

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
3-я КАФЕДРА ВНУТРЕННИХ БОЛЕЗНЕЙ

А. И. БЛИЗНЮК

ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНЫЕ ЯЗВЫ (ПАТОГЕНЕЗ, КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ)

Учебно-методическое пособие



Минск БГМУ 2010

УДК 616.33/.342–002.44–07–08–084 (075.8)
ББК 54.132 я 73
Б 69

Рекомендовано Научно-методическим советом университета в качестве учебно-методического пособия 23.12.2009 г., протокол № 4

Р е ц е н з е н т ы: д-р мед. наук, проф. каф. общей врачебной практики Белорусской государственной медицинской академии, гл. внештат. гастроэнтеролог Министерства здравоохранения Республики Беларусь Н. Н. Силивончик; д-р мед. наук, проф. каф. пропедевтики внутренних болезней Белорусского государственного медицинского университета И. И. Гончарик

Близнюк, А. И.

Б 69 Гастроуденальные язвы (патогенез, клиника, диагностика, лечение) : учеб.-метод. пособие / А. И. Близнюк. – Минск : БГМУ, 2010. – 75 с.

ISBN 978–985–528–257–1.

Посвящено актуальной теме внутренних болезней — гастродуоденальным язвам. Изложены причины и патогенез их развития, клиника, осложнения, диагностика. Подробно рассмотрены вопросы современной фармакотерапии и профилактики язв. Особое внимание уделено диагностике хеликобактерной инфекции и проведению эрадикационной терапии согласно протоколам лечения язв.

Предназначено для студентов 6-го курса лечебного факультета.

УДК 616.33/.342–002.44–07–08–084 (075.8)
ББК 54.132 я 73

ISBN 978–985–528–257–1

© Оформление. Белорусский государственный медицинский университет, 2010

Список сокращений

АлАТ — аланин-аминотрансфераза

АсАТ — аспартат-аминотрансфераза

АТФ — аденозинтрифосфат

ГДЯ — гастродуоденальные язвы

ЖКТ — желудочно-кишечный тракт

КФ — креатинфосфат

НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты

ОДН⁺ — обратная диффузия водородных ионов

ПОЛ — перекисное окисление липидов

РНК — рибонуклеиновая кислота

СГДЯ — симптоматические гастродуоденальные язвы

СМТ — синусоидальные модулированные токи

УЗИ — ультразвуковое исследование

цАМФ — циклический аденозин монофосфат

ЦНС — центральная нервная система

ФРФ — фактор роста фибробластов

ХПН — хроническая почечная недостаточность

ЭГДС — эзофагогастродуоденоскопия

ЭКГ — электрокардиограмма

ВАО — базальная кислотная продукция желудка

Нр (*H. pylori*) — *Helicobacter pylori*

МАО — максимальная (стимулированная) кислотная продукция желудка

SAO — субмаксимальная (стимулированная) кислотная продукция желудка

TNF — фактор некроза опухолей

І. Некоторые анатомо-физиологические характеристики гастродуоденальной зоны

АНАТОМИЯ (СТРОЕНИЕ) ЖЕЛУДКА

Размеры и емкость желудка. Длина желудка при средней степени его наполнения составляет 14–30 см (чаще 20–25 см), ширина — 10–16 см. Длина малой кривизны — от 11 до 25 см, длина большой кривизны — от 32 до 64 см. Толщина стенки желудка колеблется в зависимости от степени сокращения его мышечной оболочки и составляет 2–5 мм. Емкость желудка, в среднем, — 1,5–2,5 л.

Анатомия желудка. Желудок делится на четыре части. *Кардиальная часть* (pars cardiaca) примыкает к входному отверстию. Это наименее подвижная часть желудка, фиксированная к диафрагме и пищеводу. Расположена влево от средней линии на уровне XI, реже X, грудного позвонка. Кардиальная часть простирается по малой кривизне на 3–4 см. Со стороны слизистой оболочки ее границей является зубчатая линия перехода многослойного плоского эпителия пищевода в однорядный цилиндрический эпителий желудка.

Привратниковая или *пилорическая часть* (pars pylorica) примыкает к выходу из желудка и располагается на 1–3 см вправо от средней линии на уровне I поясничного позвонка. Привратниковая часть подразделяется на привратниковую пещеру (antrum pyloricum) и канал привратника (canalis pyloricus). Канал привратника примыкает к луковице двенадцатиперстной кишки, имеет цилиндрическую форму и длину до 5–6 см. Привратник с внешней стороны имеет заметный перехват, которому соответствует сфинктер привратника (m. Sphincter pylori).

Между кардиальной и привратниковой частями желудка находится средняя подвижная его часть — *тело* (corpus ventriculi). Тело желудка занимает его большую часть до угловой вырезки, где малая кривизна образует угол (angulus ventriculi). Кверху и влево от кардиальной части располагается также значительная часть желудка, которая имеет форму купола, малоподвижна и называется *сводом* или *дном* желудка (fundus ventriculi).

В желудке выделяют переднюю и заднюю стенки. Верхнеправый контур желудка, где соединяются передняя и задняя стенки, носит название *малой кривизны желудка*, а место соединения передней и задней стенки по нижнелевому краю называется *большой кривизной*.

Кроме анатомической классификации отделов желудка существует *рентгенологическая*, которой часто пользуются рентгенологи и хирурги. В соответствии с этой классификацией различают кардиальную часть, фундальный свод желудка, соответствующий по анатомической классификации дну, тело, антральную и пилорическую части.

АНТИРЕФЛЮКСНЫЕ АНАТОМИЧЕСКИЕ ОБРАЗОВАНИЯ

Пищевод, пройдя через пищеводное отверстие диафрагмы, подходит к малой кривизне желудка справа, где в самой верхней части располагается желудочно-пищеводное соустье. Таким образом, дно желудка остается левее и выше пищеводно-желудочного соединения, а между левой стенкой пищевода и правой стенкой дна желудка образуется угол, называемый углом Гиса. Величина этого угла в зависимости от телосложения и конституции человека колеблется от 10° до 180°. Зона, ограниченная углом Гиса, имеет анатомическое название — *кардиальная вырезка*.

На внутренней поверхности желудка, в проекции вершины угла Гиса, слизистая оболочка образует складку, которая называется *кардиальной складкой* или *клапаном Губарева*. Она функционирует как затворное устройство. Клапан Губарева перекрывает кардиальное отверстие, предотвращая забрасывание желудочного содержимого в пищевод при сокращении желудка. Нарушение анатомического строения и функции клапана Губарева, а также отклонение угла Гиса от физиологической нормы могут вызвать тяжелые морфологические и функциональные расстройства желудка и пищевода.

Слизистая оболочка в области привратника образует *валикообразную складку* или *двустворчатую заслонку*, выступающую в просвет двенадцатиперстной кишки. Сокращение и расслабление пилорического жома регулируют поступление пищевых масс из желудка в двенадцатиперстную кишку. Привратниковая заслонка обеспечивает свободное поступление жидкого желудочного содержимого в двенадцатиперстную кишку и препятствует обратному забросу дуоденального содержимого в желудок.

ХАРАКТЕРИСТИКИ ЖЕЛУДОЧНОЙ СЛИЗИ

Основой желудочной слизи являются мукоидные вещества. Они вырабатываются клетками поверхностного цилиндрического эпителия, добавочными клетками шеек желез дна и тела, мукоидными клетками кардиальных и пилорических желез. Некоторые мукозосубстанции выделяются главными и даже обкладочными клетками (S. K. Lam, 1984).

Известны основные этапы биосинтеза и секреции слизи. Так, вещества-предшественники поступают в мукоцит из капиллярного русла. Синтез белковой цепи из аминокислот осуществляется на рибосомах эндоплазматической сети, после чего белки по каналам эндоплазматической сети переносятся в аппарат Гольджи. Сахара, попав в клетку, движутся непосредственно в аппарат Гольджи, где они соединяются с белком. Образующийся в результате полимеризации гликопротеид далее сульфатируется и превращается в предшественника муцина — *муциген*. Последний, отделенный от клеточного содержимого мембраной, мигрирует в виде секреторных пузырьков или гранул в апикальную зону клетки. В секре-

торных пузырьках происходит окончательное формирование муцина. Мукоидные вещества, выделенные эпителиальными клетками, в просвете желудка вступают во взаимодействие с другими ингредиентами желудочного сока — электролитами, ферментами, водой.

По химическому строению мукозубстанции желудочной слизи представляют собой высокомолекулярные биополимеры, в состав которых входят преимущественно химические вещества двух групп: мукополисахариды и гликопротеины (углеводы, соединенные с белковым ядром). Последние, в свою очередь, разделяются на нейтральные и кислые — сульфогликопротеины и сиаломуцины. Сиаломуцины определяют многие защитные свойства кислых гликопротеинов желудочного сока человека, например вязкость и механическую прочность муцина (слизи), которые играют решающую роль в защите слизистой оболочки от самопереваривания. Эти свойства приписываются сиаловой кислоте, входящей в состав протеогликана (одной из разновидностей макромолекулы муцина). Именно от содержания сиаловых кислот зависит способность желудочной слизи образовывать водонерастворимое слизистое покрытие слизистой оболочки желудка. Вязкость гликопротеинов снижается при удалении сиаловых кислот. Снижение содержания сиаловых кислот в желудочном соке больных язвой желудка указывает на ухудшение биологической функции слизи, что может иметь отношение к язвообразованию. Сиаломуцины, благодаря наличию в молекуле сиаловых кислот, кроме того, способны связывать вирусы и препятствовать вирусной гемагглютинации.

В физиологических условиях муциновое покрытие мукозной поверхности желудка образует сплошной слой, отделяющий эпителий от содержимого желудка. Известно, что даже при умеренном кислотовыделении возникает высокий градиент H^+ между просветом желудка и слизистой оболочкой. Сохраненный «слизистый барьер» поддерживает градиент рН на оптимальном физиологическом уровне и препятствует ODH^+ .

Необходимо добавить, что, наряду с перечисленными защитными свойствами, слизь обладает значительной буферной емкостью и способностью нейтрализовать кислоту. F. Hollander в 1954 г. обнаружил, что желудочный сок содержит не только кислую, но и щелочную фракцию. Последняя, однако, в нормальных условиях маскируется большим выбросом HCl .

Ионы водорода параллельно с секрецией HCl постепенно связываются с отрицательно заряженными группами муцина, что сопровождается повышением рН. По современным представлениям, эти свойства слизи обеспечиваются бикарбонатами и фосфатами, которые секретруются вместе с муцинами и адсорбируются на них. Щелочной компонент желудочного сока вырабатывается слизистой оболочкой антрального и фундального отделов желудка (M. Bertolotti, 1989). Многие исследователи

отводят активной секреции бикарбонатов желудочного сока важное место в защите слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки от коррозионного действия соляной кислоты (С. Н. Голиков с соавт., 1993; В. Г. Мыш, 1987).

ФИЗИОЛОГИЯ ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ

Основной физиологической функцией двенадцатиперстной кишки является ее участие в пищеварении — начальном этапе ассимиляции пищи, который заканчивается превращением исходных пищевых структур в компоненты, лишенные видовой специфичности, всасыванием их и участием в промежуточном обмене. Двенадцатиперстная кишка в комплексе с поджелудочной железой, печенью и ее желчевыделяющим аппаратом занимает центральное место в обеспечении внеклеточного или дистантного пищеварения. Она является средоточием начальных и очень интенсивных пищеварительных процессов, возникающих после соприкосновения пищи с основными пищеварительными ферментными системами. Эта основная роль двенадцатиперстной кишки обеспечивается целым рядом функций ее структур: секреторной, эндокринной, моторно-эвакуаторной, всасывающей, гомеостатической.

В полость кишки выделяется сок поджелудочной железы и желчь. Поступающая из желудка пища, первично обработанная желудочным соком, вступает в контакт с ферментами, содержащимися в этих секретах, а также вырабатываемыми самой двенадцатиперстной кишкой. Под влиянием их меняется рН химуса и начинается процесс гидролиза пищевых нутриентов. У человека рН в двенадцатиперстной кишке в пределах 4,0–8,0. Переваривание белков, жиров и углеводов обеспечивается, прежде всего, гидролизом ферментами панкреатического сока, 70 % которых составляют протеолитические.

Активные ферменты — амилаза, липаза, нуклеаза. *Неактивные ферменты* — трипсин, хемотрипсин и фосфолипаза А. Трипсин активируется энтерокиназой, содержащейся в дуоденальном соке, а также аутокаталитически — под действием самого трипсина. Энтерокиназа, в свою очередь, активизируется трипсином, хемотрипсином и желчными кислотами. Трипсин активирует почти все панкреатические ферменты: трипсиноген, хемотрипсиногены А, В, С, прокарибоксипептидазы А и В, проэластазу и фосфолипазу А.

Панкреатический сок содержит также прокалликреин, который, активируясь спонтанно или под действием трипсина, превращается в калликреин.

Каждый из названных ферментов в просвете двенадцатиперстной кишки имеет свою точку приложения в начальных процессах пищеварения. Панкреатическая амилаза расщепляет углеводы до глюкозы и маль-

тозы, липаза и фосфолипаза А действуют на эмульгированные жиры и способны также расщеплять нерастворимые в воде триглицериды до моноглицеридов и жирных кислот. Рибонуклеаза и дезоксирибонуклеаза расщепляют нуклеиновые кислоты до нуклеидов. Калликреин гидролизует белковые субстраты — производные аргинина в щелочной среде.

Желчь, выделяемая в просвет двенадцатиперстной кишки, облегчает процесс эмульгирования жиров и стабилизирует уже образовавшуюся эмульсию. Желчные кислоты способствуют расщеплению жиров, активируя поджелудочную и кишечную липазы, действуют на эмульгированные жиры, непосредственно участвуют в процессах всасывания жирных кислот, каротина, витаминов D, E, K, холестерина и солей кальция. Желчь повышает тонус и усиливает перистальтику кишки. В ней есть липопротеидное соединение для переноса липидов из печени в кишку. Желчь, кроме того, оказывает бактериостатическое действие на кишечную флору и участвует в пристеночном пищеварении.

Вся слизистая оболочка двенадцатиперстной кишки является железистым аппаратом. Секрет вырабатывается бокаловидными клетками пищевых крипт и дуоденальных желез. Процесс образования кишечных ферментов начинается в крипах, а продолжается и заканчивается на поверхности ворсинок. Секреция двенадцатиперстной кишки складывается из двух процессов: отделения жидкой, а затем плотной части кишечного сока.

Плотная часть состоит из отторгнувшихся эпителиальных клеток, находящихся в состоянии распада лейкоцитов и слизи. Плотная часть содержит 60–70 % общего количества дуоденальных ферментов.

Слизистая оболочка двенадцатиперстной кишки вырабатывает энтерокиназу. Это протеолитический фермент, относящийся к пептидгидролазам и катализирующий превращение трипсиногена в трипсин. В свою очередь, трипсин, наряду с ионами Na^+ , активирует синтез энтерокиназы. Выходу ее из клеток слизистой оболочки в просвет двенадцатиперстной кишки способствует один из белково-пептидных гастроинтестинальных гормонов — секретин.

Секретин синтезируется в основном в S-клетках слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки. Высвобождение гормона начинается при pH около 4,5 и находится в прямой зависимости от подкисляемой площади кишки. Активность секретина весьма многообразна. Он резко увеличивает объем секреции и выделение бикарбонатов поджелудочной железой. Кроме того, секретин вызывает усиление секреции электролитов печенью и двенадцатиперстной кишкой, повышая секрецию и уменьшая реабсорбцию натрия и бикарбонатов; усиливает холерез. Этот гормон потенцирует стимулирующее действие холецистокинин-панкреозимина на моторику желчного пузыря и ферментовыделительную функцию поджелудочной железы. Он тормозит секрецию соляной кислоты с одновременным уси-

лением секреции пепсина железами желудка, повышает инкрецию инсулина, тормозит инкрецию глюкагона и гастрин. Секретин снижает перистальтическую активность желудка, двенадцатиперстной кишки и тонус нижнего пищеводного сфинктера, повышает кровоток в поджелудочной железе и других органах брюшной полости. Высвобождение секретина угнетается при гастритах, злокачественных опухолях двенадцатиперстной и тонкой кишок, после резекции двенадцатиперстной кишки.

Наряду с секретин в двенадцатиперстной кишке вырабатывается другой циркулирующий интестинальный гормон — холецистокинин. Он секретруется I-клетками слизистой оболочки в ответ на раздражение продуктами распада белков и жиров. Физиологическое влияние гормона разнообразно: сокращение и опорожнение желчного пузыря и расслабление сфинктера Одди, стимуляция секреции желчи и панкреатического сока, торможение опорожнения желудка, стимуляция перистальтики тонкой кишки, увеличение секреции соляной кислоты, торможение всасывания воды и электролитов из тонкой кишки.

II. Гастродуоденальные язвы: характеристика, эпидемиология, этиология, патогенез

Язва — это дефект слизистой оболочки, проникающий в подслизистую. Язвы желудка и двенадцатиперстной кишки (синонимы* : ГДЯ, пептическая язва, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки) подразделяются на первичные и вторичные (симптоматические). *Первичные* ГДЯ — это хроническое рецидивирующее заболевание, при котором в результате нарушения нейроэндокринной регуляции секреторно-эвакуаторных и трофических процессов в гастродуоденальной зоне в двенадцатиперстной кишке и/или желудке образуются язвы. Первичные язвы относятся к психосоматической трофико-некротической патологии (группа больших психосоматозов). *Вторичные* язвы развиваются при тяжелой соматической патологии других органов посредством стрессового патогенеза, вследствие заболеваний эндокринной и паракриновой систем, в результате длительного приема противовоспалительных лекарственных средств, при тяжелых эмоциональных стрессах. Сами ГДЯ являются одним из трех морфологических субстратов, описанных Г. Селье как проявление острого стресса (дистресса).

Осложняя течение и лечение тяжелых соматических заболеваний любой локализации, ГДЯ являются важнейшей общемедицинской проблемой. Они поражают людей в наиболее активном, творческом возрасте,

* Комментарии к Протоколам (стандартам) обследования и лечения пациентов с патологией органов пищеварения. Минск, 2006. С. 33.

часто обуславливая временную, а нередко и стойкую потерю трудоспособности, и относятся к наиболее распространенным заболеваниям.

В последние годы отмечена тенденция к снижению числа госпитализированных больных с неосложненным течением язв, но к увеличению частоты язвенных кровотечений, вызванному возрастающими стрессовыми нагрузками и растущим приемом НПВП.

Распространенность ГДЯ среди взрослого населения составляет в разных странах от 5 до 15 % (в среднем 7–10 %).

Дуоденальные язвы встречаются в 4 раза чаще, чем язвы желудка. Среди больных с дуоденальными язвами мужчины значительно преобладают над женщинами (4 : 1), тогда как среди пациентов с язвами желудка соотношение мужчин и женщин оказывается примерно одинаковым.

Этиология ГДЯ (пептических)

Первичные (пептические) ГДЯ — это психосоматическая патология. В основе ее развития лежит острый (язвы желудка) или хронический (язвы двенадцатиперстной кишки) психо-эмоциональный дистресс, обусловленный при дуоденальных язвах внутренним психологическим конфликтом зависимости/независимости или близости/дистанцирования. Для появления пептических язв решающее значение имеет подавление осознаваемой или подсознательной эмоциональной зависимости от близких лиц, что сопровождается реакцией агрессивного разочарования объектом. Таким объектом могут являться ключевые для пациента фигуры, характер отношений с ними, фактические или угрожающие события. Однако пациенты вынуждены подавлять свои агрессивные эмоции из-за страха дальнейшего лишения данного объекта. Эти защитные фрустрационно-агрессивные желания, при значительной степени алекситимии, приводят к гастродуоденальной дисмоторике, избыточному стимулированию секреции желудочного сока, нарушению состояния кислотно-щелочного равновесия в желудочно-дуоденальной зоне и, как следствие, к язвообразованию.

Существует ряд факторов, предрасполагающих к развитию язвенной болезни:

- наследственность;
- увеличенное количество обкладочных клеток в железах желудка;
- высокое содержание в сыворотке крови пепсиногенов I, II фракции и в желудочном содержимом так называемой «ульцерогенной» фракции;
- повышенное высвобождение гастрина в ответ на прием пищи;
- повышение чувствительности обкладочных клеток к гастрину;
- наличие 0 (I) группы крови;
- выявление HLA-антигенов B5, B15, B35;
- снижение активности α_1 -антитрипсина и дефицит α_2 -макроглобулина;

- неспособность секретировать в желудок агглютиногены крови АВ и отсутствие их в слюне;
- генетически обусловленный дефицит в секреции желудочной слизи;
- нарушение продукции секретного иммуноглобулина А;
- отсутствие III фракции холинэстеразы;
- характерная дерматоглифика.

Наследственные факторы язвообразования. При изучении HLA-фенотипов больных дуоденальными язвами было выявлено, что у них с повышенной частотой, по сравнению с общей популяцией, встречаются антигены А10 и В35, а также межлокусные сочетания А10В5, А10В27, А10В40.

Язва двенадцатиперстной кишки в значительной степени является генетически детерминированным заболеванием, которое часто ассоциируется с антигенами системы HLA А10, В35 и некоторыми антигенными сочетаниями. Антиген В8 может оказывать протективное действие в отношении развития дуоденальной язвы. Антигены HLA возможно использовать в качестве иммуногенетических маркеров язвообразования в двенадцатиперстной кишке. Наличие нескольких антигенов, ассоциирующихся с дуоденальной язвой, свидетельствует о наличии генетической неоднородности заболевания.

ПАТОГЕНЕЗ ГДЯ

С позиций общей патологии язвенные поражения гастродуоденальной зоны рассматриваются как результат конфликта между факторами агрессии и защиты (Ю. И. Фишзон-Рысс, Е. С. Рысс, 1978; L. V. Cheung, N. Chang, 1977; J. N. Hunt, 1957; H. Kaess, 1978; W. Kurtz, 1987; K. Wormsley, 1969), что рассматривается как основа патогенеза заболевания с локалистической точки зрения.

К факторам агрессии относят:

- увеличение выработки соляной кислоты (в результате увеличения массы обкладочных клеток, гиперпродукции гастрина);
- повышение образования пепсиногенов и пепсина;
- инфицированность слизистой грамотрицательными спиралевидными подвижными бактериями (Hр);
- нарушение гастродуоденальной моторики;
- воздействие химических агентов, вызывающих повреждение слизистой оболочки желудка.

Защитные факторы:

- секреция в достаточном количестве полноценной слизи;
- бикарбонатная пристеночная защита слизистой;
- нормальная регенерация эпителия слизистой;
- адекватное кровоснабжение слизистой оболочки желудка;

– содержание простагландинов, обладающих цитопротективным действием;

– адекватная иммунная защита.

Ведущая роль в развитии язвенного дефекта принадлежит кислотно-пептическому фактору. Пептические язвы обнаруживаются только на тех участках пищевого канала, слизистая оболочка которых непосредственно контактирует с хлористоводородной кислотой желудочного сока.

Определенное место в патогенезе язвенной болезни занимают эндокринные и паракриновые расстройства регуляции трофических процессов: гормональные факторы (половые гормоны, гормоны коры надпочечников, гастроинтестинальные пептиды), биогенные амины (гистамин, серотонин, катехоламины), иммунные механизмы.

РОЛЬ КИСЛОТНО-ПЕПТИЧЕСКОЙ АГРЕССИИ В ЯЗВООБРАЗОВАНИИ

Кислотно-пептическая агрессия является одним из ключевых моментов язвообразования, независимо от того, связан ли дисбаланс с повышением секреции или снижением резистентности слизистой оболочки. Значение пептической агрессии желудочного сока в патогенезе дуоденальной язвы изначально признается практически всеми отечественными и зарубежными авторами. В качестве главного аргумента приводятся данные о повышении кислотности желудочного сока у больных с этим заболеванием. Аксиомой считалось правило, сформулированное классиками гастроэнтерологии: «Нет кислоты — нет язвы». Правда, нельзя забывать, что язва двенадцатиперстной кишки довольно часто существует на фоне нормальной или даже резко пониженной секреции желудка (А. П. Алексеенко с соавт., 1985; В. Х. Василенко с соавт., 1987; В. А. Горшков, Л. М. Броун, 1979). Среди веских аргументов в пользу пептической теории язвенной болезни приводятся данные о том, что при дуоденальных язвах никогда нет ахлоргидрии.

Однако по поводу такого доказательства необходимо заметить, что истинная ахлоргидрия сама по себе — явление редкое. Как правило, нет прямой зависимости между размерами язвенного дефекта и уровнем кислотности желудочного сока. Возникают вопросы и по поводу «патогенетического» способа хирургического лечения ГДЯ. Резекция желудка оказывается эффективной и при повышенной, и при нормальной, и даже при пониженной секреторной активности желудка. Применение ваготомии как патогенетически обоснованной операции вызвало в печати оживленную дискуссию о ее результативности как по действию на кислотность, так и на рубцевание язвы. Результаты ее применения не могут служить бесспорным доказательством того значения, которое отводилось агрес-

сивным свойствам желудочного сока в генезе язвообразования до последнего времени.

Ряд авторов отмечает, что для пациентов с пептической язвой более характерно растормаживание кислотной секреции — повышение секреции соляной кислоты в ночное время, а также после приема пищи (V. Savarino et al., 1988). Уровень кислотопродукции у больных с дуоденальными язвами колеблется в довольно широких пределах. Была также описана группа больных с язвой двенадцатиперстной кишки, не связанной с синдромом Золлингера–Эллисона, но с очень высокой базальной гиперсекрецией соляной кислоты (M. Kitajima et al., 1978). У больных с язвами двенадцатиперстной кишки в 20–50 % случаев отмечается увеличение МАО, стимулированной пентагастрином, что связывается обычно с гиперфункцией и/или гиперплазией париетальных клеток (S. K. Lam, 1984). У больных молодого возраста гиперсекреция имеет наследственный характер приблизительно в 50 % случаев и обусловлена первичной гиперплазией париетальных клеток. При развитии заболевания в зрелом возрасте наследственные факторы в возникновении гиперсекреторного состояния играют значительно меньшую роль (до 10 % случаев). Однако конечным результатом любого типа гиперсекреторной активности желудка у больных с ранним или поздним развитием заболевания является повышение секреции соляной кислоты в ответ на пищевой раздражитель и ночная желудочная гиперсекреция (S. K. Lam, 1984). P. Cannelles et al. (1990) отмечают зависимость уровня секреции от физической нагрузки.

Несмотря на противоречивость суждений о роли пептической агрессии в патогенезе дуоденальной язвы, исследование кислотности желудочного сока до настоящего времени остается одним из самых распространенных методов в программе обследования больных с ГДЯ. Этот метод подкупает простотой применения, безопасностью, хорошей воспроизводимостью и достоверностью результатов, низкой трудоемкостью. Кислотность желудочного сока до последнего времени оставалась одним из важнейших критериев определения тактики и выбора способа лечения.

Анализ показателей кислотности желудочного сока выявил, что средние величины базальной и стимулированной секреции желудка у больных дуоденальной язвой незначительно превышают нормальные величины. Так, ВАО (basal acid output) у больных равнялась ($5,52 \pm 0,39$) млэкв/ч (при норме 2–3 млэкв/ч), SAO (submaximal acid output) — ($14,81 \pm 0,81$) млэкв/ч (при норме 6–14 млэкв/ч, стимуляция гистамином). Но при этом индивидуальные различия как базальной, так и стимулированной секреции отражали большую вариабельность данных. ВАО колебалась от 0 до очень высоких цифр, в отдельных случаях достигала 40 млэкв/ч. И все же превышение нормальных показателей ВАО отмечено лишь у 39 % пациентов, нормальные показатели были у 42 % и у 19 % больных базальная кислот-

ность оказалась сниженной. После стимуляции гистамином превышение нормального уровня соляной кислоты отмечено у 46,4 % пациентов, у 28,6 % стимулированная секреция оказалась нормальной и сниженная — у 28 % больных.

Изучение свойств желудочного сока с учетом давности заболевания показало, что базальная секреция в начальном периоде болезни (до 5 лет) у большинства больных находится на невысоком уровне. Средняя величина ВАО не выходит за пределы нормальных цифр и соответствует $(4,26 \pm 0,48)$ млэкв/ч. При наблюдении за больными с более длительным анамнезом (5–10 лет) установлено, что в среднем базальная секреция увеличивается до $(6,87 \pm 0,42)$ млэкв/ч и несколько превышает нормальный уровень ($P < 0,05$). В группе больных с продолжительностью анамнеза более 10 лет кислотность вновь снижалась до нормальных величин — $(4,94 \pm 0,64)$ млэкв/ч. Изучение стимулированной секреции показало аналогичную зависимость. Так, в начальном периоде болезни SAO не превышало нормальных величин — $(11,7 \pm 1,04)$ млэкв/ч. Далее (5–10 лет) кислотность желудочного сока увеличивается до $(18,15 \pm 2,0)$ млэкв/ч, а при более продолжительных сроках болезни начинает снижаться и в среднем достигает $(13,11 \pm 1,3)$ млэкв/ч ($P < 0,05$).

Полученные данные позволяют сделать вывод, что формирование язвенных дефектов у многих больных может начинаться при нормальной или даже пониженной кислотности желудочного сока. Повышение агрессивных свойств желудочного сока у большинства больных более отчетливо проявляется в поздние сроки и достигает патологического значения к 5 годам болезни. Смещение pH среды в кислую сторону при неблагоприятных условиях, к которым, как показали экспериментальные исследования, необходимо отнести нарушения органного кровотока, будет способствовать обратной диффузии H^+ -ионов в слизистую оболочку. В свою очередь, обратная диффузия H^+ -ионов провоцирует каскад патологических изменений в слизистой оболочке: потерю белков и электролитов клетками, выделение гистамина и серотонина, нарушение проницаемости сосудов слизистой оболочки и ее микроциркуляции, активацию пепсиногена и аутолиз тканей. Развивающиеся биохимические и структурные изменения в слизистой оболочке желудка и двенадцатиперстной кишки, приводят к снижению ее резистентности и хронизации патологического процесса.

Избыточное количество соляной кислоты, попадая в просвет двенадцатиперстной кишки, в условиях относительного дефицита панкреатических бикарбонатов способствует прогрессированию дуоденита и, кроме того, обуславливает появление в двенадцатиперстной кишке участков желудочной метаплазии (перестройки эпителия дуоденальной слизистой оболочки по желудочному типу), которые быстро заселяются Нр. В даль-

нейшем в участках метаплазированной слизистой оболочки желудка формируется язвенный дефект.

ТЕОРИИ ПАТОГЕНЕЗА ОБРАЗОВАНИЯ ЯЗВ

Теория обратной диффузии ионов водорода. Возможность нарушения целостности «защитного слизистого барьера» послужила отправной точкой для создания теории «обратной диффузии водородных ионов».

Градиент концентрации H^+ -ионов в просвете желудка по отношению к слизистой достигает 1 млн. Согласно данной теории, местный механизм язвообразования состоит в следующем: водородные ионы, преодолевая все уровни защиты (особенно в условиях нарушенного слизистого барьера), попадают в слизистую оболочку, где создают очаг(и) закисления и вызывают «индуцированный аутолиз» — лизис или «самопереваривание» участка слизистой оболочки ферментами лизосом клеток, в результате чего над очагом аутолиза происходит некроз эпителия и образуется язвенный дефект. Образование язвенного дефекта активизирует факторы защиты (увеличивает воспалительную экссудацию плазменных буферов, усиливает дуодено-гастральные рефлюксы), которые блокируют дальнейшее закисление слизистой и образование новых язв.

Поверхность слизистой оболочки (секреторная сторона) заряжена отрицательно по отношению к серозной поверхности. Такая ориентация трансэпителиального электрического потенциала благоприятствует секреции водородных ионов, но представляет «электрический барьер» для ионов хлора. Электрическое сопротивление поверхностно-ямочного эпителиального пласта примерно в 5 раз выше сопротивления ионной проводимости в эпителиальной выстилке желудочных желез (H. W. Davenport, 1976). После того, как в 1972 г. H. W. Davenport установил, что защита слизистой оболочки от кислоты определяется ее свойством препятствовать ионам водорода диффундировать из просвета желудка в его стенку или стенку двенадцатиперстной кишки, $ОДН^+$ стала рассматриваться как один из основных достоверных индикаторов состояния защитного барьера слизистой оболочки. В физиологических условиях свободные H^+ -ионы не в состоянии диффундировать в слизистую оболочку. При патологических процессах наблюдается $ОДН^+$. Она отмечается при атрофических гастритах, воздействии на слизистую оболочку желчных и жирных кислот, ацетилсалициловой кислоты, слабых органических кислот (H. Davenport, 1965).

При развитии $ОДН^+$ ионы H^+ , с одной стороны, и ионы Na^+ и K^+ — с другой, конкурируют за общий переносчик (U. L. Ventura, J. Schlegel, 1972). Конкуренентоспособность ионов H^+ особенно возрастает при низких значениях интрагастрального pH.

Слизистый барьер обеспечивает защиту слизистой оболочки от самопереваривания еще и тем, что обеспечивает градиент концентрации пепсина и электролитов, которые диффундируют через него в обоих направлениях. Показано, что концентрация ионов Na^+ , K^+ , Cl^- в желудочном содержимом значительно выше, чем в тканях желудка и двенадцатиперстной кишки (Н. А. Яицкий, В. М. Седов, В. П. Морозов, 2002).

Инфекционная теория: значение *Hp* в ульцерогенезе. До относительно недавнего времени представления о роли микробного фактора в генезе язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки основывались на исследованиях, доказывавших, что у здоровых людей микрофлора в желудке крайне скудна и чаще всего представлена стрептококками, микрококками А, молочнокислыми бактериями, грибами (В. Г. Петровская, О. П. Марко, 1976). Причиной сравнительно малого обсеменения слизистой оболочки желудка микробами считают влияние бактерицидных свойств соляной кислоты и других компонентов желудочного сока. Однако, несмотря на существование естественного противомикробного барьера, пребывание бактерий в желудке вполне возможно. Было установлено, что действие соляной кислоты избирательно и в кислой среде гибнут только определенные виды бактерий. Кроме того, колонизации слизистой оболочки желудка бактериями способствуют: гипохлоргидрия, различные воспалительные и не воспалительные заболевания желудка, врожденный и приобретенный иммунодефицит.

Большая часть микроорганизмов поступает в желудок из ротовой и носовой полостей. В двенадцатиперстную кишку разнородная патогенная микрофлора может поступать из желчных путей при воспалительных заболеваниях печени и желчного пузыря.

Из стрептококков в желудке чаще встречаются *S. mitis* и *S. salivarius*, которые являются облигатными представителями нормальной микрофлоры ротовой полости и всегда находятся в слюне. Такие микроорганизмы, как *Bacteroides* spp. и *E. coli*, появляются в содержимом желудка только при сниженной иммунологической реактивности организма. Некоторые авторы относят к частым видам желудочной микрофлоры плесневые грибы (А. М. Казанцева, 1972), способствовать появлению которых может широкое применение химиотерапевтических и антибактериальных препаратов, а также увеличение числа больных с различными формами врожденного и приобретенного иммунодефицита.

В настоящее время важнейшая роль в усилении агрессивных свойств желудочного содержимого и ослаблении защитных свойств слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки придается инфицированности слизистой антрального отдела желудка кислотоустойчивыми жгутиковыми микроорганизмами *Hp*, обнаруженными в 1983 г. австралийскими учеными Б. Маршаллом (B. Marshall) и Дж. Уорреном (J. Warren).

Эти микроорганизмы выявляются у 90–95 % больных с язвами двенадцатиперстной кишки и у 70–85 % пациентов с язвами желудка. Инфицированность взрослого населения *Нр* в странах мира колеблется от 35 до 90 % и выше. Спектр неблагоприятного влияния *Нр* на слизистую оболочку желудка и двенадцатиперстной кишки достаточно многообразен. Эти бактерии вырабатывают целый ряд ферментов (уреаза, протеазы, фосфолипазы), повреждающих защитный барьер слизистой оболочки, а также различные цитотоксины. Наиболее патогенными являются VacA-штамм *Нр*, продуцирующий вакуолизирующий цитотоксин, и CagA-штамм, экспрессирующий ген, ассоциированный с цитотоксином.

Показано, что инфекция *Н. pylori* может влиять на секрецию хлористоводородной кислоты и гастрина. Инфицирование *Н. pylori* сопровождается повышением концентрации гастрин-релизинг-фактора и уровня сывороточного гастрина, а также уменьшением плотности D-клеток в антральном отделе и снижением концентрации соматостатина, в норме тормозящего выработку гастрина и играющего ключевую роль в регуляции секреции. Установлено, что после эрадикации *Н. pylori* уровень сывороточного гастрина и концентрация соматостатина возвращаются к норме.

Не все из выделенных на сегодняшний день штаммов *Н. pylori* являются патогенными. Определенные штаммы бактерий *Н. pylori* (тип 1) экспрессируют специфический ген — CagA (cytotoxin-associated gene), ответственный за продукцию цитотоксина (белок массой 128 кДа), а также выделяют вакуолизирующий токсин, приводящий к образованию цитоплазматических вакуолей и гибели эпителиальных клеток. Данные токсины стимулируют выработку интерлейкина-8, лизосомальных энзимов, TNF и вызывают интенсивное воспаление слизистой оболочки желудка (вплоть до развития геморрагического гастрита и изъязвлений). Эти штаммы встречаются примерно у 70 % больных дуоденальной язвой, и только у 30 % больных неязвенной диспепсией. Считается, что в большинстве случаев заражение *Н. pylori* происходит в детском (от 4 до 8 лет) и подростковом возрасте, а частота инфицирования с возрастом увеличивается во всех группах. Условием колонизации слизистой оболочки желудка *Н. pylori* является снижение местной иммунной защиты.

Н. pylori — это микроаэрофильные бактерии. Оптимальная среда для их роста и размножения должна содержать не более 5 % кислорода, 85 % азота, 10 % углекислого газа. В строго анаэробной среде, как и в обычных аэрофильных условиях, *Нр* не развиваются. Температурный режим роста и развития достаточно узок и находится в пределах 33–41 °С. Рост прекращается при температуре 25–28 °С, большинство штаммов не размножается уже при 42 °С.

По своим биохимическим свойствам *Нр* относятся к микроорганизмам с окислительным типом метаболизма, углеводы не ферментируют,

а энергию получают при расщеплении аминокислот. Нр, помимо уреазы, способны вырабатывать каталазу, оксидазу, щелочную фосфатазу, глутаминаминопептидазу, лейцинаминопептидазу, глутаминтрансферазу, ДНКазу. В то же время для этих микроорганизмов, в отличие от некоторых кампилобактеров, не характерны гидролиз гиппурата, образование сероводорода в трехсахарной среде, редуцирование нитрата, рост на среде, содержащей 1 % глицина или 1,5 % хлорида натрия.

Патогенность Нр обусловлена наличием нескольких групп вирулентности (С. Ю. Ломов, 1997). Прежде всего, это факторы, необходимые для достижения микробом поверхности клеток слизистой оболочки. К ним относятся жгутики и изогнутая динамичная форма, обеспечивающие подвижность микроба, а также экзоферменты муциназа (гликосульфатаза пепсиноподобная эндопептидаза), деполимеризующие гликопротеины муцина. Последние вызывают частичную деструкцию слизи, уменьшают ее вязкость и повышают проницаемость слизи для соляной кислоты и агрессивных пищеварительных ферментов. Вирулентность Нр усиливается многочисленными факторами адгезии, обеспечивающими прикрепление его к поверхности желудочного эпителия и белкам межклеточного матрикса (ламинилу, витронектину и др.). К ним относятся жгутики, белки наружной мембраны клеточной стенки и элементы липополисахарида. Способность к размножению и активной локомоции, а также адгезия являются необходимым и достаточным условием колонизации экологической ниши и последующего эффективного патологического воздействия на нее. Важными факторами вирулентности Нр являются такие экзоферменты агрессии, как каталаза, уреазы, протеазы, фосфолипазы, альдегиддегидрогеназа, а также токсины, к которым относятся несколько типов цитотоксинов с различными механизмами действия. Они вызывают изменение формы, нарушение функции цитоскелета, формирование вакуолей и гибель эпителиоцитов.

Кроме того, Нр имеет общий с другими грамотрицательными бактериями фактор вирулентности — липополисахарид, действующим началом которого является липид А. Он обладает свойствами токсина, а также вызывает развитие целого ряда неспецифических реакций, которые происходят при участии продуктов иммунной системы, кроме того обеспечивает устойчивость к фагоцитозу и стимулирует местное воспаление при Нр-инфекции. Наряду с этим липополисахарид участвует в индукции, активации и стимуляции образования клеточных продуктов воспаления — фактора активации тромбоцитов, лейкотриенов, прокоагулянтов, интерлейкинов и TNF.

К числу важных факторов вирулентности Нр относят также перекрестно-реагирующие антигены — наличие общих эпитопов с гастральной слизистой, что приводит к индукции аутоиммунных реакций.

В большинстве культур *Нр*, выделенных от больных ГДЯ, преобладает генотип *VacAs1* и *CagA*-ген (J. Rudi et al., 2000). По данным тех же авторов, пациенты с преобладанием этого типа *Нр*-инфекции, но не страдающие язвой, имеют более высокий риск развития ГДЯ. Напротив, риск язвы может быть достоверно более низким у пациентов инфицированных *Нр* с генотипом *VacAs2* и отсутствием *CagA*-гена.

Нр отличаются достаточно высокой устойчивостью к действию ряда факторов иммунитета. Так, бактериальные ферменты каталаза и супероксиддисмутаза препятствуют переваривающей функции нейтрофильными гранулоцитами, разрушая активные метаболиты кислорода, которые принято относить к важнейшим бактерицидным молекулам фагоцитов. В результате фагоцитированные бактерии длительное время сохраняют жизнеспособность и оказывают местное и общее воздействие на организм (E. Megraud, 1989).

Хеликобактериоз — достаточно распространенная инфекция. Наверное, нет ни одной страны, где бы она не была обнаружена. В то же время анализ эпидемиологических данных представляет определенные трудности. В первую очередь это связано с тем, что *Нр*-инфекция не всегда сопровождается яркими клиническими симптомами.

Вероятно, основным, а может быть, и единственным природным «резервуаром» этого микроба является человек, а сам хеликобактериоз относится к строго антропонозной инфекции. Достоверные данные, указывающие на возможность длительного сохранения *Нр* в окружающей среде, отсутствуют. *Нр*-инфекция обнаруживается при многих заболеваниях гастродуоденальной зоны, но главное клиническое проявление хеликобактериоза — хронический антральный гастрит. В здоровой слизистой оболочке *Нр* обнаруживается не чаще, чем у 10–12 % популяции.

Бактерии, проникшие через защитный слой слизи, фиксируются на покровно-ямочном эпителии (S. L. Hazell et al., 1986). Колонизация осуществляется за счет специфических рецепторов, обеспечивающих тесный контакт *Нр* с мембраной эпителиоцитов желудка.

Далее бактерии проникают в крипты и железы, располагаясь преимущественно в области межклеточных контактов. Это объясняется тем, что в межклеточных пространствах имеются важные для бактерий метаболиты и факторы роста, к которым относят, в частности, мочевины и гемин. *Нр* могут локализоваться и в канальцах париетальных клеток. Известно, что секретируемая этими клетками хлористоводородная кислота губительна для этих микроорганизмов. Л. И. Аруин (1981, 1990) объясняет это следующим образом: париетальные клетки обладают мозаичностью — одна их часть пребывает в активном состоянии, а другая — в состоянии покоя, о чем можно судить по некоторым ультраструктурным особенно-

стям. Нр, вероятно, проникают только в клетки, находящиеся в состоянии покоя.

В результате адгезии между Нр и поверхностью эпителия формируется тесный, шириной не более нескольких нанометров, контакт, который сам по себе травмирует эпителиальные клетки. В них развиваются процессы дистрофии, падает функциональная активность. Происходит «разглаживание» эпителиальных клеток. Оно обусловлено исчезновением микроворсинок и образованием эпителиальной клеткой пьедестала. Эта реакция описана как AEL-феномен (attaching – effacing lesion).

Активно размножаясь, Нр полностью колонизируют слизистую оболочку антрального отдела желудка, вызывая ее воспаление и повреждение.

Повреждение эпителиоцитов желудка при Нр-инфекции обусловлено не только активностью уреазы. Микроб выделяет кроме того ферменты, разрушающие фосфолипиды клеточных мембран (E. Megraud, 1989). К их числу относятся фосфолипаза А₂, осуществляющая гидролиз липидов апикальной плазмолеммы с образованием цитотоксичного лизоцитина. Активность фосфолипазы С приводит к образованию продуктов, обладающих гемолитической активностью. Протеазы разрушают защитные белковые комплексы. Муциназы разрушают слизь, защищающую эпителий желудка.

Наряду с токсическим и повреждающим действием ферментов имеются и другие механизмы. Наблюдается резкое защелачивание мембран эпителиальных клеток, сопровождающееся необратимыми изменениями мембранного потенциала, дистрофией и слущиванием клеток. В результате бактерии еще глубже проникают в слизистую оболочку.

Образованный под влиянием уреазы аммиак способствует усилению секреции гастрина и подавлению секреции соматостатина. Это, в свою очередь, приводит к усилению секреции хлористоводородной кислоты и агрессивности кислотного фактора.

На инвазию Нр, как и любой бактериальной клетки, реагируют лейкоциты и макрофаги. Эти клетки фагоцитируют Нр и разрушают его на отдельные антигены, которые, контактируя с В-лимфоцитами, приводят к бласттрансформации последних в плазматические клетки с образованием IgA. Наряду с IgA образуются IgG- и IgM-антигены. Они активируют комплемент и вызывают развитие нейтрофильной реакции. Под влиянием интерлейкина-1, выделяемого макрофагами, активируются Т-хелперы, также участвующие в бласттрансформации В-лимфоцитов. Последние продуцируют антитела к Нр. При фагоцитозе Нр и образовании к нему антител выделяются различные цитокины — биологически активные вещества, стимулирующие воспаление в слизистой оболочке желудка. Антитела поступают в кровь и подслизистый слой стенки желудка, где нейтрализуются токсины и погибают сами микроорганизмы. Ведущую

роль в защите от хеликобактерной инфекции играет IgA, который блокирует рецепторы H₂.

Хорошо известно, что эрозии и язвы, возникшие по другим причинам, часто заживают быстро и без последствий. Это обеспечивается системой защиты от повреждений и надежной системой репарации. При поверхностных дефектах закрытие повреждения происходит за счет миграции эпителия из его краев даже без запуска процессов пролиферации. Процесс «быстрой реституции» занимает всего несколько часов. При более глубоких дефектах происходит усиление пролиферации. Из-за способности H₂ не только вызывать эрозии, но и препятствовать их заживлению, происходит «хронизация» язв. Хеликобактер стимулирует апоптоз, который по своей интенсивности превосходит пролиферативную активность эпителия, что приводит к замедлению эпителизации язв и эрозий.

Кроме того, лейкоциты, активированные H₂, повреждают эндотелий мелких сосудов, и за счет этого нарушаются микроциркуляция и трофика. В микрососудах слизистой оболочки образуются агрегаты кровяных пластинок и тромбы. Это может явиться причиной очаговых инфарктов слизистой оболочки и способствовать формированию хронической язвы. Хеликобактер нарушает также ангиогенез, который является важным элементом репаративной регенерации. Ангиогенез регулируется ФРФ. Специфические антитела, нейтрализуя ФРФ, замедляют заживление язв. В краях хеликобактерных язв индукция ФРФ снижена по сравнению с язвами, не ассоциированными с H₂.

Вместе с тем, у 5–10 % больных с дуоденальными язвами и у 15–30 % пациентов с язвами желудка развитие заболевания может происходить без участия H₂. В первую очередь, это относится к симптоматическим ГДЯ.

РОЛЬ КРОВОТОКА В СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКЕ В УЛЬЦЕРОГЕНЕЗЕ

Оценивая роль кровотока в формировании язвенных дефектов в желудке и двенадцатиперстной кишке, В. Т. Ивашкин (1981) отмечал, что гипоксический фактор оказывает значительное влияние на состояние защитного барьера слизистой желудка. Другими авторами установлено, что массивная кровопотеря и тяжелые нарушения гемодинамики способствуют резкому нарушению ионной проницаемости слизистой желудка, заметному нарастанию обратной диффузии ионов водорода и развитию язвенно-эрозивных изменений в слизистой оболочке (W. Ritchie, 1975). Наконец, достойной иллюстрацией роли редуцированного кровотока в развитии язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки служит тот факт, что у лиц с компрессионным стенозом чревного ствола различной степени выраженности (25–75 %) ГДЯ встречаются в 27,6 % случаев, что превосходит стандартизированные показатели заболеваемости язвенной болезнью.

В свете последних представлений о патогенезе гастродуоденитов и ГДЯ эти заболевания можно рассматривать как следствие дисбаланса внутриклеточных факторов, трофических нарушений в клетках и, наконец, смещения желудочного гомеостаза. В связи с этим необходимо остановиться на некоторых метаболических нарушениях, развивающихся в стенке желудка и двенадцатиперстной кишки в условиях хронической ишемии, таких как: изменения биогенных аминов, пепсиногена, нарушения энергетического обмена и его регуляторов, — т. е. на тех факторах, которые определяют физиологическую резистентность слизистой оболочки желудка.

О роли гистамина в язвообразовании сейчас нельзя говорить однозначно. Исследования последних лет свидетельствуют об участии гистамина не только в механизмах секреции желудочного сока, но и в регуляции внутритканевой микроциркуляции. Есть основания считать, что гистамин не имеет прямого отношения к стимуляции обкладочных клеток. Он выделяется тучными клетками желудка в период «пищевой» реакции слизистой оболочки или патологического воспаления и проявляет себя как медиатор воспаления. Именно эта фракция гистамина может способствовать агрегации эритроцитов, спазму капилляров и ухудшению микроциркуляции. Напротив, гистамин ЕсL-клеток реализует свой эффект на париетальных клетках (В. М. Успенский с соавт., 1977, 1979), активизируя механизмы кислотообразования. Возможно, способность гистамина стимулировать желудочную секрецию для процессов язвообразования имеет лишь второстепенное значение. Известно, что поражения желудка, обусловленные, в частности, стрессом, могут развиваться и при угнетенной секреторной функции. Это позволяет предположить, что участие гистамина в развитии дистрофии в слизистой оболочке не находится в прямой связи с его физиологической медиаторной ролью в секреторной функции, а скорее обусловлено его действием на метаболизм в тканях, учитывая способность гистамина активизировать аденилциклазную систему и проницаемость мембраны клетки для ионов.

Серотонин — другой биогенный амин, оказывающий прямой метаболический эффект на клетки слизистой оболочки путем активации аденилциклазы и, следовательно, увеличения количества 3,5-цАМФ. Известно, что у крыс после введения больших доз серотонина (30–50 мг) через несколько часов возникают множественные язвы и эрозии слизистой оболочки желудка. Ульцерогенный эффект серотонина в этом случае, очевидно, можно связать с параллельным увеличением эндогенного гистамина — стимулятора аденилциклазы, а также с повышением проницаемости, нарушениями в системе «ацетилхолин–ацетилхолинэстераза–холинэстераза» (В. В. Меньшиков с соавт., 1972). Вазоконстрикторные свойства серотонина могут служить причиной циркулярной гипоксии слизистой

оболочки желудка, снижая ее резистентность к агрессивному влиянию кислотно-пептического фактора.

Первичным источником энергии, по современным представлениям, является АТФ. Существует тесная связь между макроэргическими системами АТФ и КФ. При недостаточности энергетического обмена в клетке в первую очередь падает содержание КФ, и только после этого начинает снижаться содержание АТФ. Таким образом, на основании изменения содержания КФ можно судить об энергетическом обмене в ткани.

Микроциркуляторные нарушения, наряду с изменениями энергетических и метаболических балансов в стенке желудка и двенадцатиперстной кишки, сопровождаются угнетением белоксинтезирующей функции призматического эпителия слизистой оболочки.

Завершающим звеном в патологической цепи процессов, приводящих к угнетению защитных свойств слизистой оболочки при ишемии, является нарушение слизиобразования, что проявляется уменьшением серомукоидов в составе слизи и снижением ее буферной емкости. Важно добавить, что угнетение механизмов защиты приводит к заметному нарастанию обратной диффузии ионов водорода.

СОСТОЯНИЕ СОСУДОВ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПРИ РЕЦИДИВЕ ЯЗВЫ

Значительным изменениям подвергаются кровеносные сосуды, расположенные в области язвы. Более выражены они в артериях. Отмечается воспалительная инфильтрация и фибриноидный некроз стенок, тромбоз. Часто в артериях наблюдается картина продуктивного артериита с повреждением всех слоев стенки сосуда, значительным утолщением внутренней оболочки вплоть до полной облитерации просвета сосуда. При этом во внутреннем слое артерий формируются гладкомышечные клетки и накапливаются гликозаминогликаны, отмечается гиперэластоз за счет нарастания волокон внутренней эластической мембраны. В средней оболочке также обнаруживаются гипертрофические и атрофические изменения. В участках атрофии часто имеет место слияние внутренней и наружной эластических мембран. При этом, как правило, развивается пристеночный или обтурирующий тромбоз с последующей организацией и реканализацией тромбов.

В венах наблюдается склероз и гиперэластоз стенок, приводящие к сужению просвета сосудов. Нередко в области язвы формируются артериовенозные шунты.

Патологические изменения артериальных и венозных сосудов могут происходить и в зонах, весьма удаленных от язвы. Особенно часто это бывает у больных пожилого и старческого возраста и у больных с длительным течением заболевания. Кроме описанных выше изменений сосу-

дов у этих больных артерии в той или иной степени поражены атеросклерозом. Любые выраженные изменения сосудов способствуют развитию локальной ишемии и затрудняют процесс заживления язвы, способствуя рецидивирующему течению заболевания.

ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ИНТРАМУРАЛЬНЫХ НЕРВНЫХ СПЛЕТЕНИЙ ПРИ РЕЦИДИВЕ ЯЗВЫ

Определенные патологические изменения при ГДЯ развиваются в нервных структурах стенок желудка и двенадцатиперстной кишки. В интрамуральных нервных сплетениях наблюдается вакуолизация цитоплазмы и пикноз ядер ганглиозных клеток. Имеет место лимфоидно-клеточная инфильтрация. В зоне язвы — разрастание нервных волокон с частым образованием ампутационных невром.

СТАДИИ РАЗВИТИЯ ЯЗВЕННОГО ДЕФЕКТА (ЭНДОСКОПИЧЕСКАЯ КАРТИНА)

В. Х. Василенко с соавт. (1987) выделяют четыре стадии развития язвенного процесса.

Первая — острая стадия. Язвы округлой или овальной формы с отечными, приподнятыми краями, легко ранимы при манипуляции фиброскопом. Их дно покрыто белым или желтовато-белым фибринозным налетом, при этом чаще всего слизистая оболочка луковицы отечна, гиперемирована, складки ее утолщены и плохо расправляются воздухом, нередко имеются мелкоочечные эрозии, покрытые белым налетом и часто сливающиеся в обширные поля.

Вторая — стадия стихания воспалительных явлений. Язва постепенно становится более плоской, может быть неправильной формы из-за появляющейся конвергенции складок слизистой оболочки к краям язвы, ее отек и гиперемия заметно уменьшаются, однако имевшиеся эрозии все еще видны.

Третья — стадия рубцевания. Язва становится щелевидной формы с небольшой инфильтрацией и гиперемией вокруг нее. На слизистой оболочке в отдалении от язвы могут быть участки незначительной гиперемии, отека и единичных эрозий.

Четвертая — стадия рубца. Участок на месте бывшей язвы обычно ярко-красного цвета с конвергенцией складок слизистой оболочки к нему и зоной гиперемии вокруг; рубец линейной, реже — звездчатой формы.

В дальнейшем грануляционная ткань замещается волоконной соединительной тканью, и рубец становится белесоватым (стадия белого рубца), признаки воспаления в биопсионном материале отсутствуют. При поверхностных язвах и при первичном появлении язвенного дефекта после заживления часто невозможно определить место бывшего изъязвления.

ПАТОГИСТОЛОГИЯ ГДЯ

При рецидиве язвы ее дно состоит из четырех слоев.

Первый, самый поверхностный слой, представлен бесструктурными некротическими массами, слизью, фибрином, десквамированными эпителиальными клетками, лейкоцитами и эритроцитами. В этом слое можно встретить мицелий грибков, колонии микроорганизмов, а также частицы пищи.

Второй слой — зона фибриноидного некроза. Толщина его прерывиста и составляет 1–1,5 мм. При быстро прогрессирующем процессе альтерации слой фибриноидного некроза резко утолщен, так как его образование связано с пропитыванием коллагеновых волокон фибриногеном плазмы, а экссудативный процесс прямо коррелирует с интенсивностью и длительностью обострения. Слой фибриноидного некроза препятствует проникновению в более глубокие слои агрессивного желудочного сока.

Третий слой дна язвы определяется не всегда. Он представлен грануляционной тканью и большим числом сосудов. Здесь отмечается выраженная в различной степени плазмолимфоцитарная инфильтрация и склероз. При прогрессировании альтерации этот слой подвергается фибриноидному некрозу, а при заживлении язвы — рубцеванию.

Четвертый слой представлен соединительной тканью различной степени зрелости, которая распространяется далеко за пределы макроскопически определяемого края язвенного дефекта.

Морфологические изменения могут быть различными в зависимости от стадии развития язвенного процесса (прогрессирования или заживления). При прогрессировании язвы дефект увеличивается в размерах в ширину и глубину. Это происходит за счет разрушения краев язвы (центрифугально). Кроме того, в окружности ГДЯ возможно образование новых острых язв и эрозий, которые, сливаясь, могут увеличивать размеры первичного язвенного дефекта. Глубина язвы становится больше за счет некроза тканей дна. Некроз бывает очаговым или захватывает всю площадь дна язвы. Распространяясь в стороны от центра язвенного дефекта, он раслаивает края язвы и увеличивает ее диаметр.

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПРОЦЕССА ЗАЖИВЛЕНИЯ ГДЯ

При локализации в желудке как в зоне язвы, так и в антральном отделе обнаруживается лимфоидно-клеточная инфильтрация собственной пластинки. Увеличено число клеток, продуцирующих иммуноглобулины, преимущественно класса G. Скопления этих клеток можно обнаружить также в соединительной ткани дна язвы. Эти изменения являются свидетельством активации иммунной системы, связанной с антигенными свой-

ствами продуктов распада тканей в зоне некроза, вирусов и микроорганизмов и образованием аутоантител.

Процесс заживления язвы начинается с отторжения некротических масс ее дна. Вслед за этим начинается процесс эпителизации. Активный рост эпителия с проникновением его под слой некротизированных тканей способствует более быстрому и окончательному отторжению некроза. Регенерирующий эпителий базофилен, цитоплазма его клеток богата РНК. Постепенно при заживлении язвы эпителий становится более высоким, клетки его начинают продуцировать слизь. В дальнейшем начинают формироваться желудочные ямки, а затем и железы. Регенерировать могут и элементы мышечной пластинки слизистой оболочки. При этом образуются крупные гладкомышечные клетки, формирующие неравномерные утолщения. В регенерировавших участках отсутствуют эластические волокна, что даже при полном восстановлении слизистой оболочки маркирует зону имевшегося ранее изъязвления.

Мышечная оболочка стенки желудка или двенадцатиперстной кишки в области язвы не восстанавливается. Она замещается фиброзной тканью, в которой можно обнаружить отдельные мышечные клетки. Таким образом, понятие послеязвенного рубца характеризует рубцовые изменения подслизистого и мышечного слоев. Слизистая оболочка регенерирует без образования рубца.

Макроскопически вначале сформированный рубец характеризуется образованием на месте язвы участка, покрытого полисадообразным эпителием с выраженной гиперплазией капилляров (стадия красного рубца). В этой стадии наблюдается появление в регенерировавшей слизистой оболочке незрелых псевдопилорических желез. В дальнейшем новообразованная слизистая приобретает более бледную окраску за счет уменьшения количества капилляров и их запустевания (стадия белого рубца). Количество псевдопилорических желез увеличивается. При заживлении язв двенадцатиперстной кишки рубцы могут не образовываться. Характерные морфологические изменения при язвах могут наблюдаться и в зонах, весьма удаленных от них. При язве двенадцатиперстной кишки слизистая оболочка желудка отличается гиперплазированными желудочными железами с увеличением числа главных и париетальных клеток. Наряду с увеличением их числа происходит ускоренная дифференциация этих клеток. При дуоденальных язвах отмечается также гиперплазия клеток, продуцирующих гастрин. У больных с язвами двенадцатиперстной кишки в области дна желудка, как правило, наблюдаются морфологические признаки хронического гастрита, в дистальных отделах желудка — также явления атрофического гастрита с кишечной метаплазией эпителия.

III. Классификация, клиника, диагностика, дифференциальная диагностика, осложнения гастродуоденальных язв

КЛАССИФИКАЦИЯ ГДЯ

С точки зрения нозологической обособленности различают первичные и вторичные (симптоматические) ГДЯ. В зависимости от локализации и характера клинического течения выделяют язвы желудка (кардиального и субкардиального отделов, тела желудка, антрального отдела) и пилородуоденальные язвы (пилорического канала желудка, луковицы и постбульбарного отдела), а также сочетанные язвы желудка и двенадцатиперстной кишки. При этом язвы могут располагаться на малой или большой кривизне, передней и задней стенках желудка и двенадцатиперстной кишки.

По числу язвенных поражений различают одиночные и множественные язвы, а в зависимости от размеров язвенного дефекта — язвы малых (до 0,5 см в диаметре), средних (0,6–1,9 см в диаметре) размеров, большие (2,0–3,0 см в диаметре для желудка и 1,5–2,0 см для двенадцатиперстной кишки) и гигантские (свыше 3,0 см в диаметре для желудка, и свыше 2,0 см для двенадцатиперстной кишки) язвы.

В диагнозе отмечаются следующие фазы течения заболевания: обострения, рубцевания (эндоскопически подтвержденная стадия «красного» и «белого» рубца) и ремиссии, а также наличие рубцово-язвенной деформации желудка и двенадцатиперстной кишки.

При формулировке диагноза ГДЯ указываются осложнения заболевания (кровотечение, прободение, пенетрация, перигастрит и перидуоденит, рубцово-язвенный стеноз привратника), в том числе и анамнестические, а также перенесенные по поводу язвенной болезни операции.

Основным признаком рецидива ГДЯ является образование дефекта (язвы) в стенке желудка и двенадцатиперстной кишки, проникающего — в отличие от поверхностных повреждений слизистой оболочки (эрозий) — в подслизистый слой.

Клиническая картина ГДЯ

Ведущим симптомом рецидива ГДЯ являются боли в подложечной области, которые могут иррадиировать в левую половину грудной клетки и под левую лопатку, грудной или поясничный отдел позвоночника. Боли возникают сразу после приема пищи (при язвах кардиального и субкардиального отделов желудка), через полчаса–час после еды (при язвах тела желудка). При язвах пилорического канала и луковицы двенадцатиперстной кишки обычно наблюдаются поздние боли (через 2–3 часа после еды), голодные боли, возникающие натощак и проходящие после приема пищи,

а также ночные боли. Боли проходят после приема антацидов, антисекреторных и спазмолитических препаратов, применения тепла.

Наиболее постоянным и важным симптомом в клинической картине ГДЯ является боль. Ее отличительными признаками являются периодичность (чередование периодов обострений и ремиссий), ритмичность (связь болей с приемом пищи), нарастающий характер по мере прогрессирования заболевания, уменьшение или исчезновение после еды, приема антацидов, применения тепла (В. Х. Василенко с соавт., 1987).

Многие исследователи пытались получить ответ на вопрос: почему язвенные поражения желудка и двенадцатиперстной кишки, как правило, вызывают боли, ведь слизистая оболочка этих органов лишена болевых рецепторов, а чувствительными окончаниями снабжены более глубокие слои желудка и двенадцатиперстной кишки? Механизм болевого синдрома при ГДЯ до настоящего времени окончательно не раскрыт. По-видимому, есть две основные причины появления болей. Первая связана с тем, что из-за деструкции слизистой оболочки обнажаются нервные окончания подслизистого слоя, воспринимающие болевые раздражения, кроме того, в тканях, прилежащих к язве, развиваются воспалительные изменения. Кислое желудочное содержимое, воздействуя на незащищенные нервные элементы и воспаленные ткани, скорее всего и вызывает болевые ощущения. Вероятно, поэтому антациды, обладающие ощелачивающими свойствами, помогают при болях. Пища, в известной степени также обладая ощелачивающими свойствами, уменьшает боли. Усилению болей может способствовать диффузия водородных ионов в глубокие слои желудочной стенки, к зоне расположения нервных волокон. Отек и воспалительные изменения тканей в области язвы активизируют течение этих процессов.

Вторая причина, которой объясняют возникновение болей — это патологические спастические сокращения желудка и двенадцатиперстной кишки. Они часто наблюдаются у больных с хроническими ГДЯ. Развивающиеся в тканях вокруг язвы воспалительные изменения снижают порог болевой чувствительности, и на этом фоне спастические сокращения желудка могут вызвать у больного сильные болевые ощущения. В свою очередь, регионарный спазм мышечной оболочки желудка может способствовать стойкому и весьма значимому повышению кислотности желудочного сока. По мнению А. С. Белоусова (1976), спазм привратника может наступить под влиянием центральной нервной и гуморальной стимуляции, что вызывает резкое повышение внутрижелудочного и интрадуоденального давления и боли. Кроме того, спастические сокращения гладкомышечной мускулатуры желудка могут сопровождаться спазмом сосудов, что приводит к появлению ишемических болей. Интенсивность болей в значительной степени зависит от размеров язвы и выраженности

воспалительных изменений, особенно когда они распространяются на брюшину. Боли могут возникать в связи с сопутствующими воспалительными процессами в других органах брюшной полости (панкреатитом, холециститом). При пенетрации язвы боли приобретают упорный, изнуряющий характер, особенно часто — при пенетрации в поджелудочную железу. Одновременно нельзя не отметить, что у некоторых больных даже при больших размерах язвы болевых ощущений нет вовсе или они слабо выражены. Таким образом, боли в животе при хронической язве обусловлены разнообразными факторами, среди которых наибольшее значение имеют повышение кислотности желудочного сока, развитие воспалительных периязвенных изменений, нарушение сократительной функции желудка, а также нарушение кровообращения в стенке желудка и двенадцатиперстной кишки.

Клинические проявления болевых ощущений при хронической язве желудка и двенадцатиперстной кишки очень разнообразны и сложны, и все же некоторые характерные особенности позволяют четко описать болевой синдром и выделить его в важный диагностический признак. Характерной особенностью болей при хронической язве считается их связь с приемом пищи. Часто боли возникают непосредственно после приема пищи, через 15–20 мин, — это так называемые ранние боли. Иногда боли появляются через 1,5–2 ч после приема пищи, а у некоторых больных спустя еще более продолжительное время (6–7 ч после еды), когда в желудке пища уже отсутствует — это поздние или «голодные» боли. «Голодные» боли обычно уменьшаются или совсем исчезают сразу после еды. Близки по патогенезу к «голодным» ночные боли, они могут быть очень интенсивными и часто также исчезают после приема пищи (стакан молока, сухари, печенье).

Связь боли с приемом пищи проявляется также в том, что возникновение или усиление болей и их интенсивность часто зависят от количества и качества принятой пищи. Обильная, грубая, раздражающая, соленая и кислая пища вызывает довольно сильные болевые ощущения, жидкая и кашицеобразная переносится больными легче. Ритмичность появления болевых ощущений при хронической ГДЯ большинство гастроэнтерологов объясняют особенностями секреторной деятельности желудка и буферными свойствами пищи.

В. Х. Василенко с соавт. (1987), а также некоторые другие гастроэнтерологи отмечают связь между временем появления болей после еды и локализацией язвы. Так, ранние боли более типичны для язв, расположенных в проксимальных отделах и в теле желудка. Для язв антрального отдела желудка и двенадцатиперстной кишки более характерны поздние, «голодные» и ночные боли.

При язвах кардиального отдела желудка имеются свои особенности болевого синдрома. У большинства пациентов боли локализованы в эпигастриальной области и возникают через 15–20 мин после приема пищи. Как правило, они тупые и самостоятельно исчезают через 1–1,5 ч. У больных с кардиальными язвами часто отмечаются боли в левой половине грудной клетки и за грудиной. Такие больные могут подолгу лечатся по поводу якобы имеющихся сердечно-сосудистых заболеваний, в частности, стенокардии.

При хронической язве, в патогенезе которой ведущее место занимает ишемический фактор, например при стенозе висцеральных артерий, боли усиливаются при переедании, на высоте пищеварения, а также при выполнении физических работ. Уменьшаются или исчезают такие боли при применении тепловых процедур, спазмолитиков и редко появляются на «голодный» желудок.

Далеко не у всех больных удается установить строгую зависимость между болью и приемом пищи. Часто пациенты жалуются на боли постоянного характера. По-видимому, нарушение типичной периодичности в характере болей объясняется низкой секреторной активностью желудочных желез, развитием хронического атрофического гастрита и дуоденита, а также появлением всевозможных осложнений — пенетрации, перигастрита или перидуоденита, рубцового стеноза.

Другая особенность болевых ощущений — это сезонная периодичность болей (особенно на ранних стадиях развития заболевания). Сезонная периодичность проявляется в том, что обострение заболевания и боли, его сопровождающие, появляются в осенне-зимние и весенние месяцы, и является патогномоничным симптомом язвенной болезни.

Несмотря на большое диагностическое значение болевого синдрома, у некоторых больных он может отсутствовать — это наблюдается в случаях так называемых «немых» или скрыто протекающих язв; известно, что даже такие тяжелые осложнения, как кровотечение и перфорация могут развиваться без предшествующих болей.

Локализуются боли при язве желудка и двенадцатиперстной кишки обычно в эпигастриальной области, чаще справа от средней линии. Иррадиация болей может быть самой разнообразной и зависит от локализации язвы, распространенности воспалительных изменений, наличия или отсутствия пенетрации, от того, в какой орган пенетрирует язва. Так, при язвах верхнего отдела желудка боли нередко иррадиируют в левую половину грудной клетки, левую лопаточную область, иногда они могут имитировать стенокардитические боли, и их необходимо отличать от болей, возникающих при истинной стенокардии. При пенетрации язвы в соседние органы боли могут иррадиировать: в поясничную, подлопаточную, гипогастриальную области, в грудную клетку, правое подреберье и др.

При рецидиве пептической язвы *часто встречаются и диспепсические расстройства*: отрыжка кислым, изжога, запоры. Характерным симптомом является рвота кислым желудочным содержимым, возникающая на высоте болей и приносящая облегчение, в связи с чем больные могут вызывать ее искусственно. Однако в настоящее время этот симптом встречается не так часто. Следует считаться также и с возможностью бессимптомного течения язвенной болезни. По некоторым данным, частота таких случаев может достигать 30 %.

Рвота и кровотечение — два других симптома из трех, ранее считавшихся кардинальными при ГДЯ (язвенной болезни). Сегодня, когда уровень диагностики значительно улучшился и заболевание распознается, как правило, на ранних стадиях патологического процесса, а многие процессы ульцерогенеза стали более понятными, эти два симптома утратили свое первоначальное клиническое значение и рассматриваются как проявления осложненного течения ГДЯ. Рвота обычно появляется во время обострения болезни при распространении воспалительных явлений из зоны язвенного дефекта на привратник. Воспалительный отек привратника вызывает сужение его просвета и приводит к нарушению эвакуаторной функции желудка. Дополнительным фактором, усиливающим эвакуаторные расстройства желудка, может стать спазм привратника. Рвота, вызванная этими причинами, довольно быстро проходит при консервативном лечении. Рецидивы заболевания, сопровождающиеся воспалительными процессами, способствуют развитию рубцовых изменений и грубой деформации в выходном отделе желудка и появлению органического стеноза привратника. В таких случаях консервативное лечение помогает мало, и рвота продолжает беспокоить больного даже после рубцевания язвы.

Рвота может быть рефлексорного характера (например, рвота на высоте болей или в разгар пищеварения). Обычно она приносит больному облегчение.

По характеру рвотных масс можно судить о тех патологических процессах, которые развиваются в желудке. Рвота остатками пищи, съеденной накануне, свидетельствует о формировании рубцового стеноза выходного отдела желудка. Рвотные массы, содержащие примеси типа кофейной гущи или сгустки крови, указывают на кровотечение из язвы желудка или двенадцатиперстной кишки.

Изжога при язвах желудка и двенадцатиперстной кишки — довольно частый симптом. Но надо иметь в виду, что ее появление не связано, как считали раньше, с повышением кислотности желудочного сока. В основе изжоги лежит желудочно-пищеводный рефлюкс, вызванный нарушениями регуляторной и моторной функций желудка и пищевода. Эти явления могут сопутствовать хронической язве или иметь патогенетическое значение в развитии заболевания.

Аппетит при ГДЯ обычно сохранен. Правда, иногда из-за усиления болей или диспепсических расстройств, появляющихся после еды, больные ограничивают себя в приеме пищи. Это может привести к потере веса, что обычно отмечается в периоды обострения заболевания. В процессе лечения масса тела быстро восстанавливается.

У некоторых больных, страдающих хронической пептической язвой, периодически наблюдается усиленное слюноотделение, тошнота, отрыжка, запоры. Часто встречаются симптомы дискинезии толстой кишки. По мнению А. Р. Златкиной (1994), в основе кишечного синдрома лежат гипермоторные реакции, которые проявляются ускоренной эвакуацией содержимого из желудка и двенадцатиперстной кишки и закислением тонкой кишки. Многие больные жалуются на ощущение давления и тяжести в подложечной области. Появление этих симптомов, вероятнее всего, связано с функциональными нарушениями, которые развиваются в других органах пищеварения во время обострения заболевания. Обычно такие симптомы быстро проходят после начала противоязвенного лечения.

Следует отметить, что бессимптомно протекающие ГДЯ встречаются намного чаще, чем ранее предполагалось (25 % всех язв, выявленных при профилактических эндоскопических осмотрах больных). В 15–20 % случаев в течение ГДЯ наблюдаются те или иные осложнения. Выделяют осложнения, возникающие внезапно и непосредственно угрожающие жизни больного (кровотечение, перфорация), а также развивающиеся постепенно (пенетрация, стенозирование привратника и двенадцатиперстной кишки).

ЧАСТОТА ЛОКАЛИЗАЦИИ ЯЗВ ЖЕЛУДКА

По данным В. С. Савельева с соавт. (1977), при эзофагогастроскопии хронические язвы в желудке чаще бывали обнаружены на малой кривизне (45–50 %), затем в пилорическом и препилорическом отделах (38–45 %), намного реже — в верхнем отделе желудка (8–10 %), на передней и задней стенках тела желудка (3–5 %) и очень редко — в области дна (свода) и большой кривизны желудка. В большинстве случаев хронические язвы желудка бывают одиночными, и только в 10–20 % случаев наблюдаются множественные изъязвления. Размеры язв колеблются в широких пределах (от 0,5 до 3–5 см). Язвы значительных размеров располагались в основном по малой кривизне и задней стенке желудка, где, как отмечает В. С. Савельев с соавт. (1977), они могут существовать длительное время.

Язвы большой кривизны желудка обычно располагаются в зоне резко утолщенных, извитых и нередко ригидных складок слизистой оболочки. Они часто имеют неправильную форму с бугристым и покрытым грязно-серым налетом дном и редко — типичный для язвы воспалительный вал с конвергирующими складками слизистой оболочки. При такой эндоскопической картине их трудно отличить от злокачественной язвы.

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ ГДЯ у РАЗЛИЧНЫХ КОНТИНГЕНТОВ НАСЕЛЕНИЯ

Клиническая картина ГДЯ у женщин молодого возраста с нормальной функциональной деятельностью половых желез отличается легкостью течения. Более тяжелое течение ГДЯ имеет место у женщин в климактерическом периоде, а также у молодых женщин с нарушенным менструальным циклом.

У лиц молодого возраста отмечаются: преобладание дуоденальных язв, выраженность болевого синдрома при обострениях, нейровегетативные сдвиги. У больных пожилого и старческого возраста ГДЯ встречается в трех вариантах:

1) длительно протекающая, возникшая в молодом возрасте и сохранившая характерную периодичность течения;

2) с типичным течением, возникшая в пожилом и старческом возрасте («поздняя» ГДЯ);

3) «старческая» язва, которую в связи с особенностями ульцерогенеза (трофические нарушения стенки желудка, обусловленные недостаточностью регионального и локального кровоснабжения) следует с большим основанием рассматривать как симптоматическую.

Наблюдается ряд особенностей течения ГДЯ у военнослужащих в период боевых действий. Болевой синдром становится более выраженным, утрачивает свою периодичность, учащаются случаи кровотечений и перфораций.

ДИАГНОСТИКА ГДЯ

Протокол обязательного обследования больных с желудочными язвами:

1. Общий анализ крови.
2. Общий анализ мочи.
3. Биохимическое исследование крови: глюкоза, билирубин, АсАТ, АлАТ, общий белок, альбумин, мочевины, сывороточное железо.
4. Анализ кала на скрытую кровь.
5. Определение группы крови и Rh-фактора.
6. ЭГДС с гастробиопсией.
7. Гистологическое исследование биоптата.
8. УЗИ органов брюшной полости, поджелудочной железы.
9. Контрольная ЭГДС с гастробиопсией и гистологическим исследованием биоптата.
10. ЭКГ.

Дополнительные обследования:

1. Тест на *H. pylori* (при наличии специализированного гастроэнтерологического приема).

2. рН-Метрия, в том числе суточный мониторинг рН.
3. Рентгеноскопия желудка с двойным контрастированием.
4. Рентгенография грудной клетки.
5. Консультация: хирурга, онколога.

Клинические стандарты диагностики ГДЯ. Диагноз ГДЯ подтверждается с помощью рентгенологического и эндоскопического методов. *Рентгенологический метод* выявляет прямые и косвенные симптомы заболевания. К наиболее важным косвенным рентгенологическим признакам ГДЯ относятся: рубцовая деформация органа, конвергенция складок и дискинетические нарушения гастродуоденальной зоны. «Язвенная» ниша является прямым признаком заболевания. Однако уровень рентгенологических ошибок при выявлении ГДЯ достаточно велик и составляет 18–35 %. Преимущество метода — доступность документации. Для повышения информативности рентгенодиагностики необходимо придерживаться следующих методических приемов: исследование должно проводиться с двойным контрастированием, быть полипозиционным, сопровождаться прицельными рентгенограммами. Подобная документация обязательна для экспертного заключения военно-врачебной комиссии при обследовании военнослужащего, больного ГДЯ.

Эндоскопический метод является самым надежным. Он позволяет обнаружить небольшие по размерам дефекты слизистой оболочки, установить доброкачественный или злокачественный характер изъязвления, контролировать темпы заживления язвы. Однако следует учитывать, что в связи с несовершенством стерилизации фиброэндоскопической аппаратуры исследование может стать источником инфицирования вирусным гепатитом, пилорическим хеликобактером и даже ВИЧ. Поэтому каждое эндоскопическое исследование должно проводиться по обоснованным показаниям. Так, контроль за рубцеванием язвы следует осуществлять в зависимости от размеров язвы и проводимого лечения: при ГДЯ размером менее 0,5 см первое контрольное исследование можно назначать через 2 недели от начала лечения, при язве 0,5–1,0 см — через 3–4 недели, если размер язвы превышает 1,0 см, контролировать ее заживление следует через 4–6 недель. Исследование желудочной секреции необходимо не столько для диагностики заболевания, сколько для выявления функциональных нарушений желудка. Только значительное повышение кислотопродукции, обнаруженное при фракционном зондировании (дебит/ч базальной НСІ свыше 12 ммоль/ч, дебит/ч НСІ после субмаксимальной стимуляции гистамином свыше 17 ммоль/ч), следует учитывать как диагностический признак ГДЯ. Дополнительные сведения можно получить при исследовании интрагастральной рН. Для ГДЯ, особенно пилородуоденальной локализации, характерна выраженная гиперацидность в теле желудка (рН 1,0–1,5) с непрерывным кислотообразованием и декомпесацией ощелачивания

среды в антральном отделе (рН 1,5–2,5). Установление истинной ахлоргидрии при рН-метрии практически исключает данное заболевание.

Диагностика инфекции *H. pylori* должна осуществляться методами, непосредственно выявляющими бактерию или продукты ее жизнедеятельности в организме больного. Данным требованиям удовлетворяют следующие методы диагностики:

- бактериологический — посев биоптата слизистой оболочки желудка на дифференциально-диагностические среды (без или с антибиотиками, подавляющими рост другой микрофлоры);
- морфологический;
- гистологический — окраска бактерии в гистологических препаратах слизистой оболочки желудка по Гимзе, толуидиновым синим, по Вартину–Старри, Генту;
- цитологический — окраска бактерии в мазках-отпечатках биоптатов слизистой оболочки желудка по Гимзе, Граму;
- уреазный — определение уреазной активности в биоптате слизистой оболочки желудка путем помещения его в жидкую или гелеобразную среду, содержащую субстрат, буфер и индикатор (быстрый уреазный тест, СЛО-тест). Чувствительность его резко снижается при кровотечении;
- дыхательный (уреазный) тест — определение в выдыхаемом больным воздухе изотопа ^{13}C , выделяющегося в результате расщепления в желудке больного принятой внутрь меченой изотопом углерода мочевины под действием уреазы бактерии *H. pylori*;
- иммуноферментный метод определения антител к *H. pylori*.

Обычно для выявления *H. pylori* пользуются гистологическим или цитологическим методом, а жизнедеятельность микроба определяют с помощью уреазного теста.

Гистологический метод ранее считался «золотым» стандартом диагностики *H. pylori*. Метод позволяет не только достоверно выявлять наличие *H. pylori*, но и определять степень обсемененности по следующим критериям:

- 0 — бактерии в препарате отсутствуют;
- 1 — слабая обсемененность (до 20 микробных тел в поле зрения);
- 2 — умеренная обсемененность (от 20 до 50 микробных тел в поле зрения);
- 3 — выраженная обсемененность (свыше 50 микробных тел в поле зрения).

Бактериоскопия мазка-отпечатка является высокочувствительным методом диагностики *H. pylori*, который значительно сокращает время исследования (до 15–20 мин вместо 5–7 дней при гистологическом исследовании). К недостатку метода можно отнести невозможность определять степень обсеменения.

Наиболее перспективным для определения жизнедеятельности *Нр* считается *дыхательный тест*, поскольку он неинвазивный и позволяет выявлять активно функционирующие бактерии, что особенно важно для оценки эффективности проведенной санации. В настоящее время он признан «золотым» стандартом диагностики *Нр*. Однако данный метод требует специального оборудования, что в настоящее время ограничивает его широкое применение. Поэтому для определения жизнедеятельности *Нр* чаще используется уреазный тест.

Метод иммуноферментного анализа, основанный на обнаружении специфических антихеликобактерных антител классов А и G в сыворотке, плазме или капиллярной крови, является неинвазивным высокочувствительным методом диагностики *Нр*-инфекции. Однако этот метод не позволяет установить, имеется ли в настоящее время активная инфекция или был только контакт с микробом в прошлом. В связи с этим он может быть использован только для проведения скрининга с целью эпидемиологических исследований распространенности *Нр*-инфекции и выявления групп риска развития гастродуоденальной патологии, ассоциированной с *Нр*, особенно бессимптомно протекающей.

Для практических целей наиболее удобен метод бактериоскопии для быстрой диагностики *Нр*-инфекции и уреазный тест для оценки проведенной эрадикации.

Рентгенологические признаки язвы желудка. К прямым симптомам язвы относятся: ниша, язвенный вал, конвергенция складок слизистой оболочки. Косвенные признаки желудочной язвы: «симптом указующего перста» — втяжение на большой кривизне напротив язвы (сегментарный мышечный спазм), гиперперистальтика, пилороспазм, нарушение эвакуации содержимого желудка.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Вторичные (симптоматические) ГДЯ. СГДЯ — это неоднородная по своему составу группа, объединенная общим признаком — образованием язвенного дефекта слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки в ответ на воздействие различных ulcerогенных факторов. Симптоматические язвы возникают в стрессовых ситуациях (травмы, ожоги, обширные оперативные вмешательства, острые эмоциональные стрессы), на фоне тяжело протекающих заболеваний внутренних органов (инфаркт миокарда, цирроз печени, ХПН, инсульт и др.) или бывают следствием терапии лекарственными средствами, обладающими побочным ulcerогенным действием (нестероидные противовоспалительные средства, кортикостероиды).

Соответственно выделяют:

1) стрессовые язвы — при распространенных ожогах (язвы Курлинга), черепно-мозговых травмах, кровоизлияниях в головной мозг, нейрохирургических операциях (язвы Кушинга), инфаркте миокарда, тяжелых ранениях, полостных операциях, эмоциональных дистрессах;

2) лекарственные язвы (прием глюкокортикоидов, нестероидных противовоспалительных препаратов);

3) язвы, возникающие при ряде заболеваний внутренних органов (цирроз печени, хроническая сердечная и хроническая легочная недостаточность и др.);

4) эндокринные язвы: гастринома (синдром Золлингера–Эллисона), гиперпаратиреоз.

Таким образом, СГДЯ следует заподозрить при обнаружении изъязвлений слизистой оболочки у больных с факторами риска их образования. Для стрессовых и медикаментозных язв характерна локализация в выходном отделе желудка, острые множественные поверхностные эрозии слизистой оболочки. В развитии стрессовых язв ведущее значение имеет фактор ишемии слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, вызванной выбросом адреналина и других вазопрессорных субстанций, что приводит к ишемическим некрозам слизистой и образованию язв. Такие язвы часто осложняются кровотечением. Для них характерно клинически стертое течение.

Язвы, сопутствующие другим заболеваниям, нередко бывают хроническими, например трофические язвы при стенозирующем атеросклерозе висцеральных ветвей брюшной аорты.

Эндокринные язвы обычно локализуются в двенадцатиперстной кишке.

ГДЯ при синдроме Золлингера–Эллисона отличаются от обычной язвенной болезни крайне тяжелым течением, множественной локализацией (нередко даже в тощей кишке), упорными поносами. При обследовании таких больных отмечается резко повышенный уровень желудочного кислотовыделения (особенно в базальных условиях), определяется увеличенное содержание гастрина в сыворотке крови (в 3–4 раза по сравнению с нормой). В распознавании синдрома Золлингера–Эллисона помогают провокационные тесты (с секретинном, глюкагоном, кальцием и др.), УЗИ поджелудочной железы. ГДЯ у больных гиперпаратиреозом отличаются от язвенной болезни (помимо тяжелого течения, с частыми рецидивами, склонностью к кровотечениям и перфорации) наличием признаков повышенной функции паращитовидных желез (мышечной слабости, болей в костях, жажды, полиурии). Диагноз ставится на основании исследования содержания кальция и фосфора в сыворотке крови, выявления признаков

гиперпаратиреоидной остеодистрофии, характерных симптомов поражения почек и неврологических расстройств.

Дифференциальный диагноз язвы и рака желудка. При обнаружении язвенных поражений в желудке необходимо обязательно проводить дифференциальную диагностику между доброкачественными язвами, малигнизацией язвы и первично-язвенной формой рака желудка. В пользу злокачественного характера поражения говорят его очень большие размеры (особенно у больных молодого возраста), локализация язвенного дефекта на большой кривизне желудка, наличие повышения СОЭ и гистаминустойчивой ахлоргидрии. При рентгенологическом и эндоскопическом исследовании в случаях злокачественных изъязвлений желудка выявляют неправильную форму язвенного дефекта, его неровные и бугристые края, инфильтрацию слизистой оболочки желудка вокруг язвы, ригидность стенки желудка в месте изъязвления. Большую помощь в оценке характера поражения стенки желудка в месте изъязвления, а также состояния региональных лимфатических узлов может дать эндоскопическая ультрасонография. Окончательное заключение о характере язвенного поражения выносится после гистологического исследования биоптатов язвы. С учетом возможности ложноотрицательных результатов биопсию следует проводить повторно, вплоть до полного заживления язвы, с взятием при каждом исследовании не менее 3–4 кусочков ткани.

Осложнения ГДЯ

К осложнениям ГДЯ относятся кровотечение, перфорация и пенетрация язвы, развитие перивисцерита, формирование рубцово-язвенного стеноза привратника, возникновение малигнизации язвы.

В основе развития осложнений при гастродуоденальных язвах лежат морфологические изменения. Эти осложнения могут быть связаны с процессами деструкции тканей и носить язвенно-дегенеративный характер: пенетрация, перфорация, кровотечение. С сопутствующим воспалением связаны перигастрит, перидуоденит. Язвенно-рубцовые процессы приводят к развитию пилоростеноза, деформациям желудка и двенадцатиперстной кишки. И, наконец, на фоне нарушенного морфогенеза, дисплазии и метоплазии слизистой оболочки возможно развитие рака — малигнизации язвы.

Пенетрация — распространение инфильтративно-язвенного процесса на соседние органы и ткани. Чаще всего она происходит в поджелудочную железу и малый сальник, реже — в печеночно-двенадцатиперстнокишечную связку и печень. При пенетрации язвы в тощую или ободочную кишку, а также в желчный пузырь, диафрагму, аорту могут сформироваться внутренние свищи. Очень редко может произойти пенет-

рация в переднюю брюшную стенку с образованием наружного гастродуоденального свища.

При пенетрации язвы усиливаются и становятся упорными боли в эпигастрии, которые теряют прежнюю периодичность, связь с приемом пищи (не проходят и не уменьшаются после приема пищи). Повышается температура тела, в анализах крови выявляется лейкоцитоз, повышение СОЭ. Наличие пенетрации язвы подтверждается рентгенологически и эндоскопически.

Перфорация (прободение) язвы встречается у 5–15 % больных язвенной болезнью, чаще у мужчин. Прободение стенки желудка или двенадцатиперстной кишки обусловлено быстро прогрессирующим некрозом на дне язвы и сопровождается возникновением перитонита. К его развитию предрасполагают физическое перенапряжение, прием алкоголя, переизбыток пищи. Иногда перфорация возникает внезапно, на фоне бессимптомного («немомого») течения язвенной болезни. Перфорация язвы клинически проявляется острейшими («кинжальными») болями в подложечной области, развитием коллаптоидного состояния. При обследовании больного обнаруживаются «доскообразное» напряжение мышц передней брюшной стенки и резкая болезненность при пальпации живота, положительный симптом Щеткина–Блюмберга. В дальнейшем, иногда после периода мнимого улучшения, прогрессирует картина разлитого перитонита.

Кровотечение возникает вследствие аррозии стенки сосудов, расположенных по краям или в дне язвенного дефекта. Тяжесть кровотечения зависит от калибра аррозированного сосуда и от выраженности инфильтративно-рубцовых изменений в краях язвы. Профузные кровотечения возникают при язвах, расположенных в 3–4 см от малой и большой кривизны желудка, т. е. в зоне, где находятся ветви желудочных артерий, представленные крупными стволами в подслизистом слое. Источником массивного кровотечения могут быть сосуды малого сальника, поджелудочной железы и других органов в случаях пенетрации язвы. Возможна спонтанная остановка кровотечения вследствие инвагинации стенки сосуда в зоне образовавшейся аррозии. Это становится невозможным, если сосуд фиксирован рубцовыми тканями или инфильтратом.

Язвенное кровотечение наблюдается у 15–20 % больных язвенной болезнью, чаще при желудочной локализации язв. Оно проявляется рвотой содержимым типа «кофейной гущи» (гематемезис) или черным дегтеобразным стулом (мелена). При массивном кровотечении и невысокой секреции соляной кислоты, а также локализации язвы в кардиальном отделе желудка в рвотных массах может отмечаться примесь неизменной крови. Иногда на первое место в клинической картине язвенного кровотечения выступают общие жалобы (слабость, головокружение, шум в ушах, мелькание перед глазами, обморок, снижение артериального давления,

тахикардия), тогда как мелена может появиться лишь спустя несколько часов.

Пилоростеноз и деформации желудка и двенадцатиперстной кишки обусловлены выраженными разрастаниями соединительной ткани в области зарубцевавшейся язвы, а также периязвенными инфильтративно-рубцовыми процессами. Чаще всего это осложнение наблюдается в пилорическом отделе желудка и в начальной части двенадцатиперстной кишки. Рубцы в средней части желудка приводят к деформации его в виде песочных часов (шмиденовская деформация).

Стеноз привратника формируется обычно после рубцевания повторных язв, расположенных в пилорическом канале или начальной части двенадцатиперстной кишки. Нередко развитию данного осложнения способствует операция ушивания прободной язвы данной области. Наиболее характерными клиническими симптомами стеноза привратника являются рвота пищей, съеденной накануне, а также отрыжка с запахом «тухлых» яиц. При пальпации живота в подложечной области можно выявить «поздний шум плеска» (симптом Василенко), иногда становится видимой перистальтика желудка. При декомпенсированном стенозе привратника может прогрессировать истощение больных, присоединяются электролитные нарушения.

Перивисцеритом обозначают спаечный процесс, который развивается при язвенной болезни между желудком или двенадцатиперстной кишкой и соседними органами (поджелудочной железой, печенью, желчным пузырем). Перивисцерит характеризуется более интенсивными болями, усиливающимися после обильной еды, при физических нагрузках и сотрясении тела, иногда повышением температуры и ускорением СОЭ. Рентгенологически и эндоскопически обнаруживаются деформации и ограничение подвижности желудка и двенадцатиперстной кишки.

Малигнизация (озлокачествление) доброкачественной язвы является не таким частым осложнением язв желудка, как считалось ранее. За малигнизацию язвы нередко ошибочно принимаются случаи своевременно не распознанного инфильтративно-язвенного рака желудка. Диагностика малигнизации язвы не всегда оказывается простой. Клинически иногда удается отметить изменение течения язвенной болезни с утратой периодичности и сезонности обострений, появления «синдрома малых признаков», похудением. В анализах крови выявляют анемию, повышенное СОЭ. Ранняя диагностика малигнизации (carcinoma in situ) основывается на проведении хромогастроскопии и гистологическом исследовании биоптатов из участков слизистой, не секретирующих соляную кислоту, а также при гастроскопии с увеличительной оптикой.

IV. Лечение и профилактика гастродуоденальных язв, реабилитация больных

ДВИГАТЕЛЬНЫЙ И ДИЕТИЧЕСКИЙ РЕЖИМ ПРИ ОБОСТРЕНИИ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Лечение рецидивов ГДЯ предполагает ограничение физических нагрузок, психологического (эмоционального) напряжения, прекращение командировок, исключение приема алкоголя и курения, а также работы в ночное время, соблюдение диеты в пределах стола № 1 (физическое, химическое и термическое щажение), исключение жареных и острых блюд, ограничение сладостей. Лечение неосложненного рецидива ГДЯ проводится амбулаторно. Показаниями к госпитализации являются: наличие осложнений, часто рецидивирующее течение, выраженный болевой синдром, неблагоприятные материально-бытовые условия, несоблюдение пациентом предписанного режима и лечения.

МЕДИКАМЕНТОЗНЫЕ СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ В ЛЕЧЕНИИ ГДЯ

Многообразие различных патогенетических факторов язвенной болезни обусловило в свое время появление и большого числа лекарственных препаратов, избирательно воздействовавших, как предполагалось первоначально, на те или иные патогенетические механизмы заболевания.

Базисные препараты:

1. Антисекреторные средства.

1.1. Блокаторы H^+/K^+ -АТФазы (протонового насоса):

– омепразол (омез, лосек, антра, зероцид, рамесек, тимопразол, омепрокар);

– лансопразол (ланзал);

– пантопразол (контролок);

– рабепразол (париет).

1.2. Блокаторы H_2 -гистаминовых рецепторов:

– циметидин (гистодил, беломет, тагомет, цинамет, циметекс) — в настоящее время не применяются из-за выраженных побочных действий;

– ранитидин (ранисан, рантак, гистак, ги-кар, ацилок-Е, зантак, раниберл, ранигаст);

– фамотидин (квamatел, ульфамид, панабла, фамосан, фамо, пепсид);

– низатидин (аксид);

– роксатидин.

1.3. Антихолинергические средства (М-холиноблокаторы):

– неселективные (атропин, платифиллин, метацин, белладонна);

– селективные M_1 -холиноблокаторы (гастроцепин, телензепин);

1.4. Антациды:

– не всасывающиеся, созданные, в основном, на основе следующих ингредиентов: алюминия фосфат, алюминия гидроокись, магния гидроокись, трисиликат магния (маалокс, мегалак, гастал, фосфалюгель, гастрогель, гастрацид, альмагель, ренни, гефал, алюмаг, алмол, афломаг, викалин и др.);

– всасывающиеся (натрия гидрокарбонат, карбонат кальция, окись магния).

2. Гастроцитопротекторы.

2.1. Синтетические простагландины:

- мизопростол (цитотек, сайтотек);
- энпростил.

2.2. Образующие защитную пленку:

- коллоидный субцитрат висмута или висмута трикалий дицитрат (де-нол), висмута субсалицилат;
- сукральфат (вентер, алсукрал, ульгастрин).

3. Антихеликобактерные средства:

- амоксициллин (амоксикар, оспомокс, данемокс, флемоксин, хиконцил, жульфамокс);
- кларитромицин (кларид, кларикар, фромилид, клабакс, клеримед, клерон);

- тетрациклин;
- эритромицин;
- левофлоксацин;
- метронидазол (клион, трихопол);
- фуразолидон;
- висмута субсалицилат;
- висмута субцитрат (де-нол).

Вспомогательные средства:

1. Средства, влияющие на моторную функцию желудка:

1.1. Прокинетики:

- блокаторы допаминовых рецепторов — метоклопромид (церукал, реглан, метамол), домперидон (мотилиум);
- агонисты серотониновых 5-НТ₄-рецепторов — цизаприд (координакс), мозаприд (мозакс).

1.2. Спазмолитики (бускопан, папаверин, мебеверин, дротаверин).

2. Средства центрального (ЦНС, паракриновая система) регуляторного действия:

- транквилизаторы (нозепам, мезапам, клоназепам, альпрозалам);
- снотворные (хальцион, радедорм, рогипнол);
- нейролептики (эглонил);
- антидепрессанты (амитриптилин, ладисан, азафен, коаксил, золофт);

– аналоги регуляторных пептидов (даларгин).

3. Средства, стимулирующие репаративные процессы — репаратанты (солкосерил, актовегин, этаден, облепиховое масло, гастрофарм).

ХАРАКТЕРИСТИКА ОСНОВНЫХ ГРУПП ПРЕПАРАТОВ

Антисекреторные препараты. Основную роль в секреции соляной кислоты и регуляции кислотности играют париетальные клетки. Транспорт ионов водорода с помощью внутриклеточного фермента — протонной помпы (H^+/K^+ -АТФазы) — является основным клеточным механизмом кислотопродукции. **Ингибиторы протонной помпы** (насоса) действуют не на рецепторный аппарат париетальной клетки, а на H^+/K^+ -АТФазу, блокируя работу протонной помпы и, следовательно, продукцию соляной кислоты независимо от воздействия на париетальные клетки гистамина, гастрина или ацетилхолина. По своей антисекреторной активности все представители этой группы примерно равны. В нашей стране наиболее широкое применение нашел омепразол. По антисекреторному эффекту омепразол превосходит блокаторы H_2 -рецепторов. Дозировка: по 20 мг 2 раза в сутки или 40 мг в вечерние часы. Омепразол способствует быстрому рубцеванию язвы: уже через 2 недели лечения достигается рубцевание дуоденальных язв у 60 % больных, через 4 недели — у 93 %; при язве желудка ее рубцевание через 4 недели отмечено у 73 % больных, через 8 недель — у 91 %. В отличие от H_2 -блокаторов к ингибиторам протонной помпы не развивается толерантность.

Ингибитором протонной помпы второго поколения является пантопразол (контролок). Благодаря более точному воздействию на молекулу H^+/K^+ -АТФазы (селективное связывание с двумя молекулами цистеина, расположенного непосредственно на поверхности и внутри протонного канала) и минимальному воздействию с цитохромом P-450 контролок не только активно угнетает кислотную секрецию, но при этом не проявляет взаимодействия с другими препаратами, что дает возможность безопасно использовать соответствующую терапию. К тому же биодоступность пантопразола не зависит от приема пищи или антацидов, что обеспечивает стабильную терапевтическую эффективность.

Действия ингибиторов протонного насоса зависят от того, насколько быстро они превращаются из своей неактивной формы в активную. Наиболее быстро превращается в свою активную форму препарат третьего поколения рабепразол (париет), быстрее чем омепразол, лансопразол и пантопразол, что объясняет более быстрое начало его ингибирующего действия по сравнению с другими блокаторами протонного насоса. Однократный прием париета в дозе 20 мг обеспечивает стойкий антисекреторный эффект на протяжении суток и уменьшает изжогу и боли в первые сутки. Кроме того, париет в большей степени, чем омепразол, обладает

антихеликобактерной активностью, и в меньшей степени, чем другие ингибиторы протонного насоса, взаимодействует с ферментами цитохрома P-450 в печени. Это делает назначение рабепразола при проведении базисной антисекреторной терапии более предпочтительным.

Побочные действия ингибиторов протонной помпы: диарея, тошнота, рвота, сухость во рту, запор, метеоризм, боли в животе, головная боль, крапивница, зуд, сыпь, бронхоспазм, миалгия, артралгия, слабость, нарушение зрения, депрессия, преходящие и обратимые изменения печеночных тестов, тромбоцитопения.

Блокаторы H₂-гистаминовых рецепторов, открывшие новую эру в лечении язвенной болезни и получившие название «золотого стандарта противоязвенной терапии», являются второй по эффективности группой антисекреторных препаратов. H₂-блокаторы подавляют гистамин-стимулированную секрецию кислоты (водородных ионов) путем селективного блокирования гистаминовых рецепторов на париетальных клетках и не влияют на H₁-гистаминовые рецепторы (не участвующие в желудочной секреции). Их применение существенно повлияло на течение язвенной болезни: увеличился процент рубцевания язв до 85–95 %, сократились сроки лечения, уменьшилось число оперативных вмешательств по поводу ГДЯ и их осложнений. Они применяются в лечении язвенной болезни свыше 20 лет и достаточно хорошо изучены. Назначаемые в средних терапевтических дозах, они вызывают выраженное снижение кислотной секреции желудка (базальной — на 70–90 %, стимулированной — на 60–70 %), а также пепсина (на 30–40 %), не влияя существенно на секрецию бикарбонатов. Применение препаратов данной группы в течение 4 недель позволяет заживлять ГДЯ у 80–90 % больных. В настоящее время для лечения язвенной болезни применяются препараты II–IV поколений H₂-гистаминоблокаторов: второго — ранитидин по 0,15 × 2 раза в сутки, третьего — фамотидин по 40 мг в сутки, четвертого — низатидин по 150 мг 2 раза в день. Терапия обострений язвенной болезни двенадцатиперстной кишки проводится H₂-гистаминоблокаторами в течение 4–8 недель и более. Препараты первой группы — циметидин (400–800 мг в сутки) — в настоящее время не применяются из-за побочных эффектов со стороны печени, крови, желудочно-кишечного тракта и недостаточной эффективности.

Как показали исследования последних лет, блокаторы H₂-рецепторов обладают не только антисекреторным, но и цитопротекторным действием. Под их влиянием увеличивается слизиобразование и секреция бикарбонатов, улучшается микроциркуляция в слизистой желудка, увеличивается количество ДНК-синтезирующих клеток, благодаря чему стимулируются репаративные процессы. Лечение H₂-гистаминоблокаторами должно быть достаточно продолжительным с постепенным снижением дозы препарата

для исключения синдрома отмены, проявляющегося резким повышением желудочного кислотовыделения и ранним рецидивом ГДЯ. Для исключения «синдрома рикошета», отмену препарата целесообразно проводить путем уменьшения дозы вдвое с приемом в вечернее время и последующим прикрытием антацидами при полной отмене. Необходимо отметить возможность развития феномена толерантности (потери антисекреторной активности) при приеме H_2 -блокаторов.

Кратковременный прием H_2 -гистаминовых блокаторов в терапевтической дозе (5–10 дней) с последующим приемом в половинной (20 мг фамотидина на ночь) в течение 2 недель может периодически повторяться самим больным при появлении симптомов обострения: кислой отрыжки, изжоги, болей в эпигастрии (терапия «по требованию»).

Блокаторы H_2 -рецепторов, синтезированные позже, — низатидин, роксатидин — больших преимуществ не имеют и пока в нашей стране не получили широкого распространения.

Побочные эффекты блокаторов H_2 -гистаминорецепторов: диарея, изменение функциональных проб печени, головная боль, головокружение, усталость, аллергические реакции, тромбоцитопения, лейкопения, агранулоцитоз, гинекомастия.

Третьей группой антисекреторных препаратов являются **холиноблокаторы (холинолитики)**. Неселективные периферические М-холинолитики (атропина сульфат, метацин, платифиллина гидротартрат), длительное время использовавшиеся для лечения ГДЯ, в последние годы практически не применяются. Их антисекреторный эффект невелик, действие непродолжительно и нередко сопровождается побочными реакциями (сухость во рту, тахикардия, запоры, нарушения мочеиспускания, повышение внутриглазного давления и др.). На смену им пришел селективный М-холинолитик — пирензепин (гастроцепин), избирательно блокирующий рецепторы фундальных желез слизистой оболочки желудка и не оказывающий существенного влияния на М-холинорецепторы гладкой мускулатуры и сердца. По сравнению с неселективными М-холинолитиками гастроцепин обладает более продолжительным и более активным антисекреторным действием. Под его влиянием базальная кислотная продукция снижается в среднем на 40–60 %, стимулированная — на 30–40 %, ночная секреция соляной кислоты уменьшается на 30–50 %, угнетается выработка пепсина. Кроме того, гастроцепин тормозит вазоконстрикцию сосудов слизистой желудка, улучшая ее кровоснабжение, повышает выработку гликопротеинов желудочной слизи и, следовательно, оказывает не только антисекреторный эффект, но и цитопротективный. Благодаря этому он успешно применяется при ГДЯ с локализацией язвы как в двенадцатиперстной кишке, так и в желудке.

Назначается гастропепин по 50 мг 2 раза в день, утром и вечером, за полчаса до еды в течение 3–4 недель. В первые дни лечения, при хорошей переносимости, допускается трехкратный прием препарата. При выраженных болевом и диспепсическом синдромах, при кровотечении из верхних отделов пищеварительного тракта гастропепин можно вводить парентерально (внутривенно или внутримышечно) 2 раза в день по 2,0 мл (10 мг). Побочное действие гастропепина выражено слабо, у 1–6 % больных может появиться сухость во рту, расстройство аккомодации, проходящие при уменьшении дозы препарата. Эффективность противоязвенного эффекта холиноблокаторов снижается их угнетающим действием и на секрецию бикарбонатов поджелудочной железой.

Важно помнить, что у пожилых людей холиноблокаторы могут вызывать острую задержку мочи и поэтому должны применяться с осторожностью.

Антациды являются наиболее древним средством лечения язвенной болезни. Действие антацидов основано на их буферных свойствах и нейтрализации кислого желудочного содержимого. Антациды широко используются в комплексной терапии язвенной болезни. Они нейтрализуют соляную кислоту, адсорбируют пепсин и желчные кислоты, тормозят ретроdiffузию ионов водорода, купируют пилороспазм. Их преимущества: быстрое купирование болей и желудочной диспепсии, улучшение моторики желудка, цитопротективный эффект, улучшение качества рубцевания. К недостаткам можно отнести некоторые побочные эффекты (запор), слабый язвооживляющий эффект, изменение всасывания одновременно принимаемых препаратов, маскировка мелены. Они противопоказаны при почечной недостаточности.

Требования, предъявляемые к современным антацидам:

1. Хорошая способность к связыванию соляной кислоты и высокая адсорбирующая способность для желчных кислот, лизолецитина и пепсина.
2. Отсутствие феномена обратного толчка секреции соляной кислоты, как, например, у антацидов, содержащих кальций.
3. Незначительные побочные действия на минеральный обмен, желудочно-кишечную моторику и pH мочи.
4. По возможности минимальная энтеральная абсорбция ионов алюминия и магния.
5. Отсутствие газообразования.
6. Быстрое начало и значительная продолжительность действия.
7. Стабильность хранения и отсутствие старения.
8. Хороший вкус и готовность пациента к лечению.

В настоящее время отдается предпочтение невсасывающимся антацидам. Наиболее широкое применение получили такие препараты, как маалокс, содержащий гидроксид алюминия и магния, фосфалюгель, в со-

став которого входит фосфат алюминия. Антациды целесообразно назначать через 1–1,5 ч после еды 3–4 раза в день и перед сном. Наиболее активные антациды, например маалокс, могут использоваться как основное средство лечения язвенной болезни при неосложненном ее течении.

Побочные эффекты неабсорбируемых антацидов:

- нарушение функции кишечника;
- нарушение всасывания фосфатов, фтора;
- поражение костной ткани (алюминий);
- энцефалопатия (алюминий).

Препараты местного защитного действия. *Гастроцитопротекторы* открыли второе магистральное направление в фармакотерапии язвенной болезни. Наиболее эффективными из них являются синтетические аналоги простагландинов. Синтетические аналоги простагландина E₂, подобно эндогенным простагландинам, обладают цитопротективным и антисекреторным действием. Они реализуют свое действие через усиление факторов защиты (усиливают синтез и секрецию слизи, гексозаминов, бикарбонатов, улучшают местный кровоток в слизистой желудка, тормозят кислотную продукцию желудка). Язвозаживляющий эффект мизопростола (сайтотека), назначаемого по 0,2 мг 4 раза в день после еды в течение 4–8 недель, сравним с эффектом H₂-гистаминоблокаторов. Наиболее целесообразно их применение при язвах желудка у пожилых людей. К сожалению, простагландины, обладая высокой биологической активностью, могут вызывать различные побочные явления: диарею (довольно часто), усиление болей в животе, бронхоспазм, аритмии и др. В настоящее время препараты этой группы используют, в основном, при лечении ГДЯ, вызванных приемом нестероидных противовоспалительных средств, при которых наблюдается угнетение синтеза эндогенных простагландинов. В аптечной сети РБ в настоящее время они отсутствуют.

К цитопротекторам относятся также сукральфат (вентер) и препараты коллоидного висмута (де-нол, вентрикол и др.). Сукральфат (сульфатизированный дисахарид, сочетанный с гидроокисью алюминия) соединяется с некротическими массами дна язвы, образуя прочный барьер, в течение 6 часов защищающий язву от действия кислотно-пептического фактора. Помимо этого он связывает изолецитин, пепсин и желчные кислоты, повышает содержание простагландинов в стенке желудка и увеличивает выработку желудочной слизи. Назначают сукральфат по 1,0 4 раза в сутки: 3 раза в день за 1 час до еды и перед сном. Препарат можно сочетать с антисекреторными средствами. Такая необходимость возникает при лечении дуоденальной язвы у больных с высокой кислотной продукцией желудка. Сукральфат хорошо переносится больными, из побочных явлений отмечают только запоры, наблюдающиеся в 2–4 % случаев.

Препараты коллоидного висмута (де-нол, вентрисол и др.) по механизму действия близки к сукральфату. Они также оказывают местное влияние, образуя белково-висмутовую пленку, которая покрывает язву и предохраняет ее от агрессивного действия желудочного сока. Они абсорбируют пепсин, повышают уровень эндогенных простагландинов, стимулируют слизеобразование. Кроме того, препараты коллоидного висмута обладают способностью угнетать жизнедеятельность *Нр*, благодаря чему они широко используются в лечении этой инфекции вместе с антибиотиками и метронидазолом. Де-нол, наиболее часто используемый препарат данной группы, назначается по 2 таблетки (0,24 г) 2 раза в день, утром и вечером, за 30 минут до еды. *Не рекомендуется сочетать де-нол с антацидами, так как при высоком рН теряется его активность.* Препарат хорошо переносится, но для предупреждения избыточного накопления висмута в организме, токсически влияющего на ЦНС и печень, продолжительность курса лечения де-нолом не должна превышать 4 недели; при нарушении функции почек этот препарат не применяется.

«Репаранты» (оксиферрискорбон натрия, метилурацил, неробол, солкосерил, гастрофарм и др.), прежде широко применяемые в лечении ГДЯ, с появлением активных противоязвенных средств потеряли свое значение.

Регуляторы моторно-эвакуаторной функции (прокинетики). При ГДЯ часто наблюдаются нарушения моторно-эвакуаторной функции в виде склонности к спазмам, гастро- и дуоденостазу, дуоденогастральному и гастроэзофагальному рефлюксам. С целью нормализации моторно-эвакуаторной функции применяют прокинетики.

Одним из первых препаратов этой группы был блокатор центральных дофаминовых рецепторов метоклопрамид (церукал, реглан). Метоклопрамид обладает поливалентным действием: усиливает высвобождение ацетилхолина в ЖКТ (стимулирует моторику желудка, тонкой кишки и пищевода), блокирует центральные дофаминовые рецепторы (воздействие на рвотный центр и центр регулирования желудочно-кишечной моторики). Метоклопрамид повышает тонус нижнего пищеводного сфинктера, ускоряет эвакуацию из желудка, улучшает антродуоденальную координацию, предотвращая дуоденогастральный рефлюкс.

К недостаткам метоклопрамида следует отнести его нежелательное центральное действие (головная боль, бессонница, слабость, импотенция, гинекомастия, усиление экстрапирамидальных расстройств), что значительно ограничивает его применение.

В последние годы вместо метоклопрамида при ГДЯ для нормализации моторно-эвакуаторной функции гастродуоденальной системы с успехом используется мотилиум (домперидон), который является антагонистом периферических дофаминовых рецепторов. Эффективность мотилиума

как прокинетического агента превышает таковую метоклопрамида, но препарат не проходит через гематоэнцефалический барьер и практически лишен побочных действий. Особенно показан препарат при наличии у больного язвенной болезнью диспепсических расстройств: изжоги, тошноты, рвоты. Мотилиум назначается по 1 таблетке (10 мг) 3 раза в день за 15–20 минут до еды.

Новый гастроинтестинальный прокинетик координакс (цизаприд) по механизму действия существенно отличается от метоклопрамида и мотилюма. Он лишен антидопаминоэргических свойств, в основе его действия лежит не прямой холинергический эффект на нейромышечный аппарат ЖКТ благодаря активации недавно обнаруженных серотониновых рецепторов нового типа (5-HT₄-рецепторы). Однако необходимо учитывать наличие у него проаритмогенного воздействия на сердце. Координакс повышает тонус нижнего пищеводного сфинктера, увеличивает амплитуду сокращений пищевода и ускоряет эвакуацию содержимого желудка. В то же время он не влияет на желудочную секрецию, и поэтому его целесообразно комбинировать с антисекреторными препаратами. Координакс нормализует не только моторику верхних отделов ЖКТ, но и повышает сократительную функцию желчного пузыря, усиливает пропульсивную моторику кишечника, поэтому его рекомендуется применять при сопутствующей ГДЯ гипомоторной дискинезии желчного пузыря и синдроме раздраженной кишки. Координакс назначается в дозе 10 мг 2–3 раза в день.

Аналоги гастроинтестинальных гормонов. Углубленное изучение гастроинтестинальных гормонов, а также некоторых других биологически активных аминов показало возможность использования их в клинике. Высокую эффективность показали соматостатин (сандостатин, октреотид) и секретин в лечении ГДЯ, осложненных кровотечением. Сандостатин уменьшает секрецию водородных ионов в желудке, способствует уменьшению выраженности диареи и приливов при гастриномах и синдроме Золлингера–Эллисона. Однако высокая стоимость данных препаратов (и их синтетических аналогов) ограничивает их практическое использование. Положительно зарекомендовал себя препарат даларгин. Даларгин представляет собой синтетический аналог лейцин-энкефалина, опиоидного пептида периферического типа действия. Препарат эффективно защищает слизистую оболочку гастродуоденальной зоны, ускоряет процессы регенерации и заживления. Даларгин вводится внутримышечно по 1 мг в 1 мл изотонического раствора хлорида натрия 2 раза в день.

Применение психотропных препаратов при лечении ГДЯ. При обострении заболевания, недостаточной эффективности антисекреторной терапии больным с сопутствующими тревожными и связанными со стрессом расстройствами уместно назначать бензодиазепиновые транквилиза-

торы (тазепам, мезапам, феназепам), анксиолитики (альпрозалам), снотворные (диазепам, хальцион) коротким курсом — 5–7 дней. Применение трициклических антидепрессантов (амитриптилин, триптизол, саротен) у больных с признаками депрессивных и тревожнодепрессивных расстройств весьма эффективно для профилактики обострений неассоциированной с Нр язвенной болезни.

ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ ГДЯ

Основные цели медикаментозного лечения ГДЯ и средства их достижения.

1. *Быстрое купирование болей и диспепсических явлений.* Как правило, данная цель достигается путем снижения или блокады кислотной секреции под воздействием H_2 -гистаминоблокаторов, ингибиторов протонного насоса или же путем связывания хлористоводородной кислоты при помощи высоких доз антацидов.

2. *Ускорение заживления язвы.* Эта цель достигается с помощью монотерапии или комбинированного применения антисекреторных препаратов, антацидов, цитопротекторов, эрадикации *H. pylori*.

3. *Предупреждение осложнений и рецидивов язв.* Достигается, в первую очередь, эрадикацией *H. pylori*, являющейся важнейшим доказанным фактором рецидивирования. Поддерживающая терапия (длительный прием антисекреторных препаратов) — второй возможный путь достижения этой цели.

4. *Стремление к полному излечению язвенной болезни.* Достижение данной цели возможно при психотерапевтической коррекции личностных установок и выработке новых копинг-стратегий.

Основные пути достижения терапевтических целей:

1. Стойкое снижение кислотной продукции (рН более 3 не менее 16–18 часов в сутки).

2. Обязательная эрадикация *H. pylori*.

3. Повышение цитопротекции.

4. Использование средств с минимальными побочными эффектами.

5. Применение лично-ориентированной реконструктивной психотерапии.

6. Соблюдение больными программы лечения.

Базисную терапию язвенной болезни по степени сложности фармакологической нагрузки можно разделить на три уровня.

Первый уровень включает одновременное назначение селективных холиноблокаторов и антацидов.

Второй — применение блокаторов H_2 -гистаминовых рецепторов II–IV поколений и/или гастроцитопротекторов.

Третий — назначение ингибиторов протонного насоса и проведение эрадикационной терапии.

Терапия первого/второго уровня оказывается достаточной для заживления язвенного дефекта у 80–90 % пациентов с язвенной болезнью. Показаниями к ее назначению являются обострение неосложненной язвенной болезни с нечастыми рецидивами и обычными темпами заживления, высокое расположение язвенного дефекта (фундальные язвы), высокая кислотопродуцирующая функция желудка. Однако данная терапия не гарантирует продолжительную ремиссию, не предупреждает повторные обострения и осложнения язвенной болезни при ее отмене.

«Ахиллесовой пятой» консервативного лечения язвенной болезни препаратами первого/второго уровня является, как известно, высокая частота рецидивов язв после прекращения курсового лечения обострения заболевания, которая составляет в среднем 70 % в течение первого года после достижения рубцевания язвы. Этот факт послужил основанием для разработки схем поддерживающей фармакотерапии, назначаемых больным после окончания курсового лечения. Однако более эффективным методом профилактики обострений стала эрадикационная терапия.

Примерно 10–20 % больных язвенной болезнью для заживления язвы нуждаются в применении терапии третьего уровня. Показаниями к ее назначению являются:

- массивное обсеменение слизистой желудка бактериями *H. pylori*;
- частые и упорные рецидивы пилоробульбарных язв;
- сопутствующие эрозивные поражения слизистой желудка, луковицы двенадцатиперстной кишки, пищевода;
- наличие осложнений язвенной болезни в анамнезе;
- рефрактерность к действию современных антисекреторных фармакопрепаратов.

СТАНДАРТЫ ЛЕЧЕНИЯ ГДЯ

В соответствии с современными представлениями об этиологии и патогенезе язвенной болезни методами лечения ее обострений с доказанной эффективностью признаны:

- эрадикационная терапия H_p ;
- антисекреторная терапия H_2 -блокаторами гистаминовых рецепторов, ингибиторами протонного насоса;
- курсовое лечение гастроцитопротекторами.

В 1990 г. W. Burget и соавт. опубликовали данные метаанализа 300 работ, на основании которого пришли к заключению, что язвы желудка и двенадцатиперстной кишки рубцуются почти во всех случаях, если в течение суток удается поддерживать уровень внутрижелудочного рН > 3 около 18 часов. Как известно, указанному правилу отвечают лишь блока-

торы протонного насоса (ни H₂-блокаторы, ни селективные холинолитики, ни, тем более, антациды выполнить его не могут), что и объясняет, почему препараты данной группы оказываются при лечении язвенной болезни наиболее эффективными.

Антисекреторные препараты (в настоящее время с этой целью чаще всего применяются блокаторы протонного насоса) являются средством базисной терапии обострения язвенной болезни; они назначаются с целью купирования болевого синдрома и диспепсических расстройств, а также для достижения рубцевания язвенного дефекта в возможно более короткие сроки. Продолжительность приема антисекреторных препаратов при обострении язвенной болезни двенадцатиперстной кишки составляет 6–8 недель, язвенной болезни желудка — 8–12 недель.

В настоящее время существует строгий протокол фармакотерапии обострения язвенной болезни, который предусматривает назначение выбранного препарата в определенной дозе: париета (рабепразола) — 20 мг в сутки, омепразола — 20 мг в сутки, лансопразола — 30 мг в сутки, пантопразола — 40 мг в сутки. Продолжительность лечения определяется результатами эндоскопического контроля, который проводится с двухнедельным интервалом (т. е. через 2, 4, 6, 8 недель). Для оценки эффективности того или иного противоязвенного препарата используется подсчет не средних сроков рубцевания, а частоты зарубцевавшихся язв за 4, 6, 8 недель и т. д. Такой подход дает возможность проведения многоцентровых и метааналитических исследований, когда результаты десятков и сотен работ, выполненных в разных странах по одному и тому же протоколу, суммируются и получающиеся таким образом группы больных, численностью в десятки и сотни тысяч человек, позволяют затем с высокой степенью вероятности оценить эффективность препарата и влияние на нее тех или иных факторов.

Важным моментом в современной фармакотерапии язвенной болезни является отсутствие принципиальных различий в подходах к лечению язв желудка и язв двенадцатиперстной кишки. Длительное время считалось, что язвы двенадцатиперстной кишки требуют назначения антисекреторных препаратов, а язвы желудка — препаратов, стимулирующих процессы регенерации. Сейчас уже считается общепризнанным, что после подтверждения доброкачественного характера язв желудка лечение этих больных проводится точно так же, как и лечение больных с дуоденальными язвами. Единственное различие заключается в продолжительности курса фармакотерапии. Учитывая, что язвы желудка рубцуются медленнее, чем дуоденальные, контроль рубцевания язв желудка проводится не через 4 и 6 недель, как при язвах двенадцатиперстной кишки, а, соответственно, через 6 и 8 недель после начала приема препаратов.

Накоплен большой опыт применения с целью противорецидивной терапии ежедневных поддерживающих (половинных) доз блокаторов протонного насоса, которые снижают частоту возникновения рецидивов язвенной болезни в течение года до 15 %. Позже на смену постоянному поддерживающему приему блокаторов протонного насоса пришли схемы прерывистой поддерживающей фармакотерапии. К ним относятся «поддерживающее самолечение» (yourself treatment) или терапия «по требованию» (on demand), когда больные сами определяют необходимость приема препаратов, исходя из своего самочувствия, и так называемая «терапия выходного дня» (weekend treatment), когда больной остается без лечения с понедельника до четверга и принимает антисекреторные препараты с пятницы по воскресенье включительно. Эффективность поддерживающей прерывистой фармакотерапии уступает таковой при ежедневном приеме препаратов; частота обострений язвенной болезни на ее фоне составляет 30–35 %.

В настоящее время, когда краеугольным камнем противорецидивного лечения язвенной болезни признано проведение эрадикационной антихеликобактерной терапии, показания к поддерживающей фармакотерапии антисекреторными препаратами значительно сузились. Длительная антисекреторная терапия показана больным, у которых язвенная болезнь протекает без обсеменения слизистой оболочки желудка *H. pylori* (такowymi являются 15–20 % больных с язвами желудка и около 5 % пациентов с дуоденальными язвами), больным, у которых, по меньшей мере, две попытки неудачного антихеликобактерного лечения, а также пациентам с осложненным течением заболевания (в частности, при наличии в анамнезе перфорации язв).

ПОКАЗАНИЯ И ПРОТОКОЛ ЭРАДИКАЦИОННОЙ ТЕРАПИИ ХЕЛИКОБАКТЕРНОЙ ИНФЕКЦИИ

По современным представлениям, курс эрадикационной терапии следует проводить у каждого больного язвенной болезнью вне зависимости от стадии течения заболевания (обострения или ремиссии), если у него обнаруживается пилорический хеликобактер в слизистой оболочке желудка. Однако на практике в подавляющем большинстве случаев эрадикация осуществляется в период обострения язвенной болезни, когда эндоскопическое обнаружение язвы сопровождается и подтверждением наличия *Hp* в слизистой оболочке желудка (морфологическим или уреазным методом).

Научные исследования, подтверждающие роль *Hp* в возникновении болезней человека, и создание антисекреторных и антибактериальных препаратов позволяют принять новые рекомендации по диагностике и лечению хеликобактерной инфекции в соответствии с рекомендациями вто-

рой и третьей конференций согласительной комиссии, проводившимися по инициативе Европейской группы по изучению *H. pylori* в Маастрихте 21–22 сентября 2000 г. и 17–18 марта 2005 г. Важнейшими аспектами Маастрихтских соглашений являются положения о том, как надо лечить больных язвенной болезнью и кому следует проводить терапию, направленную на уничтожение (эрадикацию) *H. pylori*-инфекции, персистирующей в слизистой желудка и луковицы двенадцатиперстной кишки.

Абсолютными показаниями к проведению курса (курсов) эрадикационной терапии являются:

- рецидивирующие язвы или острые эрозии слизистой желудка и/или слизистой двенадцатиперстной кишки, независимо от фазы развития болезни (обострение, затухающее обострение, осложнение, оперативное вмешательство), т. е. при язвенной болезни, ассоциированной с *H. pylori*-инфекцией;
- язвенное кровотечение;
- МАLТомы (лимфома) или рак желудка, независимо от проводимого лечения (химиотерапия, операция и др.);
- хронический антральный гастрит;
- хронический атрофический гастрит.

Для таких заболеваний, как гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, функциональная диспепсия, НПВП-гастропатия, этиологическая роль *H. pylori* не доказана, поэтому проведение эрадикационной терапии при данной патологии необязательно. Однако при наличии обсемененности слизистой желудка *H. pylori* проведение эрадикации оказывало положительное влияние на течение данных заболеваний, хотя и в небольшом проценте случаев.

Независимо от успеха эрадикационной терапии обследование и лечение больных язвенной болезнью осуществляются в объеме, который предусматривается европейскими и национальными стандартами и протоколами.

Эрадикация *H. pylori* с помощью какого-либо одного препарата является недостаточно эффективной, поэтому она обязательно проводится с применением комбинации нескольких антихеликобактерных средств. Та или иная схема считается эффективной, если она позволяет достичь эрадикации *H. pylori* более чем в 80–90 % случаев. В большинство схем антихеликобактерной терапии включаются блокаторы протонного насоса (H^+/K^+ -АТФазы), которые, повышая рН содержимого желудка, создают неблагоприятные условия для жизнедеятельности *H. pylori* и, кроме того, усиливают эффективность действия многих антибактериальных препаратов. При этом применение париета в схемах эрадикационной терапии следует считать наиболее предпочтительным по сравнению с другими блокаторами протонного насоса, учитывая максимально быстрое наступление его

антисекреторного действия и более выраженную прямую антихеликобактерную активность (в условиях *in vitro*), что благоприятствует и потенцирует эффект антибиотиков. Это позволяет избежать предварительного назначения антисекреторных препаратов.

Современный подход к устранению (эрадикации) инфекции в гастродуоденальной слизистой оболочке базируется на использовании многокомпонентных схем из трех и даже четырех лекарственных средств. Установлено, что для успешной эрадикации Нр необходимо на период лечения повысить уровень внутрижелудочного рН до 5,0–7,0 с помощью включенного в лекарственную комбинацию антисекреторного препарата. Предпочтение отдается ингибитору протонного насоса (омепразол, рабепразол, лансопразол, пантопразол). В схемы эрадикации, согласно европейским стандартам, включен также пилорид (ранитидин висмута цитрат). Такое комбинированное лечение, несомненно, является трудоемким, дорогостоящим и не лишено побочных эффектов. Однако пока что других подходов, позволяющих достичь эрадикации Нр, не существует.

Причиной неуспешной эрадикации чаще всего является применение заведомо неэффективных лекарственных комбинаций, когда не принимаются во внимание биологические особенности Нр и среды обитания, делающие микроорганизм малодоступным для терапии.

Трехкомпонентная схема эрадикационной терапии первой линии (табл. 1) включает: ингибитор протонной помпы (омепразол по 20 мг 2 раза в сутки или лансопразол по 30 мг 2 раза в сутки, или пантопразол по 40 мг 2 раза в сутки, или рабепразол по 20 мг 2 раза в сутки) и два следующих препарата — кларитромицин (клацид, фромилид) по 500 мг 2 раза в сутки + амоксициллин (оспамокс, флемоксин, хиконцил) по 1000 мг 2 раза в сутки.

В настоящее время на фармацевтический рынок поступил комбинированный препарат для проведения эрадикационной терапии под названием «Пептипак» (пертирас), содержащий 20 мг омепразола, 1000 мг амоксициллина, 500 мг кларитромицина в одной капсуле. Назначается по 1 капсуле 2 раза в день в течение 7–14 дней.

Второй вариант трехкомпонентной схемы: ингибитор протоновой помпы (рабепразол, омепразол — 20 мг 2 раза в сутки) + кларитромицин (клацид, фромилид) по 500 мг 2 раза в сутки + метронидазол по 500 мг 2 раза в сутки.

Курс лечения составляет 7–10–14 дней.

В качестве альтернативной схемы была предложена комбинация пилорида (ранитидин висмут цитрата) в дозе 400 мг 2 раза в сутки + кларитромицин в дозе 500 мг 2 раза в день + амоксициллин в дозе 1000 мг 2 раза в день (или метронидазол в дозе 500 мг 2 раза в день). Курс лечения в течение 7–10–14 дней.

Схемы эрадикационной терапии первой линии

Омепразол 20 мг 2 раза/сут	+ Кларитромицин 500 мг 2 раза/сут	+ Амоксициллин 1000 мг 2 раза/сут
Рабепразол 20 мг 2 раза/сут	+ Кларитромицин 500 мг 2 раза/сут	+ Метронидазол 500 мг 2 раза/сут
Омепразол 20 мг 2 раза/сут	+ Амоксициллин 1000 мг 2 раза/сут	+ Метронидазол 500 мг 2 раза/сут
Пилорид 400 мг 2 раза/сут	+ Кларитромицин 500 мг 2 раза/сут	+ Амоксициллин 1000 мг 2 раза/сут
Пилорид 400 мг 2 раза/сут	+ Кларитромицин 500 мг 2 раза/сут	+ Метронидазол 500 мг 2 раза/сут

Четырехкомпонентная схема эрадикационной терапии первой линии (табл. 2): блокатор протоновой помпы (омепразол по 20 мг 2 раза в сутки или лансопразол по 30 мг 2 раза в сутки, или пантопразол по 40 мг 2 раза в сутки, или рабепразол по 20 мг 2 раза в сутки) + амоксициллин по 1000 мг 2 раза в сутки + фуразолидон по 200 мг 2 раза в сутки + коллоидный висмут (де-нол) по 120 мг 4 раза в сутки. Курс лечения составляет 7–10 дней.

Таблица 2

Четырехкомпонентная схема эрадикации первой линии

Омепразол 20 мг 2 раза/сут	+ Амоксициллин 1000 мг 2 раза/сут	+ Фуразолидон 200 мг 2 раза/сут	+ Де-нол 120 мг 4 раза/сут
-------------------------------	--------------------------------------	------------------------------------	-------------------------------

Кларитромицин и амоксициллин относятся к кислотонеустойчивым антибиотикам, их бактерицидное действие распространяется на бактерии *Нр*, находящиеся в стадии деления (размножения) при рН среды от 6,0 до 7,0. Такой уровень рН в желудке может быть создан только с помощью ингибитора протонной помпы (с первого дня париетом и с третьего дня другими препаратами этой группы), принимаемого в удвоенной (эффективной) суточной дозе. Метронидазол (или тинидазол), тетрациклин и висмут оказывают бактерицидное действие на бактерии *Нр*, потерявшие способность к размножению. Однако следует иметь в виду, что висмут также предупреждает адгезию *Нр* к желудочному эпителию. При отсутствии побочных эффектов от комбинированной терапии целесообразно пролонгирование ее до 14 дней, как это практикуется, например, в США и некоторых других странах. С целью упрощения схемы лечения в последнее время специалисты все настойчивее рекомендуют сокращать кратность приема препаратов, приурочивая его к приему пищи при сохранении суточных дозировок.

В случае неудачи эрадикационной терапии — если через 4–6 недель после окончания лекарственной терапии любой из тестов на *Нр* (уреаз-

ный, дыхательный и др.) оказывается положительным или если спустя 5–6 месяцев после окончания лечения возникает обострение болезни с рецидивом язвы или острых эрозий в слизистой оболочке желудка или двенадцатиперстной кишки на фоне хронического активного гастрита (гастродуоденита) — рекомендуется провести ее повторный курс, включающий любой из перечисленных ранее ингибиторов протонного насоса в стандартной разовой дозе 2 раза в день + коллоидный висмут субцитрат по 120 мг 4 раза в день (3 раза за 30 минут до еды и 4-й раз спустя 2 часа после еды перед сном) или 2 раза в день по 240 мг за 30 минут до еды + метронидазол (трихопол и др.) или тинидазол по 500 мг 3 раза в день с едой + тетрациклин 500 мг 4 раза в день с едой.

Четырехкомпонентная схема эрадикации второй линии (табл. 3): блокатор протоновой помпы (омепразол по 20 мг 2 раза в сутки или лансопразол по 30 мг 2 раза в сутки, или пантопразол по 40 мг 2 раза в сутки, или рабепразол по 20 мг 2 раза в сутки) + тетрациклин по 500 мг 4 раза в сутки + метронидазол по 500 мг 3 раза в сутки + коллоидный висмут по 120 мг 4 раза в сутки. Курс лечения составляет 7–10 дней.

Таблица 3

Четырехкомпонентная схема эрадикации второй линии

Омепразол 20 мг 2 раза/сут	+ Тетрациклин 500 мг 4 раза/сут	+ Метронидазол 500 мг 3 раза/сут	+ Коллоидный висмут 120 мг 4 раза/сут
-------------------------------	------------------------------------	-------------------------------------	--

Бактерии *Нр* могут быть резистентны к основным антибиотикам, применяемым для эрадикации этой инфекции. В последние годы при проведении эрадикационной терапии выявились серьезные проблемы, связанные с растущей устойчивостью штаммов *Нр* к антибактериальным препаратам, в первую очередь, метронидазолу (более чем в 30 % случаев) и кларитромицину (более чем в 10 % случаев). В практическом плане это означает существенное снижение частоты эрадикации при применении схем, в состав которых входили указанные антибактериальные препараты. Так, например, в случаях резистентности *Нр* к метронидазолу эффективность схем, содержащих кларитромицин и метронидазол, амоксициллин и метронидазол, снижалась соответственно с 93 и 91 % до 76 и 61 %. Частота эрадикации при применении схем, содержащих кларитромицин, снижалась при их использовании у больных с кларитромицин-устойчивыми штаммами до 44–69 %. Резистентность *Нр* не установлена только к висмутсодержащим препаратам (де-нол, вентрисол, пилорид). В связи с этим данные препараты теперь включаются во все резервные классические эрадикационные схемы.

Протокол эрадикационной терапии предполагает обязательный контроль ее эффективности, который проводится через 4–6 недель после ее окончания (в этот период больной не принимает никаких антибактериальных препаратов). «Золотым стандартом» диагностики на данном этапе

становится дыхательный тест, однако, при его отсутствии, можно воспользоваться морфологическим методом. При сохранении Нр в слизистой оболочке желудка показано проведение повторного курса эрадикационной терапии с применением терапии второй линии с последующим контролем его эффективности также через 4–6 недель. Только строгое соблюдение такого протокола дает возможность провести надлежащим образом санацию слизистой оболочки желудка и предотвратить риск возникновения рецидивов язвенной болезни.

Согласно рекомендациям второго Маастрихтского консенсуса (2000), при неосложненной язвенной болезни двенадцатиперстной кишки после эрадикационной терапии антисекреторные препараты не назначаются.

При проведении эрадикационной терапии необходимо:

- строго следовать установленным схемам;
- соблюдать режим приема и продолжительность курсов.

После проведения курса эрадикационной терапии необходимо продолжить лечение одним из антисекреторных препаратов (ингибиторы протонной помпы или H₂-гистаминоблокаторы) в средней терапевтической или половинной дозе (омепразол, квамател по 20–40 мг в сутки) в течение 5–7 недель при дуоденальной язве, 7–11 недель — при язве желудка.

Осложнения эрадикационной терапии отмечаются в 30 % случаев и обусловлены побочными действиями лекарственных препаратов, входящих в схему эрадикации и их потенцированием. Наиболее тяжелыми из них являются лекарственный гепатит, а также псевдомембранозный колит (вызывается *Cl. Dificile*).

ФИЗИОТЕРАПИЯ ГДЯ

В фазе обострения заболевания может применяться физиотерапевтическое лечение. Например, при неосложненной язвенной болезни уместно назначать СМТ на подложечную область длительностью 6–8 минут на сеанс курсом 8–10 процедур. СМТ оказывают анальгезирующее и противовоспалительное действие, способствуют купированию болевого синдрома и заживлению язвенного дефекта. Положительный эффект на течение обострения заболевания оказывает местная микроволновая терапия (аппараты «Волна-2» или «Ромашка»), а также магнитотерапия (переменным магнитным полем), оказывающая общеуспокаивающее, местнообезболивающее, противоотечное действие, нормализующая микроциркуляцию, повышающая иммунную реактивность организма.

ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ ПРИ НЕЭФФЕКТИВНОСТИ КОНСЕРВАТИВНОЙ ТЕРАПИИ

Неэффективность консервативного лечения больных ГДЯ может проявляться в двух вариантах: часто рецидивирующим течением (т. е.

с частотой обострений более 2 раз в год) и формированием рефрактерных ГДЯ (язв, не рубцующихся в течение 12 недель непрерывного лечения).

Проведенный тщательный анализ показал, что факторами, определяющими часто рецидивирующее течение пептических язв, являются обсемененность слизистой оболочки желудка микроорганизмами Нр, прием НПВП, наличие в анамнезе язвенных кровотечений и перфорации язвы, а также низкий «комплаенс» (compliance), т. е. отсутствие готовности больного к сотрудничеству с врачом, проявляющееся в отказе прекратить курение и употребление алкоголя, нерегулярном приеме лекарственных препаратов. Соответственно, к мероприятиям, повышающим эффективность лечения больных с часто рецидивирующим течением язвенной болезни, можно отнести: проведение эрадикации Нр, снижающей при ее успешном завершении частоту рецидивов язв в течение года с 70 до 4–5 % и уменьшающей также риск повторных язвенных кровотечений с 25 до 5 %; назначение длительной поддерживающей терапии антисекреторными препаратами в случаях язвенной болезни, не ассоциированной с Нр; замена НПВП парацетамолом или селективными блокаторами циклооксигеназы-2, а также назначение при необходимости продолжения приема НПВП соответствующего «прикрытия» из блокаторов протонного насоса или мизопростола; повышение «комплаенса» больных (прекращение курения, приема алкоголя и др.). Фактором формирования рефрактерных ГДЯ может выступать скрыто протекающий синдром Золлингера–Эллисона.

Таким образом, показаниями к хирургическому лечению язвенной болезни в настоящее время являются лишь осложненные формы заболевания. При соблюдении всех необходимых протоколов консервативного лечения случаи его неэффективности (как показание к операции) могут быть сведены до минимума.

ПОКАЗАНИЯ К ХИРУРГИЧЕСКОМУ ЛЕЧЕНИЮ ГДЯ

Несмотря на достигнутые успехи консервативной терапии ГДЯ у 10–15 % больных не удается достигнуть стойкой ремиссии или возникают осложнения, в связи с чем больные подвергаются хирургическому лечению.

Показания к хирургическому лечению ГДЯ принято разделять на абсолютные и относительные.

К абсолютным показаниям относятся осложнения ГДЯ:

- 1) перфорация язвы;
- 2) профузное желудочно-кишечное кровотечение;
- 3) стеноз, сопровождающийся выраженными эвакуаторными нарушениями.

Лечение данных больных — компетенция хирургов.

Роль терапевта приобретает ведущее значение при отборе больных на плановые операции по относительным показаниям. Терапевт, тем

более гастроэнтеролог, должен уметь установить показания к хирургическому лечению и быть ориентирован, какую операцию следует предложить больному: органосохраняющую или резекцию желудка.

Относительными показаниями к хирургическому лечению язвы являются:

- 1) неэффективность неоднократно проводимой адекватной по подбору медикаментов и срока лечения консервативной терапии;
- 2) многократные профузные желудочно-кишечные кровотечения в анамнезе;
- 3) рецидив заболевания после ушивания перфоративной язвы;
- 4) крупные каллезные пенетрирующие язвы, резистентные к медикаментозному лечению.

При локализации язвы в двенадцатиперстной кишке широкое распространение получили органосохраняющие операции с различными типами ваготомий. При неотложных состояниях наиболее часто выполняется стволовая ваготомия с дренирующими желудок операциями, при плановых операциях — селективная ваготомия с экономной резекцией желудка или селективная проксимальная ваготомия. Основным методом хирургического лечения желудочных язв остается резекция желудка.

ВОССТАНОВИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ (РЕАБИЛИТАЦИЯ) БОЛЬНЫХ С ГДЯ

Реабилитация больных должна начинаться с момента выявления ГДЯ и быть направлена на достижение стойкой ремиссии.

Цель восстановительного лечения в период обострения ГДЯ — добиться наиболее быстрого заживления язвы и максимальной нормализации морфологических и функциональных нарушений в гастродуоденальной системе. Средние сроки рубцевания язвы двенадцатиперстной кишки составляют 2–4 недели, язвы желудка — 3–6 недель. В эти сроки, как правило, образуется свежий («красный») рубец, но сохраняются признаки активного гастродуоденита.

Фаза стихающего обострения (до образования «белого» рубца и ликвидации активного воспаления слизистой оболочки гастродуоденальной зоны) длится 3–6 месяцев. Этот период реабилитации является наиболее ответственным, особенно в тех случаях, когда больной из щадящего режима стационара попадает в обычную бытовую и производственную обстановку и сталкивается с нерешенными проблемами. К тому же, считая себя «вылечившимся», больной часто перестает соблюдать рекомендации врачей. В этой связи важным условием повышения эффективности реабилитационных мероприятий является преемственность в работе врачей стационара и поликлиники, постоянная разъяснительная работа и строгий контроль за выполнением больным рекомендаций медиков. Пациентам

даже с неосложненной формой ГДЯ в течение 3–4 месяцев рекомендуется своевременно принимать пищу, избегать погрешностей в еде, а также проводить поддерживающую лекарственную терапию. С целью предупреждения ранних рецидивов после рубцевания язвы до стадии «белого» рубца лечение следует продолжить теми же лекарственными средствами, конечно, если они проявили себя эффективными в процессе ликвидации обострения, но в меньших дозах (в среднем половина терапевтической). Это особенно важно, если при лечении обострения язвенной болезни применялись блокаторы H_2 -рецепторов, и во избежание раннего рецидива («рикошетный эффект») их следует отменять, постепенно снижая дозу в течение 3–4 недель, а затем переходить на поддерживающую терапию невсасывающимися антацидами.

V. Диспансеризация и профилактика рецидивов гастродуоденальных язв

Больные ГДЯ подлежат динамическому диспансерному наблюдению. Диспансеризация предусматривает учет, ведение медицинской документации, динамическое наблюдение и проведение лечебно-профилактических мероприятий. Профилактические мероприятия для больных ГДЯ состоят из следующих основных компонентов:

- 1) мероприятия, направленные на оздоровление образа жизни и улучшение условий труда, снижения уровня конфликтности отношений;
- 2) организация рационального питания;
- 3) медикаментозное профилактическое лечение;
- 4) фитотерапия;
- 4) санаторно-курортное лечение.

Одним из наиболее сложных, но необходимых компонентов профилактики рецидивов ГДЯ является улучшение психосоциальной адаптации пациента, по возможности — устранение отрицательных эмоций, психотерапия, направленная на изменение стереотипа эмоционального реагирования, социального поведения, ценностных ориентации. Необходим отказ от вредных привычек (курение, употребление алкоголя). Пациент должен быть информирован о лекарственных препаратах, обладающих побочным ulcerогенным действием. В наиболее угрожаемые периоды возникновения рецидивов (весна, осень) больного, по возможности, следует освобождать от ночных дежурств и командировок. Питание пациента с ГДЯ в фазе ремиссии не следует строго ограничивать, оно должно приближаться к рациональному, сбалансированному. Пациент должен соблюдать режим питания, принимать пищу 3–4 раз в день в одни и те же часы, не есть на ночь.

ПРИНЦИПЫ МЕДИКАМЕНТОЗНОГО ПРОТИВОРЕЦИДИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ

Согласно решению третьего Маастрихтского консенсуса (2005) единственно эффективной мерой профилактики ГДЯ является эрадикация *Нр*.

Тройная терапия (ингибиторы протонной помпы + два антибиотика) достаточно эффективна. При продолжительности курса 7–10 дней удается уничтожить бактерию *Нр*, как минимум, в 80 % случаев; реинфекция у больных, прошедших успешную эрадикационную антихеликобактерную терапию, встречается редко (в течение первого года у 5–8 %). Реинфекция часто сопровождается рецидивом язвенной болезни, а успешная повторная эрадикация приводит к стойкой ремиссии.

У пациента с четкими сезонными обострениями целесообразно проводить противорецидивное лечение, которое следует назначать за месяц до предполагаемого начала обострения. Необходимо учитывать, что кратковременные курсы (2–3 недели) противорецидивного лечения не эффективны. Курс лечения должен продолжаться в зависимости от тяжести и длительности предшествующего рецидива от 1 до 3 месяцев. В этот период больной должен соблюдать диету, близкую к столу № 1, по возможности соблюдать режим труда и отдыха, из медикаментозных препаратов рекомендуется прием невсасывающихся антацидов (алмагель, маалокс, фосфалюгель и др.).

Пролонгированное профилактическое лечение с помощью антисекреторных средств (блокаторов H_2 -рецепторов, ингибиторов протонной помпы) в настоящее время практически не проводится из-за недостаточной эффективности, высокой стоимости препаратов и их побочных действий на организм при длительном применении.

Пациентам с рецидивирующим течением заболевания можно рекомендовать так называемое лечение «по требованию» (начинать при первых признаках обострения). С этой целью назначаются антагонисты H_2 -рецепторов (ранитидин, фамотидин) или блокаторы H^+/K^+ -АТФазы (омепразол, пантопразол). Если субъективная симптоматика стихает в течение 1 недели, то следует перейти на поддерживающую терапию еще на 2–3 недели.

Прием медикамента целесообразно дополнять фитотерапией. С этой целью применяются растения с антиспастическим (календула, ромашка, зверобой, фенхель, солодка и др.), противовоспалительным (кора дуба, подорожник, тысячелистник, девясил), слабительным (ревень, крушина, жостер), седативным (корень валерианы, синюха голубая, пион, пустырник) действием. Фитотерапия может проводиться самостоятельно и изолировано от других видов лечения в период неполной ремиссии заболевания.

Пациентам с тревожно-депрессивными расстройствами, нередко встречающимися у больных язвенной болезнью, с целью вторичной про-

филактики рецидива ГДЯ целесообразно проводить курсовое лечение антидепрессантами: amitриптилин (12,5–50 мг/сут), ладисан (25–50 мг/сут), феварин (50–100 мг/сут), коаксил (50–75 мг/сут) — в течение 6–8 недель.

Диспансеризация требует от врача терпения, высокого профессионального мастерства, предполагает полное доверие со стороны больного на протяжении длительного времени. Врач должен дать пациенту в доступной форме общее представление о заболевании, возможных признаках обострения и осложнения. Следует убедить больного в серьезности заболевания, необходимости отказа от вредных привычек (курение, употребление алкоголя, крепкого кофе), соблюдения правильного режима питания, здорового образа жизни. Необходимо выработать у него твердое убеждение в целесообразности лечебных и профилактических мероприятий не только в период обострения, но и во время ремиссии.

Важным звеном противорецидивной терапии больных ГДЯ является санаторно-курортное лечение. К основным лечебным факторам комплексной курортной терапии относятся санаторно-курортный режим, диета, климатолечение, применение минеральных вод, по показаниям — физио- и медикаментозная терапия. Санаторно-курортное лечение показано больным неосложненной ГДЯ в фазе ремиссии. Положительное действие комплекса курортных факторов наиболее выражено при направлении больных в течение первых 3 месяцев после купирования обострения заболевания. В Республике Беларусь имеются следующие санатории гастроэнтерологического профиля: Криница, Нарочь, Летцы, Беларусь (курорт Ждановичи), Сосновый Бор (г. п. Радошковичи), Поречье (Гродненский район), Белая Русь, Лепельский военный санаторий.

Противопоказаниями для направления на санаторное лечение является обострение заболевания, суб- и декомпенсированный стеноз, первые 6 месяцев после желудочно-кишечного кровотечения, подозрение на малигнизацию язвы желудка.

Санаторный этап лечения целесообразно использовать для проведения реконструктивной личностно-ориентированной терапии, которая является наиболее эффективным методом как первичной, так и вторичной профилактики язвенной болезни.

В литературе указываются такие характерологические особенности больных язвенной болезнью, как повышенная эмоциональная возбудимость и склонность к эмоциям тревоги, опасения и страха; стремление к самоутверждению; честолюбие; мнительность; ипохондричность; замкнутость; астеническое реагирование в сочетании с повышенной самооценкой, ответственным отношением к своим обязанностям, демонстрацией чувства долга и приверженности морально-этическим нормам; невротические и депрессивные черты, склонность к образованию навязчивостей и соматизации тревоги; психастенические черты; склонность к понижен-

ному настроению. Задачами психотерапии пациентов, страдающих ГДЯ являются:

- развитие способности больных к эмоциональному взаимодействию (повышение эмоциональной чувствительности, эмпатии, адекватности выражения собственных переживаний и чувств);
- обсуждение и анализ индивидуальной психологической проблематики пациента;
- расширение диапазона поведенческих реакций с преодолением ригидных стереотипов и формированием адекватного данной личности стиля поведения и эмоционального реагирования.

Решение данных задач в значительной степени снимает внутреннее напряжение, снижает подверженность дистрессам и, как следствие этого, приводит к стойкой ремиссии язвенной болезни, что и является целью вторичной профилактики.

Тестовый контроль знаний

КОНТРОЛЬНЫЕ ТЕСТОВЫЕ ВОПРОСЫ ПО I–II РАЗДЕЛАМ

1. При повреждении главных клеток желудка кислотность желудочного сока:

- А) не меняется;
- В) увеличивается;
- В) снижается;
- Г) снижается на высоте секреции.

2. Секретию поджелудочной железы стимулирует:

- А) ощелачивание антрального отдела желудка;
- Б) соматостатин;
- В) гастрин;
- Г) закисление луковицы двенадцатиперстной кишки.

3. К защитным факторам слизистой оболочки желудка относятся:

- А) поверхностный слой слизи;
- Б) адекватное кровоснабжение слизистой;
- В) секреция бикарбонатов слизистой;
- Г) все вышеперечисленные факторы.

4. К факторам агрессии в патогенезе развития дуоденальных язв не относится:

- А) обратная диффузия ионов водорода;
- Б) увеличение секреции пепсина;
- В) дуодено-гастральные рефлюксы;
- Г) инфицированность слизистой *H. pylori*.

5. Секретию бикарбонатов поджелудочной железой стимулирует:

- А) холецистокинин;
- Б) гастрин;
- В) секретин;
- Г) тироксин.

6. К предъязвенным заболеваниям относятся:

- А) холецистит;
- Б) дуоденит;
- В) энтероколит;
- Г) панкреатит.

7. При дуоденальных язвах наблюдаются следующие патофизиологические нарушения:

- А) снижение соотношения ВАО/МАО;
- Б) дуоденальная ацидификация;
- В) замедленное опорожнение желудка;
- Г) все перечисленные симптомы.

8. Люди с какой группой крови чаще болеют язвенной болезнью?

- А) O(I);
- Б) A(II);
- В) B(III);
- Г) AB(IV).

9. Какой фермент вырабатывают бактерии *H. pylori*?

- А) уреазы;
- Б) протеазы;
- В) фосфолипазы;
- Г) все перечисленные ферменты.

10. К каким заболеваниям относятся первичные ГДЯ?

- А) инфекционным;
- Б) аутоиммунным;
- В) психосоматическим;
- Г) онкологическим.

11. Желудочные язвы чаще встречаются:

- А) у мужчин;
- Б) женщин;
- В) пожилых лиц;
- Г) все не верно.

12. Какой удельный вес ГДЯ в первичной заболеваемости органов пищеварения?

- А) 5 %;
- Б) 10 %;
- В) 20 %;
- Г) 25 %.

КОНТРОЛЬНЫЕ ТЕСТОВЫЕ ВОПРОСЫ ПО III РАЗДЕЛУ

1. Характерным для дуоденальной язвы симптомом является:

- А) отрыжка воздухом;
- Б) вздутие живота;
- В) «голодные» боли в эпигастрии;
- Г) понос.

2. Чаще малигнизируются язвы:

- А) антрального отдела желудка;
- Б) малой кривизны желудка;
- В) большой кривизны желудка;
- Г) свода желудка.

3. Стрессовые язвы чаще проявляются:

- А) пенетрацией;
- Б) перфорацией;
- В) кровотечением;
- Г) малигнизацией.

4. Синдром желудочной диспепсии не включает в себя:

- А) тошноту;
- Б) изжогу;
- В) рвоту;
- Г) отрыжку.

5. При развитии пенетрации дуоденальной язвы наблюдается:

- А) появление рвоты;
- Б) развитие поноса;
- В) ослабление болевого синдрома;
- Г) усиление болевого синдрома.

6. Для язвенного кровотечения характерно:

- А) гематомезис;
- Б) гематоксезис;
- В) ослабление или прекращение болей;
- Г) все перечисленные симптомы.

7. Наиболее угрожаемые по кровотечению являются язвы:

- А) малой кривизны желудка;
- Б) антрального отдела желудка;
- В) пилорического канала;
- Г) свода желудка.

8. К эндоскопическим признакам стабильного язвенного гемостаза относятся:

- А) большой красный тромб;
- Б) малый серый тромб на дне язвы;
- В) воспаленные края язвы;
- Г) некротические края язвы.

9. Рвота, приносящая облегчение, характерна:

- А) для язвенной болезни желудка;
- Б) внутричерепной гипертензии;
- В) острого панкреатита;
- Г) всех перечисленных случаев.

10. Что не относится к осложнениям язвенной болезни?

- А) кровотечение;
- Б) пенетрация;
- В) гастроэзофагиальные рефлюксы;
- Г) перивисцерит.

11. К заболеваниям, осложняющимся ГДЯ, относятся:

- А) черепно-мозговые травмы;
- Б) циррозы печени;
- В) ожоговая болезнь;
- Г) все перечисленные заболевания.

12. Особенностью язв при синдроме Золлингера–Эллисона является:

- А) множественность;
- Б) выраженность болевого синдрома;
- В) частое рецидивирование;
- Г) все выше перечисленное.

13. Какой симптом не характерен для болевого синдрома, наблюдаемого при рецидиве дуоденальной язвы?

- А) боли через 30 минут после приема пищи;
- Б) ночные боли;
- В) боли натощак;
- Г) боли через 2 часа после приема пищи.

14. Какая поза больного характерна для приступа язвенных болей?

- А) лежа на спине;
- Б) лежа на животе
- В) сидя, облокотившись на спинку стула;
- Г) сидя, наклонившись вперед с прижатыми к животу руками.

15. Для сочетанного осложнения дуоденальной язвы прободением и кровотечением характерно сочетание:

- А) «кинжальной боли» и гематомезиса;
- Б) «доскообразного живота» и гематохезиса;
- В) «кинжальной боли» и «доскообразного живота»;
- Г) перечисленные симптомы отсутствуют.

16. Для острой геморрагической анемии характерно наличие:

- А) звона в ушах;
- Б) фотопсий;
- В) головокружения;
- Г) всех перечисленных симптомов.

17. К рискам развития стрессовых язв относятся все факторы, кроме:

- А) сахарного диабета;
- Б) перитонита;
- В) дыхательной недостаточности;
- Г) почечной недостаточности.

18. Какой из перечисленных симптомов наблюдается при дуоденальной язве?

- А) Pararexia;
- Б) Pyrosis;
- В) Nausea;
- Г) Regurgitatio.

19. К симптомам вторичной (симптоматической) желудочной язвы относится:

- А) анорексия;
- Б) тошнота;
- В) рвота;
- Г) все перечисленные симптомы.

20. Какой из перечисленных симптомов не характерен для ГДЯ?

- А) Anorexia;
- Б) Emesis;
- В) Obstipatio;
- Г) все не характерны.

21. Для язвенного кровотечения средней степени тяжести характерно:

- А) «индекс шока» равен 0,9;
- Б) показатели гематокрита 0,25–0,30;
- В) дефицит глобулярной массы до 20 %;
- Г) гемоглобин < 83 г/л.

22. Какой из методов диагностики хеликобактериоза считается «золотым стандартом»?

- А) микробиологический;
- Б) дыхательный;
- В) цитологический;
- Г) гистологический.

23. Что не относится к понятию «вторичные язвы»?

- А) осложненные язвы;
- Б) эндокринные язвы;
- В) лекарственные язвы;
- Г) стрессовые язвы.

24. Какие желудочные язвы относятся к гигантским?

- А) 1–2 см в диаметре;
- Б) 2–3 см в диаметре;
- В) 3–5 см в диаметре;
- Г) множественные, независимо от размеров.

25. Что не относится к относительным показаниям к оперативному лечению язв?

- А) рецидив заболевания после ушивания перфоративной язвы;
- Б) крупная каллезная пенетрирующая язва;
- В) выраженный и часто рецидивирующий болевой синдром;
- Г) неэффективность неоднократно проводимой адекватной медикаментозной терапии.

КОНТРОЛЬНЫЕ ТЕСТОВЫЕ ВОПРОСЫ ПО IV–V РАЗДЕЛАМ

1. Какой из перечисленных препаратов вызывает максимальное снижение желудочной кислотной секреции?

- А) атропин;
- Б) ранитидин;
- В) квамател;
- Г) омепрозол.

2. К блокаторам H₂-гистаминовых рецепторов не относится:

- А) квамател;
- Б) ранитидин;
- В) гастроцепин;
- Г) циметидин

3. В трехкомпонентную схему эрадикации входят все препараты, кроме:

- А) амоксициллина;
- Б) вентера;
- В) кларитромицина;
- Г) омепразола.

4. К прокинетикам относятся все препараты, кроме:

- А) церукала;
- Б) цизаприда;
- В) бускапана;
- Г) домперидона.

5. Какой из препаратов не является ингибитором протонной помпы?

- А) зероцид;
- Б) ульфамид;
- В) париет;
- Г) контролок.

6. Что не входит в стандарты лечения ГДЯ?

- А) курсовое лечение репаратантами;
- Б) эрадикационная терапия;
- В) антисекреторная терапия H_2 -гистаминоблокаторами;
- Г) курсовое лечение гастроцитопротекторами.

7. Какое из приведенных условий является основным для успешного рубцевания дуоденальных язв?

- А) антибактериальная терапия;
- Б) нормализация моторной функции желудка;
- В) снижение стимулированной кислотной секреции желудка;
- Г) повышение рН в просвете желудка выше 3.

8. В четырехкомпонентную схему эрадикационной терапии $H. pylori$ включены все препараты, кроме:

- А) тетрациклина;
- Б) циметидина;
- В) метранидазола;
- Г) де-нола.

9. К всасывающимся антацидам относятся:

- А) алюминия фосфат;
- Б) окись магния;
- В) магния гидроксид;
- Г) все перечисленные соединения.

10. К побочным эффектам антацидов относятся все, кроме:

- А) нарушения функции кишечника;
- Б) энцефалопатии;
- В) усиления моторной функции желудка;
- Г) нарушения всасывания фосфатов.

11. Средняя терапевтическая суточная доза кваматела равна

- А) 10 мг;
- Б) 20 мг;
- В) 40 мг;
- Г) 60 мг.

12. К целям противоязвенного лечения относятся все, кроме:

- А) достижение эрадикации Нр;
- Б) ускорения заживления язвы;
- В) купирования болей и диспепсических явлений;
- Г) предупреждение осложнений и рецидивов язв.

13. Назовите средние сроки рубцевания дуоденальных язв:

- А) 1–2 недели;
- Б) 2–4 недели;
- В) 4–6 недель;
- Г) 6–8 недель.

ОТВЕТЫ НА ТЕСТОВЫЕ ВОПРОСЫ

I–II разделы: 1 — А; 2 — Г; 3 — Г; 4 — В; 5 — В; 6 — Б; 7 — Б; 8 — А; 9 — Г; 10 — В; 11 — В; 12 — Б.

III раздел: 1 — В; 2 — Г; 3 — В; 4 — Б; 5 — Г; 6 — Г; 7 — А; 8 — Б; 9 — А; 10 — В; 11 — Г; 12 — Г; 13 — А; 14 — Г; 15 — Г; 16 — Г; 17 — А; 18 — Б; 19 — Г; 20 — А; 21 — Б; 22 — Б; 23 — А; 24 — В; 25 — В.

IV–V разделы: 1 — Г; 2 — В; 3 — Б; 4 — В; 5 — Б; 6 — А; 7 — Г; 8 — Б; 9 — Б; 10 — В; 11 — В; 12 — А; 13 — Б.

Литература

1. *Руководство по гастроэнтерологии* / под ред. Ф. И. Комарова, А. Л. Гребенева. М., 1995. Т. 1. С. 456–534.
2. *Григорьев, П. Я.* Диагностика и лечение болезней органов пищеварения / П. Я. Григорьев, Э. П. Яковенко. СПб : Сотис, 1997. 515 с.
3. *Калинин, А. В.* Язвенная болезнь : диагностика, современные принципы лечения и профилактики : метод. реком. / А. В. Калинин. М., 1999. 30 с.
4. *Рекомендации по диагностике и лечению язвенной болезни* : метод. пособие для врачей / В. Т. Ивашкин [и др.]. М., 2002. 15 с.
5. *Бова, А. А.* Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки. Этиология, клиника, диагностика, лечение, профилактика : метод. реком. / А. А. Бова, А. И. Близнюк, П. В. Криушев. Минск, 2006. 47 с.
6. *Диагностика и лечение инфекции Helicobacter pylori*, современные представления : доклад второй конф. по принятию консенсуса в Маастрихте 21–22 сент. 2000 г. // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2000. № 6. С. 7–9.
7. *Яицкий, Н. А.* Язвы желудка и двенадцатиперстной кишки / Н. А. Яицкий, В. М. Седов, В. П. Морозов. М. : МЕДпресс-информ, 2002. 376 с.
8. *Комментарии к Протоколам (стандартам) обследования и лечения пациентов с патологией органов пищеварения.* Минск, 2006. С. 33.

Оглавление

Список сокращений.....	3
I. Некоторые анатомо-физиологические характеристики гастродуоденальной зоны.....	4
II. Гастродуоденальные язвы: характеристика, эпидемиология, этиология, патогенез.....	9
III. Классификация, клиника, диагностика, дифференциальная диагностика, осложнения гастродуоденальных язв.....	27
IV. Лечение и профилактика гастродуоденальных язв, реабилитация больных.....	41
V. Диспансеризация и профилактика рецидивов гастродуоденальных язв.....	61
Тестовый контроль знаний.....	65
Литература.....	73

Учебное издание

Близнюк Анатолий Иванович

**ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНЫЕ ЯЗВЫ
(ПАТОГЕНЕЗ, КЛИНИКА,
ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ)**

Учебно-методическое пособие

Ответственная за выпуск Н. П. Митьковская
Редактор Н. В. Оношко
Компьютерная верстка Н. М. Федорцовой

Подписано в печать 24.12.09. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Кюм Люкс».
Печать офсетная. Гарнитура «Times».
Усл. печ. л. 4,42. Уч.-изд. л. 4,04. Тираж 50 экз. Заказ 647.

Издатель и полиграфическое исполнение:
учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет».
ЛИ № 02330/0494330 от 16.03.2009.
ЛП № 02330/0150484 от 25.02.2009.
Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.