

А.А. ШЕПУЛИН, д.м.н., профессор, кафедра пропедевтики внутренних болезней, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России

СИМПТОМАТИЧЕСКИЕ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНЫЕ ЯЗВЫ

В статье обсуждаются различные варианты симптоматических гастродуоденальных язв (стрессовые, лекарственные, при эндокринных заболеваниях и др.), рассматриваются их патогенетические факторы, особенности клинических проявлений и диагностики, современные возможности лечения и профилактики.

Ключевые слова:

симптоматические гастродуоденальные язвы патогенез, клиника, диагностика лечение, профилактика

В 1970 г. В.Х. Василенко в статье «Чего мы не знаем о язвенной болезни» четко разграничил между собой язвенную болезнь как самостоятельное заболевание и симптоматические гастродуоденальные язвы (ГДЯ) [1]. В отличие от язвенной болезни, этиологически чаще всего связанной с инфекцией *H. pylori*, симптоматические (вторичные) ГДЯ патогенетически связаны с другими заболеваниями, нередко определяющими особенности клинических проявлений и течения этих язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки. В настоящее время принято выделять несколько групп симптоматических ГДЯ: стрессовые, лекарственные, язвы при различных заболеваниях внутренних органов.

Стрессовые ГДЯ возникают при множественных ранениях и травмах, распространенных (> 35% поверхности тела) ожогах (язвы Курлинга), черепно-мозговых травмах и нарушениях мозгового кровообращения (язвы Кушинга), сепсисе, полиорганной недостаточности, обширных полостных операциях продолжительностью > 5 ч (особенно связанных с трансплантацией органов), других критических состояниях. Частота возникновения стрессовых ГДЯ, по разным данным, может достигать 50% [2].

Патогенез стрессовых ГДЯ включает в себя целый ряд факторов: увеличение на фоне стресса продукции АКТГ, кортикостероидных гормонов, серотонина и гистамина, оказывающих неблагоприятное действие на защитный барьер слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, ухудшение кровоснабжения слизистой оболочки желудка в результате гиповолемического шока и плазмопотери, а также снижения синтеза простагландинов и повышения выработки лейкотриенов, нарушения гастродуоденальной моторики (парез желудка).

К развитию стрессовых ГДЯ предрасполагают такие факторы, как необходимость проведения искусственной вентиляции легких > 48 ч, коагулопатия (МНО > 1,5), острая печеночная и почечная недостаточность, введение назогастрального зонда на срок > 5 сут. [3].

«Стрессовые» ГДЯ локализуются обычно в теле желудка, носят множественный характер, нередко протекают малосимптомно, часто проявляются явными (до 25%) или скрытыми (до 50%) кровотечениями, которые служат причиной высокой летальности больных [2, 3].

В связи с этим с 1980-х гг. в отделениях реанимации стала применяться программа профилактики «стрессовых» язв желудка и двенадцатиперстной кишки. 2-мета-анализа, включавших 13 рандомизированных контролируемых исследований, свидетельствовали о более высокой эффективности применения ингибиторов протонной помпы (ИПП) с целью снижения риска развития ЖКК у больных, находящихся в критическом состоянии, по сравнению с H_2 -блокаторами [3, 4]. Показано, например, что ИПП более эффективно предупреждают развитие ЖКК после операций на открытом сердце по сравнению с ранитидином и гастропротектором тепреноном [5].

Нередко первым проявлением стрессовых ГДЯ при остром инфаркте миокарда оказываются желудочно-кишечные кровотечения, которые не всегда распознаются, поскольку типичные симптомы данного осложнения могут маскироваться усугублением общих расстройств гемодинамики, расценивающихся как признаки нарастающей сердечной недостаточности

К стрессовым язвам относятся и острые ГДЯ, возникающие у больных *острым инфарктом миокарда*, частота которых колеблется от 0,7 до 15,7%, достигая 21,0% у пациентов, умерших от данного заболевания [6–8]. Патогенез таких язв включает в себя расстройства микроциркуляции в слизистой оболочке желудка, парез желудка и двенадцатиперстной кишки, стрессовые реакции с повышением выработки гормонов надпочечников, а также нарушения свертывающей системы крови при проведении фибринолитической терапии. Факторами, повышающими риск развития ГДЯ при остром инфаркте миокарда, служат пожилой возраст, курение, злоупотребление алкоголем, высокий класс сердечной недостаточности по NYHA, сопутствующий сахарный диабет и снижение клубочковой фильтрации, нарушения свертывающей системы крови в результате проведения фибри-

нолитической терапии, интервенционные вмешательства [8, 9].

Нередко первым проявлением стрессовых ГДЯ при остром инфаркте миокарда оказываются желудочно-кишечные кровотечения, которые не всегда распознаются, поскольку типичные симптомы данного осложнения могут маскироваться усугублением общих расстройств гемодинамики, расцениваемых как признаки нарастающей сердечной недостаточности. Назначение больным с острым инфарктом миокарда ИПП позволяет снизить частоту развития желудочно-кишечных кровотечений, причем более значительно по сравнению с применением H₂-блокаторов [10, 11].

В то же время, как показал метаанализ 22 исследований, включавших 4 162 больных с острым коронарным синдромом, врачи назначают профилактически ИПП лишь 18% таких больных, что является явно недостаточным [12].

К развитию **лекарственных язв желудка и двенадцатиперстной кишки** может приводить прием глюкокортикоидов, калия хлорида, ацетилсалициловой кислоты, нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), клопидогрела и др. Особенно часто встречаются *НПВП-ассоциированные ГДЯ*, которые вместе с НПВП-ассоциированными эрозиями обычно обозначаются термином НПВП-гастропатия. По различным данным, НПВП-ассоциированные ГДЯ возникают у 20–25% больных, принимающих эти лекарственные средства [13, 14].

В патогенезе НПВП-ассоциированных язв принимают участие различные факторы: угнетение активности циклооксигеназы-1 (ЦОГ-1), приводящее к нарушению синтеза простагландинов в слизистой оболочке желудка и ослаблению ее защитного барьера, уменьшение выработки желудочной слизи и бикарбонатов, снижение кровотока в слизистой оболочке желудка, усиление апоптоза и десквамации эпителиальных клеток, нарушения гастродуоденальной моторики и др.

Риск развития НПВП-ассоциированных язв возрастает при наличии в анамнезе язвенной болезни (особенно ее осложнений), одновременном приеме нескольких НПВП и их высоких дозах, одновременном приеме кортикостероидов и антикоагулянтов, пожилom возрасте пациентов, а также наличии сопутствующих заболеваний, таких как гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, стриктуры пищевода, системная склеродермия с поражением пищевода и желудка, цирроз печени, заболевания сердечно-сосудистой системы [15]. Риск развития ГДЯ зависит и от того, какой препарат из групп НПВП был выбран для лечения. Из неселективных НПВП наименьшим ulcerогенным действием обладает ибупрофен, наибольшим – индометацин и кетопрофен. Снижения риска возникновения НПВП-ассоциированных ГДЯ можно добиться при назначении селективных ингибиторов ЦОГ-2 (целекоксиба, нимесулида, мелоксикама).

Наличие у больного инфекции *H. pylori* также повышает риск развития НПВП-гастропатии, что предполагает обязательное исследование инфицированности пациента перед началом приема НПВП с проведением последую-

щей эрадикационной терапии в случае положительного результата [16].

НПВП-ассоциированные ГДЯ часто имеют множественный характер, сочетаются с эрозивными поражениями желудка и двенадцатиперстной кишки, нередко протекают малосимптомно и могут манифестироваться клинически внезапными желудочно-кишечными кровотечениями (меленой или рвотой содержимым типа «кофейной гущи»).

Риск развития ГДЯ зависит и от того, какой препарат из групп НПВП был выбран для лечения. Из неселективных НПВП наименьшим ulcerогенным действием обладает ибупрофен, наибольшим – индометацин и кетопрофен. Снижения риска возникновения НПВП-ассоциированных ГДЯ можно добиться при назначении селективных ингибиторов ЦОГ-2

Лечение НПВП-ассоциированных ГДЯ предполагает по возможности отмену данных препаратов или уменьшение их дозы. Если по каким-то причинам их отменить не удастся, лечение проводится на фоне продолжающегося приема НПВП, хотя сроки заживления язв при этом увеличиваются. Наиболее эффективными препаратами для лечения НПВП-гастропатии являются ИПП, назначаемые в стандартных дозах (омепразол – в дозе 20 мг в сутки, рабепразол – в дозе 20 мг/сут, эзомепразол – в дозе 20 мг/сут, пантопразол – в дозе 40 мг/сут). Вместе с ИПП могут быть дополнительно назначены синтетические аналоги простагландинов (мизопростол в дозе 200 мкг/сут). ИПП также назначаются профилактически одновременно с НПВП при выявлении у больного факторов риска развития НПВП-гастропатии [17, 18].

Вопросы профилактики возникновения ГДЯ приходится часто решать и при лечении *клопидогрелом*. Как известно, больные, которым проводится установка стентов в коронарные артерии, нуждаются в приеме препаратов, тормозящих агрегацию тромбоцитов (клопидогрел), а также непрямых антикоагулянтов (варфарин). Клопидогрел (особенно в комбинации с аспирином) повышает риск развития ГДЯ в 2–4 раза, который снижается при одновременном приеме ИПП [19, 20]. Поэтому с целью профилактики таких поражений больным, получающим клопидогрел, в тех случаях, когда они старше 65 лет, у них в анамнезе была язвенная болезнь и имеются другие факторы повышенного риска желудочно-кишечных кровотечений, показан прием ИПП [18].

При лечении клопидогрелом могут возникать проблемы лекарственного взаимодействия этого препарата с ИПП, метаболизирующимися системой цитохрома CYP2C19 (CYP2C19), поскольку лечебный эффект клопидогрела предполагает образование с участием этой системы активных метаболитов. Среди всех ИПП наиболее низкое сродство к системе CYP2C19 демонстрирует пантопразол, обладающий альтернативным путем метаболизма через

сульфотрансферазу цитозоля, что делает его назначение в указанных случаях более предпочтительным.

К язвам желудка и двенадцатиперстной кишки, развивающимся при заболеваниях внутренних органов, относятся в первую очередь ГДЯ при синдроме Золлингера – Эллисона.

Морфологическим субстратом синдрома Золлингера – Эллисона служит гастринпродуцирующая опухоль, располагающаяся чаще всего в поджелудочной железе, реже – в двенадцатиперстной кишке, желудке, печени, селезенке. В 60–90% случаев характер гастрином оказывается злокачественным, хотя при этом они отличаются, как правило, медленным ростом. Метастазирование происходит в регионарные лимфатические узлы, печень, селезенку. Размеры опухолей колеблются в пределах 0,2–2 см. Приблизительно у 25% больных синдром Золлингера – Эллисона служит проявлением множественного эндокринного аденоматоза (множественной эндокринной неоплазии) I типа (MEN-1) – заболевания, наследуемого по аутосомно-доминантному типу, при котором обнаруживаются аденоматозные поражения поджелудочной железы, паращитовидных желез, гипофиза, надпочечников.

Патогенез ГДЯ при синдроме Золлингера – Эллисона связан с резкой гиперсекрецией соляной кислоты в результате значительного повышения выработки гастрина. Язвы в таких случаях часто бывают множественными, локализуются не только в желудке и двенадцатиперстной кишке, но и в тощей кишке, а иногда и в пищеводе. ГДЯ при синдроме Золлингера – Эллисона проявляются выраженным болевым синдромом и отличаются упорным течением. Типичным клиническим признаком служит стойкая диарея, обусловленная эвакуацией в тощую кишку большого количества кислого содержимого и последующим нарушением всасывания воды и электролитов в кишечнике.

НПВП-ассоциированные ГДЯ часто имеют множественный характер, сочетаются с эрозивными поражениями желудка и двенадцатиперстной кишки, нередко протекают малосимптомно и могут манифестироваться клинически внезапными желудочно-кишечными кровотечениями (меленой или рвотой содержимым типа «кофейной гущи»)

Заподозрить наличие у больного синдрома Золлингера – Эллисона можно уже при исследовании кислотообразующей функции желудка: уровень базальной кислотной продукции у большинства пациентов превышает 10 ммоль/ч, при этом, в отличие от здоровых и больных с обычной язвенной болезнью, не происходит значительного увеличения кислотной продукции после стимуляции секреции. Важную диагностическую роль играет определение базальной концентрации сывороточного гастрина, которая у этих пациентов оказывается повышенной в 5–30 раз. В диагностике применяются также

ультразвуковое исследование, эндосонография, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография, ангиография.

У больных с рецидивирующими ГДЯ и умеренной гипергастринемией (обычно < 1 000 пг/мл) в ряде случаев приходится проводить дифференциальный диагноз между синдромом Золлингера – Эллисона и *гиперплазией G-клеток антрального отдела желудка*. Определенную помощь в этом оказывает проба с внутривенным введением секретина. У больных с гиперплазией G-клеток уровень гастрина после инъекции секретина не повышается или повышается менее чем на 50%, тогда как у больных с гастриномой уже через несколько минут после введения секретина содержание гастрина в крови возрастает более чем на 100%.

Лечение больных с синдромом Золлингера – Эллисона может быть консервативным и хирургическим. Консервативная терапия предусматривает назначение высоких (превышающих стандартные в 2–3 раза) доз ИПП, иногда в комбинации с H₂-блокаторами с последующим постоянным поддерживающим приемом после достижения рубцевания язв. Радикальная операция возможна лишь при отсутствии метастазов. При их обнаружении проводится химиотерапия стрептозоцином и доксорубицином.

Язвы у больных *гиперпаратиреозом* локализуются чаще всего в двенадцатиперстной кишке. Их патогенез связан с усилением секреции соляной кислоты на фоне повышенной выработки паратгормона и его непосредственным неблагоприятным влиянием на слизистую оболочку желудка и двенадцатиперстной кишки, а также с имеющейся у таких больных гиперкальциемией, способствующей гиперсекреции соляной кислоты.

ГДЯ у больных гиперпаратиреозом протекают с упорным болевым синдромом, часто рецидивируют, отличаются склонностью к кровотечениям и прободению язв.

Консервативная терапия гиперпаратиреоидных язв малоэффективна. Наиболее радикальным методом лечения служит паратиреоидэктомия, приводящая к исчезновению симптомов гиперпаратиреоза и стойкому рубцеванию язв.

Симптоматические ГДЯ могут встречаться у больных *системным мастоцитозом*, при котором происходит избыточная пролиферация тучных клеток в коже, слизистой оболочке желудка и кишечника, костном мозге, лимфатических узлах, печени и селезенке. Повышенное освобождение гистамина из тучных клеток ведет к последующему увеличению продукции соляной кислоты и возможному образованию дуоденальных язв. Типичные гастроинтестинальные жалобы (боли, рвота, диарея) сочетаются у больных системным мастоцитозом с негastroэнтерологическими жалобами и клиническими проявлениями, такими как головная боль, зуд, крапивница, приступы бронхиальной астмы. В крови обнаруживается значительное повышение уровня гистамина и триптазы, в костном мозге выявляется его инфильтрация тучными клетками. В лечении ГДЯ у больных системным мастоцитозом применяются антагонисты H₁- и H₂-рецепторов (в частности,

ранитидин), хромогликат натрия, антихолинергические препараты.

Гипергистаминемией объясняется и повышенная частота ГДЯ у больных *миелопролиферативными заболеваниями, протекающими с базофилией* (хронический миелолейкоз, истинная полицитемия). Повышенный распад базофилов на фоне химиотерапии приводит к возрастанию уровня гистамина в крови, стимуляции продукции соляной кислоты и последующему увеличению риска возникновения ГДЯ [21].

В литературе упоминается также о повышенной частоте пептических ГДЯ у больных хронической обструктивной болезнью легких, циррозами печени (гепатогенные язвы), хроническим панкреатитом и муковисцидозом (панкреатогенные язвы), хронической почечной недостаточностью, пациентов с дефицитом α_1 -антитрипсина. Однако приводимые данные часто оказываются противоречивыми и подчас не находят клинического подтверждения [22–24].

Кроме того, некоторые авторы включают в разряд симптоматических ГДЯ язвы желудка и двенадцатиперстной кишки при туберкулезе, болезни Крона, лимфоме [21]. В действительности эти поражения не имеют ничего общего с обычными ГДЯ, и, безусловно, правильнее в таких случаях говорить не о язвах, а о туберкулезе желудка, болезни Крона с поражением желудка и двенадцатиперстной

кишки, лимфоме желудка, требующих проведения дифференциального диагноза с обычными доброкачественными язвами желудка. Понятно, что лечение больных туберкулезом, лимфомой и болезнью Крона с поражением желудка отличается от терапии пептических язв и требует соответствующего лечения основного заболевания.

Заподозрить наличие у больного синдрома Золлингера – Эллисона можно уже при исследовании кислотообразующей функции желудка: уровень базальной кислотной продукции у большинства пациентов превышает 10 ммоль/ч

Таким образом, помимо язвенной болезни в практике врача-терапевта или гастроэнтеролога могут встретиться и симптоматические ГДЯ, патогенетически связанные с определенными факторами или другими заболеваниями. Эти язвы нередко протекают малосимптомно, склонны к осложненному течению (чаще всего кровотечениям) и требуют не только применения высокоэффективных противоязвенных препаратов (в первую очередь ИПП), но и лечения основного заболевания, на фоне которого они развились.



ЛИТЕРАТУРА

- Василенко В.Х. Что мы не знаем о язвенной болезни. *Актуальные вопросы гастроэнтерологии*, 1979, 3: 3-17.
- May A, Hahn EG. Ulkus und Erosionen durch Streb. *Klinische Gastroenterologie* (Hrsg. E.G. Hahn, J.F. Riemann). Stuttgart-New York. *Thieme Verlag*, 2000, 1: 763-767.
- Alhazzani W, Alshahrani M, Moayyedy P, Jaeschke R. Stress ulcer prophylaxis in critically ill patients: review of the evidence. *Pol. Arch. Med. Wewn.*, 2012, 122: 107-114.
- Pongprasobchai S, Kridkratoke S, Nopmaneejumruslers C. Proton pump inhibitors for the prevention of stress-related mucosal disease in critically-ill patients: a meta-analysis. *J. Med. Assoc. Thai*, 2009, 92: 632-637.
- Hata M, Shiono M, Sekino H et al. Prospective randomized trial for optimal prophylactic treatment of the upper gastrointestinal complications after open heart surgery. *Circ. J.*, 2005, 69 (2): 405-409.
- Lichtman JH, Spertus JA, Reid KJ et al. Acute noncardiac conditions and in-hospital mortality in patients with acute myocardial infarction. *Circulation*, 2007, 116: 1925-1930.
- Moucarbel GV, Signorovich JE, Pfeffer MA et al. Gastrointestinal bleeding in high risk survivors of myocardial infarction: the VALIANT Trial. *Eur. Heart J.*, 2009, 30: 2226-2232.
- Nikolsky E, Stone GW, Kirtane AJ. Gastrointestinal bleeding in patients with acute coronary syndromes: incidence, predictors and clinical implications: analysis from the ACUTY (acute catheterization and urgent intervention triage strategy) trial. *J. Amer. College Cardiol.*, 2009, 54: 1293-1302.
- Fitchett D. The impact of bleeding in patients with acute coronary syndromes: how to optimize the benefits of treatment and minimize the risk. *Can. J. Cardiol.*, 2007, 23: 663-671.
- Gao Q-P, Sun Y, Sun Y-X et al. Early use of omeprazole benefits patients with acute myocardial infarction. *J. Tromb. Thrombolysis*, 2009, 28: 282-287.
- Ng FH, Tunggal P, Chy WM et al. Esomeprazole compared with famotidine in the prevention of upper gastrointestinal bleeding in patients with acute coronary syndrome or myocardial infarction. *Am. J. Gastroenterol.*, 2011, 107: 389-396.
- Schreiber GC, Laine L, Murphy SA, Cannon CP. Evaluation of proton pump inhibitor use in patients with acute coronary syndromes based on risk factors for gastrointestinal bleeding. *Crit. Pathw. Cardiol.*, 2007, 6: 169-172.
- Hawkey CJ, Wight NJ. NSAIDs and gastrointestinal complications. *LSC Life Science Communications*, London, 2001. P. 1-56.
- May A, Hahn EG. Ulkus und Erosionen durch Medikamente. *Klinische Gastroenterologie* (Hrsg. E.G.Hahn, J.F.Riemann). Stuttgart-New York. *Thieme Verlag*, 2000, 1: 756-762.
- Lanza FJ et al. Guidelines for Prevention of NSAID-Related Ulcer Complications. *Am. J. Gastroenterol.*, 2009, 104: 728-738.
- Malferteiner P, Megraud F, O'Morain C et al. Management of Helicobacter pylori infection – the Maastricht IV Consensus report. *Gut*, 2012, 61: 646-664.
- Chan FK, Graham DY. Review article: prevention of non-steroidal anti-inflammatory drug gastrointestinal complications – review and recommendations based on risk assessment. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2004, 19: 1051-1061.
- Bhatt DL, Scheiman J, Abraham NS et al. ACCF/ACG/AHA 2008 Expert Consensus Document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use. *Circulation*, 2008, 118: 1894-1909.
- Connolly SJ, Pogue J, Hart RG et al. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.*, 2009, 360: 2066-2078.
- Lanas A, Garcia-Rodriguez LA, Arroyo MT et al. Risk of upper gastrointestinal ulcer bleeding associated with selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors, traditional non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs, aspirin and combinations. *Gut*, 2006, 55: 1731-1738.
- Haas U, Hahn EG. Andere Ursachen für Ulzera in Magen und Duodenum. *Klinische Gastroenterologie* (Hrsg. E.G. Hahn, J.F. Riemann). Stuttgart-New York. *Thieme Verlag*, 2000, 1: 768-775.
- Гребенев А.Л., Шептулин А.А. Симптоматические язвы желудка и двенадцатиперстной кишки. Руководство по гастроэнтерологии (под ред. Ф.И. Комарова и А.Л. Гребенева). М.: Медицина, 1995. Т. 1. С. 534-550.
- Spechler SJ. Peptic ulcer and its complications. *Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease*, Philadelphia-London-Toronto-Montreal-Sydney-Tokyo, 2002, 1: 747-781.
- Gastroenterologie systematisch (Hrsg. B. Göke, Ch. Beglinger). Bremen – London – Boston, 2. Auflage, 2007. S. 150-170.