

УДК 616.366-003.7-092

Морфофункциональная оценка двенадцатиперстной кишки у больных с функциональной диспепсией

И.М. Картавенко, Т.Л. Лапина, М.Ю. Коньков,
О.А. Склянская¹, Н.Б. Копривица, В.Т. Ивашкин

(Кафедра пропедевтики внутренних болезней, кафедра патологической анатомии¹
Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова)

Morphofunctional assessment of duodenum at functional dyspepsia patients

I.M. Kartavenko, T.L. Lapina, M.Yu. Kon'kov,
O.A. Sklyanskaya, N.B. Koprivitsa, V.T. Ivashkin

Цель исследования. Оценить морфофункциональное состояние двенадцатиперстной кишки (ДПК) у лиц с различными вариантами функциональной диспепсии.

Материал и методы. Обследованы 50 больных с диагнозом синдром функциональной диспепсии (СФД), установленным на основании Римских критериев II, 15 больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки (ЯБДПК) и 15 человек без гастроэнтерологических жалоб (контрольная группа). Эзофагогастродуоденоскопия с биопсией слизистой оболочки (тело и антральный отдел желудка, луковица и залуковичный отдел ДПК) и морфологическим исследованием была выполнена всем больным. Для диагностики *H. pylori* применяли быстрый уреазный тест и гистологический метод. Проведена 3-часовая рН-метрия с установлением измерительных электродов в ДПК, антральном отделе и теле желудка.

Результаты. При язвенноподобном варианте СФД показатели рН оказались достоверно низкими и были схожи с таковыми у больных ЯБДПК: средний рН тела желудка составил $1,448 \pm 0,237$, субкомпенсация ощелачивания выявлена у 60%, снижение ощелачивающей функции антрального отдела при стимуляции секреции – у 40%, средний рН ДПК составил $6,2 \pm 0,5$, пики закисления ДПК ($\text{pH} < 3,0$) выявлены у 40% пациентов. Наоборот, при дискинетическом варианте статистически достоверными оказались при сравнении с ЯБДПК, язвенноподобным вариантом и даже контрольной группой более высокие значения рН (средний рН тела желудка $4,504 \pm 1,872$, максимальный – $6,0 \pm 1,756$, удлинение времени с $\text{pH} > 4$ до 53%, пики закисления ДПК выявлены у 20%). Дуоденит диагностирован у большин-

Aim of investigation. To estimate morphofunctional state of duodenum in patients with different variants of functional dyspepsia.

Stuff and methods. Fifty patients with diagnosis of *functional dyspepsia syndrome* (FD), established according to the Rome-II criteria, 15 patients with *peptic ulcer of duodenum* (PUD) and 15 persons without gastroenterological complaints (control group) were investigated. Esophagogastroduodenoscopy with biopsy of mucosa (body and antral region of the stomach, duodenal bulb and postbulbar region) and morphological study has been carried out for all patients. Diagnostics of *H. pylori* infection was done by rapid urease test and histological method. 3-hour pH-metry with positioning of potential electrodes in duodenum, antral region and body of the stomach was performed.

Results. At ulcer-like FD variant pH scores appeared to be significantly lower and were similar to those at PUD patients: mean pH in the body of stomach was $1,448 \pm 0,237$, subcompensation of alkalization was revealed in 60% of patients, decrease of neutralizing function of antral region at stimulation of secretion – in 40%, mean pH in the duodenum was $6,2 \pm 0,5$, peaks of acidification of duodenum ($\text{pH} < 3,0$) were revealed at 40% of patients. On the contrary, at dysmotility-like variant pH values (mean pH in the body of stomach $4,504 \pm 1,872$, maximal – $6,0 \pm 1,756$, increase of time with $\text{pH} > 4$ to 53%, peaks of duodenum acidification were revealed in 20%) appeared to be significantly higher at comparison to PUD, ulcer-like variant of FD and even to the control group. Duodenitis was diagnosed in the majority of FD patients. *H. pylori* was found significantly more frequently in patients with ulcer-like variant of FD (in the bulb of duodenum – in 48%

ства больных с СФД. *H. pylori* обнаруживался достоверно чаще при язвенноподобном варианте СФД (в луковице ДПК – у 48% больных, в залуковичном отделе – у 24%), у четверти из них имелась желудочная метаплазия. Кишечная метаплазия выявлена только у пациентов с дискинетическим вариантом СФД (20% случаев – разница с язвенноподобным вариантом достоверна) и ЯБДПК (20%).

Выводы. Синдром функциональной диспепсии отличается существенной гетерогенностью. Можно выделить подгруппу больных с функциональной диспепсией с достоверно низкими показателями интрагастрального и интрадуоденального pH, близкими к таковым при ЯБДПК, ведущим клиническим симптомом у которых является эпигастральная боль. Особенностью морфологического строения ДПК в данной подгруппе больных с язвенноподобным вариантом СФД оказывается более частое обнаружение желудочной метаплазии в ответ на избыточное закисление ДПК. Другая дифференцируемая подгруппа отличается достоверно высокими показателями интрагастрального и интрадуоденального pH вследствие дуоденогастрального рефлюкса, клинически она характеризуется дискомфортом в эпигастрии, а морфологически – более частым обнаружением кишечной метаплазии.

Ключевые слова: функциональная диспепсия, ацидификация двенадцатиперстной кишки, кишечная и желудочная метаплазия, *H. pylori*.

of cases, in postbulbar region – 24 %), a quarter of them had gastric metaplasia. Intestinal metaplasia was revealed only in patients with dysmotility-like variant of FD (20 % of cases – statistically significant difference with ulcer-like type) and PUD (20 %).

Conclusions. Syndrome of functional dyspepsia is characterized by significant heterogeneity. It is possible to define subgroup of patients with functional dyspepsia having significantly low level of intragastric and intraduodenal pH, close to those in PUD patients, with epigastric pain as basic clinical sign. Morphology of duodenum in subgroup of patients with ulcer-like variant of FD is characterized by high frequency of gastric metaplasia due to excessive acidification of duodenum. Another differentiable subgroup differs significantly by high level of intragastric and intraduodenal pH related to duodenogastric reflux, clinically it is characterized by epigastric discomfort, and morphologically – by higher frequency of intestinal metaplasia.

Key words: functional dyspepsia, acidification of duodenum, intestinal and gastric metaplasia, *H. pylori*.

Патогенез функциональной диспепсии (ФД) до конца не раскрыт. Предполагается, что в основе формирования этого широко распространенного заболевания лежат разные механизмы, что обуславливает гетерогенность синдрома ФД и особенности его различных клинических вариантов [6, 15]. В качестве значимых патофизиологических расстройств называют отсроченное опорожнение желудка, его гиперчувствительность к растяжению, нарушенную аккомодацию к приему пищи, измененную моторику двенадцатиперстной кишки (ДПК) и тощей кишки, особенности функционирования центральной нервной системы [7, 11]. Связь ФД и инфекции *H. pylori* неоднозначна. С одной стороны, *H. pylori*-позитивные и *H. pylori*-негативные случаи ФД не отличаются по выраженности симптомов и некоторым физиологическим характеристикам (например, моторика желудка, гиперчувствительность). С другой стороны, сложное влияние *H. pylori* на кислотную продукцию может быть значимым для генеза диспепсии. У небольшой части больных ФД успешная эрадикационная терапия, которая в том числе сопровождается обратным развитием воспалительных изменений слизистой оболочки желудка, приводит к исчезновению симптомов [15].

Морфофункциональное состояние ДПК при ФД изучено недостаточно. В частности, не ясно,

как часто при ФД имеет место воспаление ДПК и каковы характеристики дуоденита. Возможная связь дуоденита с инфекцией *H. pylori* вследствие колонизации этой бактерией очагов желудочной метаплазии ДПК признана одним из решающих событий в патогенезе язвенной болезни двенадцатиперстной кишки (ЯБДПК), но при ФД эти взаимоотношения не изучены. Описанию дуоденита у пациентов с диспептическими жалобами посвящены единичные работы, выполненные более 20 лет назад [8, 12].

Предполагается, что характеристики интрагастрального pH не имеют корреляций с симптомами ФД, однако оказалось, что ацидификация ДПК непосредственно связана и с диспептическими жалобами, и с их патогенезом. Установлено, что инфузия соляной кислоты в ДПК может провоцировать тошноту. При ФД в некоторых подгруппах больных продемонстрированы «закисление» ДПК, снижение дуоденального клиренса экзогенной кислоты, нарушение двигательного ответа ДПК на попадание кислоты и гиперчувствительность ДПК в ответ на кислоту [9, 10, 13].

В.Т. Ивашкин, используя метод радиотелеметрического определения pH, еще в 1970–1971 гг. доказал, что нарушение механизмов, регулирующих pH в ДПК, сочетается с морфологи-

ческими изменениями в ее слизистой оболочке. Максимально выражены колебания рН («закисление») и гистологические симптомы (хронический дуоденит с атрофией и нарушением регенерации эпителия) при дуоденальной язве. Но уже тогда удалось выделить разные подгруппы больных внутри группы пациентов с функциональными расстройствами желудка, у которых определенный тип колебаний рН ДПК сочетался с особенностями клиники [1, 2]. Настоящая работа была спланирована как продолжение данных исследований, опирающееся на современные «идеологические» основы гастроэнтерологии (патогенетическая роль *H. pylori*, критерии ФД и др.) и методическое обеспечение.

Целью исследования было оценить морфофункциональное состояние двенадцатиперстной кишки у лиц с различными вариантами функциональной диспепсии.

Материал 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 определяли в соответствии с Римскими критериями II [16]. В зависимости от преобладающих проявлений болезни выделяли язвенноподобный (наиболее беспокоящий симптом — боль в эпигастриальной области) или дискинетический (наиболее беспокоящий симптом — дискомфорт в эпигастриальной области) варианты диспепсии. Вариант неспецифической диспепсии, при котором симптомы четко не могут быть классифицированы, не встретился нам при отборе больных. К группе пациентов с *язвенноподобным вариантом СФД* (ЯВ СФД) было отнесено 25 обследованных (14 женщин и 11 мужчин; средний возраст $25,6 \pm 6,5$ года), с *дискинетическим вариантом СФД* (ДВ СФД) — 25 человек (19 женщин и 6 мужчин; средний возраст $32,8 \pm 7,4$ года). 15 пациентов (8 женщин и 7 мужчин; средний возраст $35,0 \pm 13,2$ года) страдали ЯБДПК. У всех больных язва локализовалась в луковице ДПК. К контрольной группе отнесено 15 человек без гастроэнтерологических жалоб (6 женщин и 9 мужчин; средний возраст $20,3 \pm 2,4$ года).

Эзофагогастродуоденоскопия с биопсией слизистой оболочки из средней трети тела и *антрального отдела желудка* (АОЖ) в пределах 5 см от привратника по большой кривизне, из луковицы и залуковичного отдела ДПК была выполнена всем больным. Быстрый уреазный тест для диагностики *H. pylori* (PLIVA-Lachema Diagnostika, Чехия) проводили с биоптатом, полученным из слизистой оболочки АОЖ. Другой биоптат из этого 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 Гимзе. Характер изменений слизистой оболочки желудка оценивали по «Сиднейской системе» (Хьюстон, 1994 г.), которая описывает топографию, выраженность воспаления, активность гастрита, наличие атрофии и кишечной метаплазии, а также наличие *H. pylori* с использованием визуально-аналоговой шкалы. Оценку проводили ориентируясь на визуально-аналоговую шкалу полуколичественно по степени: норма (отсутствие признака), слабый, умеренный и выраженный признаки, соответственно присваивали степень 0, 1, 2, 3. Те же критерии были применены для определения состояния слизистой оболочки ДПК.

Методика 3-часовой рН-метрии была модифицирована нами для выполнения цели настоящего исследования. При проведении рН-метрии необходимо было установить измерительные электроды в ДПК, антральном отделе и теле желудка. Совместно с научно-производственным предприятием «Исток-система» (г. Фрязино, Московская область) нами предложен способ такого измерения, когда к стандартному пероральному 3-электродному зонду присоединяется металлическая олива длиной 6 мм, которая позволяет провести конец зонда за луковицу ДПК с первого раза и максимально комфортно для пациента (патент РФ на полезную модель [3]). В процессе исследования определяли минимальные, максимальные и средние значения базального рН, затем проводили пробу со стимуляцией секреции янтарной кислотой в дозе 0,1 г. Кислообразующую функцию желудка оценивали по критериям, предложенным Е.Ю. Линаром и Ю.Я. Леем (1987). О степени закисления содержимого ДПК судили по времени исследования, в течение которого в ее просвете регистрируются значения $\text{pH} < 3,0$. Падения значений ниже 3,0 трактуются как «пик закисления».

Для обработки данных на персональном компьютере использовали пакет прикладных программ «SPSS 13.0 for Windows». Полученные результаты подчинялись нормальному распределению, что позволяло применить *t*-тест. Статистическую обработку данных осуществляли с использованием критерия Пирсона для таблиц сопряженности и критерия знаков. Различия считались достоверными при значениях $p < 0,05$. Проведен корреляционный и дисперсионный анализ ANOVA изучаемых признаков.

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

Результаты исследования

Результаты 3-часового 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 ($4,504 \pm 1,872$), ЯБДПК ($1,413 \pm 0,092$) и язвенноподобным вариантом СФД ($1,448 \pm 0,237$) – рис. 1.

Группа пациентов с ДВ СФД характеризовалась также наиболее высокими показателями максимального рН в теле желудка ($6,0 \pm 1,756$), в $1\frac{1}{2}$ раза превышающими средние значения максимального рН у пациентов с ЯВ СФД и в

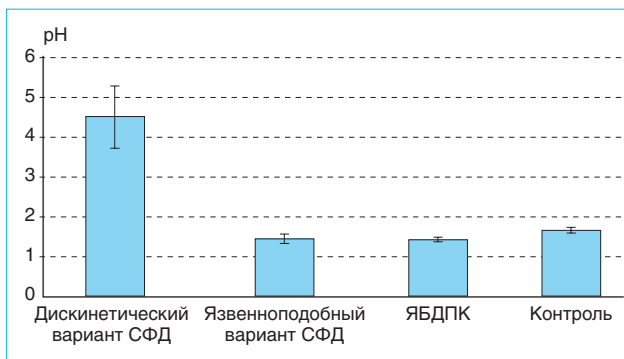


Рис. 1. Средние значения среднего рН тела желудка (значения рН представлены как среднее \pm среднеквадратичное отклонение)

2 раза – у пациентов с ЯБДПК, различия были статистически достоверными ($p < 0,0001$). После стимуляции секреции янтарной кислотой рН тела желудка у больных с дискинетическим вариантом СФД оставался достоверно выше, чем в других группах. Наименьшие показатели минимального рН тела желудка выявлены у пациентов с язвенноподобным вариантом ($1,124 \pm 0,136$) и ЯБДПК ($1,113 \pm 0,092$), причем статистически достоверных различий между этими группами не отмечалось. Сопоставляется с другими показателями рН-метрии и удлинение времени, в течение которого у обследуемых с ДВ СФД наблюдается рН тела желудка более 4,0 ($53 \pm 41\%$). Интересно, что у 7 (28%) из 25 больных с указанным вариантом СФД стойкое повышение рН более 4,0 регистрировалось практически на протяжении всего времени исследования.

Наиболее высокие минимальные значения базального уровня рН АОЖ обнаруживались у здоровых добровольцев ($3,2 \pm 0,8$) и больных с ДВ СФД ($2,9 \pm 1,2$), самые низкие – у пациентов с ЯБДПК, различия при этом были высокодостоверны. Показатели минимальных значений рН

АОЖ статистически достоверно не различались у обследуемых с ЯБДПК и ЯВ СФД.

Максимальные значения базального уровня рН АОЖ также оказались наиболее высокими у больных с ДВ СФД ($6,79 \pm 1,2$). Наименьший уровень среднего рН наблюдался у пациентов с ЯБДПК ($3,6 \pm 1,2$) и ЯВ СФД ($3,0 \pm 1,0$), причем значения этого показателя высокодостоверно ($p < 0,001$) отличались от значений, выявленных в группе контроля ($4,7 \pm 0,9$) и дискинетического варианта СФД ($4,7 \pm 1,4$) – рис. 2. После стимуляции секреции различия становились еще более заметными.

Оценка ощелачивающей функции АОЖ продемонстрировала наиболее значительные нарушения у больных ЯБДПК, 86,7% которых имели субкомпенсированную ощелачивающую функцию, а 13,3% – декомпенсированную. В этой группе

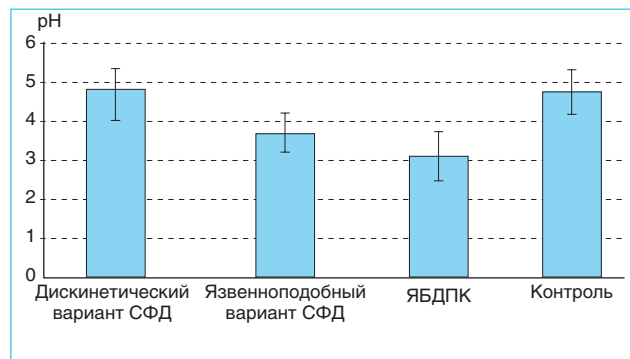


Рис. 2. Средние значения среднего рН в АОЖ (значения рН представлены как среднее \pm среднеквадратичное отклонение)

отсутствовали пациенты с нормальной компенсацией ощелачивания АОЖ. По масштабу выявленных нарушений к группе с ЯБДПК приближаются больные с ЯВ СФД, для которых наиболее характерны субкомпенсация ощелачивания при оценке базального уровня (60%) и снижение ощелачивающей функции при стимуляции секреции (40%). Пациенты в группе ДВ СФД характеризуются наименьшим уровнем расстройства указанной функции, кроме того, в этой группе не обнаружено ни одного пациента с декомпенсацией ощелачивания АОЖ.

У больных с ДВ СФД даже минимальный показатель рН ДПК не опускался ниже $5,9 \pm 0,5$ на протяжении всего исследования, что более чем в 2 раза превышало минимальные значения рН в группе пациентов с ЯВ СФД и ЯБДПК ($p < 0,0001$). Испытуемые в контрольной группе заняли промежуточное положение между последними двумя группами по показателю минимального базального уровня рН ($4,2 \pm 0,6$; значения, соответствующие норме). Показатель максимального рН, регистрируемого в ДПК, оказался наиболее низким у больных ЯБДПК ($7,0 \pm 0,18$)

Таблица 1

Средние значения
среднего базального уровня рН, регистрируемого в ДПК у пациентов исследуемых групп

Группа пациентов	Номер группы	Средние значения среднего базального уровня рН ДПК	Группы, при сравнении с которыми достигнут $p < 0,005$
Дискинетический вариант СФД ($n=25$)	1	$6,336 \pm 0,571$	3 ($p < 0,0005$)
Язвенноподобный вариант СФД ($n=25$)	2	$6,268 \pm 0,542$	3 ($p < 0,001$)
Язвенная болезнь ДПК ($n=15$)	3	$5,667 \pm 0,568$	1; 2; 4
Контрольная ($n=15$)	4	$6,240 \pm 0,491$	3

Примечание. Значения рН представлены как среднее \pm среднее квадратичное отклонение.

и статистически достоверно различался с максимальным рН ДПК, выявленным у пациентов с ЯВ СФД ($7,6 \pm 0,07$; $p < 0,001$), ДВ СФД ($7,7 \pm 0,07$; $p < 0,001$) и лиц контрольной группы ($7,6 \pm 0,09$; $p < 0,01$). Наименьшие значения среднего рН ДПК отмечались у больных ЯБДПК ($5,6 \pm 0,5$), они статистически достоверно отличались от аналогичного показателя у пациентов с ЯВ СФД ($6,2 \pm 0,5$; $p < 0,001$), дискинетическим вариантом СФД ($6,3 \pm 0,6$; $p < 0,0005$) и обследуемых контрольной группы ($6,2 \pm 0,5$; $p < 0,005$) – табл. 1. После стимуляции секреции уровень рН снижался во всех группах пациентов, при этом минимальный стимулированный уровень рН также отмечен в группе пациентов с ЯБДПК ($4,9 \pm 0,3$; $p < 0,00001$ при сравнении со всеми группами).

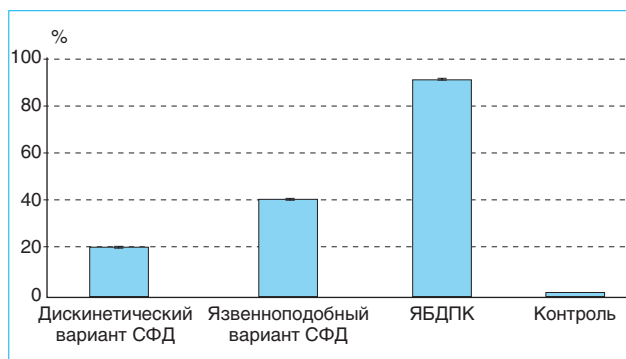


Рис. 3. Процент пациентов в исследуемых группах, у которых определен базальный уровень рН ДПК менее 3,0

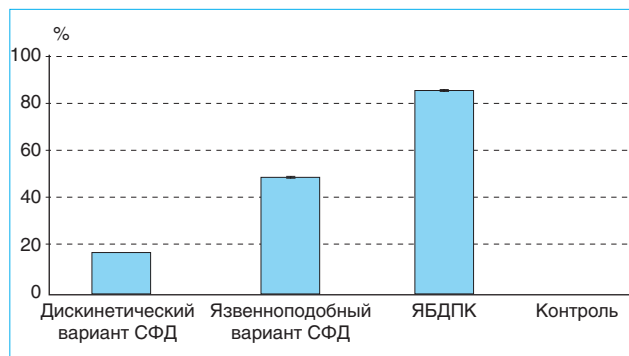


Рис. 4. Процент больных с задержкой эвакуации из желудка

Для обнаружения и описания пиков избыточного закисления среды ДПК анализировали базальный уровень рН в ДПК менее 3,0 (рис. 3). У 93% включенных в исследование пациентов с ЯБДПК рН в ДПК опускался ниже 3,0, что достоверно ($p < 0,0005$) отличалось от такового в группах с ЯВ и ДВ СФД (40 и 20% соответственно). 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, свидетельствующее о задержке эвакуации содержимого из желудка (рис. 4), статистически достоверно ($p < 0,00001$) чаще выявлялось у пациентов с ЯБДПК (86,7%). За ними следовали больные с ЯВ и ДВ СФД (48 и 16%). В контрольной группе, по данным рН-метрии, задержки эвакуации желудочного содержимого не наблюдалось. Различия между всеми группами пациентов были статистически достоверными. Обобщенные заключения по рН-метрии ДПК суммированы в табл. 2.

Результаты морфологического исследования слизистой оболочки желудка и ДПК

По результатам комплексной диагностики все больные ЯБДПК были инфицированы *H. pylori*, а среди обследованных с СФД и лиц контрольной группы встретились единичные случаи, когда не удалось установить наличие бактерии: в группе с ЯВ СФД было 3 *H. pylori*-негативных пациента, в группе с ДВ СФД – 5, в контрольной группе – 4.

Наибольшее число больных с нейтрофильной и лимфоплазмочитарной инфильтрацией слизистой оболочки тела и антрального отдела желудка, в том числе выраженной и умеренной степени, наблюдалось при ЯБДПК. Характеристика воспалительного инфильтрата указанной локализации при различных клинических вариантах СФД и в контрольной группе была обычной для геликобактерного гастрита у *H. pylori*-позитивных пациентов.

Таблица 2

Распределение больных по типам интрадуоденальных рН-грамм, абс. число (%)

Тип секреции	ЯВ СФД (n=25)		ДВ СФД (n=25)		Контрольная группа (n=15)		ЯБДПК (n=15)	
	Базаль- ная секреция	Стимулиро- ванная секреция*	Базаль- ная секреция	Стимулиро- ванная секреция*	Базаль- ная секреция	Стимулиро- ванная секреция*	Базаль- ная секреция	Стиму- лирован- ная сек- реция
Норма (рН 5–7)	13 (52,0)	25 (100,0)	20 (80,0)	25 (100,0)	15 (100,0)	15 (100,0)	1 (6,7)	—
Закисление дуо- денальной среды	10 (40,0)	—	5 (20,0)	—	—	—	14 (93,3)	14 (93,3)
Задержка эвакуа- ции из желудка	12 (48,0)	—	4 (16,0)	—	—	—	13 (86,7)	13 (86,7)
Пики закисления	10 (40,0)	—	4 (16,0)	—	—	—	13 (86,7)	13 (86,7)

*Показатель рН на фоне стимуляции секреции янтарной кислотой.

Атрофия слизистой оболочки тела желудка (слабо и умеренно выраженная) достоверно чаще ($p < 0,0001$) обнаруживалась при ЯБДПК (40 и 33,3% соответственно) в сравнении с группой ЯВ СФД (4%) и группой контроля (0%). Больные с ДВ СФД по данному показателю заняли промежуточное положение, при этом частота выявления атрофии у них (16%) достоверно различалась с таковой в группе ЯБДПК. Следует подчеркнуть, что ни у одного из обследованных не была зарегистрирована максимальная выраженность атрофии тела желудка. Интерпретируя морфологическое заключение в свете полученных данных рН-метрии, следует сделать вывод о начальных проявлениях атрофии, которые еще не сказались на кислотной продукции, что особенно очевидно в группе ЯБДПК с максимально «кислыми» значениями рН тела желудка. Частота атрофии слизистой оболочки АОЖ также была наиболее высокой у пациентов с ЯБДПК, среди которых более чем у 90% она была слабой или умеренной выраженности. Атрофия слизистой оболочки АОЖ, как правило, обусловлена именно геликобактерным гастритом, а инфекция *H. pylori* найдена нами при ЯБДПК в 100% случаев.

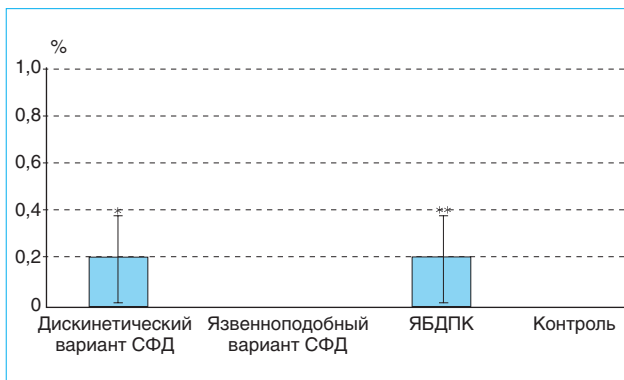


Рис. 5. Частота выявления кишечной метаплазии по данным морфологического исследования
* $p < 0,01$ при сравнении между группами ЯВ и ДВ СФД.
** $p < 0,01$ при сравнении между группами ЯБДПК и ДВ СФД.

Показатели обнаружения очагов кишечной метаплазии представлены на рис 5, на котором видно, что последняя выявлялась у пациентов с ДВ СФД и ЯБДПК (по 20%). Статистический анализ продемонстрировал достижение уровня достоверности различий при сравнении с группой ЯВ СФД. При сопоставлении с другими группами имелась тенденция к достижению указанного уровня ввиду меньшего количества включенных в них пациентов ($n=15$). Кишечная метаплазия, кроме того, выявлена у 20% больных ЯБДПК, при сравнении с группой ЯВ СФД также отмечен уровень статистической достоверности ($p=0,009$).

Активность воспалительного процесса в луковице ДПК, как и следовало ожидать, была наибольшей у пациентов с ЯБДПК. В этой группе у 53% обследованных отмечалась слабая (1-я) степень активности, у 47% — умеренная (2-я), что достоверно отличалось от частоты обнаружения активного воспаления в других группах. Активность воспаления в слизистой оболочке залуковичного отдела ДПК выявлена у 93% больных ЯБДПК, 44% пациентов с ЯВ СФД и 24% с ДВ СФД. Уровень статистической значимости различий был достигнут при сравнении группы ЯБДПК с остальными группами. Лимфоплазмоцитарная инфильтрация в целом коррелировала с активностью дуоденита.

Колонизация *H. pylori* луковицы ДПК во всех изучаемых группах, кроме ЯБДПК, представляет малораспространенное явление, а высокая степень колонизации — еще более редкое (табл. 3). Важно отметить, что инфекция обнаружена и при ЯВ СФД. В залуковичном отделе обсемененность *H. pylori* встречалась еще реже и была выражена меньше, чем в луковице. Максимально выраженная колонизация (3-я степень) не выявлена ни в одном случае. У больных в группе ДВ СФД микроорганизмы в залуковичном отделе ДПК не обнаружены, как и в контрольной группе. В то же время у 24% пациентов с ЯВ СФД наблюдалась слабая колонизация залуковичного отдела. При изучении биоптатов больных ЯБДПК, полу-

Таблица 3

Степень колонизации *H. pylori* луковицы ДПК
(по данным морфологического исследования), абс. число (%)

Группа пациентов	Норма	Колонизация		
		слабая	умеренная	выраженная
ЯБДПК ($n=15$)	0**	3 (20)	10 (67)**	2 (13)
ЯВ СФД ($n=25$)	13 (52)•.§.#	12 (48)•.§.#	0§	0
ДВ СФД ($n=25$)	23 (92)*	2 (8)	0*	0
Контрольная ($n=15$)	15 (100)	0	0	0

* $p < 0,001$ при сравнении между группами ЯВ и ДВ СФД.

§ $p < 0,005$ при сравнении между группами ЯВ СФД и ЯБДПК.

$p < 0,0001$ при сравнении между группами ЯВ СФД и контрольной.

* $p < 0,0001$ при сравнении между группами ДВ СФД и ЯБДПК.

** $p < 0,0001$ при сравнении между группами ЯБДПК и контрольной.

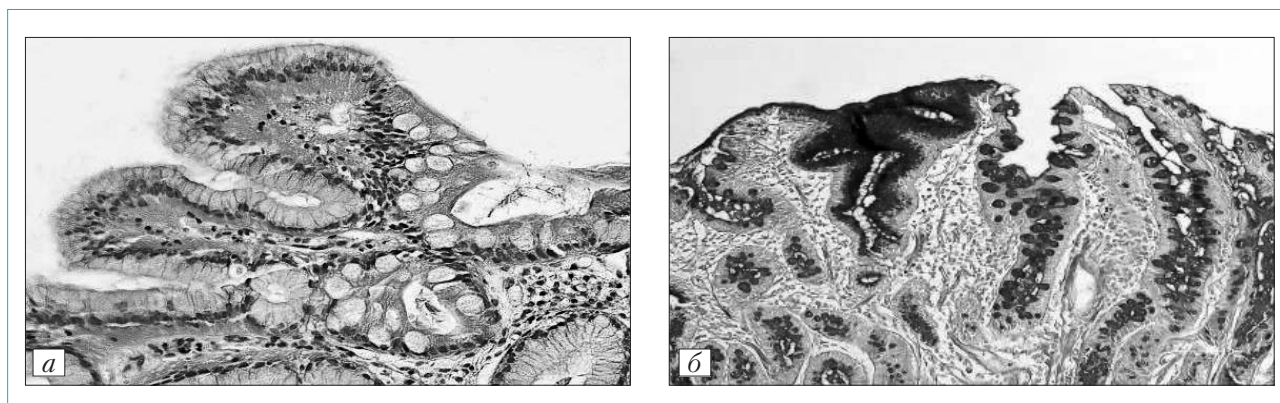


Рис. 6. Желудочная метаплазия в ДПК у пациента с язвенноподобным вариантом СФД. а – окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$; б – ШИК-реакция, $\times 100$

ченных из участков слизистой оболочки кишки, расположенных за луковицей, отмечалась заметно меньшая выраженность колонизации микроорганизмами: в 67% она характеризовалась как слабая (1-я степень), в 33% – как умеренная (2-я степень).

При морфологическом исследовании слизистой оболочки ДПК особое внимание уделяли наличию

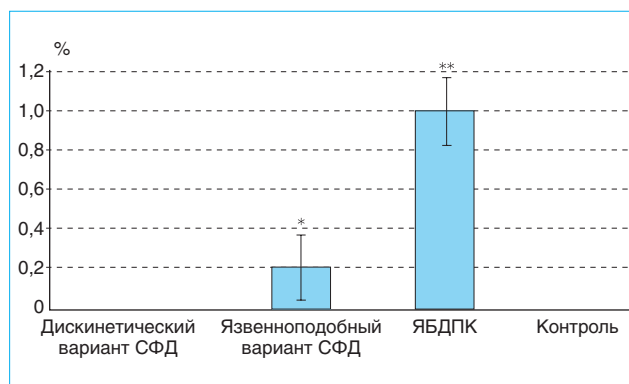


Рис. 7. Частота выявления желудочной метаплазии по данным морфологического исследования
* $p < 0,01$ при сравнении между группами ЯВ и ДВ СФД.
** $p < 0,01$ при сравнении между группами ЯБДПК и ЯВ СФД.

в ней фокусов желудочной метаплазии (рис. 6). Частота их обнаружения представлена на рис. 7.

Выявленная у 100% больных ЯБДПК желудочная метаплазия служит хорошо изученным феноменом. Вместе с тем желудочная метаплазия статистически достоверно чаще ($p < 0,01$) обнаруживалась у пациентов с ЯВ СФД (20%) в сравнении с ДВ СФД, что, по всей видимости, можно расценить как особенность данной группы обследованных.

Обсуждение результатов исследования

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

Удалось подтвердить ранее полученные данные В.Т. Ивашкина [1, 2] о том, что особенности рН ДПК сочетаются с морфологическими изменениями гастродуоденальной зоны, причем это взаимное влияние прослеживается не только при ЯБДПК, но и при ФД. Было показано, что

больные с разными клиническими вариантами ФД, выделенными по ведущему симптому, отличаются по рН-метрическим характеристикам. При язвенноподобном варианте показатели рН оказались достоверно сдвинуты в «кислую» сторону и были схожи с таковыми при ЯБДПК. Так, средний рН тела желудка составил $1,448 \pm 0,237$, наименьшие показатели минимального рН тела желудка — $1,124 \pm 0,136$ (статистически достоверных различий с группой ЯБДПК не было). При оценке рН АОЖ при язвенноподобном варианте субкомпенсация ощелачивания выявлена у 60% пациентов, 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 в сравнении с ЯБДПК, язвенноподобным вариантом и даже контрольной группой статистически достоверными оказались более высокие значения рН. Средний рН тела желудка составил $4,504 \pm 1,872$, показатели максимального рН тела желудка достигли $6,0 \pm 1,756$, что в $1\frac{1}{2}$ раза превысило средние значения максимального рН у больных с язвенноподобным вариантом и в 2 раза — у пациентов с ЯБДПК ($p < 0,0001$). При дискинетическом варианте СФД зарегистрировано удлинение времени с $pH > 4,0$ до 53%, причем у 28% больных с ФД с ведущими жалобами на дискомфорт в эпигастрии стойкое повышение $pH > 4,0$ констатировалось практически на протяжении всего времени исследования.

Наши данные противоречат мнению о том, что показатели интрагастрального рН не оказывают существенного влияния на генез симптомов и клинические проявления ФД. Учитывая, что в настоящее исследование включено весьма ограниченное число пациентов, представляется мало обоснованным делать вывод о том, что именно интрагастральный рН и соответственно особенности кислотной продукции имеют «ведущее» значение в патогенезе СФД. Однако 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 заболевания. Наименьшие значе-

ния среднего рН регистрировались у пациентов с ЯБДПК ($5,6 \pm 0,5$), они статистически достоверно отличались от среднего рН у больных с язвенноподобным вариантом СФД ($6,2 \pm 0,5$; $p < 0,001$), дискинетическим вариантом ($6,3 \pm 0,6$; $p < 0,0005$) и лиц контрольной группы ($6,2 \pm 0,5$; $p < 0,005$). У 93% пациентов с ЯБДПК зафиксированы «пики закисления» в ДПК ($pH < 3,0$), что достоверно отличалось от доли включенных в группы с язвенноподобным (40%) и дискинетическим (20%) вариантами СФД. Таким образом, низкие значения рН ДПК при язвенноподобном варианте СФД тяготели к показателям при ЯБДПК и существенно отличались от дискинетического варианта и контрольной группы.

Известно, что ацидификация ДПК участвует в регуляции опорожнения желудка. Чем выше в ней концентрация кислоты, тем больше замедляется опорожнение желудка, что отражает механизм защиты кишки от агрессивного воздействия [9]. Таким образом, очевидна связь между кислотностью, ацидификацией ДПК и нарушением моторики, имеющей очевидное значение в патогенезе СФД, в том числе его различных клинических вариантов [7, 10, 12]. При анализе полученных нами рН-грамм задержка эвакуации из желудка выявлена почти у половины больных с ЯВ СФД (48%), наиболее отчетливо это выражено при ЯБДПК (86,7%); в контрольной группе задержки эвакуации желудочного содержимого не наблюдалось.

При ДВ 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 с дискинетическим вариантом (44%) тип секреции можно охарактеризовать как анацидный, а у 7 (28%) — как гипоцидный. 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 антральный отдел желудка у значительной части пациентов с ведущей жалобой на дискомфорт в эпигастрии.

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

У большинства больных с ФД выявлено хроническое воспаление ДПК — дуоденит. Умеренная степень активности воспаления в луковице констатирована у 52% пациентов с язвенноподобным вариантом и у 32% с дискинетическим вариантом СФД, в залуковичном отделе — у 40 и 24% соответственно. У всех больных язвенной болезнью диагностирован дуоденит, который характеризовался наибольшей активностью и лимфоплазмочитарной инфильтрацией (у многих и более значительных степеней выраженности).

Воспаление, особенно высокой активности, по нашим наблюдениям ассоциировано с наличием *H. pylori* в ДПК только у больных язвенной болезнью. Именно у этих больных инфекция найдена 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* обнаруживался достоверно чаще при язвенно-подобном варианте СФД: в луковице – у 48% больных, в залуковичном отделе – у 24%. У 20% этих больных имелись очаги желудочной метаплазии. При дискинетическом варианте неадгезивные бактерии *H. pylori* удалось выявить только в луковице ДПК лишь у 8% больных, желудочная метаплазия не диагностирована.

В патогенезе ЯБДПК избыточная кислотная продукция (в том числе обусловленная преимущественной колонизацией *H. pylori* АОЖ) – это то агрессивное воздействие, которое приводит к появлению в ДПК фокусов желудочной метаплазии. К сожалению, указанное явление вызывает расширение зоны колонизации *H. pylori*, который может инфицировать только эпителий желудочного типа. Желудочная метаплазия вследствие избыточного закисления ДПК и влияние *H. pylori* служат основными факторами ульцерогенеза при ЯБДПК [5, 17].

По нашим данным, при ФД частота выявления желудочной метаплазии и *H. pylori* в ДПК не соответствовала частоте воспалительных изменений в ней. 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 выраженностью воспаления АОЖ ($r=0,394$; $p<0,01$). Полученные нами результаты совпадают с заключением P.S. Phull и соавт. [12], которые связывают дуоденит с воспалительными изменениями желудка, в том числе с активностью гастрита. Вероятно, в отсутствие *H. pylori* в ДПК лимфоплазмоцитарная, а возможно, и нейтрофильная инфильтрация «спускаются» в ДПК из желудка с геликобактер-ассоциированным гастритом.

Дуоденит в нашем исследовании не имел специфической связи с клиническим вариантом СФД. А вот желудочная метаплазия была определенным морфологическим симптомом именно язвенноподобного варианта, при котором она была выявлена у 5 (20%) пациентов (для сравнения желудочная метаплазия обнаружена у всех больных ЯБДПК и ни в одном случае не найдена при дискинетическом варианте или в контрольной группе). Мы не имеем достаточных оснований расценивать желудочную метаплазию при ЯВ СФД как предиктор язвообразования, а считаем ее лишь морфологическим ответом на ацидификацию ДПК при данном клиническом варианте

ФД. При корреляционном анализе выявлены 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 дифференцированно при разных клинических вариантах СФД, стала частота кишечной метаплазии. В нашем исследовании последняя выявлена только при дискинетическом варианте СФД (20% случаев – разница с язвенноподобным вариантом достоверна) и при ЯБДПК (20%). Кишечная метаплазия традиционно ассоциируется с атрофическим гастритом [4]. При проведении корреляционного анализа статистически достоверной зависимости между наличием кишечной метаплазии и выраженностью атрофии слизистой оболочки желудка (тела и антрального отдела) выявлено не было ($r=0,115$; $p<0,01$). Мы связываем наличие кишечной метаплазии у пациентов с ДВ СФД с интенсивным дуоденогастральным рефлюксом, который служит отражением нарушенной моторики у данной подгруппы больных.

Ж.М. Sobola и соавт. [14] была изучена статистическая корреляция морфологических характеристик слизистой оболочки желудка с высокой (выше нормы) концентрацией желчных кислот в желудочном содержимом (вследствие заброса из ДПК). Очень высокая достоверность ассоциации с желчным рефлюксом продемонстрирована именно для кишечной метаплазии. Авторы предложили триаду морфологических признаков, которые заставляют со значительной долей вероятности заподозрить наличие билиарного дуоденогастрального рефлюкса: отек собственной пластинки слизистой оболочки, кишечная метаплазия и несоответствие между плотностью колонизации *H. pylori* слизистой оболочки и степенью хронического воспаления. Ассоциация между рефлюксом и кишечной метаплазией отмечена и другими исследователями. Ж.М. Sobola и соавт. выдвигают гипотезу формирования фокусов кишечной метаплазии в слизистой оболочке желудка под воздействием желчных кислот, отличную от каскада P. Correa, скорее близкую гипотезе возникновения кишечной метаплазии в пищеводе. В изученной нами группе больных с дискинетическим вариантом СФД именно такое происхождение кишечной метаплазии кажется наиболее вероятным.

Выводы

Среди больных с функциональной диспепсией и ведущей жалобой на эпигастральную боль (традиционно рассматриваемых как язвенноподобный клинический вариант синдрома функциональной диспепсии) можно выделить подгруппу с достоверно низкими показателями интрагастрального

и интрадуоденального рН, близкими к таковым при ЯБДПК.

Особенностью морфологического строения двенадцатиперстной кишки в подгруппе больных с язвенноподобным вариантом СФД служит более частое обнаружение желудочной метаплазии в ответ на ее избыточное закисление.

Среди больных с функциональной диспепсией и ведущей жалобой на дискомфорт в эпигастрии (традиционно рассматриваемых как дискинетический клинический вариант СФД) можно выделить подгруппу с достоверно высокими показателями интрагастрального и интрадуоденального рН вследствие дуоденогастрального рефлюкса, позволяющими дифференцировать этих больных от пациентов с язвенноподобным вариантом диспепсии.

Список литературы

1. *Ивашкин В.Т.* Значение радиотелеметрического исследования интрагастрального и интрадуоденального рН для оценки эффективности действия антацидов и атропина у больных хроническими заболеваниями желудка и двенадцатиперстной кишки: Дис. ... канд. мед. наук. — Л., 1970. — 214 с.
2. *Ивашкин В.Т., Успенский В.М.* Некоторые функциональные и гистохимические изменения в двенадцатиперстной кишке при язвенной болезни (по данным телеметрии и дуоденобиопсии) // Сов. мед. — 1970. — № 3. — С. 10–14.
3. *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.
4. *Котелевец С.М.* Морфофункциональные сопоставления при развитии кишечной метаплазии в слизистой оболочке желудка // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2007. — Т. 17, № 2. — С. 80–83.
5. *Маев И.В., Самсонов А.А.* Болезни двенадцатиперстной кишки. — М.: МЕДпресс-информ, 2005. — С. 366–369.
6. *Шентулин А.А.* Современные представления о патогенезе, диагностике и лечении синдрома функциональной диспепсии // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2003. — Т. 13, №1. — С. 19–25.
7. *Camilleri M.* Functional dyspepsia: mechanisms of symptom generation and appropriate management of patients // Gastroenterol. Clin. North Am. — 2007. — Vol. 36, N 3. — P. 649–664.
8. *Hasan M., Hay F., Sircus W., Ferguson A.* Nature of the inflammatory cell infiltrate in duodenitis // J. Clin. Pathol. — 1983. — Vol. 36. — P. 280–288.
9. *Lee K.J., Kim J.H., Cho S.W.* Dyspeptic symptoms associated with hypersensitivity to gastric distension induced by duodenal acidification // J. Gastroenterol. Hepatol. — 2006. — Vol. 21, N 3. — P. 515–520.
10. *Lee K.J., Vos R., Janssens J., Tack J.* Influence of duodenal acidification on the sensorimotor function of the proximal stomach in humans // Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. — 2004. — Vol. 286. — P. 278–284.
11. *Mimidis K., Tack J.* Pathogenesis of dyspepsia // Dig. Dis. — 2008. — Vol. 26, N 3. — P. 194–202.
12. *Phull P.S., Price A.B., Stephens J.* et al. Histology of chronic gastritis with and without duodenitis in patients with *Helicobacter pylori* infection // J. Clin. Pathol. — 1996. — Vol. 49. — P. 377–380.
13. *Schwartz M.P., Samsom M., Van Berge Henegouwen G.P., Smout A.J.* Effect of inhibition of gastric acid secretion on antropyloroduodenal motor activity and duodenal acid hypersensitivity in functional dyspepsia // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2001. — Vol. 15, N 12. — P. 1921–1928.
14. *Sobola J.M., O'Connor H.J., Dewar E.P.* et al. Bile reflux and intestinal metaplasia in gastric mucosa // J. Clin. Pathol. — 1993. — Vol. 46. — P. 235–240.
15. *Tack J., Talley N.J., Camilleri M.* et al. Functional gastroduodenal disorders // Gastroenterology. — 2006. — Vol. 130. — P. 1466–1479.
16. *Talley N.J., Stangellini V., Heading R.C.* et al. Functional gastroduodenal disorders // Gut. — 1999. — Vol. 45 (suppl. 2). — P. 37–42.
17. *Wright N.* The epithelial changes associated with *Helicobacter pylori* infection: the biology of gastric and intestinal metaplasia // *Helicobacter pylori*. Basic mechanisms to clinical cure / Eds. R.H. Hunt, G.N.J. Tytgat. — Dordrecht: Kluwer academic publishers, 1996. — P. 185–194.