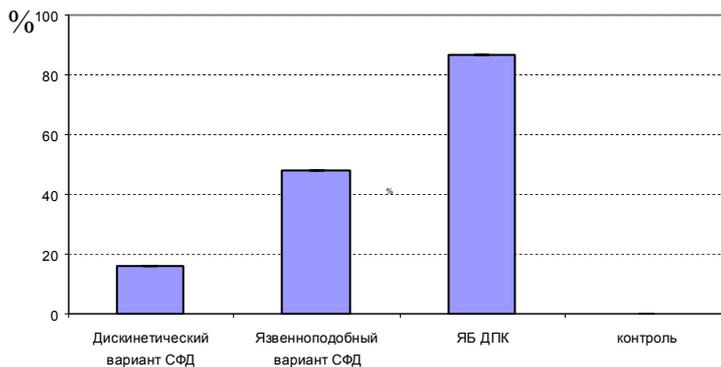


Рисунок 1. % больных с задержкой эвакуации из желудка.

Задержка эвакуации желудочного содержимого статистически достоверно ($p < 0,00001$) чаще выявлены у пациентов с ЯБ ДПК (86,7 %), за ними следовали больные с язвенноподобным вариантом СФД (48 %) и дискинетическим вариантом СФД (16 %). В контрольной группе задержку эвакуации желудочного содержимого не наблюдали.

По результатам комплексной диагностики инфекции *H.pylori* все пациенты ЯБ ДПК были инфицированы *H.pylori*, а среди пациентов с СФД и лиц контрольной группы встретились единичные случаи, в которых не удалось показать наличие бактерии: в группе с язвенноподобным вариантом СФД было 3 *H.pylori*-негативных пациента, в группе с дискинетическим вариантом СФД - 5, а в контрольной группе – 4 человека.

Наибольшее число пациентов с нейтрофильной и лимфо-плазмочитарной инфильтрацией слизистой оболочки тела и АОЖ, в том числе выраженной и умеренной степени наблюдалась при ЯБ ДПК. Характеристика воспалительного инфильтрата тела и АОЖ при различных клинических вариантах СФД и в контрольной группе была обычной для геликобактерного гастрита у *H.pylori*-позитивных пациентов.

Атрофия слизистой оболочки тела желудка слабо и умеренно выраженная достоверно чаще ($p < 0,0001$) наблюдалась у пациентов с ЯБ ДПК (40 % и 33,3 %, соответственно) в сравнении с больными с язвенноподобным

вариантом СФД (4%) и контрольной группой (0%). Это наблюдение отражает топографию и характер гастрита.

Больные дискинетическим вариантом СФД по данному показателю заняли промежуточное положение, при этом частота выявления атрофии у них (16 %) достоверно различалась с таковой в группе ЯБ ДПК. Следует подчеркнуть, что ни у одного из обследованных пациентов не была зарегистрирована максимальная выраженность атрофии тела желудка. Интерпретируя морфологическое заключение об атрофии в свете полученных нами данных рН-метрии, следует сделать вывод о начальных проявлениях атрофии, которые еще не сказались на кислотной продукции, что особенно очевидно в группе ЯБ ДПК с максимально «кислыми» значениями рН тела желудка. Частота атрофии слизистой оболочки АОЖ также был наиболее высоким у пациентов с ЯБ ДПК, среди которых более 90% имели атрофию слабой или умеренной выраженности. Атрофия слизистой оболочки АОЖ, как правило, обусловлена именно геликобактерным гастритом, а инфекция *H.pylori* обнаружена нами при ЯБ ДПК в 100% случаев.

Частота выявления очагов кишечной метаплазии представлена на рисунке 2. Кишечная метаплазия выявлялась в нашем исследовании у пациентов с дискинетическим вариантом СФД (20 %) и ЯБ ДПК.

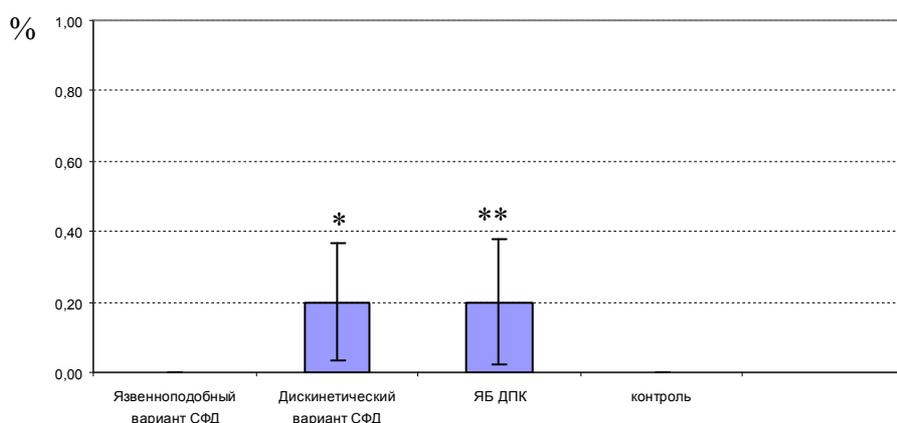


Рисунок 2 . Частота выявления кишечной метаплазии по данным морфологического исследования.

* – $p < 0,01$ для сравнения между группами **ЯВ СФД** и **ДВ СФД**;

** – $p < 0,01$ для сравнения между группами **ЯБ ДПК** и **ДВ СФД**

Статистический анализ продемонстрировал достижение уровня статистической достоверности при сравнении с группой язвенноподобного варианта СФД. Кишечная метаплазия, кроме того, отмечалась у 20 % больных ЯБ ДПК, при сравнении с группой язвенноподобным вариантом СФД также был достигнут уровень статистической достоверности ($p = 0,009$).

Активность воспалительного процесса в луковице ДПК, как и следовало ожидать, была наибольшей у пациентов с ЯБ ДПК. В этой группе 53 % пациентов отмечалась слабую степень активности (1), а у 47% – умеренную степень (2), что достоверно отличалось от частоты выявления активного воспаления в других группах пациентов. Активность воспаления в слизистой оболочке залуковичного отдела ДПК выявлена у 93 % больных с ЯБ ДПК, 44 % пациентов с ЯВ СФД и 24 % пациентов с ДВ СФД. Уровень статистической значимости различий был достигнут при сравнении группы ЯБ ДПК с остальными группами.

Лимфоплазмоцитарная инфильтрация в луковице при язвенноподобном варианте СФД слабой степени найдена у 28% больных, умеренной степени у 32% больных, выраженной степени – у 8%; в залуковичном отделе соответственно у 40%, 52% и 4%. Лимфоплазмоцитарная инфильтрация в луковице при дискинетическом варианте СФД слабой степени найдена у 52%, умеренной степени – у 32% и выраженной степени - у 12% больных; в залуковичном отделе соответственно у 76%, 16% и 1%.

Таблица 2. Колонизация *H.pylori* луковицы ДПК по данным морфологического исследования

Группа пациентов	Норма, n (%)	Слабая колонизация 1, n (%)	Умеренная колонизация 2, n (%)	Выраженная колонизация 3, n (%)
ЯБДПК (n=15)	0 (0) ***	3 (20)	10 (67) ***	2 (13)
ЯВ СФД (n=25)	13 (52) ¶.§.#	12 (48) ¶.§.#	0 (0) §	0 (0)

ДВ СФД (n=25)	23 (92) *	2 (8)	0 (0) *	0 (0)
Контрольная группа (n=15)	15 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

¶ – $p < 0,001$ для сравнения между группами ЯВ СФД и ДВ СФД; § – $p < 0,005$ для сравнения между группами ЯВ СФД и ЯБ ДПК; # – $p < 0,0001$ для сравнения между группой ЯВ СФД и контрольной группой; * – $p < 0,0001$ для сравнения между группами ДВ СФД и ЯБ ДПК, *** – $p < 0,0001$ для сравнения между группами ЯБ ДПК и контрольной группой.

Колонизация *H.pylori* луковицы ДПК, во всех изучаемых группах, кроме ЯБ ДПК, представляет малораспространенное явление, а высокая степень колонизации – еще более редкое. Важно отметить, что инфекция обнаружена и при язвенноподобном варианте СФД (см. табл. 2). В залуковичном отделе ДПК колонизация *H.pylori* встречалась еще реже и была выражена меньше, чем в луковице. Максимально выраженная колонизация (3) не была выявлена ни в одном случае. У больных в группе ДВ СФД микроорганизмы в залуковичном отделе ДПК не выявлены, как и в контрольной группе. В то же время у 24% пациентов с ЯВ СФД наблюдалась слабая колонизации залуковичного отдела ДПК. При изучении биоптатов больных ЯБ ДПК, полученных из участков слизистой оболочки ДПК, расположенных за луковицей, отмечалась заметно меньшая степень колонизации микроорганизмами: в 67 % она характеризовалась как слабая (1), в 33 % – как умеренная (2).

При морфологическом исследовании образцов слизистой оболочки ДПК особое внимание уделяли наличию в них фокусов желудочной метаплазии. Выявленная у 100 % пациентов с ЯБ ДПК желудочная метаплазия служит хорошо изученным феноменом. В то же время, желудочная метаплазия обнаружена статистически достоверно чаще ($p < 0,01$) и у пациентов с язвенноподобным вариантом СФД (20%) в сравнении с дискинетическим вариантом СФД, что, по всей видимости, можно расценить как особенность данной группы пациентов (рисунок 3).

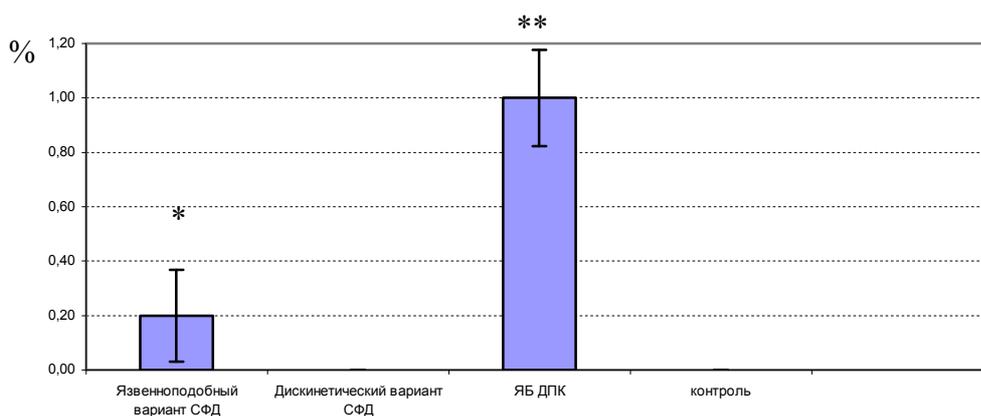


Рисунок 3. Частота выявления желудочной метаплазии по данным морфологического исследования.

* – $p < 0,01$ для сравнения между группами **ЯВ СФД** и **ДВ СФД**;

** – $p < 0,01$ для сравнения между группами **ЯБ ДПК** и **ЯВ**

Сопоставление данных рН-метрии ДПК и желудка с морфологическими особенностями гастродуоденальной слизистой оболочки позволяет сделать ряд заключений о связи морфо-функционального состояния ДПК с клиническими проявлениями и патогенезом ФД.

Удалось выявить, что особенности рН в ДПК сочетаются с морфологическими изменениями гастродуоденальной зоны, причем это взаимное влияние прослеживается не только при ЯБ ДПК, но и при ФД. Было показано, что больные ФД с разными клиническими вариантами, выделенными по ведущему симптому, отличаются по рН-метрическим характеристикам. При язвенноподобном варианте СФД показатели рН оказались достоверно сдвинуты в «кислую» сторону и были схожи с группой больных ЯБ ДПК. При оценке рН АОЖ при язвенноподобном варианте субкомпенсация ощелачивания выявлена у 60%, снижение ощелачивающей функции АОЖ при стимуляции секреции у 40%. Данное наблюдение позволяет говорить о том, что у части больных с весьма гетерогенным синдромом диспепсии, высокая кислотная продукция, нарушение ощелачивания в антральном отделе могут участвовать в генезе основного симптома – эпигастральной боли.

Наоборот, при дискинетическом варианте статистически достоверным оказались при сравнении с ЯБ ДПК, язвенноподобным вариантом и даже контрольной группой более высокие значения рН. Средний рН тела желудка составил $4,504 \pm 1,872$. При дискинетическом варианте СФД зарегистрировано удлинение времени с $\text{pH} > 4$ до 53%, причем у 28 % пациентов с ФД с ведущими жалобами на дискомфорт в эпигастрии стойкое повышение рН более 4,0 регистрировалось практически на протяжении всего времени исследования.

Очевидно, что в весьма разнородной группе диспептических больных могут быть выявлены подгруппы с определенным типом изменения интрагастрального рН, характеризующиеся определенной клинической картиной. Кроме того, особенности желудочного рН оказывают непосредственное влияние на рН ДПК, на моторную функцию и, как будет показано ниже, на некоторые морфологические характеристики гастродуоденальной слизистой оболочки.

Существенные отличия при анализе рН-грамм ДПК были выявлены в зависимости от клинического варианта СФД. Наименьшие значения среднего рН ДПК регистрировались у пациентов с ЯБ ДПК ($5,6 \pm 0,5$), они статистически достоверно отличались от среднего рН у пациентов с язвенноподобным вариантом ($6,2 \pm 0,5$; $p < 0,001$), дискинетическим вариантом ($6,3 \pm 0,6$; $p < 0,0005$) и контрольной группой ($6,2 \pm 0,5$; $p < 0,005$). У 93% включенных в исследование пациентов с ЯБ ДПК зафиксированы «пики закисления» в ДПК ($\text{pH} < 3,0$), что достоверно отличалось от доли пациентов в группах язвенноподобным (40%) и дискинетическим вариантами (20%) СФД. Таким образом, низкие значения рН ДПК при язвенноподобном варианте СФД тяготели к показателям при ЯБ ДПК и существенно отличались от дискинетического варианта и контрольной группы.

Известно, что ацидификация ДПК участвует в регуляции опорожнения желудка. Чем выше концентрация кислоты в ДПК, тем более замедляется опорожнение желудка, что отражает механизм защиты ДПК от агрессивного

воздействия. Таким образом, очевидна связь между кислотностью, ацидификацией ДПК и нарушением моторики, имеющей очевидное значение в патогенезе СФД, в том числе, и его различных клинических вариантов. При анализе полученных нами рН-грамм задержка эвакуации из желудка выявлена почти у половины больных язвенноподобным вариантом СФД (48 %), хотя наиболее нарушена эта функция при ЯБ ДПК (86,7%), в то время как в контрольной группе задержки эвакуации желудочного содержимого не наблюдалось.

При дискинетическом варианте СФД данные рН-метрии можно интерпретировать, как указывающие в большей мере на другой вариант нарушения моторной функции. Исходя из обычных рекомендаций по оценке рН, у 11 больных дискинетическим вариантом (44%) тип секреции можно охарактеризовать как анацидный, а у 7 (28%) – как гипоацидный. Мы предполагаем, что рН-граммы в данной группе определяются не только спецификой желудочной секреции, но и особенностями моторики, а именно дуоденогастральным рефлюксом, существенно «защелачивающим» и тело, и АОЖ у большей части больных с ведущей жалобой на дискомфорт в эпигастрии.

Складывается впечатление, что изменения рН среды желудка и ДПК при ФД приводит к морфологическим изменениям гастродуоденальной зоны.

У большинства больных ФД нами выявлено хроническое воспаление ДПК - дуоденит. Умеренно выраженная активность воспаления в луковице констатирована у 52% больных с язвенноподобным вариантом и у 32% больных с дискинетическим вариантом СФД, в залуковичном отделе у 40% и 24% соответственно. У всех больных ЯБ ДПК найден дуоденит, который характеризовался наибольшей активностью и лимфоплазмоцитарной инфильтрацией (у большего числа больных и более значительных степеней выраженности).

Воспаление ДПК, особенно активное, по нашим наблюдениям ассоциировано с наличием в ДПК *H.pylori* только у больных ЯБ ДПК. Именно

при ЯБ ДПК у всех больных *H.pylori* обнаружен не только в желудке, но и в ДПК, фокусы желудочной метаплазии также выявлены в 100% случаев. Соотношения «дуоденит - *H.pylori*» при ФД носят неоднозначный характер. *H.pylori* обнаружен достоверно чаще при язвенноподобном варианте СФД: в луковице ДПК - у 48% больных, в залуковичном отделе – у 24% больных. У 20% этих больных найдены очаги желудочной метаплазии ДПК. При дискинетическом варианте СФД неадгезивные бактерии *H.pylori* удалось показать только в луковице ДПК и только у 8% больных, желудочная метаплазия не диагностирована.

В патогенезе ЯБ ДПК избыточная кислотная продукция (в том числе вызванная преимущественной колонизацией *H.pylori* АОЖ) служит тем агрессивным воздействием, которое приводит к защитному ответу – появлению в ДПК фокусов желудочной метаплазии. К сожалению, это явление служит для расширения зоны колонизации *H.pylori*, который может инфицировать только эпителий желудочного типа. Желудочная метаплазия под влиянием избыточного закисления ДПК и *H.pylori* служат основными этапами ульцерогенеза при ЯБ ДПК.

По нашим данным при ФД частота выявления желудочной метаплазии и *H.pylori* в ДПК не соответствовала частоте воспалительных изменений ДПК. Таким образом, дуоденит при ФД не всегда был вызван *H.pylori*. Активность воспаления слизистой оболочки луковицы ДПК статистически достоверно коррелировала с активностью воспаления тела желудка ($r=0,56$, $p<0,01$) и с выраженностью воспаления АОЖ ($r=0,394$, $p<0,01$). Дуоденит в нашем исследовании не имел специфической связи с клиническим вариантом СФД. А вот желудочная метаплазия была определенным морфологическим симптомом именно язвенноподобного варианта СФД, при котором она была выявлена в 20% (у 5 пациентов) случаев (для сравнения желудочная метаплазия была выявлена у всех больных ЯБ ДПК, и ни в одном случае при дискинетическом варианте или в контрольной группе). Мы расцениваем желудочную метаплазию при язвенноподобном варианте как

морфологический ответ на ацидификацию ДПК. Данные корреляционного анализа выявили статистически достоверные обратные корреляционные связи между наличием желудочной метаплазии и средними значениями рН тела желудка ($r = -0,44$, $p > 0,01$), а также со средними значениями рН в ДПК ($r = -0,35$, $p > 0,01$).

Еще одним морфологическим признаком, который был выделен, дифференцировано при разных клинических вариантах СФД, стала частота кишечной метаплазии. Кишечная метаплазия выявлена в нашем исследовании только у пациентов с дискинетическим вариантом СФД (20 % случаев - разница с язвенноподобным вариантом достоверна) и ЯБ ДПК (20%). Кишечная метаплазия традиционно ассоциируется с атрофическим гастритом, вместе с тем, в нашем исследовании при проведении корреляционного анализа, статистически достоверных корреляций между наличием кишечной метаплазии и выраженностью атрофии слизистой оболочки желудка (антрального отдела и тела желудка) выявлено не было (при проведении статистического анализа $r = 0,115$, $p < 0,01$). Мы связываем наличие кишечной метаплазии у пациентов с дискинетическим вариантом СФД с наличием интенсивного дуоденогастрального рефлюкса, который служит отражением нарушенной моторики у данной подгруппы больных в рамках СФД.

Пациентам, у которых была выявлена инфекция *H.pylori*, независимо от клинического варианта диспепсии, проводилась эрадикационная терапия. Последствия курса эрадикационной терапии по отношению к ликвидации и профилактике возникновения симптомов диспепсии сложно было оценить в рамках настоящего исследования.

Лечение омепразолом пациентов с ЯБ СФД статистически достоверно уменьшало выраженность эпигастральной боли ($r=0,52$, $p<0,001$) и было сопряжено с улучшением показателей рН-метрии, ликвидацией закисления ДПК. Терапия домперидоном у пациентов с ДВ СФД достоверно приводила к уменьшению выраженности дискомфорта в эпигастральной области ($r=0,56$, $p<0,001$), тошноты ($r=0,55$, $p<0,001$) и чувства раннего насыщения ($r=0,45$,

$p < 0,001$). При проведении контрольной рН-метрии, у всех пациентов достоверно отмечалась нормализация ее показателей, в том числе связанная с ликвидацией дуоденогастрального рефлюкса.

Выводы:

1. Среди больных с функциональной диспепсией и ведущей жалобой на эпигастральную боль, традиционно рассматриваемых как язвенноподобный клинический вариант синдрома функциональной диспепсии, выделена подгруппа с достоверно низкими показателями интрагастрального (68%) и интрадуоденального (56%) рН, близкими к таковым при ЯБДПК.
2. Особенностью морфологического строения двенадцатиперстной кишки в данной подгруппе больных с язвенноподобным вариантом синдрома функциональной диспепсии служит более частое по сравнению с группой без гастроэнтерологических жалоб и больными с дискинетическим вариантом диспепсии обнаружение желудочной метаплазии (20%) в ответ на избыточное закисление двенадцатиперстной кишки.
3. Среди больных с функциональной диспепсией и ведущей жалобой на дискомфорт в эпигастрии, традиционно рассматриваемых как дискинетический клинический вариант синдрома функциональной диспепсии, выделена подгруппа с достоверно высокими показателями интрагастрального рН (72%) как результат дуоденогастрального рефлюкса желчи, позволяющими дифференцировать этих больных от язвенноподобного варианта диспепсии.
4. Особенностью морфологического строения слизистой оболочки желудка в данной подгруппе больных с дискинетическим вариантом синдрома функциональной диспепсии служит более частое обнаружение кишечной метаплазии (20%), вероятно вызванной воздействием желчных кислот при дуоденогастральном рефлюксе.

5. Хронический геликобактерный гастрит не оказывает влияние на клинические варианты синдрома функциональной диспепсии. *H.pylori*-позитивный антральный гастрит встречается в 91,3% при ЯВ СФД и в 81,8% при ДВ СФД ($p > 0,01$).

6. У большинства больных функциональной диспепсией обнаруживается хронический дуоденит (84%). Умеренно выраженная активность воспаления в луковице констатирована у 52% больных с язвенноподобным вариантом и у 32% больных с дискинетическим вариантом СФД, в залуковичном отделе у 40% и 24% соответственно. Характер воспалительного инфильтрата двенадцатиперстной кишки не оказывает влияния на клиническую картину при функциональной диспепсии. Хронический дуоденит не всегда вызван наличием в слизистой оболочке двенадцатиперстной кишки *H.pylori* и желудочной метаплазии. В группе ЯВ СФД у 48 % пациентов отмечена колонизация *H.pylori* луковицы ДПК слабой степени, а при ДВ СФД у 8%.

Практические рекомендации

1. В практическую деятельность отделения гастроэнтерологии клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ММА им. И.М. Сеченова внедрена модифицированная методика трехчасовой рН-метрии, позволяющая одновременно оценить рН не только тела и антрального отдела желудка, но и ДПК. Методика стала возможной благодаря собственной разработке рН-зонда, адаптированного для введения в ДПК (Патент РФ на полезную модель).
2. Отработана методика диагностики степени закисления содержимого ДПК, регистрации дуоденогастрального рефлюкса с помощью модифицированного рН-зонда при СФД.
3. Предложены рН-метрические критерии и морфологические симптомы, которые позволяют выделить среди пациентов с ФД больных с

различными клиническими вариантами синдрома, имеющими общие патогенетические предпосылки.

4. Доказана оправданность подхода к больным с ФД как к неоднородной группе и целесообразность выделения подгрупп с различными клиническими вариантами синдрома.
5. Доказана эффективность дифференцированной медикаментозной терапии в зависимости от клинического варианта СФД. При язвенноподобном варианте наиболее целесообразно назначение ингибиторов протонной помпы, которые в том числе, снижают ацидификацию ДПК. При дискинетическом варианте наиболее целесообразно назначение прокинетики, возможно, нормализующих дуоденогастральный рефлюкс.

Список опубликованных по теме диссертации научных работ

1. Картавенко И.М., Лапина Т.Л., Коньков М.Ю., Склянская О.А., Копривица Н.Б., Ивашкин В.Т. Морфо-функциональная оценка двенадцатиперстной кишки у больных с функциональной диспепсией // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии - 2008. - № 5- С. 15-24
2. Картавенко И.М., Яковлев Г.А., Лапина Т.Л., Ивашкин В.Т.. рН - зонд. Патент РФ на полезную модель № 62331 с приоритетом от 01.12.2006.
3. Картавенко И.М., Лапина Т.Л., Копривица Н.Б., Ивашкин В.Т. Показатели рН двенадцатиперстной кишки у больных с функциональной диспепсией. // Российские медицинские вести - 2008. - №4 - С. 45-52
4. Лапина Т.Л., Коньков М.Ю., Картавенко И.М., Пюрвеева К.В., Склянская О.А., Серова А.Г. Почему инфекция *H. pylori* действительно канцерогенна для человека. // Российский медицинский форум – 2007. – с. 251-253.

5. Лапина Т.Л., Картавенко И.М. Урсодезоксихолевая кислота: влияние на слизистую оболочку верхних отделов желудочно-кишечного тракта // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 2007. - №6 - С. 51-57.

Библиотека литературы по функциональной гастроэнтерологии

www.gastroscan.ru/literature/