



Практическая гастроэнтерология

И.В. Маев, Д.Н. Андреев,
Ю.А. Кучерявый

ЯЗВЕННАЯ БОЛЕЗНЬ С ПОЗИЦИЙ СОВРЕМЕННОЙ МЕДИЦИНЫ

Пособие для врачей

Москва
2022

И.В. Маев, Д.Н. Андреев, Ю.А. Кучерявый

ЯЗВЕННАЯ БОЛЕЗНЬ С ПОЗИЦИЙ СОВРЕМЕННОЙ МЕДИЦИНЫ

Пособие для врачей

Москва

2022

УДК 616.33/.342-002.44-02-07-085(07)
ББК 54.132,46-1-4-5я7
М13

Маев И.В.

Язвенная болезнь с позиций современной медицины: пособие для врачей / И.В. Маев, Д.Н. Андреев, Ю.А. Кучерявый. – М.: Прима Принт, 2022. – 36 с.: ил. – (Практическая гастроэнтерология). – ISBN 978-5-6046641-2-4.

I. Андреев Д.Н.

II. Кучерявый Ю.А.

В пособии изложены современные данные о язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, включая вопросы ее дефиниции, классификации, этиологии и патогенеза, диагностики и лечения. Особое внимание уделено алгоритмам ведения пациентов с язвенной болезнью с позиций доказательной медицины и современных клинических рекомендаций, регламентированных Российской гастроэнтерологической ассоциацией, Российским обществом колоректальных хирургов и Российским эндоскопическим обществом (2020 г.).

Пособие рекомендовано для врачей общей практики, терапевтов, гастроэнтерологов, студентов медицинских высших учебных заведений и врачей, обучающихся на циклах постдипломного образования.

Сведения об авторах:

Маев Игорь Вениаминович – доктор медицинских наук, академик РАН, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова, заслуженный врач РФ, заслуженный деятель науки РФ.

Андреев Дмитрий Николаевич – кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова.

Кучерявый Юрий Александрович – кандидат медицинских наук, доцент, заведующий гастроэнтерологическим отделением АО «Ильинская больница».

УДК 616.33/.342-002.44-02-07-085(07)
ББК 54.132,46-1-4-5я7

ISBN 978-5-6046641-2-4

© Коллектив авторов, 2022 г.

Оглавление

Предисловие.....	4
Список сокращений.....	5
Дефиниция	6
Эпидемиология.....	6
Факторы риска.....	8
Классификация	11
Этиология и патогенез.....	12
Клиническая картина и диагностика	16
Лечение.....	19
Диетотерапия.....	20
Ингибиторы протонной помпы.....	21
Гастропротекторы	21
Эрадикация инфекции <i>H. pylori</i>	23
Хирургическое лечение	29
Литература	29

Предисловие

Согласно современным представлениям, язвенная болезнь (ЯБ) – это хроническое полиэтиологическое рецидивирующее заболевание гастродуоденальной зоны, патогенез большинства случаев которой обусловлен дисбалансом между факторами «агрессии» и факторами «защиты» слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки. Инфекция *Helicobacter pylori* и использование нестероидных противовоспалительных препаратов, включая аспирин, являются ведущими каузативными факторами развития ЯБ. Несмотря на существенные успехи, достигнутые в рамках стратегий превенции этого заболевания, ЯБ остается распространенной патологией верхних отделов ЖКТ, склонной к развитию жизнеугрожающих осложнений. По последним оценкам около 8,4% мировой популяции страдает от этого заболевания, что составляет примерно 650 млн человек.

В настоящем издании мы постарались отразить современные данные о ЯБ желудка и двенадцатиперстной кишки, включая вопросы ее дефиниции, классификации, этиологии и патогенеза, диагностики и лечения. Особое внимание уделено алгоритмам ведения пациентов с язвенной болезнью с позиций доказательной медицины и современных клинических рекомендаций, регламентированных Российской гастроэнтерологической ассоциацией, Российским обществом колоректальных хирургов и Российским эндоскопическим обществом (2020 г.).

Мы искренне надеемся, что предлагаемое издание будет полезно не только научным работникам, которые занимаются проблемой рассматриваемой патологии, но и практическим врачам, а также студентам, клиническим ординаторам и аспирантам в их практической и научной деятельности.

*Искренне ваши,
авторы*

Список сокращений

ДИ	– доверительный интервал
ЖКТ	– желудочно-кишечный тракт
ИПП	– ингибитор протонной помпы
НПВП	– нестероидные противовоспалительные препараты
ОР	– относительный риск
ОШ	– отношение шансов
ЭТ	– эрадикационная терапия
ЯБ	– язвенная болезнь

Дефиниция

Язвенная болезнь (ЯБ) – это хроническое полиэтиологическое рецидивирующее заболевание гастродуоденальной зоны, патогенез большинства случаев которой обусловлен дисбалансом между факторами «агрессии» и факторами «защиты» слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки.

В системе международной классификации болезней 10 пересмотра (МКБ-10) ВОЗ диагноз «Язвенная болезнь» кодируется в зависимости от локализации язвенного дефекта:

- K25 – Язва желудка;
- K26 – Язва двенадцатиперстной кишки.

Сформулированный на сегодняшний день вариант МКБ-11, утвержденный 25 мая 2019 г. странами – участниками Всемирной ассамблеи здравоохранения ВОЗ, который вступает в действие 1 января 2022 г., включает в себя диагноз «Язвенная болезнь» под следующими кодами:

- DA60 – Язва желудка;
- DA63 – Язва двенадцатиперстной кишки.

Эпидемиология

В последние декады отмечается тенденция к снижению частоты развития ЯБ в популяции, однако это заболевание по-прежнему остается широко распространенной патологией органов пищеварения, вызывающей существенные социально-экономические потери и отрицательно влияющей на качество жизни больных. В целом частота развития ЯБ в течение жизни варьирует от 5 до 10% в зависимости от преобладания конкретных факторов риска заболевания в популяции. Согласно последнему метаанализу

Salari N. и соавт. (2021 г.), обобщившему результаты 21 исследования (788 525 человек в возрасте от 17 до 82 лет), глобальная распространенность ЯБ составляет 8,4% (95% ДИ: 5-13,7), что соответствует примерно 650 млн человек. В свою очередь общемировая ежегодная заболеваемость ЯБ составляет 0,1-0,3%.

В Российской Федерации в 2019 году было зарегистрировано 1 188 551 случаев ЯБ, 101 680 (8,5%) из которых с диагнозом, установленным впервые в жизни. Тренд к снижению распространенности данного заболевания также характерен для нашей страны (рис. 1).

Рисунок 1.

Динамика заболеваемости населения России ЯБ желудка и двенадцатиперстной кишки (данные Министерства здравоохранения Российской Федерации)



ЯБ является заболеванием, склонным к осложненному течению. Вместе с тем в последнее время отмечилась тенденция к регрессу осложненных форм заболевания. Наиболее частым осложнением ЯБ является кровотечение, регистрируемое с ежегодной частотой от 19 до 57 на 100 000 человек (от $\approx 0,02\%$ до $0,06\%$). В свою очередь ежегодная частота перфорации – второго по частоте осложнения ЯБ – составляет от 4 до 14 случаев на 100 000 человек (от $0,004\%$ до $0,014\%$). Показатель летальности при этих осложнениях остается высоким. Согласно крупнейшему систематическому обзору Lau J.Y. и соавт. (2011 г.), обобщенная летальность после кровотечения составляет 8,6% (95% ДИ: 5,8-11,4), тогда как после

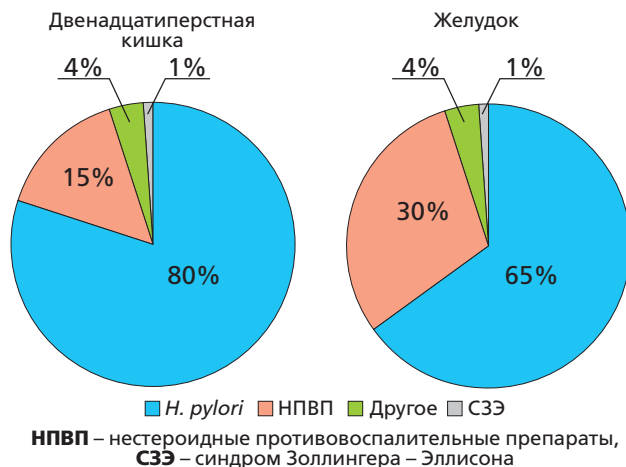
перфорации – 23,5% (95% ДИ: 15,5-31,0). Пожилой возраст, сопутствующие заболевания, шоковое состояние и несвоевременное лечение являются важными предикторами повышенной смертности.

Факторы риска

Инфекция *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) и использование нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), включая аспирин, являются ведущими каузативными факторами развития ЯБ. Показано, что 65% случаев язвенных поражений желудка и 80% случаев язвенных поражений двенадцатиперстной кишки ассоциировано с инфекцией *H. pylori*. В свою очередь на долю НПВП приходится 30% случаев язвенных поражений желудка и 15% случаев поражений двенадцатиперстной кишки. Около 0,1-1% всех случаев ЯБ обусловлено синдромом Золлингера – Эллисона (рис. 2).

Рисунок 2.

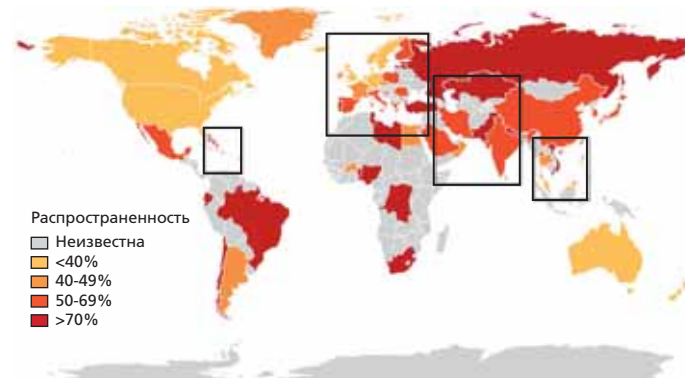
Этиоструктура ЯБ желудка и двенадцатиперстной кишки (Маев И.В. и др., 2021)



Инфекция *H. pylori* остается доминирующим этиологическим фактором ЯБ во всем мире. Согласно последнему систематическому обзору Zamani M. и соавт. (2018 г.), 44,3% (95% ДИ: 40,9-47,7) мировой популяции инфицировано *H. pylori*. При этом наиболее высокие показатели распространенности инфекции *H. pylori* наблюдаются в развивающихся странах, превышая 70% популяции (рис. 3). В Российской Федерации распространенность инфекции *H. pylori* по состоянию на 2019 года составляет 35,3% и имеет тенденцию к снижению, наблюдаемую в ряде других стран мира (рис. 4).

Рисунок 3.

Распространенность инфекции *H. pylori* в мире (Hooi J.K.Y. et al., 2017)



Распространение *H. pylori* происходит путем передачи бактерии от человека к человеку без участия переносчиков и промежуточных хозяев. В литературе также описаны случаи контаминации водных ресурсов и пищи как возможного источника инфекции. Тем не менее до сих пор однозначно не определено, какие факторы необходимы для обязательного заражения и почему не у всех лиц гарантированно и быстро возникают воспалительные изменения слизистой оболочки. В целом предполагается три основных пути передачи бактерии:

- орально-оральный;

- фекально-оральный;
- ятрогенный (во время проведения эндоскопии, стоматологических вмешательств и пр.).

Рисунок 4.

Распространенность инфекции *H. pylori* в Российской Федерации (Bordin D. et al., 2020)

СЗФО – Северо-Западный федеральный округ
ЦФО – Центральный федеральный округ
ЮФО – Южный федеральный округ
ПФО – Приволжский федеральный округ
УФО – Уральский федеральный округ
СФО – Сибирский федеральный округ
ДВФО – Дальневосточный федеральный округ



Прием НПВП является второй по частоте причиной развития ЯБ. НПВП могут индуцировать эрозивно-язвенные поражения ЖКТ на всем его протяжении от пищевода до прямой кишки, однако поражение верхних отделов ЖКТ развивается примерно в 6 раз чаще. Истинная распространенность ЯБ, ассоциированной с приемом НПВП, неизвестна из-за преимущественно субклинического течения. Вместе с тем по некоторым данным эндоскопические признаки поражения слизистой оболочки верхних отделов ЖКТ различной степени тяжести выявляются у 30-50% пациентов, принимающих НПВП.

На настоящий момент частота *H. pylori*-ассоциированных случаев ЯБ продолжает снижаться, тогда как распространенность идиопатических язв – расти. В целом частота идиопатических случаев варьирует от 4 до 5% от всей этиоструктуры ЯБ. Крупнейший систематический обзор показал, что средняя частота идиопатической ЯБ в странах Запада составляет 5,11%, тогда как в странах Востока – 4,6%. Большинство таких форм заболевания могут быть индуцированы приемом различных лекарственных

препаратов (селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, иммуносупрессоры, противоопухолевые препараты, бифосфонаты и др.), эндокринопатиями (гиперпаратиреоз, синдром Золлингера – Эллисона), системными заболеваниями (саркоидоз, болезнь Крона, системный мастоцитоз и др.), «стрессорными» нозологиями (крупные травмы, сепсис, оперативные вмешательства и др.), различными инфекционными агентами на фоне скомпрометированного иммунитета.

На популяционном уровне выявлен целый ряд факторов риска ЯБ. Так, распространенность заболевания несколько выше у мужчин, а также лиц с отягощенным анамнезом по ЯБ. Помимо этого, заболеваемость растет с возрастом, большинство случаев ЯБ приходится на диапазон от 25 до 64 лет. В крупном популяционном исследовании с периодом наблюдения более 10 лет были выявлены следующие независимые предикторы развития ЯБ: психологический стресс (ОШ: 1,12; 95% ДИ: 1,01-1,23), низкий социально-экономический статус (ОШ: 1,29; 95% ДИ: 1,02-1,62), а также табакокурение (ОШ: 2,91; 95% ДИ: 1,38-6,16). Недавнее полногеномное ассоциативное исследование Wu Y. и соавт. (2021 г.) продемонстрировало наличие 8 независимых локусов предрасположенности к ЯБ (MUC1, MUC6, FUT2, PSCA, ABO, CDX2, GAST и CCKBR). Функциональная роль большинства данных вариаций заключается в предрасположенности к инфицированию *H. pylori*, индивидуализации ответа на колонизацию, влиянии на механизмы желудочной секреции и моторики.

Классификация

Общепринятой классификации ЯБ не существует. В клинической практике ЯБ классифицируют в зависимости от связи с инфекцией *H. pylori*, выделяя ЯБ, ассоциированную и не ассоциированную с *H. pylori*.

Помимо этого, ЯБ классифицируют по локализации и проекции поражения, по диаметру язвенных дефектов, а также по характеру клинического течения заболевания. При формулировке диагноза указывается наличие осложнений ЯБ (в том числе и анамнестических): кровотечения, прободения, пенетрации, рубцово-язвенного стеноза, а также характер оперативных вмешательств, если они проводились.

Классификация ЯБ по локализации:

- Язвы желудка
- Язвы двенадцатиперстной кишки
- Сочетанные язвы

Классификация ЯБ по проекции поражения желудка и двенадцатиперстной кишки:

- малая кривизна;
- большая кривизна;
- передняя стенка;
- задняя стенка.

Классификация по диаметру язв:

- малые (до 0,5 см);
- средние (0,6-1,9 см);
- большие (2,0-3,0 см);
- гигантские (более 3,0 см).

Классификация ЯБ по характеру клинического течения заболевания:

- острое течение (впервые выявленная язва);
- хроническое течение – с редкими обострениями (1 раз в 2-3 года), с ежегодными обострениями, с частыми обострениями (2 раза в год и чаще).

Этиология и патогенез

В основе формирования ЯБ, ассоциированной с инфекцией *H. pylori*, лежит непосредственная колонизация микроорганизмом слизистой оболочки

гастродуоденальной зоны. Инфицирование приводит к развитию хронического активного гастрита различной тяжести у всех инфицированных лиц. На фоне гастрита повышается риск развития других *H. pylori*-ассоциированных заболеваний, включая ЯБ. В целом, для *H. pylori*-позитивных пациентов риск развития ЯБ в течение жизни составляет 10-20%.

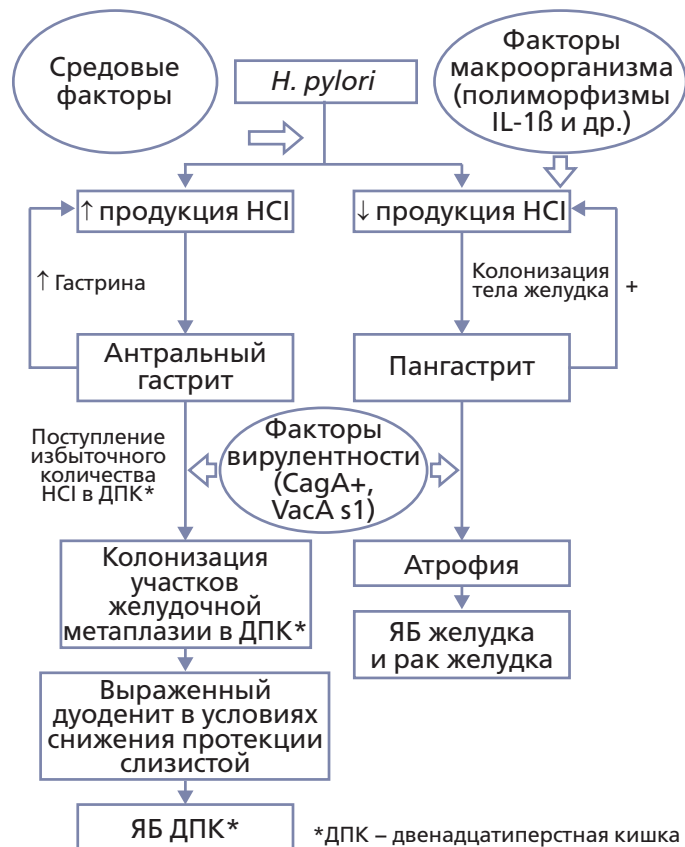
Вариабельность локализации *H. pylori*-ассоциированной ЯБ на фоне хронического гастрита обусловлена различными вирулентными и патогенными свойствами бактериального штамма, генетическими особенностями макроорганизма и средовыми факторами. Так, при формировании антрального гастрита, который развивается примерно у 15% инфицированных, происходит повышение продукции гастрина и снижение синтеза соматостатина, опосредуя усиление секреции соляной кислоты в желудке. На этом фоне избыточное количество соляной кислоты, попадая в просвет двенадцатиперстной кишки, в условиях относительного дефицита панкреатических бикарбонатов способствует прогрессированию дуоденита и обуславливает появление в двенадцатиперстной кишке участков желудочной метаплазии (перестройки эпителия дуоденальной слизистой оболочки по желудочному типу), которые подвергаются колонизации *H. pylori*. В дальнейшем это является базисом формирования ЯБ с локализацией в двенадцатиперстной кишке. В свою очередь ЯБ желудка развивается на фоне пангастрита, ассоциированного со снижением продукции соляной кислоты и альтерацией протективных функций слизистой, индуцированных факторами вирулентности *H. pylori* (рис. 5).

НПВП могут индуцировать эрозивно-язвенные поражения ЖКТ на всем его протяжении от пищевода до прямой кишки, однако поражение верхних отделов ЖКТ развивается примерно в 6 раз чаще. Истинная распространенность ЯБ, ассоциированной с приемом НПВП, неизвестна, из-за преимущественно субклинического течения. Вместе с тем по некоторым данным эндоскопические признаки поражения

слизистой оболочки верхних отделов ЖКТ различной степени тяжести выявляются у 30-50% пациентов, принимающих НПВП.

Рисунок 5.

Концепция патогенеза ЯБ, ассоциированной с *H. pylori* (Chan F.K., Leung W.K., 2002)



Патогенез НПВП-индуцированной ЯБ основан на главном механизме действия данных лекарственных средств – снижении синтеза протективных простагландинов слизистой (PGE2 и PGI2) в результате блокады фермента циклооксигеназы – ключевого

фермента метаболизма арахидоновой кислоты – предшественника простагландинов. Цитопротективный эффект простагландинов связан с несколькими механизмами, которые отличны у простагландинов PGE2 и PGI2. Так, первые реализуют свое цитопротективное действие через подавление синтеза соляной кислоты и увеличение продукции слизи и бикарбонатов. Вторые – через стимуляцию кровообращения в слизистой, стабилизацию мембран тучных клеток и лизосом, подавление продукции свободных радикалов и ферментов нейтрофилами, а также через регуляцию деятельности эпителия сосудов.

Подавление активности циклооксигеназы на фоне применения НПВП приводит к изменению метаболизма арахидоновой кислоты, переключая его с простагландинового на липооксигеназный путь, сопровождающийся выработкой лейкотриенов (в частности, лейкотриена B4). Лейкотриены вызывают воспаление и ишемию тканей, что ведет к дополнительному повреждению слизистой.

Локальный токсический эффект НПВП, имеющий особое значение в течение самых первых дней приема препаратов, связан в первую очередь с непосредственным влиянием на слизистую противовоспалительных средств как слабых органических кислот с константой ионизации рKa в диапазоне 3-5. Выраженность эффекта в данном случае зависит от растворимости и рKa конкретного НПВП. Под действием НПВП гидрофобность слизистой снижается и данные ксенобиотики становятся способны проникать (посредством диффузии) через фосфолипидную мембрану в цитоплазму эпителиальных клеток СОЖ, где они ионизируются при высоких значениях рН и накапливаются в больших концентрациях, что приводит к повреждению клеток.

Сопутствующая инфекция *H. pylori* как минимум в 1,5 раза повышает риск развития ЯБ при применении НПВП. Помимо данного микроорганизма, на риск развития мультиплицируют и другие значимые факторы, включая возраст пациента, наличие осложненного течения заболеваний ЖКТ в анамнезе,

сопутствующее применение ряда других лекарственных препаратов и др. (табл. 1).

Таблица 1.
Факторы риска НПВП-индуцированной ЯБ (Melcarne L. et al., 2016)

Фактор риска	Относительный риск
Осложненная язвенная болезнь в анамнезе	13,5
Использование нескольких НПВП	9
Высокие дозы НПВП	7
Сопутствующее использование антикоагулянта	12,7
Неосложненная язвенная болезнь в анамнезе	6,1
Сопутствующее проведение гемодиализа	5,8
Сопутствующее использование низких доз ацетилсалициловой кислоты	5,6
Инфекция <i>H. pylori</i>	3,5
Возраст более 65 лет	3,5
Сопутствующее использование селективных ингибиторов обратного захвата серотонина	6,33
Сопутствующее использование глюкокортикоидов	2,2

Главным элементом ulcerогенеза у пациентов с синдромом Золлингера – Эллисона является гипергастринемия и ассоциированная с ней гиперпродукция соляной кислоты париетальными клетками желудка. Этиопатогенез других идиопатических язв, как правило, ассоциирован с опосредованной гиперсекрецией соляной кислоты, ишемией слизистой, воспалительно-деструктивными поражениями слизистой в рамках системных заболеваний.

Клиническая картина и диагностика

Ведущим симптомом в клинической картине больных с обострением ЯБ является абдоминальная боль. При ЯБ желудка ноющие, тупые боли, появляются сразу после приема пищи. В свою очередь при ЯБ двенадцатиперстной кишки боли, как правило, приступообразные, периодические спастические,

режущего характера, возникающие через 1,5-4 часа после приема пищи (табл. 2). Диспепсический синдром (рвота, тошнота, отрыжка, нарушения стула) у больных ЯБ встречается значительно реже. Стоит отметить, что у пациентов пожилого возраста клинические признаки заболевания могут полностью отсутствовать.

При НПВП-индуцированной ЯБ в большинстве случаев у пациентов отсутствуют какие-либо жалобы. В то же время у 40% пациентов возможно развитие диспепсии, отрыжки воздухом, вздутия живота, эпигастрального дискомфорта или изжоги. Однако эти симптомы носят неспецифический характер и не могут рассматриваться в качестве надежных предикторов эрозивно-язвенных поражений ЖКТ.

При обострении ЯБ нередко отмечается похудание, поскольку, несмотря на сохраненный, а иногда даже повышенный аппетит, больные ограничивают себя в еде, опасаясь усиления болей. Типичными для ЯБ являются сезонные (весной и осенью) периоды усиления болей и диспепсических симптомов.

Таблица 2.
Характеристика абдоминальной боли у больных ЯБ (Маев И.В. и др., 2015)

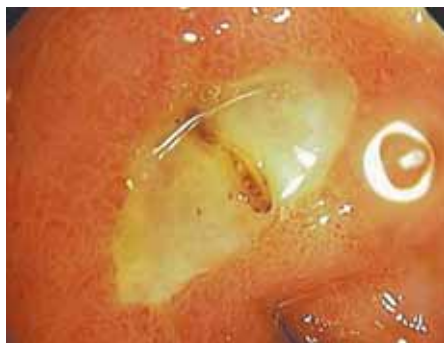
Критерии	ЯБ желудка	ЯБ двенадцатиперстной кишки
Характер болей	Ноющие, тупые боли, сразу после приема пищи	Приступообразные, спастические, режущего характера, периодические боли
Зависимость от еды	Ранние боли, возникающие через 10-15 мин. после еды с последующим усилением через 1-1,5 часа	Поздние боли, через 1,5-4 часа после приема пищи, ночные и «голодные» боли

Эндоскопическое исследование верхних отделов ЖКТ в настоящее время является «золотым» стандартом диагностики ЯБ и рекомендуется всем пациентам с подозрением на наличие этого заболевания (при отсутствии противопоказаний). Эндоскопическое исследование позволяет верифицировать наличие язвенного дефекта, уточняет его локализацию, форму, размеры, глубину, состояние дна и краев

язвы, позволяет выявить признаки пенетрации, рубцовой деформации и стенозирования просвета органа. При острой стадии хронической ЯБ дефект чаще овальной формы, с четкими краями, дно его покрыто налетом фибрина, а вокруг отмечается гиперемированный воспалительный вал (рис. 6). В случае локализации язвы в желудке практически во всех случаях рекомендуется проводить множественную щипцовую биопсию из краев язвенного дефекта с последующим патоморфологическим исследованием, позволяющим исключить злокачественный характер язвенного поражения.

Рисунок 6.

Эндоскопическая картина язвенного дефекта двенадцатиперстной кишки (Chan F.K.L., Lau J.Y.W., 2020)



Рентгенологическое исследование с барием позволяет выявить около 70-80% язв с локализацией в двенадцатиперстной кишке, а при двойном контрастировании (воздух + барий) чувствительность метода возрастает до 90%. При рентгенологическом исследовании обнаруживается прямой признак ЯБ – «ниша» на контуре или на рельефе слизистой оболочки и косвенные признаки заболевания (местный циркулярный спазм мышечных волокон на противоположной по отношению к язве стенке желудка в виде «указующего перста», конвергенция складок слизистой оболочки к «нише», рубцово-язвенная деформация желудка и луковицы двенадцатиперстной кишки). В настоящее время данный метод главным

образом рекомендован при невозможности проведения эндоскопического исследования.

С учетом значимой этиологической роли инфекции *H. pylori* в генезе ЯБ, всем больным рекомендуется проведение тестирования на наличие микроорганизма. В соответствии с рекомендациями согласительного совещания Маастрихт V (2016 г.) оптимальными тестами первичной диагностики инфекции *H. pylori* служат ^{13}C -дыхательный уреазный тест и определение антигена *H. pylori* в кале. Так, согласно последнему Кокрейновскому обзору и метаанализу, чувствительность ^{13}C -дыхательного уреазного теста составляет 94% (95% ДИ: 0,89-0,97), а определения антигена *H. pylori* в кале – 83% (95% ДИ: 0,73-0,90) при фиксированной специфичности в 90%. Контроль эрадикации необходимо проводить через 4-6 недель после окончания лечения.

При идиопатических формах ЯБ требуется углубленный диагностический поиск, включающий детальный сбор лекарственного анамнеза (для исключения лекарственно-индуцированных язв), определение уровня гастрина, СgA (для исключения синдрома Золлингера – Эллисона), уровень кальция, фосфора, паратгормона (для исключения гиперпаратиреоза), биопсию слизистой оболочки желудка и/или двенадцатиперстной кишки (для исключения саркоидоза и болезни Крона).

Лечение

Целями терапии ЯБ являются: быстрое купирование абдоминальной боли и диспепсических проявлений заболевания, заживление язвенного дефекта, эрадикация *H. pylori* и борьба с осложнениями (в случае их наличия).

Согласно рекомендациям Российской гастроэнтерологической ассоциации, лечение ЯБ должно быть комплексным и включать в себя не только назначе-

ние лекарственных препаратов, но и проведение широкого круга различных мероприятий: диетическое питание, прекращение курения и злоупотребления алкоголем, отказ от приема препаратов, обладающих ulcerогенным действием, нормализацию режима труда и отдыха, санаторно-курортное лечение.

Пациенты с неосложненным течением ЯБ подлежат консервативному лечению, которое в преобладающем большинстве случаев проводится амбулаторно.

Диетотерапия

Лечебное питание является значительной и обязательной составляющей противоязвенного лечения. Диетотерапия должна учитывать фазу течения заболевания (острая, подострая, неполной ремиссии), локализацию язвенного дефекта и наличие осложнений и сопутствующей патологии. В острой фазе ЯБ с болевым синдромом назначают строгую щадящую диету на первые 3-5 суток. Данная диета предусматривает исключение слишком горячих и холодных блюд и прием пищи в жидком, желеобразном и кашецеобразном виде. В подострой фазе ЯБ на следующие 4-7 суток переходят на стандартный вариант диеты с механическим и химическим щажением. Отличие от диеты 1а заключается в постепенном увеличении содержания основных пищевых веществ и калорийности рациона. Пища готовится в пюреобразном виде, мясо и рыбу готовят в виде фрикаделек, котлет и кнеделей. При наличии положительной клинической динамики возможен быстрый переход на основной вариант стандартной диеты.

Всем пациентам с ЯБ рекомендуется дробное питание для достижения функционального щажения желудка. Оптимальный ритм приема пищи – каждые 3-4 часа, небольшими порциями. Восстановление защитных свойств слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки можно стимулировать путем повышения белкового рациона (до 100-120 г), приема минеральных вод и витаминов. Белки высокой биологической ценности могут не только ускорить процессы репарации, эпителизации и руб-

цевания язвенного дефекта, но и частично инактивировать агрессивные компоненты желудочного сока путем связывания с соляной кислотой и пепсином.

Ингибиторы протонной помпы

Антисекреторная терапия с применением ингибиторов протонной помпы (ИПП) является основной тактикой лечения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, а также профилактики ее осложнений. Еще в 1990 г. Burget W. и соавт. опубликовали данные метаанализа 300 работ, на основании которого пришли к заключению, что язвы желудка и двенадцатиперстной кишки рубцуются почти во всех случаях, если в течение суток удастся поддерживать pH внутрижелудочного содержимого >3 около 18 часов в сутки. Согласно одному из последних метаанализов, ИПП достоверно эффективнее плацебо в рамках достижения рубцевания язвенного дефекта (ОШ 5,22; 95% ДИ: 4,00-6,80) и снижения риска повторного кровотечения при осложненном течении заболевания (ОШ 0,57; 95% ДИ: 0,44-0,73). Пациентам с обострением ЯБ с целью достижения заживления язв рекомендуется назначение ИПП в течение 4-6 недель.

Больным ЯБ с признаками активного язвенного кровотечения рекомендуется внутривенное введение ИПП. При этом одномоментно болюсно внутривенно вводится 80 мг эзомепразола (или аналогов в эквивалентных дозировках) с последующей непрерывной внутривенной инфузией этого препарата (в дозе 8 мг в час) в течение 72 часов. Согласно одному из последних метаанализов, внутривенное применение ИПП способствует значительному снижению риска повторных кровотечений (ОШ 2,24; 95% ДИ: 1,02-4,90).

Гастропротекторы

Согласно последним клиническим рекомендациям Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российского общества колоректальных хирургов и Российского эндоскопического общества по диа-

гностике и лечению ЯБ (2020 г.), пациентам с обострением этого заболевания с целью ускорения сроков заживления язв и улучшения качества образующегося рубца рекомендуется применение гастропротектора ребамипида. Основным механизмом действия ребамипида является регуляция синтеза эндогенных простагландинов и опосредованное увеличение скорости заживления эрозивно-язвенных дефектов слизистой. Таким образом, ребамипид целесообразно использовать как в рамках лечения *H. pylori*-ассоциированной формы ЯБ, так и НПВП-индуцированной. Эффективность ребамипида при лечении ЯБ была подтверждена несколькими рандомизированными контролируемыми исследованиями. Ребамипид широко применяется в странах Азии в комбинации с ИПП для лечения артифициальных (ятрогенных) язв желудка, возникающих после эндоскопической диссекции подслизистого слоя, проводимого при аденомах желудка с высокой или низкой степенью интраэпителиальной неоплазии или умеренно дифференцированной карциноме желудка, локализованной в слизистой оболочке. В метаанализе Wang J. и соавт. (2014 г.), обобщившем результаты 6 исследований (724 пациента), было продемонстрировано, что комбинированная терапия ИПП с ребамипидом значительно ускоряет процесс эпителизации язвенного дефекта в сравнении с монотерапией ИПП (ОШ 2,40; 95% ДИ: 1,68-3,44). В метаанализе Zhang S. и соавт. (2013 г.), объединившем результаты 15 рандомизированных контролируемых исследований (965 пациентов), была продемонстрирована достоверная эффективность ребамипида в сравнении с плацебо при лечении НПВП-индуцированных повреждений верхних отделов ЖКТ (ОШ 1,55; 95% ДИ: 1,02-2,36; $p=0,04$).

Препараты висмута (висмута трикалия дицитрат) адсорбируют пепсин, повышают уровень эндогенных простагландинов и качество желудочной слизи, препятствуют деградации слизи под действием пепсина, что сохраняет эпидермальный фактор роста, необходимый для полноценной репарации

язвенных дефектов, депонирует его в зоне язвы. Согласно последним отечественным рекомендациям, применение висмута трикалия дицитрата при ЯБ предлагается в качестве меры оптимизации схем эрадикации *H. pylori*.

Эрадикация инфекции *H. pylori*

Неотъемлемой частью лечения пациентов с *H. pylori*-ассоциированной ЯБ является эрадикационная терапия (ЭТ) инфекции. Только такая тактика позволяет избежать рецидива ЯБ в долгосрочной перспективе после рубцевания язвенного дефекта. Согласно Кокрейновскому обзору и метаанализу, ЭТ инфекции *H. pylori* у инфицированных пациентов снижает риск рецидива язвенной болезни двенадцатиперстной кишки (ОР 0,20; 95% ДИ: 0,15-0,26) и желудка (ОР 0,31; 95% ДИ: 0,22-0,45) в сравнении с плацебо. В другом метаанализе, обобщившем результаты 5 рандомизированных контролируемых исследований в популяции пациентов с ЯБ, осложненной перфорацией, было продемонстрировано, что ЭТ значительно снижает риск рецидива заболевания в течение года после ушивания дефекта (ОР: 1,49; 95% ДИ: 1,10-2,03).

В соответствии с консенсусом Маастрихт V (2016 г.), выбор схемы ЭТ основывается на сведениях о распространенности резистентных штаммов *H. pylori* к кларитромицину и метронидазолу (включая двойную устойчивость к этим препаратам) в конкретном регионе мира (табл. 3). В регионах с низким уровнем резистентности к кларитромицину (<15%) тройная терапия (ИПП + кларитромицин + амоксициллин) рассматривается в качестве терапии первой линии и может назначаться эмпирически, а висмут-содержащая квадротерапия является альтернативной. В регионах с высокой резистентностью к кларитромицину (более 15%) рекомендуется применение классической квадротерапии с препаратами висмута или квадротерапии без препаратов висмута («одновременная» терапия). Согласно недавнему метаанализу Андреева Д.Н. и соавт. (2020 г.), целью которого явилась си-

стематизация данных о резистентности *H. pylori* к антибактериальным препаратам в России за последние 10 десять лет, резистентность микроорганизма к кларитромицину составила 10,39% (95% ДИ: 7,103-14,219), метронидазолу – 33,95% (95% ДИ: 15,329-55,639), амоксициллину – 1,35% (95% ДИ: 0,281-3,202), левофлоксацину – 20,0% (95% ДИ: 12,637-28,574), тетрациклину – 0,98% (95% ДИ: 0,353-2,163), а двойная резистентность к кларитромицину и метронидазолу зарегистрирована в 2,37% (95% ДИ: 1,136-4,345) (табл. 4). Полученные результаты свидетельствуют, что устойчивость *H. pylori* к кларитромицину в России не превышает регламентированный консенсусом Маастрихт V порог в 15%, что позволяет рассматривать тройную схему с кларитромицином в качестве терапии I линии, что согласуется с позицией Российской гастроэнтерологической ассоциации (2020 г.). Вместе с тем для достижения максимальной эффективности лечения при использовании классической тройной терапии и нивелирования риска дальнейшей прогрессии кларитромициновой резистентности в России целесообразно использовать методы ее оптимизации. Так, Российская гастроэнтерологическая ассоциация (2018 г.) рекомендует использовать в качестве терапии первой линии стандартную тройную терапию, применяя дополнительные меры по повышению ее эффективности:

- подробное инструктирование пациента и контроль за точным соблюдением назначенного режима приема лекарственных средств;
- пролонгация курса до 14 дней;
- назначение дважды в день повышенной дозы ИПП (удвоенной по сравнению со стандартной);
- использование ИПП последних поколений (рабепразол и эзомепразол);
- добавление к стандартной тройной терапии висмута трикалия дицитрата (240 мг 2 раза в сутки);
- добавление к стандартной тройной терапии цитопротектора ребамипида (100 мг 3 раза в сутки);

- добавление к стандартной тройной терапии пробиотика с доказанной эффективностью в рамках контролируемых исследований.

Таблица 3.
Схемы эрадикационной терапии инфекции *H. pylori*, регламентированные консенсусом Маастрихт V в зависимости от уровня региональной резистентности к антибактериальным препаратам (Malfertheiner P. et al., 2016)

Низкая резистентность к кларитромицину (<15%)				
Первая линия	Тройная терапия с кларитромицином		Висмут-содержащая квадротерапия	
Вторая линия	Висмут-содержащая квадротерапия		Фторхинолон-содержащая тройная/квадротерапия	
Высокая резистентность к кларитромицину (>15%)				
	Низкая резистентность к метронидазолу	Низкая двойная резистентность (<15%)		Высокая двойная резистентность (>15%)
Первая линия	Тройная терапия с метронидазолом	Висмут-содержащая квадротерапия	Квадротерапия без препаратов висмута	Висмут-содержащая квадротерапия
Вторая линия	Висмут-содержащая квадротерапия	Фторхинолон-содержащая тройная/квадротерапия	Висмут-содержащая квадротерапия	Фторхинолон-содержащая тройная/квадротерапия
	Фторхинолон-содержащая тройная/квадротерапия		Фторхинолон-содержащая тройная/квадротерапия	

Таблица 4.
Резистентность *H. pylori* в Российской Федерации: метаанализ исследований за последние 10 лет (Андреев Д.Н. и др., 2020)

Антибактериальный препарат	Показатель резистентности	Показатель гетерогенности
Кларитромицин	10,39% (95% ДИ: 7,103-14,219)	$P^2 = 61,29\%$
Метронидазол	33,95% (95% ДИ: 15,329-55,639)	$P^2 = 96,46\%$
Амоксициллин	1,35% (95% ДИ: 0,281-3,202)	$P^2 = 54,64\%$
Левофлоксацин	20,0% (95% ДИ: 12,637-28,574)	$P^2 = 82,17\%$
Тетрациклин	0,98% (95% ДИ: 0,353-2,163)	$P^2 = 0,00\%$
Кларитромицин + метронидазол	2,37% (95% ДИ: 1,136-4,345)	$P^2 = 29,49\%$

Обоснованность концепции о необходимости более мощной антисекреторной терапии для повышения эффективности ЭТ нашла свое отражение и в последнем метаанализе McNicholl A.G. и соавт. (2012 г.), включавшем 35 исследований (5998 пациентов). Данная работа показала достоверные преимущества более мощных в плане антисекреторного эффекта эзомепразола и рабепразола над ИПП первых генераций в схемах ЭТ на 4,7% и 4,1% соответственно (ОШ 1,32 (95% ДИ: 1,01-1,73) и 1,21 (95% ДИ: 1,02-1,42) соответственно). Рабепразол и эзомепразол отличаются от других ИПП минимальной зависимостью от фенотипически детерминированных вариантов печеночного метаболизма, обладая более предсказуемым антисекреторным эффектом. Более выраженное антисекреторное действие ИПП последних поколений определяет значимое повышение эффективности схем эрадикационной терапии за счет различных факторов, среди которых наиболее важным можно признать повышение устойчивости кларитромицина и амоксициллина при слабокислых значениях pH.

Эффективность использования в схемах ЭТ висмута трикалия дицитрата и цитопротектора ребамипида была продемонстрирована в недавних крупных метаанализах, опубликованных в 2019 году. Препараты висмута достоверно повышают эффективность эрадикации (ОШ 1,83; 95% ДИ: 1,57-2,13; $p < 0,001$). В свою очередь добавление ребамипида в схемы эрадикации достоверно повышает эффективность лечения (ОШ 1,753; 95% ДИ: 1,312-2,343; $p < 0,001$). Дополнительным преимуществом ребамипида, актуализирующим его применение в постэрадикационный период, является эффективность препарата в рамках редукции воспалительных изменений слизистой оболочки желудка, которые могут сохраняться даже после успешной эрадикации *H. pylori*. Данное свойство было продемонстрировано в нескольких исследованиях с большим периодом наблюдения.

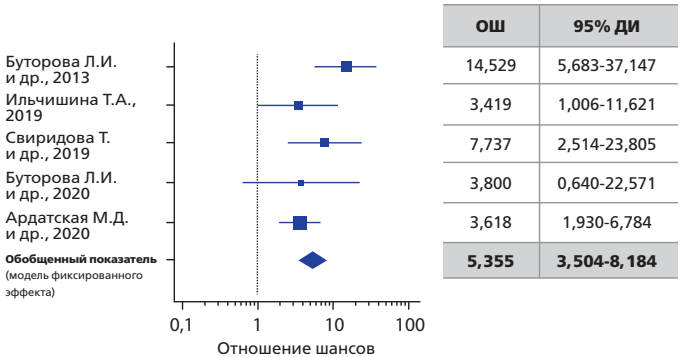
В настоящий момент адъювантная терапия с включением пробиотиков в стандартные схемы эрадикации представляется многообещающим на-

правлением оптимизации протоколов лечения и активно изучается. Действительно, в некоторых работах была показана антагонистическая роль ряда пробиотиков по отношению к *H. pylori* как *in vitro*, так и *in vivo*. Согласно последнему метаанализу, обобщившему результаты 40 исследований, пробиотики достоверно повышают эффективность эрадикации (ОШ 1,140; 95% ДИ: 1,101-1,180) и способствуют снижению частоты побочных явлений (ОШ 0,470; 95% ДИ: 0,391-0,565). Вместе с тем стоит отметить, что нередко в таких метааналитических работах производится оценка эффективности весьма гетерогенных штаммов микроорганизмов, а также разных дозировок и режимов использования, которые вероятно несравнимы, что является систематической ошибкой, не позволяющей объективизировать результаты и экстраполировать их на клиническую практику. Изученными в схемах эрадикационной терапии в рамках рандомизированных контролируемых исследований пробиотиками, доступными на территории России, являются также препараты, содержащие *Saccharomyces boulardii* и *Lactobacillus reuteri* DSMZ 17648, *Lactobacillus rhamnosus* GG, а также некоторые мультиштаммовые пробиотики.

Эрадикационная терапия приводит к качественным и количественным негативным изменениям микробиома кишечника, снижая бактериальное разнообразие, уменьшая абсолютное количество представителей *Bifidobacteria*, *Lactobacilli*, а также бутират-продуцирующих микроорганизмов. Исходя из этих данных достаточно перспективным представляется включение масляной кислоты (бутирата) в состав схем ЭТ. Экспериментальные данные свидетельствуют, что масляная кислота и ее производные способны ингибировать рост *H. pylori* и оказывать деструктивное действие на клеточную оболочку микроорганизма. В свою очередь в некоторых клинических исследованиях отмечено, что сочетанное применение масляной кислоты со стандартной тройной схемой ЭТ приводит к повышению комплаентности пациентов к лечению за счет улучшения про-

филя безопасности терапии. Недавний метаанализ Андреева Д.Н. и соавт. (2021 г.) продемонстрировал, что добавление масляной кислоты в схемы эрадикационной терапии достоверно повышает эффективность эрадикации (ОШ 5,355; 95% ДИ: 3,504-8,184; $p<0,001$) (рис. 7). Обобщенная эффективность эрадикации в группах с масляной кислотой составила 90,23% (95% ДИ: 86,734-93,069), тогда как в группах сравнения – 65,69% (95% ДИ: 60,441-70,669). Помимо этого, добавление масляной кислоты в схемы ЭТ достоверно снижает риск развития диареи (ОШ 0,225; 95% ДИ: 0,0923-0,549; $p=0,001$) и вздутия живота (ОШ 0,357; 95% ДИ: 0,155-0,818; $p=0,015$) к концу первой недели лечения, а также риск горечи во рту на фоне лечения (ОШ 0,30; 95% ДИ: 0,107-0,842; $p=0,022$) к концу второй недели лечения. Таким образом, по всей видимости, увеличение эффективности эрадикации *H. pylori* при включении в состав схем эрадикационной терапии масляной кислоты в первую очередь обусловлено повышением комплаентности пациентов к лечению за счет улучшения профиля безопасности терапии.

Рисунок 7.
Эффективность включения масляной кислоты в схемы ЭТ: метаанализ (Андреев Д.Н. и др., 2021)



Отдельно стоит отметить, что во всех исследованиях, включенных в вышеупомянутый метаанализ, в качестве препарата масляной кислоты использо-

вался Закофальк (Др. Фальк Фарма ГмБХ, Германия). Активность масляной кислоты в препарате Закофальк усиливается присутствием инулина, который обладает способностью стимулировать рост физиологической кишечной флоры и вносит свой вклад в эндогенную продукцию масляной кислоты. Такое взаимное потенцирование пребиотических эффектов особенно актуально, учитывая тот факт, что ЭТ приводит к дисбиотическим изменениям микробиома кишечника, уменьшая абсолютное количество представителей *Bifidobacteria*, *Lactobacilli*, а также бутират-продуцирующих микроорганизмов.

Хирургическое лечение

Пациентов с осложненными формами ЯБ желудка и двенадцатиперстной кишки (кровотечение, перфорация и др.) рекомендуется госпитализировать с целью решения вопроса об оперативном лечении в стационар хирургического профиля. В случае язвенного кровотечения проведение эзофагогастродуоденоскопии с целью верификации источника кровотечения и выполнения эндоскопического гемостаза рекомендуется проводить в первые 2 часа после госпитализации. Своевременное и правильное эндоскопическое пособие позволяет достичь устойчивого гемостаза в 89-92% случаев. Пациентам с перфорацией язвы желудка и/или двенадцатиперстной кишки рекомендуется проведение экстренной операции с целью ликвидации перфорационного отверстия.

Литература

1. Авалуева Е., Сказываева Е., Бакулин И., Ситкин С. Повышение комплаентности при эрадикационной терапии хронического *Hp*-ассоциированного гастрита. Врач. 2018; 29(12): 9-13.
2. Андреев Д.Н., Дичева Д.Т., Маев И.В. Возможности оптимизации эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori* в современной клинической практике. Терапевтический архив. 2017; 2: 76-83.
3. Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А. Факторы микро- и макроорганизма, влияющие на эффективность антихеликобактерной терапии. Cons Med. 2013; 8: 5-9.

4. Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А., Маев И.В. Эффективность включения масляной кислоты в схемы эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori*: метаанализ контролируемых исследований. Терапевтический архив. 2021; 93(2): 158-163.
5. Андреев Д.Н., Маев И.В. Ребамипид: доказательная база применения в гастроэнтерологии. Терапевтический архив. 2020; 92(12): 97-104.
6. Андреев Д.Н., Маев И.В., Кучерявый Ю.А. Резистентность *Helicobacter pylori* в Российской Федерации: метаанализ исследований за последние 10 лет. Терапевтический архив. 2020; 92(11): 24-30.
7. Андреев Д.Н., Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Дичева Д.Т., Парцвания-Виноградова Е.В. Эффективность и безопасность антихеликобактерной терапии у пациентов с сопутствующим хроническим гепатитом С. Терапевтический архив. 2016; 4: 75-81.
8. Бакулина Н.В., Маев И.В., Савилова И.В. и др. Эффективность эрадикации *Helicobacter pylori* в зависимости от генетического полиморфизма CYP2C19, MDR1 и IL-1 β . Терапевтический архив. 2019; 91(8): 34-40.
9. Бордин Д., Белоусова Н., Воробьева Н., Зеленикин С. Язвенная болезнь: пути повышения эффективности эрадикации *Helicobacter pylori*. Врач. 2011; (4): 43-47.
10. Бордин Д.С., Войнован И.Н., Колбасников С.В., Эмбутниекс Ю.В. Методы диагностики инфекции *Helicobacter pylori* в клинической практике. Терапевтический архив 2018; 12: 133-139.
11. Бордин Д.С., Кролевец Т.С., Ливзан М.А. Готовы ли врачи первичного звена соблюдать протоколы диагностики и лечения заболеваний, ассоциированных с *Helicobacter pylori*: результаты опроса 2020-2021 годов. Альманах клинической медицины. 2021; 49(7): 455-468.
12. Бордин Д.С., Мареева Д.В., Токмулина Р.А. и др. Как повысить эффективность эрадикационной терапии в России. Эффективная фармакотерапия. 2018; (32): 8-12.
13. Заборовский А.В., Маев И.В., Андреев Д.Н., Тарарина Л.А. Плейотропные эффекты рабепразола и их роль в лечении пациентов с кислотозависимыми заболеваниями. Росс. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2017; 27(3): 18-26.
14. Захарова Н.В., Бакулин И.Г., Симаненков В.И., Маслыгина А.А. Обзор рекомендаций пятого Маастрихтского// Флорентийского консенсуса по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori*. Фарматека. 2016; 55: 8-26.
15. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Каприн А.Д. и др. Раннее выявление онкологических заболеваний органов пищеварения (методическое руководство Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации онкологов России для врачей первичного звена здравоохранения). Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2019; 29(5): 53-74.
16. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и ассоциации «Эндоскопическое общество РЭНДО» по диагностике и лечению гастрита, дуоденита. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2021; 31(4): 70-99.
17. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых. РЖГГК. 2018; 28(1): 55-70.
18. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Царьков П.В. и др. Диагностика и лечение язвенной болезни у взрослых (Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российского общества колопроктольных хирургов и Российского эндоскопического общества). Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2020; 30(1): 49-70.
19. Ильчишина Т.А. Комплаенс при эрадикации *Helicobacter pylori*: современные подходы к повышению приверженности и результаты собственного исследования. Лечащий врач. 2019; 5: 71-75.
20. Исаков В.А. Резистентность *Helicobacter pylori* к антибиотикам и антихеликобактерная терапия. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2008; 8: 27-32.
21. Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н., Баркалова Е.В. Клинико-молекулярные аспекты резистентности *Helicobacter pylori* к антибактериальным препаратам. Мед. совет. 2013; 10: 11-5.
22. Маев И.В., Андреев Д.Н. Инфекция *Helicobacter pylori* и ассоциированные заболевания. М.: Ремедиум, 2018.
23. Маев И.В., Андреев Д.Н. Молекулярно-генетические предикторы резистентности к антихеликобактерной терапии. Терапевтический архив. 2017; 89(8): 5-12.
24. Маев И.В., Андреев Д.Н., Говорун В.М. и др. Антибиотикорезистентность *Helicobacter pylori* в Европейской части Российской Федерации: первые результаты. Терапевтический архив. 2020; 8: 24-28.
25. Маев И.В., Андреев Д.Н., Гончаренко А.Ю., Дичева Д.Т. Ингибиторы протонной помпы как основа лечения кислотозависимых заболеваний. Справ. поликлин. врача. 2013; 7-8: 42-4.
26. Маев И.В., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т. и др. Функциональная диспепсия: современное состояние проблемы. Медицинский вестник МВД. 2013; 4: 38-45.
27. Маев И.В., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т. Кислотозависимые заболевания. Москва, 2020.
28. Маев И.В., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т., Жилыев Е.В. Новые представления о гастропатии, ассоциированной с применением нестероидных противовоспалительных препаратов. Consilium Medicum. 2017; 19(8): 12-20.
29. Маев И.В., Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А. Фармакотерапия заболеваний верхних отделов ЖКТ – М.: ООО «Рекламное агентство «Ре Медиа», 2021.
30. Маев И.В., Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А., Баркалова Е.В. Эволюция клинических представлений о синдроме Золлингера – Эллисона. Тер. архив. 2014; 2: 82-89.
31. Маев И.В., Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А., Дичева Д.Т. Синдром Золлингера – Эллисона: современные аспекты диагностики и лечения. РЖГГК. 2014; 4: 57-69.
32. Маев И.В., Андреев Д.Н., Самсонов А.А. и др. Эволюция представлений о дефиниции, классификации, диагностике и лечении гастрита, ассоциированного с инфекцией *Helicobacter pylori* (по материалам Киотского консенсуса, 2015). Фарматека. 2016; 6: 24-33.
33. Маев И.В., Гончаренко А.Ю., Дичева Д.Т. и др. Лечение язвенных кровотечений и профилактика их рецидивов: взгляд терапевта. Медицинский совет. 2013; (10): 22-26.
34. Маев И.В., Гуленченко Ю.С., Андреев Д.Н. и др. Дуоденогастроэзофагеальный рефлюкс: клиническое значение и подходы к терапии. Consilium Medicum. 2014; 8: 5-8.
35. Маев И.В., Дичева Д.Т., Андреев Д.Н. Возможности применения домперидона в комплексной терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Медицинский совет. 2012; 2: 56-60.

36. Маев И.В., Дичева Д.Т., Андреев Д.Н. Подходы к индивидуализации лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Эффективная фармакотерапия. Гастроэнтерология. 2012; 4: 18-22.
37. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н. Антибиотикорезистентность *Helicobacter pylori*: от клинического значения до молекулярных механизмов. Лечащий врач. 2014; 2: 34-39.
38. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н. Функциональная диспепсия: эпидемиология, классификация, этиопатогенез, диагностика и лечение: научное досье. М.: ООО «СТ-Принт». 2015.
39. Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н. Болезни желудка. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015.
40. Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н. Гастропатии, индуцированные нестероидными противовоспалительными средствами: патогенетически обоснованные подходы к профилактике и терапии. Фарматека. 2016; 2: 49-54.
41. Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н. Желудочно-кишечные кровотечения: клиника, диагностика и лечение. Фарматека. 2014; 2: 47-53.
42. Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н. и др. Современные аспекты диагностики и лечения инфекции *Helicobacter pylori* (по материалам консенсуса Маастрихт IV, Флоренция, 2010). Медицинский совет. 2012; 8: 10-9.
43. Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н. Инфекция *Helicobacter pylori*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016.
44. Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н. Роль и место антацидов в современных алгоритмах терапии кислотозависимых заболеваний. Фарматека. 2013; 2: 65-72.
45. Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н., Кочетов С.А. Дифференцированная тактика лечения синдрома функциональной диспепсии. Медицинский совет. 2012; 9: 13-20.
46. Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Н.Г., Андреев Д.Н. Важные практические результаты и современные тенденции в изучении заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки. Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 2012; 4: 17-26.
47. Мартынов А.И., Шептулин А.А., Маев И.В. и др. Новые возможности цитопротекции в лечении и профилактике заболеваний желудка и кишечника (резолюция Экспертного совета и обзор литературы). Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2020; 30(2): 7-14.
48. Министерство здравоохранения Российской Федерации Департамент мониторинга, анализа и стратегического развития здравоохранения ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России. Заболеваемость всего населения России в 2019 году: статистические материалы. Часть II. Москва, 2020.
49. Симаненков В.И., Маев И.В., Ткачева О.Н. и др. Синдром повышенной эпителиальной проницаемости в клинической практике. Мультидисциплинарный национальный консенсус. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021; 20(1): 2758.
50. Тактика врача-гастроэнтеролога. Практическое руководство // Под редакцией И.В. Маева. М., 2021.
51. Трухманов А.С., Сторонова О.А., Ивашкин В.Т. Клиническое значение 24-часовой pH-метрии в диагностике и оценке эффективности лекарственных препаратов у больных с заболеваниями пищевода и желудка. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2016; (6): 55-68.
52. Шептулин А.А. Современный алгоритм лечения язвенной болезни. Клиническая медицина. 2004; (1): 57-60.
53. Akhtar F., Shelton P., Dinh A. Peptic ulcer disease. In: F. Domino, R. Baldor, J. Golding, & M. Stephens (Eds.), The 5-minute clinical consult (27th ed., pp. 748-749). Philadelphia, PA: Wolters Kluwer, 2019.
54. Andreev D.N., Maev I.V., Dicheva D.T. Efficiency of the Inclusion of Rebamipide in the Eradication Therapy for *Helicobacter pylori* Infection: Meta-Analysis of Randomized Controlled Studies. J Clin Med. 2019 Sep 19; 8(9): 1498.
55. Andrews F.J., Malcontenti-Wilson C., O'Brien P.E. Effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on LFA-1 and ICAM-1 expression in gastric mucosa. American Journal of Physiology. 1994; 266(4, part 1): G657-G664.
56. Arakawa T., Higuchi K., Fujiwara Y. et al. 15th anniversary of rebamipide: looking ahead to the new mechanisms and new applications. Dig Dis Sci. 2005; 50 Suppl 1: S3-S11.
57. Best L.M., Takwoingi Y., Siddique S., Selladurai A., Gandhi A., Low B., Yaghoobi M., Gurusamy K.S. Non-invasive diagnostic tests for *Helicobacter pylori* infection. Cochrane Database Syst Rev. 2018; 3(3): CD012080.
58. Bordin D., Plavnik R., Tivanova E. et al. Trends in the prevalence of *Helicobacter pylori* in Russia. Helicobacter. 2020; 25(Suppl. 1): e12745: 64-65.
59. Bordin D.S., Voynovan I.N., Andreev D.N., Maev I.V. Current *Helicobacter pylori* Diagnostics. Diagnostics (Basel). 2021 Aug 12; 11(8): 1458.
60. Chan F.K., Leung W.K. Peptic-ulcer disease. Lancet. 2002 Sep 21; 360(9337): 933-941.
61. Chan F.K.L., Lau J.Y.W. Peptic Ulcer Disease. In: Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management // edited by Mark Feldman, Lawrence S. Friedman, Laurence J. Brandt. – 11th ed. 2020.
62. Chung C.S., Chiang T.H., Lee Y.C. A systematic approach for the diagnosis and treatment of idiopathic peptic ulcers. Korean J Intern Med. 2015 Sep; 30(5): 559-570.
63. Del Valle J. Peptic ulcer disease and related disorders. In: Kasper D.L., Fauci A.S., Hauser S.L., Longo D.L., Jameson J.L., Loscalzo J. eds. Harrison's Principles of Internal Medicine (19th edn). New York, NY: McGraw Hill Education. 2015: 1911-1932.
64. DeRuiter J. Non-steroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs) Principles of Drug Action. 2002; 2: 1-25.
65. Dunlap J.J., Patterson S. Peptic ulcer disease. Gastroenterol Nurs. 2019 Sep/Oct; 42(5): 451-454.
66. Ford A.C., Delaney B.C., Forman D., Moayyedi P. Eradication therapy for peptic ulcer disease in *Helicobacter pylori* positive patients // Cochrane Database Syst Rev. 2006; (2): CD003840.
67. Hudson N., Balsitis M., Everitt S., Hawkey C.J. Enhanced gastric mucosal leukotriene B4 synthesis in patients taking non-steroidal anti-inflammatory drugs. Gut. 1993; 34(6): 742-747.
68. Kavitt R.T., Lipowska A.M., Anyane-Yeboah A., Gralnek I.M. Diagnosis and Treatment of Peptic Ulcer Disease. Am J Med. 2019; 132(4): 447-456.
69. Ko S.W., Kim Y.J., Chung W.C., Lee S.J. Bismuth supplements as the first-line regimen for *Helicobacter pylori* eradication therapy: Systemic review and meta-analysis. Helicobacter. 2019; 24(2): e12565.
70. Kusters J.G., van Vliet A.H., Kuipers E.J. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. Clin Microbiol Rev. 2006 Jul; 19(3): 449-90.

71. Lanas A., Chan F.K.L. Peptic ulcer disease. *Lancet*. 2017; 390(10094): 613-624.
72. Lanas A., Perez-Aisa M.A., Feu F. et al. A nationwide study of mortality associated with hospital admission due to severe gastrointestinal events and those associated with nonsteroidal antiinflammatory drug use. *Am J Gastroenterol*. 2005; 100(8): 1685-1693.
73. Lau J.Y., Sung J., Hill C. et al. Systematic review of the epidemiology of complicated peptic ulcer disease: incidence, recurrence, risk factors and mortality. *Digestion*. 2011; 84(2): 102-113.
74. Lee K.H., Kim J.Y., Kim W.K. et al. Protective effect of rebamipide against *Helicobacter pylori*-CagA-induced effects on gastric epithelial cells. *Dig Dis Sci*. 2011; 56(2): 441-448.
75. Leonel A.J., Alvarez-Leite J.I. Butyrate: implications for intestinal function. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2012; 15(5): 474-479.
76. Levenstein S., Rosenstock S., Jacobsen R.K., Jorgensen T. Psychological stress increases risk for peptic ulcer, regardless of *Helicobacter pylori* infection or use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015 Mar; 13(3): 498-506.e1.
77. Maev I.V., Andreev D.N., Kucheryavii Yu.A., Dicheva D.T. Host factors influencing the eradication rate of *Helicobacter pylori*. *World Applied Sci J*. 2014; 30: 134-140.
78. Malfertheiner P., Chan F.K., McColl K.E. Peptic ulcer disease. *Lancet*. 2009 Oct 24; 374(9699): 1449-1461.
79. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A. et al. Management of *Helicobacter pylori* infection-the Maastricht V // Florence Consensus Report. *Gut*. 2017; 66(1): 6-30.
80. Malfertheiner P., Venerito M., Schulz C. *Helicobacter pylori* Infection: New Facts in Clinical Management. *Curr. Treat. Options Gastroenterol*. 2018; 16(4): 605-615.
81. Melcarne L., García-Iglesias P., Calvet X. Management of NSAID-associated peptic ulcer disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016 Jun; 10(6): 723-733.
82. Murata H., Yabe Y., Tsuji S. et al. Gastro-protective agent rebamipide induces cyclooxygenase-2 (COX-2) in gastric epithelial cells. *Dig Dis Sci*. 2005 Oct; 50 Suppl 1: S70-75.
83. Sakurai K., Sasabe H., Koga T., Konishi T. Mechanism of hydroxyl radical scavenging by rebamipide: identification of mono-hydroxylated rebamipide as a major reaction product. *Free Radic Res*. 2004; 38(5): 487-494.
84. Salari N., Darvishi N., Shohaimi S. et al. The Global Prevalence of Peptic Ulcer in the World: a Systematic Review and Meta-analysis. *Indian J Surg*. 2021.
85. Scally B., Emberson J.R., Spata E. et al. Effects of gastroprotectant drugs for the prevention and treatment of peptic ulcer disease and its complications: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2018 Apr; 3(4): 231-241.
86. Song K.H., Lee Y.C., Fan D.M. et al. Healing effects of rebamipide and omeprazole in *Helicobacter pylori*-positive gastric ulcer patients after eradication therapy: a randomized double-blind, multinational, multi-institutional comparative study. *Digestion*. 2011; 84(3): 221-229.
87. Sostres C., Gargallo C.J., Lanas A. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and upper and lower gastrointestinal mucosal damage. *Arthritis Res Ther*. 2013; 15 Suppl 3:S3.
88. Sostres C., Gargallo C.J., Arroyo M. T., Lanas A. Adverse effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs, aspirin and coxibs) on upper gastrointestinal tract. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*. 2010; 24: 121-132.
89. Suzuki T., Yoshida N., Nakabe N. et al. Prophylactic effect of rebamipide on aspirin-induced gastric lesions and disruption of tight junctional protein zonula occludens-1 distribution. *J Pharmacol Sci*. 2008; 106(3): 469-477.
90. Sverdén E., Agréus L., Dunn J.M., Lagergren J. Peptic ulcer disease. *BMJ*. 2019 Oct 2; 367: l5495.
91. Terano A., Arakawa T., Sugiyama T. et al. Rebamipide, a gastro-protective and anti-inflammatory drug, promotes gastric ulcer healing following eradication therapy for *Helicobacter pylori* in a Japanese population: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Gastroenterol*. 2007 Aug; 42(8): 690-693.
92. Vaananen P.M., Keenan C.M., Grisham M.B., Wallace J.L. Pharmacological investigation of the role of leukotrienes in the pathogenesis of experimental NSAID gastropathy. *Inflammation*. 1992; 16(3): 227-240.
93. Wang J., Guo X., Ye C. et al. Efficacy and safety of proton pump inhibitors (PPIs) plus rebamipide for endoscopic submucosal dissection-induced ulcers: a meta-analysis. *Intern Med*. 2014; 53(12): 1243-1248.
94. Wong C.S., Chia C.F., Lee H.C. et al. Eradication of *Helicobacter pylori* for prevention of ulcer recurrence after simple closure of perforated peptic ulcer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Surg Res*. 2013; 182(2): 219-226.
95. Wu Y., Murray G.K., Byrne E.M. et al. GWAS of peptic ulcer disease implicates *Helicobacter pylori* infection, other gastrointestinal disorders and depression. *Nat Commun*. 2021 Feb 19; 12(1): 1146.
96. Ye Q., Shao X., Shen R. et al. Changes in the human gut microbiota composition caused by *Helicobacter pylori* eradication therapy: A systematic review and meta-analysis. *Helicobacter*. 2020: e12713.
97. Yonezawa H., Osaki T., Hanawa T. et al. Destructive effects of butyrate on the cell envelope of *Helicobacter pylori*. *J Med Microbiol*. 2012; 61(Pt 4): 582-589.
98. Yu M., Zhang R., Ni P. et al. Efficacy of Lactobacillus-supplemented triple therapy for *H. pylori* eradication: A meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One*. 2019; 14(10): e0223309.
99. Zamani M., Ebrahimitabar F., Zamani V. et al. Systematic review with meta-analysis: the worldwide prevalence of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018; 47(7): 868-876.
100. Zhang S., Qing Q., Bai Y. et al. Rebamipide helps defend against nonsteroidal anti-inflammatory drugs induced gastroenteropathy: a systematic review and meta-analysis. *Dig Dis Sci*. 2013 Jul; 58(7): 1991-2000.

И.В. Маев, Д.Н. Андреев, Ю.А. Кучерявый

**ЯЗВЕННАЯ БОЛЕЗНЬ
С ПОЗИЦИЙ
СОВРЕМЕННОЙ
МЕДИЦИНЫ**

Пособие для врачей

Сдано в набор 11.02.2022

Подписано в печать 04.03.2022

Бумага мелованная, 115 г/м²

Гарнитура FreeSet. Печать офсетная

Тираж 5000 экз. Заказ ДФ442

Оригинал-макет подготовлен ООО «Прима Принт»

