

НОЧНОЙ КИСЛОТНЫЙ ПРОРЫВ ПРИ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ

Григорьева Ю.В., Колесникова И.Ю.

ГБОУ ВПО Тверской государственной медицинской университет Минздрава России, Тверь, Россия, e-mail: sno-tgma@yandex.ru

Проведено исследование частоты и клинического значения ночного кислотного прорыва (НКП) у 178 больных с рецидивом язвенной болезни, получающих стандартные дозы ингибиторов протонной помпы. Всем больным выполнялась суточная интрагастральная рН-метрия на 7-й день лечения в первой позиции зонда. У 20 % больных язвенной болезнью при формально эффективной антисекреторной терапии (рН > 3,0 ед на протяжении 75 % суток и более) выявлен НКП. Последний сопровождался патологическим кислым гастроэзофагеальным рефлюксом, снижением продолжительности времени интрагастрального рН более 5,0 ед., поэтому их следует расценивать как вариант недостаточной антисекреторной терапии. Частота выявления НКП не зависела от пола, локализации язвы, наличия *Helicobacter pylori*. Предикторами НКП служили молодой возраст, наличие эзофагита, эрозивного гастрита/гастроуденита. При лечении язвенной болезни НКП ассоциировалась с торпидным болевым и диспепсическим синдромом, увеличением средних сроков рубцевания язвы, замедлением восстановления слизистой оболочки пищевода.

Ключевые слова: ночной кислотный прорыв, язвенная болезнь.

NOCTURNAL ACID BREAKTHROUGH IN PEPTIC ULCER DISEASE

Grigoreva Y.V., Kolesnikova I.Y.

Tver State Medical Academy, Tver, Russia, e-mail: sno-tgma@yandex.ru

A study of the frequency and clinical significance of nocturnal acid breakthrough (NAB) in 178 patients with ulcer disease receiving standard doses of proton pump inhibitors. All patients underwent daily intragastric pH-metry on the 7th day of treatment. In 20 % of patients with peptic ulcer with nominally effective antisecretory therapy (pH > 3.0 more than 75 % of the day) revealed NAB. They were accompanied with pathological acid gastroesophageal reflux, decreased the duration of time intragastric pH more than 5.0. NAB should therefore be regarded as a variant of insufficient antisecretory therapy. The NAB detection rate did not depend on sex, localization of the ulcer, the presence of *Helicobacter pylori*. Predictors of NAB served young age, presence of esophagitis, erosive gastritis/gastroduodenitis. In the treatment of ulcers associated with NAB were found more often in torpid pain and dyspeptic syndrome, increase the average maturity of scarring ulcers, slow recovery of the mucosa of the esophagus.

Keywords: nocturnal acid breakthrough, peptic ulcer.

Основное значение в лечении кислотозависимой патологии верхних отделов пищеварительного тракта имеет адекватная кислотосупрессия [10]. Назначение ингибиторов протонной помпы (ИПП) обеспечивает наиболее стойкий и надежный результат [1]. Основным критерием эффективной кислотосупрессии является достижение интрагастрального рН более 3,0 ед. на протяжении 75 % суток и более [7]. При внедрении ИПП в широкую клиническую практику был описан феномен «ночного кислотного прорыва» (НКП) при лечении больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью [8, 9]. Клинически НКП сопровождался длительным сохранением ночной изжоги, замедлением репарации слизистой пищевода [4].

Меньше внимания уделяется значению НКП при лечении язвенной болезни (ЯБ). Имеются отдельные сообщения об увеличении сроков рубцевания язвенного дефекта [2].

Вместе с тем именно ИПП являются основой терапии ЯБ. Последняя, в свою очередь, нередко сочетается с рефлюкс-эзофагитом, что предполагает важность изучения феномена НКП при лечении больных ЯБ.

Цель исследования: сопоставить морфофункциональные особенности пищевода и желудка, а также эффективность терапии у больных ЯБ, получающих ИПП, при наличии НКП и без такового.

Материал и методы исследования

Обследовано 178 больных ЯБ (мужчин – 137, женщин – 41, средний возраст $36 \pm 2,4$ года).

Критерии включения в исследование:

- добровольное информированное согласие на участие в исследовании;
- эндоскопически подтвержденный рецидив ЯБ на момент включения в исследование;
- язвенный анамнез не менее 1 года;
- достаточный эффект антисекреторной терапии через неделю от начала приема ИПП, по данным суточной интрагастральной рН-метрии [7].

Критерии исключения из исследования:

- наличие психических заболеваний, тяжелой сопутствующей патологии (сахарный диабет, цирроз печени и др.);
- хирургические вмешательства на желудке и/или двенадцатиперстной кишки;
- указания в анамнезе на прием в течение последних 3-х месяцев ulcerогенных препаратов (нестероидных противовоспалительных, включая ацетилсалициловую кислоту, глюкокортикостероидов);
- подозрение на неопластический процесс в желудке.

Всем пациентам, отвечающим критериям включения (кроме последнего) и не имеющим критериев исключения, назначались генерики омепразола в стандартной дозе 40 мг в сутки (всего – 178 больных ЯБ).

На 7-й день лечения больным проводилась суточная интрагастральная рН-метрия с использованием ацидогастромонитора суточного носимого АГМ-24 МП («Гастроскан-24»), выпускаемого ЗАО НПП «Исток-Система» (Московская область, г. Фрязино).

При этом трансназальный зонд устанавливался в 1-й (пищеводной) позиции: верхний электрод под рентгенологическим контролем размещался на 5 см выше нижнего пищеводного сфинктера, а два нижних, с интервалом 12 см, в кардиальном отделе и теле желудка соответственно [3]. Изучались среднесуточные уровни рН в пищеводе и теле желудка, суммарный коэффициент DeMeester, отражающий выраженность кислых гастроэзофагеальных рефлюксов.

Антисекреторная терапия считалась эффективной при сохранении интрагастрального $\text{pH} > 3,0$ ед. в течение 75 % суток и более [7]. Дополнительным критерием было достижение $\text{pH} > 5,0$ ед. на протяжении 10 часов в сутки, обеспечивающее успех эрадикации *Helicobacter pylori* [5]. Также оценивалось выполнение правила Bell [10] – длительность времени с pH менее 4,0 ед. в пищеводе не должна превышать 1 часа в сутки (гарантирует репарацию слизистой пищевода). Кроме того, по данным суточной pH -метрии, определялся феномен «ночного кислотного прорыва» (НКП), под которым понимали снижение pH в теле желудка менее 4,0 ед. в период с 22.00 до 06.00, длящееся, как минимум 1 час [6].

На 14-й день от начала терапии выполнялась ЭГДС для оценки состояния слизистой оболочки пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки. В случае сохранения язвы повторные эндоскопические исследования выполнялись каждые 7 дней до полного рубцевания язвенного дефекта.

Полученные данные подвергались статистической обработке при помощи компьютерных программ Statistica 6.1 for Windows, Excel for Windows XP Professional. При статистической обработке данных использовались методы параметрической и непараметрической статистики. Рассчитывались среднее (M), стандартная ошибка среднего (m), средняя доля (P), стандартная ошибка средней доли (p). Данные проверялись на нормальность распределения. Применялись параметрические критерии (t-критерий Стьюдента) и непараметрический критерий χ^2 . Статистически значимыми считались различия между группами при $p < 0,05$.

Дизайн и методики исследования были одобрены локальным этическим комитетом.

Результаты исследования и их обсуждение

На основании данных суточной интрагастральной pH -метрии на 7-й день приема стандартной дозы генериков омепразола, из исследования были исключены 38 (21 %) больных ЯБ с недостаточным антисекреторным эффектом.

Все пациенты с эффективной антисекреторной терапией были разделены на 2 группы. В 1-ю группу вошли 105 (75 %) больных с удовлетворительной кислотосупрессией и без НКП, а во 2-ю - 35 (25 %) пациентов с эффективной, в целом антисекреторной терапией, но с верифицированным НКП.

В группе без НКП было 83 (79 %) мужчины и 22 (21 %) женщины. В группе с НКП обследовано 25 (71 %) мужчин и 10 (29 %; все $p_{\chi^2} > 0,05$) женщин. Средний возраст больных, включенных в 1-ю группу, составил $40 \pm 1,3$ года, а во 2-ю – $33 \pm 2,4$ года ($p < 0,05$).

При сопоставлении данных эндоскопического исследования верхних отделов пищеварительной системы (табл. 1) было выявлено, что в группе больных, у которых назначение ИПП сопровождалось развитием НКП, до начала антисекреторной терапии

исходные повреждения слизистой оболочки пищевода, а также гастродуоденальной зоны были более частыми и выраженными.

Таблица 1

Изменения слизистой оболочки верхних отделов пищеварительного тракта у больных язвенной болезнью при наличии или отсутствии НКП, абс, (%)

Показатель		Наличие НКП	
		без НКП, n=105	с НКП, n=35
Изменения слизистой оболочки пищевода	катаральный эзофагит	28 (27)	16 (45)*
	эрозивный эзофагит	8 (10)	12 (43)*
	обычного вида	69 (63)	7 (12)*
Изменения слизистой оболочки желудка	поверхностный гастрит	78 (75)	22 (63)
	эрозивный гастрит	12 (11)	13 (37)*
	обычного вида	15 (14)	0
Изменения слизистой оболочки 12-перстной кишки	поверхностный дуоденит	77 (73)	22 (63)*
	эрозивный бульбит	18 (17)	13 (37)*
	обычного вида	10 (10)	0

Примечание: * – различие между группами по данному показателю статистически значимо ($p_{\chi^2} < 0,05$).

В 1-й группе у 63 % пациентов не было визуальных повреждений слизистой оболочки пищевода. В 14 % случаев слизистая оболочка желудка и в 10 % – слизистая оболочка луковицы двенадцатиперстной кишки представлялись неизменными. Напротив, у больных ЯБ, у которых позже регистрировался феномен НКП, уже при включении в исследование только в 12 % случаев слизистая пищевода была визуально не изменена, тогда как эндоскопические признаки гастрита и дуоденита регистрировались практически у всех больных. В последней группе статистически значимо чаще выявлялись эрозивные повреждения слизистой оболочки верхних отделов пищеварительного тракта. Так, эрозивный эзофагит отмечен у 43 % больных с НКП против 10 % в группе без НКП ($p_{\chi^2} < 0,05$). Эрозивные гастрит и бульбит составили по 37 % в группе НКП, соответствующие изменения в группе без НКП выявлены у 11 % и 17 % пациентов (все $p_{\chi^2} < 0,05$).

Одиночный язвенный дефект в 1-й группе регистрировался у большинства, 91 (87 %) больных, две язвы выявлены только у 13 (13 %) пациентов. В группе больных ЯБ с НКП соответствующие показатели составили 24 (68 %) и 11 (31 %; $p_{\chi^2} < 0,05$).

Средние размеры язвенного дефекта были сопоставимы – в группе без НКП $0,65 \pm 0,051$ см, а в группе с НКП – $0,85 \pm 0,064$ см ($p > 0,05$).

Язва двенадцатиперстной кишки выявлена у 79 (75 %) больных 1-й группы, а язва желудка – у 26 (25 %). Во 2-й группе – 28 (80 %) и 7 (20 %) соответственно.

По инфицированности *Helicobacter pylori* группы были сходными, данная бактерия была обнаружена у 83 (79 %) больных 1-й группы и 27 (77 %) – 2-й (все $p_{\chi^2} > 0,05$).

Антисекреторный эффект в целом был достаточным в обеих группах, однако при детальном рассмотрении кислотосупрессия в группе без НКП оказалась существенно эффективнее (табл. 2).

Таблица 2

Показатели суточной интрагастральной рН-метрии
у больных язвенной болезнью при наличии или отсутствии НКП

Показатель	Наличие НКП	
	без НКП, n=105	с НКП, n=105
Средний рН пищевода, ед.	5,6±0,18	4,5±0,25*
Время с рН <4,0 ед., % от времени исследования	3,8±0,24	26,2±0,97*
Коэффициент DeMeester, ед.	13,2±0,76	42,9±1,20*
Средний рН тела желудка, ед.	5,6±0,17	4,9±0,28
Время с рН>3,0 ед. в теле желудка, % от времени исследования	96±1,7	86±1,3*
Время с рН>5,0 ед. в теле желудка, % от времени исследования	55±1,6	36±3,0*

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

Привлекает внимание, что средний рН желудка в обеих группах был сопоставим. Продолжительность времени с рН более 3,0 ед. в обеих группах удовлетворяла правилу Burget (более 75 % от времени суток). Вместе с тем различия между группами в продолжительности времени с рН>3,0 ед., а тем более рН>5,0 ед. были статистически значимы. Это указывало на меньшую эффективность кислотосупрессии в группе больных ЯБ с НКП и позволяло прогнозировать более длительные сроки рубцевания наряду с худшими результатами эрадикационной терапии *Helicobacter pylori*.

Наиболее выраженными были различия между группами в отношении внутрипищеводного рН. В группе больных ЯБ с НКП среднее значение рН оказалось существенно ниже, а продолжительность эпизодов кислых гастроэзофагеальных рефлюксов – значительно больше, чем у пациентов без НКП. Суммарный коэффициент DeMeester наглядно демонстрировал различия.

В свете полученных данных, при лечении 178 больных язвенной болезнью стандартными (40 мг в сутки) дозами ИПП кислотосупрессия была недостаточной у 38 (21 %) пациентов, достаточной – у 105 (59 %). При этом у 35 (20 % от всей эффективной антисекреторной терапии) больных формально антисекреторный эффект был

удовлетворительным, однако, наличие феномена ночного кислотного прорыва не позволяло достичь целевых уровней рН в пищеводе, а также сочеталось с укорочением времени с $pH > 3,0$ и $pH > 5,0$ ед. в теле желудка.

Следовательно, по данным суточной интрагастральной рН-метрии, НКП следует рассматривать как вариант неэффективной кислотосупрессии. Этот феномен чаще выявляется у более молодых пациентов, независимо от пола, локализации язвы в желудке или двенадцатиперстной кишке, размеров язвенного дефекта, наличия инфекции *Helicobacter pylori*.

У больных ЯБ с НКП значимо чаще встречаются сопутствующие эзофагиты, существенно выше доля эрозивных повреждений слизистой оболочки пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки, язвы чаще бывают двойными.

При оценке клинической и эндоскопической динамики на фоне лечения ИПП были выявлены различия между группами.

Менее 5 суток потребовалось для купирования болевого синдрома у 83 (79 %) пациентов 1-й группы, от 5 до 10 суток – 18 (17 %). Более 10 суток болевой синдром сохранялся лишь у 4 (4 %) больных. Во 2-й группе аналогичные показатели купирования боли составили 12 (34 %; $p_{\chi^2} < 0,05$ по отношению к 1-й группе), 18 (51 %; $p_{\chi^2} < 0,05$ по отношению к 1-й группе) и 5 (14 %).

В обеих группах ведущим проявлением диспепсии была изжога, которая беспокоила 76 (72 %) больных 1-й группы и 32 (91 %) пациента 2-й группы. Менее 5 суток было необходимо для купирования изжоги у 70 (67 %) больных 1-й группы, от 5 до 10 дней – у остальных 6 (6 %). Аналогичные значения во 2-й группе составили 12 (34 %) и 20 (57 %; все $p_{\chi^2} < 0,05$) больных.

Сроки рубцевания язвенного дефекта также различались. На 14-й день лечения при контрольной эндоскопии выявлено рубцевание язвы у 89 (85 %) больных 1-й группы и у 18 (51 %; $p_{\chi^2} < 0,05$) – 2-й группы. На 21-й день язвы зарубцевались еще у 11 (10 %) пациентов 1-й и 13 (37 %; $p_{\chi^2} < 0,05$) – 2-й. Наконец, на 28-й день эндоскопическая ремиссия достигнута у 5 (5 %) и 4 (11 %) больных каждой группы.

Ко времени первой контрольной эндоскопии явления рефлюкс-эзофагита исчезли у большинства больных 1-й группы – у 22 из 36 (61 %), тогда как во 2-й группе – только у 10 из 28 (36 %; $p_{\chi^2} < 0,05$). На 21-й день явления неэрозивного эзофагита сохранялись у 6 больных с исходно эрозивным рефлюкс-эзофагитом, на 28 день неэрозивный эзофагит зарегистрирован у 2 пациентов 1-й группы. Во 2-й группе на 21-й и 28-й день рефлюкс-эзофагит визуализировался, соответственно, у 12 (по отношению к 1-й группе $p_{\chi^2} < 0,05$) и 6 больных.

Таким образом, меньшая эффективность антисекреторного эффекта стандартных доз генерика омепразола у больных ЯБ с НКП сопровождается торпидным болевым синдромом, стойкой изжогой, а также замедлением времени рубцевания язвенного дефекта и репарации слизистой оболочки пищевода.

Следовательно, наличие у молодых больных ЯБ эрозивного гастрита и/или дуоденита, эзофагита, особенно эрозивного, увеличивает риск возникновения НКП на фоне лечения стандартными дозами ИПП. Клиническими маркерами НКП следует считать длительное сохранение боли и изжоги на фоне антисекреторной терапии, увеличение сроков лечения язвы и сопутствующего эзофагита. Сочетание у больного ЯБ указанных клинико-эндоскопических признаков делает целесообразным выполнение суточной интрагастральной рН-метрии для верификации НКП.

Можно предположить, что своевременная диагностика и коррекция ночного кислотного прорыва при язвенной болезни позволит улучшить результаты лечения данного заболевания.

Выводы

1. Ночные кислотные прорывы выявлены у 20 % больных язвенной болезнью с формально эффективной антисекреторной терапией ингибиторами протонной помпы, частота выявления прорывов не зависит от пола, локализации язвы в желудке или двенадцатиперстной кишке, размеров язвы.

2. Ночной кислотный прорыв при язвенной болезни сопровождается патологическим кислым гастроэзофагеальным рефлюксом, снижением продолжительности времени интрагастрального рН более 5,0 ед., поэтому его следует расценивать как вариант недостаточной антисекреторной терапии.

3. Заподозрить наличие ночных кислотных прорывов на фоне лечения ингибиторами протонной помпы следует у больных язвенной болезнью молодого возраста с сопутствующим эзофагитом, эрозивным гастритом/гастродуоденитом.

4. Ночной кислотный прорыв при лечении язвенной болезни сопровождается торпидными болевым и диспепсическим синдромами на фоне лечения, увеличением сроков рубцевания язвы, восстановления слизистой оболочки пищевода.

Список литературы

1. Исаков В. А. Терапия кислотозависимых заболеваний ингибиторами протонового насоса в вопросах и ответах // ConsiliumMedicum. – 2006. – №7. – С. 3-7.

2. Колесникова И.Ю. Беляева Г.С., Леонтьева В.А. Клиническое значение феномена "ночного кислотного прорыва" у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2008. – № 4. – С. 9-11.
3. Лакшин А.А. 24-часовая внутрижелудочная рН-метрия в клинике внутренних болезней // Клиническая лабораторная диагностика. – 2002. – № 2. – С. 24-27.
4. Пасечников В. Д., Пасечников Д. В. Клиническое значение феномена ночного кислотного прорыва при применении ингибиторов протонной помпы // Фарматека. – 2004. – №13(90). – С. 28–32.
5. Ткаченко Е. И. Оптимальная терапия язвенной болезни // Клин. фармакол. тер. – 1999. – № 8(1). – С.11-12.
6. Bell N. J. V., Burget D., Howden C.W. et al. Appropriate acid suppression for the management of gastroesophageal reflux disease // Digestion. – 1992. – Vol. 51 (suppl. 1). – P. 59-67.
7. Burget D. W., Chiverton S. C., Hunt R. H. Is there an optimal degree of acid suppression for healing of duodenal ulcer? A model of the relationship between ulcer healing and acid suppression // Gastroenterology. – 1990. – № 99. – P. 345–351.
8. Peghini P. L., Katz P. O., Bracy N. A., Castell D. O. Nocturnal recovery of gastric acid secretion with twice daily dosing of proton pump inhibitors // Am. J. Gastroenterol. – 1998. – V.93 – P. 763-767.
9. Tutuian R., Castell D. Nocturnal acid breakthrough – approach to management // Medscape General Medicine. – 2004. – V. 6(4). – P.11.
10. Van Pinxteren B., Numans M. E., Bonis P. A. et al. Short term treatment with proton pump inhibitors, H₂RAs and prokinetics for gastroesophageal reflux disease-like symptoms and endoscopy negative reflux disease // Cochrane Database Syst. Rev. – 2004. – V.3. – P. 002095.

Рецензенты:

Колбасников С.В., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общей врачебной практики (семейной медицины) ФДПО ГБОУ ВПО Тверской ГМУ Минздрава РФ, г. Тверь;

Коричкина Л.Н., д.м.н., доцент, профессор кафедры госпитальной терапии и профессиональных болезней ГБОУ ВПО Тверской ГМУ Минздрава РФ, г. Тверь.