

О причинах возникновения и лечении язвенной болезни

В. Г. Передерий, д. м. н., профессор, С. М. Ткач, д. м. н.

Национальный медицинский университет им. А. А. Богомольца, Киев, кафедра факультетской терапии № 1

В статье с точки зрения доказательной медицины рассматриваются основные и редкие причины возникновения пептических язв. Приведены данные о наиболее известных контролируемых исследованиях, посвященных изучению эффективности и безопасности антихеликобактерной и антисекреторной терапии при язвенной болезни. Сделан вывод, что при планировании лечения язвенной болезни врач должен ориентироваться не на личный опыт, а на доказательную медицину.

Ключевые слова: язвенная болезнь, пептические язвы, *H. pylori*, антихеликобак-терная терапия, антисекреторные препараты.

К сожалению, в Украине в отношении ЯБ и до настоящего времени сохраняются старые доктрины, которые уже давно теоретически и практически себя изжили. Поскольку современная медицина строится на доказательствах, хочется с точки зрения доказательной медицины представить основные положения, касающиеся этиологии и лечения ЯБ.

В настоящее время четко установлено и доказано, что пептические язвы в гастродуоденальной зоне могут возникнуть вследствие многих причин. Общепризнаны четыре основные причины пептических язв:

- 1) инфекция *Helicobacter pylori* (Hр);
- 2) пептические язвы вследствие приема медикаментов, в первую очередь аспирина и других НПВП (нестероидных противовоспалительных препаратов);
- 3) язвы вследствие патологической гиперсекреции (при гастриноме, гиперкальциемии, идиопатических гиперсекреторных состояниях и др.);
- 4) смешанные (например, при болезни Крона, саркоидозе, портальной гипертензии).

Решающее значение в возникновении и рецидивировании более 95% всех дуоденальных язв и около 70 % всех язв желудка имеет Hр-инфекция, в первую очередь ее вирулентные штаммы CagA и VacA, и большая плотность бактериальной колонизации. Большинство современных гастроэнтерологов уверены, что Hр позитивные пептические язвы желудка и/или 12-перстной кишки можно рассматривать в качестве синонима термина "язвенная болезнь", которую мы традиционно привыкли рассматривать как "хроническое рецидивирующее заболевание, сопровождающееся частыми обострениями и различными жизне-опасными осложнениями" [8,16, 29]. Вопрос об инфекционной природе хронического антрального гастрита и пептической язвы был блестяще решен в начале 80-х годов первооткрывателями Hр-инфекции - Б. Маршаллом и Р. Уорреном, которые доказали ее этиологическую причастность путем установления ее соответствия трем классическим постулатам Коха [24]. Их исследования впоследствии не только неоднократно подтверждались и воспроизводились клинически и экспериментально, но и совершенствовались. Так, в последующие годы у лабораторных животных (монгольских тушканчиков) удалось воспроизвести не только хронический хеликобактерный гастрит, но также язвы и аденокарциному желудка. После инфицирования монгольских тушканчиков Hр-инфекцией у 100 % животных через 6 недель фиксировали хронический антральный гастрит, через 26 недель - язву желудка и кишечную метаплазию, через 39-52 недели - дисплазию метаплазированного эпителия и язвы в кишечнике, а через 62 недели у 37 % животных выявляли классическую аденокарциному желудка. Впервые это было доказано Y. Watanade в 1998 году, а на сегодняшний день его опыты неоднократно воспроизведены в разных лабораториях во многих странах мира. Еще более интересные данные были получены при назначении инфицированным животным антихеликобактерной терапии. Проведение антихеликобактерной терапии, начиная с 21-й недели, и достижение эрадикации Hр-инфекции снижало возникновение рака желудка с 35 % до 7 % (N. Shimizi, 2000).

Вторая причина образования пептических язв (3-5 % дуоденальных язв и 25-30 % язв желудка) - прием аспирина и других НПВП, обладающих выраженным язвотропным эффектом. На долю Hр-инфекции и НПВП в общей сложности приходится не менее 95 % всех пептических язв.

Кроме того, следует помнить о других редких этиологических факторах возникновения пептических язв, которые не всегда связаны с Hр-инфекцией и о которых мы стали говорить только в последнее время, после повышения уровня диагностики гастродуоденальных язв. К сожалению, мало внимания уделяется таким этиологическим причинам пептических язв, как стрессовые воздействия, гиперкальциемия, синдром Золлингера-Эллисона, болезнь Крона желудка или 12-перстной кишки, лимфома, портальная гипертензия, амилоидоз 4-го типа; не учитывается возможная этиологическая роль других инфекций — цитомегаловирусной, *H. helimani*, вируса простого герпеса, туберкулеза, сифилиса. Однако, справедливости ради, следует отметить, что на долю этих редких причин пептических язв приходится только 1-3 % общего количества случаев заболевания.

Итак, исходя из современных представлений, в подавляющем большинстве случаев пептических язв гастродуоденальной зоны можно говорить о ведущем этиологическом факторе и соответствующем этиологическом лечении.

Уже первые контролируемые исследования показали, что антихеликобактерная терапия оказывает не только язвоживляющий эффект, но и резко снижает число рецидивов и осложнений. Следует сказать, что на нашей кафедре это было установлено целой серией работ и диссертаций еще в конце 80-х — начале 90-х годов [1-7]. Открытие Hр-инфекции и признание ее ведущей роли в возникновении, рецидивировании и прогрессировании гастродуоденальной патологии, разработка методов ее диагностики и контроля за эрадикацией, а также применение принципиально новых блокаторов желудочной секреции, новых алгоритмов обследования, диагностики и лечения больных — все это позволило принципиально изменить ход течения ЯБ.

Такие утверждения стали возможны после целого ряда исследований, относящихся к понятию "доказательная медицина", осуществленных в 90-х годах прошлого столетия и посвященных изучению эффективности антихеликобактерной терапии при ЯБ.

Перед тем, как кратко представить результаты этих исследований, следует подчеркнуть, что в настоящее

время в основу стратегии профилактики и лечения заболеваний в развитых странах положено строгое научное обоснование. Это означает, что эффективность и безопасность любого способа профилактики или лечения перед внедрением в практику должна быть апробирована (доказана) в крупных (обычно более 1000 больных) рандомизированных, как правило, двойных слепых плацебо-контролируемых или сравнительных исследованиях. Как правило, эти исследования являются многоцентровыми и международными, а на их проведение ежегодно в развитых странах тратятся десятки миллиардов долларов. В дальнейшем результаты таких исследований используются в разработке стандартов лечения разных заболеваний и в клинической практике. На этих исследованиях, а не на экспериментах, эмоциях и бездоказательных предпочтениях и основывается современная медицинская практика — evidence-based (медицина, основанная на доказательствах). В связи с этим необходимо вспомнить, какие вообще существуют типы исследований.

Возвращаясь к проблеме язвенной болезни и хронического гастрита, еще раз напомним, что уже в 1984 году были экспериментально подтверждены на людях три основных постулата Коха, свидетельствующие об этиологической роли хеликобактерной инфекции при заболеваниях гастродуоденальной зоны. Однако для того, чтобы антихелико-бактерная терапия прочно вошла в клиническую практику, необходимо было с позиций доказательной медицины показать, что она меняет естественный ход течения язвенной болезни, предупреждает ее рецидивирование и возникновение осложнений, то есть, приводит к выздоровлению больных от заболевания, ранее считавшегося хроническим. Мы представим результаты основных таких исследований, проведенных в 90-х годах XX столетия.

Так, в двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании Hentschel E. [17] изучался уровень рецидивов дуоденальных язв у больных после эрадикации Нр-инфекции и без таковой. Оказалось, что в течение первого года рецидивы отмечались всего у 2 % Нр-негативных больных по сравнению с 85 % Нр-позитивных пациентов ($p < 0,001$).

В двойном слепом рандомизированном мультицентрическом исследовании, проведенном Miehke S., Bayerdoffer E., Lehn L. [28], было показано, что у Нр-негативных пациентов после эрадикации рецидивы дуоденальных язв в течение первого года не возникали вообще, а в течение 2-х лет возникли у 7 % больных, причем все они оказались Нр-позитивными. В то же время, среди больных, у которых дуоденальные язвы зажили после лечения омепразолом, рецидивы в течение первого года возникли у 52 %, а в течение 2-х лет — у 76 % больных ($p < 0,001$).

Двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое мультицентровое исследование, проведенное Logan R. [23] на 148 больных, показало, что рецидивы дуоденальных язв в течение 1 года возникали у 6 % больных, получавших омепразол (40 мг один раз в день) и кларитро-мицин (500 мг 3 раза в день), по сравнению с 76 % больных, получавших омепразол и плацебо вместо кларитромицина ($p < 0,001$).

В двойном слепом рандомизированном исследовании Bardhan K. [10] было показано, что рецидивы дуоденальных язв на протяжении 24 месяцев наблюдения после лечения ранитидин-висмут-цитратом (400 мг 2 раза в день) в сочетании с кларитромицином (250 мг 4 раза в день) отмечались у 7 % больных по сравнению с 44 % рецидивов, отмеченных у больных, получавших такие же дозы ранитидин-висмут-цитрата с плацебо вместо кларитромицина ($p < 0,001$).

В известном двойном слепом мультицентрическом исследовании C11-MACH [25, 26] изучались заживление и частота рецидивов желудочных язв после различных режимов лечения (омепразол, омепразол в сочетании с амоксициллином, омепразол с амоксициллином и метронида-золом). На протяжении 6 месяцев наблюдения рецидивы были отмечены у 20 % больных первой группы, у 10 % больных второй группы и не отмечены вообще у больных третьей группы ($p < 0,001$).

В мультицентрическом исследовании Munich Duodenal Ulcer Trial [27] изучалась частота возникновения рецидивов дуоденальных язв после эрадикации Нр-инфекции на протяжении 5 лет. Наблюдения за больными показали, что рецидивы в течение этого срока возникли у 9 % пациентов, у которых была достигнута эрадикация, и у 81,7 % больных, которые оставались Нр-позитивными ($p = 0,001$).

Рандомизированное двойное исследование 011-MACH эт.ис1у [34], ставившее своей целью изучить частоту рецидивов дуоденальных язв после тройной терапии омепразолом в сочетании с кларитромицином и метронидазолом или амоксициллином показало, что на протяжении 6 месяцев после применения тройной терапии и заживления язв рецидивы возникли у 9,8 % больных, в то время, как после монотерапии омепразолом их частота за это же время составила 52 % ($p < 0,001$).

Мы привели наиболее известные исследования, опубликованные в солидных научных гастроэнтерологических изданиях. На самом деле, число таких работ значительно больше. Множество контролируемых исследований было посвящено также изучению эффективности разных режимов терапии Нр-инфекции. Наиболее известные — исследования MACH 1 и MACH 2 [21, 22], проведенные более чем на 1000 больных с дуоденальными язвами, посвященные изучению эффективности, переносимости и безопасности разных схем тройной терапии на основе омепразола. Результаты показали, что наиболее оптимальными схемами первой линии лечения Нр-позитивных дуоденальных язв является терапия на основе ингибитора протонной помпы (в двойной дозе) в сочетании с кларитромицином (500 мг 2 раза в день) и амоксициллином (1000 мг 2 раза в день) или в сочетании с кларитромицином (250 мг 2 раза в день) и метронидазолом (400 мг 2 раза в день) на протяжении 7 дней.

Именно с учетом данных вышеприведенных исследований и был сформулирован сначала первый, а затем и второй Маастрихтский консенсусы [14, 20, 32], касающиеся диагностики и лечения заболеваний, связанных с Нр-инфекцией. При этом, впервые в Маастрихтском консенсусе 2-2000 все результаты были представлены именно с учетом данных доказательной медицины [14]. Так, показания к обязательному или желательному выполнению рекомендаций экспертов по лечению Нр-инфекции при разных заболеваниях были сформулированы в зависимости от степени научной обоснованности и доказанности:

- 1 - рекомендации основаны на хорошо спланированных и контролируемых исследованиях;
- 2 — рекомендации основаны на хорошо спланированных когортных исследованиях или исследованиях "случай-контроль", исследованиях в чем-то "некорректных", однако дающих убедительные не прямые доказательства;
- 3 — рекомендации основываются на сообщениях о случаях, которые были "некорректными" по многим пунктам исследования или получении предположительных, не прямых доказательств;
- 4 — рекомендации основаны на клиническом опыте;

5 — данных для выработки мнения недостаточно.

Согласно рекомендациям, изложенным в Маастрихтском консенсусе 2-2000, которых в настоящее время придерживаются все страны Европейского Союза, единственным показанием для обязательного проведения эрадикации Нр-инфекции, которое имеет первую степень научной доказанности, являются все неосложненные и осложненные Нр-позитивные дуоденальные или желудочные язвы в активной или неактивной фазе. То есть, любой больной с активной пептической язвой или с наличием язвенной болезни в анамнезе должен быть протестирован на наличие Нр-инфекции и консервативным путем вылечен от нее. Исходя из рекомендаций вышеперечисленных рекомендательных документов, антихеликобактерная терапия должна отвечать следующим требованиям: планируемая частота эрадикации Нр-инфекции должна превышать 80 %, лечение должно быть простым, хорошо переносимым и доступным по цене для большинства пациентов. В подавляющем большинстве случаев (более 95 % эрадикация Нр-инфекции ассоциируется с заживлением пептических язв, отсутствием их рецидивирования и возникновения осложнений).

В качестве первой линии лечения Нр-ассоциированных пептических язв рекомендуются две схемы 7-дневной "тройной" терапии, хорошо зарекомендовавшие себя в Украине:

Ингибитор протонной помпы в двойной дозе (омепразол или эзо-мепразол 20 мг, лансопразол 30 мг или пантопразол 40 мг 2 раза в день) + кларитромицин 500 мг 2 раза в день + амоксициллин 1000 мг 2 раза в день.

Ингибитор протонной помпы в двойной дозе (омепразол или эзо-мепразол 20 мг, лансопразол 30 мг или пантопразол 40 мг 2 раза в день) + кларитромицин 250 мг 2 раза в день + метронидазол 400 мг 2 раза в день.

Контроль за эрадикацией Нр-инфекции желателно проводить путем неинвазивного 13С-дыхательного теста. При подтверждении эрадикации Нр в случаях дуоденальных язв для исключения ятрогенной реинфекции контрольную гастроскопию можно не проводить. При язвах желудка контрольная гастроскопия с биопсией необходима во всех случаях.

В случаях отсутствия эрадикации после первоначального антихелико-бактерного лечения рекомендуется вторая "резервная" линия лечения — "четвертная" терапия (квадротерапия): Ингибитор протонной помпы в стандартной дозе (омепразол или эзомепразол 20 мг, лансопразол 30 мг или пантопразол 40 мг) 2 раза в день в дозе с 1-го по 10-й день, коллоидный субцитрат висмута по 1 таб. 4 раза в день, тетрациклин по 500 мг 4 раза в день, метронидазол по 500 мг 3 раза в день с 4-го по 10-й день.

Имеющийся более чем 10-летний международный клинический опыт (результаты были представлены выше) показал, что успешная эрадикация Нр-инфекции позволяет практически полностью отказаться от хирургического лечения неосложненных язв, в десятки раз снижает риск возникновения рецидивов и осложнений ЯБ, создавая реальные условия для ее полного вылечивания. Таким образом, хелико-бактерная концепция возникновения и течения ЯБ блестяще проявила себя на практике [11,15,16,17,19, 29, 31, 33]. Поэтому более чем удивительно, что до настоящего времени в Украине, которая стремится вступить в Европейский Союз, имеются не только практические гастроэнтерологи, но и уважаемые профессора, не признающие этиологической и патогенетической роли Нр-инфекции в возникновении и течении ЯБ, придерживающиеся устаревших и изживших себя взглядов и стереотипов 40-50-летней давности.

Следует отметить, что в России антихеликобактерная терапия была "узаконена" как обязательная при Нр-позитивной язвенной болезни соответствующими директивными приказами Минздрава Российской Федерации еще в 1998 году (приказ МЗ РФ № 125 от 17 апреля 1998 г.), то есть почти сразу после принятия первого Маастрихтского консенсуса. К нашему величайшему сожалению, несмотря на соответствующие рекомендации Пленума Украинского терапевтического общества, состоявшегося в мае 2000 г., подобных директивных документов, обязывающих практических врачей правильно обследовать и лечить больных с пептической язвенной болезнью в соответствии с международными рекомендациями, до настоящего времени нет. Именно поэтому, в отличие от других европейских стран, в Украине нетолько отсутствует снижение заболеваемости язвенной болезнью, но и отмечается отчетливое (в некоторых регионах — не менее чем в 1,5 раза) увеличение числа рецидивов и осложнений, в первую очередь — кровотечений.

В тех случаях, когда Нр-инфекция отсутствует, лечение Нр-негативных пептических язв желудка или 12-перстной кишки рекомендуется проводить путем монотерапии современными кислотоснижающими препаратами.

В настоящее время доказано, что для эффективного заживления язв желудка и 12-перстной кишки необходимо, чтобы внутрижелудочный pH был выше 3,0 на протяжении 16-18 часов в сутки [12,13, 31]. При таком уровне интрагастрального pH индекс заживления дуоденальных язв в течение одного месяца приближается к 100 %, а заживление доброкачественных пептических язв желудка в течение этого же периода времени — к 90 % [31]. Многочисленные контролируемые исследования эффективности применения различных антисекреторных средств показали, что наиболее эффективными противоязвенными препаратами являются ингибиторы протонной помпы (омепразол, эзомепразол, лансопразол, пантопразол, рабепразол). При их применении в стандартных дозах (омепразол или эзомепразол 20 мг, лансопразол 30 мг или пантопразол 40 мг один раз в день) более 95 % дуоденальных язв заживает на протяжении 3-4-х недель, более 90 % доброкачественных язв желудка - на протяжении 4-8 недель [16, 30, 31]. При отсутствии эффекта (или недостаточном эффекте) рекомендуется терапия локально-действующими препаратами - сукральфат (2 таб. 4 раза в день) или коллоидный субцитрат висмута (по 1 таб. 4 раза в день) в течение 2-4 недель [16, 31].

Таким образом, на сегодняшний день основными, научно обоснованными стратегиями лечения язвенной болезни являются: 1) терапия ЯБ путем эрадикации Нр и 2) терапия ЯБ путем подавления кислотной секреции. Все остальные методы лечения неосложненных пептических язв, включая эндоскопические методы лечения, рефлексотерапию, МРТ и другие немедикаментозные способы терапии должны представлять лишь исторический интерес. Хирургическое лечение пептических язв должно применяться только лишь в осложненных случаях. На наш взгляд, уже давно пришло время, когда практические врачи и научные работники при выборе различных методов лечения должны основываться не на собственном клиническом опыте и каких-либо бездоказательных предположениях, а на данных доказательной медицины, апробированных и доказавших свою эффективность в мультицентрических контролируемых исследованиях. В свою очередь, организаторам здравоохранения необходимо пересмотреть имеющиеся директивные

документы, касающиеся обследования и лечения больных ЯБ с позиций сегодняшнего дня, что позволит кардинальным образом улучшить результаты лечения и качество жизни этой большой группы пациентов.