Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации
Государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования»

ЯЗВЕННАЯ БОЛЕЗНЬ: ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ

Методические рекомендации

Иркутск – 2011

Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации
Государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования»

ЯЗВЕННАЯ БОЛЕЗНЬ: ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ

Методические рекомендации

Иркутск – 2011

ВВЕДЕНИЕ

Необходимость подготовки данного учебного материала определяется, в первую очередь, сохраняющейся высокой заболеваемостью язвенной болезнью, возможностью ее неблагоприятного течения с формированием часто рецидивирующих и трудно рубцующихся язв и развитием различных серьезных осложнений (желудочно-кишечных кровотечений, прободения язв), изменением подходов к тактике консервативного лечения.

Перечень противоязвенных лекарственных препаратов, рекомендовавшихся для лечения обострения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки и поддержания ее ремиссии, всегда был очень обширным. Предлагавшиеся десятки и даже сотни различных лекарственных средств и способов медикаментозной и немедикаментозной терапии не столько облегчали, сколько усложняли практическим врачам выбор конкретного лекарственного препарата.

Достигнутые в последние годы успехи в изучении патогенеза язвенной болезни, связанные с открытием роли Helicobacter pylori (HP) и внедрением в клиническую практику новых противоязвенных препаратов (различных поколений блокаторов протонного насоса), позволили пересмотреть арсенал противоязвенных средств и сократить его до нескольких наименований.

Большое внимание стало уделяться соблюдению строгого протокола фармакотерапии обострений язвенной болезни и поддерживающего противорецидивного лечения. Вместо существовавших прежде разночтений, произвольного толкования оптимальных доз и комбинаций противоязвенных препаратов, субъективного определения необходимой длительности лечения и сроков эндоскопического контроля и т.д. в настоящее время разработаны и взяты на вооружение практическими врачами единые подходы к выбору противоязвенных препаратов, определению оптимальных доз и длительности лечения, оценке его эффективности.

В настоящее время уже не может считаться научно обоснованной ни одна схема противоязвенного лечения, если она не предполагает обязательного проведения эрадикационной терапии в случае обнаружения HP-ассоциированной язвенной болезни и контроля ее эффективности в строго установленные сроки. Но и в подходах к выбору наиболее оптимальных схем эрадикации в последние годы произошли существенные изменения, обусловленные повсеместно растущей устойчивостью микроорганизмов к применяемым антибактериальным препаратам (прежде всего к метронидазолу). Все это обусловило необходимость пересмотра существующих схем эрадикационной терапии с отказом от прежде широко применявшихся схем в связи с их недостаточной эффективностью.

В методических рекомендациях будут подробно изложены методы диагностики язвенной болезни, которые используются в настоящее время в клинической практике (с акцентом на различные методы выявления инфекции HP), дана характеристика современного протокола лечения обост-

УДК 616.33-002.44
ББК 54.132.043
Я40

Утверждено Методическим советом ГБОУ ДПО ИГМАПО 07.04.2011 г.

Рецензенты

В.Г. Лалетин – доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной хирургии с курсом онкологии ГОУ ВПО ИГМУ;

В.А. Белобородов – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей хирургии с курсом урологии ГОУ ВПО ИГМУ

Коллектив авторов

Р.И. Расулов, В.В. Дворниченко, Н.Н. Середа, Е.П. Меньшикова, Л.Ю. Кислицина

Я40 Язвенная болезнь: диагностика и лечение: метод. рекомендации / Р.И. Расулов [и др.]. – Иркутск: РИО ГБОУ ДПО ИГМАПО, 2011. – 20 с.

В методических рекомендациях приведены основные клинические и инструментальные методы диагностики язвенной болезни, изложены принципы консервативного лечения. Большое внимание уделяется современным методам выявления инфекции Helicobacter pylori, а также наиболее эффективным в настоящее время схемам эрадикационной терапии.

Предназначены для врачей-терапевтов, гастроэнтерологов и хирургов.

УДК 616.33-002.44
ББК 54.132.043

Формат 60x84 1/16. Гарнитура Arial. Бумага SvetoCopi.
Усл. п. л. 1,3. Уч.-изд. л. 0,9. Тираж 100. Заказ 1/104.

Отпечатано в РИО ГБОУ ДПО ИГМАПО. 664079, г. Иркутск, м-н Юбилейный, 100, к. 302.
Тел. (3952)46-69-26. E-mail: igiuvpress@yandex.ru

Определенное место в патогенезе язвенной болезни занимают также гормональные факторы (половые гормоны, гормоны коры надпочечников, гастро-интестинальные пептиды), биогенные амины (гистамин, серотонин, катехоламины), иммунные механизмы, нарушения процессов перекисного окисления липидов.

В настоящее время установлено, что важнейшую роль в усилении агрессивных свойств желудочного содержимого и ослаблении защитных свойств слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки играют микроорганизмы Helicobacter pylori (HP), обнаруженные в 1983 г. австралийскими учеными Б. Маршаллом (Marshall B.) и Дж. Уорреном (Warren J.). Эти микроорганизмы выявляются у 90-95 % больных с язвами двенадцатиперстной кишки и у 70-85 % пациентов с язвами желудка.

Спектр неблагоприятного влияния HP на слизистую оболочку желудка и двенадцатиперстной кишки достаточно многообразен. Эти бактерии вырабатывают целый ряд ферментов (уреаза, протеазы, фосфолипазы), повреждающие защитный барьер слизистой оболочки, а также различные цитотоксины. Наиболее патогенными являются VacA-штамм HP, продуцирующий вакуолизирующий цитотоксин, приводящий к образованию цитоплазматических вакуолей и гибели эпителиальных клеток, и CagA-штамм, экспрессирующий ген, ассоциированный с цитотоксином. Этот ген кодирует белок массой 128 кДа, который оказывает прямое повреждающее действие на слизистую оболочку желудка. HP способствуют высвобождению в слизистой оболочке желудка интерлейкинов, лизосомальных энзимов, фактора некроза опухолей, что вызывает развитие воспалительных процессов в слизистой оболочке желудка.

Обсеменение слизистой оболочки желудка HP сопровождается развитием поверхностного антрального гастрита и дуоденита и ведет к повышению уровня гастрина и снижению уровня соматостатина с последующим усилением секреции соляной кислоты. Избыточное количество соляной кислоты, попадая в просвет двенадцатиперстной кишки, в условиях относительного дефицита панкреатических бикарбонатов способствует прогрессированию дуоденита и, кроме того, обусловливает появление в двенадцатиперстной кишке участков желудочной метаплазии (перестройки эпителия дуоденальной слизистой оболочки по желудочному типу), которые быстро заселяются HP. В дальнейшем при неблагоприятном течении, особенно при наличии дополнительных этиологических факторов (наследственная предрасположенность, 0(1) группа крови, курение, нервно-психические стрессы, алиментарные погрешности, прием ульцерогенных лекарственных препаратов и др.), в участках метаплазированной слизистой оболочки желудка формируется язвенный дефект.

У 5-10 % больных с дуоденальными язвами и у 15-20 % пациентов с язвами желудка развитие заболевания может происходить без участия HP. В первую очередь, это относится к симптоматическим гастродуоденальным язвам.

рений язвенной болезни и поддерживающей противорецидивной терапии, рассмотрены применяющиеся сейчас схемы эрадикационной терапии.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Язвенная болезнь представляет собой хроническое рецидивирующее заболевание, протекающее с чередованием периодов обострения и ремиссии, основным признаком которого является образование дефекта (язвы) в стенке желудка и двенадцатиперстной кишки, проникающего – в отличие от поверхностных повреждений слизистой оболочки (эрозий) – в подслизистый слой.

Распространенность язвенной болезни среди взрослого населения составляет в разных странах от 5 до 15 % (в среднем 7-10 %). Язвы двенадцатиперстной кишки встречаются в 4 раза чаще, чем язвы желудка. Среди больных с дуоденальными язвами мужчины значительно преобладают над женщинами, тогда как среди пациентов с язвами желудка соотношение мужчин и женщин оказывается примерно одинаковым. В последние годы отмечена тенденция к снижению числа госпитализированных больных с неосложненным течением язвенной болезни, но к увеличению частоты язвенных кровотечений, обусловленному растущим приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП).

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Согласно современным представлениям, патогенез язвенной болезни в общем виде сводится к нарушению равновесия между факторами кислотно-пептической агрессии желудочного содержимого и элементами защиты слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки.

К агрессивным факторам относятся повышение выработки соляной кислоты (в результате увеличения массы обкладочных клеток, гиперпродукции гастрина, нарушения нервной и гуморальной регуляции процессов секреции соляной кислоты), увеличение выработки пепсиногена и образования пепсина, нарушения моторики желудка и двенадцатиперстной кишки (задержка или ускорение эвакуации кислого содержимого из желудка), прямое травматизирующее действие пищи.

К ослаблению защитных факторов слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки приводят: снижение продукции и нарушение качественного состава желудочной слизи, уменьшение выработки бикарбонатов, ухудшение процессов регенерации и кровотока в слизистой оболочке, снижение содержания простагландинов в стенке желудка.

Типичными для язвенной болезни являются сезонные (весной и осенью) периоды усиления болей и диспепсических расстройств. При обострении заболевания часто отмечается похудание, поскольку, несмотря на сохраненный аппетит, больные ограничивают себя в еде, опасаясь усиления болей.

Следует считаться также и с возможностью бессимптомного течения язвенной болезни. По некоторым данным, частота таких случаев может достигать 30 %.

ДИАГНОСТИКА

В период обострения язвенной болезни при объективном исследовании часто удается выявить болезненность в эпигастральной области при пальпации, сочетающуюся с умеренной резистентностью мышц передней брюшной стенки. Также может обнаруживаться локальная перкуторная болезненность в этой же области (симптом Менделя), однако эти признаки не являются строго специфичными для обострения язвенной болезни.

Клинический анализ крови при неосложненном течении язвенной болезни чаще всего остается без существенных изменений. Иногда отмечается незначительное повышение содержания гемоглобина и эритроцитов, но может обнаруживаться и анемия, свидетельствующая о явных или скрытых кровотечениях. Лейкоцитоз и ускорение СОЭ встречаются при осложненных формах язвенной болезни (при пенетрации язвы, выраженном перивисцерите).

Определенное место в диагностике обострений язвенной болезни занимает анализ кала на скрытую кровь. При интерпретации его результатов необходимо помнить, что положительная реакция на скрытую кровь встречается и при многих других заболеваниях, что требует их обязательного исключения.

Важную роль в диагностике язвенной болезни играет исследование кислотообразующей функции желудка, которое проводится с помощью фракционного желудочного зондирования или pH-метрии (в последние годы с помощью суточного мониторирования внутрижелудочного pH). При язвах двенадцатиперстной кишки и пилорического канала обычно отмечаются повышенные (реже нормальные) показатели кислотной продукции, при язвах тела желудка и субкардиального отдела - нормальные или сниженные. Обнаружение и подтверждение гистаминустойчивой ахлоргидрии практически всегда исключает диагноз язвы двенадцатиперстной кишки и ставит под сомнение доброкачественный характер язвы желудка.

Основное значение в диагностике язвенной болезни имеют рентгенологический и эндоскопический методы исследования.

При рентгенологическом исследовании обнаруживают прямой признак язвенной болезни - «нишу» на контуре или на рельефе слизистой

КЛАССИФИКАЦИЯ

Общепринятой классификации язвенной болезни не существует. С точки зрения нозологической обособленности различают язвенную болезнь и симптоматические гастродуоденальные язвы, а также язвенную болезнь, ассоциированную и не ассоциированную с HP.

В зависимости от локализации выделяют язвы желудка (кардиального и субкардиального отделов, тела желудка, антрального отдела, пилорического канала), двенадцатиперстной кишки (верхней горизонтали, низкие язвы ДПК), а также сочетанные язвы желудка и двенадцатиперстной кишки. При этом язвы могут располагаться на малой кривизне, передней и задней стенках желудка и двенадцатиперстной кишки.

По числу язвенных поражений различают одиночные и множественные язвы, а в зависимости от размеров язвенного дефекта – язвы малых (до 0,5 см в диаметре), средних (0,6-1,9 см в диаметре) размеров, большие (2,0-3,0 см в диаметре) и гигантские (свыше 3,0 см в диаметре) язвы.

В диагнозе отмечают стадию течения заболевания: обострение, рубцевание (эндоскопически подтвержденная стадия «красного» и «белого» рубца) и ремиссия, а также наличие рубцово-язвенной деформации желудка и двенадцатиперстной кишки.

При формулировке диагноза язвенной болезни указывают осложнения заболевания (кровотечение, прободение, пенетрация, перигастрит и перидуоденит, рубцово-язвенный стеноз привратника), в том числе и анамнестические, а также перенесенные по поводу язвенной болезни операции.

КЛИНИКА

Ведущим симптомом обострения язвенной болезни являются боли в подложечной области, которые могут иррадиировать в левую половину грудной клетки и левую лопатку, грудной или поясничный отдел позвоночника. Боли возникают сразу после приема пищи (при язвах кардиального и субкардиального отделов желудка), через полчаса-час после еды (при язвах тела желудка), При язвах пилорического канала и луковицы двенадцатиперстной кишки обычно наблюдаются поздние боли (через 2-3 часа после еды), голодные боли, возникающие натощак и проходящие после приема пищи, а также ночные боли. Боли проходят после приема антацидов, антисекреторных и спазмолитических препаратов, применения тепла.

При обострении язвенной болезни часто встречаются и диспепсические расстройства: отрыжка кислым, изжога, тошнота, запоры. Характерным симптомом является рвота кислым желудочным содержимым, возникающая на высоте болей и приносящая облегчение, в связи с чем больные могут вызывать ее искусственно. Однако в настоящее время этот симптом встречается не так часто.

сложных приборов, а также специально обученного персонала. Этот метод не пригоден для контроля эффективности эрадикационной терапии, поскольку изменение титра антигеликобактерных антител происходит спустя несколько месяцев после эрадикации. В последние годы появились серологические методы, позволяющие определить патогенные штаммы HP.

Микробиологический (бактериологический) метод получения культуры HP имеет то преимущество, что с его помощью можно определить чувствительность микроорганизмов к тому или иному антибактериальному препарату. Однако этот метод достаточно дорогой. Кроме того, он сопряжен с определенными трудностями, обусловленными необходимостью наличия специальных сред, оптимальной температуры, влажности, качества атмосферного воздуха и т.д. Это приводит к тому, что рост колоний микроорганизмов удается получить далеко не всегда. Неудобство метода связано и с тем, что его результатов приходится ждать, как правило, не менее 10-14 дней. В клинической практике он применяется в основном в случаях инфекции HP, резистентной к обычным схемам антигеликобактерной терапии.

Морфологический (гистологический) метод относится в настоящее время, наряду с быстрым уреазным тестом, к наиболее распространенным методам первичной диагностики инфекции HP. Исследование биоптатов слизистой оболочки желудка с применением различных окрасок (акридиновым оранжевым, красителем Гимзы, серебрением по Вартину-Старри) позволяет не только с высокой степенью надежности выявить наличие HP, но и количественно определить степень обсеменения.

Биохимические методы, из которых чаще всего применяют быстрый уреазный тест, являются в настоящее время наиболее популярными при первичной диагностике инфекции HP. Быстрый уреазный тест (в клинической практике широко используются CLO-test, Campy-test) основан на определении изменения pH среды по окраске индикатора, которое происходит в результате выделения аммиака при расщеплении мочевины уреазой бактерий. Результаты этого теста становятся известными уже через 1 час после получения биоптатов слизистой оболочки желудка. Кроме того, уреазный тест является наиболее дешевым из всех методов диагностики инфекции HP (дешевле этого теста есть лишь метод диагностики HP в мазках-отпечатках, который сейчас не применяют из-за низкой чувствительности). К недостаткам метода относят то, что его результаты становятся ложноотрицательными при количестве микроорганизмов HP в биоптате < 104, в связи с чем он может давать ошибочные заключения при контроле полноты эрадикации.

При использовании эндоскопических методов диагностики HP берут как минимум 2 биоптата из тела желудка и 1 биоптат из антрального отдела. Достоверность результатов повышается, если у одного больного применяют не один, а два метода диагностики (например, морфологический метод и быстрый уреазный тест).

оболочки. Кроме того, метод позволяет выявить и косвенные признаки заболевания: местный циркулярный спазм мышечных волокон на противоположной по отношению к язве стенке желудка в виде «указующего перста», конвергенцию складок слизистой оболочки к «нише», рубцово-язвенную деформацию желудка и луковицы двенадцатиперстной кишки, гиперсекрецию натощак, нарушение гастродуоденальной моторики.

Эндоскопическое исследование подтверждает наличие язвенного дефекта, уточняет его локализацию, глубину, форму, размеры, позволяет оценить состояние дна и краев язвы, выявить сопутствующие изменения слизистой оболочки, нарушения гастродуоденальной моторики. При локализации язвы в желудке проводят биопсию с последующим гистологическим исследованием полученного материала, что дает возможность исключить злокачественный характер язвенного поражения.

Для определения дальнейшей тактики лечения исключительно большое значение имеют результаты исследования наличия в слизистой оболочке желудка HP, которое может проводиться различными методами, отличающимися высокой чувствительностью и специфичностью, но имеющие свои показания (см. табл.1).

Таблица 1

Основные методы диагностики инфекции Helicobacter pylori и показания к их применению

Метод диагностики	Показания к применению	Чувствительность, %	Специфичность, %
Серологический	Скрининговая диагностика инфекции HP	90	90
Микробиологический	Определение чувствительности HP к антибиотикам	80-90	95
Морфологический	Первичная диагностика инфекции HP у больных язвенной болезнью	90	90
Быстрый уреазный тест	Первичная диагностика инфекции HP у больных язвенной болезнью	90	90
Дыхательный тест	Контроль полноты эрадикации	95	100

Серологический метод, выявляющий антитела к HP (чаще всего сейчас используют метод иммуноферментного анализа), применяют в основном для скрининговых исследований с целью выявления инфицированности различных групп населения, поскольку он не требует проведения эндоскопии,

3-4 раза по сравнению с нормой). В распознавании синдрома Золлингера-Эллисона помогают провокационные тесты (с секретином, глюкагоном и др.), ультразвуковое исследование поджелудочной железы.

Гастродуоденальные язвы у больных гиперпаратиреозом отличаются от язвенной болезни (помимо тяжелого течения, с частыми рецидивами, наклонностью к кровотечениям и перфорации) наличием признаков повышенной функции паращитовидных желез (мышечной слабости, болей в костях, жажды, полиурии). Диагноз ставят на основании изучения содержания кальция и фосфора в сыворотке крови, выявления признаков гипертиреоидной остеодистрофии, характерных симптомов поражения почек и неврологических расстройств.

При обнаружении язвенных поражений в желудке необходимо обязательно проводить дифференциальную диагностику между доброкачественными язвами, малигнизацией язвы и первично-язвенной формой рака желудка. В пользу злокачественного характера поражения говорят его очень большие размеры (особенно у больных молодого возраста), локализация язвенного дефекта на большой кривизне желудка, наличие повышения СОЭ и гистаминустойчивой ахлоргидрии. При рентгенологическом и эндоскопическом исследовании в случаях злокачественных изъязвлений желудка выявляют неправильную форму язвенного дефекта, его неровные и бугристые края, инфильтрацию слизистой оболочки желудка вокруг язвы, ригидность стенки желудка в месте изъязвления. Большую помощь в оценке характера поражения стенки желудка в месте изъязвления, а также состояния региональных лимфатических узлов может дать эндоскопическая ультрасонография. Окончательное заключение о характере язвенного поражения выносят после гистологического исследования биоптатов язвы. С учетом возможности ложноотрицательных результатов биопсию следует проводить повторно, вплоть до полного заживления язвы, с взятием при каждом исследовании не менее 3-4 кусочков ткани.

ТЕЧЕНИЕ И ОСЛОЖНЕНИЯ

В неосложненных случаях язвенная болезнь протекает обычно с чередованием периодов обострения заболевания (продолжительностью, в среднем, от 3-4 до 6-8 недель) и ремиссии (длительностью от нескольких месяцев до нескольких лет). Под влиянием неблагоприятных факторов (например, физическое перенапряжение, злоупотребление алкоголем, прием ульцерогенных лекарственных препаратов и др.) возможно развитие осложнений. К ним относятся кровотечение, перфорация и пенетрация язвы, развитие перивисцерита, формирование рубцово-язвенного стеноза привратника, возникновение малигнизации язвы.

Язвенное кровотечение наблюдается у 15-20 % больных язвенной болезнью, чаще при желудочной локализации язв. Оно проявляется рво-

Радионуклидные методы, самым известным из которых считается дыхательный тест с использованием мочевины, меченной изотопами 13С или 14С, предполагают применение масс-спектрографа для улавливания этих изотопов в выдыхаемом воздухе. За рубежом дыхательный тест считается «золотым стандартом» контроля полноты эрадикационной терапии, поскольку является неинвазивным и отличается высокой чувствительностью. В России дыхательный уреазный тест стал доступен благодаря отечественным разработкам; при этом анализ изотопического соотношения 13CO2/12CO2 проводят с помощью оригинальной диодной лазерной спектроскопии [3].

В 1998 г. была предложена неинвазивная методика определения антигена НР в кале с помощью иммуно-ферментного анализа, которую можно применять и для контроля эрадикации инфекции [7]. В решениях Второй согласительной конференции по диагностике и лечению инфекции НР в Маастрихте в 2000 г. этот метод отмечен как рекомендуемый (референсный) [2].

Все более широкое распространение получает сейчас определение ДНК НР (в слизистой оболочке желудка, слюне и т.д.) с помощью **полимеразной цепной реакции (ПЦР),** являющееся самым точным на сегодняшний день методом диагностики инфекции НР, особенно в тех случаях, когда бактерии приобретают кокковидную форму (например, после курса антибактериальной терапии) и когда другие методы диагностики (в частности, быстрый уреазный тест) дают ложноотрицательные результаты. Оригинальная отечественная разработка позволяет использовать ПЦР для неинвазивного определения НР в кале.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Язвенную болезнь необходимо дифференцировать с симптоматическими язвами желудка и двенадцатиперстной кишки, патогенез которых связан с определенными фоновыми заболеваниями или же конкретными этиологическими факторами (например, с приемом НПВП). Симптоматические гастродуоденальные язвы (особенно лекарственные) часто развиваются остро, проявляясь иногда внезапным желудочно-кишечным кровотечением или прободением язв, протекают с нетипичными клиническими проявлениями (стертой картиной обострения, отсутствием сезонности и периодичности).

Гастродуоденальные язвы при синдроме Золлингера-Эллисона отличаются от обычной язвенной болезни крайне тяжелым течением, множественной локализацией (нередко даже в тощей кишке), упорными поносами. При обследовании таких больных отмечается резко повышенный уровень желудочного кислотовыделения (особенно в базальных условиях), определяется увеличенное содержание гастрина в сыворотке крови (в

Малигнизация (озлокачествление) доброкачественной язвы является не таким частым осложнением язв желудка, как считалось ранее. За малигнизацию язвы нередко ошибочно принимаются случаи своевременно не распознанного инфильтративно-язвенного рака желудка. Диагностика малигнизации язвы не всегда оказывается простой. Клинически иногда удается отметить изменение течения язвенной болезни с утратой периодичности и сезонности обострений. В анализах крови выявляют анемию, повышенное СОЭ. Окончательное заключение ставят на основании гистологического исследования биоптатов, взятых из различных участков язвы.

ПРОТОКОЛ ФАРМАКОТЕРАПИИ ОБОСТРЕНИЙ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ

Многообразие различных патогенетических факторов язвенной болезни обусловило в свое время появление и большого числа лекарственных препаратов, избирательно воздействовавших, как предполагалось первоначально, на те или иные патогенетические механизмы заболевания.

В 1990 г. W. Burget и соавт. опубликовали данные мета-анализа 300 работ, на основании которого пришли к заключению, что язвы желудка и двенадцатиперстной кишки рубцуются почти во всех случаях, если в течение суток удается поддерживать уровень внутрижелудочного pH > 3. Как известно, указанному правилу отвечают лишь блокаторы протонного насоса, что и объясняет, почему препараты данной группы при лечении язвенной болезни являются наиболее эффективными. Отметим, что ни H2-блокаторы, ни селективные холинолитики, ни, тем более, антациды удержать уровень внутрижелудочного pH > 3 в течение 18 часов не могут.

Антисекреторные препараты (в настоящее время с этой целью чаще всего применяются блокаторы протонного насоса) являются средством базисной терапии обострения язвенной болезни. Их назначают с целью купирования болевого синдрома и диспепсических расстройств, а также для достижения рубцевания язвенного дефекта в возможно более короткие сроки.

В настоящее время существует строгий протокол фармакотерапии обострения язвенной болезни, который предусматривает назначение выбранного препарата в определенной дозе: париета (рабепразола) – в дозе 20 мг в сутки, омепразола – в дозе 20 мг в сутки, лансопразола – 30 мг в сутки, пантопразола – 40 мг в сутки. Продолжительность лечения зависит от результатов эндоскопического контроля, который проводят с двухнедельным интервалом (т.е. через 2, 4, 6, 8 недель). Для оценки эффективности того или иного противоязвенного препарата используют подсчет не средних сроков рубцевания, а частоты зарубцевавшихся язв за 4, 6, 8 недель и т.д. Такой подход дает возможность проведения многоцентровых и мета-аналитических исследований, когда результаты десятков и сотен работ, выполненных в разных странах по одному и тому же протоколу, суммируют и полу-

той содержимым типа «кофейной гущи» (гематемезис) или черным дегтеобразным стулом (мелена). При массивном кровотечении и невысокой секреции соляной кислоты, а также локализации язвы в кардиальном отделе желудка в рвотных массах может отмечаться примесь неизмененной крови. Иногда на первое место в клинической картине язвенного кровотечения выступают общие жалобы (слабость, потеря сознания, снижение артериального давления, тахикардия), тогда как мелена может появиться лишь спустя несколько часов.

Перфорация (прободение) язвы встречается у 5-15 % больных язвенной болезнью, чаще у мужчин. К ее развитию предрасполагают физическое перенапряжение, прием алкоголя, переедание. Иногда перфорация возникает внезапно, на фоне бессимптомного («немого») течения язвенной болезни. Перфорация язвы клинически проявляется острейшими («кинжальными») болями в подложечной области, развитием коллаптоидного состояния. При обследовании больного обнаруживаются «доскообразное» напряжение мышц передней брюшной стенки и резкая болезненность при пальпации живота, положительный симптом Щеткина-Блюмберга. В дальнейшем, иногда после периода мнимого улучшения прогрессирует картина разлитого перитонита.

Под пенетрацией понимают проникновение язвы желудка или двенадцатиперстной кишки в окружающие ткани: поджелудочную железу, малый сальник, желчный пузырь и др. При пенетрации язвы появляются упорные боли, которые теряют прежнюю связь с приемом пищи, повышается температура тела, в анализах крови выявляется повышение СОЭ. Наличие пенетрации язвы подтверждается рентгенологически и эндоскопически.

Перивисцеритом обозначают спаечный процесс, который развивается при язвенной болезни между желудком или двенадцатиперстной кишкой и соседними органами (поджелудочной железой, печенью, желчным пузырем). Перивисцерит характеризуется более интенсивными болями, усиливающимися после обильной еды, при физических нагрузках и сотрясении тела, иногда повышением температуры и ускорением СОЭ. Рентгенологически и эндоскопически при этом обнаруживают деформации и ограничение подвижности желудка и двенадцатиперстной кишки.

Стеноз привратника формируется обычно после рубцевания язв, расположенных в пилорическом канале или начальной части двенадцатиперстной кишки. Нередко развитию данного осложнения способствует операция ушивания прободной язвы данной области. Наиболее характерными клиническими симптомами стеноза привратника являются рвота пищей, съеденной накануне, а также отрыжка с запахом «тухлых» яиц. При пальпации живота в подложечной области можно выявить «поздний шум плеска» (симптом Василенко), иногда становится видимой перистальтика желудка. При декомпенсированном стенозе привратника может прогрессировать истощение больных, присоединяются электролитные нарушения.

держивающему приему блокаторов протонного насоса пришли схемы прерывистой поддерживающей фармакотерапии. К ним относят «поддерживающее самолечение» (yourself treatment) или терапия «по требованию» (on demand), когда больные сами определяют необходимость приема препаратов исходя из своего самочувствия, и «терапия выходного дня» (weekend treatment), когда больной остается без лечения с понедельника до четверга и принимает антисекреторные препараты с пятницы по воскресенье включительно. Эффективность поддерживающей прерывистой фармакотерапии уступает таковой при ежедневном приеме препаратов; частота обострений язвенной болезни на ее фоне составляет 30-35 %.

В настоящее время, когда краеугольным камнем противорецидивного лечения язвенной болезни признано проведение эрадикационной антигеликобактерной терапии, показания к поддерживающей фармакотерапии антисекреторными препаратами значительно сузились. Она считается необходимой у больных, у которых язвенная болезнь протекает без обсеменения слизистой оболочки желудка Helicobacter pylori (таковыми являются 15-20 % больных с язвами желудка и около 5 % пациентов с дуоденальными язвами), у больных, у которых, по меньшей мере, 2 попытки антигеликобактерного лечения оказались неудачными, а также у пациентов с осложненным течением заболевания (в частности, при наличии в анамнезе перфорации язв).

ФАРМАКОТЕРАПИЯ ГЕЛИКОБАКТЕРНОЙ ИНФЕКЦИИ

По современным представлениям, курс эрадикационной терапии следует проводить у каждого больного язвенной болезни вне зависимости от стадии течения заболевания (обострения или ремиссии), если у него обнаруживают пилорический геликобактер в слизистой оболочке желудка. Однако на практике в подавляющем большинстве случаев эрадикацию осуществляют в период обострения язвенной болезни, когда эндоскопическое обнаружение язвы сопровождается и подтверждением наличия HP в слизистой оболочке желудка (морфологическим или уреазным методом).

Эрадикация HP с помощью какого-либо одного препарата является недостаточно эффективной, поэтому ее обязательно проводят с применением комбинации нескольких антигеликобактерных средств. Та или иная схема считается эффективной, если она позволяет достичь эрадикации HP более чем в 80-90 % случаев. В большинство схем антигеликобактерной терапии включают блокаторы протонного насоса, которые, повышая pH содержимого желудка, создают неблагоприятные условия для жизнедеятельности HP и, кроме того, повышают эффективность действия многих антибактериальных препаратов. При этом применение париета в схемах эрадикационной терапии следует считать более предпочтительным по сравнению с другими блокаторами протонного насоса, учитывая более

чающиеся, таким образом, группы больных численностью в десятки и сотни тысяч человек позволяют затем с высокой степенью вероятности оценить эффективность препарата и влияние на нее тех или иных факторов.

Механизм действия блокаторов протонного насоса связан с блокированием активности Н+, К+ - АТФазы париетальной клетки. При этом время начала действия данных препаратов зависит от того, насколько быстро они превращаются из своей неактивной формы в активную (сульфаниламидную). Париет превращается в свою активную форму быстрее, чем омепразол, лансопразол и пантопразол, что объясняет более быстрое начало его ингибирующего действия по сравнению с другими блокаторами протонного насоса [Besancon, 1997]. Это делает назначение париета при проведении базисной антисекреторной терапии более предпочтительным. Кроме того, париет в меньшей степени, чем другие блокаторы протонного насоса (в частности, омепразол), взаимодействует с ферментами цитохрома Р450 в печени, поэтому метаболизм других лекарственных препаратов при его приеме не нарушается.

Важным моментом в современной фармакотерапии язвенной болезни является отсутствие принципиальных различий в подходах к лечению язв желудка и язв двенадцатиперстной кишки. Длительное время считалось, что язвы двенадцатиперстной кишки требуют назначения антисекреторных препаратов, а язвы желудка – препаратов, стимулирующих процессы регенерации. Сейчас уже считают общепризнанным, что после подтверждения доброкачественного характера язв желудка лечение этих больных проводят точно так же, как и лечение больных с дуоденальными язвами. Единственное различие заключается в продолжительности курса фармакотерапии. Учитывая, что язвы желудка рубцуются медленнее, чем дуоденальные, контроль рубцевания язв желудка проводится не через 4 и 6 недель, как при язвах двенадцатиперстной кишки, а, соответственно, через 6 и 8 недель после начала приема препаратов.

ПРОТОКОЛ ПОДДЕРЖИВАЮЩЕЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ

«Ахиллесовой пятой» консервативного лечения язвенной болезни является, как известно, высокая частота рецидивов язв после прекращения курсового лечения обострения заболевания, которая составляет в среднем 70 % в течение первого года после достижения рубцевания язвы. Этот факт послужил основанием для разработки схем поддерживающей фармакотерапии, назначаемых больным после окончания курсового лечения.

Накоплен большой опыт применения с целью противорецидивной терапии ежедневных поддерживающих (половинных) доз блокаторов протонного насоса, которые снижают частоту возникновения рецидивов язвенной болезни в течение года до 15 %. Позже на смену постоянному под-

мендовалась схема эрадикационной терапии 2-й линии, курс **квадротерапии**, включавший в себя комбинацию одного из блокаторов протонного насоса (2 раза в день) и «классическую» тройную схему:

блокаторы протонного насоса х 2 раза в день
+
препараты висмута (например, **де-нол** 120 мг х 4 раза в день)
+
тетрациклин 500 мг х 4 раза в день
+
метронидазол 250 мг 4 раза в день.

Рекомендованная продолжительность курса квадротерапии составляла также 7 дней.

В качестве альтернативной схемы была предложена комбинация пилорида (ранитидин висмут цитрата) в дозе 400 мг х 2 раза в сутки с одним из антибиотиков - кларитромицином (в дозе 250 мг х 4 раза в день или 500 мг х 2 раза в день) или амоксициллином (в дозе 500 мг х 4 раза в день), назначавшаяся в течение 7 или 14 дней.

В последние годы при проведении эрадикационной терапии выявились серьезные проблемы, связанные с растущей устойчивостью штаммов HP к антибактериальным препаратам, в первую очередь, метронидазолу (более чем в 30 % случаев) и кларитромицину (более чем в 10 % случаев). В практическом плане это означало существенное снижение частоты эрадикации при применении схем, в состав которых входили указанные антибактериальные препараты. Так, например, в случаях резистентности HP к метронидазолу эффективность схем, содержащих кларитромицин и метронидазол, амоксициллин и метронидазол, снижалась соответственно с 93 и 91 % до 76 и 61 %. Частота эрадикации при применении схем, содержащих кларитромицин, снижалась при их использовании у больных с кларитромицин-устойчивыми штаммами до 44-69 %.

В создавшейся ситуации были предложены различные способы преодоления резистентности штаммов HP к антибактериальным препаратам. Так, в некоторых странах (например, США) было рекомендовано увеличить продолжительность эрадикационной терапии с 7 до 10-14 дней. Было признано целесообразным повысить суточную дозу кларитромицина (в комбинации с метронидазолом и блокаторами протонного насоса) с 500 мг до 1000 мг. Обсуждалась, кроме того, возможность замены метронидазола фуразолидоном.

Все же наиболее действенным способом повышения эффективности эрадикационной терапии был признан правильный подход к выбору той или иной ее схемы, который был отражен в рекомендациях конференции, проводившейся в Маастрихте 21-22 сентября 2000 г. по инициативе Европейской группы по изучению Helicobacter pylori (Диагностика..., 2000). В

быстрое наступление его антисекреторного действия и более выраженной прямой антигеликобактерной активности (в условиях in vitro), что благоприятствует и потенцирует эффект антибиотиков. Это позволяет избежать предварительного назначения антисекреторных препаратов (как это например, имеет место при применении омепразола и др. ИПП) перед проведением схем эрадикации.

Еще сравнительно недавно (в 1995 г.) рекомендовалось начинать эрадикационную терапию с назначения в течение 2 недель двойных схем (комбинации омепразола и амоксициллина или комбинации омепразола и кларитромицина). Однако уже в 1996 г. было показано, что частота эрадикации при применении данных схем составляет не 90 %, как предполагалось ранее, а в среднем лишь 60 %, в связи с чем использование двойных схем в настоящее время признано нецелесообразным.

Решением Маастрихтской согласительной конференции Европейской группы по изучению пилорического геликобактера (1996) для эрадикационной терапии было рекомендовано применение 3 возможных схем 1-й линии, каждая из которых обязательно включала в себя назначение одного из блокаторов протонного насоса в стандартных дозах 2 раза в день.

Состав этих схем выглядел следующим образом:

1-я схема

блокаторы протонного насоса х 2 раза в день
+
метронидазол 250 мг х 4 р. (или тинидазол 500 мг х 2 раза)
+
кларитромицин 250 мг х 2 раза.

2-я схема

блокаторы протонного насоса х 2 раза в день
+
амоксициллин 1000 мг х 2 раза
+
кларитромицин 500 мг х 2 раза.

3-я схема

блокаторы протонного насоса х 2 раза в день
+
амоксициллин 500 мг х 3 раза
+
метронидазол 250 мг х 4 раза.

Рекомендованная продолжительность эрадикационной терапии при использовании каждой из схем составляла 7 дней, частота эрадикации HP превышала 90 %. При неэффективности применения схем 1-й линии реко-

формировании рефрактерных гастродуоденальных язв (язв, не рубцующихся в течение 12 недель непрерывного лечения).

Проведенный тщательный анализ показал, что факторами, определяющими часторецидивирующее течение язвенной болезни, являются обсемененность слизистой оболочки желудка микроорганизмами HP, прием НПВП, наличие в анамнезе язвенных кровотечений и перфорации язвы, а также низкий «кэмплайенс» (compliance), т.е. отсутствие готовности больного к сотрудничеству с врачом, проявляющееся в отказе больных прекратить курение и употребление алкоголя, их нерегулярном приеме лекарственных препаратов (Soll A.H., 1998).

Соответственно, к мероприятиям, повышающим эффективность лечения больных с часторецидивирующим течением язвенной болезни, можно отнести: проведение эрадикации HP, снижающей при ее успешном завершении частоту рецидивов язв в течение года с 70 до 4-5 % и уменьшающей также риск повторных язвенных кровотечений, назначение длительной поддерживающей терапии антисекреторными препаратами в случаях язвенной болезни, не ассоциированной с HP, замена НПВП парацетамолом или селективными блокаторами циклооксигеназы-2 (например, целекоксибом), а также назначение при необходимости продолжения приема НПВП соответствующего «прикрытия» из блокаторов протонного насоса или мизопростола, повышение «кэмплайенса» больных (прекращение курения, приема алкоголя и др.).

Факторами, способствующими формированию рефрактерных гастродуоденальных язв, могут выступать уже упоминавшиеся инфекция HP, прием НПВП, низкий «кэмплайенс» больных, большие и гигантские размеры язв, а также скрыто протекающий синдром Золлингера-Эллисона (Soll A.H., 1998). Проведение указанных выше мероприятий, а также увеличение дозы блокаторов протонного насоса в 2-3 раза, тщательное обследование больных с целью исключения гастриномы позволяют во многих случаях успешно решить и проблему рефрактерных язв.

Таким образом, показаниями к хирургическому лечению язвенной болезни в настоящее время являются лишь осложненные формы заболевания. При соблюдении всех необходимых протоколов консервативного лечения случаи его неэффективности (как показание к операции) могут быть сведены до минимума.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ современных работ показывает, что возможности фармакотерапии язвенной болезни в настоящее время значительно расширились. После введения в клиническую практику блокаторов протонного насоса последних поколений врач, проводящий лечение больного с обострением язвенной болезни, уже не испытывает в большинстве случаев проблем с

итоговом документе этой конференции впервые содержалось предложение планировать результаты эрадикационной терапии, предусматривая возможность ее неудачи. Кроме того, было сокращено число возможных схем антигеликобактерной терапии.

В настоящее время сохранена тройная схема первой линии, содержащая ингибиторы протонной помпы (или ранитидин висмут цитрат) в стандартной дозе 2 раза в день + кларитромицин (в дозе 500 мг 2 раза в день) + амоксициллин (в дозе 1000 мг 2 раза в день) или метронидазол (в дозе 500 мг 2 раза в день). При этом сочетание кларитромицина с амоксициллином признано более предпочтительным, чем сочетание кларитромицина с метронидазолом, поскольку это может способствовать достижению лучшего результата при последующем назначении в случае необходимости квадротерапию.

Протокол эрадикационной терапии предполагает обязательный контроль ее эффективности, который проводят через 4-6 недели после ее окончания (в этот период больной не принимает никаких антибактериальных препаратов). «Золотым стандартом» диагностики на данном этапе становится, как уже говорилось, дыхательный тест, однако, при его отсутствии можно воспользоваться морфологическим методом диагностики. При сохранении НР в слизистой оболочке желудка показано проведение повторного курса эрадикационной терапии с применением терапии второй линии с последующим контролем его эффективности также через 4-6 недель. Только строгое соблюдение такого протокола дает возможность провести надлежащим образом санацию слизистой оболочки желудка и предотвратить риск возникновения рецидивов язвенной болезни (Рекомендации..., 1998).

В качестве терапии второй линии сохранила свое место схема из 4 препаратов, содержащая блокаторы протонного насоса (в стандартной дозе 2 раза в день), препараты висмута (в обычной дозировке) метронидазол (в суточной дозе 1,5 г) и тетрациклин (в суточной дозе 2 г). В качестве второго лечебного курса могут быть использованы и тройные схемы лечения на основе блокаторов протонного насоса. Минимальная продолжительность тройных схем и схемы квадротерапии составляет 7 дней. В случаях отсутствия эффекта при проведении второго курса последующая тактика лечения решается индивидуально в каждом конкретном случаев.

ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ ПРИ НЕЭФФЕКТИВНОСТИ КОНСЕРВАТИВНОЙ ТЕРАПИИ

Неэффективность консервативного лечения больных язвенной болезнью может проявляться в двух вариантах: часторецидивирующем течении язвенной болезни (т.е. с частотой обострений более 2 раз в год) и

достижением рубцевания язв желудка и двенадцатиперстной кишки, а проведение эрадикационной терапии позволяет существенно снизить частоту рецидивов язвенной болезни.

Предполагается, что все это приведет в недалеком будущем к кардинальному изменению течения язвенной болезни (Blum A.L., 1995). Значительно уменьшится число больных с повторными обострениями язвенной болезни. В связи с появлением нестероидных противовоспалительных препаратов, относящихся к группе селективных ингибиторов циклооксигеназы-2, снизятся частота лекарственных поражений слизистой оболочки желудка и частота вызываемых ими кровотечений. Успехи антигеликобактерной терапии сделают действительно реальной возможность полного излечения больных язвенной болезнью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Диагностика и лечение инфекции Helicobacter pylori, современные представления (Доклад второй конференции по принятию консенсуса в Маастрихте 21-22 сентября 2000 г.) // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2000. – № 6. – С. 7-9.
2. Основы лазерного 13С-уреазного дыхательного теста и практика клинического применения / В.Т. Ивашкин [и др.]; под ред. В.Т. Ивашкина, Ф. Мегро, Т.Л. Лапиной // Helicobacter pylori: революция в гастроэнтерологии. – М., 1999. – С. 131-139.
3. Рекомендации по диагностике и лечению инфекции Helicobacter pylori у взрослых при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 1998. – № 1. – С. 105-107.
4. Sites of reaction of the gastric H, K-ATPase with extracytoplasmic thiol reagents / M. Besancon [et al.] // J. Biol. Chem. – 1997. – Vol. 272. – P. 22438-22446.
5. Blum, A.L. Perspektiven der Therapie mit Protonenpumpemblockern (PP-Blocker) / A.L. Blum // Z. Gastroenterol. – 1995. – Vol. 33. – Suppl. L. – P. 32-40.
6. Burget, D.W. Is there an optimal degree of acid supression for healing of duodenal ulcers? A model of the relationship between ulcer healing and acid suppression / D.W. Burget, K.D. Chiverton, R.H. Hunt // Gastroenterology. – 1990. – Vol. 99. – P. 345-351.
7. Leodolter, A. Diagnosis of Helicobacter pylori infection / A. Leodolter, F. Megraud // Current opinion in gastroenterology. – 2001. – Vol. 17, suppl. I. – S. 19-S.23.
8. Soll, A.H. Peptic ulcer and its complications / A.H. Soll // Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. – Philadelphia-Londom-Toronto-Montreal-Sydney-Tokyo. – 1998. – Vol. 1. – P. 620-678.