

Дифференцированные лечебно-диагностические подходы к эрозивно-язвенным поражениям гастродуоденальной зоны (лекция)

А.Э. Дорофеев, О.В. Томаш, Н.Н. Руденко, А.В. Сибилев

Донецкий национальный медицинский университет им. М.Горького

В лекции представлены принципы диагностики заболеваний, которые сопровождаются эрозивно-язвенными изменениями гастродуоденальной зоны. Рассмотрены дифференцированные подходы к их лечению и преимущества эффективного и безопасного ингибитора протонной помпы пантопразола.

Ключевые слова: *пептическая язва, гастродуоденопатия, слизистая оболочка желудка и двенадцатиперстной кишки, Проксиум.*

Эпидемиология. За последнее десятилетие в Украине количество больных с эрозивно-язвенными поражениями (ЭЯП) верхних отделов пищеварительного тракта увеличилось. Так, например, только число пациентов с пептическими язвами (ПЯ) желудка и 12-перстной кишки (ДПК) увеличилось на 38%, а распространенность этих заболеваний достигла 150 случаев на 100 тыс. населения. Наблюдается и увеличение частоты их осложнений – количество язвенных кровотечений возросло за это же время в 2 раза, что связано с ростом распространенности не только ПЯ, но и симптоматических язв, особенно вызванных приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП).

Отметим, что традиционный термин «язвенная болезнь» (ЯБ), до сих пор широко используемый в национальной медицине, следует признать устаревшим. Формулировка диагноза как ЯБ всего лишь констатирует наличие морфологического субстрата (язвы) слизистой оболочки желудка (СОЖ) и/или ДПК, не отражая при этом этиопатогенетических механизмов развития патологии и соответственно не нацеливая на адекватную тактику ее ведения. В мировой медицине стандартным диагностическим термином является «пептическая язва» (peptic ulcer, peptic ulcer disease); тем самым подчеркивается этиопатогенетическая роль кислотно-пепсического фактора. Язвы, возникающие на фоне приема НПВП, следует трактовать как НПВП-гастро(дуодено)патию, что опять-таки определяет тактику ведения этих больных.

Патофизиологические основы пепсических гастродуоденальных поражений

Для лучшего понимания патогенеза кислотозависимых заболеваний (КЗЗ) необходимо вспомнить физиологические основы солянокислой секреции. В ее регуляции участвует целый ряд взаимосвязанных нервных, эндокринных и паракринных механизмов (рис. 1).

На поверхности обкладочных (париетальных) клеток имеется три вида рецепторов, стимуляция которых приводит к увеличению выброса HCl в просвет желудка. Ацетилхолин, выделяющийся из окончаний n. vagus, стимулирует M₃-холинорецепторы, запускающие фосфолипазно-кальциевый путь секреции. Гистамин продуцируется ECL-клетками (enterochromaffin-like cell – энтерохро-

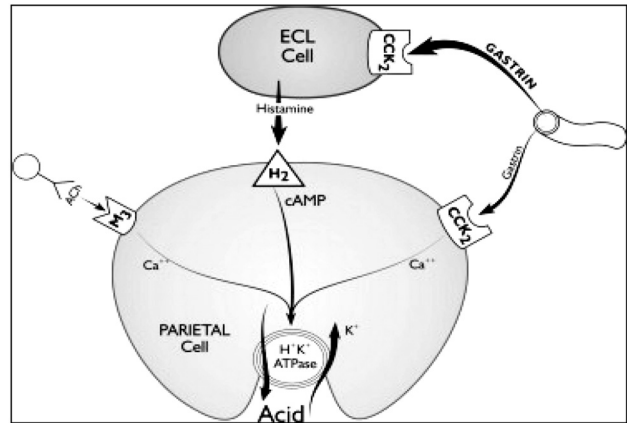


Рис. 1. Схема регуляции солянокислой секреции (Schubert M.L., Peura D.A., 2008)

финноподобная клетка) СОЖ и паракринным путем воздействует на H₂-рецепторы париетальных клеток. Гастрин – гормон, выделяемый G-клетками антрального отдела желудка, кишечника и поджелудочной железы. Воздействуя на CCK₂-рецепторы (cholecystokinin; холецистокининовые рецепторы 2-го типа), он стимулирует обкладочные и ECL-клетки. Таким образом, гастрин увеличивает выброс HCl как за счет непосредственной активации кислотопродукции (менее значимый путь), так и опосредованно, повышая синтез гистамина ECL-клетками (ведущий механизм воздействия). Будучи гормоном, гастрин воздействует на ростковую зону желудочных желез, стимулируя пролиферацию обкладочных и ECL-клеток, и тем самым повышает потенциал кислотообразования в желудке. Основным ингибитором продукции HCl является соматостатин – гормон, выделяемый в желудке, кишечнике, поджелудочной железе. Он воздействует на париетальные клетки эндокринным и паракринным путем (стимулируя соматостатиновые SS₂-рецепторы), а также подавляет избыточный синтез гистамина ECL-клетками и гастрина G-клетками. Конечным звеном секреции HCl (при любом виде стимуляции) выступает H⁺K⁺-АТФаза, ответственная за выделение водородных ионов в просвет желудка.

Таким образом, секреция соляной кислоты в желудке стимулируется как при активации париетальных клеток (воздействие на M₃-холинергические, H₂-гистаминовые и CCK₂-гастриновые рецепторы), так и при торможении выделения соматостатина (холинергическая и H₃-гистаминовая стимуляция).

Почему же столь агрессивное содержимое не повреждает сам желудок? Существует целая группа факторов резистентности. В первую очередь, это слизисто-бикарбо-

натный барьер на поверхности желудочного эпителия (*преэпителиальный уровень*), нормальная регенерация слизистой оболочки (СО) (*эпителиальный уровень*) и адекватные микро- и макроциркуляция в желудочной стенке (*постэпителиальный уровень*). В случае избыточного кислотообразования и/или недостаточности факторов защиты и развиваются КЗЗ. Весьма интересным и полезным для понимания сути проблемы этой патологии является следующий факт. По составу слизи (наличие только нейтральных гликопротеинов) человек близок к травоядным животным, у которых уровень солянокислой секреции относительно низок. Однако характер секреции НСІ у человека напоминает таковой у плотоядных, имеющих более мощный защитный барьер за счет присутствия не только нейтральных, но и кислых гликопротеинов. Способность синтезировать последние человек утратил в процессе филогенеза, сохранив при этом такие же протеолитические свойства желудочного сока (ЖС), как и у плотоядных. В обычных физиологических условиях нейтральных гликопротеинов достаточно для обеспечения доминирования защитных факторов. При их ослаблении и/или усилении повреждающих (эндогенных – НСІ, пепсины, желчные кислоты; экзогенных – пилорический хеликобактер [*Helicobacter pylori* – Нр], нестероидные противовоспалительные препараты, алкоголь) «чаша весов» склоняется в сторону повреждения СО. Таким образом, сам по себе уровень солянокислой секреции (как базальной, так и стимулированной) не является фактором, достаточным для индукции патологии СОЖ.

Слизистая «примыкающей» к желудку ДПК не имеет столь совершенной защиты. Регулярный контакт с НСІ, являющейся мощным агрессивным фактором, закономерно приводит к ее повреждению. При этом исходно в патогенезе большее значение имеет не кислотность ЖС как таковая, а нарушение антродуоденального «тормоза» (он препятствует попаданию недостаточно ошелоченного бикарбоната желудка пищевого субстрата в луковицу ДПК). В данном случае речь идет об эффектах НСІ, патологических уже не по силе, а по месту действия.

Таким образом, все многообразие ЭЯП СОЖ и ДПК принципиально связано с 2 этиопатогенетическими механизмами: воздействием агрессивных факторов и/или снижением резистентности СО. Факторы агрессии могут быть эндогенными (гиперсекреция НСІ, желчный рефлюкс) и экзогенными (Нр, НПВП, алкоголь). Именно доминирование тех или иных факторов обуславливает дифференцированный подход к ведению ЭЯП.

Классификация. ЭЯП обычно классифицируют по *этиологии* на *инфекционные* (прежде всего, Нр-ассоциированные, гораздо реже – при туберкулезе, сифилисе); *медикаментозные* (чаще всего НПВП-ассоциированные, а также связанные с приемом глюкокортикоидов, цитостатиков); *гемодинамические* (при любом шоке, васкулитах); *эндокринные* (гастронома, гиперпаратиреоз, феохромоцитомы, сахарный диабет); *неопластические* (рак и лимфома желудка); *прочие* (гранулематозное поражение при болезни Крона, саркоидозе). По глубине поражения ЭЯП делят на эрозии (поверхностные, полные) и язвы; по распространенности – на единичные и множественные; по локализации – на желудочные (кардиальные, тела, антральной части, пилорического канала), дуоденальные (луковичные, залуковичные), эрозии и язвы гастроэнтероанастомоза (послеоперационные). К наиболее частым осложнениям ЭЯП относят кровотечение, перфорацию, пенетрацию, стеноз. Традиционно упоминаемая малигнизация касается практически исключительно язвы желудка и возникает достаточно редко (1–2% первично доброкачественных язв).

Она связана не столько с изъязвлением СОЖ как таковым, сколько с общебиологическими механизмами, чаще всего ассоциированными с длительным персистированием Нр-инфекции.

Клинические проявления. Синдром диспепсии при ЭЯП (как, впрочем, и при любой другой патологии) мало специфичен. Основным его проявлением может быть боль в верхней части живота. Она локализуется в эпигастрии или пилородуоденальной зоне, значительно реже – в левом или правом подреберье. Характер боли может быть разнообразный: жгучий, ноющий; иногда пациента беспокоит только ощущение голода. Боль чаще всего периодическая, длящаяся обычно несколько недель, исчезающая самостоятельно либо при приеме антацидов или антисекреторных препаратов. Рецидивы могут быть связаны со стрессами или сменой времен года (весна, осень). Традиционно считается, что боль при ЭЯП ДПК чаще возникает натощак и купируется приемом пищи; при этом чем выше язва, тем скорее после еды возобновляется боль. Так, при локализации патологии в желудке боль возникает сразу после еды, а при дуоденальной язве характерна боль через 3–4 ч после еды и ночью. Однако в реальной практике такую строгую зависимость не отмечают. При этом, с одной стороны, «голодная» и ночная боль не всегда означает наличие ЭЯП и может возникать как симптом функциональной диспепсии (ФД). С другой стороны, при верифицированных язвах диспепсия зачастую не носит четкой зависимости от приема пищи.

Язвы пилорического канала могут сопровождаться неспецифическими симптомами преходящего нарушения эвакуации из желудка – тяжестью в эпигастрии, быстрым насыщением, отрыжкой, рвотой. При расположении язвы в кардиальном отделе желудка большого может беспокоить загрудинная боль, усиливающаяся в горизонтальном положении, что зачастую требует проведения дифференциальной диагностики с заболеваниями сердца.

У многих пациентов боль бывает неинтенсивной или вообще отсутствует. При этом на первый план могут выходить другие проявления синдрома диспепсии – тяжесть и чувство переполнения в эпигастрии, быстрое насыщение. Возможно наличие тошноты и рвоты. К сожалению, у части пациентов, особенно с симптоматическими язвами, заболевание может проявиться только своими осложнениями – перфорацией или кровотечением. В то же время неосложненное течение ЭЯП нередко является клинически совершенно бессимптомным.

Диагностика. При подозрении на ЭЯП для подтверждения диагноза показано проведение эндоскопического исследования (фиброэзофагогастродуоденоскопия – ФЭГДС). В случае локализации процесса в желудке необходима биопсия с последующим морфологическим исследованием гистобиоптата для исключения злокачественного характера поражения. В соответствии с международными рекомендациями и национальным протоколом таким пациентам необходимо также проведение ФЭГДС и после лечения (для подтверждения рубцевания язвы и повторной биопсии из зоны рубца). При наличии ЭЯП в ДПК контрольная ФЭГДС после лечения нецелесообразна в связи с тем, что данная локализация практически на 100% исключает злокачественный характер поражения. Ранее широко применявшиеся рентгенологические методы диагностики оказались малоинформативными, особенно при наличии эрозий и острых язв, которые, будучи поверхностными, не дают характерного для язвы симптома «ниши». В настоящее время рентгенологическое исследование проводят при невозможности эндоскопии и при необходимости оценки эвакуаторной функции желудка. Бо-

лее информативны современные методики визуализации – томография и/или интрагастральная (эндоскопическая) сонография. Однако выявление эрозий и язв в желудке или ДПК требует дальнейшего уточнения этиологических причин заболевания, перечисленных выше.

Нр-ассоциированные пептические гастродуоденальные язвы

Наиболее частой причиной ЭЯП является *хеликобактерная инфекция*. Как показали широкомасштабные исследования, проведенные во многих странах мира, с этой инфекцией связано 70–80% дуоденальных язв и до 50–60% язв желудка. Нр – уникальный микроорганизм, который приспособился к жизни в высокоагрессивной кислой среде желудка, используя для защиты от соляной кислоты способность расщеплять мочевины с образованием аммиака – вещества, имеющего щелочную среду. Нр может вызывать различные варианты поражения желудка и ДПК: острый и хронический гастриты, язву, МАЛТ-лимфому (Mucosa-Associated Lymphoid Tissue lymphoma) и аденокарциному. В последние годы была доказана роль хеликобактера не только в формировании гастродуоденальной патологии, но нарушении гемопоза, проявляющемся идиопатическими железодефицитной анемией и тромбоцитопенией. Хеликобактерная инфекция передается фекально-оральным и оро-оральным путем, поэтому легче всего заражению подвергаются дети, живущие в больших семьях, особенно при плохих бытовых условиях. Это более характерно для развивающихся стран, к которым в какой-то степени можно отнести и Украину. В Украине у многих людей заражение Нр происходит еще в детстве, а у взрослых достигает 70–90%. В промышленно развитых странах частота инфицирования Нр значительно ниже – 0,3–1% в год; распространенность инфекции в общей популяции составляет всего 5–30%. Поэтому в этих странах удельный вес Нр-ассоциированной гастродуоденальной патологии относительно невелик.

Механизмы повреждения СОЖ и ДПК при хеликобактерной инфекции включают как снижение резистентности, так и повышение агрессивности. Нр после адгезии к эпителиоцитам немедленно вызывает увеличение синтеза провоспалительных интерлейкинов и привлечение лейкоцитов из кровяного русла. Возникает типичная воспалительная реакция, приводящая к повреждению СО разной степени выраженности. Токсины, вырабатываемые Нр, и аммиак также повреждают СО, активируют воспаление и ухудшают микроциркуляцию, что усугубляет возникшие изменения. У больных с хеликобактериозом желудочная секреция вначале нарастает, т. е. увеличивается агрессивность ЖС. Это обусловлено преимущественным поражением Δ(дельта)-клеток, вырабатывающих соматостатин (антагонист гистамина), что стимулирует гистамин-опосредованную желудочную секрецию. В дальнейшем с развитием и прогрессированием атрофического гастрита наблюдается снижение секреции НСІ. Следует отметить, что только у 10% людей, инфицированных Нр, развиваются ЭЯП, а у остальных отмечают хронический неэрозивный гастрит. К ЭЯП чаще всего приводят штаммы, вырабатывающие вакуолизирующий токсин и цитотоксический белок. Важное значение имеют особенности иммунного ответа человека, наследственно обусловленные масса желез тела желудка и наличие на эпителиоцитах рецепторов к адгезивам Нр, способствующих фиксации бактерий на поверхности СО.

Диагностику Нр-инфекции проводят с помощью разнообразных тестов. *Серологическая диагностика* предполагает определение антител к Нр (IgG) в сыворотке крови

и в кале (stool antigen test). Возможно проведение полимеразной цепной реакции для определения фрагментов генома Нр в гастробиоптате или в кале. *Уреазные тесты* (дыхательный или с гастробиоптатом) основаны на выявлении уреазы – ключевого фермента жизнедеятельности Нр. *Морфологическое исследование* гастробиоптата также позволяет не только верифицировать поражение СО, но и визуализировать обсемененность Нр. Наиболее сложным и трудоемким является *бактериологический метод* – выделение культуры Нр с последующим типированием и определением чувствительности к антибиотикам.

Обычно первым диагностическим тестом на Нр в нашей стране является определение уреазной активности и/или микроскопическая идентификация в биоптате СОЖ, взятом во время эндоскопического исследования. Неинвазивные методы диагностики чаще всего используются для оценки полноты эрадикации Нр, причем делать это необходимо не ранее, чем через 4 нед после завершения антихеликобактерной терапии.

Определение сывороточных антител к Нр допустимо только в качестве первичной (в том числе скрининговой) диагностики инфекции и не должно использоваться для контроля после лечения (даже при эффективной терапии антитела сохраняются от нескольких месяцев до нескольких лет). Данный метод предпочтителен на фоне уже начатого приема антисекреторных и антихеликобактерных препаратов, так как уреазные тесты при этом могут быть ложноотрицательными.

В мировой практике стандартным диагностическим тестом (как первичным, так и после лечения) является неинвазивный уреазный дыхательный тест.

Гастродуоденопатии, ассоциированные с приемом НПВП

Второй по частоте причиной ЭЯП (как в отсутствие, так, впрочем, и при наличии Нр-инфекции) является прием НПВП с развитием НПВП-гастро(дуодено)патии. Как известно, противовоспалительный эффект НПВП обусловлен ингибцией фермента циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2). Однако неселективность большинства представителей НПВП приводит к одновременному подавлению активности и ЦОГ-1, которая присутствует во всех тканях организма, в том числе и СО пищеварительного тракта. Здесь она стимулирует выработку простагландинов E₂, I₂, F₂. Именно эти простагландины повышают резистентность СО к повреждениям путем стимуляции секреции гидрокарбонатов слизисто-бикарбонатного барьера, усиления кровотока и пролиферации клеток, стабилизации клеточных лизосом и мембран.

Таким образом, чем менее селективен НПВП, тем выше риск развития НПВП-гастропатии. При этом следует подчеркнуть, что и основной (противовоспалительный), и побочные (в данном случае язвеногенный) эффекты НПВП реализуются на системном уровне, т. е. после проникновения препарата в кровь. Поэтому, вопреки распространенному среди врачей заблуждению, путь введения НПВП (прием внутрь обычных или кишечнорастворимых форм, инъекции, свечи) не является принципиальным с точки зрения профилактики гастропатий. Некоторые НПВП (например, ацетилсалициловая кислота, причем в дозе от 10 мг!) способны повреждать СОЖ не только путем ЦОГ-опосредованных механизмов, но и при непосредственном контакте с СО (нарушение контактов между клетками, клеточная дезинтеграция). Такой вариант повреждения действительно можно уменьшить, используя кишечнорастворимые формы (хотя это повышает риск НПВП-энтеро- и колопатий) либо парентеральный путь введения.

В зависимости от химического строения НПВП риск развития гастропатии колеблется от 4% (диклофенак) до 74% (кетопрофен). Ультраструктурные изменения в СО могут развиваться уже через несколько минут после приема НПВП, макроскопические – через несколько дней.

Меньшим повреждающим эффектом обладают более селективные ингибиторы ЦОГ-2 – нимесулид, мелоксикам, набуметон, этодолак и коксибы (целекоксиб, парекоксиб, люмиракоксиб и др.). Следует помнить, что коксибы, будучи наименее опасными с точки зрения гастропатий, повышают риск тромбообразования, что является клинически значимым у пациентов с церебро- и кардиоваскулярной патологией.

К факторам, *увеличивающим риск ЭЯП при приеме НПВП*, относят:

- возраст старше 65 лет (хотя, к сожалению, пожилые пациенты и являются основными «потребителями» аспирина и НПВП по поводу ИБС, суставного синдрома, боли в нижней части спины);
- наличие пептической язвы, в том числе в анамнезе (особенно осложненной кровотечением или перфорацией);
- большие дозы и/или одновременный прием нескольких НПВП (в том числе и аспирина в дозе 50–325 мг);
- одновременный прием глюкокортикоидов (перорально, парентерально);
- одновременный прием антикоагулянтов (как прямых, так и непрямых);
- длительный прием (хотя риск возрастает пропорционально длительности лечения НПВП, его максимальный прирост отмечен в первые 4 нед терапии; таким образом, и короткие – до 1 мес – курсы лечения НПВП не могут считаться абсолютно безопасными и требуют соответствующей терапии «сопровождения»);
- женский пол (хотя существует точка зрения, что женщины просто чаще принимают НПВП);
- курение;
- алкоголизм;
- наличие Нр.

Необходимо помнить, что НПВП-гастропатия зачастую не сопровождается никакой клинической симптоматикой; к сожалению, ее первыми симптомами могут быть признаки кровотечения или перфорации. Поэтому для диагностики НПВП-гастропатии показана ЭФГДС, которую необходимо проводить всем больным, принимающим эти препараты и имеющим повышенный риск осложнений вне зависимости от наличия каких-либо жалоб. Повторные эндоскопические исследования проводят каждые 6 мес. В отличие от ПЯ, изъязвления у больных с НПВП-гастропатией чаще множественные, с маловыраженным перилекарным воспалением, локализованные в теле желудка.

Симптоматические нехеликобактерные поражения

Множественные эрозивно-язвенные повреждения СОЖ очень часто являются проявлением симптоматических нехеликобактерных поражений. В этой ситуации необходимо думать о так называемых редких заболеваниях: синдроме Золлингера–Эллисона (СЗЭ, или гастринома), гиперпаратиреозе, системных васкулитах.

СЗЭ – нозологическая единица. Суть патологии заключается в наличии гастринпродуцирующей опухоли, чаще всего (60–90%) локализующейся в поджелудочной железе, стенке ДПК или воротах печени (так называемый треугольник гастрином). Гиперпродукция гастрина приводит к выраженной гипергастринемии и, как следствие, к ста-

бильно высокой солянокислой секреции; при этом отсутствует ингибирующее влияние НС1 на синтез гастрина (нарушена физиологическая обратная связь). Хроническая гиперсекреция НС1 не компенсируется желудочной секрецией бикарбонатов. В результате агрессивное желудочное содержимое, имеющее низкий (кислый) уровень рН, повреждает не только СОЖ, но, попадая в просвет ДПК, вызывает и ее изъязвления. Последние чаще множественные, резистентные к стандартной антисекреторной терапии; они рецидивируют, несмотря на отсутствие Нр-инфекции. Достаточно часто у пациентов с СЗЭ имеется не характерная для ПЯ диарея (вследствие инактивации желудочным соком панкреатических ферментов в просвете ДПК). *Диагноз подтверждается определением уровня сывороточного гастрина* (повышен более чем в 2,5 раза). Визуализация опухоли посредством УЗИ, КТ, МРТ на ранних стадиях может быть затруднена из-за ее малых размеров; в этом случае более информативна сцинтиграфия.

ЭЯП могут быть связаны с системным или локальным нарушением кровообращения (*стрессовые язвы*). Классическим примером таких изъязвлений являются язвы Кушинга и Курлинга, связанные с ожогами, острым нарушением мозгового кровообращения, шоком при инфаркте миокарда или при острой кровопотере. Шоковые язвы обычно трудны для диагностики, так как практически отсутствуют симптомы диспепсии, а на первый план выходят признаки шока и проявления вызвавшей его патологии. Очень часто первым и единственным проявлением таких язв являются симптомы осложнений – кровотечения или перфорации.

У больных с длительно не рубцующимися язвами желудка независимо от Нр-статуса необходимо исключать *первично-язвенную форму опухоли желудка*.

Лечение ЭЯП

Совершенно очевидно, что многообразие причин и механизмов ЭЯП СОЖ и ДПК требует дифференцированного подхода к их лечению и профилактике.

За последние десятилетия радикально изменились подходы к лечению ПЯ. На смену предложенному почти 100 лет назад принципу «без кислоты нет язвы» пришел принцип «без хеликобактера и кислоты нет язвы». Поэтому разработка эффективных методов устранения Нр-инфекции и появление новых антисекреторных препаратов привели к тому, что «язвенная болезнь», считавшаяся ранее хронической, т.е. неизлечимой, в настоящее время может (и должна быть!) полностью излечена.

Современные антисекреторные препараты являются основой лечения Нр-негативной ПЯ желудка и ДПК (рис. 2).

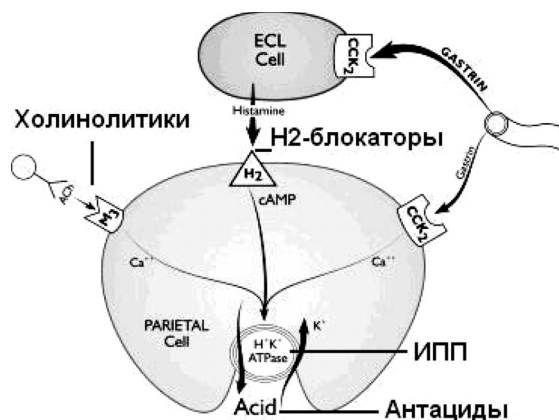


Рис. 2. «Точки приложения» антисекреторных препаратов

Хорошо известно, что для успешного рубцевания язвы необходимо повысить интрагастральный уровень pH до 3 и выше и поддерживать его не менее 18 ч в сутки. В связи с этим практически полностью утратили свое значение антациды, так как оказалось, что они не в состоянии адекватно снизить желудочную секрецию даже при очень частом их применении в больших дозах. Пришедшие им на смену М-холиноблокаторы (как неселективные – атропин, метацин, платифиллин, так и селективные – пиренцепин) также оказались недостаточно эффективны; на сегодняшний день их рассматривают как спазмолитики. В современной гастроэнтерологии существуют 2 класса антисекреторных препаратов: блокаторы гистаминовых рецепторов 2-го типа (H_2 -блокаторы) и ингибиторы протонной помпы (ИПП). H_2 -блокаторы (ранитидин, фамотидин) из-за меньшей (по сравнению с ИПП) антисекреторной активности не рекомендуют как препараты первого ряда для лечения ПЯ; со значительно большим эффектом их используют у больных с ФД.

ИПП действуют на конечное звено желудочной секреции (ионообменный фермент H^+, K^+ -АТФазу, она же – протонная помпа), максимально подавляя выделение соляной кислоты независимо от путей ее стимуляции (гистаминовый, ацетилхолиновый, гастриновый). Поэтому в настоящее время они являются основной группой антисекреторных препаратов. Основные представители ИПП – омепразол, лансопразол, пантопразол, рабепразол, эзомепразол – имеют не только принципиально сходные «классовые» эффекты, но и отличительные индивидуальные особенности, которые следует учитывать при выборе антисекреторного препарата.

Так, практически все ИПП метаболизируются системой печеночных ферментов (цитохром P450). Генетический полиморфизм последних может существенно влиять на фармакокинетику и соответственно на клиническую эффективность ИПП. Кроме того, одновременное участие этих ферментов в метаболизме не только ИПП, но и других медикаментов приводит к нежелательным межлекарственным взаимодействиям. У пантопразола (Проксиум) этот эффект минимален в связи с самой низкой в группе аффинностью к системе цитохрома P450. Поэтому пациентам, принимающим несколько препаратов, следует назначать именно пантопразол (Проксиум).

Адекватность антисекреторной терапии заключается в ее проведении по принципу «необходимости и достаточности», а не «чем больше, тем лучше». Излишняя кислотная супрессия, особенно при длительном приеме ИПП, может сопровождаться различными побочными эффектами (нарушение всасывания железа, кальция, витамина B_{12} , повышение риска кишечных и респираторных инфекций, прогрессирование атрофии СОЖ в присутствии Нр, «рикошет» при отмене и др.). В связи с этим представляется важным, что уже при повышении внутрижелудочного pH до 3 скорость активации пантопразола снижается в 2 раза, а при pH=4 практически прекращается. Активация же других ИПП сохраняется и при более высоком pH (до 5). Относительно узкий pH-активирующий диапазон обеспечивает пантопразолу (Проксиум) селективность в отношении только желудочных париетальных клеток, что также снижает риск побочных эффектов.

Известно, что длительность антисекреторного эффекта ИПП определяют не периодом их полувыведения (и длительностью пребывания препаратов в организме соответственно), а скоростью регенерации новых протонных помп. Примечательно, что при всего лишь часовом периоде полувыведения пантопразол (Проксиум) блокирует секрецию на 46 ч (омепразол и рабепразол – на 30 ч, лансопразол – на 15 ч).

Информация о пантопразоле как о препарате с высокой эффективностью и безопасностью подтверждается опубликованными в 2012 г. в журнале «Alimentary Pharmacology & Therapeutics» результатами не имеющего аналогов 17-летнего исследования. G. Brunner и соавторы (2012) пришли к выводу, что 15-летний прием пантопразола в рамках поддерживающей терапии тяжелых кислотозависимых заболеваний не только обеспечивал эффективный контроль симптомов, но и не сопровождался сколь-нибудь значимыми побочными эффектами.

Основным компонентом лечения Нр-положительной ПЯ, направленным не только на рубцевание язвенного дефекта, но и на предотвращение рецидивов язвы впоследствии (т.е. излечение), должна быть антихеликобактерная терапия, направленная на эрадикацию (полное устранение) Нр-инфекции.

Первые международные рекомендации по диагностике и лечению Нр-ассоциированной патологии (Маастрихтский консенсус) были опубликованы в 1996 году. В 2010 году было принято последнее, четвертое по счету, Маастрихтское соглашение (Маастрихтский консенсус IV). Согласно этому документу и национальным рекомендациям предусматривается обязательная антихеликобактерная терапия ПЯ желудка и/или ДПК, в том числе осложненной. Следует отметить, что в таком лечении нуждаются и все Нр-положительные пациенты с ПЯ в анамнезе («язвенная болезнь в неактивной фазе» по прежней классификации).

Согласно Маастрихтскому консенсусу IV (2010) существует терапия первой линии (стартовая, тройная) и терапия второй линии (квадротерапия). При этом рекомендуемые схемы должны обеспечивать уровень эрадикации не менее 80–85% при частоте побочных эффектов менее 5%.

К *терапии первой линии* относят комбинацию ИПП с двумя антибактериальными препаратами: кларитромицином и амоксициллином или кларитромицином и метронидазолом. Необходимость использования в качестве антисекреторных препаратов именно ИПП связана со следующими обстоятельствами. Во-первых, ИПП обеспечивают максимальный кислотосупрессивный эффект, что само по себе оптимизирует заживление язвы. Во-вторых, эта кислотосупрессия необходима для защиты кислотонеустойчивых антибиотиков кларитромицина и амоксициллина от инактивации в желудке. В-третьих, сами ИПП обладают ингибирующим воздействием на хеликобактерную уреазу.

В случае неэффективности эрадикации необходимо проведение *терапии второй линии*. Она предполагает назначение ИПП в сочетании с препаратом висмута, метронидазолом и тетрациклином. Рекомендованная продолжительность лечения – 7–14 дней. Увеличение длительности терапии с одной недели до двух может повысить эффективность эрадикации в среднем на 5%.

В странах Западной Европы и Северной Америки, в которых активно используют эрадикационную терапию в течение 15 лет, возникли проблемы с резистентностью Нр к стандартным схемам. Для их решения предложены модифицированные схемы: последовательная (sequential therapy) и «сопутствующая» терапия (concomitant therapy). Однако ни одна модифицированная схема в Украине пока не рекомендована официально.

В качестве *терапии третьей линии* существуют (в том числе и в Украине) варианты так называемой терапии спасения (rescue therapy), которая включает альтернативные препараты – чаще всего нитрофурановые, фторхинолоновые антибиотики, рифаксимин, рифабутин.

Однако опыт ведущих украинских гастроэнтерологов (В.Г. Передерий, С.М. Ткач, 2012–2013) и наши собственные данные свидетельствуют о том, что на сегодняшний день в Украине достаточно высокого уровня эрадикации (более 90%) по-прежнему можно достичь за 7–10 дней стандартной тройной терапии.

Следовательно, *любые рекомендации по антибактериальной терапии должны основываться на региональных данных по резистентности микрофлоры к антибиотикам, а потому не могут быть абсолютно универсальными.*

Широкое (в том числе и нерациональное) применение антибактериальных препаратов привело к появлению резистентных к метронидазолу или кларитромицину штаммов Нр. Их истинная распространенность в Украине неизвестна, однако ориентировочно резистентные к метронидазолу штаммы Нр встречаются в 4 раза чаще, чем резистентные к кларитромицину (26% и 6,7% соответственно). В отдельных регионах устойчивыми к метронидазолу оказались до 70% микроорганизмов. В связи с этим в нашей стране нецелесообразно использовать в качестве стартовой терапии схему, содержащую метронидазол. Устойчивость же к амоксициллину носит спорадический характер. Поэтому в Украине предпочтение следует отдавать комбинации «ИПП + кларитромицин + амоксициллин». Эта позиция четко оговорена в приказе МЗ Украины № 600 от 3 августа 2012 года «Об утверждении и внедрении медико-технологических документов по стандартизации медицинской помощи при диспепсии». Кстати, Маастрихт IV не рассматривает замену кларитромицина на другие макролиды и метронидазола на другие нитроимидазолы как способ преодоления резистентности.

В странах с широкой распространенностью кларитромици- и метронидазолрезистентных штаммов Нр в качестве стартовой может быть использована квадротерапия. В Украине эти рекомендации пока неактуальны.

Целый ряд исследований (и наши собственные данные) демонстрирует целесообразность одновременного назначения *пробиотиков*, содержащих некоторые штаммы бифидо- и лактобактерий и сахаромицеты (Лациум), для повышения эффективности антихеликобактерной терапии и уменьшения ее побочных эффектов (прежде всего антибиотикоассоциированной диареи).

После каждого курса терапии обязателен контроль эффективности эрадикации, позволяющий определить тактику дальнейшего ведения пациента.

Что же делать, если и квадротерапия не позволила достичь эрадикации? В этой ситуации Маастрихт IV (2010) предлагает два варианта. Первый – выделение культуры Нр с определением его чувствительности к антибактериальным препаратам (к сожалению, в Украине этот метод в рутинной практике не применяют). Второй вариант предусматривает проведение уже упомянутой «терапии спасения». В нашей стране в качестве таковой рекомендован 10–14-дневный курс тройной терапии, включающий ИПП с амоксициллином и левофлоксацином или рифабутином.

Маастрихт IV (2010) предусматривает проведение эрадикационной терапии не только пациентам с пептической Нр-позитивной язвой. В антихеликобактерном лечении нуждаются Нр-позитивные пациенты с ФД, атрофическим гастритом (доказанным морфологически!), МАLТомой; перенесшие резекцию желудка по поводу рака желудка (РЖ) и их родственники (в связи с генетической предрасположенностью к РЖ и возможностью инфицирования теми же канцерогенными штаммами Нр при совместном проживании). Эта терапия может быть полезна больным с идиопатическими железододефицитной ане-

мией и тромбоцитопенией. Подчеркнем, что целесообразность эрадикации Нр по каким-либо другим показаниям (например, при аллергических и кожных заболеваниях) на сегодняшний день не доказана.

Частота реинфицирования (по крайней мере, у взрослых, соблюдающих элементарные правила личной гигиены) составляет менее 1% в год. Это еще одно доказательство в пользу целесообразности проведения антихеликобактерной терапии.

Другие методы лечения ПЯ (диетотерапия, физиотерапия, санаторно-курортное лечение) утратили свое значение как недостаточно эффективные. В многочисленных исследованиях было показано, что при адекватной медикаментозной терапии отсутствует достоверное различие в сроках рубцевания язвы в зависимости от соблюдения или несоблюдения больными строгой диеты. Целесообразным является отказ алкоголя, кофеинсодержащих напитков и индивидуально непереносимых продуктов, а также от курения. Большинство пациентов с неосложненной ПЯ не нуждаются в госпитализации. Плановое хирургическое лечение этих больных также признано ошибочным.

Профилактика и лечение НПВП-гастропатий предусматривает следующие моменты. С профилактической целью предпочтение по возможности следует отдавать более селективным ингибиторам ЦОГ-2 с учетом того, что их использование сопровождается меньшей частотой ЭЯП желудка и ДПК. Курс лечения НПВП должен быть максимально коротким и проводить его желательно минимальными (но эффективными!) дозами. Необходимо избегать одновременного приема НПВП с антикоагулянтами и глюкокортикоидами.

Согласно Маастрихту IV (2010), НПВП и Нр являются независимыми факторами риска развития ЭЯП. С этих позиций при необходимости длительного или регулярного приема НПВП целесообразно тестировать пациента на наличие Нр-инфекции и в случае позитивности – проводить предварительную эрадикационную терапию по общим принципам.

В многочисленных исследованиях была показана эффективность антацидов, H₂-блокаторов, ИПП и синтетического аналога простагландина E₂ мизопростол (в Украине не зарегистрирован) как средств профилактики НПВП-гастропатии. Также доказал свою эффективность ребамипид (мукопротектор, усиливающий слизеобразование в желудке). Наиболее эффективными из этой группы традиционно считают ИПП. Их параллельный профилактический прием (как правило, в половинной дозе) целесообразен у больных с высоким риском развития ЭЯП на фоне лечения НПВП.

Доказано, что ИПП могут оказаться «конкурентами» антитромбоцитарным препаратам (в частности, клопидогрелю) за биотрансформацию одними и теми же печеночными ферментами системы цитохрома P450. Ряд исследований продемонстрировали снижение эффективности терапии клопидогрелем или двойной антитромбоцитарной терапии (аспирин + клопидогрель) при одновременном приеме целого ряда ИПП. Уже упомянутое минимальное взаимодействие пантопразола (Проксиум) с изоферментами цитохрома (главным образом CYP2C19) делает его препаратом выбора в профилактике НПВП-гастропатии и ее лечении, если его проводят на фоне продолжающегося приема клопидогреля.

У пациентов с исходно низким риском развития НПВП-гастропатии эффективной и безопасной альтернативой ее профилактики на фоне приема аспирина и клопидогреля может быть H₂-блокатор фамотидин.

Лечение гастродуоденопатии предполагает отмену «причинного» НПВП (при невозможности – уменьшение его дозы или переход на более селективный препарат), а также назначение ИПП (пантопризол, Проксиум) в стандартной дозировке; возможно использование ребамипида. Целесообразны также отказ от алкоголя, курения и эрадикация Нр (если она не была проведена ранее).

Профилактика и лечение стрессовых язв принципиально не отличаются от таковых при НПВП-гастропатии, их дополняют лечением основной патологии.

Терапия СЗЭ сводится к радикальному лечению опухоли и назначению высоких и сверхвысоких доз ИПП, а при наличии диареи – к дополнительному назначению кислоторезистентных форм пищеварительных ферментов.

Таким образом, многообразие причин и механизмов, приводящих к эрозиванию/изъязвлению СО гастродуоденальной зоны, требует дифференцированного подхода как к диагностике, так и к лечению этой патологии. Именно такой подход позволяет добиться максимально эффективного результата. Доказательства высокой эффективности и безопасности пантопризола (Проксиума) делают его препаратом выбора при необходимости назначения соответствующей антисекреторной терапии.

Диференційовані лікувально-діагностичні підходи до ерозивно-виразкових уражень гастродуоденальної зони (лекція)

А.Е. Дорофєєв, О.В. Томаш, М.М. Руденко, А.В. Сібільов

У лекції представлено принципи діагностики захворювань, які супроводжуються ерозивно-виразковими пошкодженнями гастродуоденальної зони. Розглянуто диференційовані підходи до їхнього лікування і переваги ефективного та безпечного інгібітора протонної помпи пантопризола.

Ключові слова: *пептична язва, гастродуоденопатія, слизова оболонка шлунка та дванадцятипалої кишки, Проксиум.*

Differential diagnostic and treatment approaches to erosive and ulcerative lesions of gastroduodenal zone (lecture)

A.E. Dorofeyev, O.V. Tomash, N.N. Rudenko, A.V. Sibilyov

The lecture presents the principles of diagnostics of diseases, which are accompanied by erosive and ulcerative lesions of gastroduodenal zone. Differential approaches to their treatment and the benefits of pantoprazole, effective and safe proton pump inhibitor, have been considered.

Key words: *peptic ulcer, gastroduodenopathy, the mucous membrane of the stomach and duodenum, Proksium.*

Сведения об авторах

Дорофеев Андрей Эдуардович – Донецкий национальный медицинский университет им. М.Горького, 83003, г. Донецк, пр. Ильича, 16; тел.: (062) 386-81-52.

Томаш Олег Викторович – Донецкий национальный медицинский университет им. М.Горького, 83003, г. Донецк, пр. Ильича, 16; тел.: (062) 386-81-52.

Руденко Николай Николаевич – Донецкий национальный медицинский университет им. М.Горького, 83003, г. Донецк, пр. Ильича, 16; тел.: (062) 386-81-52.

Сибилев Андрей Викторович – Донецкий национальный медицинский университет им. М.Горького, 83003, г. Донецк, пр. Ильича, 16; тел.: (062) 386-81-52.

Статья поступила в редакцию 28.03.2013