

- 256 p. Russian (Меерсон Ф.З., Пшенникова М.Г. Адаптация к стрессорным ситуациям и физическим нагрузкам. М.: Медицина, 1988; 256 с.)
2. Kehlet H. Surgical stress: the role of pain and analgesia. *Br J Anaesth* 1989; 63: 189.
3. Ueshima K. Magnesium and ischemic heart disease: a review of epidemiological, experimental, and clinical evidences. *Magnes Res* 2005; 18 (4): 275–284.
4. Pavlov OB, Smirnov VM. Violations of a water and electrolytic exchange and acid and main state. *Infusional therapy: textbook*. Minsk: BSMU, 2003; 45 p. Russian (Павлов О.Б., Смирнов В.М. Нарушения водно-электролитного обмена и кислотно-основного состояния. Инфузионная терапия: учеб.-метод. пособие. Минск: БГМУ, 2003; 45 с.)
5. Yagoda AV, Loktev NA. Clinical cytochemistry. *Stavropol: StSMA*, 2005; 485 p. Russian (Ягода А.В., Локтев Н.А. Клиническая цитохимия. Ставрополь: СтГМА, 2005; 485 с.)
6. Sergeev SA. Comparative evaluation of methods for the determination of intracellular magnesium in the blood of rats. In: *Proceedings of the 12 final (Intercollegiate) scientific conference of students and young scientists*. Stavropol: StSMA, 2005; p. 691–692. Russian (Сергеев С. А. Сравнительная оценка методов определения внутриклеточного магния в крови крыс. В сб.: Материалы 12-й итоговой (межвузовской) научной конференции студентов и молодых ученых. Ставрополь: СтГМА, 2005; с. 691–692)
7. Petrishev NN, Berkovich OA, Vlasov TD, et al. Diagnostic value of determination of desquamated endothelial cells in the blood. *Kliniko-laboratornaia diagnostika* 2001; (1): 50–52. Russian (Петрищев Н.Н., Беркович О.А., Власов Т.Д. и др. Диагностическая ценность определения десквамированных эндотелиальных клеток в крови. *Клин. лаб. диагностика* 2001; 1: 50–52 с.)
8. Chekman IS, Gorchakova NA, Nikolay SL. Magnesium in medicine. *Kishinev*, 1982; 101 p. Russian (Чекман И.С., Горчакова Н.А., Николай С.Л. Магний в медицине. Кишинев, 1982; 101 с.)
9. Mocchi F, Canalis P, Tomasi P, et al. The effect of noise on serum and urinary magnesium and catecholamines in humans. *Occup Med* 2001; 5: 55–61.
10. Poleszak E, Wlaz P, Kedzierska E, et al. Immobility stress induces depression-like behaviour in the forced swim test in mice: effect of magnesium and imipramine *Pharm reports* 2006; 58: 746–752.
11. Spasov AA. Magnesium is in medical practice. *Volgograd*, 2000; 268 p. Russian (Спасов А.А. Магний в медицинской практике. Волгоград, 2000; 268 с.)
12. Vladimirov UV. Calcium pumps living cell. *Sorosovskii obrazovatel'nyi jurnal* 1998; (3): 20–27. Russian (Владимиров Ю.А. Кальциевые насосы живой клетки. *Соросовский образовательный журнал* 1998; 3: 20–27)
13. Voronins TA. Domestic drug meksidol new generation: the main effects, mechanism of action and application. *Moscow: NII farmakologii RAMN*, 2005; 22 p. Russian (Воронина Т.А. Отечественный препарат нового поколения мексидол: основные эффекты, механизм действия, применение. М: НИИ фармакологии РАМН, 2005; 22 с.)

УДК 616.31:615 (075.8)

Обзор

ЭРАДИКАЦИОННАЯ ТЕРАПИЯ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ: ЭФФЕКТИВНОСТЬ СТАНДАРТНЫХ СХЕМ С ПОЗИЦИЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ (ОБЗОР)

О.Л. Белова — ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, доцент кафедры клинической фармакологии, кандидат медицинских наук; **С.И. Богословская** — ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, заведующая кафедрой клинической фармакологии, профессор, доктор медицинских наук; **И.М. Белова** — ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, доцент кафедры клинической фармакологии, кандидат медицинских наук.

THE TREATMENT ERADICATIONAL OF PEPTIC ULCER DISEASE: EFFECTIVECITY OF THE STANDARD SCHEMES FROM THE CLINICAL PHARMACOLOGY POSITIONS (REVIEW)

O.L. Belova — *Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Department of Clinical Pharmacology, Assistant professor, Candidat of Medical Science*; **S.I. Bogoslovskaya** — *Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Head of Department of Clinical Pharmacology, Professor, Doctor of Medical Science*; **I.M. Belova** — *Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Department of Clinical Pharmacology, Assistant professor, Candidat of Medical Science*.

Дата поступления — 1.03.2014 г.

Дата принятия в печать — 14.03.2014 г.

Белова О.Л., Богословская С.И., Белова И.М. Эрадикационная терапия язвенной болезни двенадцатиперстной кишки: эффективность стандартных схем с позиций клинической фармакологии (обзор). *Саратовский научно-медицинский журнал* 2014; 10(1): 170–172.

Обзор литературы посвящен анализу целесообразности, эффективности использования стандартных схем эрадикации *Helicobacter pylori* в слизистой оболочке желудка у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки. Обсуждаются недостатки и нежелательные последствия такой стандартной терапии.

Ключевые слова: язвенная болезнь, стандарты лечения, эффективность, нежелательные эффекты.

Belova OL, Bogoslovskaya SI, Belova IM. The treatment eradicational of peptic ulcer disease: effectivecity of the standard schemes from the clinical pharmacology positions (review). *Saratov Journal of Medical Scientific Research* 2014; 10(1): 170–172.

In this article analyse of expediently, efficiency of employment of the schemes of eradicational treatment in patients with peptic ulcer disease are performed. Undesirables effects and deficiency of standard of such therapeutics are discussed.

Key words: ulceral disease, treatment by standard schemes, efficiency, undesirables effects.

Этиопатогенез язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки остается неизвестным, несмотря на популярную гипотезу ассоциированной с *Helicobacter pylori*-инфекцией слизистой оболочки желудка (СОЖ) [1–4]. Все рассуждения по поводу такой «ассоциированной инфекции» СОЖ оказываются несостоятельными, поскольку более чем у 30% больных возникновение и течение язвенной болезни двенадцатиперстной кишки происходит при отсутствии в СОЖ *Helicobacter pylori* (*H.pylori*) [2, 4–7]. Тем не менее в качестве патогенетической терапии язвенной болезни двенадцатиперстной кишки и желудка (и потенциально будущего рака или мальтомы желудка) в большинстве стран мира и России назначается и проводится эрадикационная антибактериальная терапия, направленная на уничтожение *H.pylori* в СОЖ. Схемы антибактериальной терапии язвенной болезни разработаны и рекомендованы Европейской группой по изучению *H.pylori* более 20 лет назад и подтверждены и расширены в 2010 г. (Маастрихт IV) [8]. В России в 2013 г. эти европейские рекомендации возведены в обязательные стандарты лечения у всех групп больных, колонизированных *H.pylori* в СОЖ [9]. В случаях бесхеликобактерной язвенной болезни терапия ограничивается антисекреторными, гастропротекторными и антацидными средствами [9].

По сути эрадикация подразумевает искоренение (элиминацию) *H.pylori* из СОЖ, а искоренение предполагает полное уничтожение этого микроорганизма в той же СОЖ. Однако стандартной эффективностью терапии признается эрадикация *H.pylori* у 80–85% больных с рубцеванием язвенного дефекта у 99%, а у остальных больных допускается остаточная колонизация СОЖ. Это уже не эрадикация. Почему-то эти 15–20% больных остаются с *H.pylori* в СОЖ и считаются вылеченными только по признаку репарации язвы, т.е. по клинико-морфологическому признаку, который был и остается по сути единственным критерием успешного (удовлетворительного) лечения первично обнаруженной или рецидивирующей язвенной болезни и в дохеликобактерное время и в не связи с наличием или отсутствием *H.pylori*-колонизации СОЖ.

Современный уровень успешной эрадикации *H.pylori* у больных язвенной болезнью не достигает стандартных цифр, а колеблется, по разным сведениям, от 40 до 70% [1–4, 10–14], и это притом, что методы диагностирования *H.pylori*-колонизации не являются точными [15]. Признанным результатом эрадикационной терапии является уменьшение частоты рецидивов болезни с увеличением продолжительности ремиссий, но проведенная эрадикация (на достижимом уровне) оказывается недолговременной, т.к. спустя 0,5–1 год происходит реколонизация СОЖ *H.pylori* более чем у половины «эрадицированных» пациентов. У другой половины таких больных если возникает рецидив болезни, то его развитие происходит при отсутствии в СОЖ *H.pylori* [2, 10, 16]. Более того, отмечено, что со времени применения схем эрадикационной терапии в лечении язвенной болезни (с 1985 г. по 1999 г.) частота бесхеликобактерного «варианта» возросла с 30 до 56% в желудке и с 6 до 38% в двенадцатиперстной кишке [1, 2, 10, 14], и число случаев бесхеликобактерной ЯБ продолжает увеличиваться.

С позиций клинической фармакологии стандартные схемы эрадикационной терапии язвенной болезни вызывают много вопросов. Общая нерациональность всех схем хорошо известна: назначение двух антибиотиков при одновременном подавлении продукции и секреции хлористоводородной кислоты в желудке в максимальных суточных дозах и курсом в 7–10–14 дней. Эффект также известен: 50% штаммов *H.pylori* приобрели резистентность к антибиотикам, что сразу сказалось на снижении эффективности самой эрадикации. Курс такой терапии сопровождается у 20–30% больных нежелательными эффектами в их самочувствии и состоянии здоровья (тошнота, боль в животе, колитическая диарея, развитие дисбиоза кишечника и гиперчувствительности к антибиотикам) [2, 10, 17–19]. Следует отметить, что ни при какой истинно инфекционной болезни не назначается такая мощная антибактериальная терапия. Необъяснимо, почему, заведомо зная нарастающую устойчивость *H.pylori* к эрадикационным антибиотикам, их назначение продолжается без определения резистентности *H.pylori* к ним. Пожелания и советы в Маастрихтских рекомендациях и в Российских стандартах определять антибиотикочувствительность *H.pylori* после безуспешности эрадикации (по двум «линиям» в семи вариантах) становятся нецелесообразно поздними, т.к. за время предыдущего проведения эрадикационной терапии *H.pylori* приобрел множественную резистентность к антибиотикам. Разрешаемая в пределах стандартов смена или замена антибиотиков в эрадикационных схемах не может решить заявленной цели, т.к. способствует только расширению спектра резистентности *H.pylori*.

При назначении квадротерапии язвенной болезни к двум антибиотикам и ингибитору протонной помпы (ИПП) добавляют висмут трикалия дицитрат (Де-Нол), действие которого предусматривает образование кислото-защитного гликопротеин-висмутного хелатного комплекса на эрозивно-язвенном дефекте слизистой оболочки. Однако образование такого комплекса происходит только в кислой среде, при $\text{pH} < 4$, а следовательно, на фоне ИПП-подавления секреции хлористоводородной кислоты в желудке, когда pH достигает 5–6 значений, терапевтическая эффективность Де-Нола резко снижается даже в желудке. При назначении Де-Нола больным язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, где pH и в норме, и, тем более, при назначении ИПП выше 6, рассчитывать на его терапевтическое действие бессмысленно. Но Де-Нол прописан как в первой, так и во второй линии антихеликобактерной стандартной терапии [16, 20–22].

В стандартные схемы эрадикационной терапии язвенной болезни включены рекомендации использования про- и пребиотиков в качестве дополнительных средств и в надежде на уменьшение побочных эффектов (в частности, диареи). Действительно, можно надеяться, что назначение препаратов, содержащих *Saccharomyces boulardii*, *Lactobacillus acidophilus* и *Bifidobacterium* или фруктоолигосахариды, лактинол и другие субстраты, окажется полезным в целом для организма больного человека, но их терапевтическая эффективность остается недоказанной даже в случаях коррекции дисбиозов кишечника. Антагонизм указанных препаратов по отношению к *H.pylori* вообще не изучался и остается неизвестным.

Таким образом, противохеликобактерная терапия язвенной болезни остается на сегодня малообоснованной, и очевидно, что не является патогенетиче-

ской, сопровождается нежелательными эффектами и содержит некорректные схемы сочетаний лекарственных препаратов. Однако, как и любые рекомендации, они оставляют врачу достаточно возможностей для индивидуализации подхода в конкретной клинической ситуации, чтобы лечить не болезнь, а больного. Безусловно и очевидно, что современная противоязвенная терапия нуждается в изыскании новых эффективных подходов к излечению таких больных. В пример можно привести результаты небольшого по объему исследования по удивительной эффективности противовирусного препарата Пана-вир в лечении язвенной болезни, по окончании которого через 2–3 недели регистрировалось рубцевание язв в двенадцатиперстной кишке у всех 30 пациентов, стихание воспалительного процесса в СОЖ и двенадцатиперстной кишке при сохранившейся колонизации СОЖ *H. pylori* [23]. Вероятно, сохраняется актуальность, мудрость и афористичность фразы В.Х. Василенко: «Язвы заживают при лечении, без лечения и вопреки лечению» [24]. Фраза позитивна в том смысле, что напоминает завет врача «Не навреди».

References (Литература)

1. Cimmerman YaS. Clinical gastroenterology. Moscow: Geotar-media, 2009; 416 p. Russian (Циммерман Я.С. Клиническая гастроэнтерология. М.; 2009: 416 с.)
2. Cimmerman YaS. The unsolvable and disputable problems of modern gastroenterology. M.: Medpress-inform, 2013; 224 p. Russian (Циммерман Я.С. Нерешенные и спорные проблемы современной гастроэнтерологии. М.; 2013; 224 с.)
3. Krilov NN. Problems that not be able no disturb: utopias and reality of contemporary teaching on ulcer disease. Vestnic surg gastroenterol 2007; 1: 25–30. Russian (Крылов Н.Н. Проблемы, которые не могут не волновать: утопии и реалии современного учения о язвенной болезни. Вестник хирург. гастроэнтерол. 2007; 1: 25–30.)
4. Chernin VV, Bondarenko VM, Chervinets VM. The place of *Helicobacter pylori* in normomicrobiocenosis and disbacteriosis of mucus microflora oesophagogastrointestinal zone under its inflammatory erosio-ulcerals injuries. Terap archiv 2012; 84 (2): 10–16. Russian (Чернин В.В., Бондаренко В.М., Червинец В.М., Базлов С. Н. Место *Helicobacter pylori* в нормомикробиоценозе и дисбактериозе мукозной микрофлоры эзофагогастроуденальной зоны при ее воспалительных эрозивно-язвенных поражениях. Тер. архив 2012; 84 (2): 10–16.)
5. Isakov VA, Domoradski IV. Helicobacteriosis. Moscow, 2003; 421 p. Russian (Исаков В. А, Домаарадский И.В. Хеликобактериоз. М., 2003: 421 с.)
6. Grinevitch VB. The peculiarity of ulcer disease non associated with *Helicobacter pylori*. Terap archiv 2002; 2: 24–27. Russian (Гриневич В.Б. Особенности язвенной болезни, не связанной с *Helicobacter pylori*. Тер. архив 2002; 2: 24–27.)
7. Butov MA. Of aetiology and pathogenesis of ulcer disease. Experim Clin Gastroenterol 2003; 5: 5–9. Russian (Бутов М.А. Об этиологии и патогенезе язвенной болезни. Эксперим. клин. гастроэнтерол. 2003; 5: 5–9.)
8. Informaciya-po-gastroenterologii/rekomendacii-maastrixt-4.html; 2012. <http://surgerysone.net/info>. Russian (Рекомендации Маастрихт-4 поведению заболеваний, ассоциированных с *Helicobacter pylori*. 2012) <http://surgerysone.net/info/informaciya-po-gastroenterologii/rekomendacii-maastrixt-4.html>.
9. Standarts of diagnostic and treatment of the acid-dependent and associated with *Helicobacter pylori* diseases (5-th Moscow understanding) // XIII congress NOGR. 12.03. 2013. Russian (Стандарты диагностики и лечения кислотозависимых и ассоциированных с *Helicobacter pylori* заболеваний (пятое Московское соглашение) // XIII съезд НОГР. 12 марта 2013 г.)
10. Gebrun AB. The infection of *Helicobacter pylori*. SPb.: Phenix, 2006; 380 p. Russian (Жебрун А.Б. Инфекция *Helicobacter pylori*. СПб.: 2006; 380 с.)
11. Gracianskaja AN. H. pylori-infection: the look from Europe. iDOCTOR 2013; 4: 6–10. Russian (Грацианская А.Н. H. pylori-инфекция: взгляд из Европы. iDOCTOR 2013; 4: 6–10.)
12. Sugiyava T, et al. Attributable risk of H. pylori in peptic ulcer disease: does declining prevalence of infection in general population explain increasing frequency of non-H. pylori ulcers? Dig Dis Sci 2001; 46 (2): 307–312.
13. Lazebnik LB, Vasiliev UB, Scherbakov PL, et al. Helicobacter pylori: spreadly, diagnosis and treatment. Experim clin gastroenterol 2010; 2: 3–7. Russian (Лазебник Л.Б., Васильев Ю.В., Щербakov П.Л. и др. *Helicobacter pylori*: распространенность, диагностика, лечение. Эксперим. клин. гастроэнтерол. 2010; 2: 3–7.)
14. Cloud ML, Enas N, Humphries TJ, Bassion S. The Rabeprazole Study Group: Rabeprazole in treatment of acid peptic diseases: result of three placebo-controlled dose response clinical trials in duodenal ulcer, gastric ulcer, and gastroesophageal reflux disease (GERD). Dig Dis Sci 1998; 43: 993–1000.
15. Maev IV, Samsonov AA, Aivazova RA et al. Diagnostical signyfy of the respiratory tests in diagnosis of infection *Helicobacter pylori*. Saratov sci-med J 2013; 9 (1): 57–64. Russian (Маев ИВ, Самсонов АА, Айвазова РА и др. Диагностическая значимость дыхательных тестов в диагностике инфекции *Helicobacter pylori*. Саратовский научно-медицинский журн. 2013; 9 (1): 57–64.)
16. Kononov AV, Livzan MA, Mozgovoi SI. Gastritis after eradication *Helicobacter pylori*: ordinary tracks orearntest consequences. Lech vrach 2011; 7: 154–158. Russian (Кононов А.В., Ливзан М. А, Мозговой С. И. Гастрит после эрадикации *Helicobacter pylori*: простые следы или серьезные последствия. Леч. врач. 2011; 7: 154–158.)
17. Martinov AI, Dertkin AL, Bezborodnii SD et al. The therapeutic monitoring at combineble treat for sick of ulcer diseases of stomach and duodenum. Clin pharm therap 1999; 1: 19–21. Russian (Мартынов А.И., Верткин А.Л., Безбородный С. Д. и др. Терапевтический мониторинг при комбинированном лечении больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки. Клин. фарм. терапия. 1999; 1: 19–21.)
18. Loranskaja IV, Rakinskaja LG, Mamedova LD. The problems of treatment of helicobacter infection. RMJ. Gastroenterology 2013; 31: 1638–1640. Russian (Лоранская И.В., Ракитская Л.Г., Мамедова Л.Д. Проблемы лечения хеликобактерной инфекции. РМЖ. Гастроэнтерология. 2013; 31: 1638–1640.)
19. Isakov VA. Antihelicobacter therapeutics on the basis oezomeprazol: meta-analisis. Clinpharmtherap 2002; 11 (4): 74–78. Russian (Исаков В.А. Антихеликобактерная терапия на основе эзомепразола: мета-анализ. Клин. фарм. итералия. 2002; 11 (4): 74–78.)
20. Clialc pharmacology. (Textbook). In edit. KukesVG. Moscow, 2010; 417–420. Russian (Клиническая фармакология. (Учебник). Под ред. В.Г. Кукеса. М., 2010; 417–420.)
21. The medicinal remedy. (Reference book). In edit. Habriev PU, Chuchalin AG. M., 2006; 119 p. Russian (Лекарственные средства: Справочник. Под ред. Р.У. Хабриева, А.Г. Чучалина. М., 2006; 119 с.)
22. Serebrova SU. Bismuti-maintenant preparations: mistakes and warnings. iDOCTOR 2013; 10: 24–26. Russian (Сереброва С. Ю. Висмутсодержащие препараты: ошибки и предостережения. iDOCTOR 2013; 10: 24–26.)
23. Maslovsrii LV, Minuchkin ON. Difficult-scaring gastroduodenal ulcers. Lechvrach 2011; 7: 57–62. Russian (Масловский Л.В., Минущкин О.Н. Труднорубцующиеся гастродуоденальные язвы. Леч. врач 2011; 7: 57–62.)
24. Vasilenko CH. The somes olds and news problems of pathogenesis of ulcer disease. Clinmed 1970; 10: 117–123. Russian (Василенко В.Х. Некоторые старые и новые проблемы патогенеза язвенной болезни. Клин. мед. 1970; 10: 117–123.)