

## ПРИВЕРЖЕННОСТЬ БОЛЬНЫХ К СОБЛЮДЕНИЮ ВРАЧЕБНЫХ РЕКОМЕНДАЦИЙ КАК ДЕЙСТВЕННЫЙ ФАКТОР ПОВЫШЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ

Циммерман Я.С., Вологжанина Л.Г.

ГБОУ ВПО «Пермский государственный медицинский университет им. Е.А. Вагнера», 614000 Пермь

Для корреспонденции: Циммерман Яков Саулович — д-р мед. наук, проф., тел. 8(342)281-27-74

*Представлены доказательства важной роли соблюдения больными врачебных рекомендаций (комплаенс) для повышения эффективности лечебных мероприятий: необходимы упорядочение образа жизни (lifestyle modification), отказ от вредных привычек, следование диетическим ограничениям и режиму питания, избегание стрессовых ситуаций и т. д. Безусловно, ведущая роль принадлежит строгому выполнению предписаний врача в отношении доз лекарств, кратности и времени приема (до, во время или после еды), длительности курса лечения и т. п.*

*На примере кислотозависимых заболеваний (гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, язвенной болезни и др.) представлены доказательства важности содружества врача и больного для достижения их общей цели — выздоровления больного. Указаны причины низкой приверженности больных к соблюдению комплаенса и пути ее оптимизации.*

*Ключевые слова:* комплаенс; кислотозависимые заболевания; эффективность лечения.

*Для цитирования:* Клини. мед. 2015; 93 (3): 5—13.

### COMPLIANCE OF PATIENTS WITH PRESCRIBED MEDICATION AS AN IMPORTANT FACTOR OF TREATMENT EFFICIENCY

Tsimmerman Ya.S., Vologzhanina L.G.

Perm State Medical University, Russia

*Correspondence to:* Yakov S. Tsimmerman – MD, PhD, DSc, prof.

*The available data give evidence of importance of compliance with prescribed recommendations for the enhancement of treatment efficiency including lifestyle modification, abandoning vicious habits, adoption of dietary constraints, avoidance of stressful situations, etc. Of special importance is compliance with the prescribed drug doses, modes (before and during meals) and duration of treatment, etc. The importance of doctor-patient cooperation is exemplified by compliance with therapeutic modalities prescribed for the treatment of acid-dependent diseases (gastroesophageal reflux disease, peptic ulcer, etc.). The causes of poor compliance and ways toward its improvement are discussed*

*Key words:* compliance; acid-dependent diseases; treatment effect.

*Citation:* Klin. med. 2015; 93 (3): 5—13. (in Russian)

Успешное лечение возможно только при полном содружестве в работе врача и больного.

В. Х. Василенко.

*Введение в клинику внутренних болезней [1]*

### Краткая история

Термины Compliance, Adherence в переводе с английского означают «согласие, соответствие вашим пожеланиям» [2]. Они появились в англоязычной медицинской литературе в конце XX века. Используют их для обозначения приверженности больного к строгому соблюдению врачебных рекомендаций, прежде всего в отношении неукоснительного выполнения больными предписаний врача по фармакотерапии (доза лекарства, кратность приема, длительность курса лечения и т. п.). В более широком смысле слова это касается также образа жизни больного, отказа от вредных привычек (злоупотребление алкоголем, курение и др.), диетических ограничений и т. д.

Проблема эта, конечно, не нова. Еще в X веке н. э. известный арабский врач и поэт Абу-ль-Фарадж аль-

Исфакхани (897—967 н. э.), обращаясь к больному, восклицал: «Смотри, нас трое: я, ты и болезнь. Поэтому, если ты будешь на моей стороне, нам будет легче одолеть ее одну. Но если ты перейдешь на ее сторону, я один не в состоянии буду одолеть вас обоих» (цит. по [3]).

Выдающийся клиницист и ученый В. Х. Василенко обращал внимание на то, что «часто врачи, особенно молодые, забывают, что в их обязанности входит воспитание больного. Убедить пациента изменить неправильный образ жизни, отказаться от вредных привычек, убедить в необходимости последовательного лечения, поверить в него, отказаться от попыток самолечения, — значит сделать больного активным помощником, союзником врача в борьбе с недугом» [1]. Кроме того, он утверждал, что «положение больного будет различным в зависимости от того, относится ли

человек к своему здоровью легкомысленно или внимательно» [1].

Другой известный терапевт Б. С. Шкляр считал, что «для успеха лечения, помимо лекарств, необходимо еще доверие больного к лечащему врачу и активное участие самого больного в восстановлении своего здоровья» [4].

Безусловно, отношение больного к своему здоровью, строгое выполнение им предписаний врача зависят в значительной мере от его общей культуры, образования, воспитания, нравственных принципов, характерологических особенностей и личностных качеств. Психотерапевт К.А. Скворцов в своей монографии «Очерки по психотерапии соматического больного» (1958) писал: «Больные по-разному относятся к своей болезни: одни держатся выше болезни, борются с нею; другие не обращают на нее внимания — диссимилируют; третьи считают ее позором или полностью покоряются болезни, становятся ее рабом и слугою; боятся болезни или привыкают к ней, или, напротив, глубоко переживают» [5]. Это объясняется тем, что психика больного человека существенно изменяется. Как отмечал выдающийся, отечественный невролог Г.И. Россолимо, «болезнь вносит в духовный мир человека такие перемены, которые, выдвигая одни его стороны, затемняют другие, — меняют подчас всю гармонию личности, а также и характер отношения к самому себе и ко всему окружающему настолько, что врачу в своей деятельности приходится считаться не с обыкновенным человеком, а со страдающим человеком как особой психологической разновидностью» [6].

Первостепенное значение имеет умение врача внушить к себе доверие и уважение больного, добиться эмоционального контакта с ним. Известный русский писатель и врач В.В. Вересаев (Смидович) в своей знаменитой книге «Записки врача» писал: «Врач может облагать громадными распознавательными талантами, уметь улавливать тонкие детали своих назначений, но все это остается бесплодным, если у него нет способности покорять и подчинять себе душу и волю больного» [7]. Именно эти качества в основном и определяют готовность больного строго выполнять врачебные предписания, что, в сущности, и является главным содержанием термина compliance.

### **Комплаенс в лечении кислотозависимых заболеваний**

К группе кислотозависимых заболеваний причисляют гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь (ГЭРБ); язвенную болезнь (ЯБ) желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК); антральный неатрофический хронический гастрит (ХГ), ассоциированный чаще всего инфекцией с *Helicobacter pylori* (*Hp*-инфекцией); болезнь (синдром) Золлингера—Эллисона (гастриному) — гастринпродуцирующую параэндокринную опухоль, локализованную большей частью в поджелудочной железе, а также (с оговорками) ХГ типа С, индуцированный длительным приемом нестероидных противовоспалительных средств (НПВС), неудачно именуемый НПВС-гастропатией [8—13]. Некоторые авторы дополнитель-

но включают в число кислотозависимых заболеваний синдром функциональной (гастроуденальной) диспепсии [8], что мы считаем неоправданным.

Рассматривая методы лечения кислотозависимых заболеваний, большинство авторов ограничиваются обсуждением эффективности тех или иных фармакологических средств, игнорируя значение комплаенса как важного фактора повышения эффективности терапевтических мероприятий.

Между тем соблюдение больными элементарных рекомендаций врача по упорядочению образа жизни (lifestyle modification), следование советам по диетическим ограничениям и режиму питания, отказ от вредных привычек, избегание (по возможности) стрессовых ситуаций, значительных физических нагрузок и т. п. существенно влияют на успех лечения.

Безусловно, решающую роль играет строгое выполнение больными врачебных предписаний, касающихся дозы назначенных лекарств, кратности и времени их приема (утро, вечер; до, во время или после еды), длительности курса лечения и т. д.

При всех кислотозависимых заболеваниях назначают щадящую диету: при обострении процесса — лечебный стол № 1а по М. И. Певзнеру, а после достижения клинической ремиссии — лечебный стол № 1 (основной) [14]. Главный принцип: максимальное химическое и механическое щажение. Рекомендуются жидкая и полужидкая пища; нежирные сорта мяса и рыбы в вареном виде или приготовленные на пару; дробное питание (5—6 раз/день) небольшими порциями в теплом виде (40—50 °С) и в определенные часы дня; последний прием пищи за 3—4 ч до сна. Из пищевого рациона исключаются продукты и блюда, оказывающие сокогонное действие, в том числе алкогольные напитки, включая пиво; мясные и рыбные отвары (бульоны), фруктовые соки, соленья и маринады; жареные блюда и копчености; острые приправы (хрен, редька, уксус, горчица, перец и др.). Необходимы ограничение животных жиров и углеводов, отказ от курения. При ГЭРБ дополнительно исключают кофе и шоколад, которые снижают тонус нижнего пищеводного сфинктера (НПС) [14].

### **Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь**

ГЭРБ — это хроническое рецидивирующее заболевание, проявляющееся характерными клиническими симптомами (изжогой, регургитацией кислого содержимого желудка, дисфагией), которые обусловлены спонтанным, регулярно повторяющимся забросом (рефлюксом) кислого или кислотно-щелочного (с примесью желчи) содержимого желудка в пищевод со снижением значения рН в нижней трети пищевода до менее 4,0, повреждением его дистальных отделов (эзофагит, эрозия) и опасностью развития таких грозных осложнений, сопровождающихся резким ухудшением качества жизни, как ЯБ, пищевод Барретта, аденокарцинома пищевода.

В патогенезе ГЭРБ установлена важная роль нарушений антирефлюксного механизма (барьера) пище-

вода, обусловленных наличием грыжи пищеводного отверстия диафрагмы (хиатальной грыжи) или спонтанным снижением тонуса НПС и его релаксацией; первичным расстройством двигательной (перистальтической) активности пищевода, особенно его дистальных отделов. В основе этих нарушений, как полагают, лежат расстройства нервно-гуморального контроля тонуса НПС, обусловленные психовегетативной дисфункцией (вегетативной дистонией) [10, 15, 16].

Среди дополнительных факторов, способствующих развитию ГЭРБ, имеют значение повторные беременности; курение и алкоголизм; длительное применение фармакологических средств, снижающих двигательную активность пищевода и тонус его сфинктеров.

Развитие при ГЭРБ эзофагита и эрозий обусловлено воздействием на слизистую оболочку нижней трети пищевода рефлюксата, обладающего агрессивными свойствами. В состав рефлюксата входят соляная кислота и пепсин желудочного сока, а при наличии дуоденогастрального рефлюкса — и желчь, содержащая токсичные желчные кислоты и лизолецитин (детергенты), имеющие высокий повреждающий потенциал. Определенное значение принадлежит и повышению внутрибрюшного давления (при беременности, асците, выраженном метеоризме). В числе предрасполагающих к развитию ГЭРБ факторов следует также назвать избыточную массу тела (ожирение), тяжелую физическую работу и др.

В терапии ГЭРБ, помимо назначения фармакологических средств, необходимо предусмотреть нормализацию массы тела (при ожирении); отказ от курения и алкоголя; избегание стрессовых ситуаций. Рекомендуется спать с приподнятым изголовьем (на 15—20 см), отказаться от ношения тугих одежды и тугих поясов, воздерживаться от приема пищи за 3—4 ч до сна, а также от физической работы, выполняемой в положении наклона. Очень важно не принимать без крайней необходимости лекарств, снижающих тонус НПС и перистальтическую активность пищевода, желудка и ДПК (М-холиноблокаторы, нитраты, антидепрессанты, транквилизаторы, блокаторы кальциевых каналов,  $\beta$ -адреноблокаторы, миотропные спазмолитики, теofilлин) [10, 15, 17, 18].

При фармакотерапии ГЭРБ используют невсасывающиеся антациды, содержащие гидроксид алюминия и магния, фосфат алюминия (маалокс-суспензия, фосфалюгель и др.); алгинаты (тополкан, гевискон); блокаторы  $H_2$ -гистаминовых рецепторов ( $H_2$ -ГР — ранитидин, фамотидин), ингибиторы протонной помпы (ИПП) — омепразол, лансопразол, пантопразол, рабепразол, эзомепразол); прокинетики — мотилиум, ганатон; гастропротекторы — де-нол, сукральфат и др.).

Антациды используют чаще всего при необходимости срочно купировать мучительную изжогу и эпигастральную боль. Они не контролируют кислотообразование, а лишь химически нейтрализуют соляную кислоту в полости желудка. Продолжительность действия антацидов не превышает 40—60 мин, в связи с чем их при-

ходится принимать несколько раз в течение дня. Это симптоматическая терапия ГЭРБ. Антациды назначают по 15 мл 4—5 раз в сутки через 1—1,5 ч после еды и на ночь [8].

Алгинаты создают алгинато-рифтовый барьер, образуя на поверхности содержимого желудка щелочную пену, которая забрасывается в нижнюю треть пищевода при каждом гастроэзофагеальном рефлюксе, нейтрализуя соляную кислоту, проникшую в пищевод. Тополкан и гевискон следует принимать по 10 мл через 1,5 ч после еды и перед сном [10].

$H_2$ -ГР расположены на апикальной мембране париетальных клеток желудочных желез. Прием блокаторов  $H_2$ -ГР существенным образом подавляет кислотообразование в желудке в течение 7—8 ч (ранитидин) и 10—12 ч (фамотидин). Установлено, что фамотидин в 8 раз активнее ранитидина, однако оба препарата имеют серьезные недостатки: после их отмены наблюдается симптом рикошета — резкое повышение продукции соляной кислоты желудочными железами; при длительном приеме блокаторов  $H_2$ -ГР отмечен «феномен тахифилаксии», — быстрое снижение эффективности при повторном назначении.

В целом лечебный эффект блокаторов  $H_2$ -ГР при ГЭРБ недостаточен [11]. Доза ранитидина при лечении ГЭРБ обычно в 2 раза превышает стандартную дозу (300—600 мг), как и доза фамотидина (по 40—80 мг 2 раза в сутки после еды и на ночь [19—22]).

ИПП блокируют конечное звено продукции соляной кислоты в желудке — действие фермента  $H^+$ ,  $K^+$ -АТФазы (протонной помпы). Это наиболее мощные средства из известных на сегодняшний день ингибиторов кислой желудочной секреции, продолжительность действия которых достигает 12—14 ч. ИПП — это производные бензимидазола, которые являются пролекарствами: они активируются только в секреторных канальцах париетальных клеток желудочных желез; к ним не возникает привыкания.

В настоящее время используют 5 препаратов этой группы (перечислены выше). Эффективность всех 5 представителей группы ИПП, примерно одинакова. Отдельные авторы отдают предпочтение рабепразолу, у которого установлена наивысшая константа диссоциации (4,53), в то время как у омепразола и эзомепразола она равна 4,06, а у лансопразола и пантопразола — 3,83. В связи с этим рабепразол быстрее переходит в активную форму; кроме того, рабепразол не взаимодействует с лекарственными средствами других фармакологических групп [23—25]. Все ИПП принимают внутрь независимо от приема пищи.

Стандартные дозы ИПП: омепразола — 20 мг, лансопразола — 30 мг, пантопразола — 40 мг, рабепразола — 10 мг, эзомепразола — 20 мг (стандарт — это эталон, применяемый для сопоставления с другими препаратами аналогичного действия).

При лечении больных с ГЭРБ стандартные дозы ИПП часто приходится удваивать, особенно при наличии эрозивного эзофагита [8—11, 16, 25—27].

Прокинетики — мотилиум (домперидон) и ганатон (изоприда гидрохлорид) — усиливают и нормализуют моторику пищевода, желудка и ДПК. Их применение при ГЭРБ оказалось даже эффективнее приема блокаторов  $H_2$ -ГР [10], но эффект ИПП все же оказался больше. В клинически выраженных случаях ГЭРБ прокинетики назначают обычно в комплексе с ИПП. Доза мотилиума — 10 мг 4 раза в сутки, а ганатона — 50 мг 3—4 раза в сутки через 30—40 мин после еды, чтобы не вызывать преждевременного опорожнения желудка до окончания желудочной фазы пищеварения; курс лечения 4—6 нед и более [23, 28—30].

Получил признание при ГЭРБ и тримебутин (дебридат, триметин) — антагонист опиатных рецепторов, действующий на энкефалинергическую систему регуляции моторики пищеварительного тракта. Он оказывает нормализующее действие на моторику пищевода, желудка и кишечника как при гиподискинезе, так и при гипердискинезе. Доза — 100—200 мг 3 раза в сутки через 30—40 мин после приема пищи.

Больные ГЭРБ нуждаются в длительном (продолжительном) лечении ИПП, прокинетиками и др., поэтому после достижения клинической ремиссии нельзя прерывать лечение. Рекомендуется поддерживающая терапия ИПП в половинной дозе или периодическое лечение: терапия выходного дня (по субботам и воскресеньям), терапия по требованию (on demand) — при рецидивировании клинических симптомов, а также терапия при необходимости (*pro re nata*) [10, 18, 30—33].

В рекомендациях Маастрихтских консенсусов 1—4 (МК 1—4) по диагностике и лечению заболеваний, ассоциированных с *Hp*-инфекцией, рекомендуется эрадикация *Hp* при ГЭРБ, хотя и признается, что *Hp* не влияют на тяжесть, частоту симптомов и эффективность лечения ГЭРБ, а эпидемиологические исследования демонстрируют отрицательную корреляцию между распространением *Hp* и развитием ГЭРБ и аденокарциномы [34]. Мы являемся противниками эрадикации *Hp* при ГЭРБ, поскольку считаем ее абсолютно необоснованной.

Многочисленными доказательными исследованиями установлена неэффективность эрадикации *Hp* при ГЭРБ. Более того, эрадикация *Hp*, особенно при выявлении *Ca*gA-положительных штаммов в антруме желудка, способствует повышению частоты ГЭРБ и ее грозных осложнений: пищевода Барретта (предрака) и аденокарциномы пищевода [35—37].

Пытаясь обосновать необходимость эрадикации *Hp* при ГЭРБ, ссылаются обычно на то, что при длительном применении ИПП будто бы развивается атрофический ХГ и увеличивается опасность его трансформации в рак желудка. Вместе с тем, как было установлено Американским комитетом по медицинским средствам в гастроэнтерологии (Food and Drug Administration), риск развития атрофического ХГ, кишечной метаплазии и рака желудка при длительном приеме ИПП отсутствует [17]. Вместе с тем показано, что при длительной терапии ИПП, резко угнетающих кислую желудочную секрецию, у 65% больных ГЭРБ уже через 2 года

развивается дефицит витамина  $B_{12}$  за счет подавления образования внутреннего фактора Касла [11].

### Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки

Это общее гастроэнтерологическое (а не инфекционное) заболевание с невыясненной этиологией, со сложным многофакторным патогенезом и наличием генетической предрасположенности, которое характеризуется хроническим полициклическим течением со сменой обострений и ремиссий и общей патоморфологической особенностью — образованием одиночного, как правило язвенного, дефекта в тех отделах гастродуоденальной слизистой оболочки, которые «омываются» активным желудочным соком [12, 38].

Этиология ЯБ по-прежнему остается неизвестной. Предположение об этиологической роли *Hp*-инфекции при ЯБ доказать не удалось. Установлено, что эти бактерии как этиологический фактор ЯБ не соответствуют двум условиям (из трех), указанным в триаде Коха. Во-первых, неоднократные попытки волонтеров воспроизвести ЯБ путем введения в желудок концентрированной суспензии чистой культуры *Hp* ( $10^9$  микробных тел) оказались безуспешными: развивался преходящий острый гастрит, а не ЯБ. Во-вторых, выяснилось, что, помимо *Hp*-ассоциированной ЯБ, в значительной части случаев ЯБ развивается без всякого участия этих микроорганизмов — это *Hp*-негативные формы заболевания, частота которых варьирует от 12—20 до 40—50% [39—43].

Мы изучили спектр мукозной микрофлоры (М-микрофлоры) в биоптатах из периаульцерозной зоны при ЯБ современными методами микробиологического исследования. Получен рост микрофлоры у 90,5% больных ЯБ, в том числе в виде микробных ассоциаций у 69,4%. Из биоптатов слизистой оболочки желудка и ДПК выделены 93 бактериальных штамма, при этом преобладали стрептококки (57,1%), *Hp* (52,4%) и грибы рода *Candida* (40,5%). Степень колонизации (средняя концентрация микробных клеток в периаульцерозной зоне) составила 2,7 lg КОЕ/г. Важно отметить, что выделенная микрофлора обладала выраженными вирулентными свойствами ( $56,4 \pm 6,7\%$ ), в том числе уреазной активностью и факторами патогенности (продукцией  $\beta$ -лактамаз и др.).

Эти факты почему-то игнорируются, а исключительная роль в патогенезе ЯБ отводится *Hp*-инфекции [44].

Предложенная нами концепция патогенеза ЯБ основывается на теории функциональных систем, которая представляет собой динамическую центрально-периферическую организацию, объединенную нервными и гуморальными регуляторными механизмами, компоненты которой взаимодействуют между собой с целью обеспечения полезного для организма адаптационного результата [45]. Одной из таких функциональных систем является гастродуоденальная (точнее, гастродуоденохолангиопанкреатическая) система саморегуляции, основанная на иерархическом принципе

последовательного взаимодействия [12, 46], которая начинается с гастродуоденального комплекса, а заканчивается на уровне корково-подкорковых образований головного мозга и включает механизмы патогенеза и саногенеза [12].

Кроме того, в патогенезе ЯБ принимают участие наследственная отягощенность по ЯБ, вторично развивающийся иммунодефицит в виде комбинированной формы с преимущественным угнетением Т-клеточного звена иммунитета, психосоматические механизмы и оксидативный стресс [12, 43, 47—53].

Что касается агрессивных свойств кислотно-пептического фактора, а также *Нр*-инфекции и другой М-микрофлоры желудка и ДПК, то мы отводим им роль местных механизмов патогенеза ЯБ, причем если соляная кислота является облигатным фактором патогенеза ЯБ («нет язвы без кислоты»), то *Нр*-инфекция — факультативным, так как ЯБ может развиваться и без ее участия (*Нр*-негативные формы ЯБ) [12].

Сторонники ведущей роли *Нр* в развитии ЯБ считают возможным при ее лечении ограничиться воздействием только на местные патогенетические факторы — ацидопептический и *Нр*-инфекцию — путем назначения ИПП и двух—трех антибактериальных средств для эрадикации *Нр*. Использование стандартных схем лечения ЯБ не учитывает необходимости одновременного воздействия на общие механизмы патогенеза заболевания и индивидуализацию лечебных мероприятий.

Рассмотрим рекомендации МК 1—4 по лечению ЯБ с учетом возможности соблюдения больными принципов комплекса. В МК 1—4 предложены стандартные схемы лечения всех больных ЯБ. Первоначально рекомендуется тройная схема терапии, именуемая терапией первой линии: ИПП (омепразол или его аналоги) + кларитромицин (по 500 мг 2 раза в сутки) + амоксициллин (по 1000 мг 2 раза в сутки), который можно заменить метронидазолом (500 мг 2 раза в сутки) в течение 7 дней.

При неэффективности лечения (эрадикация *Нр* менее 80%) переходят на квадротерапию или терапию второй линии: ИПП (в удвоенной дозе) + де-нол (висмута трикалия дицитрат: по 120 мг 4 раза в сутки) + тетрациклин (по 750 мг 2 раза в сутки) + фуразолидон (по 200 мг 4 раза в сутки) в течение 10—14 дней.

В последнее время в связи с неуклонно растущей вторичной резистентностью *Нр* к используемым для их эрадикации антибактериальным препаратам и критическим снижением ее эффективности предлагается использовать резервный антибиотик — левофлоксацин (по 500 мг 2 раза в сутки) и дополнительно назначать пробиотики (бифиформ, линекс и др. по 2 капсулы 2 раза в сутки после еды в течение 2—4 нед [34, 54] для коррекции развивающегося (в 100% случаев) толстокишечного дисбиоза.

Терапия первой линии с двукратным приемом фармакологических средств (утром и вечером) в течение 7 дней удобна и легко выполнима. В то же время терапия второй линии создает для больного серьезные затруднения, поскольку два из рекомендуемых препара-

тов следует принимать 2 раза в сутки, а два других — 4 раза в сутки. Кроме того, курс лечения продлен с 7 до 10—14 дней, что увеличивает эффект эрадикации *Нр* всего на 5%(!). Это не превышает статистической погрешности, но при этом в 1,5—2 раза возрастает стоимость курса лечения [34].

К тому же де-нол рекомендуется принимать за 40—60 мин до еды, фуразолидон — после еды, тетрациклин — до еды, а ИПП — независимо от еды.

Следует учитывать, что эрадикационная терапия действует не только на *Нр*, но на всю М-микрофлору желудка и ДПК, поэтому ее эффективность не может служить доказательством исключительной роли *Нр* в патогенезе ЯБ [12].

Мы считаем, что многие больные ЯБ нуждаются в комплексном и персонифицированном лечении, воздействующем на общие патогенетические механизмы развития ЯБ, в том числе (по показаниям) в назначении цитротропных и иммуномодулирующих средств, антиоксидантов и т. п. В частности, нами была показана эффективность ноотропила (по 400 мг 3 раза в день в сутки в течение 3 нед), имунофана (по 1 мл 0,005% раствора внутривенно через день) + тактивина (по 1 мл 0,01% раствора подкожно через день) поочередно по 10 дней; масла облепихи (по 1 десертной ложке 3 раза в сутки за 30—40 мин до еды и перед сном) или дибунола (по 200 мг 4 раза в сутки в течение 3—4 нед), оказывающих антиоксидантное действие [12, 53—57].

Строго соблюдать все эти рекомендации больным чрезвычайно трудно, поэтому сплошь и рядом они не выполняются, что неизбежно приводит к снижению эффективности лечения.

### **Антральный неатрофический хронический гастрит, ассоциированный с инфекцией *Helicobacter pylori***

ХГ — это полиэтиологическое и полипатогенетическое заболевание желудка с хроническим прогрессирующим течением, морфологической основой которого является специфический воспалительный процесс с лимфоплазмоцитарной инфильтрацией и нейтрофильным (гранулоцитарным) компонентом, сопровождающийся структурной перестройкой слизистой оболочки и развитием дисрегенераторных, дис- и атрофических изменений и в конечном счете функциональной недостаточности желудка [58, 59].

Сиднейская классификационная система ХГ и ее Хьюстонский вариант выделяют в качестве наиболее частой (65—80%) формы антрального неатрофического ХГ, ассоциированного с *Нр*-инфекцией (тип В). Кроме того, признают существование особой инфекционной формы ХГ, в развитии которого участвуют другие микроорганизмы (бактерии, вирусы, патогенные грибы, паразиты) [60].

Мы изучили спектр М-микрофлоры в биоптатах антрального отдела желудка при остром гастрите и ХГ современными микробиологическими методами и установили, что слизистую оболочку антрума желудка в 80,3% случаев колонизирует многочисленная груп-

па микроорганизмов ( $10^5$  штаммов), в том числе в виде микробных ассоциаций (55,7%). Чаще всего были обнаружены стрептококки (52,5%), стафилококки (23%) и грибы рода *Candida* (19,7%), *Hp* был выявлен в 18% случаев. Средняя концентрация микробных клеток составила  $3,4 \lg$  КОЕ/г. Значительная часть выделенных штаммов бактерий обладала вирулентностью ( $54 \pm 6,7\%$ ) и уреазной активностью ( $27,3 \pm 6,0\%$ ) [44].

Как и при ЯБ, больным ХГ типа В рекомендуется лечебный стол № 1 (основной); необходимо упорядочение образа жизни.

Основным методом лечения является эрадикация *Hp*, которая проводится по тем же принципам, что и при ЯБ, ассоциированной с *Hp*-инфекцией. При эрозиях назначают дополнительно гастропротекторы (де-нол, сукральфат). Эрадикационная терапия воздействует на всю М-микрофлору желудка, а не только на *Hp*.

### **Хронический гастрит, индуцированный приемом нестероидных противовоспалительных средств**

В соответствии с Хьюстонским вариантом Сиднейской классификационной системы ХГ, эрозивно-язвенные поражения гастродуоденальной зоны при длительном приеме НПВС следует отнести к химической форме ХГ (тип С). Вместе с тем большинство зарубежных и (вслед за ними) отечественных авторов пользуются термином «НПВС-гастропатия», который мы считаем неудачным, поскольку он не отражает характера патологического процесса в желудке и ДПК (воспалительный, опухолевый и др.) [13].

Основным механизмом повреждающего действия НПВС (диклофенак, ибупрофен, пиросикам, нимесулид и др.) на слизистую оболочку желудка и ДПК является блокада ими фермента циклооксигеназы (ЦОГ), которая существует в двух изомерах: ЦОГ-1 и ЦОГ-2. В то время как блокада ЦОГ-2 обеспечивает лечебное (противовоспалительное и обезболивающее) действие при ревматических заболеваниях (ревматоидный артрит и др.), блокада ЦОГ-1 вызывает депрессию синтеза простагландинов (ПГ) и ПГ-недостаточность. НПВС прерывает циклооксигеназный и липооксигеназный пути метаболизма арахидоновой кислоты, препятствуя синтезу ПГ, простаглицина и тромбосана, что приводит к локальным повреждениям слизистой оболочки желудка и ДПК, гиперпродукции соляной кислоты и пепсина, повышению ретроdiffузии ионов  $H^+$  и образованию эрозий и язв. Одновременно за счет угнетения образования бикарбонатов и слизи ослабевает защитный слизисто-бикарбонатный барьер желудка.

При лечении НПВС-гастрита (гастропатии) и его осложнений (кровотечения) основными фармакологическими средствами являются ИПП (омепразол по 20 мг, лансопразол по 30 мг, пантопразол по 40 мг, рабепразол по 10 мг или эзомепразол по 20 мг) 2 раза в сутки независимо от приема пищи. Курс лечения 4—6 нед; иногда дозу приходится удваивать. Блокаторы  $H_2$ -ГР значительно уступают ИПП. Вместо ИПП может быть назначен мизопростол — синтетический аналог ПГЕ<sub>2</sub>.

Он предупреждает ulcerогенное действие НПВС за счет снижения продукции кислого желудочного сока и укрепления слизисто-бикарбонатного барьера желудка (гастропротективный эффект). Мизопростол принимают по 200 мкг 4 раза в сутки. Недостатками мизопростола являются частое (25%) развитие побочных эффектов (боль в животе, диарея, тошнота и рвота, метеоризм) и кратковременность эффекта, что вынуждает принимать его 4 раза в сутки, поэтому предпочтительнее лечение ИПП [13, 61, 62].

Авторы — составители МК 1—4 рекомендуют перед началом курса лечения НПВС проводить курс эрадикации *Hp*-инфекции, хотя и признают, что эрадикация *Hp* не устраняет риска язвообразования в желудке при приеме НПВС [34]. Мы считаем эрадикацию *Hp* при НПВС-гастрите необоснованной [13]. Исследования зарубежных авторов, выполненные с соблюдением принципов доказательной медицины, продемонстрировали ее нецелесообразность [63, 64].

### **Болезнь (синдром) Золлингера—Эллисона (гастринома)**

Гастринпродуцирующая опухоль локализуется чаще всего (85%) в поджелудочной железе, синтезирующей гастрин G34. Обычно это одиночная злокачественная (60—70%) опухоль, дающая метастазы в печень, кости, лимфатические узлы и имеющая склонность к инвазии опухолевых клеток в кровеносные сосуды.

Основной клинической особенностью гастриномы является непрерывная (круглосуточная) гиперсекреция кислого желудочного сока с высокой пептической активностью, осложняющаяся образованием одиночных (чаще) или множественных изъязвлений и эрозий, локализованных чаще в ДПК, чем в желудке (90—95%), включая ее постбульбарный отдел. Болезнь протекает с язвенноподобным болевым синдромом, диареей (65%), повторной рвотой с выделением обильного кислого содержимого желудка, изжогой [65, 66].

Лечение в основном хирургическое (тотальная гастрэктомия). При доступности опухоли для оперативной энуклеации ее удаляют хирургическим путем. В остальных случаях назначают высокие дозы ИПП, превышающие стандартные в 4—5 раз, а также сандостатин (октреотид) — синтетический аналог соматостатина (10—20 мг внутримышечно глубоко в ягодичку каждые 4 нед, в течение 12 нед и более). Кроме того, используют противоопухолевые препараты: фторурацил (антиметаболит) внутривенно медленно по 10—15 мг на 1 кг массы тела ежедневно в течение 8—15 дней — до появления побочных явлений (угнетение кроветворения, диарея, рвота, алопеция и др.) и дексорибицин (противоопухолевый антибиотик) — внутривенно по 30 мг на 1 м<sup>2</sup> поверхности тела ежедневно в течение 3 дней, повторные курсы через 3—4 нед [66, 67].

### **Заключение**

Залогом успешного лечения любого заболевания является активное вовлечение пациента в лечебный

процесс, безусловно, важное значение имеет наличие у больного стремления к сотрудничеству с врачом.

Причинами низкой приверженности больных к строгому выполнению врачебных рекомендаций чаще всего являются: депрессивное состояние больного, когнитивные расстройства, неверие больных в эффект лечения, недооценка больным серьезности патологического процесса, сложность выполнения предписаний врача по приему препаратов (разная кратность приема, в разное время и т. п.), наличие побочных эффектов препаратов, высокая стоимость лекарств (при наличии финансовых затруднений) [67—70].

Для оптимизации комплекса используют различные методы: проведение образовательных мероприятий с пациентом; привлечение членов семьи к контролю за выполнением больным врачебных рекомендаций; создание удобств для регулярного посещения больным врача; информирование больного о сути заболевания и возможных последствиях при невыполнении врачебных предписаний; объяснение больному цели и задач лечения; своевременная коррекция образа жизни больного; предупреждение о возможных побочных эффектах назначенных фармакологических средств и мероприятиях по их предупреждению и устранению; учет финансовых возможностей пациента при выписке рецептов на те или иные препараты [70].

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Василенко В.Х. *Введение в клинику внутренних болезней*. М., 1985.
2. Мюллер В.К. *Англо-русский словарь (53 тыс. слов)*. М., 1977.
3. Циммерман Я.С. *Мудрые мысли о медицине и врачевании: изречения, афоризмы, цитаты*. 3-е изд. М., 2009.
4. Шкляр Б.С. Врач и больной. *Клиническая медицина*. 1952; 2: 141—5.
5. Скворцов К.А. *Очерки по психотерапии соматического больного*. М., 1958.
6. Россолимо Г.И. *Врач и больной*. М., 1906.
7. Вересаев В.В. Записки врача. В кн.: Вересаев В.В. *Собрание сочинений*. М., 1948; 1: 583—4.
8. Маев И.В., Вьючнова Е.В., Грищенко Е.Б. Современные принципы лечения кислотозависимых заболеваний. *Клиническая медицина*. 2003; 1: 56—63.
9. Гриневиц В.Б., Успенский Ю.П. Секретолитическая терапия кислотозависимых заболеваний органов пищеварения с позиций клинициста. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2003; 6: 15—8.
10. Циммерман Я.С., Воложанина Л.Г. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: современные представления о патогенезе, клинике, диагностике и лечении. *Клиническая медицина*. 2005; 9: 16—24.
11. Сереброва С.Ю., Журавлева М.В., Липатова И.С. Современные тенденции в лечении кислотозависимых заболеваний. *Фарматека*. 2014; 2: 7—11.
12. Циммерман Я.С. Язвенная болезнь: актуальные проблемы этиологии, патогенеза, дифференцированного лечения. *Клиническая медицина*. 2012; 8: 11—8.
13. Циммерман Я.С., Циммерман И.Я. Гастродуоденальные эрозивно-язвенные повреждения, индуцированные приемом нестероидных противовоспалительных препаратов. *Клиническая медицина*. 2008; 2: 14—9.
14. Губергриц А.Я., Линевицкий Ю.В. *Лечебное питание*. Киев, 1989.
15. Dent J., Brun J., Fendrick A. et al. On behalf of the Genval Workshop Group. An evidence-based appraisal of reflux disease management — the Genval Workshop Report. *Gut*. 1999; 44 (Suppl. 2): S1—16.
16. Ивашкин В.Т., Трухманов А.С. Программное лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в повседневной практике врача. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2003; 6: 18—26.

Контроль за выполнением больным рекомендаций врача осуществляют с помощью анкетирования или самоотчета пациента о выполнении им предписаний врача; ведения больным дневника с отметкой о приеме медикаментов; периодической оценки эффективности проводимого лечения и его своевременной коррекции; расспроса пациента с использованием специального опросника или разработанных с этой целью тестов, например теста Мориски—Грина (Morisky—Green) [68—70], состоящего из 4 вопросов. Больному предлагается 2 вопроса, а он должен выбрать один из них. Соблюдение больными принципов комплаенса подтверждается, если он набрал более 4 баллов. Другой метод предполагает подсчет количества таблеток (капсул), принятых за определенный промежуток времени.

В случае, когда результат не превышает 80%, считается, что комплаенс отсутствует. Существует также электронный мониторинг, определяющий приверженность больных к лечению с использованием электронных устройств и контейнеров для лекарств. Они способны генерировать электронные отчеты о своевременном приеме лекарств больными, автоматически информирующие об этом врача, но пока они для нас недоступны [70].

На сегодняшний день приверженность больных к соблюдению предписаний врача не превышает 50%.

17. Калинин А.В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 1996; 2: 6—1.
18. Шептулин А.А. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 1998. 6 (1): 16—21.
19. Mossner I., Caca K. Developments and the inhibition of gastric acid secretor. *Eur. J. Clin. Invest.* 2005; 35: 469—75.
20. Stark H. Histamine receptors. *Biotrend. Rev.* 2007; 1: 1—8.
21. Маев И.В., Балашова Н.Н. Современные аспекты терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2003; 1: 5—11.
22. Diaz-Rubio M. Historical perspective of gastric acid inhibitor. *Drugs*. 2005; 65 (Suppl. 1): 1—6.
23. Classen J.R. Gastroesophageal reflux disease: Rational approach to management. *Clin. Rev.* 1999; 9(6): 69—72.
24. Li X., Andersson T., Alstrom M. et al. Comparison of the inhibitory effects of the proton pump inhibiting drugs omeprazole, esomeprazole, lansoprazole, pantoprazole and rabeprazole on human cytochrome p 450 activities. *Drug. Metab. Dispos.* 2004; 32: 821—7.
25. Wang Y.K., Hsu W.H., Wang S.S.W. et al. Current pharmacological management of 9 gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterol. Res. Pract.* 2013; doi: 10.1155/2013/983653
26. Nguyen L., Birk J. Current and prospective pharmacotherapies in gastroesophageal reflux disease. *Clin. Med. Ther.* 2009; 1: 987—97.
27. Sachs G. Physiology of the parietal cell and therapeutic implications. *Pharmacotherapy*. 2003; 23: 68—73.
28. Шептулин А. А. Прокинетический препарат мотилиум: фармакологические свойства и возможности клинического применения. *Клиническая медицина*. 1997; 11: 48—50.
29. Шептулин А.А. Нарушения двигательной функции желудка и возможности применения прокинетики итоприда в их лечении. *Consilium Medicum. Прил. Гастроэнтерология*. 2006; 1: 13—7.
30. Старостин Б.Д. Эффективность комбинированной терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни париетом и мотилиумом. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2001; 6: 44—7.
31. Тютюнов Н.Н. Рабепразол (париет) и эзомепразол (нексиум): сравнительная оценка клинической эффективности. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2002; 2: 45—50.
32. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: нужны ли более мощные ингибиторы желудочной секреции? (Редакция статьи)

- Клиническая фармакология и терапия.* 2006; 15(1): 13—6.
33. Симаненков В.И., Тихонов С.В. Поддерживающее лечение у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. *Фарматека.* 2014; 2: 54—60.
  34. Циммерман Я.С. «Маастрихтский консенсус-4» (2011): основные положения и комментарии к ним. *Клиническая медицина.* 2012; 9: 28—34.
  35. Vaezi M.F., Falk G.W., Peek R.M. et al. CagA-positive strains of *Helicobacter pylori* against Barrett's esophagus. *Am. J. Gastroenterol.* 2000; 95: 2206—14.
  36. Siman J.H., Forsagen A., Berglund G., Floren C.H. *Helicobacter pylori* infection is associated with a decreased risk of developing esophageal neoplasms. *Helicobacter.* 2001; 6: 310—6.
  37. Weston A.P., Badr A.S., Topolovski M. et al. Prospective evaluation of the prevalence of gastric *Helicobacter pylori* of the patients with GERD, Barrett's dysplasia and Barrett's adenocarcinoma. *Am. J. Gastroenterol.*, 1000; 95: 387—94.
  38. Циммерман Я.С. Проблема этиологии и патогенеза язвенной болезни: перечитывая В.Х. Василенко. *Клиническая медицина.* 2011; 1: 14—9.
  39. Исаков В.А., Домарадский И.В. *Хеликобактериоз.* М., 2003.
  40. Meucci G., di Battista R., Abbiati C. et al. Prevalence and risk factor of *Helicobacter*-negative peptic ulcer: A multicenter study. *J. Clin. Gastroenterol.* 2000; 31: 42—7.
  41. Bytzer P., Taglibjaerd P.S. *Helicobacter pylori*-negative duodenal ulcer: Prevalence, clinical characteristics and prognosis: Results from a randomized trial with 2-year follow-up. *Am. J. Gastroenterol.* 2001; 96(5) 1409—16.
  42. Leine L., Hopkins R., Gerardi L. Has the impact of *Helicobacter pylori* therapy on ulcer recurrence in the United State been overstated? — A meta-analysis of rigorously disigned trials. *Am. J. Gastroenterol.* 1998; 93(9): 1409—45.
  43. Циммерман Я.С. Этиология, патогенез и лечение язвенной болезни, ассоциированной с *Helicobacter pylori*-инфекцией: состояние проблемы и перспективы. *Клиническая медицина.* 2006; 3: 9—19.
  44. Циммерман Я.С., Захарова Ю.А., Ведерников В.Е. Сравнительная оценка диагностических тестов определения *Helicobacter pylori* и спектр мукозной микрофлоры желудка при гастрите и язвенной болезни. *Клиническая медицина.* 2013; 4: 42—8.
  45. Судаков К.В. Функциональные системы организма в динамике патологических состояний. *Клиническая медицина.* 1997; 10: 4—11.
  46. Салтыков А.Б. Теория функциональных систем и клиническая медицина. *Клиническая медицина.* 2008; 1: 4—9.
  47. Циммерман Я.С., Оносова Е.А., Циммерман И.Я. Изучение генетических маркеров язвенной болезни двенадцатиперстной кишки. *Клиническая медицина.* 1989; 5: 73—7.
  48. Suadocani P., Hein H.O., Gyntelber F. Genetic and lifestyle determinants of peptic ulcer: A study of 3387 men aged 54 to 74 years. *Scand. J. Gastroenterol.* 1999; 34: 12—7.
  49. Циммерман Я.С., Михалева Е.Н. Язвенная болезнь и иммунная система организма. *Клиническая медицина.* 2000; 7: 15—21.
  50. Циммерман Я.С., Белоусов Ф.В. Психосоматическая медицина и проблема язвенной болезни. *Клиническая медицина.* 1999; 8: 9—15.
  51. Adami H.-O., Bergstrom R., Nyren O. et al. Is duodenal ulcer really a psychosomatic disease? *Scand. J. Gastroenterol.* 1987; 22(7): 889—96.
  52. Бутов М.А. Об этиологии и патогенезе язвенной болезни. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2003; 5: 5—9.
  53. Циммерман Я.С., Михайловская Л.В. Нарушения регионарного кровотока и активность процессов перекисного окисления липидов при рецидиве язвенной болезни и возможности их медикаментозной коррекции. *Клиническая медицина.* 1996; 4: 31—4.
  54. Циммерман Я.С., Субботина Л.В., Несчислаев В.А. Микробный антагонизм и обоснование включения пробиотиков в комплексное лечение *Helicobacter pylori*-зависимых заболеваний. *Клиническая медицина.* 2010; 4: 35—42.
  55. Циммерман Я.С., Щеткин Д.И. Пирацетам в комплексной патогенетической терапии рецидива язвенной болезни двенадцатиперстной кишки. *Клиническая медицина.* 2002; 1: 48—53.
  56. Циммерман Я.С., Михалева Е.Н. Состояние иммунной системы у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки и влияние на нее современной терапии и иммуномодулирующих средств. *Клиническая медицина.* 2003; 1: 41—4.
  57. Подопригорова В.Т., Молчанов В.В., Хибин Л.С. Эффективность антиоксиданта дибунола и его влияние на слизистую оболочку желудка у больных язвенной болезнью. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 1997; 6: 45—50.
  58. Аруин Л.И., Копуллер Л.Л., Исаков В.А. *Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника.* М.; 1998.
  59. Циммерман Я.С. Проблема хронического гастрита. *Клиническая медицина.* 2008; 5: 13—21.
  60. Циммерман Я.С. Классификация хронических гастритов, разработанная в Хьюстоне, и ее соотношение с «Сиднейской системой». *Клиническая медицина.* 1998; 5: 64—7.
  61. Каратеев А.Е. Профилактика опасных осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта при лечении НПВС в клинической практике: проблемы и их решения. *Клиническая фармакология и терапия.* 2007; 16(1); 81—4.
  62. Каратеев А.Е., Муравьев Ю.В. Омепразол и мизопростол при НПВС индуцированных гастропатиях: сравнительная эффективность курса лечения. *Клиническая медицина.* 2001; 5: 48—50.
  63. Lai K., Lau C., Up W. et al. Effect of treatment of *Helicobacter pylori* on the prevention of gastroduodenal ulcers in patients receiving long-term NSAID's: A double-blind, placebo-controlled trial. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2003; 42: 947—50.
  64. Leest de H., Steen K., Lems W. et al. Eradication of *Helicobacter pylori* has no beneficial effect for prevention of peptic ulcer in patients with long-term NSAID treatment: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology.* 2004; 126: 611—6.
  65. Ray O.K., Wenson D.M., Shoyamensh H. et al. Zollinger-Ellison syndrome: Clinical presentation in 126 patients. *Medicine (Baltimore).* 2000; 79(6): 379—411.
  66. Циммерман Я.С. Нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы и желудочно-кишечного тракта. *Клиническая медицина.* 2009; 12: 7—13.
  67. Калинин А.В. Нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы и желудочно-кишечного тракта. *Вестник клуба панкреатологов.* 2009; 1(2): 64—71.
  68. Hill M.N., Miller N.H. Compliance enhancement. A call for multidisciplinary team approaches de treatment. *Dialogue.* 1999; 5: 13—5.
  69. Zaghlo S.S., Jeremy M., Goodfield D. Objective assessment of compliance with psoriasis treatment. *Arch. Dermatol.* 2004; 140: 408—14.
  70. Blaschke T. Compliance on pharmacotherapy. *N. Engl. J. Med.* 2005; 353: 487—97.

#### REFERENCES

1. Vasilenko V.Kh. *Introduction in Clinic of Internal Diseases.* Moscow; 1985. (in Russian)
2. Myuller V.K. *English-rassian Dictionary (53 000 Enties).* Moscow; 1977. (in Russian)
3. Tsimmerman Ya.S. *Wise Thoughts of Medicine and Doctoring.* 3-rd ed. Moscow; 2009. (in Russian)
4. Shklyar B.S. Doctor and Patient. *Klinicheskaya meditsina.* 1952; 2: 141—5. (in Russian)
5. Skwortsov K.A. *Essays on Psychotherapy Somatic Patient.* Moscow; 1958. (in Russian)
6. Rossolimo G.I. *Doctor and Patient.* Moscow; 1906. (in Russian)
7. Veresaev V.V. Doctor's notes. In: Veresaev V.V. *Collected Essay.* Moscow; 1948; Vol. 1: 583—4.
8. Maev I.V., Vjuchnova E.V., Grishchenko E.B. Modern principles of acid-dependent diseases treating. *Klinicheskaya meditsina.* 2003; 1: 56—63. (in Russian)
9. Grinevich V.B., Uspenskiy Yu.P. Secretolytic therapy acid-dependent diseases digestive organs from the clinician. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya.* 2003; 6: 15—8. (in Russian)
10. Tsimmerman Ya.S., Vologzhanina L.G. Gastroesophageal reflux disease: current understanding of pathogenesis, clinic, diagnosis and treatment. *Klinicheskaya meditsina.* 2005; 9: 16—24. (in Russian)
11. Serebrova S.Yu., Zhuravleva M.V., Lipatova I.S. The modern trends in the treatment of acid-dependent diseases. *Farmateka.* 2014; 2: 7—11. (in Russian)
12. Tsimmerman Ya.S. Ulcer disease: challenging problems of etiology, pathogenesis, differential treatment. *Klinicheskaya meditsina.* 2012; 8: 11—8. (in Russian)
13. Tsimmerman Ya.S., Tsimmerman I.Ya. Gastroduodenal erosive and ulcers lesions induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Klinicheskaya Meditsina.* 2008; 2: 144—9 (in Russian)
14. Gubergrits A.Ya., Linevskiy Yu.V. *Clinikal Nutrition.* Kiev; 1989. (in Russian)
15. Dent J., Brun J., Fendrick A. et al. On behalf of the Genval Workshop Group. An evidence-based appraisal of reflux disease management — the Genval Workshop Report. *Gut.* 1999; 44 (Suppl. 2): S1—16.
16. Ivashkin V.T., Trukhmanov A.S. Software treatment of gastroesophageal reflux disease in everyday medical practice. *Rossiyskiy zhurnal*



- gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2003; 6: 18—26. (in Russian)
17. Kalinin A.V. Gastroesophageal reflux disease. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 1996; 2: 6—11. (in Russian)
  18. Sheptulin A.A. Gastroesophageal reflux disease. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 1998; 6(1): 16—21 (in Russian)
  19. Mossner I., Caca K. Developments and the inhibition of gastric acid secretor. *Eur. J. Clin. Invest.* 2005; 35: 469—75.
  20. Stark H. Histamine receptors. *Biotrend. Rev.* 2007; 1: 1—8.
  21. Maev I.V., Blashova N.N. Modern aspects of treatment of gastroesophageal reflux disease. *Experimentalnaya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2003; 1: 5—11. (in Russian).
  22. Diaz-Rubio M. Historical perspective of gastric acid inhibitiop. *Drugs*. 2005; 65 (Suppl. 1): 1—6.
  23. Classen J.R. Gastroesophageal reflux disease: Rational approach to management. *Clin. Rev.* 1999; 9(6): 69—72.
  24. Li X., Andersson T., Alstrom M. et al. Comparison of the inhibitory effects of the proton pump ingibiting drugs omeprazole, esomeprazole, lansoprazole, pantoprazole and rabeprazole on human cytochrome p 450 activities. *Drug. Metab. Dispos.* 2004; 32: 821—7.
  25. Wang Y.K., Hsu W.H., Wang S.S.W. et al. Current pharmacological management of 9 gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterol. Res. Pract.* 2013; doi: 10.1155/2013/983653
  26. Nguyen L., Birk J. Current and prospective pharmacotherapies in gastroesophageal reflux disease. *Clin. Med. Ther.* 2009; 1: 987—97.
  27. Sachs G. Physiology of the parietal cell and therapeutic implications. *Pharmacotherapy*. 2003; 23: 68—73.
  28. Sheptulin A.A. Prokinetic drug motilium: pharmacological properties and potential clinical applications. *Klinicheskaya Meditsina*. 1997; 11: 48—50. (in Russian)
  29. Sheptulin A.A. Motor function of stomach disorders and potential for the application of the new prokinetika itoprida in their treatment. *Consilium Medicum. Pril.: Gastroenterologiya*. 2006; 1: 13—7. (in Russian)
  30. Starostin B.D. Efficacy of combination therapy of gastroesophageal reflux disease with pariet and motilium. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2001; 6: 44—7. (in Russian)
  31. Tyutyunov N.N. Rabeprazole (pariet) and esomeprazole (nexium): evaluation of clinical efficacy. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2002; 2: 45—50. (in Russian)
  32. Gastroesophageal reflux disease: do you need more powerful inhibitors of gastric secretion? (Article Redakt). *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. 2006; 15(1): 13—6. (in Russian)
  33. Simanenkov V.I., Tikhonov S.V. Maintierance treatment in patients with gastroesophageal reflux disease. *Farmateka*. 2014; 2: 54—60 (in Russian)
  34. Tsimmerman Ya.S. «Maastricht Consensus-4» (2011): Main provisions and comments. *Klinicheskaya meditsina*. 2012; 9: 28—34 (in Russian)
  35. Vaezi M.F., Falk G.W., Peek R.M. et al. CagA-positive strains of *Helicobacter pylori* against Barrett's esophagus. *Am. J. Gastroenterol.* 2000; 95: 2206—14.
  36. Siman J.H., Forsagen A., Berglund G., Floren C.H. *Helicobacter pylori* infection is associated with a discreased risk of developing esophageal neoplasms. *Helicobacter*. 2001; 6: 310—6.
  37. Weston A.P., Badr A.S., Topolovski M. et al. Prospective evaluation of the prevalence of gastric *Helicobacter pylori* of the patients with GERD, Barrett's dysplasia and Barrett's adenocarcinoma. *Am. J. Gastroenterol.*, 1000; 95: 387—94.
  38. Tsimmerman Ya.S. The problems of etiology and pathogenesis of ulcer disease: rereading V.Kh. Vasilenko. *Klinicheskaya meditsina*. 2011; 1: 14—9 (in Russian)
  39. Isakov V.A., Domaradskiy I.V. *Helicobacter pylori* Infection. Moscow; 2003. (in Russian)
  40. Meucci G., di Battista R., Abbiati C. et al. Prevalence and risk factor of *Helicobacter*-negative peptic ulcer: A multicenter study. *J. Clin. Gastroenterol.* 2000; 31: 42—7.
  41. Bytzer P., Taglbjaerd P.S. *Helicobacter pylori*-negative duodenal ulcer: Prevalence, clinical characteristics and prognosis: Results from a randomized trial with 2-year follow-up. *Am. J. Gastroenterol.* 2001; 96(5) 1409—16.
  42. Leine L., Hopkins R., Gerardi L. Has the impact of *Helicobacter pylori* therapy on ulcer recurrence in the United State been overstated? — A meta-analysis of rigorously disignet trials. *Am. J. Gastroenterol.* 1998; 93(9): 1409—45.
  43. Tsimmerman Ya.S. The etiology, pathogenesis and treatment of *Helicobacter pylori*-associated peptic ulcer disease: the status of the problem and the prospects. *Klinicheskaya meditsina*. 2006; 3: 9—19 (in Russian)
  44. Tsimmerman Ya.S., Zakharova Yu.A., Vedernikov V.E. Comparative estumation of diagnostic tests for *Helicobacter pylori* and the spectrum of gastric mucosal microflora in gastritis and ulcer disease. *Klinicheskaya meditsina*. 2013; 4: 42—8 (in Russian)
  45. Sudakov K.V. Functional systems of organism in the dynamics of pathological conditions. *Klinicheskaya meditsina*. 1997; 10: 4—11. (in Russian)
  46. Saitykov A.B. Theory of functional systems and clinical medicine. *Klinicheskaya meditsina*. 2008; 1: 4—9. (in Russian)
  47. Tsimmerman Ya.S., Onosova E.A., Tsimmerman I.Ya. Study of genetic markers in duodenal ulcer patients. *Klinicheskaya meditsina*. 1989; 5: 73—7. (in Russian)
  48. Suadocani P., Hein H. O., Gyntelber F. Genetic and lifestyle determinants of peptic ulcer: A study of 3387 men aged 54 to 74 years. *Scand. J. Gastroenterol.* 1999; 34: 12—7.
  49. Tsimmerman Ya.S., Mikhaleva E.N. Ulcer disease and immune system. *Klinicheskaya meditsina*. 2000; 7: 15—21. (in Russian)
  50. Tsimmerman Ya.S., Belousov F.V. Psychosomatic medicine and problem of ulcer disease. *Klinicheskaya meditsina*. 1999; 8: 9—15 (in Russian)
  51. Adami H.-O., Bergstrom R., Nyren O. et al. Is duodenal ulcer really a psychosomatic disease? *Scand. J. Gastroenterol.* 1987; 22(7): 889—96.
  52. Butov M.A. The etiology and pathogenesis of peptic ulcer disease. *Experimentalnaya klinicheskaya gastroenterologiya*. 2003; 5: 5—9. (in Russian)
  53. Tsimmerman Ya.S., Makhailovskaya L.V. Disturbances of regional blood flow and activity of lipid peraxidation in recurrent ulcer and their drug correction. *Klinicheskaya meditsina*. 1996; 4: 31—4. (in Russian)
  54. Tsimmerman Ya.S., Subbotina L.V., Neschislyayev V.A. Microbial antagonism and rationale for the use of probiotics in combined therapy of *Helicobacter pylori*-related disease. *Klinicheskaya meditsina*. 2010; 4: 35—42. (in Russian)
  55. Tsimmerman Ya.S., Shchetkin D.I. Piracetam in combined pathogenetic therapy of recurrent duodenal ulcer. *Klinicheskaya meditsina*. 2002; 1: 48—53. (in Russian)
  56. Tsimmerman Ya.S., Mikhaleva E.N. The state of immune system in duodenal ulcer patients and effects of current therapy and immunomodulators. *Klinicheskaya meditsina*. 2003; 1: 41—4. (in Russian)
  57. Podoprigrorova V.T., Molchanov V.V., Khibin L.S. Effectiveness of antioxidant dibunol and its influence on the mucous membrane of the stomach in patients with peptic ulcer. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 1997; 6: 45—50. (in Russian)
  58. Aruin L.I., Kopuller L.L., Isakov V.A. *Morphological Diagnosis of Diseases of the Stomach and Intestines*. Moscow. 1998. (in Russian)
  59. Tsimmerman Ya. S., The problem of chronic gastritis. *Klinicheskaya meditsina*. 2008; 5: 13—21. (in Russian)
  60. Tsimmerman Ya.S. Classification of chronic gastritis designed on Huston and differences from "Sydney system". *Klinicheskaya meditsina*. 1998; 5: 64—7. (in Russian)
  61. Karateev A.E. Prevention of dangerous complications gastro-intestinal tract in the tretment of NSAID's in clinical practice: problem solutions. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. 2007; 16(1): 81—4. (in Russian)
  62. Karateev A.E., Murav'ev Yu.V. Omeprazole and misoprostol if NSAIS's induced gastropatija: comparative effectiveness of treatment. *Klinicheskaya meditsina*. 2001; 5: 48—50. (in Russian)
  63. Lai K., Lau C., Up W. et al. Effect of treatment of *Helicobacter pylori* on the prevention of gastroduodenal ulcers in patients receiving long-term NSAID's: A double-blind, placebo-controlled trial. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2003; 42: 947—50.
  64. Leest de H., Steen K., Lems W. et al. Eradication of *Helicobacter pylori* has no beneficial effect for prevention of peptic ulcer in patients with long-term NSAID treatment: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology*. 2004; 126: 611—6.
  65. Ray O.K., Wenson D.M., Shoyamensh H. et al. Zollinger-Ellison syndrome: Clinical presentation in 126 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2000; 79(6): 379—411.
  66. Tsimmerman Ya.S. Neuroendocrine tumors of pancreas and gastrointestinal tract. *Klinicheskaya meditsina*. 2009; 12: 7—13. (in Russian)
  67. Kalinin A.V. Neuroendocrine tumors of pancreas and gastrointestinal tract. *Vestnik Cluba pankreatologov*. 2009; 1(2): 64—71.
  68. Hill M.N., Miller N.H. Compliance enhancement. A call for Multi-disciplinary team approaches de treatment. *Dialogue*. 1999; 5: 13—5.
  69. Zaghoul S.S., Jeremy M., Goodfield D. Objective assessment of compliance with psoriasis treatment. *Arch. Dermatol.* 2004; 140: 408—14.
  70. Blaschke T. Compliance on pharmacotherapy. *N. Engl. J. Med.* 2005; 353: 487—97.

Поступила (received) 27.04.14