

Восстановление слизистой желудочно-кишечного тракта или снижение кислотности желудка? Приоритеты в лечении

С.С. Вялов

Адрес для переписки: Сергей Сергеевич Вялов, svialov@mail.ru

Повреждение и воспаление слизистой оболочки пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки возникают при различной патологии. Распространенность этих состояний возрастает, равно как и риск развития осложнений. В статье приведены последние данные об использовании различных групп препаратов, в частности ингибиторов протонной помпы. Проанализированы возможности применения гастропротекторов, их механизм действия и эффективность. Представлены результаты исследований новых препаратов и ребамипида.

Ключевые слова: язвенная болезнь, хронический гастрит, атрофический гастрит, гастропатия, энтеропатия, тактика лечения, восстановление слизистой оболочки, гастропротектор, ребамипид

Воспалительные заболевания желудка подразделяют на гастриты и гастропатии. Термин «гастрит» используют в основном для обозначения воспалительного процесса, связанного с повреждением слизистой оболочки. Гастропатия не подразумевает воспаления. Однако повреждение и регенерация эпителиальных клеток не всегда сопровождаются воспалением слизистой оболочки. При этом минимальное повреждение и регенерация эпителиальных клеток или отсутствие признаков воспаления соответствуют понятию «гастропатия». Из-за расхождения

в понимании термина заблуждения возникают чаще при эндоскопической характеристике гастрита. Последнее же слово остается за гистологическими признаками. Причины, естественное течение заболевания и терапевтические подходы различны для гастрита и гастропатии. Так, гастрит может быть аутоиммунной этиологии, может стать следствием инфекции, результатом медикаментозного воздействия, реакций гиперчувствительности или стресса. Гастропатия провоцируется эндогенными или экзогенными раздражителями, такими как билиарный рефлюкс, алкоголь, аспирин

или нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), а также может быть результатом ишемии, стресса или хронического процесса.

В реальной клинической практике термин «гастрит» эндоскописты часто используют для описания состояния слизистой оболочки желудка, а именно визуальной гиперемии и отечности. Поэтому для верификации диагноза необходима биопсия.

Классификация

На сегодняшний день универсальной классификации поражений желудка не существует, хотя предложено множество вариантов, например Сиднейская классификация или классификация OLGA. Основными критериями служат гистологическая картина, длительность развития процесса, этиология и патогенез [1–3].

Пробелы в понимании причин развития заболевания, различия в номенклатуре и терминологии предполагают сосуществование различных типов гастрита и гастропатии у одного пациента (рис. 1). Большинство классификаций выделяют острый, кратковременный и долговременный хронический процесс. Различие между острым и хроническим вариантом

заключается в типе воспалительного процесса. Острый гастрит характеризуется нейтрофильной инфильтрацией, хронический – смешанной мононуклеарной инфильтрацией с преобладанием лимфоцитов, плазматических клеток и макрофагов [4, 5].

Диагностика

Биопсия слизистой оболочки позволяет различить острый гастрит, хронический гастрит и гастропатию (рис. 2). Гистологические находки различны. В частности, они могут как подтверждать, так и опровергать полученную ранее информацию. Результаты исследований описательной части эндоскопии и данных биопсии демонстрируют несоответствие визуальной и гистологической картины более чем в 57% случаев. Это лишний раз доказывает, что визуальные изменения – гиперемия, эритема, отек, атрофия могут быть не подтверждены гистологически, а ряд заболеваний протекает без визуальных изменений слизистой оболочки [6–11].

К сожалению, в современной клинической практике доступность биопсии и гистологического исследования крайне низкая. Посильный вклад в диагностику вносят лабораторные исследования (рис. 3). Так, при определении гастрина и пепсиногена, а также их соотношений можно заподозрить атрофию, которую впоследствии подтвердит гистологическое исследование. Низкий уровень пепсиногена I напрямую связан с кишечной метаплазией у 88% пациентов. Соотношение пепсиногенов I/II четко коррелирует с метаплазией и атрофическим гастритом. Современные методы выявления инфекции, вызванной *Helicobacter pylori*, антигенов бактерии в кале более достоверны по сравнению с экспресс-диагностикой и уреазными тестами. Все чаще встречается аутоиммунное поражение желудка, предварительно подтверждаемое наличием антител к париетальным клеткам желудка и окончательно верифицируемое гистологически [12–17].



Рис. 1. Классификация гастритов



Рис. 2. Биопсия при гастроскопии: локализация и цели проведения

Подходы к лечению

За последние 20 лет лечение эрозивных и воспалительных процессов, пептических язв желудка изменилось. Это связано с новым толкованием этиологии повреждения слизистой оболочки желудка. Лечение предполагает применение:

- **антибактериальных препаратов:** амоксициллина, кларитромицина, метронидазола, тетрациклина, ципрофлоксацина, левофлоксацина. Показаны при язвах, ассоциированных с хеликобактерной инфекцией;
- **антисекреторных препаратов:** H_2 -блокаторов, ингибиторов протонной помпы (ИПП). Являются основой подавления секреции желудка для заживления язвенного дефекта. Проведение основной терапии не показано после выполнения эрадикации *H. pylori* [18];

- **препаратов других групп и гастропротекторов:** антацидов, препаратов висмута, сукральфата. Продemonстрировали эффективность в период, когда роль хеликобактерной инфекции еще не была установлена. Оказывали положительное действие у большинства *H. pylori*-положительных пациентов с язвенной болезнью. Эффективность этих препаратов при повреждениях, индуцированных НПВП, а также при поражениях желудка, не связанных с НПВП и *H. pylori*, не изучена, поэтому они не включены в стандарты лечения. Исключение составляют препараты висмута, являющиеся частью терапии инфекции, вызванной *H. pylori*;
- **аналоги простагландинов** (мизопростол). Эффективны в целях профилактики НПВП-индуцированных язв. В качестве

гастроэнтерология

Пепсиноген I Маркер атрофии слизистой тела желудка	Норма 30–165 мкг/л	↑	<ul style="list-style-type: none"> ■ Высокая кислотность желудочного сока ■ Риск развития рака двенадцатиперстной кишки и пищевода Барретта
		↓	Степень тяжести атрофических изменений тела желудка <ul style="list-style-type: none"> ■ менее 30–50 мкг/л – атрофия средней степени ■ менее 30 мкг/л – атрофия тяжелой степени
Пепсиноген II Маркер воспаления и атрофии слизистой оболочки всего желудка	Норма 3–15 мкг/л	↑	<ul style="list-style-type: none"> ■ Острый или хронический гастрит ■ Воспалительные процессы в стенке желудка ■ Высокий риск развития язвы желудка ■ Синдром Золлингера – Эллисона
		↓	<ul style="list-style-type: none"> ■ Атрофия слизистой оболочки желудка ■ Гастрэктомия ■ Болезнь Аддисона ■ Микседема
Соотношение пепсиногенов I/II	Норма 2,5–6,0	↕	<ul style="list-style-type: none"> ■ Атрофические изменения в теле желудка ■ Высокий риск развития рака желудка
Гастрин-17 базальный (G-17B) Маркер повышенной кислотности желудка	Норма 1–10 пмоль/л	↑	<ul style="list-style-type: none"> ■ Повышенная кислотность желудочного сока ■ Высокий риск развития язвы желудка ■ Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь ■ Пищевод Барретта
		↓	<ul style="list-style-type: none"> ■ Атрофия антрального отдела (+G-17S) ■ Требуется уточнение G-17S (определение G-17B после белковой нагрузки: увеличение показателя в 4–5 раз через 20 минут)
Гастрин-17 стимулированный (G-17S) Маркер антральной атрофии желудка	Норма 5–30 пмоль/л	↑	<ul style="list-style-type: none"> ■ Атрофия антрального отдела желудка (+G-17B)
		↓	<ul style="list-style-type: none"> ■ Фактор риска развития рака антрального отдела желудка
Антитела к <i>Helicobacter pylori</i> Маркер инфекции, вызванной <i>H. pylori</i>	Норма менее 30 ИФЕ	↑	<ul style="list-style-type: none"> ■ Наличие инфекции, вызванной <i>H. pylori</i>
		↓	<ul style="list-style-type: none"> ■ Снижение количества возбудителя ■ Контроль эрадикационной терапии

Рис. 3. Интерпретация результатов гастропанели

средств, способствующих заживлению, не изучены;

- стимуляторы синтеза простагландинов (ребамипид). Эффективны в заживлении эрозивных и язвенных дефектов, при поражении НПВП слизистой оболочки желудка и кишечника, а также в комплексе с другими препаратами при антихеликобактерной терапии. Ряд исследований посвящен эффективности ребамипида при функциональных нарушениях.

H₂-блокаторы

Блокаторы H₂-рецепторов ингибируют секрецию соляной кислоты в желудке путем блокирования в париетальных клетках рецепторов гистамина. Такие препараты, как ранитидин и фамотидин, до сих пор используются в качестве

основной терапии пептических язв желудка, в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) и диспепсии. Однако достижение необходимого уровня подавления секреции соляной кислоты у H₂-блокаторов менее выражено, чем у ИПП.

H₂-блокаторы в адекватных дозах эффективны в ингибировании желудочной секреции, профилактике НПВП-индуцированных язв, заживлении пептических язв. Ранее их преимуществом считалось наличие инъекционных форм. Однако современные ИПП выпускаются в такой же форме. При этом ИПП показывают лучшие результаты в заживлении слизистой оболочки как дуоденальной зоны, так и желудка. У пациентов с НПВП-индуцированным поражением ИПП

также эффективнее H₂-блокаторов [19–21].

Побочные эффекты H₂-блокаторов включают редкие тяжелые нарушения, такие как почечная и печеночная токсичность. Наиболее известные гинекомастия и эректильная дисфункция были связаны в основном с приемом циметидина. С появлением ранитидина данная проблема была решена. Однако H₂-блокаторы остаются востребованными в силу низкой стоимости и хорошего профиля безопасности. Кроме того, в ряде случаев меньшее подавление секреции кислоты считается преимуществом. В начале лечения наблюдается выраженный клинический эффект, который со временем утрачивается. Уменьшение эффективности блокирования связано с компенсаторным усилением других путей синтеза соляной кислоты. Появляется необходимость в увеличении дозы, что сопровождается ростом числа побочных эффектов. Отмена препарата приводит к развитию синдрома отмены и кислотного рикошета. Как следствие – болезнь возвращается в стадию обострения.

Ингибиторы протонной помпы

Ингибиторы протонной помпы (омепразол, эзомепразол, лансопразол, декслансопразол, рабепразол, пантопразол) эффективно блокируют секрецию соляной кислоты посредством необратимого связывания и ингибирования H⁺/K⁺ АТФазного насоса на поверхностной мембране париетальных клеток (рис. 4).

Все ИПП имеют сходный уровень клинической эффективности в достижении ингибирования секреции при наличии небольших различий, демонстрируемых разными препаратами в стандартных клинических дозах. Например, эзомепразол более эффективен при лечении эзофагитов. Небольшое различие имеется между омепразолом быстрого высвобождения и лансопразолом и пантопразолом. Двойная доза рекомендуется при язвах большого размера, но не требуется при дуоденальных

язвах. Изучена эффективность фиксированной дозы комбинации эзомепразола и ибупрофена в целях профилактики НПВП-индуцированных гастродуоденальных повреждений [22, 23].

Напротив, различия в частоте заживления между разными ИПП рассматривались в клинических исследованиях при эзофагитах, но не изучались при язвенных поражениях. В итоге используется подход, основанный на клиническом опыте. Если стандартная доза ИПП не приводит к улучшению, ее увеличивают в два раза. Если и это не дает желаемого результата, пациента переводят на другой ИПП. Данные особенности связывают с индивидуальными свойствами ферментов системы цитохрома P450 в печени, через которые осуществляется метаболизм большинства ИПП. Эзомепразол или омепразол быстрого высвобождения может быть более эффективным по сравнению с другим ИПП. Омепразол назначают перед сном или ужином. Подобный режим приема часто используется при рефрактерных язвах [24].

Сравнение эффективности антисекреторных препаратов

По сравнению с H_2 -блокаторами ИПП наиболее эффективны и характеризуются более продолжительным ингибированием секреции. ИПП эффективнее в заживлении желудочных и дуоденальных язв, а также слизистой оболочки желудка. H_2 -блокаторы обладают меньшим потенциалом ингибирования секреции, требуют более продолжительного периода лечения. Частота заживления язв на фоне их применения сопоставима с таковой при использовании ИПП для неосложненных язв. Преимуществом ИПП перед H_2 -блокаторами является возможность использования в эрадикационной терапии *H. pylori* и лечении гиперсекреторных состояний, например гастриномы и рефрактерных язв [25, 26].

В каждом случае лечение должно быть адаптировано. Снижение секреции с помощью H_2 -блокаторов связано с формированием то-

лерантности, часто наблюдаемой у лиц с низкой клинической эффективностью лечения. Толерантность не характерна для ИПП, но их эффективность зависит от метаболизма.

Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration – FDA) и Европейское медицинское агентство предупреждают о риске развития сердечно-сосудистых осложнений на фоне одновременного применения омепразола и ИПП с клопидогрелом и другими препаратами кардиологического профиля.

Новое об ингибиторах протонной помпы

О значимости проблемы ИПП напомнил Питер Малфертейнер (Peter Malfertheiner) (заведующий отделением гастроэнтерологии, гепатологии и инфекционных заболеваний Университета имени Отто фон Герике в Магдебурге, Германия), представивший доклад на Европейской гастро неделе в октябре 2015 г. Профессор является одним из основателей и разработчиков стратегии терапии ИПП и антихеликобактерной терапии. По его словам, при длительном применении ИПП высока частота побочных эффектов.

На сегодняшний день представлено 18 067 публикаций по проблематике ИПП, отражающих стоимость лечения, эффективность препаратов и озабоченность по поводу их безопасности. Кандидатами для длительной терапии являются больные ГЭРБ, пациенты, принимающие НПВП или аспирин, а также пациенты с функциональной диспепсией. Среди больных ГЭРБ до 97% получают ИПП как первый этап терапии. Тем не менее ИПП не влияют на моторику и тонус верхних отделов желудочно-кишечного тракта, равно как и на уменьшение воспаления слизистой оболочки. По мнению П. Малфертейнера, крайне важно проводить точную диагностику наличия воспаления, рефлюкса и функциональной диспепсии. Серьезную угрозу в отношении развития побочного действия от длительного приема представляет безрецептурный отпуск ИПП.

Отдельного внимания заслуживает синдром отмены ИПП. Действительно, отмена H_2 -блокаторов (ранитидин, фамотидин) приводила к синдрому рикошета и резкому возрастанию секреции соляной кислоты. При терапии ИПП присутствует отсроченный синдром рикошета, то есть секреция соляной кислоты в желудке возрастает через 15 дней после

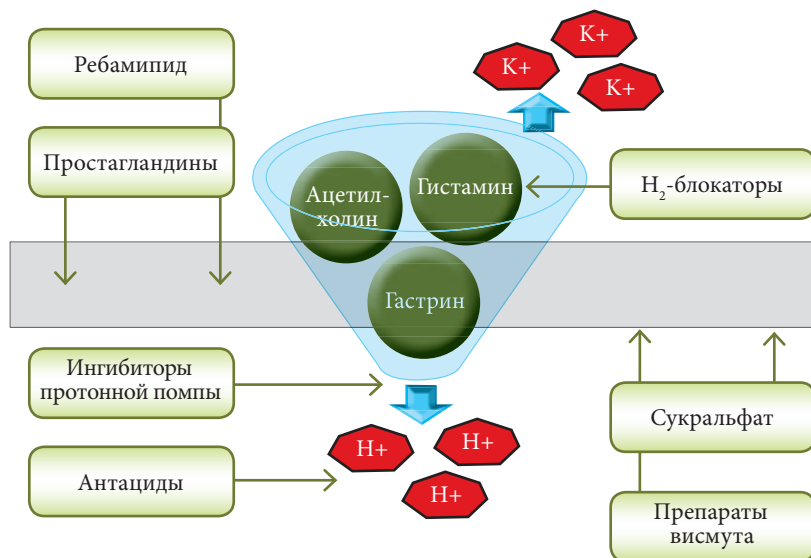


Рис. 4. Механизм действия препаратов, применяемых при воспалении слизистой оболочки верхних отделов желудочно-кишечного тракта

В комплексной терапии воспалительных заболеваний верхних отделов желудочно-кишечного тракта целесообразно использовать индукторы синтеза простагландинов с протективными и репаративными свойствами. Препаратом выбора является ребамипид

прекращения приема препаратов. Симптомы диспепсии развиваются после прекращения приема ИПП даже у здоровых добровольцев. Механизм развития данного явления объясняется просто. Блокирование секреции соляной кислоты на уровне париетальных клеток приводит к компенсаторному увеличению их количества. Общая масса париетальных клеток возрастает, но блокируются они полностью и необратимо. Постепенное обновление париетальных клеток происходит отсроченно [27–29].

В числе побочных эффектов длительной терапии ИПП П. Малфертейнер назвал развитие синдрома избыточного бактериального роста, фундальных полипов желудка, железодефицитной анемии, нарушение всасывания кальция и резорбцию костной ткани, развитие дефицита витамина В₁₂, магния, увеличение риска развития пневмонии и клостридиального колита, а также снижение эффективности клопидогрела [30].

Антациды

О способности антацидов, содержащих гидроксиды алюминия и магния, связывать соляную кислоту желудочного сока известно давно. Еще в античные времена использовали богатые карбонатом кальция измельченные части кораллов.

Назначение антацидов с высокой буферной емкостью способствует заживлению язв. Это заживление связано не только с нейтрализацией соляной кислоты же-

лудка, но и с другими факторами. Кроме того, опыты на животных показали защитный эффект антацидов на слизистую оболочку желудка при химических повреждениях независимо от их буферных свойств в отношении кислоты.

Существует несколько гипотез о механизме кислото-независимого действия антацидов [31–33]:

- ✓ гидроксид алюминия связывает факторы роста и усиливает их действие на язву, возможно улучшая доставку факторов роста в поврежденной слизистой;
- ✓ антациды стимулируют ангиогенез в поврежденной слизистой оболочке;
- ✓ антациды связывают желчные кислоты, а также уменьшают пептическую активность;
- ✓ тяжелые металлы подавляют *H. pylori*, но не приводят к эрадикации.

Остается неясным, какие из этих факторов являются ключевыми и приводят к заживлению язвы.

Побочные эффекты антацидов зависят от качественного состава и длительности применения. Магнийсодержащие антациды могут обуславливать диарею и гипермагниемии; они значимы только у пациентов с почечной недостаточностью. Антациды могут также содержать натрий и приводить к перегрузке у ряда пациентов. Потребление большого количества кальция и абсорбируемых щелочей, частично карбоната кальция, провоцирует гиперкальциемию, алкалоз и почечные нарушения, известные как молочнок-щелочной синдром. Часть побочных эффектов нередко связана с абсорбцией и токсичностью алюминия [34].

Сукральфат

Сукральфат по своей структуре является сульфатом полисахарида в комплексе с хлоридом алюминия. Он предотвращает острые химические повреждения слизистой оболочки и способствует заживлению хронических язвенных дефектов без ее повреждения кислотой или пепсином либо значимым кислотным буфером.

Как и алюминийсодержащие антациды, сукральфат стимулирует ангиогенез и формирование грануляционной ткани, скорее всего за счет связывания факторов роста. Сукральфат также связывается с поврежденной тканью и тем самым способствует улучшению доставки факторов роста и уменьшению доступа кислоты и пепсина [35].

Гидроксид алюминия опосредует часть эффектов сукральфата. Полисахарид за счет распределения сульфгидрильных групп способствует снижению оксидантного повреждения эпителиальных клеток. Связывание действующего вещества с основанием язвенного дефекта способствует поддержанию уровня pH выше 3,5. Сукральфат подавляет *H. pylori* и ингибирует желудочную секрецию у пациентов с дуоденальными язвами. Однако данных об оценке этого действия у *H. pylori*-позитивных и *H. pylori*-негативных пациентов нет [36].

Сукральфат имеет минимальное количество побочных эффектов, за исключением тех, которые связаны с токсичностью алюминия. Он может связывать другие лекарственные средства, однако это действие минимально.

На фоне приема сукральфата или жидких антацидов в дозе 120 ммоль в течение четырех недель значительно повышается уровень алюминия в сыворотке и моче. Терапевтическая доза сукральфата содержит 0,8 г алюминия. Он выводится почками и может приводить к развитию нефротоксичности и анемии. Гидроксид алюминия блокирует всасывание фосфатов в кишечнике, и на фоне двухнедельной терапии может развиваться значимая гипофосфатемия. Сукральфат также связывает фосфаты, и его сочетание с антацидами усиливает этот нежелательный эффект.

Препараты висмута

Некоторые формы висмута использовались в лечении язвенной болезни задолго до того, как стало известно о роли *H. pylori*. Коллоидный висмута субцитрат, извест-

ный также как висмута трикалия дицитрат, и висмута субсалицилат используются в лечении инфекции, вызванной *H. pylori* [37].

Наиболее интересным представляется действие солей висмута в подавлении *H. pylori*. Висмут неэффективен при *H. pylori*-негативных язвах. Однако результаты ряда исследований, проведенных до открытия *H. pylori*, демонстрируют и другие эффекты препаратов висмута, способствующих заживлению язвенных дефектов [38, 39].

Висмут не блокирует и не нейтрализует соляную кислоту, блокирует пептическую активность, но не секрецию пепсина. В краях язвы обнаруживаются макрофаги, которые вероятнее всего и вызывают заживление язв [40].

В толстом кишечнике соли висмута взаимодействуют с сульфидами, образуя сульфид висмута, который окрашивает стул [41].

Эффект препаратов висмута обусловлен формированием защитной слизистой пленки на поверхности тканей в комплексе с поврежденными белками. Препараты коллоидного висмута по механизму действия близки к сукральфату. Они оказывают местное влияние, образуя пленку, которая покрывает язву и предохраняет ее от воздействия желудочного сока. Препараты висмута абсорбируют пепсин, повышают уровень эндогенных простагландинов, стимулируют образование слизи.

Применение препаратов висмута в составе эрадикационной терапии позволяет преодолевать резистентность *H. pylori* к метронидазолу и кларитромицину. Эффективность эрадикации значительно повышается. В ряде случаев (по разным данным – до 30%) эрадикация может осуществляться только за счет препаратов висмута. Важным моментом является полное отсутствие штаммов *H. pylori*, резистентных к солям висмута [42].

Препараты висмута опасны собственн интоксикацией висмутом, первоначально связанной с субгаллатом висмута, используемым в высокой дозе длительно. Адсор-

бция висмута зависит от соли: коллоидный висмута субцитрат всасывается лучше, чем субсалицилат или субнитрат. При длительном приеме возможно развитие энцефалопатии вследствие накопления висмута в центральной нервной системе. Кроме того, из-за накопления солей салициловой кислоты салицилаты следует принимать с осторожностью.

Простагландины

Простагландины, особенно группы E и I, ингибируют секрецию соляной кислоты за счет селективного снижения способности париетальных клеток к продукции цАМФ в ответ на гистамин. Они также усиливают защитные свойства слизистой оболочки [43]. Возможности восстановления язвенных дефектов множества простагландинов изучаются. Только мизопропрост зарегистрирован FDA не для восстановления слизистой оболочки, а для профилактики НПВП-индуцированных поражений. Пероральный мизопропрост оказывает значительный антисекреторный эффект, при длительном применении регистрируется минимум побочных эффектов [44].

Наиболее частыми побочными эффектами являются схваткообразные боли в животе и диарея. Решить проблему не представляется возможным, поэтому применение простагландинов ограничивается приверженностью лечению. Рекомендации предлагают отказ от применения слабительных на фоне приема мизопростола, постепенное увеличение дозы по мере переносимости. Немаловажно и то, что простагландин E утеротопичен, вместе или отдельно от мифепристона мизопропрост способен индуцировать аборт. Мизопропрост не рекомендован беременным и кормящим женщинам [45].

Индукторы синтеза простагландинов

Ребамипид был разработан в Японии в 1989 г. для лечения пептических язв. Механизм его действия отличается от такового

антисекреторных препаратов. Ребамипид оказывает заживляющее действие на язвы.

Индукторы синтеза – это вещества, оказывающие стимулирующее влияние на синтез простагландинов и гликопротеинов в слизистой оболочке желудка и кишечника, ингибирующие воспалительные цитокины и хемокины, а также активацию нейтрофилов в слизистых оболочках.

В научных работах показано действие ребамипида на циклооксигеназу-2, рецепторы простагландина E, факторы роста, белки теплового шока, оксид азота, молекулы адгезии, нейтрофилы. Ребамипид способствует улучшению кровоснабжения слизистой оболочки желудка, активизирует ее барьерную функцию, усиливает пролиферацию и обмен эпителиальных клеток желудка, оказывает гастропротективный эффект при воздействии на слизистую оболочку НПВП.

Ребамипид изучается достаточно давно. Особый интерес вызывает юбилейная публикация, посвященная 15-летию препарата и обобщающая результаты исследований за этот период. При введении в PubMed ключевого слова *rebamipide* определяются 183 статьи за последние десять лет и 72 статьи за последние три года. В новых работах показаны влияние ребамипида на циклооксигеназу-2, стимулирование синтеза простагландина E₂ и GI E₂, факторов роста, адгезию молекул, *H. pylori* [46].

Ребамипид имеет хорошую доказательную базу (более 15 рандомизированных исследований с участием 965 пациентов), подтверждающую его преимущества перед плацебо. Важно, что ребамипид дает достоверный прирост эффективности в комбинации с ИПП [47].

В рамках одной публикации невозможно рассказать обо всех особенностях этого уникального препарата, поэтому остановимся на наиболее важном, на наш взгляд, его свойстве – восстановлении слизистой оболочки желудка.



Ребамипид, сукральфат и мизопростол

В китайском сравнительном исследовании ребамипида и сукральфата 453 пациента с эндоскопически подтвержденным эрозивным гастритом получали лечение в течение восьми недель. Ребамипид продемонстрировал более сильное подавляющее воздействие на воспаление слизистой оболочки при хроническом эрозивном гастрите по сравнению с сукральфатом [48].

Интересны результаты корейского исследования, в ходе которого сравнивали эффективность ребамипида с таковой мизопростола при НПВП-повреждениях слизистой оболочки в течение 12 недель. Повреждение слизистой оболочки желудка оценивали по результатам гастроскопии. Частота распространенности язвенных дефектов после лечения в группе ребамипида составила 4,5%, в группе мизопростола – 4,4%. То есть эффективность ребамипида при НПВП-индуцированных язвах была эквивалентна таковой мизопростола, но побочные явления отсутствовали [49].

Ребамипид и эрадикационная терапия

В японском исследовании изучали эффективность ребамипида при заживлении язв желудка после эрадикации *H. pylori* у 309 пациентов. Частота заживле-

ния язв в группе ребамипида была выше [50].

Ребамипид также препятствует адгезии *H. pylori*, что статистически достоверно повышает процент эрадикации. От использования двойной и тройной терапии отказались из-за низкой эффективности. Добавление же ребамипида значительно повышает процент эрадикации инфекции. При выделении штаммов с феноменом полирезистентности, устойчивых и к метронидазолу, и к кларитромицину, сочетание ребамипида и двойной терапии может стать приоритетным [51].

Ребамипид и эндоскопическая подслизистая резекция

Наиболее наглядно потенциал ребамипида в восстановлении слизистой оболочки демонстрируют результаты корейского исследования, проведенного в пяти клиниках. В исследовании участвовали 290 пациентов, которым выполняли эндоскопическую подслизистую резекцию по поводу аденомы желудка или раннего рака желудка. Пациенты получали лечение в течение четырех недель после резекции. Комбинированная терапия ребамипидом и ИПП служила независимым прогностическим фактором для высокой частоты заживления язв [52].

В японском исследовании пациенты получали лечение в течение восьми недель после эндоскопи-

ческой подслизистой резекции. В исследовании оценивали долю пациентов, у которых язвы заживали в рубцовой стадии. Полное излечение отмечалось у 54,8% пациентов группы ИПП и у 86,7% больных группы комбинированной терапии с ребамипидом. Среди пациентов с тяжелым атрофическим гастритом излечение зафиксировано у 30,0% в группе ИПП и 92,9% в группе комбинированной терапии с ребамипидом [53].

Значительный интерес представляют результаты прямого сравнительного исследования ребамипида и ИПП. 90 пациентов, перенесших эндоскопическую подслизистую резекцию, были рандомизированы на две группы – ИПП и ребамипида. В обеих группах заживление язв было сходным: через две недели в группе ИПП соответствующий показатель составил 27,2%, в группе ребамипида – 33,3%, через восемь недель – 90,9 и 93,3% соответственно. Авторы отметили, что лечение ребамипидом более экономично и предотвращает образование грануляций. Так, через восемь недель частота грануляционных поражений после заживления язв была значительно выше в группе ИПП – 13,6%. В группе ребамипида этот показатель составил 0% (p=0,01) [54].

Ребамипид и НПВП-энтеропатия

Что касается предотвращения повреждений слизистой оболочки подвздошной кишки, ребамипид характеризуется более высоким эффектом по сравнению с плацебо [55].

В исследовании влияния ребамипида на интенсивность НПВП-повреждений тонкого кишечника 80 здоровых добровольцев получали НПВП. На фоне применения ребамипида отмечалась тенденция к снижению среднего числа повреждений слизистой оболочки – с 25 в контрольной группе до 8,9 в группе ребамипида [56].

Показано, что ребамипид более эффективно ингибировал повреждения слизистой оболочки желудка, индуцированные аспирином



Рис. 5. Патологические состояния, при которых патогенетически оправдано и подтверждено результатами исследований использование индукторов синтеза простагландинов

и клопидогрелом, по сравнению с плацебо у здоровых лиц [57].

Согласно результатам ряда исследований, проведенных в последние годы, одним из препаратов, наиболее эффективных в восстановлении слизистой оболочки желудка, верхних отделов пищеварительной системы и тонкого кишечника, является ребамипид. Его действие доказано при дефектах слизистой оболочки различного генеза – эрозивных гастритах, язвенной болезни, патологии, вызванной приемом НПВП (рис. 5). С клинической точки зрения важны сравнительные исследования с уже имеющимися в арсенале врача препаратами, такими как сукральфат, препараты висмута, мизопростол. От других гастропротекторов ребамипид отличается явным клиническим преимуществом и лучшими показателями безопасности и переносимости, его побочные эффекты практически отсутствуют или сравнимы с плацебо. Сказанное дает основания считать ребамипид препаратом выбора для восстановления слизистой оболочки желудка.

При лечении воспалительных процессов, локализованных в верхних отделах пищеварительной системы, а также кислотозависимых заболеваний крайне важно помнить о балансе между факторами повреждения и факторами восстановления (рис. 6). Их соотношение на данный момент определяет исход и прогноз заболевания у конкретного пациента. Зачастую, концентрируясь на подавлении секреции соляной кислоты, мы забываем о восстановлении слизистой оболочки. Между тем одной из

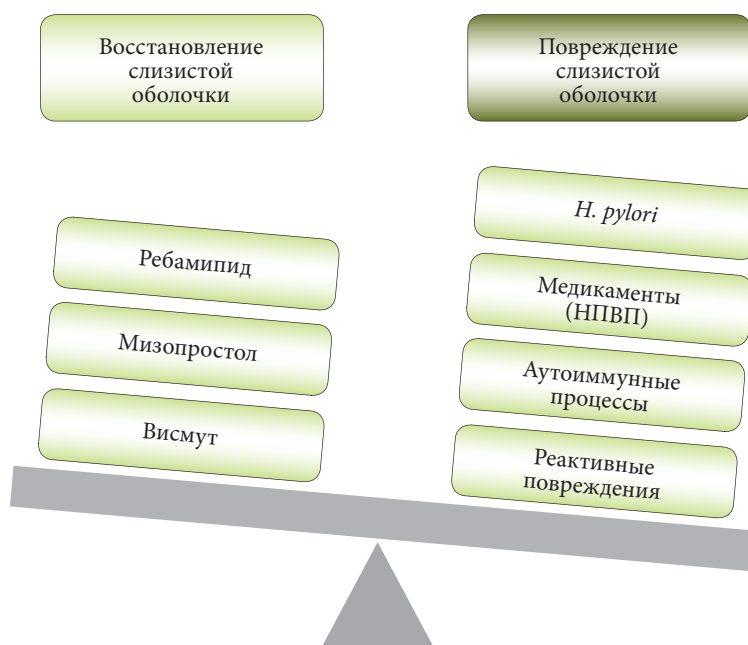


Рис. 6. Баланс в восстановлении слизистой оболочки желудка

основных терапевтических задач должно стать именно уменьшение воспаления в собственно слизистой оболочке и восстановление ее поврежденных элементов [58].

Выводы

Воспалительные процессы в желудке могут быть классифицированы как гастрит и гастропатия. Гастрит, как правило, полиэтиологичен и сопровождается выраженными признаками воспаления. Биопсия слизистой оболочки необходима для дифференцирования острого и хронического гастрита, хронического гастрита и гастропатии, а также для подбора адекватной терапии. Биопсию с гистологическим исследованием необходимо выполнять всем па-

циентам, которым показано проведение эндоскопического исследования.

С точки зрения эффективности и скорости наступления эффекта целесообразно применение ИПП, более безопасных по сравнению с H_2 -блокаторами. Однако антисекреторная терапия в свете новых данных не должна быть длительной. Ее следует назначать короткими курсами в соответствии с показаниями.

В комплексной терапии воспалительных заболеваний верхних отделов желудочно-кишечного тракта целесообразно использовать индукторы синтеза простагландинов с протективными и репаративными свойствами. Препаратом выбора является ребамипид. ☉

Литература

1. Dixon M.F., Genta R.M., Yardley J.H., Correa P. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994 // Am. J. Surg. Pathol. 1996. Vol. 20. № 10. P. 1161–1181.
2. Carpenter H.A., Talley N.J. Gastroscopy is incomplete without biopsy: clinical relevance of distinguishing gastropathy from gastritis // Gastroenterology. 1995. Vol. 108. № 3. P. 917–924.
3. Ruge M., Meggio A., Pennelli G. et al. Gastritis staging in clinical practice: the OLGA staging system // Gut. 2007. Vol. 56. № 5. P. 631–636.
4. Dixon M.F., Genta R.M., Yardley J.H., Correa P. Histological classification of gastritis and Helicobacter pylori infection: an agreement at last? The International Workshop on the Histopathology of Gastritis // Helicobacter. 1997. Vol. 2. Suppl. 1. P. S17–24.
5. Sepulveda A.R., Patil M. Practical approach to the pathologic diagnosis of gastritis // Arch. Pathol. Lab. Med. 2008. Vol. 132. № 10. P. 1586–1593.
6. Khakoo S.I., Lobo A.J., Shepherd N.A., Wilkinson S.P. Histological assessment of the Sydney classification of endoscopic gastritis // Gut. 1994. Vol. 35. № 9. P. 1172–1175.
7. Elta G.H., Appelman H.D., Behler E.M. et al. A study of the correlation between endoscopic and histological diagnoses



- in gastroduodenitis // *Am. J. Gastroenterol.* 1987. Vol. 82. № 8. P. 749–753.
8. Kaur G., Raj S.M. A study of the concordance between endoscopic gastritis and histological gastritis in an area with a low background prevalence of *Helicobacter pylori* infection // *Singapore Med. J.* 2002. Vol. 43. № 2. P. 90–92.
 9. Cronstedt J.L., Simson I.W. Correlation between gastroscopic and direct vision biopsy findings // *Gastrointest. Endosc.* 1973. Vol. 19. № 4. P. 174–175.
 10. Redéen S., Petersson F., Jönsson K.A., Borch K. Relationship of gastroscopic features to histological findings in gastritis and *Helicobacter pylori* infection in a general population sample // *Endoscopy.* 2003. Vol. 35. № 11. P. 946–950.
 11. Owen D.A. Gastritis and carditis // *Mod. Pathol.* 2003. Vol. 16. № 4. P. 325–341.
 12. Miki K., Urita Y. Using serum pepsinogens wisely in a clinical practice // *J. Dig. Dis.* 2007. Vol. 8. № 1. P. 8–14.
 13. Urita Y., Hike K., Torii N. et al. Serum pepsinogens as a predictor of the topography of intestinal metaplasia in patients with atrophic gastritis // *Dig. Dis. Sci.* 2004. Vol. 49. № 5. P. 795–801.
 14. Graham D.Y., Nurgalieva Z.Z., El-Zimaity H.M. et al. Non-invasive versus histologic detection of gastric atrophy in a Hispanic population in North America // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2006. Vol. 4. № 3. P. 306–314.
 15. Oishi Y., Kiyohara Y., Kubo M. et al. The serum pepsinogen test as a predictor of gastric cancer: the Hisayama study // *Am. J. Epidemiol.* 2006. Vol. 163. № 7. P. 629–637.
 16. Ricci C., Vakil N., Rugge M. et al. Serological markers for gastric atrophy in asymptomatic patients infected with *Helicobacter pylori* // *Am. J. Gastroenterol.* 2004. Vol. 99. № 10. P. 1910–1915.
 17. Haj-Sheykholeslami A., Rakhshani N., Amirzargar A. et al. Serum pepsinogen I, pepsinogen II, and gastrin 17 in relatives of gastric cancer patients: comparative study with type and severity of gastritis // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2008. Vol. 6. № 2. P. 174–179.
 18. Liu C.C., Lee C.L., Chan C.C. et al. Maintenance treatment is not necessary after *Helicobacter pylori* eradication and healing of bleeding peptic ulcer: a 5-year prospective, randomized, controlled study // *Arch. Intern. Med.* 2003. Vol. 163. № 17. P. 2020–2024.
 19. Laine L., Kivitz A.J., Bello A.E. et al. Double-blind randomized trials of single-tablet ibuprofen/high-dose famotidine vs. ibuprofen alone for reduction of gastric and duodenal ulcers // *Am. J. Gastroenterol.* 2012. Vol. 107. № 3. P. 379–386.
 20. Walan A., Bader J.P., Classen M. et al. Effect of omeprazole and ranitidine on ulcer healing and relapse rates in patients with benign gastric ulcer // *N. Engl. J. Med.* 1989. Vol. 320. № 2. P. 69–75.
 21. Agrawal N.M., Campbell D.R., Safdi M.A. et al. Superiority of lansoprazole vs ranitidine in healing nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated gastric ulcers: results of a double-blind, randomized, multicenter study. NSAID-Associated Gastric Ulcer Study Group // *Arch. Intern. Med.* 2000. Vol. 160. № 10. P. 1455–1461.
 22. Howden C.W., Ballard E.D., Koch F.K. et al. Control of 24-hour intragastric acidity with morning dosing of immediate-release and delayed-release proton pump inhibitors in patients with GERD // *J. Clin. Gastroenterol.* 2009. Vol. 43. № 4. P. 323–326.
 23. Goldstein J.L., Hochberg M.C., Fort J.G. et al. Clinical trial: the incidence of NSAID-associated endoscopic gastric ulcers in patients treated with PN 400 (naproxen plus esomeprazole magnesium) vs. enteric-coated naproxen alone // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2010. Vol. 32. № 3. P. 401–413.
 24. Katz P.O., Koch F.K., Ballard E.D. et al. Comparison of the effects of immediate-release omeprazole oral suspension, delayed-release lansoprazole capsules and delayed-release esomeprazole capsules on nocturnal gastric acidity after bedtime dosing in patients with night-time GERD symptoms // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2007. Vol. 25. № 2. P. 197–205.
 25. Burget D.W., Chiverton S.G., Hunt R.H. Is there an optimal degree of acid suppression for healing of duodenal ulcers? A model of the relationship between ulcer healing and acid suppression // *Gastroenterology.* 1990. Vol. 99. № 2. P. 345–351.
 26. Howden C.W., Hunt R.H. The relationship between suppression of acidity and gastric ulcer healing rates // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 1990. Vol. 4. № 1. P. 25–33.
 27. McColl K.E., Gillen D. Evidence that proton-pump inhibitor therapy induces the symptoms it is used to treat // *Gastroenterology.* 2009. Vol. 137. № 1. P. 20–22.
 28. Kuipers E.J. Proton pump inhibitors and gastric neoplasia // *Gut.* 2006. Vol. 55. № 9. P. 1217–1221.
 29. Reimer C., Søndergaard B., Hilsted L., Bytzer P. Proton-pump inhibitor therapy induces acid-related symptoms in healthy volunteers after withdrawal of therapy // *Gastroenterology.* 2009. Vol. 137. № 1. P. 80–87.
 30. Gillen D., McColl K.E. Problems associated with the clinical use of proton pump inhibitors // *Pharmacol. Toxicol.* 2001. Vol. 89. № 6. P. 281–286.
 31. Tarnawski A., Tanoue K., Santos A.M., Sarfeh I.J. Cellular and molecular mechanisms of gastric ulcer healing. Is the quality of mucosal scar affected by treatment? // *Scand. J. Gastroenterol. Suppl.* 1995. Vol. 210. P. 9–14.
 32. Konturek S.J. New aspects of clinical pharmacology of antacids // *J. Physiol. Pharmacol.* 1993. Vol. 44. № 3. Suppl. 1. P. 5–21.
 33. Weberg R., Berstad K., Berstad A. Acute effects of antacids on gastric juice components in duodenal ulcer patients // *Eur. J. Clin. Invest.* 1990. Vol. 20. № 5. P. 511–515.
 34. Orwoll E.S. The milk-alkali syndrome: current concepts // *Ann. Intern. Med.* 1982. Vol. 97. № 2. P. 242–248.
 35. Soll A.H., Weinstein W.M., Kurata J., McCarthy D. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and peptic ulcer disease // *Ann. Intern. Med.* 1991. Vol. 114. № 4. P. 307–319.
 36. Banerjee S., El-Omar E., Mowat A. et al. Sucralfate suppresses *Helicobacter pylori* infection and reduces gastric acid secretion by 50% in patients with duodenal ulcer // *Gastroenterology.* 1996. Vol. 110. № 3. P. 717–724.
 37. Malfertheiner P., Bazzoli F., Delchier J.C. et al. *Helicobacter pylori* eradication with a capsule containing bismuth subcitrate potassium, metronidazole, and tetracycline given with omeprazole versus clarithromycin-based triple therapy: a randomised, open-label, non-inferiority, phase 3 trial // *Lancet.* 2011. Vol. 377. № 9769. P. 905–913.

38. Gorbach S.L. Bismuth therapy in gastrointestinal diseases // Gastroenterology. 1990. Vol. 99. № 3. P. 863–875.
39. Koo J., Ho J., Lam S.K. *et al.* Selective coating of gastric ulcer by tripotassium dicitrato bismuthate in the rat // Gastroenterology. 1982. Vol. 82. № 5. Pt. 1. P. 864–870.
40. Baron J.H., Barr J., Batten J. *et al.* Acid, pepsin, and mucus secretion in patients with gastric and duodenal ulcer before and after colloidal bismuth subcitrate (De-Nol) // Gut. 1986. Vol. 27. № 5. P. 486–490.
41. Elder J.B. Recent experimental and clinical studies on the pharmacology of colloidal bismuth subcitrate // Scand. J. Gastroenterol. Suppl. 1986. Vol. 122. P. 14–16.
42. Исаков В.А., Домарадский И.В. Хеликобактериоз. М., 2003.
43. Chen M.C., Amirian D.A., Toomey M. *et al.* Prostanoid inhibition of canine parietal cells: mediation by the inhibitory guanosine triphosphate-binding protein of adenylate cyclase // Gastroenterology. 1988. Vol. 94. № 5. Pt. 1. P. 1121–1129.
44. Feldman M. Prostaglandins and gastric ulcers: from seminal vesicle to misoprostol (Cytotec) // Am. J. Med. Sci. 1990. Vol. 300. № 2. P. 116–132.
45. Bianchi Porro G., Parente F. Side effects of anti-ulcer prostaglandins: an overview of the worldwide clinical experience // Scand. J. Gastroenterol. Suppl. 1989. Vol. 164. P. 224–229.
46. 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. Vol. 50. Suppl. 1. P. S3–S11.
47. 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. Vol. 58. № 7. P. 1991–2000.
48. Du Y., Li Z., Zhan X. *et al.* Anti-inflammatory effects of rebamipide according to Helicobacter pylori status in patients with chronic erosive gastritis: a randomized sucralfate-controlled multicenter trial in China-STARs study // Dig. Dis. Sci. 2008. Vol. 53. № 11. P. 2886–2895.
49. Park S.H., Cho C.S., Lee O.Y. *et al.* Comparison of Prevention of NSAID-Induced Gastrointestinal Complications by Rebamipide and Misoprostol: A Randomized, Multicenter, Controlled Trial-STORM STUDY // J. Clin. Biochem. Nutr. 2007. Vol. 40. № 2. P. 148–155.
50. 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. Vol. 42. № 8. P. 690–693.
51. Лапина Т.Л., Ивашкин В.Т. Современные подходы к лечению язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки // Болезни органов пищеварения. 2001. Т. 3. № 1. С. 10–15.
52. Shin W.G., Kim S.J., Choi M.H. Can rebamipide and proton pump inhibitor combination therapy promote the healing of endoscopic submucosal dissection-induced ulcers? A randomized, prospective, multicenter study // Gastrointest. Endosc. 2012. Vol. 75. № 4. P. 739–747.
53. Fujiwara S., Morita Y., Toyonaga T. A randomized controlled trial of rebamipide plus rabeprazole for the healing of artificial ulcers after endoscopic submucosal dissection // J. Gastroenterol. 2011. Vol. 46. № 5. P. 595–602.
54. Takayama M., Matsui S., Kawasaki M. *et al.* Efficacy of treatment with rebamipide for endoscopic submucosal dissection-induced ulcers // World. J. Gastroenterol. 2013. Vol. 19. № 34. P. 5706–5712.
55. Mizukami K., Murakami K., Abe T. *et al.* Aspirin-induced small bowel injuries and the preventive effect of rebamipide // World. J. Gastroenterol. 2011. Vol. 17. № 46. P. 5117–5122.
56. Fujimori S., Takahashi Y., Gudis K. Rebamipide has the potential to reduce the intensity of NSAID-induced small intestinal injury: a double-blind, randomized, controlled trial evaluated by capsule endoscopy // J. Gastroenterol. 2011. Vol. 46. № 1. P. 57–64.
57. Tozawa K., Oshima T., Okugawa T. *et al.* A randomized, double-blind, placebo-controlled study of rebamipide for gastric mucosal injury taking aspirin with or without clopidogrel // Dig. Dis. Sci. 2014. Vol. 59. № 8. P. 1885–1890.
58. Вялов С.С. Этиология гастритов и восстановление слизистой оболочки верхних отделов желудочно-кишечного тракта // Доктор.Ру. 2014. № 3 (91). С. 70–77.

Recovery of GI-Tract Mucosa or Decreased Gastric Acidity? Priorities in Treatment

S.S. Vyalov

Russian University of Peoples' Friendship

GMS Clinic

Contact person: Sergey Sergeevich Vyalov, svialov@mail.ru

Damage and recovery of mucosa in esophagus, stomach and duodenum occur during various diseases. Spread of these diseases increases along with risk of developing complications. Here, recent data regarding usage of various pharmaceutical agents including proton pump inhibitors are presented in the paper. Opportunities if applying gastroprotectors as well as mode of their action and efficacy were analyzed. The results obtained after applying new drugs as well as Rebamipide are presented.

Key words: peptic ulcer disease, chronic gastritis, atrophic gastritis, gastropathy, enteropathy, treatment strategy, mucosal recovery, gastroprotector, Rebamipide