

Современная терапия язвенной болезни, ассоциируемой с *Helicobacter pylori*

Ю.В. Васильев

ЦНИИГ, Москва

Язвенная болезнь – одно из наиболее распространенных заболеваний верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Рецидивирующее течение этого заболевания, высокий процент нетрудоспособности больных, незначительная тенденция к уменьшению частоты возникновения тяжелых осложнений (в виде кровотечений, перфораций или пенетраций язв в соседние органы), которые могут привести к смерти больных, вынуждают исследователей уточнять этиологические и патогенетические аспекты язвенной болезни, разрабатывать новые и/или совершенствовать уже известные методы лечения больных.

Основные патогенетические аспекты язвенной болезни

Патогенез язвенной болезни достаточно сложен и во многом не совсем ясен. По современным представлениям, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки [3, 5] – гетерогенное, хроническое, с различной периодичностью рецидивирующее заболевание, с разными вариантами течения и прогрессирования, у части больных приводящее к серьезным осложнениям.

Генетическая предрасположенность, нарушение равновесия между факторами агрессии и защиты, наличие *Helicobacter pylori* (НР) – три основных фактора, в настоящее время чаще всего рассматриваемых в качестве основы для появления и рецидивирования язвенной болезни [1, 3, 5]. Возможно, существуют индивидуально различные комплексы факторов резистентности [6], очевидно, изменяющиеся в своей интенсивности и продолжительности действия в зависимости от генетических, возрастных, гормональных и других факторов, в т. ч. и от способности формировать антитела к НР, позволяющие нейтрализовать или уменьшать «агрессивность» того или иного комплекса факторов риска, включая и не указанные выше, в значительной степени определяют вероятность возникновения язвенной болезни и ее рецидивов, варианты течения язвенной болезни, включая частоту и интенсивность клинических проявлений, появление осложнений и т. п.

Сам по себе отдельный фактор риска (или даже тот или иной их комплекс) не может привести к возникновению язвенной болезни или к ее рецидиву. Необходимо еще и неспецифическое дополнительное воздействие (нервное или психоэмоциональное перенапряжение, изменение качества жизни и/или условий внешней среды и т. п.) для возникновения язвенной болезни или появления ее рецидива. Однако само по себе такое дополнительное воздействие не может привести к язвенной болезни.

Наряду с множеством факторов, которые изолированно или в некотором сочетании, возможно, лежат в основе возникновения и прогрессирова-

ния язвенной болезни, одними из важных факторов, определяющих ее развитие, являются периодические нарушения равновесия между факторами агрессии и защиты.

Среди факторов агрессии значительная роль отводится соляной кислоте. К развитию язвенной болезни, прежде всего двенадцатиперстной кишки, особенно предрасполагают следующие факторы:

- высокий уровень максимальной кислотной продукции желудка;
- повышенное содержание пепсиногена в сыворотке крови (наследуется по аутосомнодоминантному типу);
- избыточное выделение гастрина G-клетками в ответ на пищевую стимуляцию.

Среди факторов защиты чаще всего выделяют [2]:

- достаточную секрецию бикарбонатов;
- слизисто-эпителиальный барьер (желудочная слизь плюс целостность клеток), который способен в большей или в меньшей степени (в зависимости от индивидуальных особенностей больных) нейтрализовать кислоту и тормозить пептическое переваривание;
- клеточную регенерацию эпителия;
- эндогенные простагландины;
- достаточное кровоснабжение слизистой оболочки;
- структурную резистентность гликопротеидов соединительной ткани к протеолиту;
- нейтрализующую способность «смеси», состоящей из содержимого, выделяемого двенадцатиперстной кишкой, желчным пузырем и поджелудочной железой;
- антральнододенальный кислотный «тормоз», т. е. цепь гуморальных рефлексов, обеспечивающих торможение соляной кислоты в конце пищеварения.

Одним из важных механизмов развития и хронизации язв, особенно при язвенной болезни желудка, является тканевая гипоксия с последующим нарушением биоэнергетики и окислительных процессов. Кислородзависимые процессы выражают основу метаболизма клеток, определяя интенсивность реакций аккумуляции и трансформации энергии, перекисного окисления липидов, синтеза внутриклеточных регуляторов – циклических нуклеотидов, эйкозаминов и др.

Изучение прижизненного состояния слизистой оболочки верхних отделов желудочно-кишечного тракта, по данным эндоскопического исследования и гистологического изучения материалов прицельных биопсий, было начато более чем 45 лет назад, прежде всего в изучении язвенной болезни. Одна из причин этого заболевания, в частности бактериологическая, установлена еще в 1981 г. австралийским патологоанатомом R. Warren. Появился интерес к выяснению роли этой бактерии в патогенезе язвенной болезни двенадцатиперстной кишки [4, 10, 11].

В настоящее время имеется большое количество публикаций, в которых утверждается прямая связь между язвенной болезнью и НР. Этот микроорганизм в последнее время часто рассматривается в качестве главного этиологического фактора язвенной болезни, ассоциированной с НР. Однако это все же гипотеза, принятая за аксиому и требующая достаточно убедительного подтверждения. В пользу аргументации связи между язвенной болезнью и НР нередко приводится следующее:

- у большинства больных язвенной болезнью в период обострения имеется НР;
- проведение эрадикационной терапии приводит к заживлению язв, уменьшению сроков лечения больных;

- эрадикационная терапия, приводящая к ликвидации НР, позволяет уменьшить активность гастрита и даже у части больных ликвидировать его, т. е. добиться нормального состояния слизистой оболочки желудка.

В настоящее время стало известно, что сам по себе НР вызывает незначительные повреждения эпителия. Основное в ulcerogенезе – изменения сигнальных систем, обусловленное НР. Обычно в комплекс сигнальных систем и механизмов включают выделяемые различными клетками эпителия слизистой оболочки цитокины, контактирующие с НР, наибольшее значение среди которых в настоящее время придается интерлейкину-8, изменяющему показатели хемотаксиса, хемокинеза, агрегации и высвобождения лизосомальных ферментов из нейтрофилов.

С целью объяснения факта нередкого периодического отсутствия НР у больных язвенной болезнью была предложена гипотеза [1, 3], согласно которой и при отсутствии НР включенные им ранее изменения сигнальных систем продолжают вяло действовать, не нарушая в целом определённого биологического равновесия. Активность сигнальных систем существенно усиливается при появлении значительного дополнительного воздействия, что возможно как при наличии, так и при отсутствии НР в этот период. Это приводит к возникновению язвенной болезни или к появлению её рецидива.

Диагностика и терапия язвенной болезни

Впервые показания к эрадикационной терапии язвенной болезни обсуждались на Всемирном конгрессе гастроэнтерологов в Австралии (г. Сидней) в 1990 г. [15]. Тогда же была признана целесообразность проведения эрадикационной терапии НР при лечении больных язвенной болезнью, у которых выявлялись не «поддающиеся» обычной терапии и часто рецидивирующие язвы. В то время терапия антагонистами H_2 -рецепторов считалась наиболее эффективным (признанным) методом лечения больных язвенной болезнью (отсутствовали и эффективные альтернативные варианты терапии по эрадикации НР). Например, в Японии дискутировался популярный в то время вопрос: что более эффективно – ингибирование кислотообразования в желудке или эрадикация НР?

Позднее на Объединенном совещании в США [12] было принято решение о необходимости сочетанного применения антисекреторных препаратов и антибиотиков в лечении больных язвенной болезнью, независимо от того, выявлена язва впервые или лишь выявлен рецидив заболевания. Несколько позже в Голландии (г. Маастрихт) в 1996 г. на первом Маастрихтском консенсусе, прошедшем в виде совещания врачей общей практики из разных европейских стран, представителей гастроэнтерологических обществ, специалистов и экспертов из различных стран мира, были выделены критерии наличия НР, методы его выявления и возможного лечения больных, у которых имеются заболевания (обострение и ремиссия язвенной болезни, хронический атрофический гастрит, функциональная диспепсия, MALT-лимфома желудка), при которых целесообразно проведение эрадикации НР [14], хотя достаточно достоверные научные подтверждения необходимости эрадикации НР еще не были получены [13]. Тогда же было подчеркнуто, что Маастрихтские соглашения предложены лишь для стран Европейского Союза (возможно, в других, экономически менее развитых странах необходимы другие варианты лечения больных). Было также отмечено, что эти соглашения рассчитаны лишь на врачей общей прак-

тики, и при недостаточном эффекте в лечении больных (в первую очередь, с язвенной болезнью) необходимо обратиться к специалисту, т. е. к гастроэнтерологу.

Позднее, на втором Маастрихтском консенсусе в 2000 г., было принято решение об уменьшении количества возможных схем антихеликобактерной терапии и предложено (для стран Европейского Союза) в практической работе использовать (в течение не менее 7 дней) в качестве терапии первой линии лишь две схемы лечения больных язвенной болезнью (в качестве базового препарата – один из ингибиторов протонной помпы (PPI) или ранитидин висмута цитрат в стандартных дозировках два раза в день в сочетании с двумя антибиотиками (кларитромицин по 500 мг + амоксициллин по 1000 мг соответственно два раза в день или вместо амоксициллина – метронидазол по 500 мг два раза в день)).

Дальнейшее развитие и совершенствование идей по диагностике и лечению кислотозависимых заболеваний, в т. ч. и ассоциируемых с НР, на основании результатов исследований, проведенных в России, нашло отражение в первом, втором и третьем Московских соглашениях [7–9]. В 2006 г. в доступной печати появились публикации и о результатах третьего Маастрихтского соглашения.

Основные принципы терапии язвенной болезни

Улучшение качества жизни и устранение факторов риска – одни из важных факторов улучшения состояния больных и предотвращения рецидивов язвенной болезни. К сожалению, пока еще отсутствует возможность воздействия на генетические особенности людей с целью предотвращения появления язвенной болезни. Поэтому основными принципами медикаментозного лечения больных язвенной болезнью в настоящее время, очевидно, следует считать следующие [1]:

- воздействие на факторы агрессии и/или защиты;
- при язвенной болезни, ассоциированной с НР, – его эрадикация;
- в необходимых случаях использование в лечении больных лекарственных препаратов, устраняющих диспепсические и/или «психозомоциональные» симптомы;
- коррекция медикаментозного лечения больных с учётом сопутствующих заболеваний;
- учёт индивидуальных особенностей больных (возраст и масса тела, переносимость тех или иных медикаментозных препаратов конкретными больными, их активность, т. е. умение обслужить себя, и т. п.);
- учёт финансовых возможностей стационара и особенно конкретных больных, если их лечение проводится в амбулаторно-поликлинических условиях.

Для проведения стандартизации, повышения эффективности диагностики и лечения больных на V Научном обществе гастроэнтерологов России, объединенном с XXXI сессией ЦНИИГ, в феврале 2006 г. были приняты стандарты «Диагностика и терапия кислотозависимых заболеваний, в том числе и ассоциированных с *Helicobacter pylori*» [9]. Принятые стандарты позволяют врачам иметь в своем распоряжении альтернативные варианты диагностики и лечения больных язвенной болезнью, ассоциируемой с НР. Как показывает собственный опыт, выбор варианта терапии язвенной болезни может зависеть от различных факторов:

- от размеров и локализации язв, длительности течения заболевания;
- индивидуальной устойчивости больных к тем или иным препаратам;

- переносимости некоторыми больными тех или иных препаратов;
- наличия или отсутствия некоторых препаратов в аптеках конкретных стационаров или по месту жительства пациентов;
- финансовых возможностей больных при лечении их вне стационара.

Необходимость внедрения в практику альтернативных вариантов лечения больных обусловлено и таким фактом: в практической работе (в стационарных или в амбулаторно-поликлинических условиях) лечение нередко проводится исходя из имеющихся возможностей, которые зависят от разных причин. Согласно принятым стандартам, выделены варианты антихеликобактерной терапии язвенной болезни, ассоциируемой с НР.

Варианты первой линии антихеликобактерной терапии язвенной болезни, ассоциированной с НР

Первый вариант

Один из РРІ (омепразол, лансопразол, пантопразол, рабепразол, эзомепразол) в стандартной дозировке и кларитромицин по 500 мг в сочетании с амоксициллином по 1000 мг или с метронидазолом по 400–500 мг соответственно. Все препараты назначаются больным два раза в день в течение не менее 7 дней (при отсутствии заживления язвы – до 10 дней с последующей трёхнедельной терапией РРІ).

Второй вариант терапии первой линии

Висмута трикалия дицитрат (де-нол) по 240 мг в сочетании с амоксициллином по 1000 мг и кларитромицином по 250 мг соответственно, все препараты применяются два раза в день в течение 10 дней.

При отсутствии заживления язвы, по результатам контрольной ЭГДС на 11–12-й день, – продолжение лечения больных еще в течение 2,5 недель де-нолом по 240 мг два раза в день. При наличии (до лечения) у больных выраженных болей в эпигастриальной и/или пилородуоденальной области целесообразно в эту терапию на первые 10 дней добавить ранитидин или фамотидин соответственно по 300 мг или 40 мг на ночь. При больших по размерам язвах желудка и двенадцатиперстной кишки (1,5–2 см и более) вышеуказанная антихеликобактерная терапия (в одном из вариантов в качестве базисного препарата предложен один из РРІ, в другом – висмута трикалия дицитрат в сочетании с двумя антибиотиками) проводится в течение 10 дней, с последующей терапией одним из базисных препаратов в течение трёх недель. После этого целесообразно поведение первой контрольной ЭГДС; при отсутствии заживления язвы лечение больных следует продолжить базисным препаратом еще в течение 4 недель.

Третий вариант терапии первой линии

Один из РРІ в стандартной дозе в сочетании с амоксициллином по 1000 мг висмута трикалия дицитрата по 240 мг соответственно два раза в день в течение 10 дней.

При отсутствии заживления язвы, по данным ЭГДС, лечение продолжить одним из РРІ или висмута трикалия дицитратом еще в течение трёх недель.

Четвертый вариант терапии первой линии

При лечении больных с большими язвами (2 см и более), а также с так называемыми длительно незаживающими язвами и/или с пенетрирующи-

ми язвами желудка и двенадцатиперстной кишки (независимо от размеров), ассоциируемыми с НР (при отказе больных от хирургического лечения или в связи с наличием противопоказаний), целесообразно сразу же использовать «квадротерапию» (см. ниже) в течение 10 дней с последующим лечением еще в течение трёх недель висмутом трикалия дицитратом по 240 мг два раза в день и ранитидином или фамотидином (соответственно по 300 мг или 40 мг на ночь); при отсутствии заживления язвы, по данным ЭГДС, лечение продолжить еще в течение 4 недель.

Антихеликобактерная терапия второй линии (квадротерапия)

Терапия проводится при отсутствии эрадикации НР после лечения одним из представленных выше вариантов тройной терапии первой линии, а также в качестве терапии первой линии при лечении больных с «длительно незаживающими» язвами и/или с пенетрирующими язвами (см. выше). Схема квадротерапии – один из РРІ в стандартной дозе два раза в день, висмута трикалия дицитрат по 120 мг 4 раза в день, метронидазол по 400–500 мг три раза в день, тетрациклин по 50 мг 4 раза в день в течение 7 дней.

Антихеликобактерная терапия третьей линии

Терапия проводится при отсутствии эрадикации НР после проведения терапии второй линии по следующей схеме: один из РРІ в стандартной дозе, висмута трикалия дицитрат по 240 мг, фуразолидон по 200 мг (соответственно все препараты принимаются два раза в день в течение 7 дней).

При выборе изложенного выше порядка использования медикаментозных схем лечения больных язвенной болезнью, ассоциируемой с НР, исходили из следующего:

- у большей части пациентов тройная антихеликобактерная терапия дает возможность добиться эрадикации НР (следовательно, уменьшить количество препаратов, что позволяет снизить вероятность появления осложнений и побочных действий у большего числа больных, а также уменьшить финансовую составляющую лечения);
- фуразолидон дает больше побочных эффектов и осложнений, чем метронидазол (Маастрихтские соглашения подтвердили эффективность и целесообразность применения метронидазола в эрадикационной НР-терапии язвенной болезни).

Заключение

Само по себе назначение различных медикаментозных препаратов при лечении язвенной болезни преследует две основные цели – обеспечение наибольшего эффекта и сведение к минимуму вероятность появления возможных побочных эффектов и осложнений, в т. ч. и при проведении антихеликобактерной терапии язвенной болезни, ассоциированной с НР.

Особое значение при выборе вариантов медикаментозного лечения пациентов с язвенной болезнью имеют следующие факторы:

- переносимость конкретными больными тех или иных медикаментозных препаратов (не только антибиотиков);
- наличие сопутствующих заболеваний;
- индивидуальная устойчивость конкретных больных к тем или иным препаратам;
- наличие препаратов в аптечной сети стационара или в районах проживания пациентов, если их лечение проводится в амбулаторно-поли-

клинических условиях, а также их финансовое состояние.

В связи с перечисленным в отдельных случаях целесообразно в лечении использовать альтернативные варианты терапии язвенной болезни. Результаты заживления язв и эрадикации НР, приводимые в литературе, в определенной степени, как известно, зависят и от подбора контингента больных, продолжительности проведения того или иного варианта антихеликобактерной терапии, регулярности приема назначенных медикаментозных препаратов и т. д. Поэтому работе с пациентами необходимо уделять достаточное внимание.

С учетом индивидуальных особенностей конкретных больных целесообразно своевременно вносить определенную коррекцию в схемы их лечения.

Литература

1. Васильев Ю.В. Язвенная болезнь и *Helicobacter pylori* // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии 2001. Т. XI. № 5. С. 19.
2. Васильев Ю.В. Фармакотерапия язвенной болезни больных пожилого и старческого возраста // Материалы 1-го Российского научного форума «Геронтология XXI века». М., 2001. С. 47–50.
3. Васильев Ю.В. Болезни органов пищеварения. Блокаторы H₂-рецепторов гистамина. М.: «Дубль Фрейг», 2002. 93 с.
4. Васильев Ю.В. Язвенная болезнь и *Helicobacter pylori* (вопросы для дискуссии) // Губернские медицинские вести. 2002. № 2. С. 8–9.
5. Васильев Ю.В. Язвенная болезнь // Избранные главы клинической гастроэнтерологии / под ред. Л.Б. Лазебника. М.: Анахарсис, 2005. С. 82–112.

6. Васильев Ю.В., Яшина Н.В. Этиопатогенез язвенной болезни (основные аспекты) // Актуальные вопросы клинической медицины. М., 2001. С. 82–87.

7. Лазебник Л.Б., Васильев Ю.В., Григорьев П.Я. и др. Диагностика и терапия кислотозависимых заболеваний, в том числе и ассоциированных с инфекцией *Helicobacter pylori*. Проект программы стандартов. Первое Московское соглашение, 5 февр. 2003 г. // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2003. № 3. С. 3–18.

8. Лазебник Л.Б., Васильев Ю.В. Стандарты диагностики и терапии кислотозависимых заболеваний, в том числе и ассоциированных с *Helicobacter pylori*. Проект программы. Второе Московское соглашение, 6 февр. 2004 г. // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2004. № 2. С. 5–12.

9. Стандарты диагностики и терапии кислотозависимых заболеваний, в том числе ассоциированных с *Helicobacter pylori*. (Третье Московское соглашение, 4 февр. 2003 г.) / под ред. Л.Б. Лазебника и Ю.В. Васильева // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2005. № 3. С. 1–4.

10. Marshall B.J. The *Campylobacter pylori* story // Scand. J. Gastroenterol. Suppl. 1986. Vol. 146. P. 58–68.

11. McGowan C.C., Cover T.I., Blaser M.J. *Helicobacter pylori* and gastric acid biological and therapeutic implications // Gastroenterology. 1996. Vol. 110. P. 926–928.

12. NIH consensus development panel on *Helicobacter pylori* in peptic disease. *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease // JAMA. 1994. Vol. 272. P. 65–69.

13. The European *Helicobacter pylori* Study Group (EHPSG). Current European concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection. The Maastricht consensus report // Gut. 1997. Vol. 41. P. 8–13.

14. Treiber G. Treatment of *Helicobacter pylori* infection // Praxis. 2000. Vol. 89. P. 958–962.

15. Tytgat G.N.J., Axon A.T.R., Dixon M.F. et al. *Helicobacter pylori*: causal agent in peptic ulcer disease, Working Party Reports of the World Congresses of Gastroenterology, Melbourne, Australia: Blackwell Scientific Publications, 1990:36–45.



Международный медицинский форум

ИНДУСТРИЯ ЗДОРОВЬЯ

В РАМКАХ ФОРУМА ПРОЙДУТ ВЫСТАВКИ:

* РосMedtechЭкспо Медицинская техника и оборудование	* «ОЗ»-Экспо Экстренная медицина
* РосPharmЭкспо Фармакология	* «Будь здоров!» Медицинское обслуживание и способы поддержания здорового образа жизни
* Здоровый ребенок Детское здоровье	* МедBuildЭкспо Проектирование, оснащение и строительство медицинских центров
* РосRehaЭкспо Реабилитация и восстановление	

**12-17
февраля
2008 г.**

Информационный партнер
МВЦ «Крокус Экспо»: 

 **КРОКУС ЭКСПО**
Международный выставочный центр

МВЦ «Крокус Экспо»
65 – 66 км МКАД (пересечение МКАД и Волоколамского шоссе),
тел: +7 (495) 727-82-25, 727-11-39
www.iz-expo.ru, e-mail: med@crocus-off.ru, dmt@crocus-off.ru

Реклама на сайте и на территории
МВЦ «Крокус Экспо»:
тел. (495) 727-26-39,
www.crocus-reklama.ru
Аренда конференц-залов и
презентационного оборудования:
тел. (495) 727-25-93, 727-26-15