

**Д. Д. МИРУТКО, И. И. САВАНОВИЧ,
Н. И. ЯКИМОВИЧ**

ЯЗВЕННАЯ БОЛЕЗНЬ У ДЕТЕЙ

Минск БГМУ 2023

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
2-я КАФЕДРА ДЕТСКИХ БОЛЕЗНЕЙ

Д. Д. Мирутко, И. И. Саванович, Н. И. Якимович

ЯЗВЕННАЯ БОЛЕЗНЬ У ДЕТЕЙ

Учебно-методическое пособие



Минск БГМУ 2023

УДК 616.33-002.44-053.2(075.8)
ББК 57.3я73
М64

Рекомендовано Научно-методическим советом университета в качестве
учебно-методического пособия 19.04.2023 г., протокол № 4

Рецензенты: канд. мед. наук, доц. каф. педиатрии Белорусской медицинской академии последипломного образования Н. В. Голобородько; каф. пропедевтики детских болезней Белорусского государственного медицинского университета

Мирутко, Д. Д.

М64 Язвенная болезнь у детей : учебно-методическое пособие /
Д. Д. Мирутко, И. И. Саванович, Н. И. Якимович. – Минск : БГМУ,
2023. – 48 с.

ISBN 978-985-21-1330-4.

Обобщены современные аспекты этиопатогенеза, классификации, клинических проявлений, методы диагностики язвенной болезни у детей. Рассмотрены методы лечения и основные препараты, подходящие детям.

Предназначено для студентов 4–6-го курса педиатрического факультета.

УДК 616.33-002.44-053.2(075.8)
ББК 57.3я73

ISBN 978-985-21-1330-4

© Мирутко Д. Д., Саванович И. И., Якимович Н. И., 2023
© УО «Белорусский государственный медицинский университет», 2023

МОТИВАЦИОННАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТЕМЫ

Тема данного занятия является актуальной, т. к. язвенная болезнь (ЯБ) у детей является тяжелым, иногда инвалидизирующим заболеванием и может протекать с осложнениями, угрожающими жизни. Знание этиопатогенеза, клиники, лечения и профилактики ЯБ является необходимым условием в подготовке квалифицированного педиатра. ЯБ занимает одно из первых мест среди хронических заболеваний органов пищеварения у детей и является медико-социальной проблемой. В структуре желудочно-кишечных заболеваний ЯБ составляет 4–13 %. До 12 лет одинаково часто болеют мальчики и девочки, в последующем — чаще мальчики. В 80 % случаев заболевание начинается в школьном возрасте. Ранняя диагностика, адекватное и своевременно начатое лечение определяют в значительной мере трудоспособность, качество жизни и ее продолжительность у взрослых.

Общее время занятия: 6 ч.

Цель занятия: углубить знания по диагностике, лечению, профилактике ЯБ. Развить умение клинического мышления, практического преломления имеющихся теоретических знаний. Усвоить этиологию, патогенез, клинику, лечение язвенной болезни желудка (ЯБЖ) и двенадцатиперстной кишки (ЯБДК) у детей, как ассоциированных с инфекцией *Helicobacter pylori*, так и кислотозависимых, этиологически не связанных с хеликобактерной инфекцией. Овладеть практическими навыками оценки инструментальных и лабораторных методов обследования больных детей.

Задачи занятия: ознакомиться с понятиями, определениями что такое ЯБЖ и ЯБДК, а также что лежит в основе причин этих заболеваний. Изучить механизмы возникновения, клиническую картину заболеваний, терапевтические подходы, лекарственные препараты для их лечения.

Требования к исходному уровню знаний. Необходимы знания анатомии, физиологии, патофизиологии, гистологии, патанатомии, пропедевтики детских болезней, фармакологии в разделе верхнего отдела желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (пищевод, желудок, двенадцатиперстная кишка (ДПК)). К занятию требуется повторить:

- из анатомии: анатомию верхнего отдела ЖКТ у детей;
- гистологии: строение слизистой оболочки желудка и кишечника;
- физиологии и патофизиологии: механизмы регуляции кислотопродукции желудка, перистальтики;
- пропедевтики детских болезней: методы физикального обследования детей, правила пальпации живота; показания к инструментальным методам обследования, нормативы лабораторных данных биохимических исследований на функцию ЖКТ.

Контрольные вопросы из смежных дисциплин:

1. Анатомическое строение слизистой оболочки желудка и ДПК.
2. Факторы защиты и агрессии верхнего отдела ЖКТ.
3. Механизмы регуляции кислотообразования, моторики желудка и кишечника.
4. Микроорганизм *H. pylori*, его особенности обитания. Пути заражения человека.
5. Методы обследования ЖКТ, актуальные для педиатрии.
6. Основные группы медикаментов, применяемые для лечения ЯБ.

Контрольные вопросы по теме занятий:

1. Определение ЯБ.
2. Распространенность ЯБ в детском возрасте.
3. Предрасполагающие факторы к ЯБЖ и ЯБДК.
4. Роль вегетативной нервной системы в генезе ЯБ.
5. Роль хеликобактерной инфекции, генетических факторов в развитии заболевания.
6. Патогенез, патоморфологические изменения в слизистой оболочке желудка и ДПК.
7. Соотношение защитных и агрессивных факторов при ЯБ.
8. Классификация, клиничко-морфологические стадии ЯБ, осложнения.
9. Диагностические критерии ЯБ.
10. Методики диагностики инфекции *H. pylori*, современные методики определения уровня кислотообразования желудка.
11. Лечение ЯБ, противорецидивные мероприятия, реабилитация.
12. Осложнения течения, исходы ЯБ.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Язвенная болезнь — хроническое рецидивирующее мультифакторное заболевание, проявляющееся образованием язвенных дефектов в желудке и/или ДПК с возможным прогрессированием и развитием осложнений.

Патогенез ЯБ сводится к нарушению равновесия между факторами защиты слизистой оболочки желудка и ДПК и агрессивными свойствами желудочного и дуоденального содержимого. Основными факторами, усиливающими агрессивные свойства желудочного и дуоденального содержимого, являются:

- увеличение массы обкладочных клеток желудка (часто наследственно обусловленное);
- гиперпродукция гастрина;
- нарушение нервной и гуморальной регуляции желудочной кислотопродукции;

- повышение выработки пепсиногена и пепсина;
- нарушение гастродуоденальной моторики (замедление или ускорение);
- заброс желчи в желудок;
- обсеменение слизистой оболочки желудка *H. pylori*.

Основными факторами, ослабляющими защитные свойства слизистой оболочки желудка и ДПК, являются:

- нарушение клеточной регенерации;
- нарушение местного кровотока (локальная ишемия);
- снижение продукции слизи и интенсивности муцинообразования и продукции сиаловых кислот;
- снижение продукции бикарбонатов поджелудочной железой;
- антродуоденальный механизм кислоторегуляции;
- уменьшение содержания простагландинов в слизистой оболочке желудка и ДПК;
- прием препаратов групп «другие анальгетики и антипиретики» и/или «нестероидные противовоспалительные и противоревматические препараты».

Кроме нестероидных противовоспалительных препаратов причиной развития язвенного процесса является прием анаболических стероидов (стероидных препаратов), противоопухолевых препаратов (цитостатических препаратов) и иммунодепрессантов. На состояние равновесия между факторами защиты и агрессии также влияют такие инфекционные агенты, как *Candida albicans*, герпесвирусы (HHV 1-го и 2-го типа, EBV, CMV). Представители *Prevotella spp.* и *Streptococcus spp.* в составе бактериальных сообществ могут принимать участие в развитии гастродуоденальной патологии.

Большое значение в развитии ЯБ имеет наследственная предрасположенность: при ЯБЖ она составляет 15–40 %, а при ЯБДК она может достигать 60–80 %. Наследственно-генетические факторы ассоциированы с увеличением желудочной кислотопродукции (генетически детерминированное увеличение массы обкладочных клеток и гиперактивность секреторного аппарата слизистой оболочки); увеличением уровня гастрина и пепсиногена (сывороточного пепсиногена I), которое передается по аутосомно-доминантному типу; дефектом слизиобразования слизистой оболочки желудка и ДПК, проявляющимся в виде дефицита мукополисахаридов, в том числе фукогликопротеинов, синдронохондроитина сульфата и глюкозаминогликанов; наличием определенных фенотипических полиморфизмов (группы крови I и II, отрицательный резус-фактор, определенные виды человеческих лейкоцитарных антигенов (HLA)). В формировании ЯБ имеют значение полиморфизм генов матриксных металлопротеиназ-1, -3, -9 и тканевого ингибитора металлопротеиназ-3, носительство 607C- и 251T/A-аллелей гена провоспалительного IL-8, полиморфизм HLA (HLA-DQB1*0602, HLA-DQB1*0301), особенности строения TLR-9 и TLR-4, белка теплового шока 70-2.

В современной гастроэнтерологии решающая роль в развитии ЯБ отводится микроорганизму *H. pylori*, обнаруженному в 1983 г. австралийскими учеными Б. Маршаллом (B. Marshall) и Дж. Уорреном (J. Warren). Позднее была доказана роль этой бактерии в том числе и в развитии ЯБ.

Следует подчеркнуть, что у детей, в отличие от взрослых, инфицирование *H. pylori* намного реже сопровождается изъязвлением слизистой оболочки желудка и ДПК. По данным крупного европейского многоцентрового исследования, у 1233 детей с симптоматической хеликобактерной инфекцией ЯБ была диагностирована менее чем у 5 % детей до 12 лет и лишь у 10 % подростков. Доказано как прямое повреждающее действие *H. pylori* на слизистую оболочку желудка и ДПК за счет выработки комплекса ферментов (уреаза, протеазы, фосфолипазы) и цитотоксинов (VacA, CagA), так и опосредованное повреждение слизистой оболочки за счет высвобождения интерлейкинов, лизосомальных энзимов, фактора некроза опухоли с развитием воспалительных процессов.

Развитие в процессе персистенции в слизистой и подслизистой оболочках желудка и ДПК *H. pylori* приводит к формированию хронического гастрита и дуоденита с повышением продукции гастрина, усиливающего секрецию соляной кислоты. В то же время избыточное закисление ДПК соляной кислотой при относительном дефиците панкреатических бикарбонатов приводит к поддержанию воспалительного процесса в ДПК (прежде всего в луковице), появлению участков метаплазии слизистой оболочки ДПК с замещением кишечного эпителия на желудочный, который в свою очередь заселяется *H. pylori*. В дальнейшем при персистенции *H. pylori* именно на участках с метаплазией эпителия желудочного типа формируются язвенные дефекты.

У детей до 18 лет обсемененность слизистой оболочки антрального отдела желудка *H. pylori* при обострении ЯБДК отмечается у 33–100 % (медиана 92 %), при ЯБЖ — у 11–75 % (медиана 25 %). Обсемененность *H. pylori* при рецидивирующем язвенном процессе фиксируется в от 0 до 81 % случаев (медиана 22 %). Более $\frac{2}{3}$ детей развивающихся стран инфицируются до 2-летнего возраста, и распространенность инфекции достигает 80–100 %, при этом наиболее важными факторами распространения являются плохие социально-экономические условия и плохое гигиеническое состояние.

В развитии ЯБ немаловажную роль играет состояние иммунитета ребенка, что связано как с дефектами иммунной реактивности организма (наследственной или приобретенной природы), так и с воздействием на иммунную систему факторов патогенности *H. pylori* и расстройством микробиоты верхних отделов пищеварительного тракта. Исследования состояния иммунной системы у детей с ЯБДК, ассоциированной с хеликобактерной инфекцией, выявили нарушения иммунного статуса, связанные с дисбалансом в системе

цитокинов (IL-1, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, TGF- β , IFN- γ), повышением уровня IgG-антител к тканевым (органоспецифическим и органонеспецифическим) и бактериальным антигенам, усилением продукции нейтрофилами активных форм кислорода. Выявленная у детей с ЯБДК продукция антител класса IgG к структурам тканей организма (эластину, коллагену, денатурированной ДНК) и к антигенам тканей ЖКТ (к антигенам желудка, тонкой и толстой кишки, поджелудочной железы) может служить указанием на развитие аутоиммунного процесса при обострении ЯБДК у детей.

Выработка аутоантител к тканям желудка при инфицировании *H. pylori* доказана и у взрослых. Усиление продукции активных форм кислорода нейтрофилами у детей с ЯБДК указывает на участие секретируемых нейтрофилами токсических веществ в деструктивном процессе при ЯБДК.

Неблагоприятное течение может быть обусловлено такими дополнительными факторами, как нейроэндокринные — реализуются факторами APUD-системы (гастрин, бомбезин, соматостатин, секретин, холецистокинин, мотилин, энкефалины, ацетилхолин), мелатонином; нейропсихические — связаны с психотравмами, устойчивыми стрессами, в том числе конфликтами в семье. Выявляются особенности реагирования нервной системы больных с ЯБ (астенический и астеноневротический, ипохондрический, депрессивный синдромы), интроверсия и экстраверсия, эмоциональная неустойчивость, дистимические расстройства.

Этиологическая роль алиментарных факторов, ассоциированных с нерегулярным приемом пищи, употреблением жареной, копченой пищи, продуктов с большим содержанием соли, экстрактивных веществ, ксенобиотиков (консервантов, усилителей вкуса и др.), хотя и обсуждается, однако в настоящее время не доказана.

Выделяется особая форма первичной ЯБ, называемая «идиопатической», развитие которой не ассоциировано с доказанным инфекционным процессом. Распространенность этой формы ЯБ, по данным различных авторов, колеблется от 39 до 73 %. Причина развития язвенного процесса у этих больных до конца не выяснена и, возможно, связана с нарушением процессов нейрогуморально-эндокринно-иммунной регуляции слизистой оболочки ЖКТ.

Таким образом, формирование ЯБ или возникновение рецидива заболевания могут быть связаны с течением инфекции, вызванной *H. pylori*, у иммунокомпromетированных пациентов — с персистенцией герпетической инфекции, воздействием измененных сигнальных систем на местном и системном уровне, нарушением баланса между факторами агрессии и защиты слизистой оболочки верхних отделов пищеварительного тракта. Наличие индивидуальных особенностей естественной резистентности слизистой оболочки, в том числе и к *H. pylori*, позволяет нейтрализовать или уменьшить «агрессивность» триггерных факторов развития ЯБ.

СБОР ЖАЛОБ И АНАМНЕЗА

При сборе анамнеза необходимо обратить внимание на отягощенную гастродуоденальной патологией наследственность, характер питания, вредные привычки и сопутствующие заболевания, спектр применяемых лекарственных препаратов. Из жалоб характерными для ЯБДК являются поздние боли в животе (возникающие через 1–1,5 ч после еды) или боли натощак с локализацией в околопупочной области, меньше в эпигастрии.

Типичны ночные боли, когда пациент просыпается ночью и для уменьшения болей должен что-либо съесть или попить. Патогномоничным для данного варианта ЯБ является так называемый мойнингановский ритм болей, т. е.: голод → боль → прием пищи → светлый промежуток → голод → боль...

Для ЯБЖ вообще нет характерного болевого синдрома. Боли в животе возникают чаще в эпигастрии и после еды, но могут быть самыми разнообразными по времени возникновения, интенсивности и связи с едой. Может определяться связь с психоэмоциональным стрессом за короткое время от начала болей (1–5 суток). Это наиболее характерно для стрессовых язв желудка. Иногда отмечается «немое» течение ЯБ. Она диагностируется только после эндоскопии, сделанной по другим показаниям или благодаря проявившимся осложнениями (кровотечение, прободение, пенетрация, стенозирование, деформация луковицы, малигнизация).

ФИЗИКАЛЬНОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ

Осмотр, пальпацию живота проводят по традиционной методике: начиная против часовой стрелки сначала поверхностную, затем глубокую. Отмечается болезненность в гастродуоденальной зоне, около пупка. Дефанса обычно нет, только если появляются осложнения.

ЛАБОРАТОРНЫЕ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ

Кроме полученных данных, в постановке диагноза опираются на результаты инструментальных, морфологических и лабораторных методов исследования, в том числе эзофагогастродуоденоскопии, рН-метрии и диагностики инфекции *H. pylori*.

Обязательные лабораторные исследования:

- клинический анализ крови, мочи и кала;
- исследование кала на скрытую кровь;

– биохимический анализ крови (концентрация общего белка, альбуминов, холестерина, глюкозы, амилазы, билирубина, железа, активности трансаминаз).

Учитывая многообразие клинических симптомов ЯБДК, основным методом в диагностике заболевания считают эзофагогастродуоденоскопию, позволяющую не только обнаружить язвенно-воспалительные изменения слизистой оболочки ЖКТ, но и проследить динамику язвенного процесса, диагностировать осложнения, определить характер моторно-эвакуаторных нарушений. Кроме того, при эзофагогастродуоденоскопии возможно выполнение прицельной биопсии слизистой оболочки ЖКТ под визуальным контролем для проведения морфологического исследования биоптата и диагностики обсемененности микрофлорой, в том числе и *H. pylori*. Морфологическое исследование позволяет уточнить особенности течения ЯБ, по мнению некоторых ученых, оно играет роль главного метода определения активности воспалительного процесса.

УЗИ органов брюшной полости при ЯБ показано для диагностики сопутствующей патологии гепатобилиарной системы и поджелудочной железы.

Рентгенологический метод используют, прежде всего, для поиска осложнений течения язвенного процесса (рубцовая деформация органов, стенозы, конвергенция складок, моторно-эвакуаторные нарушения гастродуоденальной зоны). Обнаружение язвенной ниши служит прямым признаком заболевания и позволяет определить локализацию, размеры, глубину язвенного дефекта. У детей использование рентгенологических методов ограничено высокой лучевой нагрузкой и сравнительно меньшей диагностической значимостью этих методов.

Для оценки состояния желудочной секреции используют зондовые и беззондовые методы.

Фракционное зондирование позволяет достоверно оценить секреторную, кислото- и ферментообразующую функции желудка. Исследование проводят в 3 фазы секреторного цикла: натощак, базальную (межпищеварительную) и стимулированную (пищеварительную). В качестве стимуляторов используют различные фармакологические препараты (гистамин, пентагастрин). При этом метод не позволяет оценить рН в реальном времени, определить параметр изолированно в том или ином отделе желудка, в пищеводе или ДПК, что снижает диагностическую ценность фракционного зондирования.

Суточный мониторинг рН осуществляют с помощью следующих приборов: компактного носимого регистрирующего блока, рН-метрического зонда с кожным хлорсеребряным электродом сравнения, компьютера с программным обеспечением. Суточное мониторирование рН дает возможность исследовать кислотопродуцирующую функцию желудка в условиях, максимально приближенных к физиологическим, изучить влияние на кис-

лотопродукцию различных эндогенных и экзогенных факторов, в том числе медикаментозных препаратов, а также точно фиксировать дуоденогастральные и гастроэзофагеальные рефлюксы. Данная методика позволяет не только определить ритм секреции желудка, но и осуществить индивидуальный подбор дозы антисекреторных препаратов под контролем уровня рН. Суточную рН-метрию предпочтительно проводить дважды: первый раз без назначения медикаментозных препаратов, а второй раз — на фоне лечения для оценки эффективности коррекции.

В последние годы в зарубежной и отечественной гастроэнтерологической литературе часто встречается понятие «кислотозависимые заболевания», к которым относят ЯБ, а также эрозивный гастрит, гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь (ГЭРБ), т. е. те заболевания верхних отделов пищеварительного тракта, в патогенезе которых ведущее значение имеет повышенная кислотная продукция в желудке. Эти заболевания нередки и в педиатрической практике. ЯБ представляет собой группу гетерогенных заболеваний, общим проявлением которых является локальный глубокий дефект с повреждением подслизистых слоев в слизистой оболочке желудка и/или в ДПК. При эрозивных поражениях дефект ограничивается, как правило, самой слизистой. Патогенез перечисленных заболеваний многофакторный и обусловлен прежде всего несоответствием между факторами защиты слизистой оболочки (слизь, микроциркуляция, гормоны, регенерация, бикарбонаты) и факторами повреждения (кислота, пепсин, *H. pylori*).

ЖЕЛУДОЧНАЯ СЕКРЕЦИЯ И МЕТОДЫ ЕЕ ОЦЕНКИ

ЖЕЛУДОЧНЫЙ СЕКРЕТ

Основными компонентами желудочного секрета являются соляная кислота и ферменты. Кислота вырабатывается париетальными клетками слизистой оболочки желудка, ферменты — главными.

Кислота активизирует неактивные пепсиногены до активных пепсинов, поддерживает рН, необходимую для оптимального функционирования ферментов, обеспечивает обработку пищи и придает секрету бактерицидные свойства. У человека концентрация ионов водорода в просвете желудка составляет около 145 ммоль/л. Кислотная продукция в париетальной клетке осуществляется так называемыми протонными насосами, транспортной белковой структурой в апикальной мембране клетки, обеспечивающей перенос протонов изнутри клетки наружу.

Слизистая оболочка желудка человека содержит примерно 1 млрд париетальных клеток, каждая из которых содержит примерно 1 млрд водородных насосов. Около 30 % из них ежедневно регенерирует.

Пепсины являются протеазами, и именно протеолитические процессы преобладают в желудке. Содержание других ферментов, в том числе желудочной липазы, крайне незначительно и актуально в основном в грудном возрасте.

Основная масса париетальных и главных клеток сосредоточена в области дна и тела желудка. В антральном отделе преобладают пилорические железы со щелочным секретом, обеспечивающим подготовку первично обработанного пищевого комка к переходу в ДПК со щелочной средой в норме.

В ДПК закисление среды при переходе в нее желудочного содержимого стимулирует функцию S-клеток, продуцирующих секретин, который способствует секреции бикарбонатов в составе сока поджелудочной железы, подерживая тем самым постоянство pH в кишечном просвете.

ПЕПСИНЫ

Пепсины (от греч. *pepsis* — переваривание) — ферменты желудочного сока, гидролизующие белки при pH ниже 5 и необратимо инактивируемые при щелочных значениях pH. Пепсины синтезируются в виде предшественников, стабильных в щелочной среде, — пепсиногенов, которые под влиянием HCl желудочного сока превращаются в пепсины. Процесс превращения сопровождается отщеплением ряда основных пептидов от азотного конца пепсиногена. Эта особенность отличает пепсины от других кислых протеаз желудочного сока. По характеру действия пепсины относятся к эндопептидазам.

Известно 2 иммунологически различающихся пепсиногена человека: пепсиноген I и пепсиноген II, с различной молекулярной структурой. Кроме того, слизистая оболочка человека содержит третью иммунохимически отличаемую кислую протеазу, которая не является пепсином и располагается в геле при электрофорезе ближе к катоду, чем пепсиноген II. Эту протеазу обозначают как «медленно движущуюся», на ее долю приходится чуть меньше 5 % протеолитической активности экстракта слизистой оболочки желудка.

Пепсиноген I продуцируется главными и слизистыми шеечными клетками фундальных желез желудка, пепсиноген II — этими же клетками, а также железами кардии, пилорическими железами в дистальной части желудка и бруннеровыми железами в проксимальной части ДПК. Пепсиноген I и пепсиноген II можно обнаружить в сыворотке крови, но с мочой в норме выделяется только пепсиноген I.

Пепсиногены под воздействием кислоты превращаются в соответствующие ферменты: группу пепсинов 1 и группу пепсинов 2. Число молекулярных вариантов пепсинов 1 и пепсинов 2 не установлено. Не исключено, что один пепсиноген дает больше одного пепсина, и наоборот, два различных пепсиногена могут дать один пепсин.

Пепсиноген II составляет всего 30 % от общего содержания пепсиногенов в слизистой оболочке желудка, тем не менее его вклад в общую протеолитическую активность почти эквивалентен пепсиногену I.

Для каждой группы пепсинов существуют определенные оптимумы pH, при которых отмечается наибольшая протеолитическая активность. Кислая секреция обеспечивает наиболее эффективное действие пепсинов и наиболее полное переваривание.

Старое правило Шварца: «Нет кислоты — нет язвы» — до сих пор можно считать верным для большинства случаев ЯБДК, хотя для ЯБЖ это условие не обязательно. К причинам формирования язвы также относят бактериальную инфекцию (*H. pylori*), употребление некоторых лекарственных препаратов (нестероидные и стероидные противовоспалительные средства), курение, наследственность, нарушение эвакуации пищи из желудка, что в совокупности и приводит к дисбалансу между повреждающими и защитными факторами в желудке и ДПК. Об этих условиях при попытке понять патофизиологические основы ЯБ необходимо всегда помнить, включая и понимание физиологических механизмов защиты слизистой оболочки.

ЗАЩИТНЫЕ СВОЙСТВА СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ЖЕЛУДКА И ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ

Слизистая оболочка желудка постоянно подвергается воздействию кислоты и пепсина. В определенные периоды в течение суток pH содержимого желудка бывает меньше 2. Поэтому целесообразно проанализировать механизмы эффективной защиты слизистой оболочки желудка от повреждающих воздействий.

Прежде всего необходимо рассмотреть особенности структуры слизистой оболочки желудка, поскольку она и есть тот основной элемент, который вовлекается в повреждение и участвует в защитных механизмах при ЯБ. На рис. 1 представлены клетки, входящие в состав кислотопродуцирующих желез желудка.

В защитном барьере желудка клетки слизистой оболочки являются первой линией защиты от повреждающих факторов, особенно поверхностные клетки, секретирующие слизь и бикарбонаты, создающие физико-химический барьер для эпителиальных клеток желудка (рис. 1). Этот барьер представляет собой гель, имеющий в норме градиент pH. Этот градиент поддерживает нейтральный pH у клеточной поверхности. Гель состоит из неперемешивающегося слоя слизи, бикарбонатов, фосфолипидов и воды. Установлено, что факторы регуляции, стимулирующие синтез пепсина и соляной кислоты, одновременно стимулируют выделение слизи и синтез бикарбонатов.

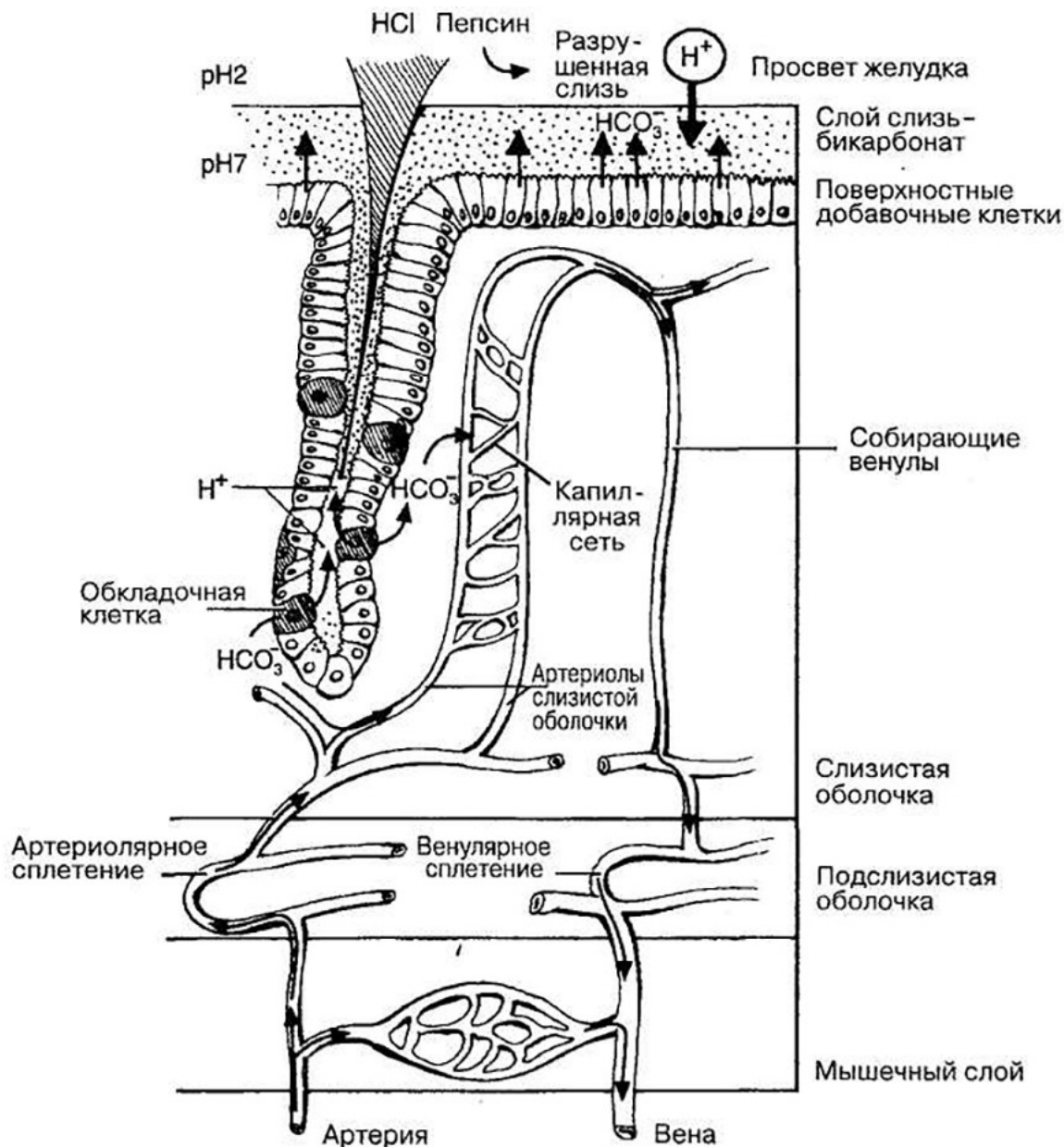


Рис. 1. Основные компоненты слизистого барьера и сосудистой сети желудка (Т. Yamada et al., Textbook of Gastroenterology, 2nd ed., 1995)

Бикарбонаты необходимы для поддержания рН близким к нейтральному у поверхности эпителия. Все поверхностные эпителиальные клетки, выстилающие желудок и ДПК, синтезируют и секретируют бикарбонаты. Слизистая оболочка проксимальной части ДПК вырабатывает бикарбонатов приблизительно в 2 раза больше, чем вся слизистая оболочка желудка. Важную роль в поддержании базального уровня секреции бикарбонатов играют эндогенные простагландины. У пациентов с рецидивом ЯБДК имеется выраженное снижение синтеза бикарбоната в проксимальных отделах ДПК (по сравнению со здоровыми людьми).

Механизм снижения секреции бикарбонатов до конца неизвестен, хотя недавние исследования показали возможное участие в этом процессе *H. pylori*. Этот возбудитель иногда выявляют и у здоровых людей без каких-либо патологических проявлений, хотя значительно чаще (> 95 %) его обнаруживают у больных гастритом и ЯБДК.

Лечение гастрита и дуоденальной язвы препаратами, действующими на *H. pylori*, например висмутсодержащими и антибиотиками, приводит к клиническим и морфологическим признакам выздоровления. Хотя наличие данного микроорганизма четко коррелирует с гастритом и ЯБДК, механизмы его влияния на процесс развития ЯБ остаются неизвестными. Первые исследования показали возможность как прямого, так и непрямого повреждения слизистой оболочки желудка этим микроорганизмом (рис. 2). *H. pylori* вырабатывает уреазу, липополисахариды и цитотоксин, которые, в свою очередь, могут привлекать и активировать клетки воспаления. Кроме того, последние исследования *in vivo* и *in vitro* показали, что местное воспаление, вызванное *H. pylori*, сочетается с умеренной гипергастринемией.

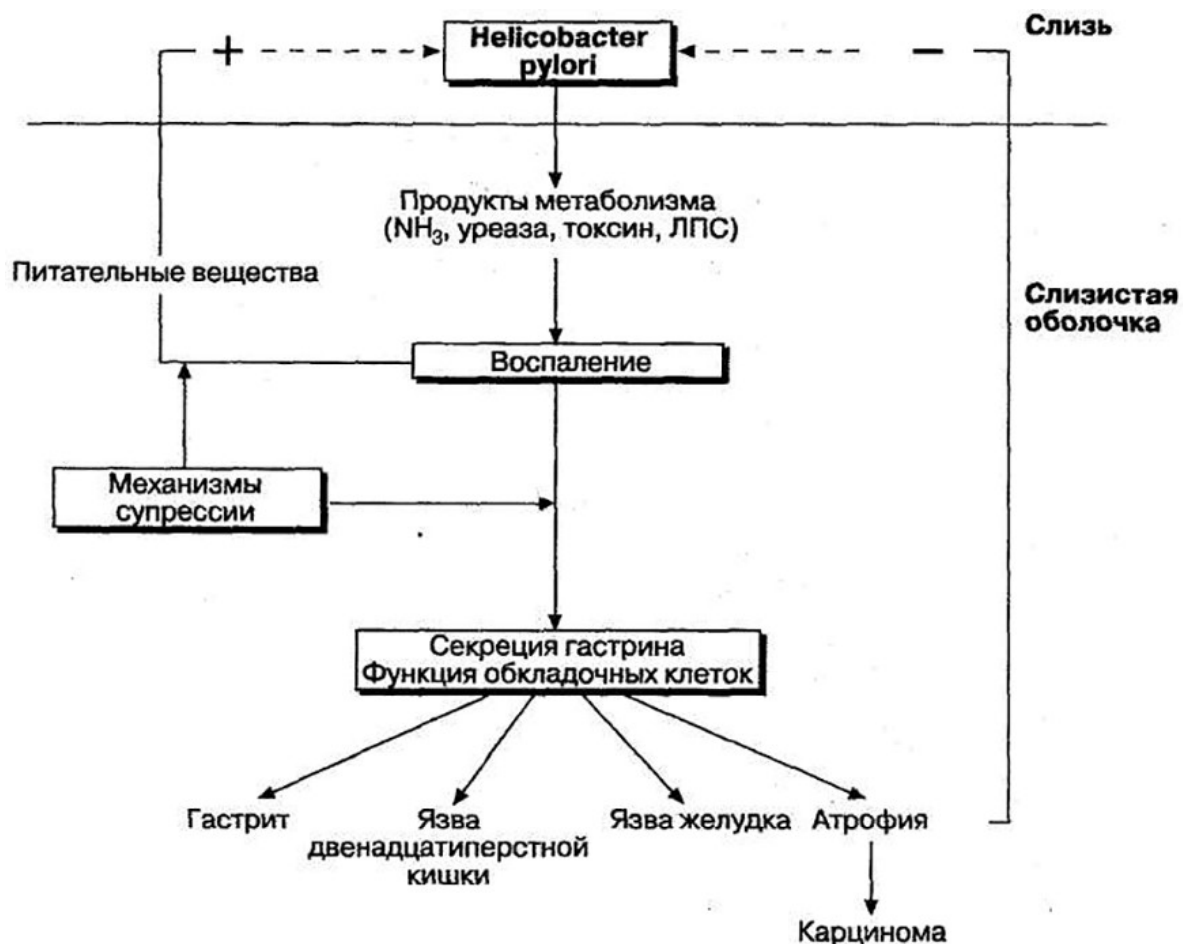


Рис. 2. Возможные механизмы повреждения слизистой оболочки под действием *Helicobacter pylori*

В поддержании устойчивости слизистой оболочки желудка и ДПК к повреждающим факторам важную роль играют способность клеток к репарации, хорошее состояние микроциркуляции и секреция некоторых химических медиаторов защиты, таких как простагландины и факторы роста (эпидермальный фактор роста и α -трансформирующий фактор роста).

Слизистая оболочка желудка и ДПК способна после повреждения очень быстро (в течение 15–30 мин) восстанавливаться. Этот процесс обычно происходит не за счет деления клеток, а в результате движения их из крипт желез вдоль базальной мембраны и закрытия таким образом дефекта в участке поврежденного эпителия. Простагландины, имеющиеся в слизистой оболочке желудка, могут секретироваться главными, добавочными (шеечными) и париетальными (обкладочными) клетками. Простагландины (простагландин E_2) способствуют защите слизистой оболочки желудка посредством угнетения активности париетальных клеток, стимулирования секреции слизи и бикарбонатов, увеличения кровотока в слизистой оболочке, снижения обратной диффузии ионов H^+ и ускорения клеточного обновления.

ПОВРЕЖДАЮЩИЕ ФАКТОРЫ ПРИ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ ЖЕЛУДКА И ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ

Как упоминалось ранее, правило Шварца: «Нет кислоты — нет язвы» — в принципе верно для большинства случаев ЯБ. Поэтому столь огромное внимание уделяется изучению физиологии секреции **соляной кислоты** в желудке. Хотя факторы, участвующие в регуляции секреции кислоты, в данной главе детально не рассматриваются, необходимо выделить фундаментальные механизмы этого комплексного процесса.

Базальная секреция соляной кислоты — циркадный процесс с наименьшим уровнем секреции утром и максимальным — ночью. Секреция кислоты в желудке подчиняется холинергической регуляции через блуждающий нерв и гистаминергической — через локально выделяющийся гистамин. Важнейшим физиологическим стимулятором секреции кислоты является пища. Процесс пищевой стимуляции секреции кислоты традиционно делится на три фазы: сложнорефлекторную, желудочную и кишечную. Сложнорефлекторная (цефалическая) фаза связана с видом, запахом и вкусом пищи. Под действием этих факторов происходит холинергическая стимуляция секреции кислоты в желудке через *n. vagus*. Как только пища попадает в желудок, начинается желудочная фаза секреции: растяжение желудка ведет к увеличению секреции через гуморальные механизмы регуляции.

Некоторые вещества (аминокислоты и амины) непосредственно стимулируют синтез и секрецию гастрина, который так же в свою очередь стимулирует секрецию кислоты. Когда пища попадает в кишечник, начинается заключительная фаза стимуляции секреции кислоты. Основные механизмы стимуляции в этой фазе включают растяжение кишки, действие белков и продуктов их расщепления. Тонкая система медиаторов, регулирующих данную фазу, пока до конца не изучена. Как и в большинстве других биологических систем, здесь имеется несколько ингибирующих механизмов, активирующихся в процессе желудочной секреции и обеспечивающих общий баланс секреторного процесса. Наиболее важный механизм, ингибирующий секрецию кислоты в желудке, — выделение гастроинтестинального гормона — соматостатина.

Клетки, в которых происходят образование и секреция соляной кислоты, называются париетальными (обкладочными). Они преимущественно локализируются в железах слизистой оболочки дна желудка (рис. 3).

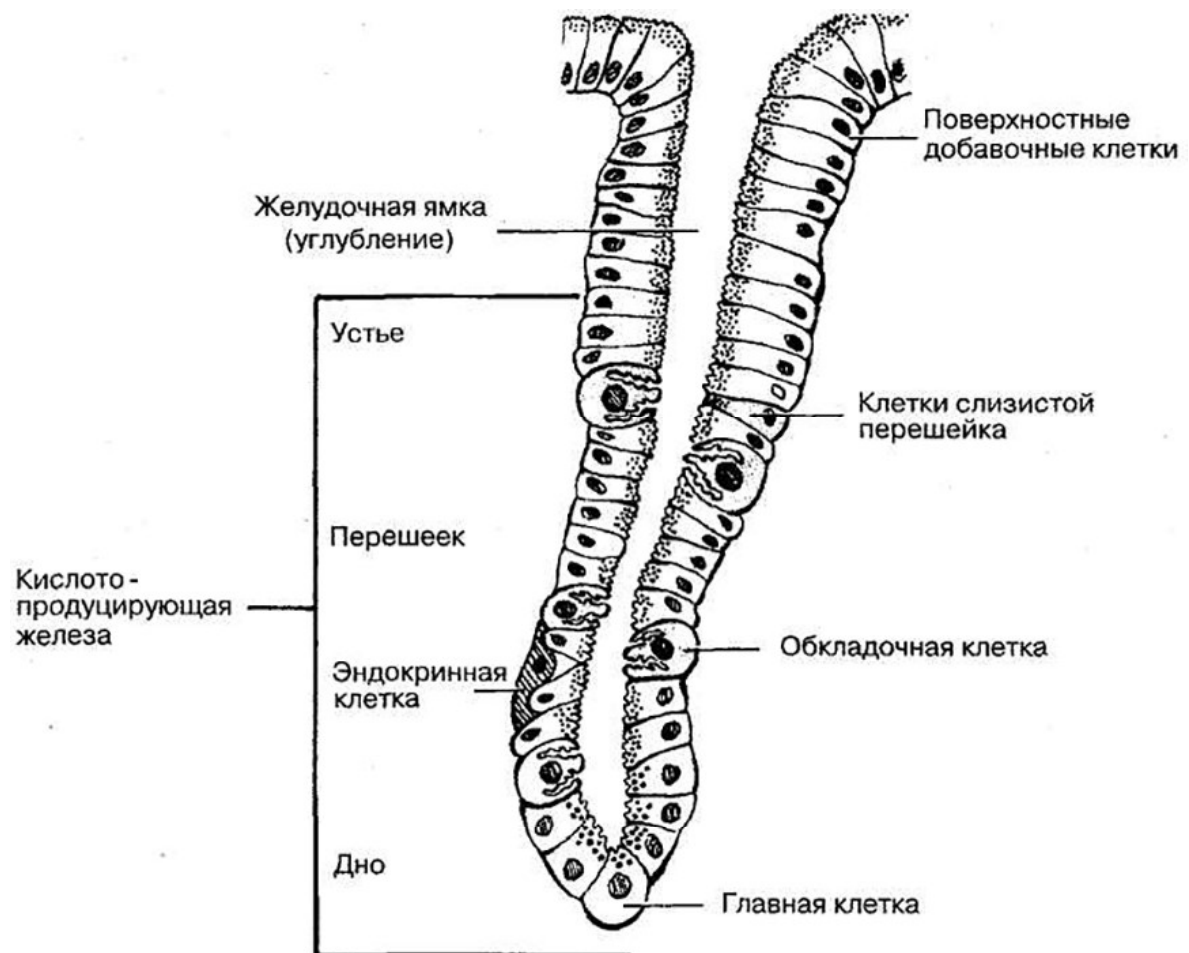


Рис. 3. Кислотопродуцирующая железа желудка

Основные стимуляторы секреции кислоты в желудке — гистамин, гастрин и ацетилхолин. Многие факторы угнетают секрецию кислоты, наиболее важными среди них являются простагландины и соматостатин.

Как стимуляторы, так и ингибиторы процесса секреции кислоты в желудке действуют через специфические рецепторы, находящиеся на обкладочных клетках. Гистамин, выделяющийся в основном из энтерохромаффинных клеток слизистой оболочки желудка, стимулирует секрецию кислоты через H_2 -рецепторы, связанные с циклической АМФ. Гастрин и ацетилхолин активируют специфические рецепторы, связанные с системой калий/протеинкиназа С. После активации соответствующих механизмов происходит стимуляция водородно-калиевых АТФазных каналов, приводящая к продукции и выделению ионов водорода. Тщательное изучение этой фундаментальной физиологической концепции выявило новые патогенетические подходы к лечению ЯБ. Основные факторы регуляции секреции кислоты в желудке представлены на рис. 4.

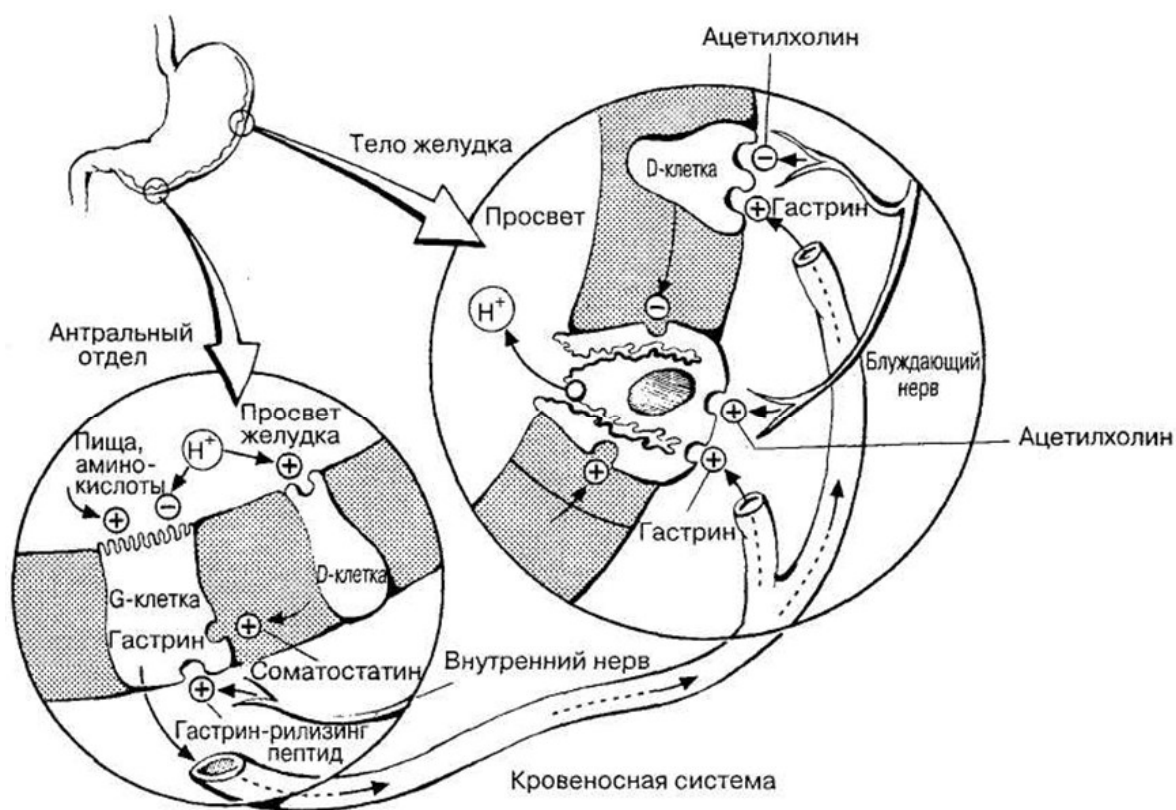


Рис. 4. Регуляция секреции кислоты в желудке (показаны основные лиганды рецепторов, регулирующих секрецию соляной кислоты париетальными клетками)

СОВРЕМЕННАЯ ДИАГНОСТИКА КИСЛОТООБРАЗУЮЩЕЙ ФУНКЦИИ ЖЕЛУДКА, СУТОЧНОЕ МОНИТОРИРОВАНИЕ pH

На современном этапе из всех методов определения кислотности желудочного содержимого остается актуальным (по причине высокой информативности) только метод суточного интрагастрального мониторирования pH. Он является, наряду с эндоскопией и биопсией, золотым стандартом в диагностике ЯБ и ГЭРБ пищевода.

Любой прибор для проведения внутрижелудочной pH-метрии состоит из двух компонентов: первичных преобразователей (pH-зондов), которые преобразуют активность водородных ионов внешней среды (pH) в электрический сигнал с определенными параметрами, и собственно ацидогастрометра (вторичного преобразователя), который обрабатывает сигналы, поступающие с зонда, и представляет их исследователю. На pH-метрическом зонде зафиксированы 1–5 датчиков pH, расстояние между которыми определяется возрастом пациента, для которого данный зонд предназначен. Одноэлектродный зонд позволяет определять pH только в одной точке пищеварительного тракта, пятиэлектродный — в пяти.

Существует несколько разновидностей ацидогастрометров. Наиболее совершенные — компьютерные системы «Гастроскан-24» производства ГНПП «Исток-Система» (Россия) и разработанный отечественный прибор ацидогастрометр АМЦ-24. Это компактные, носимые приборы, которые в течение длительного времени (до 24 ч) запоминают показатели pH, а после окончания обследования подключаются к компьютеру и передают на него всю собранную информацию. Программное обеспечение этих ацидогастрометров также позволяет представить полученные данные в виде графиков и создать банк данных.

ФИЗИЧЕСКИЕ И МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ, НА КОТОРЫХ ОСНОВАНО ДЕЙСТВИЕ АЦИДОГАСТРОМЕТРА АМЦ-24

Регистрация содержания активных ионов водорода в биологических жидкостях, или иначе pH, проводится электрохимическим способом. В соответствии с концентрацией в среде желудка водородных ионов pH-зонды преобразуют физико-химический параметр этой среды в электрический сигнал в диапазоне pH от 1 до 9,3. При этом регистрация основана на сравнении электродвижущей силы, генерируемой измерительной частью первичного преобразователя (pH-зонда), помещенного в полость ЖКТ, с электродвижущей силой электрода сравнения, расположенного либо внутри полости

(на самом зонде), либо на коже пациента (накожный электрод сравнения). Точная регистрация рН возможна только после настройки показателей первичного преобразователя по измерению эталонных значений рН в тест-растворах. С химических позиций степень кислотности или щелочности растворов выражается или концентрацией в них ионов водорода (ммоль/л), или в единицах рН. Значительно чаще используется регистрация значений рН. При этом рН является логарифмом концентрации активных ионов водорода в водном растворе, взятым с обратным знаком: $\text{pH} = -\text{Lg}(\text{H}^+)$. В нейтральной среде концентрация H^+ составляет 10^{-7} (ммоль/л), при этом значение рН принято за 7 единиц. В кислых растворах концентрация ионов водорода выше, следовательно $\text{pH} < 7$, а в щелочных — концентрация ниже и $\text{pH} > 7$ единиц.

Впервые внутрижелудочная рН-метрия у человека была проведена в 1915 г. (J. F. McClendon). В странах СНГ зонд с электродами для внутрижелудочной рН-метрии был разработан и использован впервые в 1957 г. (Е. Ю. Линар). Разнообразие используемых электродов для проведения внутрижелудочной рН-метрии можно разделить на следующие группы:

- сурьмяные (с накожным или полостным вспомогательным электродом);
- стеклянные (с накожным или полостным вспомогательным электродом);
- пластиковые (с накожным или полостным вспомогательным электродом);
- на основе транзисторов с эффектом ионочувствительного поля.

Выбор электродов происходит с учетом следующих характеристик:

- время реакции (отклика);
- чувствительность измерения;
- дрейф нулевого значения.

Точными считаются стеклянные электроды. Чаще всего в клинической практике применяются либо стеклянные (например, в Англии), либо сурьмяные электроды (например, в России). Существенными достоинствами стеклянных электродов являются:

- 1) линейная зависимость их показаний от активности H^+ в широком диапазоне значений рН от 0 до 12 единиц;
- 2) быстрая реакция на изменение рН измеряемого содержимого (менее 2 с);
- 3) соприкосновение стеклянного электрода со слизистой оболочкой кишечной трубки не влияет на регистрацию рН.

У сурьмяных электродов имеется эффект гистерезиса, который приводит к тому, что в клинически очень важном диапазоне рН от 2 до 6 единиц (при колебаниях рН) показания электрода могут различаться на 0,5. Дрейф

регистрации у этих электродов составляет $0,47 \pm 0,13$ единиц рН, тогда как дрейф стеклянных электродов — $0,11 \pm 0,01$. Кроме того, на показания сурьмяных электродов влияют примеси солей, комплексных соединений, металлов и белков, что приводит к искажению регистрируемых параметров из-за наличия таких примесей в интралюминальном содержимом (например, в желудочном соке). Однако сурьмяные электроды дешевле, чем стеклянные (стоимость сурьмяных зондов от 50 до 100 долларов США, стеклянных — 200–400).

Имеющиеся в литературе данные показывают, что регистрация абсолютных значений рН не является достаточным условием для оценки функционального состояния верхних отделов ЖКТ. Необходимо проводить дополнительную обработку полученной в динамике кривой. Прежде всего, с медицинской точки зрения, важно получить распределение во времени доли удержания рН в пределах регистрируемых интервалов значений, при этом доля удержания рН рассчитывается в процентах от общего времени регистрации для интервалов значений рН, обозначенных как: < 1 ; < 2 ; < 3 ; < 4 ; < 5 ; < 6 ; < 7 ; < 8 . Современные программы автоматической обработки рН предполагают получение вышеназванного показателя, условно именуемого фракционированием рН, т. е. фракцией времени рН в процентах для каждого интервала значений. Более того, для практических целей целесообразно дополнительно рассчитывать в пределах каждого диапазона средние значения рН и медиану этих значений.

Следующими важными дополнительными характеристиками рН в динамике являются:

1) частота изменений рН в направлении от условно более щелочных (высоких) к условно более кислым значениям (низким) в каждом из диапазонов рН (кислый вектор рН);

2) частота изменений рН от более низких в сторону более высоких значений рН в каждом диапазоне (щелочной вектор).

Далее идут информативные характеристики для обработки рН-граммы:

1) длительность времени удержания рН в заданном диапазоне за регистрируемый период времени (частота рН);

2) число интервалов времени с длительностью более 5 мин для каждого диапазона рН, если в течение этого времени значение рН находится в пределах заданного диапазона (длительность частоты рН).

Перечисленные выше характеристики рН при компьютерной обработке результатов абсолютных значений рН в динамике позволяют получить полноценную информацию как о кислотообразующей функции желудка (КФЖ), так и об ощелачивании в антральном отделе, определить тип секреции (тип КФЖ), оценить наличие и степень гастроэзофагеального рефлюкса. Все представленные результаты обработки рН-метрии должны отображаться на

экране и распечатываться наряду с основными данными о пациенте, целях, условиях и характере исследования.

В области терапии, хирургии, педиатрии метод диагностики **показан**:

- для выявления нормацидности, гиперацидности, гипоацидности (в теле желудка, антральном отделе, пищеводе);
- определения времени возникновения в течение суток патологических гипер-, гипоацидных состояний и их продолжительности;
- диагностики гастроэзофагеальных рефлюксов, времени их возникновения и продолжительности в течение суток;
- определения показаний к хирургическому лечению рефлюкс-эзофагитов (фундопликация по Ниссену);
- диагностики аспирационного синдрома у детей (бронхообструктивный синдром во сне, ночная бронхиальная астма);
- подбора индивидуальной терапии ЯБ и связанных с рефлюксом заболеваний — ЯБ, ГЭРБ (время назначения кислотоснижающих препаратов в течение суток, их кратность, дозировка, зависимость от приема пищи, курения, положения тела);
- выявления влияния курения, эмоций, физической нагрузки и т. п. на характер КФЖ пациента);
- оценки эффективности проводимой терапии (степень снижения КФЖ, уменьшение частоты и продолжительности рефлюксов);
- проведения фармакологических тестов для оценки степени гипоацидности или назначения максимально эффективной терапии (содовый, атропиновый, гистаминовый или пентагастриновый тесты).

Методика проведения исследования и правила подготовки больного к исследованию:

1. Исследование проводят натощак. Накануне больной не должен употреблять в пищу продукты, способствующие газообразованию (капуста, гороховые супы и каши, большое количество молока, черный хлеб), также раздражающие слизистую оболочку желудка (лук, чеснок, острые соусы и приправы), на ночь — фрукты.

2. С утра, в день исследования, следует воздержаться от курения и нельзя принимать медикаменты.

3. У пациента не должно быть признаков ОРЗ или обострения хронических заболеваний других органов и систем, кроме ЖКТ.

Результаты выводят на экран монитора или распечатывают на бумаге (прил. 1):

- а) графики изменения рН в пищеводе, теле, антральном отделе в виде отдельных кривых;
- б) расчетные значения рН:
 - максимальное;

- минимальное;
- среднее;
- медиана (наиболее часто встречающееся значение).

Каждое из расчетных значений вычисляется:

- а) за все исследование (24 ч);
- б) день (9.00–17.00);
- в) вечер (17.00–23.00);
- г) ночь (23.00–9.00).

Производится автоматический **анализ тестов по результатам исследования** с выводом на экран или печать:

- а) рефлюкса в пищеводе;
- б) содового теста (если проводился пациенту);
- в) гистаминового или пентагастринового теста (если проводился);
- г) атропинового теста (если проводился).

Для оценки функционального состояния желудка на графиках приняты **диагностические критерии** (Линар, Лея, 1968, 1972; Гроздова, 1998).

Значения рН в теле (корпусе) желудка:

- 1) при нормацидности:
 - натощак (до еды или через 3–4 ч после еды) — 2,5–1,7;
 - после еды (3 ч после приема пищи) — $1,3 < \text{pH} < 1,7$;
- 2) гиперацидности:
 - натощак — $< 1,7$;
 - после еды — $< 1,3$;
- 3) гипоацидности:
 - натощак — $> 2,5$;
 - после еды — $> 1,7$.

Значение рН в антральном отделе (антруме) желудка превышает значение в теле в любое конкретное время:

- более чем на 4 единицы — компенсированное состояние;
- на 2–4 единицы — субкомпенсированное состояние;
- до 2 единиц — декомпенсированное состояние.

Для оценки гастроэзофагеального рефлюкса используются критерии OMGE. Гастроэзофагеальный рефлюкс достоверен, когда в течение суток в теле желудка значение рН < 4 единиц и суммарно по времени составляет 60 мин и более или если эпизодов закисления более 50 (при указанном значении рН).

Трактовка результатов содового теста:

- 17–28 мин — нормальное содовое время;
- < 17 мин — укороченное (показатель гиперацидности);
- > 28 мин — удлиненное (показатель гипоацидности).

Подкожно вводятся гистаминовый или пентастриновый тесты:

- гистамин — 0,1%-ный раствор в дозе 0,01 мг/кг (субмаксимальный раздражитель) либо в дозе 0,04 мг/кг (максимальный раздражитель);
- пентагастрин — 0,025%-ный раствор в дозе 6 мкг/кг.

Если в течение часа после введения одного из раздражителей значение рН в теле желудка составляет $< 1,7$ единиц, то гипоацидности нет (оптимальный ответ), если $> 1,7$ единиц — гипоацидность имеется.

При атропиновом тесте подкожно вводится 0,1%-ный раствор атропина (0,1 мл на год жизни, но не более 1 мл).

Если в течение часа значения рН в теле желудка увеличились:

- менее чем на 0,5 единиц — отрицательный атропиновый тест;
- от 0,5 до 2 единиц — среднеположительный атропиновый тест;
- более чем на 2 единицы — сильноположительный тест.

При анализе всех тестов и оценке исследования в целом необходимо использовать значение рН «медиана» как наиболее достоверное при сложном графике.

Необходимо сравнивать значения рН «среднее» и «медиана»:

1) превышение значения «среднее» над значением «медиана» в 2 раза и более говорит о повышенной перистальтической активности желудка (велики колебания значений единиц рН вследствие перемещения стенок желудка относительно датчика);

2) близкие значения «среднее» и «медиана» говорят о нормальной перистальтике желудка.

Показатели «максимум» и «минимум» имеют относительное значение и показывают резервные способности КФЖ.

Важно сопоставлять динамику значений кислотности с действиями пациента, которые анализируются на основании меток на графике и анализа дневника больного (боль, прием пищи, прием лекарств, горизонтальное положение, курение и т. д.). Это позволяет получить ценную информацию о причинах патологических состояний, их динамике на фоне приема медикаментов, дать рекомендации по режиму, лечению.

Все показатели кислотности анализируются и описываются как в каждом временном интервале отдельно, так и в целом за 24 ч.

Для правильного понимания состояния функции желудка и выработки эффективных лечебных мероприятий рекомендуется проводить суточный рН-мониторинг в 2 этапа:

1) пациент обследуется сразу после поступления в стационар без предварительного медикаментозного лечения на привычном для него режиме дня и питания. Это необходимо для определения его индивидуального ритма и уровня кислотообразования. На основании полученных данных проводятся коррекция режима дня, питания, медикаментозные назначения;

2) после проведенного курса лечения мониторинг проводится повторно для оценки эффективности индивидуальных лечебных мероприятий.

Содовый, атропиновый, гистаминовый или пентагастриновый тесты рекомендуются проводить пациентам в динамике (при повторных исследованиях), когда их исходный график кислотообразования известен, для более подробного изучения патогенеза кислотозависимых заболеваний. Примеры некоторых заключений приведены в прил. 2–6.

Противопоказания к проведению исследования:

1. Желудочно-кишечное кровотечение давностью менее 6 дней.
2. Аневризма аорты.
3. Ожоги, дивертикулы или стриктуры пищевода.
4. Выраженные расстройства эвакуации из желудка.
5. Варикозное расширение вен пищевода и желудка III степени.
6. Портосистемная энцефалопатия II и более степеней.
7. Выраженные расстройства глотания.
8. Ахалазия кардии III–IV степени.
9. Дилатация пищевода.
10. Тяжело протекающая артериальная гипертензия.
11. Тяжелая форма сахарного диабета.
12. Тяжелая форма коронарной недостаточности.
13. Тяжелая легочная или сердечная недостаточность.
14. Психиатрическая патология.
15. Острая, хроническая почечная недостаточность.
16. Наличие в анамнезе более одной аллергической реакции.
17. Нарушения сердечного ритма.
18. Выраженная артериальная гипотензия.

КЛИНИКА ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ У ДЕТЕЙ

У детей раннего возраста заболевание протекает атипично. Чем моложе ребенок, тем менее специфичны жалобы.

В старшем возрасте симптоматика сходна с таковой у взрослых, но более стертая. Нередко отсутствует характерный язвенный анамнез. Это объясняется тем, что дети быстро забывают боли, не умеют их дифференцировать, не могут указать локализацию и причину, их вызвавшую.

Основной жалобой является боль. Выраженность этого симптома различна в зависимости от возраста, индивидуальных особенностей, состояния нервной и эндокринной систем больного, анатомических особенностей язвенного дефекта, степени выраженности функциональных нарушений ЖКТ.

Нередко боль локализуется в области эпигастрия, пупка, иногда разлитая по всему животу. В типичном случае боль становится постоянной, интенсивной, принимает ночной и «голодный» характер, уменьшается при приеме пищи. Появляется мойнигановский ритм боли (голод → боль → прием пищи → светлый промежуток → голод → боль...).

Диспептические расстройства (изжога, отрыжка, рвота, тошнота) у детей встречаются реже, чем у взрослых. С увеличением продолжительности заболевания частота диспептических нарушений возрастает.

Аппетит снижен только у $\frac{1}{3}$ больных. У них может быть задержка физического развития.

По мере развития ЯБ усиливается эмоциональная лабильность, нарушается сон из-за болевых ощущений, возникает повышенная утомляемость. Может развиваться астеническое состояние. Отмечается склонность к запорам или неустойчивому стулу. Могут наблюдаться гипергидроз ладоней и стоп, артериальная гипотония, изменение характера дермографизма, иногда брадикардия, что свидетельствует о нарушении деятельности вегетативной нервной системы с преобладанием активности парасимпатического отдела.

Выявляется обложенность языка, при пальпации — болезненность в пилородуоденальной зоне. Независимо от локализации язвы у детей очень часто отмечается болезненность в эпигастрии, иногда — в правом подреберье. Симптом мышечной защиты бывает редко, чаще во время сильных болей. В фазе обострения определяется положительный симптом Менделя.

Таким образом, течение ЯБ у детей отличается вариабельностью и нередко малосимптомностью, вплоть до бессимптомного течения.

Клинико-эндоскопическая классификация ЯБ (А. В. Мазурин, 1984):

1. Фазы:
 - 1) обострение;
 - 2) неполная клиническая ремиссия;
 - 3) клиническая ремиссия.
2. Локализация:
 - 1) желудок;
 - 2) ДПК;
 - 3) луковица;
 - 4) постбульбарные отделы;
 - 5) двойная локализация.
3. Форма:
 - 1) неосложненная;
 - 2) осложненная:
 - кровотечение;
 - пенетрация;

- перфорация;
- стеноз привратника;
- перивисцерит.

4. Функциональная характеристика: кислотность желудочного содержимого и моторика могут быть повышенными, пониженными и нормальными.

5. Клинико-эндоскопические стадии ЯБДК:

- 1-я стадия — свежая язва;
- 2-я стадия — начало эпителизации язвенного дефекта;
- 3-я стадия — заживление язвенного дефекта при выраженном гастродуодените;
- 4-я стадия — клинико-эндоскопическая ремиссия.

ЛЕЧЕНИЕ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ

АНТАЦИДНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Согласно современным представлениям о патогенезе ЯБ, одним из факторов развития этого заболевания является нарушение равновесия между факторами кислотно-пептической агрессии и факторами защиты слизистой оболочки. Лекарственные препараты, используемые в настоящее время для лечения этих заболеваний, действуют преимущественно либо на агрессивное звено язвообразования, подавляя секрецию соляной кислоты и пепсина, либо на защитное звено, стимулируя протективные свойства слизистой оболочки. Одной из групп препаратов, уже многие годы применяемой в этой области, а в последнее время — с возрастающим интересом, являются антацидные препараты.

К антацидным средствам относят соединения, уменьшающие кислотность желудочного содержимого за счет химического взаимодействия с соляной кислотой в полости желудка. Эффективность препаратов данной группы оценивается по их кислотонейтрализующей способности, которая оценивается по количеству соляной кислоты (в мэкв), нейтрализованной стандартной дозой антацидного препарата. Современные антациды имеют диапазон кислотонейтрализующей активности в пределах 20–105 мэкв на 15 мл суспензии. Суточная кислотонейтрализующая способность препарата зависит от вида препарата, лекарственной формы и кратности приема.

В последние годы антацидные средства привлекают к себе внимание своим цитопротективным действием, т. е. способностью повышать защитные возможности слизистой оболочки, в частности стимулируя синтез простагландинов и эпидермального фактора роста.

В настоящее время выделяют несколько групп антацидных препаратов, отличающихся составными компонентами (гидроксид магния, гидроксид алюминия, карбонат кальция, гидрокарбонат натрия, карбонат магния). Отдельную группу препаратов составляют те, в состав которых входит диметилсульфосилоксан (симетикон или диметикон) — синтетическое кремнийорганическое вещество с адсорбирующим эффектом. Особую группу составляют препараты, содержащие альгиновую кислоту и ее производные, применяемые в случае ГЭРБ.

Принципиальное значение имеет способность того или иного антацидного препарата к всасыванию. Всасывающиеся антациды (гидрокарбонат натрия, карбонат кальция, оксид магния, карбонат магния и др.) интенсивно связывают соляную кислоту, однако действие их непродолжительное и чревато высокой частотой побочных эффектов. Препараты, содержащие карбонатную группу (NaHCO_3 , CaCO_3 , MgCO_3) могут вызывать отрыжку и метеоризм в связи с образованием в ходе нейтрализации кислоты углекислого газа. Для этих же препаратов характерен также и феномен «отдачи», т. е. усиление секреции после окончания действия препарата. Из-за того что эти препараты всасываются в кровь, их применение в высоких дозах может привести к развитию системного алкалоза.

Вследствие действия кремния, входящего в состав трисиликата магния, возможно образование камней в почках. Употребление карбоната кальция в сочетании с молоком или молочными продуктами обуславливает гиперкальциемию и молочно-щелочной синдром, проявляющийся тошнотой, рвотой, полиурией, транзиторной азотемией. Аккумуляция магния в организме приводит к гипермагниемии с последующей брадикардией у детей с почечной недостаточностью.

Сегодня предпочтение отдается невсасывающимся антацидам, которые медленнее нейтрализуют и адсорбируют соляную кислоту, но не оказывают системных эффектов. К ним относятся: гидроксид алюминия, фосфат алюминия, гидроксид магния, трисиликат магния.

Особенностями современного антацидного препарата являются высокая кислотонейтрализующая способность и хорошая способность адсорбировать желчные кислоты, лизолецитин и пепсин, хорошие буферные свойства, отсутствие феномена «рикошета», т. е. вторичного повышения секреции соляной кислоты (побочный эффект карбоната кальция и гидрокарбоната натрия), отсутствие всасывания натрия (побочный эффект гидрокарбоната натрия), отсутствие влияния на минеральный обмен и отсутствие выделения углекислого газа (побочный эффект гидрокарбоната натрия), быстрое начало и значительная продолжительность действия; хорошие органолептические свойства (табл. 1).

**Сравнительная характеристика некоторых компонентов
современных антацидных препаратов**

Характеристика	Al(OH) ₃	Mg(OH) ₂	CaCO ₃	NaHCO ₃	Смектит
Нейтрализация кислоты	++	+++	+++	++++	++
Связывание кислоты	++	++	++++	++++	++
Связывание желчных кислот	++++	++	+	–	++++
Цитопротекция	+	–	–	–	+
Начало действия	Медленное	Быстрое	Быстрое	Очень быстрое	Среднее
Длительность	Длительная	Средняя	Короткая	Очень короткая	Длительная
Всасывание	Низкое	Низкое	Низкое	Высокое	Низкое
Влияние на моторику	Замедляет	Ускоряет	Не влияет	Не влияет	Замедляет

Примечание: – — отсутствие эффекта, + — низкая активность, ++ — средняя активность, +++ — высокая активность, ++++ — очень высокая активность.

Основным свойством в реализации лечебного воздействия антацидных препаратов остается их кислотонейтрализующая активность. При сравнительном изучении кислотонейтрализующей активности веществ, являющихся основой современных антацидов, становится ясно, что наибольшим лечебным эффектом среди антацидов обладают препараты, содержащие катион алюминия. Именно он обеспечивает сочетание таких свойств антацида, как длительность действия, выраженность нейтрализующего, обволакивающего и цитопротективного действия. В то же время гидроксид алюминия способствует развитию запоров. Гидроксид магния, напротив, приводит к быстрому развитию лечебного эффекта и обладает послабляющим действием. Оптимальное соотношение алюминия и магния позволяет повысить эффективность препарата, снизив до минимума побочные эффекты.

Алюминийсодержащие препараты могут в очень редких случаях вызывать значительное нарушение всасывания фосфатов с развитием гипофосфатемии и соответствующими клиническими проявлениями (боли в костях, тяжесть в мышцах, судороги). Считается, что это побочное действие чаще развивается у пациентов с гипопроотеинемией. В организме в ряде случаев могут накапливаться ионы, входящие в состав антацидных препаратов. По этой причине прием алюминийсодержащих препаратов противопоказан при почечной недостаточности. В то же время при применении сбалансированных алюминийсодержащих препаратов перечисленные побочные эффекты имеют в большей степени теоретическое значение.

Цитопротективный эффект — наиболее важная особенность современных алюминийсодержащих антацидов, который реализуется двумя основными механизмами:

1) связывание повреждающих слизистую оболочку агентов (желчные кислоты, цитотоксины, лизолецитин);

2) стимуляция защитных факторов (активация синтеза простагландинов и гликопротеинов, стимуляция секреции бикарбоната и защитной мукополисахаридной слизи).

Наиболее физиологически обоснованной схемой назначения антацидных препаратов является прием препаратов:

– через 1 ч после еды в связи с прекращением буферного действия пищи в период максимальной желудочной секреции;

– через 3 ч после еды для восполнения антацидного эквивалента, сниженного из-за эвакуации желудочного содержимого;

– на ночь и сразу после сна до завтрака для защиты слизистой оболочки от кислоты, выделяющейся во время ночной секреции.

На сегодня гастроэнтерологи имеют большой выбор современных алюминий-/магнийсодержащих антацидных препаратов. Типичным представителем этой группы является Маалокс. Маалокс — невсасывающийся антацидный препарат, состоящий из гидроокиси алюминия и гидроокиси магния. Такая комбинация является оптимальной, поскольку быстрое, но непродолжительное действие гидроокиси магния хорошо сочетается с медленно развивающимся, но значительно более продолжительным действием гидроокиси алюминия. Кроме того, указанная комбинация позволяет избежать возникновения запоров, свойственных гидроокиси алюминия. Как и все препараты этой группы, Маалокс обладает также адсорбирующим, обволакивающим и выраженным цитопротективным действием.

Маалокс выпускается в виде таблеток и суспензии. Кислотонейтрализующая активность 1 таблетки Маалокса составляет 18,5 мэкв соляной кислоты, аналогичная активность 15 мл суспензии составляет 40,5 мэкв. Препарат отличают приятные вкусовые качества и хорошая переносимость.

Алюминий и магний, содержащиеся в Маалоксе, в минимальных количествах могут всасываться в желудке и ДПК. Однако значимое повышение уровня их в сыворотке крови возможно лишь у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью, которая является, по существу, единственным противопоказанием к назначению препарата.

Маалокс тормозит всасывание некоторых лекарственных препаратов (тетрациклина, норфлоксацина, сердечных гликозидов, кортикостероидов). Это свойство препарата необходимо учитывать при одновременном назначении данных средств.

Препарат может быть использован у детей всех возрастных групп, включая новорожденных.

Маалокс применяется, в первую очередь, в составе комплексной терапии при лечении ЯБДК и хронического гастродуоденита. Этот препарат эффективен также при лечении пациентов с рефлюкс-эзофагитом, а также при эрозивно-язвенных поражениях слизистой оболочки пищевода. Очень часто препарат используется в комбинации с H_2 -блокаторами, М-холинолитиками или блокаторами протонного насоса.

Благодаря своему цитопротективному действию посредством повышения синтеза простагландинов и стимуляции защитных свойств слизистой оболочки желудка и ДПК Маалокс способствует заживлению язв и эрозий.

Современные комбинированные невсасывающиеся антацидные препараты обладают высоким кислотонейтрализующим действием, но также цитопротективным и репаративным эффектами, имеют минимальные побочные эффекты и не вызывают свойственный всасывающимся антацидам феномен «рикошета». Невсасывающиеся алюминий-/магнийсодержащие препараты в настоящее время являются основными антацидными препаратами, применяющимися в лечении кислотозависимых состояний, и представляются неотъемлемым компонентом лечения кислотозависимых заболеваний у детей.

Особенностью алюминийфосфатных антацидов (Фосфалюгель, Гефал) является то, что мицеллы фосфата алюминия обладают высокой адгезивной способностью, обеспечивающей их фиксацию на стенках ЖКТ и, как следствие, высокую длительность действия, поддерживая рН на уровне 2,4 в течение по крайней мере 120 мин. Кислотонейтрализующая способность дневной дозы этих препаратов составляет 220 мэкв H^+ при рН = 2,2. Снижение рН в желудке по мере растворения фосфата алюминия происходит постепенно, что позволяет избежать феномена «рикошета». Фосфат алюминия обладает низкой токсичностью, что связано с низкой его способностью к образованию нейтральных комплексов в присутствии пищевых кислот. Кроме того, относительный коэффициент всасывания фосфата алюминия составляет 0,087 % (гидроксида алюминия — 0,147 %, сукральфата — 0,196 %). С другой стороны, фосфат алюминия не препятствует всасыванию пищевого фосфора, предупреждая развитие дефицита фосфора в организме, что особенно важно при длительном приеме препарата.

Фосфалюгель, Гефал рекомендуется принимать взрослым внутрь по 1–2 пакетика 2–3 раза в день, а детям в возрасте до 6 месяцев — по ¼ пакетика или по 1 чайной ложке (4 г) после каждого из 6 кормлений; детям старше 6 месяцев — ½ пакетика или 2 чайные ложки после каждого из 4 кормлений. При этом кратность приемов можно увеличить при возобновлении болей между приемами пищи.

M₁-холинолитики

M-холинолитики являются одними из самых старых препаратов, применяющихся для лечения ЯБДК, среди которых исторически на первом месте стоят препараты белладонны и атропин. На протяжении многих лет последний был основным препаратом для лечения этих пациентов, однако множество серьезных побочных эффектов заставляли вести поиск новых средств. Не обладающий этими недостатками платифиллин уступает атропину по силе.

Если атропин и платифиллин являются неселективными M-холинолитиками, т. е. блокируют как M₁-, так и M₂-холинорецепторы, то Гастроцепин (пирензепин) является селективным антагонистом M₁-холинорецепторов. Он избирательно тормозит секрецию кислоты и пепсина, находящуюся под контролем блуждающего нерва, подавляя у человека желудочную секрецию, вызванную ложным кормлением, растяжением дна желудка и пептоном, без влияния на опорожнение желудка и сердце.

Изучение характера подавления желудочной секреции Гастроцепином показало снижение «голодной» кислотной секреции у 59,3 % пациентов с ЯБЖ и у 51,2 % — с ЯБДК, базальная секреция снижалась у 62,9 % больных с язвой желудка и у 64,3 % — с ЯБДК; стимулированная — у 51,8 и 71,4 % соответственно. При двукратном приеме Гастроцепин в равной степени снижает и утреннюю, и вечернюю секрецию.

Атропин у пациентов с ЯБ вызывает заметное повышение концентрации гастрина в крови, в то время как пирензепин достоверно ее снижает во время гастральной фазы пищеварения, индуцированной растяжением дна желудка или пептоном.

В порции желудочного содержимого, полученной натощак и отражающей межпищеварительные процессы, отмечено истинное увеличение продукции слизи с увеличением содержания фукозы и N-ацетилнейраминовой кислоты. В базальных порциях (механическая стимуляция секреции) увеличение продукции указанных компонентов слизи менее выражено, а в стимулированных — не менялось вообще.

Таким образом, Гастроцепин усиливает защитные свойства слизи только в межпищеварительную фазу функционирования желудка. Он же увеличивает желудочный кровоток в зависимости от дозы препарата, что можно объяснить участием мускариновых рецепторов как в вазоконстрикции, так и в вазодилатации. Гастроцепин, предположительно, избирательно тормозит функцию M₁-рецепторов, принимающих участие в вазоконстрикции.

Была выявлена динамика функционального состояния париетальных клеток на фоне лечения. При субмикроскопическом исследовании обратили внимание на стадии секреции, в которых находятся париетальные клетки. Всего выделяют 7 стадий-типов, из которых II–IV приходятся на фазу

секреции, а V–VII — на регенерацию. Parietalные клетки I типа представляют собой несекретирующие клетки в базальном состоянии. Они обладают большим количеством тубуловезикулярных структур с высокой емкостью в отношении таких ферментов, как карбоангидраза. Внутрицитоплазматические каналы у этих клеток сжаты, микроворсинки мелкие и незначительные по количеству. Parietalная клетка типа IV называется исследователями «пустой», т. к. обнаруживает обратное соотношение между тубуловезикулярной системой и каналами. Последние расширены и содержат многочисленные микроворсинки.

Если до лечения у пациентов с ЯБДК преобладает IV тип клеток (75 %), а на первый тип приходится 15 %, то через 4 недели на фоне лечения Гастроцепином соотношение менялось — 40 и 50 % соответственно. Указанный характер изменений считается прогностически благоприятным, т. к. не накапливается большое количество потенциально активных клеток, способствуя более длительному периоду ремиссии без выраженного синдрома отмены.

Гастроцепин мало влияет на гастроэзофагеальный рефлюкс, а также на опорожнение желудка. При внутривенном введении препарата пациентам с кардиоспазмом в дозе 10 мг в пределах 4 мин наблюдается достоверное уменьшение давления в нижнем пищеводном сфинктере примерно в течение 50 мин. При пероральном назначении препарата никакого эффекта не наблюдалось. По другим данным, Гастроцепин снижает давление в нижнем пищеводном сфинктере, замедляет глотательные движения пищевода, эвакуацию из желудка и моторику ДПК.

Препарат снижает объем базальной секреции поджелудочной железы и содержание химотрипсина, не влияя на концентрацию бикарбонатных ионов. Последнее обстоятельство можно считать очень важным для лечения как заболеваний ДПК, так и поджелудочной железы.

Что касается особенностей взаимодействия Гастроцепина с иммунной системой, следует отметить возможность образования антител к препарату со снижением эффективности при длительном применении.

Таким образом, M-холинолитики показаны при повышенной желудочной секреции, особенно в случае ваготонии. Основной эффект — антисекреторный. Наиболее эффективен селективный препарат пирензепин (Гастроцепин), который, в отличие от неселективных препаратов, не вызывает гипергастринемию.

БЛОКАТОРЫ ГИСТАМИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ

История изучения гистамина и его значения для организма восходит к началу XX в. У ее истоков стояли физиолог Henry Dale и химик George Barger, которые, изучая физиологические эффекты спорыньи, обнаружили

неизвестное действующее начало, в дальнейшем идентифицированное как β -имдазол-этиламин и позже получившее название «гистамин». В 1936 г. Н. Dale за серию исследований в этой области был удостоен Нобелевской премии.

Первое упоминание термина «гистамин», согласно приложению к Оксфордскому словарю, относится к 1913 г. в связи с публикацией в *Journal of Chemistry*. Интенсивно разрабатывая в 1910–1927 гг. роль гистамина в организме Н. Dale совершенно упустил его влияние на желудок. Открытие просекреторных эффектов гистамина принадлежит ученику И. Павлова Льву Попельскому, работавшему после 1901 г. в военной бактериологической лаборатории в Москве и позже в качестве профессора фармакологии в Лембергском университете. 28 октября 1916 г. Л. Попельский после подкожного введения β -имдазол-этиламина собаке с фистулой желудка впервые обнаружил значительное усиление желудочной секреции и сделал предположение, что β -имдазол-этиламин оказывает прямое действие на железы желудка. Первая мировая война помешала своевременному опубликованию этих результатов, и соответствующая статья увидела свет только в 1920 г. Наконец, в 1930-е гг. Н. Dale и соавт. в эксперименте на животных установили соответствие между усилением желудочной секреции после внутривенного введения гистамина и образованием язв желудка. С этого момента можно говорить о клиническом понимании роли гистамина в регуляции желудочной секреции.

Первые антигистаминные препараты появились в 1950-х гг., однако долгое время все разрабатываемые препараты не оказывали влияния на желудочную секрецию. В 1966 г. А. S. F. Ash и Н. O. Schild из Лондонского университетского колледжа заявили, что «в настоящее время не известно специфических антагонистов стимулирующему действию гистамина на желудочную секрецию». Им же принадлежит авторство термина « H_1 » для обозначения рецепторов, в отношении которых эффективны антигистаминные препараты того времени, чтобы отличить от рецепторов, через которые осуществляется действие гистамина на желудочную секрецию. Лишь в 1972 г. James Black, фармаколог, работавший на Smith Kline and French Laboratories (Великобритания), протестировав около 700 химических соединений, объявил, что соединение буримаид, содержащее имидазольное кольцо в боковой цепи, действует на рецепторы желудка, не влияя на H_1 -рецепторы. Эти рецепторы, позже обнаруженные не только в желудке, были названы H_2 -рецепторами. Буримаид ингибировал как пентагастрин-, так и гистаминстимулированную желудочную секрецию, что позволило определить гистамин в качестве конечного звена в цепи передачи стимулирующих импульсов на париетальную клетку. За идентификацию H_2 -рецепторов и дальнейшую разработку лекарственных средств, их блокирующих, J. Black в 1988 г. был удостоен Нобелевской премии. Так началась

история блокаторов H_2 -рецепторов гистамина или, как их чаще всего называют, просто H_2 -блокаторов.

Препаратом первого поколения данной группы лекарственных средств явился циметидин (Smith Kline and French Laboratories, Великобритания), прямой «потомок» буримамида, структурно подобный гистамину благодаря присутствию в его структуре имидазольного кольца. Наличие этой группы первое время считалось основным в блокаде H_2 -рецепторов, однако с разработкой препарата 2-го поколения ранитидина (Glaxo, Великобритания), содержащего аминокщелочное фурановое кольцо, было доказано, что H_2 -рецепторы слизистой оболочки желудка реагируют не только на имидазольное кольцо. Дальнейшая модификация молекулы привела к синтезу фамотидина, который с химической точки зрения отличается от первых двух соединений наличием гуанилтиазольного кольца.

Циметидин всасывается из ЖКТ на 60–70 % с максимальной концентрацией в крови через 1–2 ч. В крови он на 18–26 % связывается с белками и на 80 % выводится в неизменном виде с мочой. Через гематоэнцефалический барьер проникает плохо. Вместе с этим он обладает серьезными отрицательными эффектами: возможны диарея, головные боли, транзиторные артралгии и миалгии, а кроме того — нейтропения и нарушение полового развития у мальчиков. Поэтому в настоящее время препараты 1-го поколения H_2 -блокаторов в детской практике не применяются.

Ранитидин и препараты последующих поколений указанными для циметидина побочными эффектами не обладают. В целом, частота побочных эффектов при их применении не превышает 1 %. При этом активность фамотидина в 20–60 раз превышает активность циметидина и в 3–20 раз — активность ранитидина. По сравнению с ранитидином, фамотидин более эффективно повышает рН и снижает объем желудочного содержимого. Длительность антисекреторного действия ранитидина — 8–10 ч, а фамотидина — 12 ч, что позволяет в клинической практике использовать более низкие дозы и довести кратность приема последнего до 1 раза в сутки на ночь.

К настоящему времени фармакокинетика и фармакодинамика фамотидина у детей изучена достаточно подробно. При назначении фамотидина per os в дозе 0,5 мг/кг 2 раза в день (максимально — 40 мг) объем распределения препарата составляет $1,53 \pm 0,37$ л/кг, время полувыведения — $2,29 + 0,38$ ч, а площадь под кривой «концентрация – время» — $1,14 + 0,32$ ч · г/мл. Средняя биоактивность фамотидина — 50,6 %. Препарат эффективно повышает рН в желудке в течение суток.

Назначение H_2 -блокаторов при ЯБ у детей, по данным зарубежных авторов, эффективно и безопасно. У взрослых и детей доказана более высокая эффективность ранитидина по сравнению с циметидином при ЯБ, а фамотидина — по сравнению с ранитидином.

Следует отметить, что применение H_2 -блокаторов у пациентов с ЯБДК при исходном нормальном уровне гастрина может приводить к гипергастринемии. Интересно, что в случае исходной гипергастринемии уровень гастрина в крови не меняется. С одной стороны, данный факт можно рассматривать как побочное действие препарата, но с другой — как показание к применению его в случаях с гастроэзофагеальным рефлюксом, т. к. гастрин повышает тонус нижнего пищеводного сфинктера. Применение препаратов данной группы при гастроэзофагеальном рефлюксе может быть также обосновано предположительным блокированием гистаминовых рецепторов нижнего пищеводного сфинктера.

Интересен также тот факт, что препараты 1-го поколения (циметидин) при двукратном назначении снижают как утреннюю, так и вечернюю секрецию в одинаковой степени, примерно наполовину, но ранитидин и препараты последующих поколений наполовину снижают утреннюю секрецию и примерно на $\frac{3}{4}$ — вечернюю, что патогенетически более важно. Только циметидин оказывает ингибирующий эффект на метаболизм в печени, что также исключает его применение у детей.

Несмотря на существование H_2 -блокаторов 4-го и 5-го поколений, низатидина и роксатидина соответственно, во всем мире наиболее широко (в том числе в детской практике) используются препараты 2-го и 3-го поколений. Препараты 3-го поколения обоснованно можно считать средствами с высокой приемлемостью (т. к. принимаются 1 раз в сутки на ночь) и хорошим соотношением цена/эффективность. Основные фармакокинетические характеристики препаратов-блокаторов H_2 -рецепторов гистамина приведены в табл. 2.

Таблица 2

Некоторые фармакокинетические характеристики H_2 -блокаторов

Характеристика	Препарат			
	Циметидин	Ранитидин	Фамотидин	Роксатидин
Биодоступность, %	60–80	50–60	30–50	90–100
Время полувыведения, ч	2	2	3,5	6
Терапевтическая концентрация, нг/мл	500–600	100–200	20–40	200
Ингибирование продукции кислоты, %	50	70	70	70
Почечная экскреция, %	50–70	50	50	50

Таким образом, по всем изученным параметрам препарат 3-го поколения блокаторов гистаминовых H_2 -рецепторов фамотидин хорошо переносится, характеризуется хорошей приемлемостью для пациента и может быть рекомендован для лечения ЯБДК у детей.

ИНГИБИТОРЫ ПРОТОННОЙ ПОМПЫ

Новой группой препаратов, блокирующих образование соляной кислоты на уровне калий-натриевого насоса в мембране париетальных клеток, стали ингибиторы водородно-калиевой АТФазы (ингибиторы протонной помпы). В 1974 г. был синтезирован опытный образец этой группы препаратов; в 1975 г. появился первый промышленный образец — тимопразол, а в 1979 г. был синтезирован омепразол. В настоящее время в семейство ингибиторов протонной помпы входит несколько препаратов — пантопразол, омепразол, лансопразол и рабепразол. Эти препараты могут в течение 24 ч контролировать выделение соляной кислоты независимо от вида стимуляции, к ним не возникает толерантность, не развивается синдром «рикошета» после их отмены, нет каких-либо выраженных побочных эффектов при их приеме. Поэтому данные препараты были признаны основной группой кислотоконтролирующих лекарственных веществ на Всемирном гастроэнтерологическом конгрессе в Риме еще в 1988 г. Однако применение столь мощных препаратов не избавляло пациента от самого заболевания. Через некоторое время после репарации язвенного дефекта и отмены препаратов болезнь проявлялась с новой силой, наступал рецидив. Рецидивирование заболевания, как правило, усугубляло общее состояние организма. Для кардинального решения проблемы язв достаточно часто применялось хирургическое лечение (особенно в случае осложненного течения заболевания).

Как показали многочисленные исследования, одну из ключевых позиций в развитии воспалительного процесса слизистой оболочки пищеварительной системы, кроме избыточной продукции соляной кислоты, играет инфекционный фактор. В 1973 г. был выделен новый микроорганизм, впоследствии получивший название *H. pylori*, обитающий на поверхности слизистой оболочки желудка в агрессивной кислой среде. Проведенные в дальнейшем исследования позволили признать этот микроорганизм основной причиной развития воспалительного процесса слизистой оболочки, и в том числе ЯБ. На основании полученных данных в 1988 г. D. Y. Graham дополнил постулат Шварца: «Нет кислоты — нет язвы, нет *H. pylori* — нет язвы».

Основной целью при лечении заболеваний, ассоциированных с инфекцией *H. pylori*, является эрадикация (полное уничтожение) микроорганизма с поверхности слизистой оболочки. При исчезновении *H. pylori* с поверхности желудка происходит репарация язвенного дефекта и восстановление структуры слизистой оболочки. Для достижения эрадикации в настоящее время используется комбинированная терапия, включающая несколько групп препаратов, направленных как на снижение кислотообразующей функции желудка, так и на уничтожение *H. pylori* на поверхности слизистой оболочки.

Для снижения кислотообразования в схемах эрадикационной терапии как у взрослых, так и у детей в настоящее время широко используются ингибиторы протонной помпы (Лосек — омепразол, Контролок — пантопразол). Эти препараты не обладают антихеликобактерной активностью. При инфекции *H. pylori* их действие направлено на изменение рН желудка. Под воздействием ингибиторов протонной помпы снижается продукция соляной кислоты. Тем самым в антральном отделе рН «защелачивается». При этом вегетативные формы *H. pylori*, существующие на поверхности слизистой оболочки и защищающие себя от воздействия кислоты аммиачной оболочкой, в щелочных условиях погибают под воздействием образованного ими же аммиака. Происходит своеобразное «самоубийство» *H. pylori*. Те бактерии, которые сохранялись в фундальном отделе в виде кокков, при увеличении рН в желудке переходят в вегетативную форму и становятся доступными воздействию антибиотиков или других лекарственных веществ (препараты висмута). Таким образом, ингибиторы протонной помпы, не оказывая прямого влияния на *H. pylori*, создают условия для воздействия на них антибиотиков. При использовании сочетания омепразола с макролидами (рокситромицином или кларитромицином) отмечается повышение биодоступности обеих групп препаратов, что увеличивает степень воздействия макролидов на *H. pylori*. Именно поэтому наиболее эффективными и в то же время самыми короткими (до 7 дней) являются схемы лечения, включающие в свой состав ингибиторы протонной помпы и макролиды.

Агрессивное воздействие избыточного количества кислоты, вырабатываемого в желудке, порой не ограничивается только слизистой оболочкой самого желудка. При наличии некоторых предрасполагающих факторов, таких как врожденный короткий пищевод, грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, нарушение моторной активности желудка (возникновение антиперистальтической волны), повышенное внутрибрюшное давление (метеоризм, беременность), гастроэзофагеальный пролапс, кислое желудочное содержимое может забрасываться в пищевод, вызывая раздражение, и приводить к воспалительному процессу. При кратковременном воздействии этих факторов или незначительных изменениях слизистой оболочки бывает достаточно назначения антацидных препаратов. Если же агрессивные факторы действуют продолжительное время, может развиваться ГЭРБ, нередко с появлением эрозий и язв слизистой оболочки.

ГЭРБ может развиваться и после успешно проведенной антихеликобактерной терапии. Как показали проведенные исследования, *H. pylori*, находясь на поверхности слизистой оболочки, стимулируют перистальтическую активность желудка. В первое время после эрадикационной терапии перистальтика снижается, в то же время количество вырабатываемой кислоты остается таким же (после отмены кислотоподавляющих препаратов).

Такое относительное повышение количества кислоты в просвете желудка может явиться причиной ее заброса в пищевод с последующим развитием рефлюкс-эзофагита.

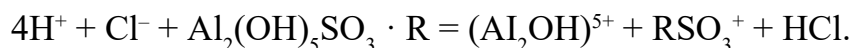
Для лечения рефлюксной болезни как у взрослых, так и у детей с успехом применяются ингибиторы протонной помпы. Назначение Лосека в течение длительного времени (до 2 месяцев) у детей уже 1-го года жизни не вызывало каких-либо побочных эффектов и не влияло, даже в отдаленном периоде, на кислотообразующую функцию желудка. К этому препарату не развивалась толерантность, и после его отмены не отмечалось развитие реакции «рикошета». В то же время сочетание омепразола с прокинетиками позволило многим не только избавиться от воспаления слизистой оболочки, но и восстановить нормальную перистальтическую деятельность верхних отделов пищеварительного тракта.

Таким образом, ингибиторы протонной помпы — омепразол (Лосек) — являются высокоэффективным препаратом для лечения кислотозависимых заболеваний у детей разного возраста. Их включение в схемы антихеликобактерной терапии позволяет существенно сократить длительность эрадикационных схем, значительно повысить эффективность макролидов, что в свою очередь дало возможность бороться с резистентными к некоторым антибиотикам штаммами *H. pylori*.

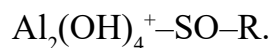
СУКРАЛЬФАТ

Сукральфат (Вентер) представляет собой аморфный порошок белого цвета, нерастворимый в воде и этаноле и растворимый в концентрированных кислотах и щелочах. В разбавленных кислотах, каковой является желудочная кислота, сукральфат образует характерную пастообразную массу, что играет большую роль в лечении пептической язвы.

Пастообразная масса образуется в результате частичной деалюминизации молекулы сукральфата, что приводит к ее разложению:



Часть протонов расходуется на связывание с гидроксильными группами гидроокиси алюминия, в результате чего образуются катионы сукральфата:



Катион сукральфата быстро вступает в реакцию с сахарозными сульфатными анионами, что приводит к образованию полимерной структуры, которая составляет основу пастообразной массы:



Ионные связи между катионами сукральфата и сахарозными сульфатными анионами непрочны, поэтому при увеличении поступления кислоты происходит дальнейшее развитие процесса dealюминизации образовавшегося полимера и его растворения. При этом рН среды не имеет значения, а важно число протонов, вступающих во взаимодействие с сукральфатом. Так, 1 г сукральфата в зависимости от объема желудочной кислоты (100 мл), ее рН (1,2) и быстроты синтеза кислоты (1 мэкв/10 мин), может сохранять пастообразную форму в течение 3–6 ч. При этом процесс растворения разделяется на 3 фазы:

1. Фаза до образования пастообразной массы, или фаза связывания ионов H^+ .

2. Фаза образования пастообразной массы, или фаза образования внутримолекулярных и межмолекулярных связей.

3. Фаза растворения, или фаза полного разложения.

Антацидное действие сукральфата незначительное: 1 г сукральфата нейтрализует 13 мэкв соляной кислоты, а скорость нейтрализации составляет не более 25 % от скорости обычных антацидов. Показано, что при рН 1–2 Вентер оказывал кратковременное (в течение 10–13 мин) повышение рН до 3–4 с последующим возвратом до исходного. Однако степень сцепления с поверхностью язвенного дефекта образовавшейся полимерной пленки в 6–7 раз выше таковой с интактной поверхностью. В процессе dealюминизации происходит образование сахарозных сульфатных анионов и катионов сукральфата. Одновременно в желудочном соке в результате протонирования происходит процесс разложения альбумина с образованием катионов альбумина. В результате электростатического взаимодействия происходит формирование нерастворимых и стабильных соединений между отрицательно заряженным сукральфатом и положительно заряженными белками на поврежденной поверхности слизистой оболочки. Происходит сцепление этих соединений с поверхностью язвы с образованием защитного слоя.

Как препарат, содержащий ионы алюминия, сукральфат повышает синтез простагландинов в слизистой оболочке ЖКТ, что определяет его высокую репарационную активность. Сукральфат обладает каталитическими свойствами и способствует переносу электронов к электронтранспортной цепи микросом (по-видимому, за счет ионов алюминия).

Кроме того, предполагается, что сукральфат тормозит адгезию *H. pylori* на поверхности эпителия, обладая косвенным антихеликобактерным действием.

Сукральфат взаимодействует с пепсином, адсорбируя его на себе, при этом, естественно, в виде суспензии он более эффективен, чем в пастообразном состоянии. Сукральфат тормозит действие пепсина на 32–55 %. Также

он связывает и желчные кислоты: 1 г сукральфата связывает максимально 112 мг гликохолевой кислоты.

Как все соединения алюминия, сукральфат тормозит эвакуацию содержимого из желудка.

Лишь 3–5 % перорально введенного сукральфата всасывается в системный кровоток. Выводится с мочой в неизменном виде. Период полувыведения — 6–20 ч.

Итак, сукральфат обладает выраженным репаративным действием, но максимальная активность его будет проявляться при нормальной кислотности желудочного содержимого. Антацидным эффектом препарат не обладает.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Детская гастроэнтерология*. Национальное руководство / под ред. С. В. Бельмера, А. Ю. Разумовского, А. И. Хавкина. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2022. 864 с.
2. *Корниенко, Е. А.* Заболевания органов пищеварения / Е. А. Корниенко, Н. Н. Шабалов, Л. В. Эрман // *Детские болезни* : в 2 т. 8-е изд. Санкт-Петербург : Питер, 2017. Т. 1. С. 585–796.
3. *Мельникова, И. Ю.* Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки / И. Ю. Мельникова, В. П. Новикова // *Детская гастроэнтерология : практическое руководство* / под ред. И. Ю. Мельниковой. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2018. С. 221–233.
4. *Приворотский, В. Ф.* Кислотозависимые заболевания у детей : учеб. пособие / В. Ф. Приворотский, Н. Е. Лупова. Санкт-Петербург : МАПО, 2011. 101 с.

ЗНАЧЕНИЯ ПО ВРЕМЕНИ СУТОК

Отдел желудка	Все обследование с 09.40 по 09.15				Дневной с 09.40 по 17.00				Вечерний с 17.01 по 23.00				Ночной с 23.01 по 09.00				Дневной с 09.01 по 09.15			
	Мах	Min	Среднее	Медиана	Мах	Min	Среднее	Медиана	Мах	Min	Среднее	Медиана	Мах	Min	Среднее	Медиана	Мах	Min	Среднее	Медиана
Анtrum	9	0,72	5,12	4,6	9	0,72	5,39	4,76	4,6	0,84	1,66	1,24	9	0,88	6,92	9	7,12	8,56	9	9
Корпус	9	0,2	4,06	1,64	9	0,52	3,63	3,68	4,92	0,52	1,18	1,04	9	0,22	6,19	8,72	1,48	0,98	0,92	9
Пищевод	9	0,04	7,4	6,68	9	0,04	7,49	6,74	9	1,48	7,54	9	9	4,44	7,22	6,64	9	9	9	9

ТЕСТЫ

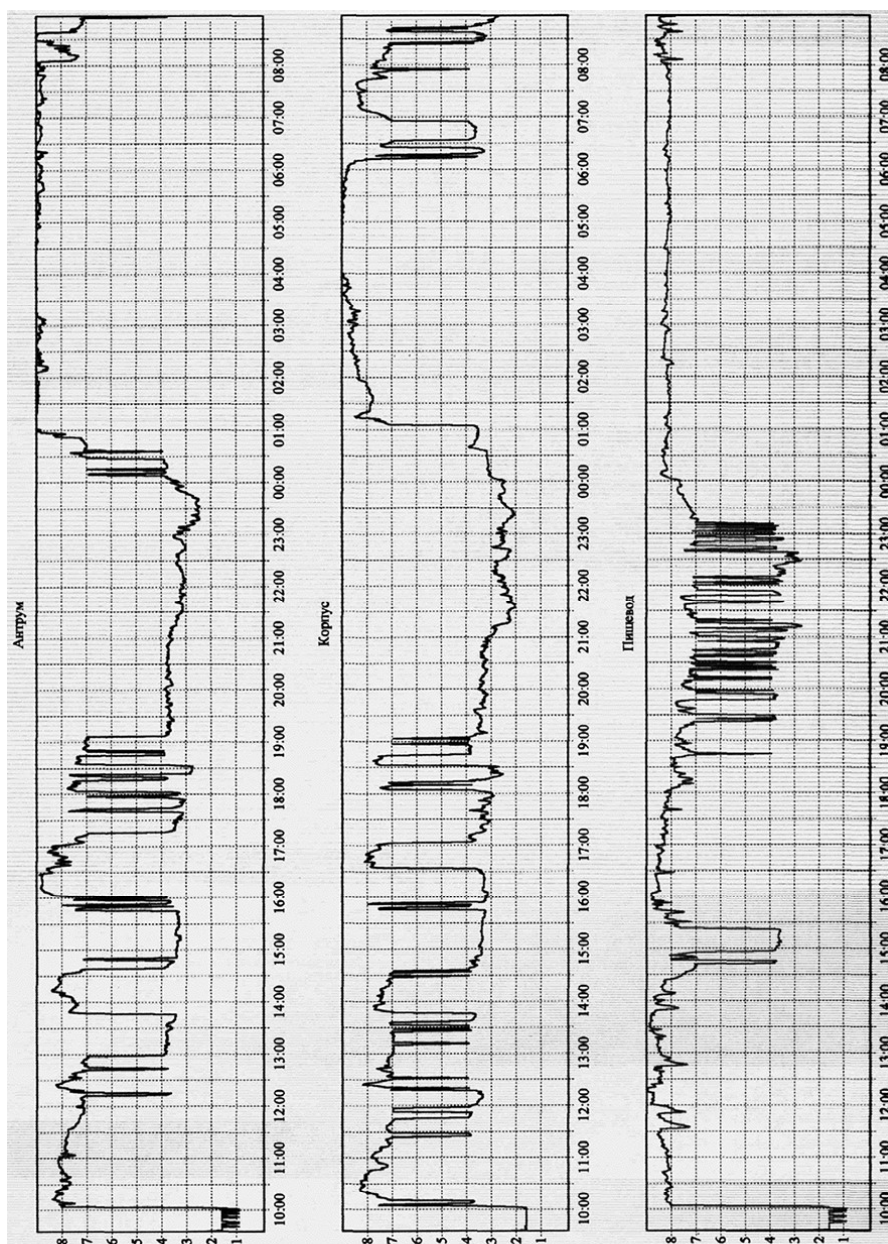
Наименование теста	Начало	Результат	Заключение
Оценка рефлюкса в пищеводе	Все обследование	6 эпизодов	Признаков гастроэзофагеального рефлюкса не обнаружено

Заключение

Примечание

Врач

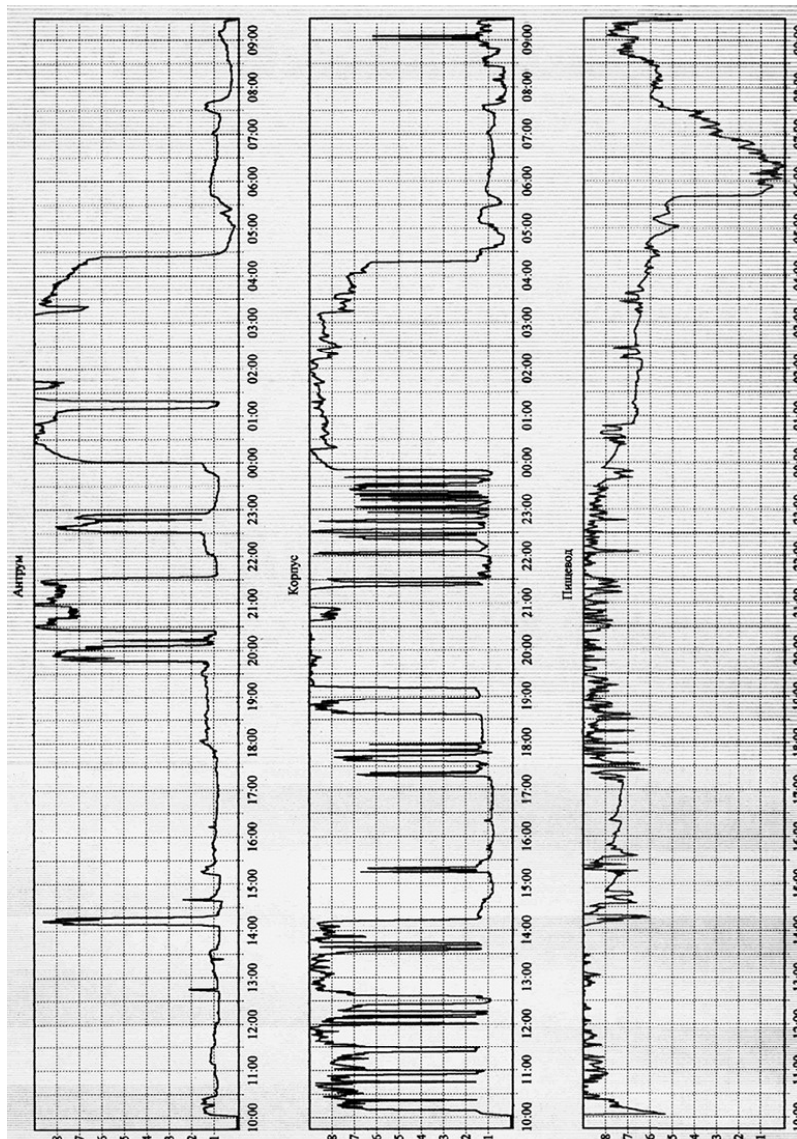
ГРАФИК ДИНАМИКИ рН



Сниженное кислотообразование во все временные интервалы (дневной, вечерний, особенно ночной). Прием напитка (19.00) способствует стимуляции кислотообразования, но ухудшает функцию антрального отдела (декомпенсированное состояние) и провоцирует развитие гастроэзофагеального рефлюкса (19.00–1.00).

Рекомендовано: стимуляторы кислотообразования с одновременным назначением прокинетиков (Ацидин-пепсин — по 0,5 г 3 раза в день, Мотилиум — по 10 мг 3 раза в день).

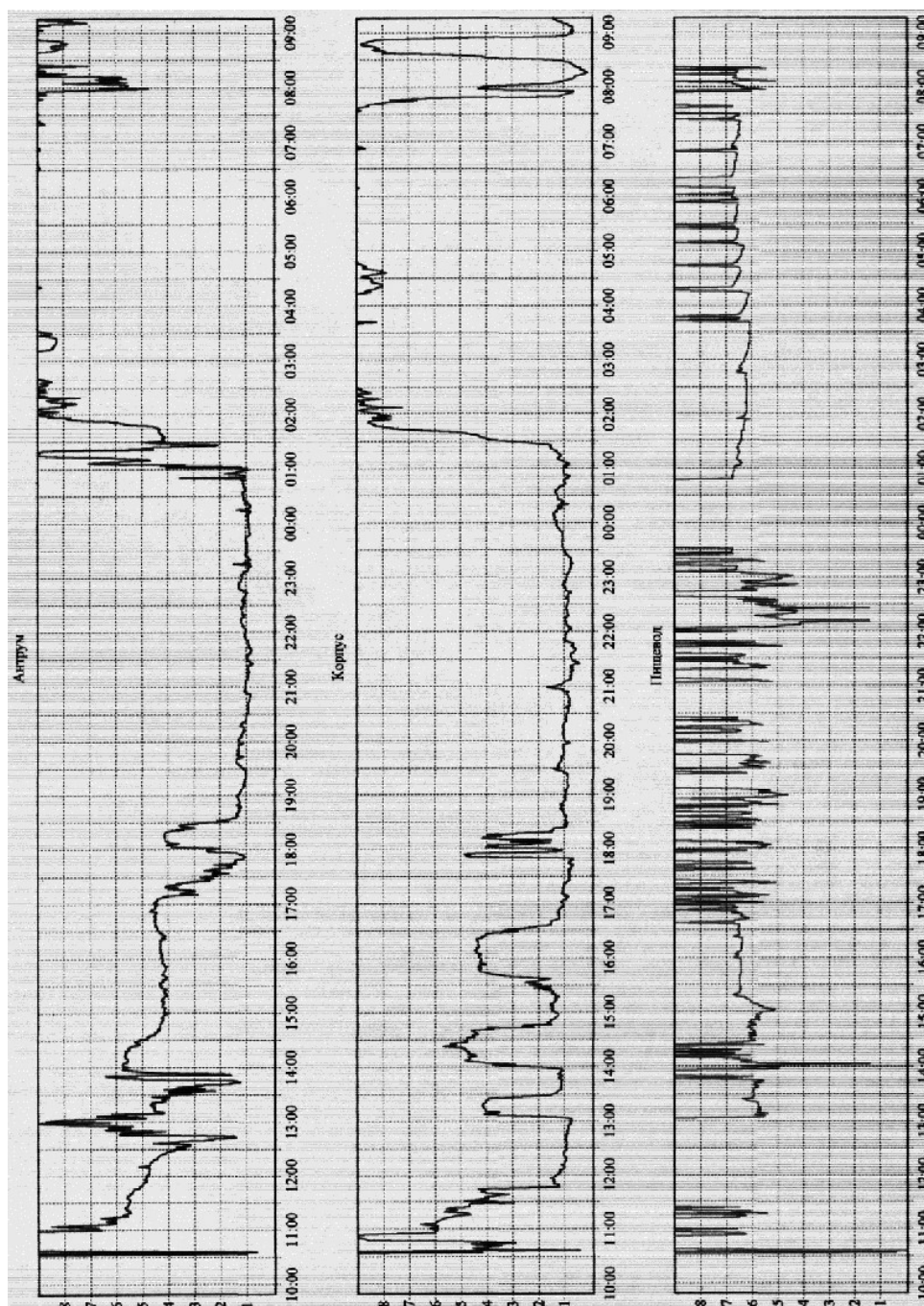
ГРАФИК ДИНАМИКИ рН



Повышенное кислотообразование в дневной, особенно в ночной временные интервалы, в целом за все исследование. Повышена перистальтическая активность за те же отрезки времени. Вечером пациентка употребляла много соков, выпечки, что повлияло на кислотообразование (временный буферный эффект пищи). Значительное увеличение кислотности ночью и развитие рефлюкса связаны с едой на ночь и ваготонией.

Рекомендовано: регулярное питание в течение дня, исключить большой прием пищи вечером, показаны антациды в течение дня и на ночь. Перед сном прием атропиноподобных препаратов (Гастроцепин — 25 мг, прокинетики (Мотилиум) — 10 мг).

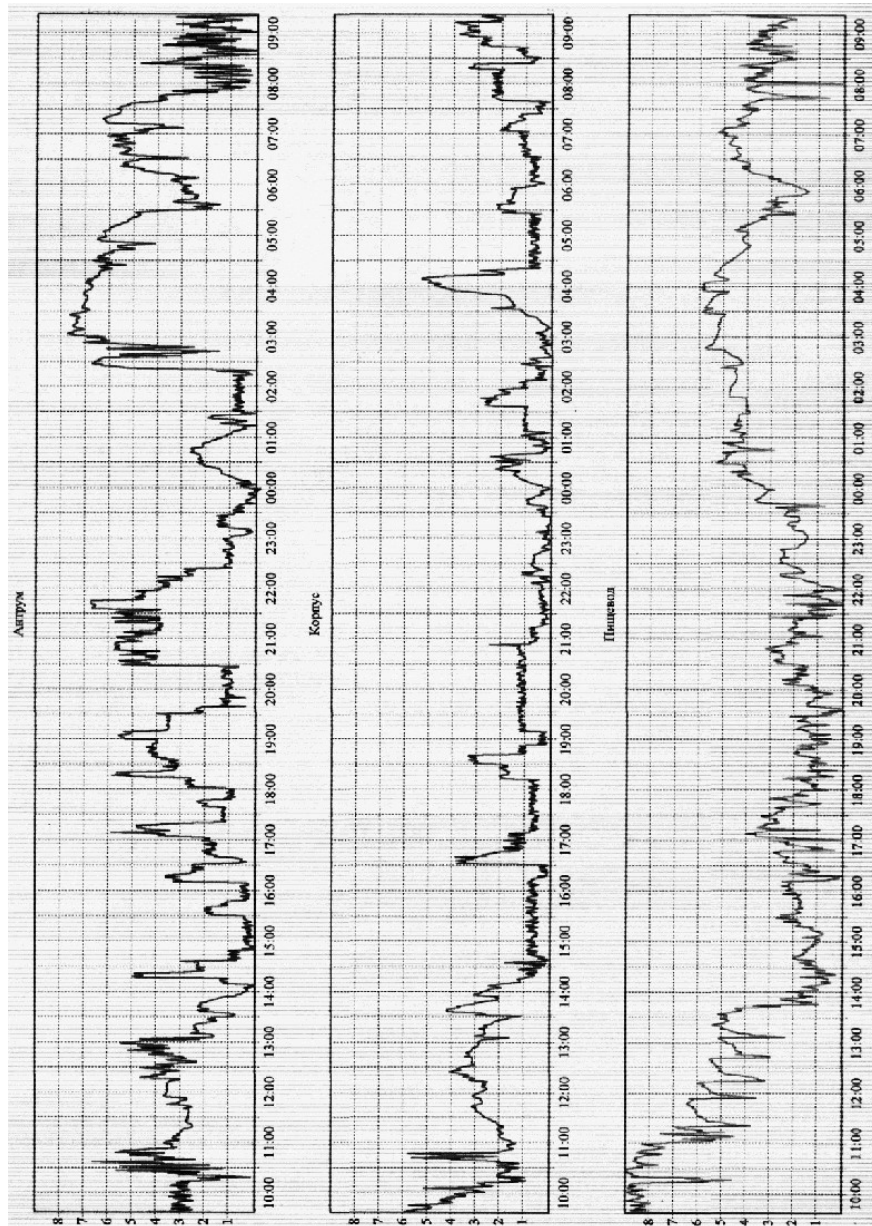
ГРАФИК ДИНАМИКИ рН



Высокое кислотообразование в теле желудка вечером. В дневной и особенно ночной интервалы оно снижено. Функция антрального отдела — декомпенсация. Гастроэзофагеального рефлюкса не выявлено.

Рекомендовано: кислотоснижающие препараты во второй половине дня (антациды).

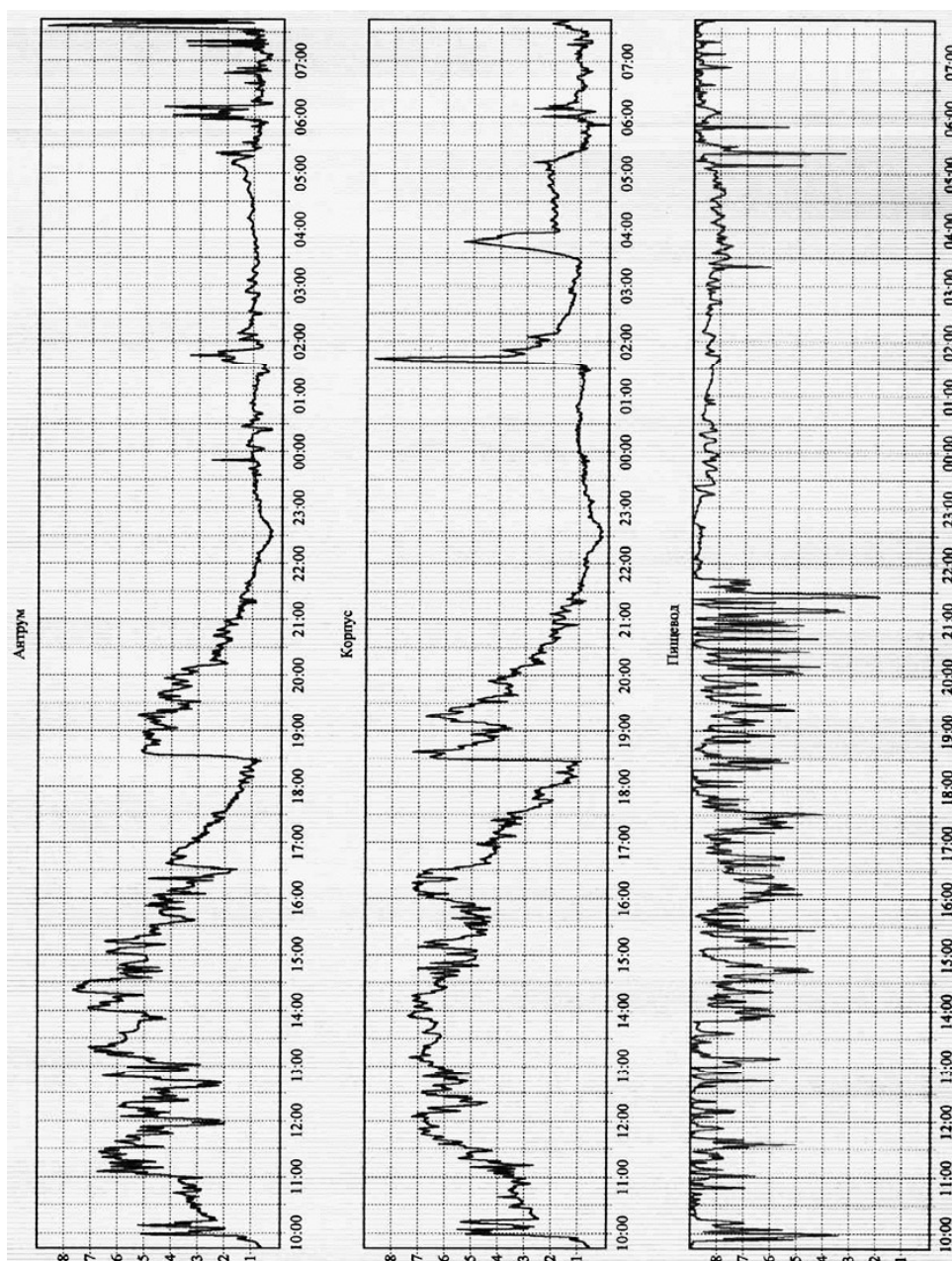
ГРАФИК ДИНАМИКИ рН



Высокое кислотообразование в течение суток. Функция антрального отдела — субкомпенсированная. Перистальтика умеренная. Выраженный постоянный гастроэзофагеальный рефлюкс (особенно с 14.00 до 00.00). Прием пищи, положение тела характер кислотообразования в течение суток не меняют.

Рекомендовано: ингибиторы протонной помпы в максимальной дозировке (40 мг утром), антациды в течение дня, дневной, ночной сон с повышенным изголовьем, прокинетики 3 раза в день.

ГРАФИК ДИНАМИКИ рН



Сильнокислый декомпенсированный желудок ночью, умеренное кислотообразование вечером, слабое днем. С учетом графика следует предположить вагозависимость. Прием пищи, активность в течение дня существенно не влияют на уровень кислотообразования. В дневной и ночной интервалы времени моторика желудка умеренная, пищевода — повышенная, но гастроэзофагеального рефлюкса не выявлено.

Рекомендации: атропиноподобные препараты на ночь.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Мотивационная характеристика темы	3
Определение	4
Сбор жалоб и анамнеза.....	8
Физикальное обследование.....	8
Лабораторные и инструментальные методы диагностики	8
Желудочная секреция и методы ее оценки	10
Желудочный секрет.....	10
Пепсины.....	11
Защитные свойства слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки	12
Повреждающие факторы при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки	15
Современная диагностика кислотообразующей функции желудка, суточное мониторирование рН.....	18
Физические и медико-биологические эффекты, на которых основано действие ацидогастрометра АМЦ-24	18
Клиника язвенной болезни у детей	24
Лечение язвенной болезни	26
Антацидные препараты.....	26
M ₁ -холинолитики	31
Блокаторы гистаминовых рецепторов	32
Ингибиторы протонной помпы	36
Сукральфат	38
Список использованной литературы.....	40
Приложение 1	41
Приложение 2	42
Приложение 3	43
Приложение 4	44
Приложение 5	45
Приложение 6	46

Учебное издание

Мирутко Дмитрий Дмитриевич
Саванович Ирина Ивановна
Якимович Наталья Ивановна

ЯЗВЕННАЯ БОЛЕЗНЬ У ДЕТЕЙ

Учебно-методическое пособие

Ответственная за выпуск И. И. Саванович
Старший корректор А. В. Царь
Компьютерная вёрстка О. В. Лавникович

Подписано в печать 23.06.23. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Снегурочка».
Ризография. Гарнитура «Times».
Усл. печ. л. 2,79. Уч.-изд. л. 2,5. Тираж 50 экз. Заказ 334.

Издатель и полиграфическое исполнение: учреждение образования
«Белорусский государственный медицинский университет».
Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 1/187 от 18.02.2014.
Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.