

DOI:10.26104/NNTIK.2022.95.72.019

Кадырбеков Б.К.

**АШКАЗАН ЖАНА ОН ЭКИ ЭЛИ ИЧЕГИНИН ЖАРАСЫН
ДАРЫЛООНУН ЗАМАНБАП КӨЙГӨЙЛӨРҮ (адабий обзор)**

Кадырбеков Б.К.

**СОВРЕМЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ ЛЕЧЕНИЯ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ
ЖЕЛУДКА И ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ (обзор литературы)**

B. Kadyrbekov

**MODERN PROBLEMS OF TREATMENT OF PEPTIC ULCER
OF THE STOMACH AND DUODENUM (literature review)**

УДК: 616.33:616.342-089-44.092

Ашказандын жана он эки эли ичегинин жарасы гастроэнтерологияда жана хирургияда кеңири таралган көйгөйлөрдүн бири бойдон калууда. Чоң кишилерде ашказан жарасынын болжолдуу таралышы 5-15% түзөт. Ашказандын жана он эки эли ичегинин жарасы – бул социалдык мааниге ээ өнөкөт оору, ал ар кандай курактагы адамга таасир этет. Ашказан жана он эки эли ичегинин жарасын пайда кылуучу эки маанилүү фактор – бул *Helicobacter pylori* жана стероиддик эмес сезгенүүгө каршы дарылар. Узгүлтүксүз күчөгөндө ашказан жарасы оору жана диспепсиялык синдромдор менен коштолот, инсандын нейротизациясы жана астенизациясы көп учурда майыптуулукту жана жашоонун сапатынын начарлашын шарттайт. *H. pylori* үчүн кандайдыр бир жаңы микробго каршы агенттин жоктугу антибиотиктерге туруктуулуктун жогорулашына байланыштуу учурдагы дарылоодо көйгөй бойдон калууда жана жаңы дарылоо ыкмалары чындыгында эски.

Негизги сөздөр: ашказан жарасы, таралышы, протондук ингибиторлору, каршылык, дарылоо, терс таасирлери.

Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки продолжает оставаться одной из распространённых проблем гастроэнтерологии и хирургии. По оценкам, распространённость язвенной болезни среди взрослого населения в целом составляет 5-15%. Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки представляет собой социально значимое хроническое заболевание, поражающее человека в любом возрасте. Двумя важными факторами, вызывающими язву желудка и двенадцатиперстной кишки, являются *Helicobacter pylori* и нестероидные противовоспалительные препараты. При регулярных обострениях язвенная болезнь сопровождается болевым и диспепсическим синдромами, невротизацией и астенизацией личности, что часто обуславливает потерю трудоспособности и ухудшение качества жизни. В настоящее время лечение остаётся проблемой из-за отсутствие какого-либо нового антимикробного препарата для *H. Pylori*, в связи с чем увеличивается устойчивость к антибиотикам, а новые методы лечения фактически являются старыми.

Ключевые слова: язвенная болезнь, распространённость, ингибиторы помпы, резистентность, лечение, побочные эффекты.

Peptic ulcer of the stomach and duodenum continues to be one of the most common problems in gastroenterology and surgery. The estimated prevalence of peptic ulcer in the general adult population is 5-15%. Peptic ulcer of the stomach and duodenum is a socially

*significant chronic disease that affects a person at any age. Two important factors causing gastric and duodenal ulcers are *Helicobacter pylori* and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. With regular exacerbations, peptic ulcer disease is accompanied by pain and dyspeptic syndromes, neurotization and asthenization of the personality, which often causes disability and deterioration in the quality of life. The lack of any new antimicrobial agent for *H. pylori* remains a problem in current treatment, due to increasing antibiotic resistance, and new treatments are in fact old.*

Key words: peptic ulcer, prevalence, pump inhibitors, resistance, treatment, side effects.

Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки остается одной из наиболее распространённых заболеваний в гастроэнтерологии. По литературным данным язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки встречается в 4 раза чаще, чем язвы желудка, а также среди пациентов с язвами двенадцатиперстной кишки мужской пол превалирует над женским. По оценкам, распространённость язвенной болезни среди взрослого населения в целом составляет 5-15%, так, например, в США распространённость пептической язвы в 1990 году составила 10 % случаев, т.е. около 500 000 пациентов, в Российской Федерации же заболеваемость язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки в 2001 году составила 156,6 на 10 тысяч населения [1]. По данным Республиканского медико-информационного центра в Кыргызской Республике число больных с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки имеет тенденцию к снижению, так число больных с 2000 по 2008 годы снизилось с 18779 до 14327, а число больных впервые с выявленной язвенной болезнью уменьшилось с 2971 до 1989 [2]. Данный характер снижения показателей связан с разработкой и внедрением клинических протоколов по диагностике и лечению язвенной болезни, но при этом следует отметить, что число осложнений язвенной болезни в виде кровотечений и перфорации имеет тенденцию к увеличению, в связи с чем в 2-3 раза возросло количество экстренных операций, но снизилось количество плановых

операций по поводу язвенной болезни. Так, по данным РМИЦ, в период с 1995 по 2004 гг. количество плановых операций уменьшилось от 5,2-4,5 до 2,8-3,0%, а количество экстренных хирургических вмешательств при перфорации и кровотечении возросло, что составляет от 5,3 до 7,1% общего числа больных язвенной болезнью [3].

Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки представляет собой поражение пищеварительного тракта, вызванное гиперсекрецией соляной кислоты, ассоциированной с бактерией *Helicobacter pylori*, обычно локализующийся в антральном отделе желудка и проксимальной части двенадцатиперстной кишки, характеризующийся дегенерацией и повреждением эпителиальных клеток, в результате воспалительной реакции с участием нейтрофилов, лимфоцитов, плазматических клеток и макрофагов.

Двумя важными этиологическими факторами, вызывающими язвенную болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки являются *Helicobacter pylori* и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Однако лишь у небольшой части населения, пораженных *H. pylori* или при использовании НПВП развивается язвенная болезнь, означающая, что в основе повреждения слизистой оболочки важна индивидуальная восприимчивость. Функциональные полиморфизмы в различных генах цитокинов связаны с пептическими язвами. Например, полиморфизм интерлейкина 1 бета влияет на выработку интерлейкина 1 β слизистой оболочки, вызывая *H. pylori* – ассоциированные гастродуоденальные заболевания.

Механизм, с помощью которого *H. pylori* вызывает развитие различных видов повреждений слизистой оболочки гастродуоденальной зоны, до конца не изучен. Инфекция *H. pylori* может привести либо к гипохлоргидрии, либо к гиперхлоргидрии, что определяет тип пептической язвы. Одними из основных медиаторами воспаления при инфицировании *H. Pylori* являются цитокины, которые ингибируют секрецию париетальных клеток, но *H. pylori* может напрямую воздействовать на α -субъединицу $H^+ / K^+ \text{ АТФазы}$, - активировать сенсорные нейроны, связанные с пептидом, с геном кальцитонина (CGRP), связанными с соматостатином или также возможно ингибируют выработку гастрина. У 10% пациентов инфицированных *H. pylori*, отмечают повышенную желудочную секрецию, вызванную гипергастринемией и снижение содержания соматостатина в антральном отделе. У другой половины больных язвенная болезнь желудка сочетается с гипохлоргидрией и атрофией слизистой оболочки, которое приводит к повышению выработки гистамина, а затем к усилению секреции кислоты париетальными и желудочными клетками.

Основным механизмом НПВП-ассоциированно-

го поражения слизистой оболочки гастродуоденальной зоны является системное ингибирование цикло-оксигеназы-1, ответственной за синтез простагландинов, что связано с нарушением кровообращения в слизистой оболочке, пониженной секреции слизи и бикарбонатов, а также ингибирование пролиферации клеток. НПВП разрушают фосфолипиды слизистой оболочки, что приводит к разобщению митохондриального окислительного фосфорилирования и в дальнейшем инициирующий повреждение слизистой оболочки. При воздействии желудочного сока НПВП протонируются и проникают через липидные мембраны в эпителиальные клетки, где ионизируются и высвобождают H^+ . Важно отметить, что пациенты старше 65 лет, у которых в анамнезе язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки или кровотечения, также принимающие стероиды, антикоагулянты, комбинации НПВП, подвергаются наибольшему риску развития НПВП-индуцированных язв.

В настоящее время первым этапом лечения язвенной болезни является эрадикация *H. pylori*, которая имеет наиболее важное значение для регенерации вследствие образования пептических язв, но растущая распространенность устойчивости к антибиотикам сделала ее глобальной проблемой. При разработке методов лечения язвенной болезни, было обнаружено несколько сильных ингибиторов *in vitro*, но со сниженной специфичностью. В большинстве случаев, новые разработки не доходят до клинической практики в связи с необходимостью высокой дозировки, увеличения стоимости лечения и высокого риска осложнений, таких как кровотечения или перфорация. Некоторые противовирусные агенты могут избирательно нацеливаться на адгезию патогена, но высокая аффинность связывания и генетическое разнообразие в рецептор-связывающем аппарате *H. pylori* усложняют поиск мощных ингибиторов.

На данный момент во многих странах используется стандартная терапия первой линии, представляющая собой тройную терапию, состоящую из ингибитора протонной помпы и двух антибиотиков, таких как кларитромицин и амоксициллин или метронидазол, назначаемых в течение 7-14 дней, но за последние 10-15 лет наблюдается заметное снижение эффективности тройной терапии [4]. Эрадикация *H. pylori* должна основываться на тестах чувствительности к противомикробным препаратам, но поскольку в клинической практике тестирование чувствительности часто недоступно, выбор терапии первой линии должен основываться на местной распространенности антибиотикорезистентности, а схемы на основе кларитромицина следует отменять в районах, где местная частота резистентности к кларитромицину превышает 10-15% [5].

Рекомендуемой следующей стандартной терапией первой линии является либо висмутсодержащая четырехкомпонентная терапия в течение 14 дней, включающая ингибитора протонной помпы, соль висмута, тетрациклин и метронидазол, либо 14-дневная сопутствующая терапия для пациентов с непереносимостью висмута – это ингибитора протонной помпы кларитромицин, амоксициллин и метронидазол, оба режима дают уровень эрадикации выше 90% [6].

Терапия второй линии назначается при неэффективности схемы первой линии и не должна включать метронидазол или кларитромицин. Тройная терапия левофлоксацином, ингибитором протонной помпы, амоксициллином в течение 14 дней является эффективной терапией, обеспечивающей уровень эрадикации 74-81%. Если пациент получал терапию первой линии по схеме на основе кларитромицина, предпочтительным вариантом лечения является квадротерапия висмутом с частотой эрадикации 77-93% или двойная терапия высокими дозами амоксициллина и ингибитора протонной помпы, поскольку *H. pylori* редко развивается резистентность к амоксициллину [7]. Несмотря на хорошо разработанные рекомендации по выбору стандартной схемы лечения у 5-10% больных сохраняется персистирующая инфекция. Наиболее распространенными причинами неудачи двух видов лечения являются неоптимальное соблюдение режима лечения и резистентность *H. pylori* к одному или нескольким антибиотикам, поэтому данному случаю рекомендуется тестирование на чувствительность.

Однако, если три рекомендуемых варианта оказались безуспешными, одной из обычно рекомендуемых схем спасения является тройная терапия на основе рифабутина ингибитора протонной помпы и амоксициллина в течение 10 дней частота эрадикации составляет 66-70%, но следует принимать во внимание побочные эффекты рифабутина такие, как миелотоксичность и повышение активности печеночных трансаминаз [8].

Во второй этап входит лечение, и профилактика осложнений НПВС – ассоциированная язвенная болезнь. Имеются множество методов, например, комбинированная терапия НПВП с ингибиторами протонной помпы, антагонистом H_2 -рецепторов, применение ЦОГ-2-селективных НПВП [9]. Механизм действия заключается в снижении продукции соляной кислоты за счет необратимого связывания с ферментом водородно-калиевой АТФазы на париетальных клетках желудка. Все язвы желудка требуют повторной эндоскопии для оценки успешности заживления. Если язвы не заживают, следует проверить соблюдение режима лечения. При рефрактерных язвах часто рекомендуется удвоение дозы ингибиторов протонной помпы еще на 6-8 недель. После исключения ложноотрицательных тестов на *H. pylori*, следует разобрать

редкие этиологические факторы пептической язвы, такие как злокачественные новообразования, инфекции, болезнь Крона, васкулит, лучевая терапия верхних отделов и брюшной полости, употребление кокаина и синдром Золлингера-Эллисона.

Осведомленность о потенциальных побочных эффектах ингибиторов протонной помпы возросла с тех пор, как препараты впервые появились на рынке. Фармакологическая компания США выпустило предупреждения о потенциальном повышенном риске переломов, связанных с остеопорозом, и инфекции *Clostridium difficile* [10]. Кроме того, Американское гериатрическое общество рекомендует избегать планового использования ингибиторов протонной помпы в течение >8 недель у пожилых людей, за исключением пациентов с высоким риском, из-за возможного риска потери костной массы и переломов, а также риска инфекции *Clostridium difficile*. Однако за последние два десятилетия появился ряд других побочных эффектов, в том числе повышенный риск внебольничной пневмонии, дефицит витамина B12, деменция и заболевание почек.

Современные хирургические варианты лечения пептических язв и их осложнений включают стволовую ваготомию и пилоропластику, стволовую ваготомию и антрэктомию, париетально-клеточную ваготомию (ПКВ), субтотальную гастрэктомию, заплату при перфорации язвы и перешивание кровотокающих сосудов. В более ранней рекомендовалось, чтобы выбор операции основывался на таких факторах, как возраст пациента, сопутствующие заболевания и состояние питания. С 1990 года наблюдается тенденция к более минимальным операциям. Это связано с убеждением, что большинство пациентов либо принимают НПВП, либо у них будет обнаружен положительный результат на *H. pylori*. Однако, экстренная хирургия помощи осложнении язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки не снижается. Разработка ингибиторов протонной помпы и изучение патогенетического влияния *H. pylori* к минимализму в хирургическом методе лечения осложнений язвенной болезни.

Вывод. Современный опыт по ведению больных с язвенной болезнью показывает, что следование определенным стандартам, и клиническим руководствам облегчает диагностику и лечение язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, уменьшая частоту рецидивов и осложнений пептических язв, тем самым улучшая качество оказываемой помощи и качество жизни пациента. Проблемой современного лечения все же остается отсутствие какого-либо нового антимикробного препарата для *H. Pylori*, в связи, увеличивающейся устойчивостью к антибиотикам, а новые методы лечения фактически являются старыми. Представленные данные за последние годы свиде-

тельствуют о снижении уровня заболеваемости язвенной болезнью, но указывают о росте развития осложненных форм, в связи с чем необходимо уделить особое внимание усовершенствованию методов лечения и профилактики среди населения.

Литература:

1. Жумабаев М.Н., Апушкина В.В., Джуманова Р.Г., Ибрагимов И.И. Распространенность и лечение язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки ассоциированной *Helicobacter Pylori* у жителей Кыргызской республики. // ЦАМЖ. - Бишкек, 2007. - № 13(1). - С. 127-132.
2. Жернакова Н.И., Медведев Д.С. Клинико-эпидемиологические особенности течения язвенной болезни в различных возрастных группах // Научные ведомости БелГУ. Серия: Медицина. Фармация. - 2010. - №10.
3. Кузнецов Д.А. Уровень жизни в условиях рыночной трансформации экономики: на материалах Кыргызской республики // Автореф. Дисс. к.э.н. - Бишкек, 2007. - С. 20-22.
4. Молдобаева М.С., Аттокурова Р.М., Сулайманова Ч.Т. и др. Актуальные проблемы лечения язвенной болезни в Кыргызстане. // Центральнo-азиатский медицинский журнал, 2008. - С. 56-59.
5. Вахрушев Я.М., Ефремова В.А. Язвенная болезнь: особенности течения на современном этапе и прогноз на ближайшие годы // Терапевтический архив. - 2008. - Т. 80. - № 2. - С. 25-29.
6. Новик А.А., Ионова Т.И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. 2-е изд. / Под ред. акад. РАМН Шевченко Ю.Л. - 2007.
7. Narayanan M., Reddy K.M., Marsicano E. Peptic ulcer disease and *Helicobacter pylori* infection. Mo. Med. 2018. С. 219-224.
8. Lanas A., Chan F.K.L. Peptic ulcer disease. Lancet. 2017.
9. Lanas A., García-Rodríguez L.A., Polo-Tomás M., Ponce M., Quintero E., Perez-Aisa M.A., Gisbert J.P., Bujanda L., Castro M., Muñoz M., et al. The changing face of hospitalisation due to gastrointestinal bleeding and perforation. Aliment. Pharmacol. Ther. 2011. С.33-34.
10. Sonnenberg A. Review article: Historic changes of *helicobacter pylori*-associated diseases. Aliment. Pharmacol. Ther. 2013.