УДК 616.342-002.44-092

В.С. Волков, И.Ю. Колесникова

НОВОЕ В ЭТИОПАТОГЕНЕЗЕ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ

Кафедра госпитальной терапии ГБОУ ВПО «Тверская ГМА» Минздравсоцразвития России

Цель: изучить роль дуоденогастрального рефлюкса (ДГР) в возникновении язвенной болезни двенадцатиперстной кишки (ЯБДК) и развитии ее рецидивов.

Материал и методы: проанализировано 4489 протоколов эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) с выяснением признаков ДГР. Суточная pH-метрия проведена у 100 здоровых лиц, у 92 больных с легким течением ЯБДК и 96 – с тяжелым. Обращалось внимание на признаки ДГР на pH-грамме.

Результаты: частота возникновения ДГР в течение года подвержена определенному ритму: он реже выявляется весной и осенью. При этом у мужчин ДГР регистрируется реже, чем у женщин, а у больных ЯБДК – наиболее редко. По данным суточной pH-метрии, у здоровых лиц ДГР выявляется во всех случаях, при ЯБДК его продолжительность и высота уменьшаются с нарастанием тяжести заболевания.

Выводы: ДГР является облигатной частью функционирования гастродуоденальной зоны, а его ослабление может способствовать возникновению ЯБДК и ее рецидивов.

Ключевые слова: *дуоденогастральный рефлюкс, язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки.*

A NEW LOOK ON ETHIOPATHOGENESIS OF DUODENAL ULCER

V.S. Volkov, I.Yu. Kolesnikova

Tver State Medical Academy

The aim: to study the role of duodenodastric reflux (DGR) in the origin of duodenal peptic uncer (DPU) and of its relapses development.

Material and methods: 4489 protocols of espohago gastroduodenoscopy (EGDS) have been analyzed and DGR signs have been ascertained Daily pH-metry was carried out in 100 healthy persons, in 92 patients with slight course of DPU and 96 – with severe one. The attention was fixed on DGR signs seen in pH-gram.

Results: DGR origin frequeney is during a year subjected to certain rhythm: it is less often detected in spring and autumn. Hereat DGR in males is registered more infrequently than in females and in DPU patients it is noted most infrequently. By the findings of daily pH-metry DGR in healthy persons is revealed in all cases, in DPU its duration and height are declined with disease severity enhancement.

Conclusions DGR is an obligatory part of gastroduodenal zone functioning and its relief may contribute to DPU origin and its recurrences.

Key words: *duodenogastric reflyx, duodenal peptic ulcer.*

В настоящее время патогенез язвенной болезни двенадцатиперстной кишки (ЯБДК) представляется не вполне изученным. На протяжении более чем 200-летней истории изучения сменилось несколько теорий этиопатогенеза этого заболевания. Однако актуальным и бесспорным осталось лишь одно положение, а именно – кислото-пептический фактор играет ведущую роль в этиопатогенезе ЯБДК, «нет кислоты – нет язвы» [10]. В последние годы в гастроэнтерологии ведущие позиции занимает инфекционная концепция этиопатогенеза ЯБДК. Согласно ей, условно патогенный микроорганизм *Helicobacter pylori* (HP) является основной причиной возникновения ЯБДК и развития ее рецидивов. Следует особо отметить, что разработанная на основе этой теории схема лечения ЯБДК, направленная на эрадикацию HP-инфекции, оказалась весьма эффективной как в плане предупреждения рецидивов, так и профилактики серьезных осложнений заболевания [1].

Однако с позиций указанной теории непонятна отчетливая сезонность обострения ЯБДК и общеизвестная тенденция к ее спонтанной ремиссии. Неясно также, почему эта патология чаще встречается у мужчин, чем у женщин, а среди больных преобладают так называемые «ваготоники» [3, 5]. Кроме того, не у всех пациентов с ЯБДК проведение эрадикационной терапии обеспечивает стойкую ремиссию заболевания [6]. Приведенные данные со всей очевидностью свидетельствуют, что этиопатогенез ЯБДК остается до настоящего времени недостаточно раскрытым, и в этом отношении необходимы дальнейшие усилия.

Наше внимание привлек дуоденогастральный рефлюкс (ДГР), который является важным компонентом деятельности гастродуоденальной зоны и который в конечном итоге направлен на нейтрализацию действия кислотно-пептического фактора на слизистую оболочку двенадцатиперстной кишки. Следует отметить, что ДГР к настоящему времени изучен недостаточно, поскольку имеются технические сложности в его регистрации и определении таких характеристик, как продолжительность, высота, объем и состав рефлюксата, выраженность естественного клиренса и т. д. [8].

Целью настоящего исследования стало изучение роли ДГР в возникновении ЯБДК и развитии ее рецидивов.

Материал и методы

На первом этапе исследования проанализировано 4489 протоколов эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС), выполненных за 3 года одним и тем же врачом-эндоскопистом. Среди обследованных было 2292 мужчины и 2197 женщин. Это были больные, направленные на ЭГДС в связи с жалобами на боли в животе и диспепсию; пациенты, проходящие плановое обследование перед различными инвазивными диагностическими и лечебными манипуляциями, а также призывники.

При изучении протоколов ЭГДС обращалось внимание на наличие рефлюкса в момент осмотра, а также пенистой желчи в синусе желудка, темно-зеленой окраски слизистого озерца, яркой, «пламенной» гиперемии слизистой оболочки антрального отдела. Все это расценивалось как признаки ДГР.

Для уточнения соотношения интрагастральной кислотности и характеристик ДГР выполнялась суточная pH-метрия. С помощью этой методики обследовано 100 условно здоровых добровольцев (50 мужчин и 50 женщин; средний возраст 35 ± 4,8 года), у которых не было жалоб гастроэнтерологического характера и не было выявлено при ЭГДС существенной патологии слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки. В исследование также было включено 188 больных ЯБДК, из которых у 92 (51 мужчина, 41 женщина; средний возраст 39 ± 3,1 лет) заболевание протекало в легкой форме (рецидивы реже 1 раза в год), а у 96 (64 мужчины, 32 женщины, средний возраст 34 ± 2,2 года) наблюдалось тяжелое течение ЯБДК с частыми рецидивами (более 1 раза в год) и/или деструктивными осложнениями в анамнезе (кровотечение, перфорация). Все больные были HP-позитивными.

В работе были использованы программно-аппаратные комплексы «Гастроскан-24», «Гастроскан-ЭКГ» (НПО «Исток-Система», Фрязино). Изучались pH тела желудка и антрального отдела. За ДГР принимали «зазубренное» ощелачивание или быстрое повышение pH в антральном отделе более 4,0, не связанное с приемом пищи и поступлением слюны [9].

Дизайн и методики исследования были одобрены локальным этическим комитетом. Статистическую обработку данных проводили с помощью Statistica 5.0 for Windows. Применяли непарный t-критерий Стьюдента для независимых выборок, коэффициент линейной корреляции Пирсона, непараметрический критерий χ^2 с поправкой Йетса на непрерывность. Достоверность различий между группами определялась при уровне безошибочного прогноза более 95% ($p < 0,05$).

Результаты и обсуждение

На рис. 1 представлена частота выявления ДГР у всех обследуемых, направленных на ЭГДС. Отчетливо видно, что частота визуализации ДГР заметно ниже весной и осенью, что в принципе соответствует закономерностям обострения ЯБДК в течение года. На рис. 2 приведены данные о частоте выявления ДГР у обследованных мужчин и женщин. Обращает на себя внимание, что как у мужчин, так и у женщин сохраняется общая тенденция к снижению частоты выявления ДГР весной и осенью. При этом частота обнаружения ДГР у мужчин в течение года в целом, за исключением июня и июля, ниже, чем у женщин. Можно полагать, что это может предрасполагать к большей заболеваемости ЯБДК мужчин в сравнении с женщинами.

По результатам ЭГДС было выявлено 1013 (22,6%) больных с обострением язвенной болезни. При этом в подавляющем большинстве случаев (705; 15%) это было обострение ЯБДК. На рис. 3 представлена

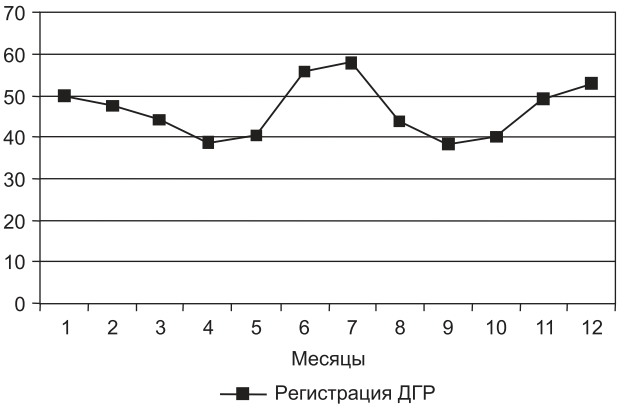

Рис. 1. Частота регистрации ДГР при ЭГДС у обследованных в течение года

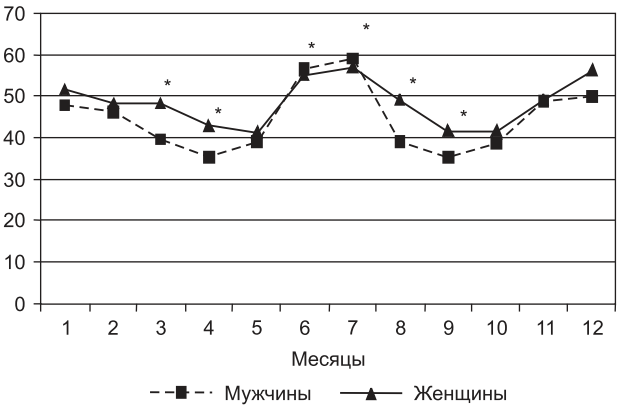

Рис. 2. Частота регистрации ДГР при ЭГДС у мужчин и женщин в течение года. * – различие между группами по данному показателю статистически значимо ($p < 0,05$)

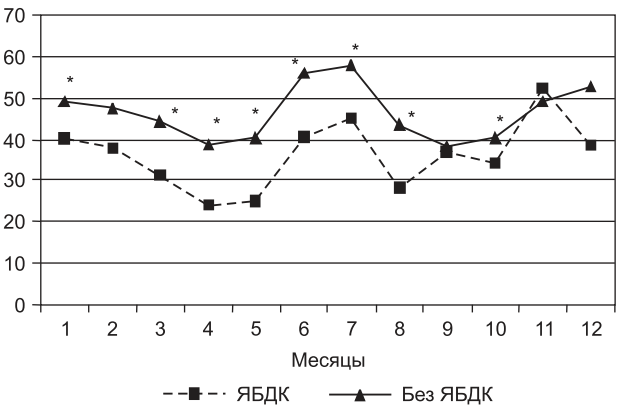

Рис. 3. Частота регистрации ДГР при ЭГДС у больных ЯБДК и без таковой в течение года. * – различие между группами по данному показателю статистически значимо ($p < 0,05$)

частота выявления ДГР у пациентов без язвенной болезни и у больных с ЯБДК. Отчетливо видно, что частота выявления ДГР у больных ЯБДК была ниже, чем у пациентов без таковой. Особенно выраженными были различия весной и осенью.

Представленные данные позволяют утверждать, что частота возникновения ДГР в течение года у человека достаточно четко детерминирована, с закономерным урежением весной и осенью. У мужчин рефлюкс выявляется реже, чем у женщин, а наиболее редко визуализируется у больных ЯБДК. Ранее нами было показано, что частота возникновения ДГР изменяется под влиянием внешних факторов, в частности отчетливо снижается в магнитоактивные дни [4]. Иными словами, ДГР изменяется под влиянием внешних факторов.

Полученные при ЭГДС данные были сопоставлены с результатами суточной интрагастральной pH-метрии. В табл. приведены результаты изучения pH и ДГР у «здоровых» лиц и больных ЯБДК. Прежде всего необходимо отметить, что ДГР был выявлен у всех обследованных условно здоровых людей и занимал около 40% времени суток. Эти данные заставляют расценивать ДГР как облигатный компонент работы гастродуоденальной зоны. В связи с этим следует подчеркнуть, что изучению ДГР до настоящего времени уделяется очень мало внимания.

Данные в отношении pH тела желудка и его антрального отдела свидетельствуют, что кислотность в указанных отделах у больных ЯБДК была существенно выше, чем у «здоровых» лиц, и увеличивалась с нарастанием тяжести болезни. При этом для условно здоровых добровольцев было характерно статистически значимое увеличение ночного pH в антруме по отношению к дневному. При легком течении ЯБДК констатировалось состояние субкомпенсации антрального ощелачивания, однако с нормальным циркадным ритмом и повышением ночного pH. Напротив, при тяжелом и осложненном течении заболевания имелась монотонная, без суточных колебаний, декомпенсация антрального ощелачивания. Это демонстрирует, с одной стороны, правомерность утверждения «нет кислоты – нет язвы», а с другой – позволяет говорить о неполноценности ощелачивающего действия ДГР при ЯБДК и дизрегуляции моторики гастродуоденальной зоны при данном заболевании.

Результаты изучения ДГР оказались весьма примечательными. Установлено, что общая продолжительность ДГР в течение суток, общее число рефлюксов и число ДГР, достигающих тела желудка, у больных ЯБДК, были существенно ниже (практически в 2 раза), чем у здоровых лиц. Это свидетельствует о том, что при ЯБДК не только повышается кислотность в желудке и антральном отделе, но и снижается функция ДГР с его ощелачивающим действием.

Тяжелое и осложненное течение ЯБДК сопровождалось значимым снижением pH в теле желудка и антральном отделе по сравнению не только со здоровыми лицами, но и с пациентами с легким течением ЯБДК. При этом отмечено выраженное уменьшение общей продолжительности ДГР и общего числа рефлюксов (почти в 4 раза), а ДГР, достигающих тела желудка, не выявлено вовсе. Следовательно, тяжесть течения ЯБДК ассоциирована не только с тяжелой гиперацидностью, но и со снижением частоты, вы-

Таблица

Показатели pH и дуоденогастральный рефлюкс у здоровых лиц и больных ЯБДК (M ± m, P ± p)

Показатель		Здоровые, n = 100	Течение ЯБДК	
			легкое, n = 92	тяжелое, n = 96
Средний pH тела желудка, ед.	средний	3,2 ± 0,12	$2,4 \pm 0,13^{*}_{1,2}$	1,8 ± 0,10
	день	3,1 ± 0,13	$2,4 \pm 0,13^{*}_{1}$	$2,1 \pm 0,15^{*}_{1}$
	ночь	3,3 ± 0,16	$2,1 \pm 0,12^{*}_{1}$	$1,6 \pm 0,16^{*}_{1}$
Средний pH антрального отдела, ед.	средний	4,0 ± 0,15	$2,8 \pm 0,14^{*}_{1,2}$	2,2 ± 0,12
	день	3,6 ± 0,13	$2,3 \pm 0,15^{*}_{1}$	2,1 ± 0,16
	ночь	4,4 ± 0,17#	$2,9 \pm 0,13\#^{*}_{1,2}$	2,2 ± 0,11
Продолжительность ДГР, %.	средняя	40 ± 2,8	$30 \pm 1,5^{*}_{1,2}$	10 ± 1,1
	день	35 ± 2,9	$26 \pm 1,4^{*}_{1}$	10 ± 1,2
	ночь	47 ± 2,0#	$36 \pm 1,7\#^{*}_{1,2}$	12 ± 1,2
Общее число ДГР за сутки, абс.	среднее	64 ± 3,7	$41 \pm 1,8^{*}_{1,2}$	18 ± 1,5
	день	31 ± 2,3	$15 \pm 1,7^{*}_{1,2}$	8 ± 1,6
	ночь	34 ± 2,2	$26 \pm 1,7\#^{*}_{1,2}$	10 ± 1,5
Число ДГР продолжительнее 5 мин, абс.	среднее	29 ± 1,9	$21 \pm 1,5^{*}_{1,2}$	5 ± 1,1
	день	12 ± 2,2	$8 \pm 1,3^{*}_{1,2}$	8 ± 1,0
	ночь	18 ± 1,4	$13 \pm 1,1\#^{*}_{1,2}$	4 ± 1,3
Число ДГР достигающих тела желудка, абс.	среднее	11 ± 1,1	$4 \pm 1,0^{*}_{1}$	0
	день	5 ± 1,2	1 ± 0,9	0
	ночь	6 ± 1,5	3 ± 1,1	0

Примечание. * – различие между группами (обозначенными подстрочным индексом) по данному показателю статистически значимо ($p < 0,05$; $p_{\chi 2} < 0,05$); # – различие между дневным и ночным значением показателя в пределах своей группы статистически значимо ($p < 0,05$).

соты и продолжительности ДГР. Сочетание высокой кислотности с угнетением естественных механизмов ощелачивания, по-видимому, является решающим фактором для формирования тяжелого и осложненного течения ЯБДК.

Необходимо иметь в виду, что нейтрализация кислого желудочного содержимого является важной, но отнюдь не единственной функцией ДГР. Присутствие в рефлюксате желчи оказывает достаточно сильное угнетающее действие на НР-инфекцию [7]. Желчь сдерживает рост и размножение этого условно патогенного микроорганизма. В свою очередь, доказано выделение НР биологически активных веществ, способных подавлять ДГР [2].

Таким образом, между НР-инфекцией и ДГР складываются своеобразные антагонистические отношения, что в определенной мере может служить объяснением многих особенностей возникновения и течения ЯБДК. Врожденное (наследственное), сезонное, ситуационное (магнитная буря, стресс, погрешности в питании) угнетение ДГР способствует активизации НР-инфекции. Жизнедеятельность последней способствует, с одной стороны, закислению антрального отдела желудка, а с другой – угнетению ДГР, естественного ощелачивающего и антихеликобактерного механизма. При исходно нормальной кислотности, особенно у женщин, активность ДГР через достаточно короткий промежуток времени восстанавливается, что ведет к спонтанной ремиссии НР-ассоциированного антрального гастрита. Напротив, у мужчин с врожденной (наследственной) гиперацидностью при ЯБДК выраженное и продолжительное угнетение рефлюкса с активизацией НР-инфекции и дальнейшим угнетением ДГР приводит к формированию «порочного круга» и возникновению ЯБДК. Особенно выраженное угнетение ДГР (наследственно обусловленное?) способствует формированию тяжелого и осложненного течения заболевания

Проводимая в настоящее время эрадикация НР-инфекции устраняет важное звено в патогенезе ЯБДК, разрывая «порочный круг». Однако она не влияет на другую существенную составляющую этиопатогенеза заболевания, поскольку не повышает активность ДГР. Поэтому в тех случаях, когда имеется выраженная неполноценность ДГР (редкий, низкий, непродолжительный), элиминация НР-инфекции не приводит к устойчивой ремиссии ЯБДК. Именно такая ситуация наблюдается у больных с тяжелым и осложненным течением заболевания, когда после успешной эрадикационной терапии продолжается рецидивирование НР-негативной ЯБДК [6].

С учетом всех представленных данных этиопатогенез ЯБДК представляется следующим образом. Вероятно, ЯБДК является генетически детерминированной патологией, в основе которой лежит врожденно низкая активность ДГР, при этом НР-инфекция играет роль важнейшего триггера. Предложенный патогенез ЯБДК объясняет все особенности течения и клинических проявлений заболевания. Можно полагать, что поиск методов нормализации гастродуоденальной моторики явится новым перспективным и патогенетически обоснованным направлением в лечении ЯБДК.

Литература

1. *Ивашкин В.Т.* Лечение язвенной болезни: новый век – новые достижения – новые вопросы [Текст] / В.Т. Ивашкин, Т.Л. Лапина // Русский медицинский журнал. – 2002. – № 4. – С. 1–4.

2. *Пиманов С.И.* Гастрит, эзофагит и язвенная болезнь [Текст]: монография / С.И. Пиманов. – М.: Медкнига, Н. Новгород: Издательство НГМА. – 2000. – 200 с.

3. *Рапопорт С.И.* Сезонные особенности течения язвенной болезни двенадцатиперстной кишки по данным эндоскопических исследований [Текст] / С.И. Рапопорт, М.И. Расулов // Клиническая медицина. – 1988. – № 6. – С. 84–86.

4. *О роли* дуоденогастрального рефлюкса в патогенезе язвенной болезни двенадцатиперстной кишки [Текст] / В.С. Волков, И.Ю. Колесникова, Г.С. Беляева и соавт. // Клиническая и экспериментальная гастроэнтерология. – 2003. № 1. – С. 12–17.

5. *Циммерман Я.С.* Хронический гастрит и язвенная болезнь [Текст]: монография / Я.С. Циммерман. – Пермь, 2000. – 256 с.

6. *Graham D.Y.* Large US clinical trials report a high proportion of Helicobacter pylori negative duodenal ulcers at study entry as well as a high recurrence rate after cure of the infection: have we all been wrong? [Text] / D.Y. Graham // Gastroenterology. – 1998. – V. 114 (4). – P. 17.

7. *Graham D.J.* Helicobacter pylori in the pathogenesis of duodenal ulcer: interaction between duodenal acid load, bile and Helicobacter pylori [Text] / D.J. Graham, M.S. Osato // Am. J. of Gastroenterology. – 2000. – V. 95 (1). – P. 87–91.

8. *Limitations* of continuous 24-h intragastric pH monitoring in the diagnosis of the duodenogastric reflux [Text] / G.S. Mela [et al.] // Am. J. Gastroent. – 1995. – V. 90 (6). – P. 933–937.

9. *Mattioli S.* Ambulatory 24-hour pH-monitoring of esophagus, fundus and antrum; A new technique for simultaneous study of gastroesophagal and duodenogastric reflux [Text] / S. Mattioli, V. Pilotti, V. Felice // Dig. Dis. Sci. – 1990. – V. 35. – P. 929–938.

10. Schwarz K. Über penetrierende Magen- und Jejunalgeschwüre [Text] / K. Schwarz // Beitrage zur klinischen chirurgie. – 1990. – V. 67. – P. 96–128.

Колесникова Ирина Юрьевна (контактное лицо) – доктор мед. наук, профессор кафедры госпитальной терапии Тверской ГМА. 170642, Тверь, ул. Советская, д. 4. E-mail: famco@tvcom.ru.