



РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ  
МЕДИКО-ХИРУРГИЧЕСКИЙ  
ЦЕНТР им Н.И. ПИРОГОВА

105203, Москва, ул. Нижняя Первомайская, 70. Телефон/факс (495) 464 - 44 - 54 e-mail:[info@pirogov-center.ru](mailto:info@pirogov-center.ru)

На правах рукописи

**ШЕРЕГОВА ЕЛЕНА НИКОЛАЕВНА**

**Влияние ингибиторов протонной помпы и  
блокаторов H<sub>2</sub>-рецепторов гистамина на  
интрагастральный уровень рН у больных  
хронической почечной недостаточностью**

14.00.05 - внутренние болезни

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Москва – 2008

Работа выполнена в Федеральном государственном учреждении «Российский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»

**Научный руководитель:** доктор медицинских наук, профессор  
**Яковенко Эмилия Прохоровна**

**Официальные оппоненты:**

доктор медицинских наук, профессор **Тюрин Владимир Петрович,**  
ФГУ «Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И.Пирогова Росздрава»

доктор медицинских наук, профессор **Маев Игорь Вениаминович,**  
ГОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет Росздрава»

**Ведущая организация:**

Центральный научно-исследовательский институт гастроэнтерологии Департамента  
Здравоохранения г. Москвы

**Защита состоится** « \_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2008 г. в « 14.00 » часов  
на заседании совета по защите докторских и кандидатских диссертаций  
Д 208.123.01 при ФГУ «НМХЦ им. Н.И.Пирогова Росздрава» по адресу: Москва, ул.  
Н. Первомайская, 70.

**С диссертацией можно ознакомиться** в библиотеке Института  
усовершенствования врачей ФГУ «Национальный медико-хирургический Центр им.  
Н.И.Пирогова Росздрава»

**Автореферат разослан** « > » \_\_\_\_\_ 2008 г.

**Ученый секретарь совета по защите  
докторских и кандидатских диссертаций  
ФГУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова Росздрава»**  
доктор медицинских наук, профессор

**С.А.Матвеев**

## **ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ**

### **Актуальность проблемы**

Частота хронической почечной недостаточности (ХПН) достаточно высока и колеблется в различных странах в пределах от 100 до 600 случаев на 1 млн. взрослого населения (Николаев А.Ю., 1999; Weller J. et al., 1985; Moore M. et al., 1993), включая лиц молодого и среднего возраста, находящихся в наиболее работоспособном и творчески активном возрасте, являясь причиной их инвалидизации и смерти.

В настоящее время активное развитие методов заместительной почечной терапии (перитонеальный диализ, гемодиализ, трансплантация почки) позволило добиться существенного удлинения жизни пациентов в терминальной стадии ХПН (United States Renal Data System, 1999). Однако, несмотря на значительный прогресс в техническом обеспечении и возможности адекватной терапии утраченных функций почек, летальность данного контингента больных остается достаточно высокой. Показатели годичной летальности пациентов, получающих лечение программным гемодиализом (ПГД), составляют в Российской Федерации 11,2% (Бикбов Б.Т., Томилина Н.А., 2005).

Особое значение у пациентов с терминальной стадией ХПН (ТХПН) приобретает оценка состояния верхних отделов пищеварительного тракта, так как на фоне проводимой заместительной терапии увеличивается риск развития эрозивно-язвенных дефектов и других осложнений (Райхельсон К.Л., 1999; Nardone G. et al., 2005; Alicia E.Cano, 2007), являющихся одним из относительных противопоказаний к трансплантации почки. По данным разных авторов, эндоскопические изменения в гастродуоденальной зоне выявляются у 49-63% пациентов, получающих диализную терапию (Романов Г.А. и соавт., 1992; Milito G. et al., 1983; Abu-Farsakh N.A. et al., 1996). Вместе с тем, роль интрагастральной кислотности в генезе патологических изменений слизистой оболочки пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК) у больных ТХПН до и после трансплантации почки остается малоизученной и спорной (Watanabe H. et al., 2003).

Значительный интерес для клиницистов представляет влияние открытого Д.Уорреном и Б.Маршаллом в 1982 году микроорганизма - *Helicobacter pylori* (Hр)

на структурные и функциональные изменения верхних отделов пищеварительного тракта у больных ТХПН, получающих заместительную почечную терапию. Однако исследования, посвященные изучению роли Нр в генезе патологических изменений слизистой оболочки (СО) эзофагогастродуоденальной зоны у больных ХПН малочисленны (Moustafa F.E. et al., 1997; Oхgur O. et al., 1997; Watanabe H. et al., 2003).

Не менее значимым в практической нефрологии является подбор препаратов для терапии эрозивно-язвенных поражений верхних отделов пищеварительного тракта у больных с ТХПН. Однако данные об эффективности наиболее часто используемых кислотодепрессивных препаратов, таких как блокаторы H<sub>2</sub>-рецепторов гистамина и ингибиторы протонной помпы (ИПП), у больных ХПН малочисленны и носят противоречивый характер (Lameire H. et al., 1988; Swan S.K. et al., 1999; Strid H. et al., 2003). Отсутствие в доступной литературе данных, характеризующих особенности антикислотного действия данных препаратов у больных ТХПН, определяет необходимость дальнейших исследований в данной области.

### **Цель исследования**

Изучить состояние верхних отделов пищеварительного тракта у больных терминальной стадией хронической почечной недостаточности до и после трансплантации почки и разработать рекомендации по подбору кислотодепрессивных препаратов для лечения данной категории больных.

### **Задачи исследования**

1. Изучить состояние слизистой оболочки верхних отделов желудочно-кишечного тракта у Нр-положительных и Нр-отрицательных больных ТХПН до и после аллотрансплантации трупной почки.
2. Определить влияние различных видов заместительной почечной терапии (программный гемодиализ, аллотрансплантация трупной почки) и инфекции, ассоциированной с *Helicobacter pylori*, на частоту выявления и тяжесть болевого абдоминального и диспепсического синдромов у больных ТХПН.
3. Изучить суточный ритм интрагастральной кислотности и интрапищеводного уровня рН у больных ТХПН, получающих заместительную почечную терапию программным гемодиализом, и после аллотрансплантации трупной почки.

4. Оценить влияние *Helicobacter pylori* на показатели интрагастрального и интрапищеводного уровня рН у больных ТХПН.
5. Исследовать влияние однократного дневного приема ингибитора протонной помпы и блокатора H<sub>2</sub>-рецептора гистамина на интрагастральный и интрапищеводный уровни рН у больных ТХПН.

### **Научная новизна**

Впервые в отечественной практике на основании сравнительного изучения клинико-анамнестических, эндоскопических данных и суточного мониторинга интрагастрального и интрапищеводного уровней рН уточнены факторы, влияющие на состояние верхних отделов пищеварительного тракта у больных ТХПН, получающих заместительную почечную терапию (программный гемодиализ, трансплантация почки). Показано, что после трансплантации почки существенно возрастает частота выявления структурных изменений СО пищевода, и наиболее частым фактором риска их развития является наличие грыжи пищеводного отверстия диафрагмы (ГПОД). Кроме того, уточнена частота выявления и роль *Нr* инфекции в генезе патологии верхних отделов пищеварительного тракта у больных ТХПН. У обследованных больных установлена высокая частота выявления *Нr* инфекции с преобладанием слабой и средней степени микробной контаминации слизистой оболочки желудка.

Впервые проведено суточное мониторирование интрагастральной кислотности и интрапищеводного уровня рН у больных ТХПН до и после трансплантации почки. Установлено, что у большинства пациентов выявляется повышенная интрагастральная кислотность.

Впервые изучено влияние блокатора H<sub>2</sub>-рецепторов гистамина (ранитидина) и ИПП (омепразола) на интрагастральный и интрапищеводный уровень рН у больных ТХПН. Установлено, что ИПП являются препаратами выбора в лечении кислотозависимых заболеваний верхних отделов пищеварительного тракта данной категории пациентов. Выявлен длительный латентный период антикислотного действия ранитидина и омепразола у больных ТХПН.

### **Практическая значимость**

Результаты диссертационной работы имеют непосредственное отношение к ведению пациентов с терминальной стадией ХПН. Выявленное в исследовании отсутствие корреляции между выраженностью структурных изменений СО и частотой и тяжестью симптомов поражения верхних отделов пищеварительного тракта является показанием к проведению эндоскопического исследования всем больным ТХПН независимо от вида проводимой заместительной почечной терапии. При этом у всех пациентов необходимо проводить определение контаминации СО желудка Нр, включая быстрый уреазный тест и гистологическое исследование биоптатов.

Установлено, что повышенная интрагастральная кислотность является одним из значимых факторов патогенеза повреждений СО верхних отделов ЖКТ у больных ТХПН и предполагает необходимость проведения адекватной кислотодепрессивной терапии. В исследовании показано, что ИПП являются препаратами выбора в лечении кислотозависимых заболеваний верхних отделов пищеварительного тракта у данной категории пациентов. При назначении ИПП и блокаторов H<sub>2</sub>-рецепторов гистамина необходимо учитывать наличие длительного латентного периода.

#### **Основные положения диссертации, выносимые на защиту:**

1. У большинства больных ТХПН, находящихся на программном гемодиализе и после АТП, выявляются патологические изменения слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки. При этом имеет место высокая частота выявления Нр с преобладанием средней и слабой степени контаминации слизистой оболочки желудка.
2. У больных ТХПН после трансплантации почки значительно чаще, чем у больных ТХПН, получающих заместительную почечную терапию программным гемодиализом, определяются структурные изменения СО пищевода, которые были невысоких градаций и не зависели от Нр-статуса. При этом наличие грыжи пищеводного отверстия диафрагмы является фактором риска развития ГЭРБ.
3. У большинства больных ТХПН имеют место диспепсические явления, частота выявления которых не зависит от Нр-статуса. Болевой абдоминальный синдром выявляется у трети больных ТХПН и не зависит от наличия Нр инфекции.
4. Повышенная интрагастральная кислотность является одним из доминантных факторов патогенеза повреждений СО верхних отделов ЖКТ у больных ТХПН. У

пациентов, находящихся на программном гемодиализе и после АТПП, Нр-статус и процедуры гемодиализа не оказывают существенного влияния на интрапищеводный рН и уровень интрагастральной кислотности.

5. Ингибиторы протонной помпы более эффективны, чем блокаторы H<sub>2</sub>-рецепторов гистамина в снижении интрагастрального уровня рН у больных ТХПН и, таким образом, являются препаратами выбора в лечении кислотозависимых заболеваний верхних отделов ЖКТ у данной категории пациентов. У больных ТХПН имеет место длительный латентный период антисекреторного действия ИПП и блокаторов H<sub>2</sub>-рецепторов гистамина.

### **Апробация работы**

Основные положения диссертации были доложены и обсуждены 16 апреля 2008 г. на совместной научно-практической конференции кафедры гастроэнтерологии ФУВ ГОУ ВПО РГМУ Росздрава, кафедры терапии ФУВ ГОУ ВПО РГМУ Росздрава, кафедры поликлинической терапии лечебного факультета ГОУ ВПО РГМУ Росздрава, отделения нефрологии и диализа, и гастроэнтерологического отделения ФГУ «Национальный медико-хирургический Центр имени Н.И.Пирогова Росздрава».

Основные положения работы доложены на 6-м съезде научного общества гастроэнтерологов России (Москва, 2006 г.), XIV Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, 2007 г.), 9-м Славяно-Балтийском научном форуме «Санкт-Петербург – Гастро-2007» (Санкт-Петербург, 2007 г), в публикациях центральных общероссийских изданий.

### **Публикации**

По материалам диссертации опубликовано 9 печатных работ.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация написана на русском языке, изложена на 145 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, изложения материалов и методов исследования, анализа собственных результатов исследования и их обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Работа иллюстрирована 50 таблицами, 12 диаграммами, 5 рисунками.

Библиографический указатель содержит 80 отечественных и 179 зарубежных источников.

### **Материалы и методы исследования**

В исследование включены 117 пациентов, из них 89 - с клинико-лабораторными проявлениями терминальной стадии хронической почечной недостаточности и 28 - с эрозивно-язвенным поражением СО желудка и двенадцатиперстной кишки с сохранной азотовыделительной функцией почек.

В соответствии с поставленными задачами были выделены 2 раздела исследования. С целью изучения состояния верхних отделов пищеварительного тракта у больных ТХПН до и после трансплантации почки в первый раздел были включены 56 пациентов ТХПН, которые были распределены в две группы: первая – 42 больных (34 мужчины и 8 женщин, средний возраст 37 лет), получающих заместительную почечную терапию программным гемодиализом (ПГД), вторая – 14 больных (10 мужчин и 4 женщины, средний возраст 37 лет) после аллотрансплантации трупной почки (АТП). В третью (контрольную) группу были включены 28 пациентов (21 мужчина и 7 женщин, средний возраст 44 года) с эрозивно-язвенным поражением желудка и двенадцатиперстной кишки с сохранной азотовыделительной функцией почек.

В соответствии с поставленными задачами пациенты обследуемых групп были рандомизированы в две подгруппы по признаку инфицирования слизистой оболочки желудка Нр (Нр-положительных и Нр-отрицательных).

Пациенты с ТХПН получали базовую терапию, направленную на коррекцию анемии, гипертензионного синдрома, нарушений фосфорно-кальциевого обмена, симптоматическую терапию, а после АТП - иммуносупрессивную терапию.

Заместительную почечную терапию проводили всем пациентам с ТХПН в отделении нефрологии и диализа Национального медико-хирургического Центра имени Н.И.Пирогова. Коррекцию ХПН обеспечивали методом программного бикарбонатного гемодиализа преимущественно в амбулаторном режиме, который проводили 3 раза в неделю (12 часов/неделю) с использованием аппаратов «искусственная почка» Fresenius 4008Н на диализаторах из полисульфоновых мембран.



При проведении исследования большое внимание уделялось характеристике клинических проявлений поражения гастродуоденальной зоны у пациентов, таких как болевой абдоминальный и диспепсический синдромы, а также оценке клинических проявлений поражения пищевода.

Всем пациентам проводили комплексное обследование, включающее в себя: анамнез, объективный осмотр, общий клинический и биохимический анализы крови (билирубин, холестерин, АЛТ, АСТ, щелочная фосфатаза, ГГТП, креатинин, мочевины, мочевая кислота, сывороточное железо, электролиты – калий, натрий, кальций, фосфор, магний), гемокоагулограмма, анализ мочи (общий и по Нечипоренко), анализ кала на скрытую кровь. Всем больным также проводили ультразвуковое исследование органов брюшной полости и почек, регистрацию ЭКГ, эхокардиографию.

Всем больным выполнена диагностическая эзофагогастродуоденоскопия по общепринятой методике (Васильев Ю.В., 1997; Фирсова Л.Д.; Носкова К.К., 1998) с использованием эндоскопов с торцевой оптикой OLYMPUS GIF-020 (Япония). При выполнении ЭГДС оценивали выраженность, распространенность, локализацию патологических изменений СО гастродуоденальной зоны, наличие и характеристики эрозивных и язвенных дефектов.

В оценке состояния СО желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК) использовали эндоскопический раздел Сиднейской классификации гастритов (Аруин Л.И. и соавт., 1993). При оценке степени выраженности структурных изменений СО пищевода использовали Лос-Анжелесскую классификацию рефлюкс-эзофагитов (1994).

С целью выявления инфицирования Нр СО желудка при эндоскопическом исследовании производили прицельную биопсию СО с забором 3 биоптатов из антрального отдела желудка. Для выявления Нр использовали гистологический метод (с окраской гистологических препаратов по Гимзе без дифференцировки) и быстрый уреазный тест - URE-HP. Наличие инфицирования слизистой оболочки желудка Нр считалось подтвержденным, если имел место положительный результат в обоих использованных методах диагностики Нр.

Всем пациентам проводили 24-часовую интрагастральную и интрапищеводную рН-метрию для регистрации кислотности в теле желудка и уровня рН в дистальной

части пищевода. Исследование проводили с помощью автономного ацидогастрометра «Гастроскан-24» (Исток-Система, Россия), который осуществляет запись рН автоматически в течение 24 часов. У обследуемых пациентов изучали базальный интрагастральный уровень рН, определяемый как средний рН за 1 час измерений в базальных условиях (утром, натощак); при этом выделяли: гиперацидность –  $pH \leq 1,5$ , нормацидность –  $pH = 1,6-2,2$  и гипоацидность –  $pH = 2,3-6,9$  (Яковенко А. В., 2001).

Оценка действия лекарственных препаратов у обследуемых больных включала изучение: латентного периода (интервал времени от момента приема препарата до подъема интрагастрального уровня рН до 4,0); времени действия препарата (время, в течение которого интрагастральный рН сохранялся на уровне 4,0 и выше); среднесуточного интрагастрального уровня рН; процента суточного времени с интрагастральным уровнем  $pH \geq 4,0$ ; общего количества рефлюксных эпизодов (ГЭР) за сутки; процента суточного времени с  $pH < 4,0$  в пищеводе.

При обработке полученных результатов использовали: однофакторный дисперсионный анализ, критерий Стьюдента, линейную регрессию и корреляцию – для анализа количественных признаков; критерий  $\chi^2$  – для анализа качественных признаков. Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью пакета статистических программ для IBM PC «Primer of Biostatistics Version 4.03 by Stanton A. Glantz». Различия считали достоверными при  $p < 0,05$ .

## **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

### **1.1. Клинические проявления, свойственные поражениям верхних отделов пищеварительного тракта у пациентов терминальной хронической почечной недостаточностью**

Преобладающим гастроэнтерологическим симптомом у больных ТХПН, находящихся на программном гемодиализе и после АТТП, было чувство тяжести и быстрого насыщения после еды, которое выявлялось у 93%, в то время как у больных группы сравнения данный симптом выявлен лишь у 29% пациентов. Частота обнаружения болевого абдоминального синдрома и большинства

диспепсических явлений не имела существенных различий у больных ТХПН, находящихся на программном гемодиализе и после АТПП, исключая рвоту, которая значительно чаще имела место у первых (табл. 1).

Таблица 1.

Частота выявления симптомов, характерных для гастродуоденальных заболеваний у обследуемых больных

Симптомы	Количество больных		
	Больные ТХПН на ПГД n=42	Больные ТХПН после АТПП n=14	Группа сравнения n=28
	n (%)	n (%)	n (%)
Номер графы	1	2	3
Изжога	25 (60%) <sup>3</sup>	8 (57%)	16 (57%)
Регургитация	22 (52%)	11 (79%)	17 (61%)
Боли в эпигастрии и правом подреберье	13 (31%) <sup>3</sup>	5 (36%) <sup>3</sup>	19 (68%) <sup>1,2</sup>
Чувство тяжести в эпигастрии после еды	39 (93%) <sup>3</sup>	13 (93%) <sup>3</sup>	8 (29%) <sup>1,2</sup>
Тошнота	25 (60%) <sup>3</sup>	11 (79%) <sup>3</sup>	7 (25%) <sup>1,2</sup>
Рвота	3 (7%) <sup>2</sup>	4 (29%) <sup>1</sup>	3 (11%)
Снижение аппетита	11 (26%)	4 (29%)	5 (18%)

Примечание: в данной и в последующих таблицах верхний индекс обозначает достоверные различия между показателями данной графы и графы, соответствующей цифре.

## 2.1. Состояние слизистой оболочки пищевода, желудка и луковицы двенадцатиперстной кишки у больных ТХПН, получающих лечение программным гемодиализом

На основании результатов быстрого уреазного теста Нр обнаружен у 33 (79%), гистологического исследования – у 30 (71%), при этом преобладали слабая и средняя степени микробной контаминации.

При анализе состояния СО пищевода структурные изменения различной степени выраженности выявлены у 48% больных с ТХПН, получающих заместительную терапию программным гемодиализом. Среди обследованных пациентов отмечалась невысокая степень выраженности рефлюкс-эзофагита. ГПОД выявлена у 17% пациентов, недостаточность кардии – у 29 % больных.

При эндоскопическом исследовании не было обнаружено достоверных различий в частоте выявления патологических изменений слизистой оболочки желудка и луковицы ДПК у Нр-положительных и Нр-отрицательных больных с терминальной стадией ХПН (табл. 2).

Таблица 2.

Состояние слизистой оболочки желудка и луковицы ДПК у Нр-положительных и Нр-отрицательных больных ТХПН, получающих заместительную терапию ПГД

Показатель	Количество пациентов				p
	Нр-положительные (n=30)		Нр-отрицательные (n=12)		
	n	%	n	%	
Эритематозно-экссудативный гастрит	28	93	10	83	>0,05
Эрозии желудка	8	27	4	33	>0,05
Язвы желудка	1	3	0	0	>0,05
Полипы желудка	0	0	1	8	>0,05
Эритематозно-экссудативный дуоденит	25	83	8	67	>0,05
Эрозии ДПК	10	33	2	17	>0,05
Желудочно-кишечное кровотечение	2	7	0	0	>0,05

## 2.2. Состояние слизистой оболочки пищевода, желудка и луковицы двенадцатиперстной кишки у больных ТХПН, перенесших аллотрансплантацию трупной почки

С использованием быстрого уреазного теста Нр обнаружен у 64% пациентов, гистологического исследования – у 57%. Положительные результаты в двух исследованиях наблюдались у 57% больных. Изучение степени микробного обсеменения Нр СО желудка показало, что у больных с ТХПН, перенесших успешную операцию АТП, преобладали слабая и средняя степень микробной контаминации.

Структурные изменения СО пищевода различной степени выраженности выявлены у 79% больных. Среди обследованных пациентов отмечена невысокая степень выраженности рефлюкс-эзофагита. ГПОД выявлена у 21% пациентов и НК – у 14% больных. При этом ГПОД и недостаточность кардии выявлены только у пациентов с наличием ГЭРБ.

При эндоскопическом исследовании гастродуоденальной зоны признаки воспалительных изменений СО желудка выявлены у 93% больных, перенесших аллотрансплантацию трупной почки, у 36% больных имелись множественные эрозии желудка, а у 36% - эрозии луковицы ДПК, у 7% - язва луковицы ДПК размером до 10 мм, у 14% - рубцовая деформация луковицы ДПК, у 14% пациентов - полипы желудка (табл. 3).

Таблица 3.

Состояние слизистой оболочки желудка и луковицы двенадцатиперстной кишки по результатам эндоскопического исследования у больных с ТХПН, перенесших АТПП

Показатель	Количество пациентов				p
	Пр-положительные (n=8)		Пр-отрицательные (n=6)		
	n	%	n	%	
Эритематозно-экссудативный гастрит	8	100	5	83,3	>0,05
Эрозии желудка	4	50	1	16,7	>0,05
Язвы желудка	0	0	0	0	>0,05
Полипы желудка	1	12,5	1	16,7	>0,05
Эритематозно-экссудативный дуоденит	7	87,5	2	33,3	<0,05
Эрозии ДПК	5	62,5	0	0	<0,05
Язвы ДПК	1	12,5	0	0	>0,05
Рубцовая деформация луковицы ДПК	0	0	2	33,3	>0,05
Желудочно-кишечное кровотечение	1	12,5	0	0	>0,05

У 1 пациента наблюдались эндоскопические признаки состоявшегося желудочно-кишечного кровотечения из эрозий желудка.

### 3.1. Интрагастральный уровень pH у больных с ТХПН, получающих заместительную почечную терапию программным гемодиализом

Суточное мониторирование интрагастрального уровня pH было проведено всем больным.

В полученных pH-граммах проанализирована базальная кислотопродуцирующая функция СО желудка, которая у 90% обследованных пациентов оказалась повышенной и у 10% пациентов - нормальной.

Таблица 4.

Базальная интрагастральная кислотность у Нр-положительных и Нр-отрицательных больных с ТХПН, находящихся на заместительной почечной терапии ПГД

Показатель	Количество пациентов (n=42)				p
	Нр-положительные (n=30)		Нр-отрицательные (n=12)		
	n	%	n	%	
Гиперацидность	28	93,3	10	83,3	>0,05
Нормацидность	2	6,7	2	16,7	>0,05

У больных, находящихся на ПГД, базальный интрагастральный уровень рН составил  $1,34 \pm 0,32$  ед, межпищеварительный -  $1,33 \pm 0,32$  ед, среднесуточный -  $2,71 \pm 0,81$  ед., при этом у Нр-положительных пациентов, базальный и среднесуточный интрагастральный уровни рН были достоверно выше, чем у Нр-отрицательных (табл. 5).

Таблица 5.

Интрагастральный уровень рН у Нр-положительных и Нр-отрицательных пациентов с ТХПН, находящихся на заместительной терапии ПГД

Интрагастральный уровень рН	Нр-положительные (n=30)	Нр-отрицательные (n=12)	p
Базальный	$1,43 \pm 0,32$	$1,17 \pm 0,27$	>0,05
Межпищеварительный	$1,44 \pm 0,30$	$1,13 \pm 0,27$	>0,05
Среднесуточный	$3,04 \pm 0,71$	$2,15 \pm 0,67$	<0,05

При оценке интрапищеводного уровня рН обследованных пациентов установлено, что продолжительность периода времени с  $\text{pH} < 4$  в течение суток составила  $4,9 \pm 4,3\%$ , а средний суточный интрапищеводный уровень рН -  $6,2 \pm 0,7$  ед. При этом суммарное количество кислотных рефлюксов равнялось  $40 \pm 28$ , количество патологических рефлюксов -  $2 \pm 1$ , максимальная продолжительность рефлюксного эпизода -  $14 \pm 5$  мин., время клиренса (очищения) пищевода составило  $160 \pm 80$  с. Кроме того, у 9 (21%) пациентов за время суточного мониторинга уровня рН в желудке и пищеводе регистрировались дуоденогастроэзофагеальные (щелочные) рефлюксы. При этом показатели экспозиции соляной кислоты в пищеводе (число патологических и физиологических рефлюксов, их продолжительность и общее время с  $\text{pH} < 4$  в пищеводе за сутки) и время очищения пищевода от кислого рефлюктата существенно не различались у Нр-положительных и Нр-отрицательных пациентов.

### 3.2. Интрагастральный и интрапищеводный уровень рН у больных ТХПН, перенесших АТПП

У 11 больных ТХПН, перенесших успешную аллотрансплантацию трупной почки, базальная кислотопродуцирующая функция СО желудка оказалась повышенной (из них у 10 отмечалась умеренная гиперацидность, а у 1 – выраженная гиперацидность), у 3 пациентов наблюдалась нормальная.

Аналогичное соотношение по интрагастральной кислотности определялось и у Нр-положительных и Нр-отрицательных больных с ТХПН, перенесших АТПП, среди которых регистрировалось преобладание гиперацидности желудочного содержимого натошак.

У больных с ТХПН, перенесших АТПП, базальный интрагастральный уровень рН составил  $1,44 \pm 0,37$  ед, межпищеварительный -  $1,47 \pm 0,32$  ед, среднесуточный -  $3,14 \pm 0,61$  ед. Контаминация СО желудка Нр не оказывала значимого влияния на интрагастральный уровень рН у больных ТХПН, перенесших АТПП (табл. 6).

Таблица 6.

Интрагастральный уровень рН у Нр-положительных и Нр-отрицательных пациентов с ТХПН, перенесших АТПП

Интрагастральный уровень рН	Нр-положительные	Нр-отрицательные	р
Базальный	$1,32 \pm 0,33$	$1,70 \pm 0,36$	$>0,05$
Межпищеварительный	$1,37 \pm 0,31$	$1,67 \pm 0,30$	$>0,05$
Среднесуточный	$3,16 \pm 0,80$	$3,1 \pm 0,2$	$>0,05$

Показатели интрапищеводного уровня рН у обследованных больных в зависимости от Нр-статуса представлены в таблице 7.

Таблица 7.

Интрапищеводный уровень рН у Нр-положительных и Нр-отрицательных пациентов с ТХПН, перенесших АТПП

Показатель	Нр-положительные	Нр-отрицательные	р
Среднесуточный рН	$5,9 \pm 0,52$	$6,23 \pm 0,25$	$>0,05$
Суммарное количество рефлюксов за сутки	$40 \pm 15$	$42 \pm 24$	$>0,05$
Количество патологических рефлюксов	$2,2 \pm 1,3$	$1,0 \pm 0,6$	$>0,05$

Процент времени с pH<4 в пищеводе за сутки	4,31±2,90	5,84±4,41	>0,05
Время клиренса пищевода (с.)	146,4±48,7	183±126,4	>0,05

Показатели экспозиции соляной кислоты в пищеводе и время очищения пищевода от кислого рефлюктата существенно не различались у Нр-положительных и Нр-отрицательных пациентов.

Дуоденогастроэзофагеальные (щелочные) рефлюксы выявлены у 1 Нр-положительного и 2 Нр-отрицательных пациентов с ТХПН, перенесших АТТП.

#### **4.1. Влияние блокатора H<sub>2</sub>-рецепторов гистамина ранитидина и ингибитора протонной помпы омепразола на интрагастральный и интрапищеводный уровень pH у больных ТХПН**

Широкое использование в терапии больных ХПН антисекреторных препаратов с различными механизмами действия (Strid H. et al., 2003; Kim B.G., 2007), а также результаты собственных исследований, показавших значимость высокой интрагастральной кислотности, как одного из доминантных факторов агрессии в патогенезе повреждений верхних отделов пищеварительного тракта у больных ТХПН сделали актуальной изучение проблемы особенностей влияния блокаторов H<sub>2</sub>-рецепторов гистамина и ИПП на интрагастральный и интрапищеводный уровни pH.

Фармакологические пробы с кислотодепрессивными препаратами были проведены у 51 пациента с клинико-лабораторными признаками ТХПН, из них - 35 (69%) мужчин и 16 (31%) женщин, средний возраст которых составил 41 год. Для реализации поставленных задач все наблюдаемые больные были рандомизированы в четыре группы: принимавших однократно, соответственно, ранитидин в дозе 150 мг, ранитидин в дозе 300 мг, омепразол в дозе 20 мг, а также группа сравнения, у которой во время суточного мониторинга интрагастрального и интрапищеводного уровня pH фармакологическую пробу не проводили. Поскольку репарация структурных



повреждений СО пищевода при РЭ и продолжительность пребывания в состоянии эндоскопической ремиссии напрямую зависят от времени с  $\text{pH} > 4$  в пищеводе (Bell N.J.V. et al., 1992), при оценке эффективности кислотодепрессивного эффекта препаратов помимо расчета основных параметров, характеризующих их действие на интрагастральный уровень рН (среднесуточный интрагастральный рН, процент времени с  $\text{pH} \geq 4$  в желудке за сутки), производили подсчет показателей, характеризующих влияние препарата на экспозицию кислоты в пищеводе (общее количество ГЭР за сутки, процент времени с  $\text{pH} < 4$  в пищеводе). В полученных рН-граммах пациентов с ТХПН, получавших ранитидин 150 мг, ранитидин 300 мг, омепразол 20 мг и в группе сравнения базальный уровень рН не имел значимых различий и составил  $1,33 \pm 0,27$ ;  $1,08 \pm 0,05$ ;  $1,42 \pm 0,24$ ;  $1,34 \pm 0,32$ , соответственно ( $p > 0,05$ ). Повышение интрагастральной кислотности выявлено у 83% получавших ранитидин 150 мг, у 100% - ранитидин 300 мг, у 60% - омепразол 20 мг, и в группе сравнения – у 72%.

#### **4.2. Влияние однократного приема 150 мг ранитидина на интрагастральный и интрапищеводный уровни рН у больных ТХПН**

При однократном приеме 150 мг ранитидина в 12.00 продолжительность латентного периода составила  $490 \pm 180$  мин., а время действия -  $260 \pm 135$  мин. Однако показатели, характеризующие кислотопродуцирующую функцию желудка (среднесуточный интрагастральный уровень рН, % суточного времени с  $\text{pH} \geq 4$  в желудке) и интрапищеводный уровень рН (количество ГЭР за сутки, % суточного времени с  $\text{pH} < 4$  в пищеводе) существенно не различались у больных, получавших однократно ранитидин в дозе 150 мг, и у пациентов группы сравнения (табл. 9). Полученные данные свидетельствуют о недостаточной эффективности однократного дневного приема 150 мг ранитидина в депрессии интрагастральной кислотности, предотвращении ГЭР и снижении времени экспозиции соляной кислоты в пищеводе у больных ТХПН.

Таблица 8.

Влияние однократного дневного приема 150 мг ранитидина на интрагастральный и интрапищеводный уровень рН у больных ТХПН

Параметры	Группа сравнения	Группа больных, получавших в 12.00 ранитидин 150 мг	p
Базальный интрагастральный уровень рН	1,34±0,32	1,33±0,27	>0,05
Среднесуточный интрагастральный уровень рН	2,71±0,81	2,32±0,35	>0,05
% суточного времени с рН≥4 в желудке	17±11	15±5	>0,05
% суточного времени с рН<4 в пищеводе	4,9±4,3	2,5±1,8	>0,05
Количество ГЭР за сутки	40±28	24±18	>0,05

#### 4.3. Влияние однократного приема 300 мг ранитидина на интрагастральный и интрапищеводный уровень рН у больных ТХПН

При однократном приеме 300 мг ранитидина в 12.00 продолжительность латентного периода составила 580±295 мин., а время действия - 312±136 мин. Однако сопоставление показателей, характеризующих действие препарата на интрагастральный уровень рН (среднесуточный интрагастральный уровень рН, % суточного времени с рН≥4 в желудке) и интрапищеводный уровень рН (количество ГЭР за сутки, % суточного времени с рН<4 в пищеводе) существенно не различались у больных, получавших однократно ранитидин в дозе 300 мг и у пациентов группы сравнения (табл. 9). Полученные данные свидетельствуют о недостаточной эффективности однократного дневного приема 300 мг ранитидина в снижении интрагастральной кислотности, предотвращении ГЭР и снижении времени экспозиции соляной кислоты в пищеводе у больных ТХПН.

Таблица 9.

Влияние однократного дневного приема 300 мг ранитидина на интрагастральный и интрапищеводный уровень рН у больных ТХПН

Параметры	Группа сравнения	Группа больных, получавших в 12.00 ранитидин 300 мг	p
Базальный интрагастральный уровень рН	1,34±0,32	1,08±0,05	>0,05
Среднесуточный интрагастральный уровень рН	2,71±0,81	2,90±0,85	>0,05
% суточного времени с рН≥4 в желудке	17±11	25±16	>0,05
% суточного времени с рН<4 в пищеводе	4,8±4,3	4,3±4,2	>0,05
Количество ГЭР за сутки	40±28	48±26	>0,05

#### 4.4. Влияние однократного приема 20 мг омепразола на интрагастральный и интрапищеводный уровень рН у больных ТХПН

При однократном приеме 20 мг омепразола в 12.00 продолжительность латентного периода составила 335±220 мин., а время действия - 730±215 мин. Анализ интрагастрального уровня рН показал, что среднесуточный интрагастральный уровень рН и % суточного времени с рН ≥ 4 в желудке были достоверно выше у больных ТХПН, принимавших 20 мг омепразола, чем у пациентов группы сравнения. Вместе с тем, показатели интрапищеводного уровня рН (количество ГЭР за сутки, % суточного времени с рН<4 в пищеводе) существенно не различались у больных, получавших однократно омепразол в дозе 20 мг, и у пациентов группы сравнения (табл. 10). Полученные данные свидетельствуют о недостаточной эффективности однократного приема 20 мг омепразола для предотвращения ГЭР и снижении времени экспозиции соляной кислоты в пищеводе у больных ТХПН.

Таблица 10.

Влияние однократного дневного приема 20мг омепразола на интрагастральный и интрапищеводный уровень рН у больных ТХПН

Параметры	Группа сравнения	Группы больных, получавших в 12.00 омепразол 20 мг	p
Базальный интрагастральный уровень рН	1,34±0,32	1,42±0,24	>0,05
Среднесуточный интрагастральный уровень рН	2,71±0,81	4,06±0,65	<0,05
% суточного времени с рН≥4 в желудке	17±11	60±16	<0,05
% суточного времени с рН<4 в пищеводе	4,9±4,3	4,2±3,7	>0,05
Количество ГЭР за сутки	40±28	41±22	>0,05

Анализ показателей, характеризующих антикислотное действие исследуемых препаратов, не выявил существенных различий латентного периода при однократном приеме в дневные часы 150 мг ранитидина, 300 мг ранитидина, 20 мг омепразола, который составлял 490±180 мин., 580±295 мин., 335±220 мин., соответственно (p>0,05). Вместе с тем, длительность антикислотного действия 20 мг омепразола была достоверно выше (730±215 мин.), чем при приеме 150 мг и 300 мг ранитидина (260±135 мин. и 315±135 мин.).

В исследовании выявлены существенные различия в воздействии однократного приема ИПП и блокаторов H<sub>2</sub>-рецепторов гистамина на интрагастральный уровень рН у больных ТХПН. Так, дневной прием ИПП – омепразола был достоверно результативнее для повышения среднесуточного интрагастрального уровня рН и процента времени с рН≥4 в желудке, в отличие от дневного приема блокатора H<sub>2</sub>-гистаминовых рецепторов – ранитидина в дозе 150 мг и 300 мг (табл. 12). При этом среднесуточный интрагастральный уровень рН и процент времени с рН≥4 в желудке не имели существенных различий у больных, получавших ранитидин в дозе 150 мг и 300 мг, и пациентов группы сравнения.

Вместе с тем, однократный прием ИПП и блокаторов H<sub>2</sub>-рецепторов гистамина не оказывал существенного влияния на интрапищеводный уровень рН у больных ТХПН. Так, процент суточного времени с рН<4 в пищеводе и количество гастроэзофагеальных рефлюксов за сутки достоверно не различались у больных, получавших ранитидин и омепразол и пациентов группы сравнения (табл. 11).

Таблица 11.

Влияние однократного дневного приема кислотодепрессивных препаратов на интрагастральный и интрапищеводный уровень рН у больных ТХПН

Параметры	Группа сравнения	Группы больных, получавших в 12.00		
		Ранитидин 150 мг	Ранитидин 300 мг	Омепразол 20 мг
Номер графы	1	2	3	4
Базальный интрагастральный рН	1,34±0,32	1,33±0,27	1,08±0,05	1,42±0,24
Среднесуточный интрагастральный уровень рН	2,71±0,81 <sup>4</sup>	2,32±0,35 <sup>4</sup>	2,90±0,85 <sup>4</sup>	4,06±0,65 <sup>1,2,3</sup>
% суточного времени с рН≥4 в желудке	17±11 <sup>4</sup>	15±5 <sup>4</sup>	25±15 <sup>4</sup>	60±152 <sup>1,2,3</sup>
% суточного времени с рН<4 в пищеводе	4,9±4,3	2,5±1,8	4,3±4,2	4,2±3,7
Количество ГЭР за сутки	40±28	24±18	48±26	41±22

## ВЫВОДЫ

1. У большинства больных терминальной хронической почечной недостаточностью, находящихся на программном гемодиализе и после аллотрансплантации трупной почки, при эндоскопическом исследовании выявляются патологические изменения слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки. При этом, имеет место высокая частота выявления Нр инфекции с преобладанием средней и слабой степеней микробной контаминации слизистой оболочки желудка.

2. У пациентов после аллотрансплантации трупной почки, получающих иммуносупрессивную терапию, значительно чаще, чем у больных, находящихся на

заместительной почечной терапии программным гемодиализом, определяются структурные изменения слизистой оболочки пищевода, преимущественно невысоких градаций, и не зависящие от Нр-статуса. Грыжа пищеводного отверстия диафрагмы является фактором риска развития ГЭРБ.

3. У большинства больных терминальной хронической почечной недостаточностью выявляется диспепсический синдром и у трети - абдоминальный болевой синдром, характер и частота которых не зависят от Нр-статуса.

4. У больных терминальной хронической почечной недостаточностью, находящихся на программном гемодиализе, и после аллотрансплантации трупной почки при суточном мониторинге интрагастрального уровня рН в большинстве наблюдений регистрируется повышенная интрагастральная кислотность. Интрагастральный уровень рН не зависит от наличия контаминации СО желудка Нр, от вида проводимой заместительной почечной терапии и не изменяется во время проведения процедур гемодиализа.

5. У пациентов в терминальной стадии хронической почечной недостаточности, находящихся на программном гемодиализе и после аллотрансплантации трупной почки, однократный прием 150 мг и 300 мг ранитидина не оказывает существенного влияния на показатели интрагастральной кислотности и уровень интрапищеводного рН. Однократный прием 20 мг омепразола наиболее эффективен в снижении суточного интрагастрального уровня рН. Проведение процедур гемодиализа не оказывает влияния на параметры кислотодепрессивного эффекта омепразола.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.**

1. Всем больным ТХПН на программном гемодиализе и после трансплантации почки необходимо проводить эзофагогастродуоденоскопию, так как отсутствует корреляция между выраженностью структурных изменений слизистой оболочки и частотой выявления, а также тяжестью симптомов поражения верхних отделов пищеварительного тракта.

2. У всех больных ТХПН независимо от вида проводимой заместительной почечной терапии необходимо проводить определение контаминации слизистой оболочки желудка Нр, включая быстрый уреазный тест и гистологическое исследование биоптатов слизистой оболочки желудка.

3. Ингибиторы протонной помпы являются препаратами выбора в лечении кислотозависимых заболеваний верхних отделов пищеварительного тракта у больных ТХПН.
4. При назначении ИПП и блокаторов  $H_2$ -рецепторов гистамина больным ТХПН необходимо учитывать наличие у них длительного латентного периода антисекреторного действия.
5. Использование 24-часового мониторинга интрагастрального уровня рН у больных ТХПН позволяет провести объективную оценку эффективности проводимой антисекреторной терапии, подобрать дозу и режим назначения антисекреторного препарата.

## Список публикаций по теме диссертации

1. Яковенко Э.П., Григорьев П.Я., Шерегова Е.Н. и др. Рвота и тошнота: патогенез, этиология, диагностика, лечение // Фарматека. – 2005. - № 1. – С. 58-61.
2. Яковенко Э.П., Анашкин В.А., Иванов А.Н., Шерегова Е.Н. и др. Состояние гастроэзофагеальной слизистой оболочки и *Helicobacter pylori* инфекция у больных хронической почечной недостаточностью после трансплантации почки // Тезисы 6-го съезда научного общества гастроэнтерологов России. – М., Анахарсис, 2006. – С. 262.
3. Яковенко Э.П., Григорьев П.Я., Яковенко А.В., Агафонова Н.А., Прянишникова А.С., Шерегова Е.Н. и др. Влияние пробиотика бифиформа на эффективность лечения инфекции *Helicobacter pylori* // Тер. архив. - 2006. - № 1. - С 21-25.
4. Шерегова Е.Н., Яковенко Э.П., Иванов А.Н. и др. Влияние блокаторов H<sub>2</sub>-рецепторов гистамина и ингибиторов протонной помпы на интрагастральную кислотность у больных с терминальной стадией хронической почечной недостаточности // Материалы XIV Российского национального конгресса «Человек и лекарство». – 2007. – С. 467.
5. Яковенко Э.П., Шерегова Е.Н., Иванов А.Н. и др. Влияние *Helicobacter pylori* на состояние верхних отделов пищеварительного тракта у больных с терминальной стадией хронической почечной недостаточности // Материалы XIV Российского национального конгресса «Человек и лекарство». – 2007. – С. 602.
6. Яковенко Э.П., Шерегова Е.Н., Иванов А.Н. и др. *Helicobacter pylori* инфекция и состояние верхних отделов пищеварительного тракта у больных с терминальной стадией хронической почечной недостаточности // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – 2007. – № 1-2. – С. 126.
7. Яковенко Э.П., Шерегова Е.Н., Иванов А.Н. и др. Влияние H<sub>2</sub>-блокаторов и ингибиторов протонной помпы на интрагастральный уровень pH у больных с терминальной стадией хронической почечной недостаточности // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – 2007. – № 1-2. – С. 126.
8. Яковенко Э.П., Шерегова Е.Н., Иванов А.Н. и др. Влияние *Helicobacter pylori* на интрагастральный и интрапищеводный уровень pH у больных с терминальной стадией хронической почечной недостаточности // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – 2007. – № 1-2. – С. 126-127.
9. Яковенко Э.П., Шерегова Е.Н., Иванов А.Н. и др. Роль интрагастральной кислотности в генезе повреждений слизистой оболочки верхних отделов ЖКТ у больных с терминальной стадией хронической почечной недостаточности // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – 2007. – № 1-2. – С. 127.

Библиотека литературы по функциональной гастроэнтерологии:

[www.gastroscan.ru/literature/](http://www.gastroscan.ru/literature/)