

ЛД-21

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования

«Северо-Осетинская государственная медицинская академия»

Министерства здравоохранения Российской Федерации

(ФГБОУ ВО СОГМА Минздрава России)

КАФЕДРА ВНУТРЕННИХ БОЛЕЗНЕЙ №2

**ЯЗВЕННАЯ БОЛЕЗНЬ ЖЕЛУДКА И
ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ**

МЕТОДИЧЕСКИЕ МАТЕРИАЛЫ

основной профессиональной образовательной программы высшего образования –
программы специалитета по специальности

31.05.01 Лечебное дело.

Методические материалы предназначены для обучения студентов 3-4 курсов (6-7 семестры) лечебного факультета ФГБОУ ВО СОГМА Минздрава России по дисциплине «Факультетская терапия».

Составители:

Доцент кафедры внутренних болезней № 2, к.м.н. З.Т. Цаболова

Ассистент кафедры внутренних болезней № 2, к.м.н. Гюева И.З.

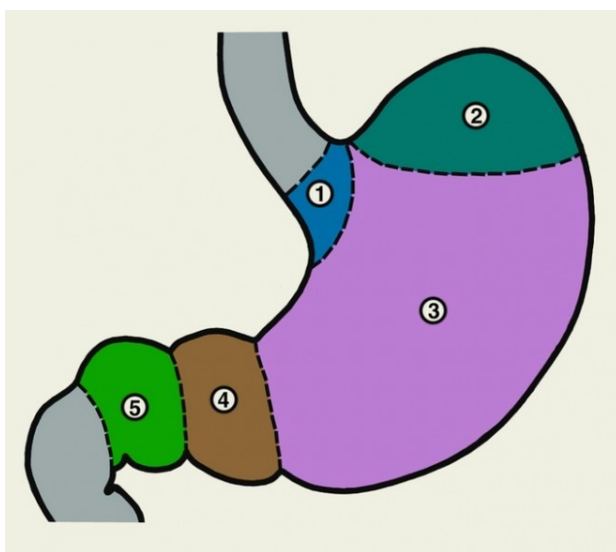
Рецензенты:

Д.В. Бестаев -д.м.н.,доцент, заведующий кафедрой внутренних болезней №3
ФГБОУ ВО СОГМА

Р.В. Еналдиева д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней №1 ФГБОУ ВО
СОГМА

Анатомия и физиология желудка

Уникальная система человеческого организма является совершенным живым механизмом, слаженная работа которого зависит от качества «топлива», обеспечивающего четкое взаимодействие всех органов. Функцию поставщика необходимого для нормальной жизнедеятельности питания выполняет желудок. Его устройство подробно описывает анатомия желудка человека.



Схематическое изображение желудка: 1 — кардиальная часть; 2 — дно желудка; 3 — тело желудка; 4 — привратниковая пещера; 5 — канал привратника.

Анатомическая картина желудка

Местом расположения органа является область передней части брюшной полости. Вверху он соединяется с пищеводом, а внизу граничит с двенадцатиперстной кишкой, представляя собой покрытую мускулами расширенную часть пищеварительной трубы в форме мешка. Желудок условно подразделяют на несколько основных частей с различными анатомическими и функциональными особенностями.

Кардиальная часть. Область, расположенная в точке соединения органа с пищеводом. Два соседних органа взаимодействуют посредством кардинального отверстия. Мышцы, находящиеся в кардии, обеспечивают

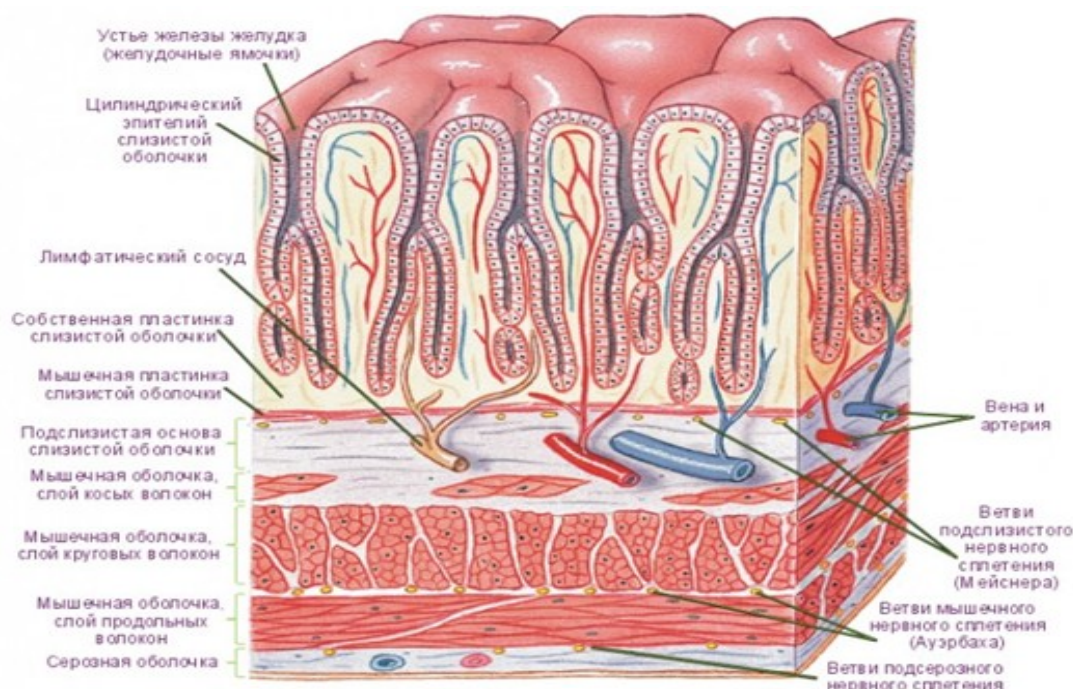
движение пищи только в одном направлении, образуя преграду, называемую сфинктером. Его функция — не допустить попадания продуктов питания обратно в пищевод.

Дно (свод). Часть органа, занимающая место слева от кардии над горизонтальной линией, которая проходит сквозь кардинальное отверстие. Она представляет собой наполненную воздухом выпуклость в виде купола.

Тело. Самый обширный отдел, размещающийся в середине органа между сводом и пилорической частью.

Привратниковая (пилорическая) часть. Конечный сектор желудка, граничащий с двенадцатиперстной кишкой. Включает в себя широкую привратниковую пещеру, которая переходит в узкий канал привратника, завершаясь круговой бороздой с отверстием.

Строение стенок органа пищеварения



Слизистая оболочка содержит клетки эпителия, желез и мышечных волокон:

- эпителиальные клетки вырабатывают содержащую бикарбонат слизь, которая обволакивает стенки желудка, защищая их от разрушительного воздействия кислот и ферментов;
- железы формируют ямки со стенками, состоящими из клеток, часть которых вырабатывает пепсин и соляную кислоту, а другая синтезирует вещества, важные для регуляции пищеварения;
- мышечные волокна участвуют в формировании складок слизистой, тем самым увеличивая ее площадь.

Подслизистый слой

Благодаря наличию множества кровеносных сосудов и нервных окончаний, расположенных в рыхлом соединительном слое ткани, способствует непрерывному восстановлению клеток эпителия слизистой оболочки. А входящие в ее состав вегетативные нервные волокна участвуют в регуляции пищеварительных процессов.

Мышечная оболочка

Включает в себя три слоя гладких мышечных волокон, направленных в разные стороны. Их задача заключается в поддержке моторной функции органа, позволяющей перемешивать и проталкивать пищу.

Серозный слой

Внешний слой представлен тонкой пленкой, покрытой эпителием, постоянно выделяющим жидкость. Природный смазочный материал не допускает трения внутренних органов. Помимо этого, оболочка содержит чувствительные нервные волокна, при раздражении которых появляется болевой синдром.

Размер и форма желудка зависят от изменений состояния окружающих органов, количества содержимого и типа телосложения. Длина наполненного желудка достигает до 26 сантиметров, а пустого не превышает 20 сантиметров. Системная анатомия описывает желудок как отдельную систему. Его местоположение по отношению к другим системам органов человека определяет топографическая анатомия желудка.

Дефиниция

Язвенная болезнь желудка и/или двенадцатиперстной кишки – хроническое, циклически протекающее заболевание, в основе которого лежит изъязвление слизистой оболочки желудка и/или двенадцатиперстной кишки, в период обострения.

Изъязвление слизистой имеет пептическое происхождение, т.е. локальное разрушение, некроз ткани желудочной стенки вследствие агрессивного, пищеварительного действия желудочного сока с образованием пептической язвы.

Пептическая язва определяется как дефект слизистой оболочки, захватывающий все слои слизистой до tunica muscularis mucosae включительно и даже глубже, заживающей путем эпителиальной и фиброэластической пролиферации с развитием соединительной ткани и образованием рубца.

Язвенная болезнь является хроническим заболеванием с момента его возникновения, и характеризуется рецидивирующим (периодически возобновляющимся язвообразованием) течением.

Язвенная болезнь условно подразделяется на **две клинко-патогенетические формы**: с локализацией язвы в 12-перстной кишке и локализацией язвы в желудке. Каждая из форм имеет особенности в патогенезе, клинике, прогнозе и лечении. Возможно сочетание той и другой локализации язвы.

Язвенной болезнью преимущественно болеют мужчины (в 4-7 раз чаще женщин). Максимальный возраст больных с язвенной болезнью с локализацией язвы в 12-перстной кишке – 30-40 лет, с локализацией в желудке – 50-60 лет. На 1 случай язвы желудка приходится 4-5 случаев язвенной болезни в 12-перстной кишки.

За последние 15 лет число больных с впервые выявленной язвенной болезнью имеет выраженную тенденцию к росту, с расширением возрастных рамок заболевания: язвенная болезнь "помолодела" и "постарела"

одновременно, т.е. увеличилось число "молодых", так и "старческих" язв, причем количество язв в возрасте от 20-60 лет так же возросло.

История вопроса

Язвенная болезнь древняя, известная, наверное, с доисторических времен.

Во многих странах язвенную болезнь часто называют болезнью Крювелье, потому что исторически именно ему принадлежит заслуга в том, что он клинически описал язвенную болезнь желудка, он дал ей прекрасное морфологическое обоснование.

Благодаря своим работам, он позволил четко разделить язву доброкачественную и язву злокачественную. Наверное, отсутствие понимания того, что есть язва доброкачественная, а есть язва на фоне ракового поражения желудка, и характеризует первые этапы изучения язвенной болезни.



французский врач, анатом Жан Крювелье

Во многих странах язвенную болезнь часто называют болезнью Крювелье, потому что исторически именно ему принадлежит заслуга в том, что он клинически описал язвенную болезнь желудка, он дал ей прекрасное морфологическое обоснование.

Благодаря своим работам, он позволил четко разделить язву доброкачественную и язву злокачественную. Наверное, отсутствие понимания того, что есть язва доброкачественная, а есть язва на фоне

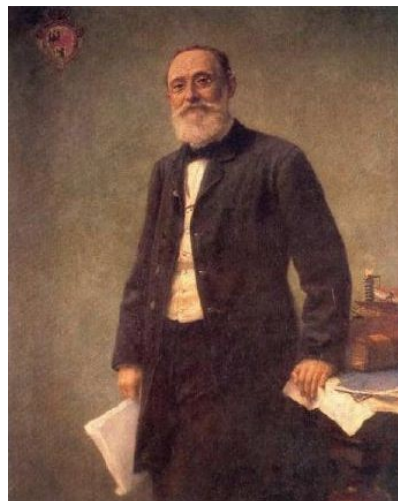
ракового поражения желудка, и характеризует первые этапы изучения язвенной болезни.

Праут (Prout) четко показал, что именно соляная кислота содержится в желудочном соке. Без кислоты нет язвы.

Победа над язвенной болезнью ковалась руками хирургов. На каком-то историческом этапе это были первые удачные гастрэктомии, гастроэнтеростомия и тщательная работа по модификации ваготомии. Конечно, это первая операция Латарже (1920-е годы), 1940-е годы – операция Драгстеда, 1960 – 1970-е годы – высокоселективная ваготомия.

Если характеризовать 2-ю часть XX века, наши представления о патогенезе язвенной болезни были, в общем-то, с одной стороны, достаточно полными, но они основывались на многочисленных теориях патогенеза язвенной болезни, возникших в разное время и подтверждавшихся многочисленными данными.

Рудольф Вирхов (Rudolf Virchow) и его знаменитая сосудистая циркуляторная теория возникновения язвенной болезни. По сути дела, нарушение питания стенки желудка вследствие нарушения циркуляции постулировалось как основа формирования язвы.



Рудольф Вирхов

Замечательное исследование Клода Барнарда (Claude Bernard) «Пептическая теория язвенной болезни», Ашоффа (Aschoff), который благодаря анализу

наблюдений, где в основном локализуется язва, позиционировал механическую теорию язвенной болезни.

Сейчас нам легко говорить, что есть пилорический хеликобактер, его значение в патогенезе язвенной болезни очень велико. Конечно же, были инфекционные, исторически предложенные теории происхождения язвенной болезни. Но это была немного другая инфекционная теория. Это были теории, которые исходили из того, что язва желудка возникает, например, у пациентов с гнойным аппендицитом, на наблюдениях язвы у пациентов с нагноительными процессами. Были годы, когда стрептококк позиционировался как тот инфекционный агент, который приводил к формированию язвенной болезни.

Наверное, та теория, которая сейчас подтверждена временем – теория гастритическая, теория Конечного (Konjetzny), который блистательно доказал, что во всех случаях язвенной болезни обнаруживается воспаление слизистой оболочки желудка. Причем это хронический активный гастрит преимущественно в антральном отделе. Естественно, были критики, причем очень серьезные критики, любой теории происхождения язвенной болезни. В том числе гастритической теории происхождения язвенной болезни.

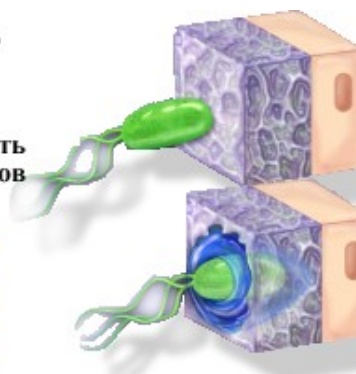
Годы шли, и, конечно, выдающийся вклад в нашу победу над язвенной болезнью внесло развитие фармакологического контроля над кислотностью желудочного сока. Понимание и нервных, и гуморальных механизмов, регулирующих работу желудка, сначала привело к созданию такого класса препаратов как H₂-гистаминоблокаторы. Они революционизировали подходы к лечению кислотозависимых заболеваний. А затем привело к созданию ингибиторов протонной помпы, которые во многом описывают сегодняшний день течения язвенной болезни.

Итак, как же мы оцениваем многообразие патогенеза язвенной болезни. Имея представление о том, что есть факторы, защищающие слизистую оболочку, и факторы агрессии слизистой оболочки, дошли до того, что на чашу весов

положили такой важнейший патогенетический фактор как инфекцию пилорического хеликобактера.

Это, конечно, волшебная история, связанная с именами австралийских исследователей Барри Маршала (Barry Marshall) и Робина Уоррена (Robin Warren). Началась она в 1983-м году, когда авторитетнейший журнал «Ланцет» опубликовал крохотные заметки, каждая из которых помещалась буквально на полторы колонки. Это были письма к редактору.

Helicobacter pylori - бактерия, которая паразитирует на слизистой оболочке желудка человека. Она способна продуцировать и высвобождать большое количество ферментов и токсинов,



которые способствуют повреждению клеток слизистой оболочки, что приводит к развитию язвы желудка и двенадцатиперстной кишки.

«Дорогой редактор! Мы в нашей госпитале (по сути, в центральной районной больнице) города Перта высеяли из биоптатов антрального отдела желудка больных язвенной болезнью новый вид микроорганизма. Мы считаем, что этот микроорганизм похож на кампилобактер. Мы связываем этот микроорганизм с хроническим активным воспалением слизистой оболочки желудка и с язвенной болезнью».



Годы шли, и Уоррен и Маршал удостоились пика своей научной карьеры. Это вручение им Нобелевской премии. Причем обратите внимание, формулировка Нобелевского комитета: «Нобелевская премия в области физиологии и медицины в 2005-м году присуждена за их открытие бактерии *Helicobacter pylori* и ее роли при гастрите и язвенной болезни».

Механизм образования язвы

Два важных компонента пищеварительных соков - соляная кислота и фермент пепсин. Оба вещества имеют решающее значение в разрушении и переваривании крахмалов, жиров и белков в пище. Они играют разные роли в язвах.

- **Соляная кислота.** Распространено ошибочное предположение, что избыток соляной кислоты, которая выделяется в желудке, несет полную ответственность за производство язвы. Пациенты с двенадцатиперстной кишкой, как правило, имеют более высокий, чем обычно, уровень соляной кислоты, но большинство пациентов с язвенной болезнью желудка имеют уровень кислоты нормальный или ниже нормального. Наличие желудочной кислоты, на самом деле, важно для защиты от *H. Pylori* - бактерии, которая в большинстве случаев вызывает пептическую язву. Исключением являются язвы, которые происходят от синдрома Золлингера-Эллисона - редкого генетического состояния, при котором опухоль в поджелудочной железе или

двенадцатиперстной кишке выделяет очень высокий уровень гастрина - гормона, стимулирующего выделение соляной кислоты.

- **Пепсин.** Этот фермент расщепляет белки в пище. Он также является важным фактором в формировании язв. Поскольку желудок и двенадцатиперстная кишка состоят из белков, они чувствительны к действию пепсина.

Однако тело имеет систему обороны для защиты желудка и кишечника против этих двух сильнодействующих веществ:

- слой слизи, которая покрывает желудок и двенадцатиперстную кишку (первая линия обороны);
- бикарбонат, выделяющий слой слизи, нейтрализующий пищеварительные кислоты;
- гормоноподобные вещества простагландины, помогающие расширить кровеносные сосуды в желудке для обеспечения хорошего кровотока и для защиты от травм. Простагландины также могут стимулировать действие бикарбоната и слизи.

Разрушение этих защитных механизмов делает слизистую оболочки желудка и кишечника восприимчивыми к действию кислоты и пепсина, повышая риск язвы.

Причины язвы желудка и двенадцатиперстной кишки

Бактерии, по-видимому, вызывают язвы таким образом: форма штопора *Helicobacter Pylori* дает им возможность проникать в слизистый слой желудка или двенадцатиперстной кишки, так что они могут прикрепляться к подкладке. Поверхности клеток, выстилающих желудок, содержат белок. Ускоряющий распад белков фактор действует как рецептор для бактерий.

H. Pylori выживает в сильно кислой среде. *H. Pylori* стимулирует увеличение и высвобождение гастрина. Более высокие уровни гастрина содействуют повышению секреции кислоты. Увеличение кислоты повреждает слизистую оболочку кишечника, что у определенных лиц приводит к язвам. *H. Pylori* также изменяет определенные иммунные факторы, которые позволяют этим

бактериям избегать обнаружения со стороны иммунной системы и приводить к частым воспалениям, даже без вторжения в слизистую оболочку. Даже если язвы не развиваются, как полагают, бактерии Хеликобактер Пилори являются основной причиной активного хронического воспаления в желудке - гастрита, а в верхней части тонкой кишки - дуоденита. *H. Pylori* также тесно связаны с раком желудка и, возможно, другими внекишечными проблемами. Бактерии *H. Pylori*, скорее всего, передаются непосредственно от человека к человеку. Тем не менее, малоизвестно, как именно эти бактерии передаются. Около 50% населения земного шара инфицированы *H. Pylori*. Бактерии почти всегда приобретены в детстве и сохраняются на протяжении всей жизни, если человека не лечить. Распространенность этой бактерии у детей составляет около 0,5% в промышленно развитых странах. Однако даже там, в регионах с критически антисанитарными условиями, условия заражения инфекциями равны тем, что в развивающихся странах.

Пока не совсем ясно, каким образом передаются эти бактерии. Возможно, способы передачи включают в себя:

- интимный контакт, в том числе контакты с жидкостью через рот;
- болезни желудочно-кишечного тракта (особенно при рвоте);
- контакт с калом (фекалии);
- загрязненные сточные воды.

Хотя Хеликобактер Пилори являются довольно распространенными, язвы у детей очень редки - только 5-10%, от *H. Pylori*-инфицированных взрослых. Некоторые факторы могут объяснить, почему некоторые инфицированные пациенты получают язвы:

- курение;
- прием алкоголя;
- наличие в общении родственников с язвенной болезнью;
- мужской пол;
- инфицирование бактериальным штаммом, который содержит цитотоксин связанного гена.

Когда бактерии *Helicobacter Pylori* впервые были определены в качестве основной причины язвенной болезни, они были обнаружены у 90% людей с двенадцатиперстной кишкой и около 80% людей с желудочными язвами. Поскольку все больше людей в настоящее время протестированы и лечатся от бактерий, скорость *H. Pylori*-индуцированных язв снизилась. В настоящее время *H. Pylori* находятся в около 50% людей с язвенной болезнью;

Факторы, которые вызывают язвы у носителей *H. Pylori*

Определенные факторы могут увеличить риск для язвы в НПВП:

- возраст 65 лет и старше;
- история язвенной болезни или ЖКТ-кровотечений;
- другие серьезные заболевания – такие, как застойная сердечная недостаточность;
- использование таких лекарств, как: антикоагулянт Варфарин (Кумадин), кортикостероиды, Алендронат остеопороз препарата (Фосамакс) и т.д.;
- злоупотребление алкоголем;
- заражения Хеликобактер Пилори;
- другие факторы риска язвы от *H. Pylori* или НПВП;
- стресс и психологические факторы;
- бактериальные или вирусные инфекции;
- телесное повреждение;
- лучевая терапия;
- курение. Курение повышает секрецию кислоты, снижает простагландины и бикарбонат и уменьшает приток крови. Тем не менее, результаты исследований фактического влияния курения на язвы различны.

Только у 10-15% людей, инфицированных *Helicobacter Pylori*, развивается язвенная болезнь. Инфекции *H. Pylori*, особенно у пожилых людей, не всегда могут привести к язвенной болезни. Также должны присутствовать и другие факторы для того, чтобы фактически вызвать язвы:

- генетические факторы. Некоторые люди имеют штаммы *H. Pylori* с генами, которые делают более опасными бактерии и увеличивают риск язвы;

- иммунные нарушения. Некоторые люди имеют нарушение кишечного иммунного ответа, которое позволяет бактериям травмировать слизистую оболочку кишечника;
- факторы образа жизни. Хотя такие факторы образа жизни, как хронический стресс, кофе и курение давно считались основными причинами язвы, в настоящее время считается, что они только повышают восприимчивость к язвам у некоторых носителей *H. Pylori* – и не более того;
- стресс. Хотя стресс больше не считается причиной язвы, некоторые исследования показывают, что стресс может предрасполагать человека к язве или предотвращать исцеление существующих язв;
- сменная работа и прерванный сон. Люди, которые работают в ночную смену, имеют значительно более высокую частоту язв, чем дневные работники. Исследователи подозревают, что частые перерывы сна могут ослабить способность иммунной системы к защите от вредных бактерий.
- нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Длительное применение таких НПВП, как аспирин, Ибупрофен (Адвил, Мотрин) и Напроксен (Алеле, Напросин) - вторая наиболее распространенная причина язвы. НПВП также повышают риск желудочно-кишечных кровотечений. Риск кровотечений продолжается до тех пор, пока пациент принимает эти препараты, и он может продолжаться в течение около 1 года после перерыва. Короткие курсы НПВП для временного облегчения боли не должны вызвать серьезные проблемы, потому что у желудка есть время для восстановления и исправления любых произошедших повреждений.

Пациентам с язвами от НПВП следует немедленно прекратить прием этих препаратов. Тем не менее, пациенты, которым требуются эти лекарства на долгосрочной основе, могут снизить риск развития язвы приемом препаратов группы ИПП - ингибитора протонной помпы – таких, как Омепразол (Прилосек), Фамотидин (Пепсид - блокатор H₂) и др.

У 15-25% пациентов, принимавших НПВП регулярно, будут доказательства наличия одной или нескольких язв, но в большинстве случаев эти язвы очень

малы. Долгосрочное использование НПВП может повредить, возможно, и тонкий кишечник. Даже низкие дозы аспирина (81 мг) могут представлять определенный риск, хотя риск ниже, чем при более высоких дозах. Наибольший риск у людей, использующих очень высокие дозы НПВП в течение длительного периода времени, особенно у пациентов с ревматоидным артритом.

- **Лекарственные препараты.** Язвы могут усугубить и некоторые другие лекарственные препараты, кроме НПВП. К ним относятся: Варфарин (Кумадин) - антикоагулянт, который увеличивает риск кровотечения, оральные кортикостероиды, некоторые химиотерапевтические препараты - Спиронолактон и Ниацин. Бевацизумаб - препарат для лечения колоректального рака, может увеличить риск желудочно-кишечных перфораций (перфорация или прободение язвы – это прорыв язвы за пределы желудка или двенадцатиперстной кишки с выходом их содержимого). Хотя преимущества Бевацизумаба перевешивают риски, желудочно-кишечные перфорации очень серьезны. Если они происходят, пациенты должны прекратить прием препарата.

- **синдром Золлингера-Эллисона (ЗЭС).** Еще одной причиной язвенной болезни, хотя гораздо меньшей, чем *H. Pylori* или НПВП, является синдром Золлингера-Эллисона. Большое количество кислоты производится в ответ на перепроизводство гормонов гастрина, который, в свою очередь, вызывает опухоли поджелудочной железы или двенадцатиперстной кишки. Эти опухоли обычно раковые, и их необходимо удалять. Производство кислоты также должно быть подавлено, чтобы предотвратить новые язвы.

ЗЭС следует подозревать у пациентов с язвой, которые не инфицированы *H. Pylori* и у которых нет истории НПВС. Диарея может произойти до симптомов язвы. Язвы, происходящие во второй, третьей или четвертой частях двенадцатиперстной кишки или в тощей кишке (средней части тонкой кишки) - признаки ЗЭС. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ)

является более распространенной и часто более тяжелой у пациентов с ЗЭС. Осложнения ГЭРБ включают язвы и сужения (стриктуры) пищевода.

Язвы, связанные с ЗЭС, как правило, стойкие и трудно поддаются лечению. Лечение заключается в удалении опухоли и подавлении кислоты специальными лекарственными препаратами. В прошлом удаление желудка было единственным вариантом обработки.

Эксперты не знают, какие факторы фактически увеличивают риск развития язвы.

Вызывающие факторы:

- Психоэмоциональное напряжение
- Отрицательные длительные эмоции
- Лекарственные воздействия
- Вредные привычки (алкоголь, курение)
- Инфекции *Helicobacter pylori*
- Нарушение дуоденальной проходимости
- Местное воздействие механических, физических и термических раздражителей.

Способствующие:

- Нарушение характера и ритма питания.
- Предрасполагающие:
- Наследственная предрасположенность
- Увеличение массы обкладочных клеток
- Повышенное высвобождение гастрита в ответ на прием пищи
- Дефицит ингибиторов трипсина
- Расстройство моторики гастродуоденальной зоны
- Группа крови 0 (I)
- Положительный резус-фактор (Rh⁺)
- Статус несекреторов (неспособность секретировать со слюной антигены АВН)

- Дефицит фукомукопротеидов
- Генотип HLA: B5, B15, B35
- Нарушение выработки иммуноглобулина А.

Патогенез

В патогенезе язвенной болезни первичное значение принадлежит расстройству механизма нейрогуморальной регуляции желудочной секреции.

На первом этапе происходит дезинтеграция процессов возбуждения и торможения в коре больших полушарий головного мозга. **На втором этапе** присоединяются дисфункция гипоталамо-гипофизарной системы. **На третьем этапе** происходит нарушение функции нервной вегетативной системы.

Ведущим является преобладание тонуса нервной парасимпатической системы (ваготония), которая обуславливает следующие эффекты:

- а) повышение тонуса гладкой мускулатуры желудка и усиление перистальтики
- б) увеличение секреции соляной кислоты и гастрина
- в) подавление активности антродуоденального торможения желудочной секреции с забросом кислого желудочного содержимого в 12-перстную кишку, где оно не успевает ощелачиваться.
- г) развитие воспалительных и дистрофических процессов в 12-перстной кишке.
- д) снижение секреции энтерогастрина, секретина, панкреозимина (уменьшение секреции бикарбонатов панкреатического сока), нарушение торможения продукции соляной кислоты.

Отмеченные нарушения усугубляются увеличенным в два раза количеством обкладочных клеток и снижением защитных свойств слизистой (хронический гастрит типа В).

На четвертом этапе присоединяется дисфункция эндокринной системы, особенно местной, гастроинтестинальной эндокринной системы ЖКТ,

приводящая к дезинтеграции функций различных отделов пищеварительной системы.

Повышается продукция гормонов и биологически активных веществ, стимулирующих продукцию кислотно-пептического фактора (кортизол, тироксин и трийодтиронин, инсулин, паратгормон, гастрин, нейропептид, гастроинтестинальный полипептид). Снижается активность местных гормонов ингибирующих желудочную секрецию (соматостатин, глюкагон, половые гормоны, кальцитонин, эндорфины, энкефалины).

В результате, при преобладании факторов агрессии развивается язва 12-перстной кишки или желудка. В последнем случае, в патогенезе большее значение имеет симпатикотония. На фоне повышенного тонуса нервной симпатической системы происходит: понижение тонуса гладкой мускулатуры желудка, замедление эвакуации, развивается антральный стаз, который рефлексорно, за счет растяжения стенок пилорического отдела, вызывает увеличение продукции гастрина, и, следовательно, — соляной кислоты, нарушается замыкательная функция привратника, приводящая к рефлюксу дуоденального содержимого, которое оказывает повреждающее действие на слизистую желудка с формированием пептической язвы.

Агрессивные факторы:

- соляная кислота
- *Helicobacter pylori*
- пепсин
- желчные кислоты
- увеличение числа обкладочных клеток
- накопление гистамина в стенке желудка
- нарушение регуляции желудочной секреции
- глюкокортикоиды коры надпочечников

Защитные факторы:

- секреция слизи

- простагландины
- обновление эпителия (хорошая регенерация)
- кровоснабжение слизистой оболочки желудка
- нормальный механизм торможения желудочной секреции
- минералокортикоиды коры надпочечников

Патогенез язвы желудка

- попадая в желудок, *Helicobacter pylori* размножается и колонизируется на слизистой оболочке;
- возрастает проницаемость эпителиального барьера вследствие альтерации эпителия факторами микробной агрессии (аммиак, цитотоксины, протеазы, продукты разрушенных лейкоцитов;
- *Helicobacter pylori* нарушает состав структуру геля, непосредственно повреждая эпителий слизистой оболочки;
- эпителиоциты утрачивают контакт с базальной мембраной и слущиваются, образуя микродефекты на поверхности слизистой оболочки желудка, а агрессивная среда формирует образование эрозивного и (или) язвенного дефекта;
- уреазы, продуцируемая *Helicobacter pylori*, является сильным фактором хемотаксиса, привлечённые ею моноциты и лейкоциты выделяют цитокины продуцируют свободные радикалы, повреждая эпителий;
- в слизистой оболочке, поражённой *Helicobacter pylori*, повышается образование лейкотриена, который вызывает резкий вазоспазм, в результате чего нарушается трофика;
- через повреждённые участки слизистой усиливается обратный ток ионов водорода и образуется изъязвление, образуется язва.

Патогенез язвы двенадцатиперстной кишки

1. повышение тонуса блуждающего нерва, как во время приёма пищи, так и вне его, а торможение желудочной секреции недостаточно активно;

2. постоянное повышение тонуса блуждающего нерва обуславливает желудочную секрецию с высокой пептической активностью;
3. под влиянием закисления слизистая оболочка двенадцатиперстной кишки подвергается метаплазии;
4. из антрального отдела желудка *Helicobacter pylori* перемещаются в двенадцатиперстную кишку, колонизируют метаплазированный эпителий, а затем повреждают его также как в желудке.

Редкие причины гастродуоденальных изъязвлений:

1. язвы, вызванные лекарственными препаратами (ацетилсалициловая кислота и другие НПВП);
2. язвы, возникающие в результате резко выраженной желудочной гиперсекреции HCl (синдром Золлингера-Эллисона при гастроинтестинальном гиперпаратиреозе, системном мастоцитозе);
3. язва желудка, представляющая собой изъязвленный рак или лимфому.
4. ЯЗ следует также разграничивать с другими симптоматическими гастродуоденальными изъязвлениями, острыми и хроническими, возникающими вторично на фоне определенных заболеваний и внешних воздействий. Острые язвы желудка, обычно поверхностные, клинически проявляются кровотечением и низкой частотой рецидивов после заживления и могут возникать у больных с обширными ожогами, при поражении ЦНС, стрессе.

Классификация язвенной болезни

По этиологии

- ассоциированные с *Helicobacter pylori*
- не ассоциированные с *Helicobacter pylori*

По локализации

Язвы желудка:

- кардиального и субкардиального отделов
- тела
- антрального отдела

- пилорического канала

Язвы двенадцатиперстной кишки

- луковицы

- заднелуковичного отдела

Сочетание язвы желудка и язвы двенадцатиперстной кишки (гастроюнальная язва).

По типу язв

- одиночные
- множественные

По размеру (диаметру язв)

- малые, диаметр до 0,5 см
- средние, диаметр 0,5-1 см
- большие, диаметр 1,1-2,9 см
- гигантские, диаметр 3 см и более для язв желудка, более 2 см для язв двенадцатиперстной кишки

По клиническому течению:

типичные

атипичные:

- 1) с атипичным болевым синдромом,
- 2) безболевые (но с другими клиническими проявлениями),
- 3) бессимптомные.

По характеру течения

- Впервые выявленная язвенная болезнь (острая).
- Рецидивирующее течение (хроническая):
- с редкими обострениями (1 раз в 2-3 года и реже)
- с ежегодными обострениями
- с частыми обострениями (2 раза в год и чаще)

По стадии заболевания

- обострение

- ремиссия
- неполная ремиссия (затухающее обострение)

Характеристика функции гастродуоденальной системы:

- повышенная секреция
- нормальная секреция
- пониженная секреция

Клинические проявления

Болевой синдром:

1. Боль в эпигастрии – наиболее важный и постоянный симптом язвенной болезни. Болевые ощущения появляются в патологически измененной слизистой. Характеристика болевого синдрома зависит от локализации язвы. Боль почти всегда связана с приемом пищи, чем позднее после приема пищи боль, тем дистальнее локализация язвы: ранее ощущения боли (непосредственно после приема пищи) – при язве желудка, поздние (через 2-3 часа) и голодные (утром, натощак) – при язве 12-перстной кишки. Для язвы 12-перстной кишки характерен сезонный ритм болевого синдрома.
2. Боли снимаются (облегчаются) приемом холинолитиков. Причиной возникновения болей следует считать двигательные нарушения желудка и двенадцатиперстной кишки. Оценка ощущения боли, ее выраженность зависит от особенностей личности и психической настроенности больного. Выявленный анамнестически болевой синдром подтверждается данными пальпации, при котором отмечается локальная болезненность в эпигастрии (**положительный симптом Менделя**).
3. боли могут иррадиировать в правое подреберье, за грудину, в спину;
4. возможна безболевая форма язвенной болезни.

Диспепсический синдром:

- изжога, иногда мучительная. Изжога – связана с забросом кислого содержимого из желудка в пищевод. Она также может быть, в результате спазма патологически измененного нижнего отрезка пищевода, является эквивалентом боли,
- отрыжка кислым, воздухом;
- анорексия;
- дисфагия;
- рвота – сложнорефлекторный акт, бывает обычно содержимым желудка, реже с примесью крови (свежей или типа "кофейной гущи"), возникает преимущественно на высоте боли, после нее наступает обычно облегчение болевого и диспептического симптомокомплексов

Синдром кишечной диспепсии: склонность к запорам.

Физикальный статус: локальная пальпаторная и перкуторная болезненность в эпигастральной области, однако клинические симптомы иногда отсутствуют.

Астеноневротический симптомокомплекс

У больных, страдающих язвенной болезнью, может наблюдаться угнетение настроения с повышенной возбудимостью и беспокойством. Иногда теряется способность сосредоточиться на каком-либо занятии. Отмечается, как правило, плохой сон.

У больных с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки обнаруживаются признаки дистонии вегетативной нервной системы, повышенное слюноотделение – утром влажная подушка у угла рта, днем отмечаются часто глотательные движения, отмечается усиленное потоотделение, резкая влажность ладоней, выраженный красный, реже белый, дермографизм ("сосудистая игра"). Нередко при объективном исследовании отмечается тахикардия, лабильность пульса, пониженное АД.

Клинические формы язвенной болезни и особенности их течения

Клинические формы язвенной болезни и особенности их течения характеризуются значительным разнообразием и зависят от многих

факторов: от локализации язвы, возраста, пола больного, характера осложнений и прочих.

Для язв двенадцатиперстной кишки и язв привратника характерно:

- поздние, "голодные" и ночные боли,
- повышение кислотности желудочного содержимого,
- гиперсекреция.

При язвах пилорического канала:

- наблюдаются интенсивные боли, обусловленные вовлечением в процесс нервно-мышечного аппарата привратника с длительным его спазмом и повышением внутрижелудочного давления;
- тошнота и рвота, которые у ряда больных могут быть единственным признаком заболевания;
- похудание.

постбульбарные язвы (внелуковичные):

- чаще располагаются в области верхнего изгиба или в начальном отрезке нисходящей части двенадцатиперстной кишки,
- они преобладают у мужчин;
- типичная клиника язвы двенадцатиперстной кишки, но может наблюдаться некоторое своеобразие в характере болей: возникают чаще в конце дня, не всегда сохраняется периодичность, связь с приемом пищи, у некоторых больных боль приобретает приступообразный характер; боль может быть очень упорной и не купироваться обычными лекарственными средствами и теплом;
- локализуются боли в правом верхнем квадранте живота, иногда в спине и вокруг пупка;
- особенность язв - склонность к частым кровотечениям, к пенетрации язвы в поджелудочную железу с развитием реактивного панкреатита;
- может быть желтуха, обусловленная воспалением, распространившимся на сфинктер большого дуоденального сосочка, сдавлением общего желчного протока и нарушением оттока желчи из билиарной системы;

- спайки с желчным пузырем и другими органами.

Встречаются "немые" язвы, при которых отсутствует главный симптом язвы – боли, заболевание может проявляться внезапным кровотечением, прободением.

В юношеском возрасте течение язвенной болезни имеет ряд особенностей:

1. по локализации чаще дуоденальные;
2. сопровождаются резким болевым синдромом, торпидным течением;
3. выраженными диспепсическими расстройствами;
4. высоким уровнем желудочной секреции;
5. чаще наступают повторные профузные кровотечения;
6. может наблюдаться неустойчивость желудочной секреции - гетерохилия, т. е. смена высоких показателей кислотности на более низкие и наоборот;
7. нарушение моторной функции желудка проявляется в усилении перистальтики, спазме привратника.

Осложнения язвенной болезни

- кровотечение
- перфорация
- пенетрация
- перивисцерит
- обтурация выходного отдела желудка в результате отека и рубцово-язвенной деформации стенок пораженного органа
- стеноз привратника
- раковое перерождение.

Характерными признаками обильного кровотечения служат кровавая рвота цвета кофейной гущи (hematemesis) и дегтеобразный стул (melena):

1. кровавая рвота чаще наблюдается при локализации язвы в желудке, но может быть и при дуоденальной язве
2. коричневый цвет рвотных масс зависит от примеси хлоргемина.

3. дегтеобразный стул обычно наблюдается при язве двенадцатиперстной кишки, но он может быть и при язве любой другой локализации. Черная окраска кала зависит от примеси сернистого железа и свидетельствует о высокой локализации кровотечения.
4. первыми симптомами обильной внутренней кровопотери являются внезапно наступающая слабость, жажда, головокружение, тошнота, чувство нехватки воздуха.
5. при возникновении кровотечения отмечается исчезновение или уменьшение болевого синдрома.

Прободение язвы - одно из самых тяжелых осложнений, оно наблюдается в 5-15% случаев. Различают перфорацию в свободную брюшную полость, сопровождающуюся развитием острого перитонита, прикрытую перфорацию и перфорацию в забрюшинную клетчатку и в толщу малого сальника.

Перивисцериты - наиболее частые осложнения язвенной болезни. Воспалительные спайки с соседними органами являются последствием рубцевания язвы и реактивного воспаления. У части больных наличие перидуоденита или перигастрита не проявляется клинически.

Стеноз привратника - пилоростеноз (*stenosis pylori*) как осложнение язвенной болезни обычно возникает при длительно протекающих язвах, при нем наступает рубцовое сужение пилорического канала и луковицы. Пилородуоденальные стенозы развиваются постепенно и на первых этапах компенсируются усиленной работой мышцы желудка.

Переход язвы в рак. Диагноз язвы желудка, перерождающейся в рак, часто представляет значительные трудности. Подозрительными на малигнизацию язвы являются следующие изменения в клинической картине заболевания: боли теряют свою периодичность и становятся постоянными, может снижаться секреторная функция желудка, постоянно определяется скрытая кровь в кале, появляется гипохромная анемия, нейтрофильный лейкоцитоз и нарастание количества тромбоцитов, отмечается падение массы тела и ухудшение общего состояния, лечение неэффективно. Наиболее надежным

диагностическим методом в доказательстве перерождения является фиброгастроскопия с прицельной биопсией.

Диагностика язвы желудка и двенадцатиперстной кишки

Язва всегда подозревается у пациентов со стойкой диспепсией. Симптомы диспепсии происходят у 20-25% людей, которые живут в промышленно развитых странах, но только около 15-25% пациентов с диспепсией на самом деле имеют язвы. Нужно сделать несколько шагов, чтобы точно диагностировать язвы:

- **Медицинская и семейная история.** Врач задаст вопросы о диспепсии для развернутого ответа пациента, а также проверит:

- другие важные симптомы – такие, как потеря веса или усталость;
- настоящее и прошлое принятие лекарственных препаратов (особенно долгосрочное использование НПВП);
- члены семьи с язвами;
- привычки пить и курить;

- **Исключение других заболеваний и расстройств.** Диспепсии вызывают много других заболеваний. Симптомы язвы желудка - в частности, боли в животе и в груди, могут быть похожи на симптомы других болезней, в том числе:

- Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. Около половины пациентов с ГЭРБ также имеют диспепсию. У ГЭРБ или других проблем пищевода основными симптомами являются: изжога, жгучая боль до горла. Она обычно развивается после еды и проходит от антацидов. У пациента может быть затруднение глотания, могут возникнуть отрыжка или изжога. Менее вероятно, что у пожилых пациентов с ГЭРБ есть эти симптомы, но вместо этого могут быть: потеря аппетита, потеря веса, анемия, рвота или дисфагия (трудное или болезненное глотание).
- Проблемы с сердцем. Боли в сердце, например, от стенокардии или инфаркта, скорее всего, происходят от упражнений и могут

передаваться в шею, челюсть и т.д. Кроме того, пациенты обычно имеют факторы риска сердечнососудистых заболеваний;

- Желчные камни. Основной симптом - устойчивый приступ или вьедливая боль с правой стороны под грудной клеткой. Эта боль может быть тяжелой и может отдавать в верхней части спины. Некоторые пациенты испытывают боль за грудиной. Боль часто возникает после жирной или тяжелой пищи, но камни в желчном пузыре практически никогда не вызывают диспепсию;
- Синдром раздраженного кишечника - может вызвать расстройство желудка, боли в животе, тошнота, рвоту, вздутие живота. У женщин встречается чаще, чем у мужчин;
- Побочные эффекты лекарств. Диспепсия может также происходить от гастрита, рака желудка или как побочный эффект некоторых лекарственных средств, в том числе НПВП, антибиотиков, железа, кортикостероидов (Теофиллина) и блокаторов кальция;

Исследования

1. ЭГДС (эзофагогастродуоденоскопия) с прицельной биопсией – проводится во всех случаях для установки диагноза. Она определяет форму, размеры, глубину язвенного дефекта, выявляет нарушение моторики. При дуоденальных язвах – однократно для диагностики, при язвах желудка – проводится повторно для контроля заживления язвы.

2. Исследование биоптата:

- быстрый уреазный тест – экспресс диагностика *Helicobacter pylori*;
- морфологическое исследование – для диагностики *Helicobacter pylori*, состояние слизистой оболочки, злокачественные изменения, исключения редких причин пептических язв,
- бактериологический метод. Позволяет определить чувствительность к антибиотикам *Helicobacter pylori*.

3. Тест на наличие *Helicobacter pylori* – строго обязателен у каждого больного с пептической язвой. Достаточно одного из метода исследования:

дыхательный «С» - уреазный тест, stool – test (определение антигена *Helicobacter pylori* в кале).

Результаты могут быть ложноотрицательными под влиянием приема лекарственных препаратов (антибиотиков, препаратов висмута, ингибиторов протонной помпы). Проведение тестов возможно только через 4 недели после прекращения приема этих препаратов.

4. Общий анализ крови (выявление анемии, воспалительных процессов).

5. Анализ кала на скрытую кровь – диагностика острой и хронической кровопотери.

6. Рентгенологическое исследование желудка – при подозрении на наличие осложнений, прежде всего – при стенозе выходного отдела желудка.

7. УЗИ органов брюшной полости – для выявления сопутствующей патологии, осложнений.

8. Исследование секреторной функции желудка (интрагастральная рН метрия) – имеет значение для выбора оптимальной схемы лечения.

9. Коагулограмма - снижение факторов свертывающей системы крови.

Консультация специалистов.

Обязательная:

- терапевта;
- гастроэнтеролога.

По показаниям:

- хирурга – при осложненных пептических язвах (перфорация, кровотечение, стеноз);
- онколога – при подозрении на малигнизацию (злокачественное перерождение) желудка.

Лечение

Общие принципы: больные с впервые выявленной язвой, а также с обострением язвенной болезни, независимо от возраста, локализации и характера язвенного процесса подлежат госпитализации в терапевтическое отделение; если по каким-то причинам госпитализация невозможна и

лечение проводится на дому, оно должно приближаться к стационарному. Не курить и не употреблять крепкие спиртные напитки. В комплексной терапии важное значение имеет лечебное питание. Диета больного язвенной болезнью должна предусматривать:

- минимальное стимулирующее влияние пищевых продуктов на главные железы желудка, уменьшение моторной активности,
- предпочтение продуктам, обладающим хорошими буферными свойствами: белки животного происхождения: отварное мясо и рыба, молоко, сливки, яйцо всмятку или паровые омлеты, творог, сливочное масло. Разрешается также черствый белый хлеб, сухой бисквит и печенье, молочные и вегетарианские супы. В пищевой рацион включаются овощи (тушеные или в виде пюре), различные каши, кисели и фруктовые соки, печеные яблоки;
- в период обострения больной должен принимать пищу не менее 6 раз в день, в промежутках между приемами пищи рекомендуется пить по полстакана теплого молока или смеси молока и сливок с целью связывания соляной кислоты, выделенной после эвакуации пищи из желудка;
- при резко выраженном обострении язвенной болезни с наличием болевого и диспепсического синдромов назначается стол № 1а (пища дается только жидкой или в виде желе, пюре, количество соли ограничивается до 4-5 г. Исключаются хлеб и сухари. Мясо и рыба даются в виде суфле один раз в день в небольшом количестве);
- стол № 1а малокалорийный (2100-2200 ккал) и физиологически неполноценный. Длительное назначение стола № 1а может сопровождаться чувством голода, потерей массы тела, поэтому он назначается только при необходимости и на короткий срок (несколько дней);
- в фазе ремиссии стол № 5, несколько обогащенный белковыми продуктами.

Принципы фармакотерапии язвенной болезни:

1. одинаковый подход к лечению язв желудка и двенадцатиперстной кишки;
2. обязательное проведение базисной антисекреторной терапии;
3. выбор антисекреторного препарата, поддерживающего внутрижелудочную $\text{pH} > 3$ около 18 часов в сутки;
4. назначение антисекреторного препарата в строго определенной дозе;
5. эндоскопический контроль с 2-х недельным интервалом;
6. длительность антисекреторной терапии в зависимости от сроков заживления язвы;
7. эрадикационная антихеликобактерная терапия у НР-положительных больных;
8. обязательный контроль эффективности антихеликобактериной терапии через 4–6 недель;
9. повторные курсы антихеликобактерной терапии при ее неэффективности;
10. поддерживающая противорецидивная терапия антисекреторным препаратом у НР-негативных больных;
11. влияние на факторы риска плохого ответа на терапию (замена НПВП парацетамолом, селективными ингибиторами ЦОГ-2, сочетание НПВП с мизопростолом, обеспечение комплаентности больных и др.).

Лекарственная терапия язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки

Учитывая патогенез развития язвенной болезни, на первом месте стоит эрадикационная терапия. У каждого больного язвенной болезнью, у которого в слизистой оболочке желудка обнаруживается НР, тем или иным методом (быстрым уреазным тестом, морфологическим методом, с помощью определения ДНК НР методом полимеразной цепной реакции и т.д.), проводится эрадикационная терапия.

Лекарственные схемы для эрадикации НР включают ингибитор протонной помпы или блокатор H₂-рецепторов (ранитидин, фамотидин), а также препараты висмута в сочетании с двумя или тремя антибактериальными препаратами.

Согласно Маастрихтскому (Европейскому) консенсусу 2000 г. **эрадикационная терапия «первой линии»** включает:

ингибитор протонной помпы или ранитидин (блокатор H₂ рецепторов гистамина), висмута трикалия дицитрат в стандартной дозе 2 раза в день + кларитромицин 500 мг 2 раза в день + амоксициллин 1000 мг 2 раза в день или метронидазол 500 мг 2 раза в день, как минимум 7 дней.

Психотропные: Седативные и транквилизаторы – диазепам, седуксен, элениум, беллатаминал, отвар корня валерианы, настой травы пустырника.

Антациды: Альмагель, альмагель А по 15-30 мл Х 3-4 раза в сутки: препараты, содержащие висмут – викалин (викаир), смесь Бурже (гидрокарбоат натрия, фосфат натрия, сульфат натрия), растворить в стакане воды по 1ст.л. х 3-4 раза в день.

Средства, воздействующие на различные уровни нервной регуляции:

1. М-холинолитики – атропин 0,1% - 1.0. платифиллин 0,2% - 1 мл и др. по 1-2 раза в сутки, в течение 10 дней до 4-6 недель с перерывами на 2-3 дня, через каждые 10 дней.
2. ганглиоблокаторы: бензогексоний 0,1% - 1,0 по 2 раза, квамерон 0,03 х 3 раза; пирилен 0,005х 3 раза при упорном болевом синдроме, в сочетании с гипертонической болезнью.
3. центральные холинолитики (дифацил, метилдиазил, апренал 2% - 1,0х 2 раза в сутки).
4. блокаторы центральных дофаминовых рецепторов: метоклопрамид (церукал, реглан, прилеперан) и сульпирид (эглонил, догматил) – препараты избирательно воздействуют на моторику гастродуоденальной системы.

Средства, воздействующие на кислотно-пептический фактор интрагастрально:

1. блокаторы H₂ – рецепторов гистамина – циметидин (цинамет, тагамет, беламет) по 400 мг х2 раза в день с переходом на поддерживающую терапию по 400 мг на ночь не менее 1 месяца, ранитидин 150 мг – 2 раза в день, фамотидин 20 мг – 2 раза в день.
2. селективные блокаторы Н-холинорецепторов – гастропепин (пирензепин) по 50 мг – 300 мг в сутки в течение 4-6 недель: поддерживающая терапия по 50 мг на ночь длительно.
3. ингибиторы натрий-калиевой АТФазы (протонной помпы) – омепразол по 30 мг утром или вечером.

Средства, улучшающие репаративные процессы: анаболические стероиды, метилурацил, оротат калия, пентоксил, оксиферрискарбон, аллонтон, солкасерил в дозе 8мл/сутки, в течение 2 недель с переходом на пероральный прием препарата (по 100 мг х 3 раза в день в течение 1-2 недель).

Средства, влияющие на образование слизи (ликвиритон, флакарбон, биогастрон).

Средства, оказывающие защитное действие на слизистые (цитопротекторы): сукралфат (Вентер) по 0,5 – 1,0 3 раза в день за 30 мин. до еды и 4 раз перед сном.

В случаях, когда предполагается или выявлена причастность НР к возникновению и рецидивированию язвенной болезни используется:

де-нол (1т.х 3 раза за 30 мин. до еды на 2-4 недели);

метронидазол (1т.х4 раза в день);

омепразол

оксациллин (2г в сутки) и др. (кларитромицин).

Терапия "второй линии" (для повторного лечения) включает ингибитор протонной помпы в стандартной дозе 2 раза в день + висмута трикалия

дицитрат 120 мг 4 раза в день + метронидазол 500 мг 3 раза в день + тетрациклин 500 мг 4 раза в день 7 дней.

Используется одна из семидневных схем, обеспечивающих эрадикацию НР более чем в 80 % случаев:

1. Рабепразол или омепразол 20 мг 2 раза в день или лансопразол 30 мг 2 раза в день. Препараты принимать с интервалом 12 часов

+ кларитромицин 500 мг 2 раза в день в конце еды

+ метронидазол или тинидазол 500 мг 2 раза в день в конце еды.

2. Ингибитор протонной помпы 2 раза в день (в стандартной дозе)

+ азитромицин 1000 мг 1 раз в день 3 дня

+ амоксициллин 1 г 2 раза в день в конце еды

3. Ранитидин висмут цитрат 400 мг 2 раза в день с едой

+ кларитромицин 250-500 мг или тетрациклин 1000 мг, или амоксициллин 1000 мг 2 раза в день

+ метронидазол 500 мг 2 раза в день с едой.

Квадро-терапия:

Ингибитор протонной помпы 2 раза в день (в стандартной дозе)

+ висмута трикалия дицитрат 120 мг 3 раза за 30 минут до еды и 4-й раз спустя 2 часа после еды перед сном

+ метронидазол 250 мг 4 раза в день в конце еды или тинидазол 500 мг 2 раза в день в конце еды

+ тетрациклин или амоксициллин по 500 мг 4 раза в день в конце еды.

Во всех схемах метронидазол можно заменять фуразолидоном (0,1 г 4 раза или 0,2 г 2 раза в день). Оправдано применение пилобакта, в состав которого входят омепразол, кларитромицин, тинидазол. В комбинации имеется полный набор лекарств для 7-дневной эрадикационной терапии (1-я неделя), а если включить в схему препарат висмута на 7-10 дней, то по эффективности она будет соответствовать резервному варианту (2-я линия).

После окончания комбинированной эрадикационной терапии необходимо продолжить лечение еще в течение 5 недель при дуоденальной и 7 недель

при желудочной локализации язв однократным назначением (в 14-16 часов) того ингибитора протонной помпы, который использовался в эрадикационных схемах, или одного из следующих препаратов: ранитидин 300 мг 1 раз в 19-20 часов; фамотидин 40 мг 1 раз в 19-20 часов; или висмута трикалия дицитрат 240 мг 2 раза в день.

При неосложненной ЯБ пролонгированное лечение после окончания эрадикационного курса может не проводиться. Если в терапии этих больных используются только антисекреторные препараты, особенно блокаторы протонной помпы, то отмечается транслокация НР из антрума в тело желудка с развитием пангастрита, что существенно снижает эффективность последующей эрадикационной терапии и является фактором риска развития рака желудка.

Лекарственное лечение гастродуоденальных язв, не ассоциированных с НР

Цель лечения - купировать симптомы болезни и обеспечить рубцевание язвы. Лекарственные комбинации и схемы включают антисекреторный препарат в сочетании с цитопротектором, главным образом, сукральфатом. Используется одна из следующих схем:

1. Ранитидин 300 мг в сутки преимущественно однократно вечером (19-20 часов) и антацидный препарат (альмагель, фосфалюгель) внутрь по 1-2 дозы в межпищеварительный период 3-4 раза в день и вечером перед сном в качестве симптоматического средства для быстрого купирования болей и диспептических расстройств.
2. Фамотидин 40 мг в сутки преимущественно однократно вечером (в 19-20 ч) и антацидный препарат в качестве симптоматического средства.
3. Омепразол 20 мг в 14-15 часов и антацидный препарат в качестве симптоматического средства. Вместо омепразола может быть использован рабепразол 20 мг/сут, или лансопразол 30 мг/сут, или пантопразол 40 мг/сут.

Сукральфат (0,5-1 г 3 раза в день за 30 минут до еды и вечером перед сном натошак) назначается одновременно с антисекреторными препаратами в течение 4 недель, далее в половинной дозе в течение месяца.

Факторами, определяющими часто рецидивирующее течение язвенной болезни, являются:

- обсемененность слизистой оболочки желудка НР;
- прием НПВП;
- наличие в анамнезе язвенных кровотечений и перфорации язвы;
- низкий «комплайенс» (compliance), т.е. отсутствие готовности больного к сотрудничеству с врачом, проявляющееся в отказе больных
- прекратить курение и употребление алкоголя, нерегулярном приеме лекарственных препаратов.

Эффективность лечения при язве желудка и гастроэюнальной язве контролируется эндоскопически через 8 недель, а при дуоденальной язве - через 4 недели.

Показания к хирургическому лечению язвенной болезни: стриктуры в пищеводе, желудке и двенадцатиперстной кишке. Пенетрирующие и перфорирующие процессы при отсутствии регрессии патологического процесса под влиянием медикаментозной терапии. Продолжающиеся или рецидивирующие кровотечения, несмотря на использование эндоскопических и медикаментозных методов гемостаза.

Для профилактики обострений ЯБЖ и особенно ЯБДК, а, следовательно, и их осложнений, рекомендуются два вида терапии:

1. Непрерывная (в течение месяцев и даже лет) поддерживающая терапия антисекреторным препаратом в половинной дозе, например по 150 мг ранитидина ежедневно вечером или по 20 мг фамотидина. Показаниями к проведению данной терапии являются: неэффективность проведенной эрадикационной терапии; осложнения ЯБ (язвенное кровотечение или перфорация); наличие сопутствующих заболеваний, требующих применения

нестероидных противовоспалительных препаратов; сопутствующий ЯБ эрозивно-язвенный рефлюкс-эзофагит; возраст больного старше 60 лет с ежегодно рецидивирующим течением ЯБ, несмотря на адекватную курсовую терапию.

2. Терапия "по требованию", предусматривающая при появлении симптомов, характерных для обострения ЯБ, прием одного из антисекреторных препаратов: рабепразол, ранитидин, фамотидин, омепразол, лансопразол в полной суточной дозе в течение 3 дней, а затем в половинной - в течение 3 недель. Если после такой терапии полностью исчезают симптомы обострения, то терапию следует прекратить, но если симптомы не купируются или рецидивируют, то необходимо провести эзофагогастродуоденоскопию и другие исследования. Показанием к проведению данной терапии является появление симптомов ЯБ после успешной эрадикации НР.

Профилактика рецидивов. Сезонная профилактика – курсы приема антацидов, М-холинолитиков, седативных, анаболических в осенне-весенний периоды. Пролонгированное применение не менее 3-4 лет поддерживающих доз блокаторов H₂ – гистаминовых рецепторов (циметидин 400 мг на ночь) или гастроцепина (50 мг на ночь) – блокатора холинорецепторов.

С 2016 г. в России зарегистрирован новый препарат – ребамипид (РЕБАГИТ), который активно использовался в предыдущие годы в ряде стран в качестве гастро- и энтеропротектора. Механизмы его действия заключаются в стимулировании синтеза простагландинов PGE₂ и PGI₂ и гликопротеинов слизистой оболочки желудка, а также ингибировании продуктов окислительного стресса, провоспалительных цитокинов и хемокинов/ Ребамипид способствует улучшению кровоснабжения слизистой оболочки желудка, активизирует ее барьерную функцию, а также ощелачивающую функцию желудка, усиливает пролиферацию и замещение эпителиальных клеток желудка [14].

Ребамипид – единственный гастропротектор с доказанной эффективностью в отношении регресса гастритических изменений, ассоциированных с инфекцией *H. pylori*. Персистирование инфекции *H. pylori* в слизистой оболочке желудка приводит к индукции выработки интерлейкина (ИЛ) 8 эпителиальными клетками и последующей инициации хемотаксиса нейтрофилов. Это особенно выражено у штаммов *H. pylori*, экспрессирующих цитотоксин CagA. После адгезии *H. pylori* с помощью системы секреции типа IV транслоцирует цитотоксин CagA в интрацитозольное пространство эпителиоцита [1, 4, 16]. Активация ядерного фактора каппа В (nuclear factor каппа В – NF-kB) и последующая транскрипция провоспалительных генов индуцируют выработку ИЛ-8.

Ребамипид продемонстрировал способность к блокированию путей сигнальной трансдукции, задействованных в активации синтеза ИЛ-8 [17, 18]. В исследованиях *in vitro* показано, что ребамипид снижает экспрессию ИЛ-8 и активизирует NF-kB в злокачественно измененных клетках слизистой оболочки желудка (в рамках экспериментальных моделей), в том числе в ответ на транслокацию цитотоксина CagA. Подобные результаты были получены в исследовании *in vivo*: при продолжении приема ребамипида после окончания ЭТ существенно снижалась экспрессия ИЛ-8 и фактора некроза опухоли альфа. В клиническом плане данные изменения отражают результаты исследований, показавшие, что длительный прием ребамипида приводит к регрессу морфологических признаков гастрита, выражающихся в лимфоцитарно-нейтрофильной инфильтрации слизистой оболочки желудка. Помимо этого пролонгированная терапия ребамипидом (один год) после ЭТ может предотвратить развитие рака желудка, иницируя регресс воспалительных изменений слизистой оболочки желудка.

Приведенные данные о потенциальном антихеликобактерном эффекте ребамипида подтверждены и в клинических исследованиях эффективности препарата в рамках схем ЭТ. Недавний метаанализ шести рандомизированных клинических исследований (РКИ) (611 пациентов)

продемонстрировал хорошую эффективность ребамипида при его включении в схему ЭТ: 73,3 против 61,4% в группе сравнения. Отношение шансов (ОШ) успешной эрадикации при использовании ребамипида в схемах ЭТ составило 1,74 (95%-ный доверительный интервал (ДИ) 1,19–2,53). Следует отметить, что в рассматриваемой работе не выявлено достоверных различий в частоте побочных явлений в обеих группах (ОШ 0,69; 95% ДИ 0,376–1,300; $p = 0,329$).

Ряд исследователей проанализировали эффективность лечения ребамипидом по окончании ЭТ. В РКИ у 309 пациентов, завершивших ЭТ и продолжавших получать ребамипид, процент рубцевания язвенного дефекта желудка был выше, чем у пациентов, применявших плацебо, – 80 против 66,1% (95% ДИ 3,1–24,7; $p = 0,013$).

В РКИ с аналогичным дизайном, посвященном сравнительной оценке эффективности ребамипида или омепразола, применяемых по окончании ЭТ, продемонстрирована сопоставимая эффективность рубцевания язвенного дефекта желудка к 12-й неделе лечения (81,2 против 82,5%). Важный момент: на фоне применения ребамипида зафиксирована минимальная частота развития побочных явлений, которая суммарно составила 0,54%.

Итак, согласно данным экспериментальных и клинических исследований, ребамипид помимо гастропротективной активности реализует собственный антихеликобактерный потенциал, что отражается в значительном повышении эффективности ЭТ. Кроме того, препарат может использоваться для продолжения терапии и после окончания ЭТ в целях потенцирования репарации слизистой оболочки желудка.

Обратите внимание: препарат наиболее эффективен в дозе 100 мг три раза в сутки (запивать небольшим количеством воды). Курс лечения – от двух до четырех недель. Однако, как показывают результаты исследования, максимальная эффективность достигается при продлении курса до восьми недель. Впоследствии по показаниям могут использоваться повторные курсы терапии в той же дозе.

Таким образом, результаты ряда экспериментальных и клинических исследований свидетельствуют о том, что ребамипид – действенный гастропротектор, повышающий эффективность схем ЭТ, а следовательно, лечения *H. pylori*-ассоциированной язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки и профилактики ее рецидивов. Целесообразно использование ребамипида в постэрадикационный период для потенцирования репарации слизистой оболочки желудка.

Рекомендуемая литература

1. Клинические рекомендации по диагностике и лечению язвенной болезни. Москва -2013.
2. Заболеваемость всего населения России в 2018 г. Статистические материалы Минздрава России. М., 2018:101
3. Ивашкин В.Т, Маев И.В., Лапина Т.Л., Шептулин А.А. Рекомендации Российской Гастроэнтерологической Ассоциации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых. Росс журн гастроэнтерол гепатол колопроктол. 2012;22(2):87–9.
4. В.Т. Ивашкин , И.В. Маев , П.В. Царьков , М.П. Королев, Д.Н. Андреев, Е.К. Баранская, С.Г. Бурков, А.А. Деринов, С.К. Ефетов, Т.Л. Лапина. Диагностика и лечение язвенной болезни у взрослых (Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российского общества колоректальных хирургов и Российского эндоскопического общества) Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2020; 30(1).
5. Маев И.В., Самсонов А.А. Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки: различные подходы к современной консервативной терапии. Consilium medicum. 2004;1:6– 11.
- 6.Василенко В.Х., Гребенев А.Л., Шептулин А.А. Язвенная болезнь. М: Медицина, 1987.