



Панорама язвенной болезни

В рамках 100-й Весенней сессии Национальной школы гастроэнтерологии, гепатологии Российской гастроэнтерологической ассоциации «Гастроэнтерология: достижения, спорные вопросы, противоречия» (Москва, 3 марта 2017 г.) состоялся симпозиум под председательством д.м.н., профессора, академика РАН, заведующего кафедрой пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета, директора Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии, гепатологии Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, главного специалиста гастроэнтеролога Минздрава России, президента Российской гастроэнтерологической ассоциации Владимира Трофимовича ИВАШКИНА. Ведущие гастроэнтерологи страны обсудили широкий круг вопросов, касающихся эпидемиологии, патогенеза, современных методов диагностики и лечения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки.

Часть 1. Язвенная болезнь более не выступает как важная клиническая проблема?

Инфекция *Helicobacter pylori*: новое в патогенезе. Параллели с клиническими аспектами

Симпозиум открыл профессор, член-корреспондент РАН, проректор по учебной работе, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии лечебного факультета Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова, д.м.н., директор Департамента медицинского образования и кадровой политики в здравоохранении Минздрава России, главный терапевт Росздравнадзора, вице-президент Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА) Игорь Вениаминович МАЕВ. Он отметил, что активное изучение в течение нескольких десятилетий факторов вирулентности *Helicobacter pylori* позволило выявить взаимосвязь между бактерией, желудочным эпителием и индукцией различных заболеваний. В настоящее время

инфекция, вызванная *H. pylori*, считается важнейшим этиопатогенетическим звеном в развитии гастродуоденальной патологии.

Заболевания, ассоциированные с *H. pylori*, являются результатом сложного взаимодействия между окружающей средой, бактериальными факторами и факторами хозяина. Генетическая изменчивость бактериальных факторов вирулентности влияет не только на способность микроорганизма колонизировать слизистую оболочку желудка и вызывать болезнь, но также на выраженность воспаления и секрецию соляной кислоты.

H. pylori обладает способностью к колонизации и персистенции в слизистой оболочке желудка. При этом фермент, выделяемый *H. pylori*, разрушает белок муцина, содержащийся в желудочной слизи. В дальнейшем *H. pylori* по-

давляет и процесс синтеза муцина в желудке.

Результаты метаанализа исследований продемонстрировали взаимосвязь между *H. pylori* и экспрессией секретируемых муцинов MUC5AC и MUC6. Установлено, что экспрессия муцина MUC6 у *H. pylori*-позитивных пациентов выше, чем у *H. pylori*-негативных. В то же время экспрессия MUC5AC у *H. pylori*-позитивных пациентов достоверно ниже. Исследователи пришли к заключению об ингибирующей роли *H. pylori* в отношении экспрессии MUC5AC в эпителии желудка, что облегчает его колонизацию. Между тем увеличение экспрессии MUC6 может способствовать подавлению колонизации *H. pylori* за счет антибактериальных свойств данного муцина. Таким образом, вследствие воздействия на экспрессию указанных муцинов повышается эффективность эрадикационной терапии¹.

К настоящему моменту накоплено достаточно научных данных

¹ Niv Y. Mucin gene expression in the intestine of ulcerative colitis patients: a systematic review and meta-analysis // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. 2016. Vol. 28. № 11. P. 1241–1245.



Сателлитный симпозиум компании «Янссен»

о влиянии *H. pylori*, соляной кислоты и пепсина на уменьшение выработки слизи и резистентность слизисто-бикарбонатного барьера желудка. Согласно данным исследования, после семидневного курса терапии препаратом Париет® секреция муцинов в желудке увеличивается в 2,6 раза². Вследствие этого наиболее действенным способом повышения эффективности эрадикационной терапии считается адекватный подход к выбору те-

рапевтической схемы. Использование для лечения больных, инфицированных *H. pylori*, препаратов с гастропротективными свойствами значительно повышает клиническую эффективность терапии. Париет® (оригинальный рабепразол) характеризуется двойным механизмом действия, является высокоэффективным и безопасным базовым компонентом схемы эрадикации *H. pylori* и обладает дополнительным гастропротективным

эффектом за счет стимуляции секреции муцинов.

Таким образом, эрадикационная терапия при инфекции *H. pylori* рассматривается как основной метод лечения и профилактики заболеваний, ассоциированных с *H. pylori*. Медикаментозное влияние препарата Париет® на длительный контроль pH > 5 с первых часов приема и секрецию муцина слизистой оболочки желудка может способствовать повышению эффективности антихеликобактерной терапии.

Неосложненная язвенная болезнь: диагностика и лечение

Доцент кафедры семейной медицины факультета послевузовского профессионального образования врачей Первого Московского государственного медицинского университета (МГМУ) им. И.М. Сеченова, к.м.н. Татьяна Львовна ЛАПИНА отметила, что эрадикационное лечение *H. pylori* благоприятно влияет на дальнейшее течение язвенной болезни, способствует уменьшению выраженности болевой симптоматики и количества осложнений. Что касается предотвращения рецидива дуоденальной язвы и язвы желудка, статистической разницы в эффективности эрадикационной терапии *H. pylori* и поддерживающего приема противоязвенных препаратов не установлено, но эрадикационная терапия эффективнее, чем ее отсутствие³. Результаты российских исследований также продемонстрировали положительное влияние эрадикации *H. pylori* на предотвращение

рецидивирования язвенной болезни. Установлена прямая связь между внедрением эрадикационной терапии *H. pylori* и снижением количества плановых операций по поводу язвенной болезни в ряде регионов РФ⁴.

Анализ эпидемиологических данных о заболеваемости и смертности от язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки в России показал тенденцию к снижению распространенности заболевания среди населения. Сибирский федеральный округ остается территорией с самыми высокими в стране показателями заболеваемости язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки⁵.

Рост смертности в значительной степени обусловлен широким применением нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), вызывающих осложнение язвенной болезни – желудочно-кишечное кровотечение.

Экспертами РГА разработаны современные критерии оказания медицинской помощи при язвенной болезни. Наиболее типичной ошибкой при проведении эрадикационной терапии считается отсутствие тестирования на наличие *H. pylori*, в результате чего пациенты получают только антисекреторную терапию. Еще одна ошибка – неправильное признание язвенной болезни *H. pylori*-негативной. Признанию язвенной болезни *H. pylori*-негативной должно предшествовать проведение как минимум двух-трех различных диагностических мероприятий⁶.

Основное значение в диагностике язвенной болезни имеют рентгенологический и эндоскопический методы исследования. При локализации язвы в желудке при эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) проводятся биопсия с последующим гистологическим исследованием, позволяющим исключить злокачественный характер язвенного поражения, и диагностика инфекции *H. pylori*.

гастроэнтерология

² Skoczylas T., Sarosiek I., Sostarich S. et al. Significant enhancement of gastric mucin content after rabeprazole administration: its potential clinical significance in acid-related disorders // Dig. Dis. Sci. 2003. Vol. 48. № 2. P. 322–328.

³ Ford A.C., Gurusamy K.S., Delaney B. et al. Eradication therapy for peptic ulcer disease in Helicobacter pylori-positive people // Cochrane Database Syst. Rev. 2016. Vol. 4. CD003840.

⁴ Качев А.В. Опыт главного гастроэнтеролога региона в организации помощи больным с заболеваниями органов пищеварения // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2004. № 6. С. 56–58.

⁵ Ширинская Н.В. Язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки в РФ. Заболеваемость и смертность // Дальневосточный медицинский журнал. 2016. № 3. С. 105.

⁶ Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Маев И.В. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению язвенной болезни // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2016. Т. 26. № 6. С. 40–54.



Согласно клиническим рекомендациям РГА, больные с неосложненным течением язвенной болезни подлежат консервативной терапии. Алгоритм лечения включает эрадикацию хеликобактерной инфекции.

Прогресс в диагностике и лечении *H. pylori* нашел отражение в новой, пятой, редакции доклада Маастрихтского консенсуса⁷.

По мнению экспертов, эрадикационная терапия при язвенной болезни остается необходимым лечебным мероприятием. При этом назначение высоких доз ингибиторов протонной помпы (ИПП) дважды в день увеличивает эффективность тройной терапии. В Европе и Северной Америке (в этих регионах высока частота быстрых метаболитов ИПП) в качестве ИПП, наименее подверженного влиянию генотипа CYP2C19, предложен Париет® (оригинальный рабепразол).

Факторами, влияющими на эффективность эрадикационной терапии, являются наличие резистентности *H. pylori* к антибактериальным препаратам и генети-

ческого полиморфизма цитохрома 2C19. Так, у больных с выявленным генетическим полиморфизмом CYP2C19 и резистентностью к кларитромицину эффективность эрадикации инфекции *H. pylori* снижается на фоне применения ИПП (омепразол, лансопразол, пантопразол)⁸.

Доказано, что применение оригинального рабепразола (Париет®) в схемах эрадикационной терапии характеризуется более быстрым наступлением антисекреторного действия и более выраженной прямой антихеликобактерной активностью по сравнению с другими ИПП. Париет® (оригинальный рабепразол) в четыре раза снижает минимальную подавляющую концентрацию антибиотиков для *H. pylori* с множественной лекарственной устойчивостью⁹. Кроме того, оригинальный рабепразол обладает собственной высокой антихеликобактерной активностью. Так, препарат Париет® продемонстрировал максимальную способность подавлять рост бактерии *H. pylori*, резистентной к кларитромицину¹⁰.

Наряду с основным действием Париета (оригинального рабепразола) активно изучаются его плейотропные эффекты. В ряде исследований показано гастропротективное действие препарата. На фоне терапии препаратом Париет® увеличивается содержание слизи и муцина более чем в два раза².

Итак, Париет® – препарат с двойным механизмом действия для надежного контроля лечения кислотозависимых заболеваний.

В заключение Т.Л. Лапина отметила, что заболеваемость язвенной болезнью уменьшается, но число больных остается высоким. К сожалению, увеличиваются пропорция и клиническое значение лекарственных язв, особенно НПВП-индуцированных. Возникает проблема идиопатической (*H. pylori*-, НПВП-негативной) язвенной болезни.

Схема лечения пациентов с язвенной болезнью, включающая адекватную эрадикацию *H. pylori*, позволит существенно снизить частоту рецидивов и риск развития осложнений заболевания.

Осложненная язвенная болезнь

Руководитель гастроэнтерологического центра Краевой клинической больницы № 2, профессор кафедры хирургии № 1 с курсами абдоминальной хирургии и гастроэнтерологии факультета повышения квалификации и последипломной подготовки специалистов Кубанского государственного медицинского университета (Краснодар), главный гастроэнтеролог Краснодарского края

и Южного федерального округа, д.м.н. Наталья Всеволодовна КОРОЧАНСКАЯ в начале своего выступления сделала акцент на клинической и социальной значимости осложненной язвенной болезни.

Докладчик отметила, что язвенная болезнь остается третьей причиной в структуре смертности от болезней органов пищеварения, уступая только заболеваниям печени. При этом язвенная бо-

лезнь – потенциально предотвратимая причина смертности, что обуславливает необходимость оптимизации терапевтического подхода к больным.

Профессор Н.В. Корочанская продемонстрировала клинический случай осложненной язвенной болезни, индуцированной приемом лекарственных препаратов.

Больной 65 лет страдает ишемической болезнью сердца. Несколько месяцев назад перенес острый инфаркт миокарда. Систематически употребляет алкоголь, курит. С целью профилактики

⁷ Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C.A. et al. Management of Helicobacter pylori infection – the Maastricht V/Florence Consensus Report // Gut. 2017. Vol. 66. № 1. P. 6–30.

⁸ Furuta T, Shirai N., Takashima M. et al. Effect of genotypic differences in CYP2C19 on cure rates for Helicobacter pylori infection by triple therapy with a proton pump inhibitor, amoxicillin, and clarithromycin // Clin. Pharmacol. Ther. 2001. Vol. 69. № 3. P. 158–168.

⁹ Zhang Z., Liu Z.Q., Zheng P.Y. et al. Influence of efflux pump inhibitors on the multidrug resistance of Helicobacter pylori // World J. Gastroenterol. 2010. Vol. 16. № 10. P. 1279–1284.

¹⁰ Ohara T., Goshi S., Taneike I. et al. Inhibitory action of a novel proton pump inhibitor, rabeprazole, and its thioether derivative against the growth and motility of clarithromycin-resistant Helicobacter pylori // Helicobacter. 2001. Vol. 6. № 2. P. 125–129.



Сателлитный симпозиум компании «Янссен»

повторных инфарктов пациенту был назначен ежедневный прием аспирина (0,125 г/сут). Из-за боли в тазобедренном суставе пациент начал принимать индометацин. Через четыре дня отметил появление жидкого дегтеобразного стула (мелена). При проведении ЭГДС выявлены три язвы в антральном отделе желудка.

Морфологическими особенностями симптомагических гастродуоденальных язв, связанных с приемом лекарственных препаратов, являются множественный характер, локализация в антральном отделе, малосимптомное течение и высокий риск манифестации желудочно-кишечного кровотечения, быстрое заживление после отмены препарата, отсутствие воспалительного вала вокруг язвы. В ряде случаев первой манифестацией клинических проявлений может быть рвота кровью или дегтеобразный кал.

В настоящее время основная тактика ведения пациентов с осложненной язвенной болезнью (гастродуоденальными язвенными кровотечениями) предполагает малоинвазивное лечение. При постановке диагноза больному выполняют эндоскопический гемостаз, назначают антисекреторные препараты внутривенно (ИПП). При неэффективности терапии проводят неотложное оперативное вмешательство. В случае положительного ответа на терапию назначают пероральные ИПП и решают вопрос о плановом оперативном вмешательстве. Тем не менее на стационарном этапе нередко допускаются системные ошибки в тактике ведения больных осложненной язвенной болезнью. Так, по результатам анализа 620 историй болезни, в Краснодарском крае

не во всех районах применяются методы эндоскопического гемостаза. Заключение ЭГДС и ультразвукового исследования (УЗИ) брюшной полости неадекватны и неинформативны. Нередко сами пациенты поздно обращаются за медицинской помощью и поступают в хирургический стационар в состоянии геморрагического шока.

Не меньше ошибок и на амбулаторном этапе. Главная из них – формальный характер диспансерного наблюдения за пациентами с язвенной болезнью. Отсутствуют тестирование на наличие инфекции *H. pylori*, адекватная эрадикационная терапия.

Еще одна важная проблема: в реальной клинической практике отсутствует должная преемственность по ведению пациентов с язвенной болезнью между гастроэнтерологической и терапевтической службами.

Согласно рекомендациям РГА, для лечения пациентов с осложненной язвенной болезнью применяют ИПП¹¹. Наиболее выраженным антисекреторным действием обладает оригинальный рабепразол. Рабепразол (Парие[®]) повышает защитные свойства слизистой оболочки желудка, укрепляет слизисто-бикарбонатный барьер.

Согласно данным независимого метаанализа 57 исследований (класс доказательности А), Парие[®] характеризуется наибольшим потенциалом кислотосупрессии в классе ИПП¹².

Основной вид метаболизма оригинального рабепразола осуществляется вне печени, что позволяет сочетать этот препарат с дезагрегантами у пациентов с язвенной болезнью и тяжелой сопутствующей патологией¹³.

Докладчик подчеркнула, что важную роль в диагностике язвенной болезни играет комплексный подход, включающий проведение УЗИ, эндоскопического исследования с взятием множественных биопсий, и привела еще один пример.

Больной 44 лет поступил в гастроэнтерологический центр в 2007 г. с жалобами на периодические боли и дискомфорт в эпигастрии. В 1997 г. впервые поставлен диагноз язвенной болезни желудка, *H. pylori*-ассоциированной, осложненной рецидивирующими кровотечениями. Пациент получал эрадикационные курсы терапии, постоянно находился под наблюдением гастроэнтеролога амбулаторно и в стационаре. Больному проведен ряд ЭГДС с повторными биопсиями, подтверждающими доброкачественный характер язв в желудке. Последнее обострение заболевания – в марте 2007 г. При ЭГДС обнаружены выраженные множественные язвы желудка и двенадцатиперстной кишки. Консервативное лечение результата не дало, и пациент был направлен к специалистам для решения вопроса об оперативном лечении.

После эндоскопической резекции слизистой оболочки с диссекцией подслизистого слоя и проведения иммунофенотипирования изъятых макропрепарата пациенту поставлен окончательный клинический диагноз: В-клеточная CD20-позитивная лимфома желудка (MALT-лимфома), инфильтративно-язвенная форма, *H. pylori*-ассоциированная, осложненная кровотечением. Больному был назначен курс эрадикационной терапии в течение двух недель. Впоследствии для

гастроэнтерология

¹¹ Ивашкин В.Т., Шентулин А.А., Баранская Е.К. и др. Рекомендации по диагностике и лечению язвенной болезни (пособие для врачей). М., 2004.

¹² Kirchheimer J., Glatt S., Fuhr U. et al. Relative potency of proton-pump inhibitors-comparison of effects on intragastric pH // Eur. J. Clin. Pharmacol. 2009. Vol. 65. № 1. P. 19–31.

¹³ Sung J.J., Lau J.Y., Ching J.Y. et al. Continuation of low-dose aspirin therapy in peptic ulcer bleeding: a randomized trial // Ann. Intern. Med. 2010. Vol. 152. № 1. P. 1–9.



100-я Весенняя сессия Национальной школы гастроэнтерологии, гепатологии

гастроэнтерология

проведения специфического лечения пациента перевели в гематологическое отделение краевого онкологического диспансера. Данный клинический пример наглядно демонстрирует эффективность углубленного диагностического исследования и назначения адекватной специфической терапии для предотвращения развития осложнений язвенной болезни. Наиболее эффективным базовым компонентом схемы эрадикации, выгодно отличающимся от других препаратов, относящихся к классу ИПП, является препарат Париет®. Он характе-

ризуется быстрым достижением оптимального уровня рН внутри желудка в первый день лечения¹⁴, минимальным числом межлекарственных взаимодействий и низким риском развития нежелательных явлений. Благодаря быстрому и продолжительному эффекту препарат Париет® способствует снижению экономических затрат на лечение и повышению приверженности лечению пациентов с язвенной болезнью. Как показали результаты исследования¹⁵, высокая комплаентность больных обеспечивает стойкую ремиссию осложненной язвенной болезни двенад-

цатиперстной кишки и является одним из основных факторов, влияющих на эффективность хирургического и медикаментозного лечения.

Подводя итог, профессор Н.В. Корочанская подчеркнула, что при выборе тактики ведения пациентов с осложненной язвенной болезнью нужно учитывать особенности клинического течения заболевания, наличие сопутствующей патологии. Выбор медикаментозной терапии и методов воздействия на комплаентность больных основан на индивидуальном подходе к каждому пациенту с язвенной болезнью.

Язвенная болезнь и гастродуоденальные язвы сегодня: какую роль играют НПВП

Тему язвенной болезни продолжил д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, член президиума РГА Аркадий Александрович ШЕПТУЛИН. Он отметил, что НПВП-ассоциированная гастропатия является актуальной проблемой современной медицины. Прежде всего это обусловлено активным использованием НПВП: 70% лиц старше 65 лет в США принимают НПВП хотя бы раз в неделю, 34% – ежедневно¹⁶. Кроме того, поскольку НПВП относятся к препаратам группы ОТС (over the counter), безрецептурным лекарственным средствам, многие больные убеждены в их безопасности и не изучают инструкции по их применению. Благодаря аналь-

гетическому эффекту НПВП у пациентов нередко отсутствуют боли и диспепсические симптомы, которые могли бы свидетельствовать о потенциальном неблагоприятном побочном действии препаратов. Многие больные вынуждены одновременно принимать другие препараты, например ацетилсалициловую кислоту, клопидогрел, которые в комбинации с НПВП значительно повышают риск развития НПВП-гастропатии.

Согласно результатам исследования, риск развития гастродуоденальных язв и эрозий при приеме НПВП увеличивается в пять раз. Эрозия желудка и двенадцатиперстной кишки развивается примерно у 50% пациентов, принимающих НПВП, гастродуоденальные язвы – у 25%. До 40–50% всех слу-

чаев желудочно-кишечных кровотечений из язвы и отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) обусловлены приемом НПВП¹⁷.

Механизмы развития НПВП-ассоциированных эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки многообразны. НПВП ингибируют активность фермента циклооксигеназы (ЦОГ), имеющего два изомера – ЦОГ-1 и ЦОГ-2. Угнетение активности ЦОГ-1 приводит к нарушению синтеза простагландинов в слизистой оболочке желудка, в то время как подавление активности изомера ЦОГ-2 определяет противовоспалительный эффект данных препаратов. Большинство НПВП – слабые кислоты, способные оказывать прямое раздражающее действие на слизистую оболочку желудка и двенадцатиперстной кишки. Прием НПВП способствует снижению кровотока в слизистой оболочке желудка,

¹⁴ Pantoflickova D., Dorta G., Jornod P. et al. Identification of the characteristics influencing the degree of antisecretory activity of PPIs [abstract] // Gastroenterology. 2000.

¹⁵ Маев И.В., Трухманов А.С., Кучерявый Ю.Л. Фармакоэкономика кислотозависимых заболеваний // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2006. № 3. С. 68–76.

¹⁶ Deepak L.B., Scheiman J., Abraham N.S. et al. ACCF/ACG/AHA 2008. Expert Consensus Document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use // Circulation. 2008. Vol. 118. P. 1894–1909.

¹⁷ Дроздов В.Н. Гастропатии, вызванные нестероидными противовоспалительными препаратами: патогенез, профилактика и лечение // Consilium Medicum. 2005. Т. 7. № 1. С. 3–6.



Сателлитный симпозиум компании «Янссен»

уменьшению выработки желудочной слизи и бикарбонатов, стимуляции секреции соляной кислоты и пепсина, активации апоптоза, а также повышению выделения медиаторов воспаления.

Основные факторы риска развития НПВП-ассоциированных язв – наличие в анамнезе осложненной язвенной болезни, одновременный прием нескольких НПВП, высокие дозы НПВП, одновременный прием антикоагулянтов, наличие в анамнезе неосложненной язвенной болезни, возраст старше 70 лет и одновременный прием глюкокортикостероидов (ГКС). Дополнительными факторами риска являются продолжительность лечения, курение, злоупотребление алкоголем, применение данных препаратов перед едой, а не после, наличие предшествующих и сопутствующих заболеваний, таких как гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ), стриктуры пищевода, системная склеродермия с поражением пищевода и желудка, цирроз печени (особенно осложненный portalной гастропатией), заболевания сердечно-сосудистой системы, хроническая почечная недостаточность¹⁸.

Риск возникновения НПВП-гастропатии зависит от дозы лекарственного препарата и продолжительности лечения. Так, у больных при назначении доз, превышающих стандартные в полтора раза, риск развития НПВП-гастропатии увеличивается в 2,8 раза, а при тройном превышении стандартных доз – в восемь раз. В то же время эрозивно-язвенные поражения желудка и двенадцатиперстной

кишки могут возникать и при использовании небольших доз НПВП¹⁶.

В соответствии с пятым Маастрихтским соглашением, инфекция *H. pylori* рассматривается как независимый фактор риска развития гастродуоденальных язв и их осложнений при приеме НПВП⁷.

Сегодня в клинической практике используют НПВП с неодинаковой ульцерогенностью. Следуя современным подходам к выбору НПВП, с целью уменьшения отрицательного воздействия на слизистую оболочку желудка необходимо избегать назначения коксибов лицам пожилого возраста с повышенным риском развития сердечно-сосудистых осложнений¹⁹. Больным с высоким риском НПВП-гастропатии следует одновременно назначать ИПП²⁰.

Применение новых синтезированных НПВП, обладающих слабым ингибирующим действием в отношении активности ЦОГ-1 или селективно подавляющих активность ЦОГ-2, несколько снижает частоту возникновения НПВП-гастропатии, однако риск развития гастродуоденальных эрозивно-язвенных поражений сохраняется.

Алгоритм профилактики НПВП-ассоциированной гастропатии зависит от риска эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки у конкретного пациента. При низком риске НПВП-гастропатии профилактические мероприятия сводятся к назначению наименее ульцерогенных неселективных НПВП, например ибупрофена. При наличии одного-двух факто-

ров риск НПВП-гастропатии можно трактовать как средний (умеренный). В этой ситуации к перечисленным выше мерам добавляют антисекреторные препараты или мизопростол либо назначают селективные ЦОГ-2. При этом ИПП наиболее предпочтительны, чем H₂-блокаторы.

При наличии комбинации таких факторов риска, как пожилой возраст, терапия высокими дозами НПВП, одновременный прием ацетилсалициловой кислоты, ГКС или антикоагулянтов, риск эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки расценивается как высокий. В таком случае назначают ингибиторы ЦОГ-2 в комбинации с ИПП или мизопростолом.

При очень высоком риске НПВП-ассоциированной гастропатии у больных с множеством факторов риска и анамнестических осложнений язвенной болезни следует избегать назначения НПВП или применять селективные ингибиторы ЦОГ-2 в комбинации с ИПП.

Завершая выступление, профессор А.А. Шептулин отметил, что рост частоты НПВП-ассоциированных гастропатий обусловлен массовым применением этих лекарственных средств, нередко в комбинации с другими препаратами, оказывающими неблагоприятное влияние на слизистую оболочку желудка и двенадцатиперстной кишки. Правильная оценка факторов риска развития НПВП-гастропатии, назначение в необходимых случаях современных ИПП позволяют снизить риск развития подобных осложнений.

гастродуоденальная

¹⁸ Lanza F.L., Chan F.K., Quigley E.M. Guidelines for prevention of NSAID-related ulcer complications // Am. J. Gastroenterol. 2009. Vol. 104. № 3. P. 728–738.

¹⁹ Карпов Ю.А., Куликова Т.Ю. Нестероидные противовоспалительные препараты – оптимизация применения с учетом факторов риска сердечно-сосудистых осложнений // Атмосфера. Новости кардиологии. 2011. № 2. С. 2–7.

²⁰ Dajani E.Z., Islam K. Cardiovascular and gastrointestinal toxicity of selective cyclooxygenase-2 inhibitors in man // J. Physiol. Pharmacol. 2008. Vol. 59. Suppl. 2. P. 117–133.

Язвенная болезнь, эрадикация *Helicobacter pylori* и ГЭРБ

Дискуссию продолжил д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, руководитель лаборатории исследований двигательной функции желудочно-кишечного тракта Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, главный ученый секретарь РГА Александр Сергеевич ТРУХМАНОВ.

В настоящее время отмечается рост частоты гастроэнтерологических заболеваний, среди которых особое место занимают ГЭРБ и язвенная болезнь. В ряде случаев ГЭРБ сочетается с язвенной болезнью. Эти заболевания характеризуются рядом сходных характеристик. Оба патологических процесса поражают верхние отделы пищеварительного тракта и относятся к группе кислотозависимых заболеваний. Изжога является ведущим симптомом ГЭРБ и одной из наиболее частых диспепсических жалоб при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки. В качестве основного фактора патогенеза ГЭРБ рассматриваются нарушения двигательной функции пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки, снижение тонуса нижнего пищеводного сфинктера. В патогенезе язвенной болезни важную роль играют моторные нарушения желудка и двенадцатиперстной кишки, дисфункция пилорического сфинктера. Кроме того, при язвенной болезни и ГЭРБ определяют нарушения в психоэмоциональной и вегетативной сферах больных, а при специальном обследовании нередко выявляют признаки тревожно-депрессивного синдрома.

В то же время между язвенной болезнью и ГЭРБ существует ряд

важных различий. Так, в клинической картине рецидива язвенной болезни доминирует болевой синдром, а при ГЭРБ – мучительная изжога. В патогенезе язвенной болезни в 50–70% случаев принимает участие инфекция *H. pylori*. При ГЭРБ роль этой инфекции не доказана.

Известный постулат гласит: «Нет кислоты – нет язвы». Между тем ГЭРБ, рефлюкс-эзофагит и их грозные осложнения могут развиваться как при кислотом, так и при щелочном гастроэзофагеальном рефлюксе. Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки практически никогда не подвергается малигнизации, а ГЭРБ в 10% случаев осложняется пищеводом Барретта и в 0,5% – аденокарциномой пищевода.

На сегодняшний день *H. pylori* является одной из наиболее распространенных инфекций. Спиралевидная форма грамотрицательной бактерии, наличие жгутиков и ряд дополнительных условий позволяют микроорганизму успешно колонизировать слизистую оболочку ЖКТ человека. Штаммы *H. pylori* подразделяют на серотипы в зависимости от выработки микроорганизмами цитотоксин-ассоциированного белка CagA.

Штаммы *H. pylori* CagA+ снижают кислотность желудка и повышают уровень pH рефлюктата²¹.

Особое значение в развитии ГЭРБ имеют защитные факторы слизистой оболочки пищевода. Как известно, муцины – основные компоненты слизи пищевода, определяющие ее физико-химические свойства и обеспечивающие барьерные функции. При заживлении слизистой оболочки секреция муцинов при тяжелом эзофагите не восстанавливается, что может служить предраспола-

гающим фактором развития тяжелой ГЭРБ в условиях продолжающегося рефлюкса. В связи с этим современная тактика лечения ГЭРБ предполагает использование адекватных доз ИПП, способных увеличивать скорость секреции муцина. Париет® быстрее других ИПП купирует изжогу. Ее полное купирование на фоне применения препарата наблюдается уже в первый день лечения²².

Проблема эрадикации инфекции *H. pylori* у пациентов с рефлюксной болезнью известна давно. По заключению экспертов согласительной конференции «Маастрихт», инфекция *H. pylori* не оказывает влияния на тяжесть и рецидивирование симптомов, а также эффективность лечения ГЭРБ. Эрадикация *H. pylori* не приводит к утяжелению симптомов предшествующей ГЭРБ и не влияет на эффективность проводимого лечения. Однако в ряде эпидемиологических исследований, проведенных в разных странах, установлена негативная связь между распространенностью *H. pylori*, тяжестью ГЭРБ и заболеваемостью аденокарциномой пищевода. Между тем говорить о наличии протективной роли инфекции в этом случае преждевременно.

Изучены различные исходы инфекции *H. pylori* и влияние ее эрадикации на возникновение аденокарциномы пищевода. Например, существует гипотеза, согласно которой эрадикация *H. pylori* приводит к снижению pH и усилению изжоги. Это в конечном счете способствует возникновению ГЭРБ и раку пищевода.

«Тем не менее, – подчеркнул профессор А.С. Трухманов, – в настоящее время нет достоверных данных, подтверждающих связь эрадикации *H. pylori* и последующего возникновения рака пищевода».

В то же время активно изучается влияние штаммов CagA+ и Cag-

²¹ Ahmed N., Sechi L.A. Helicobacter pylori and gastroduodenal pathology: new threats of the old friend // Ann. Clin. Microbiol. Antimicrob. 2005. Vol. 4. ID1.

²² Barnett J.L., Robinson M. Optimizing acid-suppression therapy // Manag. Care. 2001. Vol. 10. Suppl. 10. P. 17–21.

гастроэнтерология



Сателлитный симпозиум компании «Янссен»

H. pylori на развитие рака желудка и пищевода. Показана обратная связь между *H. pylori* (CagA+) и развитием ГЭРБ, пищевода Барретта, аденокарциномы пищевода. По данным некоторых авторов, наличие *H. pylori* (Cag-) увеличивает риск развития метаплазии и дисплазии пищевода. Инфицированность *H. pylori* (CagA+) ассоциирована с более высокой вероятностью развития рака желудка²³. Для подтверждения этих гипотез был проведен ряд исследований, посвященных влиянию *H. pylori* и эрадикации на клинические проявления ГЭРБ. Существенной разницы в возникновении симптомов

изжоги, регургитации, боли в грудной клетке, кашля, эпигастральной болезненности, охриплости, ощущения кома в горле у пациентов после эрадикации по сравнению с *H. pylori*-негативными и инфицированными *H. pylori* не было. Результаты исследований продемонстрировали, что эрадикационная терапия *H. pylori* не вызывает существенных изменений давления нижнего пищеводного сфинктера. После эрадикации изменений перистальтики пищевода не зафиксировано²⁴.

По мнению других авторов, эрадикация инфекции *H. pylori* не влияет на частоту рецидивов ГЭРБ²⁵.

Анализ данных, проведенный японскими учеными, показал, что вероятность эзофагита после эрадикации при язвенной болезни желудка выше, чем при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки. Наличие грыжи пищеводного отверстия диафрагмы является фактором риска возникновения рефлюкс-эзофагита после эрадикации *H. pylori*²⁶.

Таким образом, вопросы расщирки механизма развития инфекционного процесса, роли фенотипа *H. pylori* и влияния на развитие ГЭРБ, пищевода Барретта и аденокарциномы пищевода остаются дискутабельными.

Язвенная болезнь: *Helicobacter pylori* и микробиом

Врач отделения функциональной диагностики Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко Университетской клинической больницы № 2 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, к.м.н. Юлия Викторовна ЕВСЮТИНА рассказала о микробиоме ЖКТ и влиянии его состава на течение язвенной болезни. Она отметила, что в последние несколько десятилетий изучению микробиома было посвящено множество исследований. Показано, что количество микроорганизмов микробиома в десять раз превышает число клеток человеческого тела, а число генов микроорганизмов в 150 раз превышает число человеческих генов. Многообразие и мощный генетический аппарат микроорганизмов позволяют рассматривать

микробиом как особый орган. Значительный вклад в изучение микробиологии человека внесли современные технологии, новейшие методы молекулярно-генетического анализа, позволяющие идентифицировать различные микроорганизмы. В настоящее время идентифицировано большинство микроорганизмов кожи, ЖКТ, урогенитальной системы и ротовой полости.

Известны виды микроорганизмов, представляющие нормальную микрофлору желудка: стрептококки, стафилококки, лактобактерии, протеобактерии, бактероиды, ацитобактерии и др. По мнению одних исследователей, *H. pylori* вносит весомый вклад в бактериальное разнообразие желудка, по мнению других, микробный состав желудка не зависит от присутствия или отсутствия инфекции *H. pylori*.

Таким образом, данные о взаимодействии *H. pylori* с различными микроорганизмами и его влиянии на состав и структуру желудочной микробиоты достаточно противоречивы.

Состав микроорганизмов в желудке зависит от ряда факторов – образа жизни, диеты, количества витамина D₃, наличия воспаления слизистой оболочки, а также медикаментозного лечения, особенно приема антибиотиков, и колонизации *H. pylori*²⁷.

Одним из основных факторов нарушения микробиома является инфекция *H. pylori*. Доказано, что длительная колонизация *H. pylori* ассоциирована с желудочной атрофией и повышением уровня pH. Аммиак и бикарбонат, продуцируемые бактерией, служат субстратом для других бактерий, что может повышать количество факультативных условно патогенных микроорганизмов. *H. pylori* воздействует

²³ Blaser M.J., Theodore E. Woodward Award: Global warming and the human stomach: microecology follows macroecology // Trans. Am. Clin. Climatol. Assoc. 2005. Vol. 116. P. 65–75.

²⁴ Kim N., Lee S.W., Kim J.I. et al. Effect of Helicobacter pylori eradication on the development of reflux esophagitis and gastroesophageal reflux symptoms: a nationwide multi-center prospective study // Gut Liver. 2011. Vol. 5. № 4. P. 437–446.

²⁵ Sharma P., Vakil N. Review article: Helicobacter pylori and reflux disease // Aliment. Pharmacol. Ther. 2003. Vol. 17. № 3. P. 297–305.

²⁶ Iijima K., Koike T., Shimosegawa T. Reflux esophagitis triggered after Helicobacter pylori eradication: a noteworthy demerit of eradication therapy among the Japanese? // Front. Microbiol. 2015. Vol. 6. ID566.

²⁷ Bashir M., Prietl B., Tauschmann M. et al. Effects of high doses of vitamin D3 on mucosa-associated gut microbiome vary between regions of the human gastrointestinal tract // Eur. J. Nutr. 2016. Vol. 55. № 4. P. 1479–1489.

гастроэнтерология



100-я Весенняя сессия Национальной школы гастроэнтерологии, гепатологии

гастроэнтерология

на слизистый барьер, снижая продукцию муцинов^{28, 29}.

H. pylori играет ключевую роль в патогенезе язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. При *H. pylori*-индуцированной атрофии, кишечной метаплазии и кишечном типе рака желудка спектр бактерий менее разнообразен, чем при хронических гастритах. При этом показано, что при переходе от хронического гастрита к раку желудка соотношение микроорганизмов изменяется, в том числе снижается количество стрептококков, бифидобактерий, повышается число патогенных лактобактерий³⁰.

Далее докладчик затронула тему патофизиологии язвенной болезни. Основной причиной развития язвенной болезни является дисбаланс между защитными и агрессивными факторами. Защитную функцию слизистой оболочки выполняют поверхностные сли-

зистые клетки, синтезирующие слизь и бикарбонаты в ответ на раздражение слизистой оболочки. Слизь находится в двух состояниях: в растворимом виде входит в состав желудочного сока и в виде геля образует защитный барьер толщиной 0,2 мм на стенке желудка. Уровень внутриклеточного pH регулируется за счет удаления избытка ионов водорода (ионные насосы в базолатеральной клеточной мембране), здоровые клетки мигрируют к месту повреждения, усиливается кровоток в слизистой оболочке, увеличивается доставка бикарбоната к поверхности эпителиальных клеток.

Присутствие *H. pylori* в очагах желудочной метаплазии индуцирует дуоденит и повышает чувствительность слизистой оболочки к повреждению HCl, предрасполагая к формированию язвы.

Адекватная терапия язвенной болезни подразумевает применение

препаратов не только с мощным кислотосупрессивным действием, что особенно важно в лечении язвы двенадцатиперстной кишки, но и гастропротективным эффектом. Препарат Париет® (рабепразол) продемонстрировал эффективность в лечении язвенной болезни и в составе эрадикационной терапии. Препарат стимулирует продукцию слизи и муцинов, восстанавливает слизистую оболочку желудка у пациентов, принимающих НПВП³¹.

Следует отметить, что данных о пользе добавления пробиотиков к эрадикационной терапии *H. pylori* недостаточно.

Подводя итог, Ю.В. Евсютина отметила, что внедрение новых технологий позволило обогатить наши знания о микробиоме ЖКТ. Изменения микробиома вносят весомый вклад в развитие язвенной болезни и могут предопределять ее прогноз.

Часть 2. Язвенная болезнь по-прежнему актуальна

Эндоскопическая дифференциальная диагностика язвенной формы рака желудка. Клинические наблюдения

Вторую часть симпозиума открыл к.м.н., старший научный сотрудник отделения эндоскопии Московского научно-исследовательского онкологического института (МНИОИ) им. П.А. Герцена Сергей Сергеевич ПИРОГОВ. Он рассказал о современных подходах к эндоскопической диагностике осложнений язвенной болезни.

Дифференциальная диагностика язвенной формы рака желудка с доброкачественными полипами и язвами, лимфомой и другими патологиями – задача непростая.

Адекватная и своевременная диагностика требует применения дополнительных эндоскопических методик. Сказанное докладчик проиллюстрировал на конкретных примерах.

Пациентка 63 лет обратилась в МНИОИ им. П.А. Герцена в ноябре 2016 г. с неуточненным диагнозом (язва желудка или опухоль). Первичные данные биопсии неизвестны. Пациентка страдает хроническим гастритом и дискинезией желчевыводящих путей в течение 25 лет. В 2011 г. получила тройную схему эрадикационной

терапии. В 2016 г. дыхательный тест подтвердил выраженную степень контаминации *H. pylori*.

На первом этапе больной провели эрадикационную терапию в течение 14 дней, выполнили контрольное эндоскопическое исследование. В ходе исследования обнаружены изъязвления в антральном отделе желудка. После эрадикационной терапии эндоскопическая картина кардинально изменилась: признаки наличия *H. pylori*, инфильтрации отсутствовали. При осмотре в узкоспектральном режиме вокруг язвенного дефекта выявлены воспалительные изменения, выраженная гиперплазия слизистой оболочки. Пациентке поставлен

²⁸ Sheh A., Fox J.G. The role of the gastrointestinal microbiome in Helicobacter pylori pathogenesis // Gut Microbes. 2013. Vol. 4. № 6. P. 505–531.

²⁹ Nardone G., Compare D. The human gastric microbiota: Is it time to rethink the pathogenesis of stomach diseases? // Un. Eur. Gastroenterol. J. 2015. Vol. 3. № 3. P. 255–260.

³⁰ Mattarelli P., Brandi G., Calabrese C. et al. Occurrence of Bifidobacteriaceae in human hypochlorhydria stomach // Microb. Ecol. Health. Dis. 2014. Vol. 9. ID25.

³¹ Jaworski T., Sarosiek I., Sostarich S. et al. Restorative impact of rabeprazole on gastric mucus and mucin production impairment during naproxen administration: its potential clinical significance // Dig. Dis. Sci. 2005. Vol. 50. № 2. P. 357–365.



Сателлитный симпозиум компании «Янссен»

диагноз язвенно-инфильтративного рака желудка.

К основным патогенетическим факторам риска развития рака желудка относятся инфекция *H. pylori* и наследственная предрасположенность³².

Различают полипозную, или грибовидную, язвенную, инфильтративную и смешанную формы рака желудка. Рак желудка имеет четкие динамические и эндоскопические признаки: инфильтрированные стенки, утолщенные плотные складки, даже на значительном расстоянии от изъязвлений, существенное ослабление или полное отсутствие перистальтики, неравномерно бугристое дно, «подрытые» края опуховатого изъязвления. Современные эндоскопические методы, такие как узкоспектральная эндоскопия, позволяют увидеть в краях язвенного дефекта нерегулярную архитектуру ямок и внутрисосочковых капиллярных петель слизистой оболочки. Помощь в дифференциальной диагностике рака желудка оказывает эндосонография. Метод помогает оценить глубину инвазии опухоли и поражения регионарных лимфатических узлов.

В 1994 г. Всемирная организация здравоохранения³³⁻³⁵ признала инфекцию *H. pylori* канцерогеном первого порядка в развитии рака желудка. Согласно Киотскому консенсусу, эрадикационная терапия должна быть предложена в обязательном порядке всем *H. pylori*-положительным пациентам³⁶. Эффективность эрадикационной терапии обеспечивается длительным поддержанием необходимого уровня рН в желудке. Использование

в этих целях препарата Париет® позволяет повысить эффективность эрадикации инфекции *H. pylori*.

Пациентка 45 лет обратилась в октябре 2016 г. в МНИОИ им. П.А. Герцена с неуточненным диагнозом (язва или рак желудка). Известно, что на протяжении десяти лет она страдает хроническим эрозивным гастритом с частыми обострениями. Больная нерегулярно принимает ИПП омепразол. В частности, она принимала препарат в дозе 20 мг в течение десяти дней перед эндоскопическим исследованием. За пять дней до исследования принимала аспирин – четыре таблетки по 500 мг. При эндоскопическом исследовании в области угла желудка выявлены небольшие изъязвления, множественные геморрагические эрозии в теле желудка, белесые узелки слизистой оболочки в зоне эрозий, а также свежие и старые рубцы в теле желудка. При эндосонографии обнаружено утолщение в слизистой оболочке.

Пациентке провели эрадикационную терапию: Париет®, кларитромицин, амоксициллин, висмута трикалия дицитрат. Контрольное эндоскопическое исследование выполнено через два месяца. На месте язвы – старый рубец в области угла желудка. Эрозии не зафиксированы, атрофия на месте белесых узелков слизистой оболочки, множественные сливающиеся рубцы в нижней трети тела желудка. На основании результатов эндоскопического исследования поставлен диагноз лимфомы желудка.

Лимфомы желудка – злокачественные образования лимфоидной ткани. С каждым годом количество заболевших злокачественными лимфомами увеличивается. С учетом происхождения и особенностей клинического течения различают:

- ✓ MALT-лимфому (mucosa-associated lymphoid tissue), развивающуюся из лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистой оболочкой желудка;
- ✓ В-клеточную лимфому, образующуюся из низкодифференцированных В-клеток;
- ✓ псевдолимфому, характеризующуюся лимфоидной инфильтрацией слизистой оболочки и подслизистого слоя желудка.

По макроскопическому строению лимфомы желудка подразделяются на бляшковидные, инфильтративно-язвенные, язвенные и смешанные. Бляшковидная форма лимфомы желудка характеризуется наличием единичных или множественных опухолевых бляшек, исходящих из подслизистого слоя. При этом основание бляшки широкое, эластичной или мягко-эластичной консистенции. Изъязвление возникает вследствие разрыва слизистой оболочки над опухолевым узлом. При инфильтративно-язвенных формах имеют место неравномерно утолщенные инфильтрированные складки на фоне одного или нескольких язвенных дефектов неправильной формы. Стенки желудка сохраняют умеренную эластичность, неравномерно расширенные ямки слизистой оболочки. Язвенная форма лимфомы желудка также характеризуется множественными, реже

гастроэнтерология

³² Hu B., El Hajj N., Sittler S. et al. Gastric cancer: classification, histology and application of molecular pathology // J. Gastrointest. Oncol. 2012. Vol. 3. № 3. P. 251–261.

³³ Helicobacter and Cancer Collaborative Group. Gastric cancer and Helicobacter pylori: a combined analysis of 12 case control studies nested within prospective cohorts // Gut. 2001. Vol. 49. № 3. P. 347–353.

³⁴ Brenner H., Arndt V., Stegmaier C. et al. Is Helicobacter pylori infection a necessary condition for noncardia gastric cancer? // Am. J. Epidemiol. 2004. Vol. 159. № 3. P. 252–258.

³⁵ Kusters J.G., van Vliet A.H., Kuipers E.J. Pathogenesis of Helicobacter pylori infection // Clin. Microbiol. Rev. 2006. Vol. 19. № 3. P. 449–490.

³⁶ Sugano K., Tack J., Kuipers E.J. et al. Kyoto global consensus report on Helicobacter pylori gastritis // Gut. 2015. Vol. 64. № 9. P. 1353–1367.



одиночными язвенными дефектами. Края изъязвлений неправильной формы, но ровные и мягко-эластичные. При этом инфильтрация других отделов желудка, где язв нет, отсутствует (в отличие от рака). При биопсии отмечается фрагментация тканей.

Лимфома Беркитта с поражением желудка – редкая форма лимфомы. Чаще наблюдается у ВИЧ-инфицированных пациентов. Признана крайне агрессивной формой неходжкинской лимфомы, часто ассоциирована с инфекцией Эпштейна – Барр. Не исключается роль *H. pylori* в развитии лимфомы Беркитта с поражением желудка.

В-клеточные формы желудка отличаются полиморфизмом макроскопической картины, мультицентричностью поражений, сохранением функциональных способностей перистальтики, выраженностью полиморфизма ямок слизистой оболочки в краях изъязвлений. При эндоскопии видно, что опухоль исходит из подслизистого слоя стенки желудка и имеет диффузный инфильтративный рост. Часто поражаются парагастральные лимфатические узлы.

MALT-лимфома – отдельный вид В-клеточных лимфом, связанных с длительным воспалением. Инфекционным агентом, вызывающим аккумуляцию экстранодальной лимфоидной ткани, предшествующей развитию MALT-лимфомы, является *H. pylori*. Для MALT-лимфомы характерно наличие множественных эрозий, гиперплазированных участков, узелковых утолщений. Повышается контактная кровоточивость слизистой оболочки. О наличии такой формы лимфомы свидетельствует утолщение слизистой оболочки при сохранности подслизистого слоя.

Лечебная тактика при В-клеточной лимфоме желудка заключается в проведении химиотерапии. При MALT-лимфоме I стадии первая линия терапии предполагает эрадикацию *H. pylori*: ИПП, кларитромицин, амоксициллин, висмута трикалия дицитрат. При неэффективности первой линии проводят вторую терапию препаратами химиотерапии.

Докладчик отметил, что в последние годы в клинической практике часто встречаются пациенты с гастроинтестинальной стромальной опухолью желудка, которая характеризуется бессимптомным течением до появления изъязвлений. Первый клинический симптом – кровотечение из изъязвления в опухоли. Эндоскопическими признаками гастроинтестинальной стромальной опухоли желудка являются крупный размер (средний размер 4,5 см), обнаружение во всех отделах желудка, втяжение и изъязвление в центре опухоли, повышенный риск кровотечения при биопсии. По периметру опухоли покрыта неизменной слизистой оболочкой, но обычно ближе к центру отмечается ее фиксация. При развитии из мышечного слоя опухоль плотная, неподвижная. Эндоскопия демонстрирует гетерогенную гипоехогенную структуру опухоли с гиперэхогенными включениями и фокусами некроза. Морфологическое подтверждение диагноза проводят методом тонкоигльной пункции под контролем эндоскопии и рассечением слизистой оболочки над опухолью и выполнением щипцовой биопсии.

С.С. Пирогов подчеркнул важность дифференцированной диагностики между различными видами злокачественных заболеваний желудка и язвенной болезнью желудка. Язва же-

лудка – глубокое повреждение слизистой оболочки и подслизистого слоя размерами более 5 мм, измеренное с помощью биопсийных щипцов. Различают острые и хронические формы. Характерными эндоскопическими признаками острой язвы желудка являются регулярная архитектура ямок слизистой оболочки в краях изъязвления, отсутствие значительной глубины и валикообразного утолщения краев. При хронической форме возникает не только воспалительная инфильтрация, но и фиброз. Края изъязвлений ровные, плотные при длительной персистенции. При этом дно язвы обычно ровное. Инфильтрация окружающих тканей отсутствует уже на расстоянии 0,5 см от края язвы. При эндоскопии выявляются гиперэхогенность за счет фиброза и отсутствие темной гипоехогенной опухолевой ткани.

Для оценки эффективности терапии язву желудка классифицируют на стадии: активную (A1, A2), заживления (H1, H2) и рубцевания (S1, S2).

Для быстрого достижения стадии рубцевания язвы, снижения риска осложнений необходимо проведение комбинированной терапии, в состав которой входят препараты с доказанным антисекреторным и гастропротективным эффектом. По данным исследований, при лечении язвы желудка наиболее эффективным ИПП признан препарат Париет®. В разовых дозах он эффективнее пантопразола блокирует желудочное кислотообразование как в первые, так и на третьи сутки лечения³⁷.

Основным преимуществом препарата Париет® считается его двойной эффект: помимо прямой кислотосупрессии он обладает гастропротективным эффектом².

³⁷ Armstrong D., James C., Camacho F. et al. Oral rabeprazole vs. intravenous pantoprazole: a comparison of the effect on intragastric pH in healthy subjects // Aliment. Pharmacol. Ther. 2007. Vol. 25. № 2. P. 185–196.



Сателлитный симпозиум компании «Янссен»

**Язвенная болезнь и сопутствующая патология.
Проблемы полиморбидности и полипрагмазии.
Клиническое наблюдение**

В своем следующем докладе профессор А.С. Трухманов осветил вопросы влияния полиморбидности и полипрагмазии на течение язвенной болезни. В 1970 г. американский врач Alvan Feinstein предложил понятие «коморбидности» (от лат. *co* – вместе, *morbus* – болезнь). Он вкладывал в этот термин представление о наличии дополнительной клинической картины, которая уже существует или может появиться самостоятельно помимо текущего заболевания. Явление коморбидности он продемонстрировал на примере соматических больных острой ревматической лихорадкой, обнаружив худший прогноз у пациентов, страдавших одновременно несколькими заболеваниями. Позднее понятие коморбидности, или полиморбидности, стало звучать как сочетание у одного больного нескольких, именно хронических, заболеваний. В конце 1990-х гг. Н.С. Краемер и М. van den Akker выделили:

- ✓ причинную коморбидность, характеризующуюся одновременным поражением различных органов и систем, обусловленным единым патогенетическим механизмом;
- ✓ осложненную коморбидность, которая бывает результатом основного заболевания и проявляется через некоторое время в виде поражения органов-мишеней;
- ✓ ятрогенную коморбидность, проявляющуюся при вынужденном негативном воздействии врача на пациента при условии заранее установленной опасности той или иной медицинской процедуры;
- ✓ неуточненную коморбидность, подразумевающую наличие еди-

ных патогенетических механизмов развития заболеваний, составляющих данную комбинацию, однако требующую проведения ряда исследований, подтверждающих гипотезу исследователя или клинициста;

✓ «случайную» коморбидность, предполагающую сочетание несвязанных заболеваний у одного больного.

Существуют общеизвестные методы измерения степени полиморбидности, такие как оценка с помощью индексов Charlson, Kaplas – Feinstein, системы CIRS. Лечение нескольких заболеваний у пациента обуславливает одновременное применение нескольких лекарственных препаратов. Понятие полипрагмазии ранее означало назначение больному более одного препарата. С течением времени это понятие расширилось. В настоящее время полипрагмазией рекомендуется называть одновременное назначение более семи-восьми препаратов для лечения одного заболевания.

Анализ факторов, влияющих на риск рецидива, осложнений и смертности от осложненной язвенной болезни, показал, что полиморбидность вносит вклад в развитие самого заболевания, а также увеличивает риск рецидивирования и смертности от язвенной болезни. Были проанализированы факторы риска внутригоспитальной смертности, операций и повторных госпитализаций среди пациентов с желудочным кровотечением. Полиморбидность, то есть наличие одного-двух сочетанных заболеваний, связанных с язвенной болезнью, повышает риск смертности в три раза. Наличие более трех сочетанных заболеваний повышает риск

смерти почти в десять раз. Среди всех факторов, проанализированных в данной работе, именно полиморбидность оказалась наиболее грозной составляющей. Естественно, анализ этой проблемы является наиболее перспективным направлением в снижении смертности пациентов с язвенной болезнью³⁸.

Результаты исследования влияния полиморбидности на смертность пациентов с язвенной болезнью продемонстрировали, что риск смертности значительно повышается среди пациентов с язвенной болезнью и злокачественными новообразованиями. Однако в большинстве случаев с язвенной болезнью сочетается сердечно-сосудистая патология. Не случайно именно такая группа пациентов считается наиболее важной для анализа исходов и улучшения результатов лечения.

В современной медицинской аудитории полиморбидности уделяется особое внимание. Получены данные о связи между язвенной болезнью, инфекцией *H. pylori* и хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). Высказывается предположение, что микроаспирация *H. pylori* усиливает обострение и ускоряет снижение функции легких, а системное воспаление при ХОБЛ способно приводить к образованию язв. Терапия ГКС при некоторых заболеваниях легких может замедлять заживление поражений слизистой оболочки желудка. При язвенной болезни целесообразно снижать дозу ГКС, что в свою очередь может привести к обострению ХОБЛ³⁹.

Безусловно, существует множество факторов, которые являются риском развития кровотечения у конкретного больного. Однако основными независимыми факторами риска осложнений язвенной болезни и кровотечений являются инфекция *H. pylori* и прием НПВП. Поэтому первоочередная задача

частота рецидивов

³⁸ Quan S., Frolkis A., Milne K. et al. Upper-gastrointestinal bleeding secondary to peptic ulcer disease: incidence and outcomes // World J. Gastroenterol. 2014. Vol. 20. № 46. P. 17568–17577.

³⁹ Smith M.C., Wrobel J.P. Epidemiology and clinical impact of major comorbidities in patients with COPD // Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. 2014. № 9. P. 871–888.



по снижению смертности от желудочно-кишечных кровотечений у пациентов с язвенной болезнью – внедрение стандартов диагностики и лечения инфекции *H. pylori*.

Наличие *H. pylori* повышает риск кровотечения при язвенной болезни в 1,79 раза, а прием НПВП – в 4,85 раза. Соответственно прием НПВП увеличивает риск кровотечения при *H. pylori*-позитивной язвенной болезни в 6,13 раза^{40–42}.

Распространенность сочетания язвенной болезни с сердечно-сосудистой патологией увеличивает риск осложнения язвенной болезни из-за активного использования аспирина. Даже небольшие дозы ацетилсалициловой кислоты могут стать причиной развития осложнений. Особенно риск развития осложненной язвенной болезни повышает двойная тромбоцитарная терапия, когда прием аспирина пациенты вынуждены сочетать с клопидогрелом при остром коронарном синдроме, состоянии после стентирования коронарных артерий. В тщательном наблюдении нуждаются пациенты с протезами клапанов сердца, аритмией, венозными тромбозами, получающие непрямые антикоагулянты (варфарин).

Профессор представил клиническое наблюдение полиморбидного пациента.

Пациентка 58 лет поступила в стационар с жалобами гастроэнтерологического характера: выраженная боль в эпигастральной области после еды, тошнота, изжога после еды, боль за грудиной при физических нагрузках, сухость во рту. У пациентки диагностированы ишемическая болезнь сердца, стенокардия напряжения, проявляющаяся болью за грудиной при физических нагрузках умеренного характера, гипертоническая

болезнь 2-й степени, атеросклероз аорты, коронарных и мозговых артерий, хроническая сердечная недостаточность. Кроме того, имела место аллергическая реакция на прием ацетилсалициловой кислоты. При объективном осмотре никаких существенных изменений не выявлено. Индекс массы тела 31,1 кг/м², в клиническом анализе крови отклонений от нормы нет. Среди биохимических показателей выявлены гипергликемия и повышение содержания общего холестерина. По данным эндоскопического исследования – недостаточность кардии, катаральный рефлюкс-эзофагит, плоские язвы тела желудка на фоне умеренной ригидности стенок желудка, бульбит, дуоденогастральный рефлюкс. Быстрый уреазный тест положительный. У пациентки наблюдалось сочетание заболеваний с разными причинными факторами (полиморбидность). Больной поставлен клинический диагноз. Сочетанные заболевания: язвенная болезнь желудка, ассоциированная с *H. pylori*, обострение; ишемическая болезнь сердца, стенокардия напряжения II функционального класса (ФК), сахарный диабет 2-го типа, легкого течения. Фоновое заболевание: гипертоническая болезнь 2-й степени, средний риск, атеросклероз аорты, коронарных и мозговых артерий. Осложнение: хроническая сердечная недостаточность IIА, II ФК по NYHA. Сопутствующие заболевания: ГЭРБ – катаральный рефлюкс-эзофагит. Наличие полиморбидности определяет выбор при назначении терапии. Причиной госпитализации и формирования клинической картины у пациентки было наличие язвенной болезни в стадии обострения, ассоциированной с инфекцией *H. pylori*. Поэтому первоочередная

задача в данном клиническом случае – эрадикация инфекции. В то же время наличие серьезных сочетанных заболеваний (ишемической болезни сердца, сахарного диабета 2-го типа, гипертонической болезни) требует назначения нескольких препаратов. Это диктует необходимость взвешенного подхода к назначению медикаментозной терапии с учетом взаимодействия лекарственных препаратов.

Эффективность применения в терапии полиморбидных больных с язвами желудка и двенадцатиперстной кишки препарата Париет® обусловлена его оптимальными фармакологическими характеристиками. Париет® повышает эффективность эрадикации *H. pylori* и не зависит от полиморфизма CYP2C19⁴³.

По данным метаанализа⁴⁴, тройная схема с Париетом эффективнее, чем с первой генерацией ИПП (омепразол, лансопразол, пантопразол). Эффективность эрадикации при назначении ИПП первого поколения в отличие от препарата Париет® (рабепразол) зависит от полиморфизма CYP2C19 и ниже у быстрых метаболизаторов.

Париет® – единственный ИПП с преимущественно неферментным путем метаболизма, показывающий высокую предсказуемость антисекреторного эффекта как у быстрых, так и у медленных метаболизаторов. Такой путь метаболизма менее опасен в отношении потенциальных побочных реакций при сочетании рабепразола с другими препаратами, конкурентно метаболизирующимися системой цитохрома P450. В данном клиническом случае была назначена комбинированная терапия: Париет® в дозе 20 мг два раза в сутки, амоксициллин 1000 мг два

⁴⁰ Ивашкин В.Т. Клинические рекомендации по диагностике и лечению язвенной болезни. М., 2013.

⁴¹ Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н. Инфекция *H. pylori*. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016.

⁴² Huang J.Q., Sridhar S., Hunt R.H. Role of Helicobacter pylori infection and non-steroidal anti-inflammatory drugs in peptic-ulcer disease: a meta-analysis // Lancet. 2002. Vol. 359. № 9300. P. 14–22.

⁴³ Hokari K., Sugiyama T., Kato M. et al. Efficacy of triple therapy with rabeprazole for Helicobacter pylori infection and CYP2C19 genetic polymorphism // Aliment. Pharmacol. Ther. 2001. Vol. 15. № 9. P. 1479–1484.

⁴⁴ McNicholl A.G., Linares P.M., Nyssen O.P. et al. Meta-analysis: esomeprazole or rabeprazole vs. first-generation pump inhibitors in the treatment of Helicobacter pylori infection // Aliment. Pharmacol. Ther. 2012. Vol. 36. № 5. P. 414–425.

Сателлитный симпозиум компании «Янссен»

два раза в сутки, кларитромицин 500 мг два раза в сутки, висмута трикалия дицитрат 120 мг четыре раза в сутки, клопидогрел 75 мг/сут, периндоприл 4 мг два раза в сутки, симвастатин 20 мг на ночь с перерывом на время приема кларитромицина,

метформин 500 мг два раза в сутки (утром и днем). Назначение препаратов первой линии привело к купированию симптомов, заживлению язвенного дефекта. Контрольное исследование статуса инфекции *H. pylori* через три месяца показало

положительный результат (негативный статус). В настоящее время за пациенткой продолжается наблюдение, чтобы идентифицировать некоторые дополнительные факторы, которые могут влиять на рецидивирование заболевания.

Механизмы формирования слизистого барьера желудка и их регуляция в норме и при патологии

С заключительным сообщением о механизмах формирования слизистого барьера желудка выступила Ю.В. Евсютина. Слизистую оболочку желудка покрывает однослойный железистый эпителий, вырабатывающий муцин (слизь) и бикарбонат. Поверхностный эпителий слизистой оболочки желудка выполняет защитную функцию, в том числе за счет формирования слизисто-бикарбонатного барьера.

Таким образом, первая линия защиты слизистой желудка – слизисто-бикарбонатный барьер. Вторая линия – эпителиальные поверхностные клетки, которые синтезируют слизь, бикарбонат, антимикробные пептиды и белки теплового шока. Стволовые клетки, участвующие в обновлении клеток под действием ростовых факторов, обеспечивают регенерацию эпителия. Еще одним механизмом формирования слизистого барьера желудка является так называемая щелочная волна, которая связана с повышенной секрецией бикарбоната в ответ на повышение продукции соляной кислоты. Следующий механизм – микроциркуляция, поддерживаемая активной продукцией простагландинов, защита эпителиальных клеток от повреждения, а также предупреждение агрегации тромбоцитов и лейкоцитов. Чувствительные нервы также относятся к механизмам защиты слизистой оболочки желудка. Они осуществляют иннервацию слизистой оболочки и подслизистых сосудов.

Одной из важных функций желудка является синтез эндокринными клетками его слизистой оболочки ряда гормонов, участвующих в регуляции деятельности ЖКТ. В клетках слизистой оболочки желудка синтезируются простагландины. Многообразный спектр их эффектов включает в себя интенсивное торможение секреции соляной кислоты, стимуляцию желудочного слизиобразования и продукции щелочного компонента желудочной секреции, увеличение кровотока в слизистой оболочке желудка.

Слизистый бикарбонатный фосфолипидный барьер состоит из слизистого геля, бикарбоната и фосфолипидного сурфактанта. Бикарбонат поддерживает нейтральный уровень pH на поверхности эпителиальных клеток, препятствует пенетрации пепсина и его протеолической активации в эпителии. На синтез бикарбоната оказывают стимулирующее влияние такие гормоны, как мелатонин, простагландины, кортикотропин-рилизинг гормон.

Важным компонентом слизистого фосфолипидного бикарбонатного липидного барьера является желудочный фосфолипидный сурфактант, который синтезируется париетальными клетками и поверхностными слизистыми клетками. Его основным компонентом являются ненасыщенные фосфатидилхолины. В отличие от легочного сурфактанта фосфолипидный сурфактант состоит из множества слоев и имеет гидрофобную структуру. Желудочная слизь существует в виде двух

форм – нерастворимого слизистого геля и растворимой слизи, входящей в состав желудочного сока.

Функции слизистого геля определяются его структурой, толщиной и уровнем pH. Верхняя (лабильная) фаза геля определяется секретом слюнных и кардиальных желез. Нижняя (стабильная) представляет собой секрет поверхностного эпителия желудочных ямок. В составе слизистого геля содержится 95% воды, 3% гликопротеинов муцина, 1% соли, 1% свободных белков, липидов, нуклеиновых кислот. Одним из компонентов являются пептиды (TFFs), играющие важную роль в формировании слизи. На функционирование слизистого геля влияет множество факторов, как положительных, так и отрицательных. К последним относятся НПВП, инфекция *H. pylori*, желчные кислоты. Стимулирующее действие оказывают гастрин, секретин и простагландины.

Муцины – основные компоненты слизистого барьера. Постоянный синтез муцина поддерживает защитный барьер. Регулируемый синтез муцина активируется при появлении повреждающего фактора, например приема НПВП или наличия инфекции *H. pylori*⁴⁵.

В условиях покоя толщина геля составляет 180 мкм (0,2 мм). Изменение толщины слизи в разных отделах желудка связано в основном с лабильной фазой геля. Уровень pH слизистого геля определяет его реологию: чем ниже pH, тем ниже вязкость.

Слизисто-бикарбонатный барьер способен к саморегулированию. В ответ на повышение обратного потока ионов водорода увеличивается ток бикарбонатных ионов

⁴⁵ Navabi N., Johansson M.E., Raghavan S., Lindén S.K. Helicobacter pylori infection impairs the mucin production rate and turnover in the murine gastric mucosa // Infect. Immun. 2013. Vol. 81. № 3. P. 829–837.



через слизистый слой. В ответ на повышение синтеза соляной кислоты происходит доставка бикарбонатных ионов на поверхность. Помимо механизма саморегуляции на слизистый барьер оказывают влияние эндогенные гормоны (гастрин, гистамин), а также холинергическая стимуляция⁴⁶.

Одним из самых распространенных факторов, негативно влияющих на слизистый барьер, являются НПВП. Повреждающее действие неселективных НПВП на слизистый барьер носит изначально локальный характер. Будучи неионизированными и липофильными молекулами, они проникают через плазматическую мембрану вглубь клетки. Нейтральный pH внутри клеток приводит к превращению неионизированной формы в ионизированную, что сопровождается накоплением молекул внутри клеток и клеточным повреждением. Помимо этого на фоне приема аспирина, одного из основных НПВП, может исчезать pH-градиент. Прием НПВП приводит к снижению числа фосфолипидов, то есть препараты влияют на желудочный сурфактант, нарушая слизистый бикарбонатный фосфолипидный барьер⁴⁷.

Кроме того, аспирин повреждает как поверхностные эпителиальные, так и париетальные клетки. Как следствие – повышается поток натрия и водорода, что потенцирует повреждение клеток.

Еще один повреждающий фактор – желчные кислоты. Под их воздействием увеличивается поток натрия и водорода, соответственно уменьшается внеклеточное сопротивление тканей и происходит разрыв слизистого барьера. При этом ультраструктурные изменения характеризуются отеком внутриклеточных органелл, разрывом апикальной мембраны. Длительная

экспозиция приводит к полной потере поверхностных эпителиальных клеток.

Другими известными повреждающими агентами слизистой оболочки желудка являются алкоголь и кофе. Повреждающее действие алкоголя обусловлено повышением потока ионов натрия и водорода и снижением слизистого градиента. Алкоголь стимулирует продукцию соляной кислоты и повышает чувствительность слизистой оболочки к будущим повреждениям. Употребление кофе ассоциировано со стимуляцией синтеза пепсина и соляной кислоты. При этом синтез соляной кислоты увеличивается при использовании не только кофе с содержанием кофеина, но и кофе без кофеина⁴⁸.

Доказано, что инфекция *H. pylori* разрушает защитный слизистый барьер желудка. Аммиак, получаемый в результате разложения мочевины уреазой, вырабатываемой бактериями *H. pylori*, способствует локальному повышению уровня pH. В результате гель превращается в золь, снижается вязкость, и бактерии могут свободно проникнуть через муциновый слой. *H. pylori* нарушает секрецию муцинов, в первую очередь MUC5AC, который защищает поверхностный эпителий желудка, за счет ингибирования активности галактозилтрансферазы.

Таким образом, применение препаратов, повышающих продукцию муцинов, признано терапией выбора при гастродуоденальных заболеваниях, сопровождающихся нарушением слизистого барьера желудка. Одним из таких препаратов является Париет® (рабепразол) с двойным действием: выраженным супрессивным эффектом для лечения язвенной болезни и способностью к повышению продукции слизи. Париет® восстанавливает выра-

ботку желудочной слизи и муцина, подавляемой приемом НПВП, обеспечивая гастропротективный эффект⁴⁹, в том числе при язвенной болезни.

В заключение Ю.В. Евсютина отметила, что своевременное включение эффективного ИПП, способного усиливать синтез слизи и муцинов, в алгоритм лечения пациентов с язвой желудка способствует быстрому восстановлению слизистого барьера желудка и предотвращает риск развития дальнейших осложнений.

Основные выводы

Париет® (компания «Янссен») – препарат с двойным механизмом действия для контроля действия кислотозависимых заболеваний. Особенности молекулы препарата являются высокая скорость наступления эффекта, отсутствие зависимости от печеночного метаболизма в связи с преобладанием неферментного пути, начало действия при высоких значениях pH. Несомненное преимущество препарата Париет® заключается в быстром наступлении стойкого антисекреторного действия.

Кроме того, применение препарата Париет® в схемах эрадикации инфекции *H. pylori* не только повышает антихеликобактерную эффективность при сочетании с антибиотиками, но и ускоряет рубцевание язвы, позволяет быстрее устранить симптомы язвенной диспепсии, а также повышает эффективность действия многих антибактериальных препаратов.

Париет® отличается высоким уровнем безопасности, улучшает качество жизни больных и может применяться при заболеваниях ЖКТ в течение длительного периода. ●

⁴⁶ McColl K.E. The elegance of the gastric mucosal barrier: designed by nature for nature // Gut. 2012. Vol. 61. № 6. P. 787–788.

⁴⁷ Laine L., Takeuchi K., Tarnawski A. Gastric mucosal defense and cytoprotection: bench to bedside // Gastroenterology. 2008. Vol. 135. № 1. P. 41–60.

⁴⁸ Niv Y., Banić M. Gastric barrier function and toxic damage // Dig. Dis. Sci. 2014. Vol. 32. № 3. P. 235–242.

⁴⁹ Sarosiek I., Olyae M., Majewski M. et al. Significant increase of esophageal mucin secretion in patients with reflux esophagitis after healing with rabeprazole: its esophagoprotective potential // Dig. Dis. Sci. 2009. Vol. 54. № 10. P. 2137–2142.

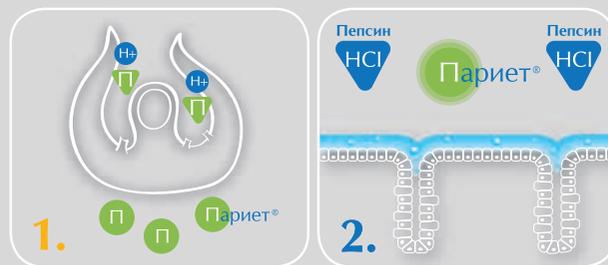
x2 ДЕЙСТВИЕ:

-  быстрый контроль секреции
-  защита СЛИЗИСТОЙ



ПАРИЕТ® — ПРЕПАРАТ С ДВОЙНЫМ МЕХАНИЗМОМ ДЕЙСТВИЯ ДЛЯ НАДЕЖНОГО КОНТРОЛЯ ЛЕЧЕНИЯ КИСЛОТОЗАВИСИМЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Выраженные кислотосупрессивные свойства Париета¹ наряду с гастропротективным эффектом, таким как восстановление защитной функции желудка и пищевода посредством увеличения секреции муцина и объема слизи, демонстрируют высокую эффективность Париета в лечении кислотозависимых заболеваний. При исследовании на животных действия омепразола, лансопразола и рабепразола (Париет®) протективный эффект был подтвержден только у Париета².



КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ПАРИЕТ® 20 мг.

Торговое название: Париет®. **Международное непатентованное название:** рабепразол. **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой. **Фармакотерапевтическая группа:** средство, понижающее секрецию желез желудка, протонного насоса ингибитор. **Показания к применению:** язвенная болезнь желудка в стадии обострения и язва анатомоза; двенадцатиперстной кишки в стадии обострения; эрозивная и язвенная гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь или рефлюкс-эзофагит; поддерживающая терапия гастроэзофагеальной рефлюксной болезни; неэрозивная гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь; синдром Золлингера-Эллисона и другие состояния, характеризующиеся патологической гиперсекрецией; в комбинации с соответствующей антибактериальной терапией для эрадикации *Helicobacter pylori* у пациентов с язвенной болезнью.

Противопоказания: гиперчувствительность к рабепразолу, замещенным бензимидазолам или к вспомогательным компонентам препарата; беременность; период лактации; детский возраст до 12 лет. **Способ применения и дозы:** таблетки препарата Париет® нельзя разжевывать или измельчать. Таблетки следует глотать целиком. Установлено, что ни время суток, ни прием пищи не влияют на активность рабепразола натрия. При язвенной болезни желудка в стадии обострения и язве анатомоза рекомендуется принимать внутрь по 20 мг один раз в день. Обычно излечение наступает после 6 недель терапии, однако в некоторых случаях длительность лечения может быть увеличена еще на 6 недель. При язвенной болезни двенадцатиперстной кишки в стадии обострения рекомендуется принимать внутрь по 20 мг один раз в день. Длительность лечения составляет от 2 до 4 недель. В случае необходимости длительность лечения может быть увеличена еще на 4 недели. При лечении эрозивной гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ЭРБ) или рефлюкс-эзофагита рекомендуется принимать внутрь по 20 мг один раз в день. Длительность лечения составляет от 4 до 8 недель. В случае необходимости длительность лечения может быть увеличена еще на 8 недель. При поддерживающей терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) рекомендуется принимать внутрь по 20 мг один раз в день. Длительность лечения зависит от состояния пациента. При неэрозивной гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (НЭРБ) без эзофагита рекомендуется принимать внутрь по 20 мг один раз в день. Если после четырех недель лечения симптомы не исчезают, следует провести дополнительное исследование пациента. После купирования симптомов для предупреждения их последующего возникновения следует принимать препарат внутрь один раз в день по требованию. Для лечения синдрома Золлингера-Эллисона и других состояний, характеризующихся патологической гиперсекрецией, дозу подбирают индивидуально. Начальная доза — 60 мг в день, затем дозу повышают и назначают препарат в дозе до 100 мг в день при однократном приеме или по 60 мг два раза в день. Для эрадикации *Helicobacter pylori* рекомендуется принимать внутрь по 20 мг 2 раза в день по определенной схеме с соответствующей комбинацией антибиотиков. Длительность лечения составляет 7 дней. Пациенты с почечной и печеночной недостаточностью: коррекции дозы пациентам с почечной недостаточностью не требуется. Пожилые пациенты: коррекции дозы не требуется. Дети: рекомендуемая доза для детей в возрасте 12 лет и более составляет 20 мг 1 раз в день продолжительностью до 8 недель. **Побочные действия:** исходя из опыта клинических испытаний, можно сделать вывод, что Париет® обычно хорошо переносится пациентами. Побочные эффекты в целом слабо выражены или умеренные и носят преходящий характер. При приеме препарата Париет® в ходе клинических исследований отмечались следующие побочные действия: головная боль, боль в животе, диарея, метеоризм, запор, сухость во рту, головокружение, сыпь, периферический отек, повышение уровня печеночных ферментов, гепатит, желтуха, печеночная энцефалопатия, тромбоцитопения, нейтропения, лейкопения, буллезные высыпания, крапивница, острые системные аллергические реакции, миалгия, артралгия, гипомагнемия, интерстициальный нефрит, гинекомастия, мультиформная эритема, токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона. **Регистрационный номер:** П N011880/01.

PHRU/PAR/0517/0015

¹ Kirchner J. et al. Eur. J. Clin. Pharmacol. 2009; 65: 19–31. ² Профилактика и лечение хронических заболеваний верхних отделов желудочно-кишечного тракта, под редакцией акад. РАН В. Т. Ивашкина, Москва, 2016 г., с. 76–80.