Язвенная болезнь

Доц. Л.В. Михайловская

2019г

Материалы, использованные в лекции

- IV Национальные рекомендации по диагностике и лечению кислотозависимых и ассоциированных с Helicobacter Pylori заболеваний (IV Московские соглашения) 2016
- Management of Helicobacter pylori infection – the Maastricht V Florence Consensus Report.2016
- Клинические рекомендации РГА по диагностике и лечению язвенной болезни. 2016
- Клинические рекомендации РГА по диагностике и лечению инфекции Helicobacter Pylori у взрослых. 2017.

Язва желудка

К ИСТОРИИ

- . 1816 г. (Ф. Уден); 1824 г. (Д. Эберкромби);
- 1829 г. – Ж Крювелье выделил язвенную болезнь (ЯБ) в самостоятельную нозологическую форму.
  1842 г. (К. Рокитанский).
- 1842 г. – М. П. Кончаловский предложил термин "язвенная болезнь" в России.
- 1910 г. - K. Schwartz "Нет кислоты (хлористоводородной) - нет ЯБ".
- 1949 г. – М. М. Губергриц назвал ЯБ «таинственной незнакомкой"
- 1970 г. – В. Х. Василенко – ЯБ полициклическое заболевание.
- 1983 г. – открытие HP Б. Маршал и Р. Уоррен.
- G.N.J. Tytgat (1995): "Нет Helicobacter pylori (Hp) - нет Hp-ассоциированной ЯБ".

Язвенная болезнь (ЯБ) - это системное многофакторное, наследственно детерминированное заболевание, с хроническим полициклическим течением - сменой рецидивов и ремиссий и общей патоморфологической особенностью - образованием одиночного (как правило) язвенного дефекта в тех отделах слизистой оболочки гастродуоденальной зоны, которые «омываются» активным желудочным соком.

Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки: эпидемиология

- Язвенной болезнью желудка и ДПК болеют 2-5% взрослого населения. В РФ –1314,6 больных на 100 000 населения. Впервые выявленная ЯБ - у 117,7 чел. на 100000
- Распространённость язвы ДПК в 4 раза выше по сравнению с язвенной болезнью желудка
- Мужчины болеют чаще женщин: ЯБ ДПК в 2-4 раза , ЯБ желудка – примерно одинаково

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ

I. **Этиология ЯБ** до сих пор не до конца установлена.

II. **Патогенез ЯБ**:

III. **Экзогенные** (внешнесредовые) факторы:

- Helicobacter pylori (Hp)-инфекция (колонизация СОЖ и очагов желудочной метаплазии в ДПК);
- психоэмоциональные стрессовые воздействия с включением психосоматических механизмов патогенеза;
- метеорологические факторы, особенно в переходные времена года (осень, весна);
- курение.

Helicobacter pylori

В чем виноват НР?

В 75-100% случаев возникновения хронических гастритов,

60% - язвенной болезни желудка,

80-% — язвенной болезни двенадцатиперстной кишки,

30-90% — неязвенной диспепсии

Корниенко Е.А. Клиника, диагностика и лечение Helicobacter pylori-ассоциированных гастродуоденальных заболеваний у детей: автореф. дисс. ...докт., 1999, 32 с.

В чем виноват HP?

- Рак желудка
- Железодефицитная анемия
- Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура
- B12-дефицитная анемия
- MALT-лимфома
- Атеросклероз, болезнь Альцгеймера
- Идиопатическая болезнь Паркинсона

В 1995 году Международной Ассоциацией по Изучению Рака (IARC) H.pylori признан канцерогеном 1 класса. При назначении схем антихеликобактерной терапии доказана не только репарация язвенных дефектов, но и обратное развитие гастрита и злокачественных новообразований.

Механизмы патогенности

Токсины и токсические ферменты:

- **Цитотоксины (Cag A) – ремоделирование актина, ингибирование роста клетки, стимуляция апоптоза**
- **Цитотоксин-ассоциированный белок (ЦАС-А)**
- **VacA – вакуолизирующий цитотксин**
- **Уреаза**
- **Фосфолипазы A_2 и С**

Стимуляция воспаления

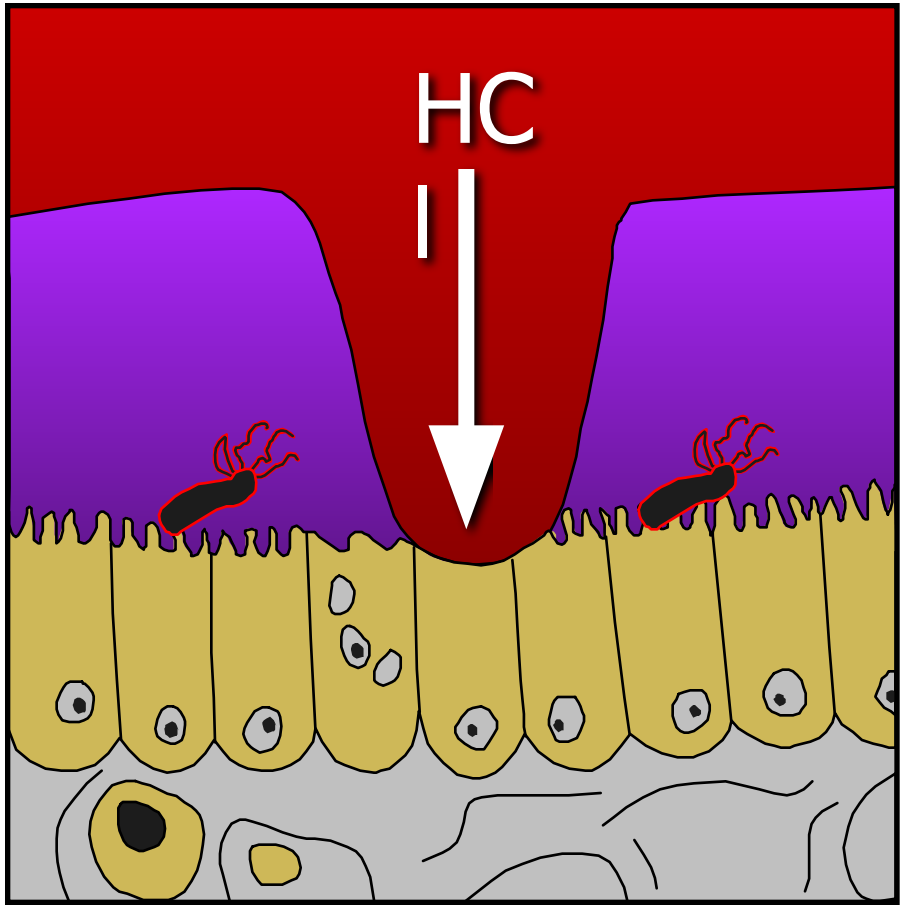
- **Нейтрофилы в эпителии СОЖ**
- **Мононуклеары (выделяют интерлейкины, (ИЛ-8), факторы некроза опухоли)**
- **Супероксидные радикалы, лизосомальные ферменты**
- **Фосфолипаза А2**
- **Фактор активации тромбоцитов**

Изменение физиологии желудка

- **Повышение уровня сывороточного гастрина**
- **Повышение сывороточного уровня пепсиногена**

ЖГУТИКИ
колонизация клеток хозяина после проникновения под слизистую оболочку и хемотаксис
УРЕАЗА
- нейтрализация кислоты в желудке;
- повреждение слизистой оболочки желудка аммиаком
ЛИПОПОЛИСАХАРИДЫ
- прикрепление к клеткам хозяина;
- воспаление
БЕЛКИ ПОВЕРХНОСТИ
- прикрепление к клеткам хозяина;
Экзотоксины
образующий вакуоли токсин (VacA)
повреждение слизистой оболочки
Система секреции
жгутикоподобная структура для введение эфекторов в клетки хозяина
Экзоферменты
(протеазы, липазы, муциназы)
повреждение слизистой оболочки
ЭФФЕКТОРЫ (CagA)
- ремоделирование актина;
- индукция интерлейкина-8;
- ингибирование роста клеток хозяина и апоптоза

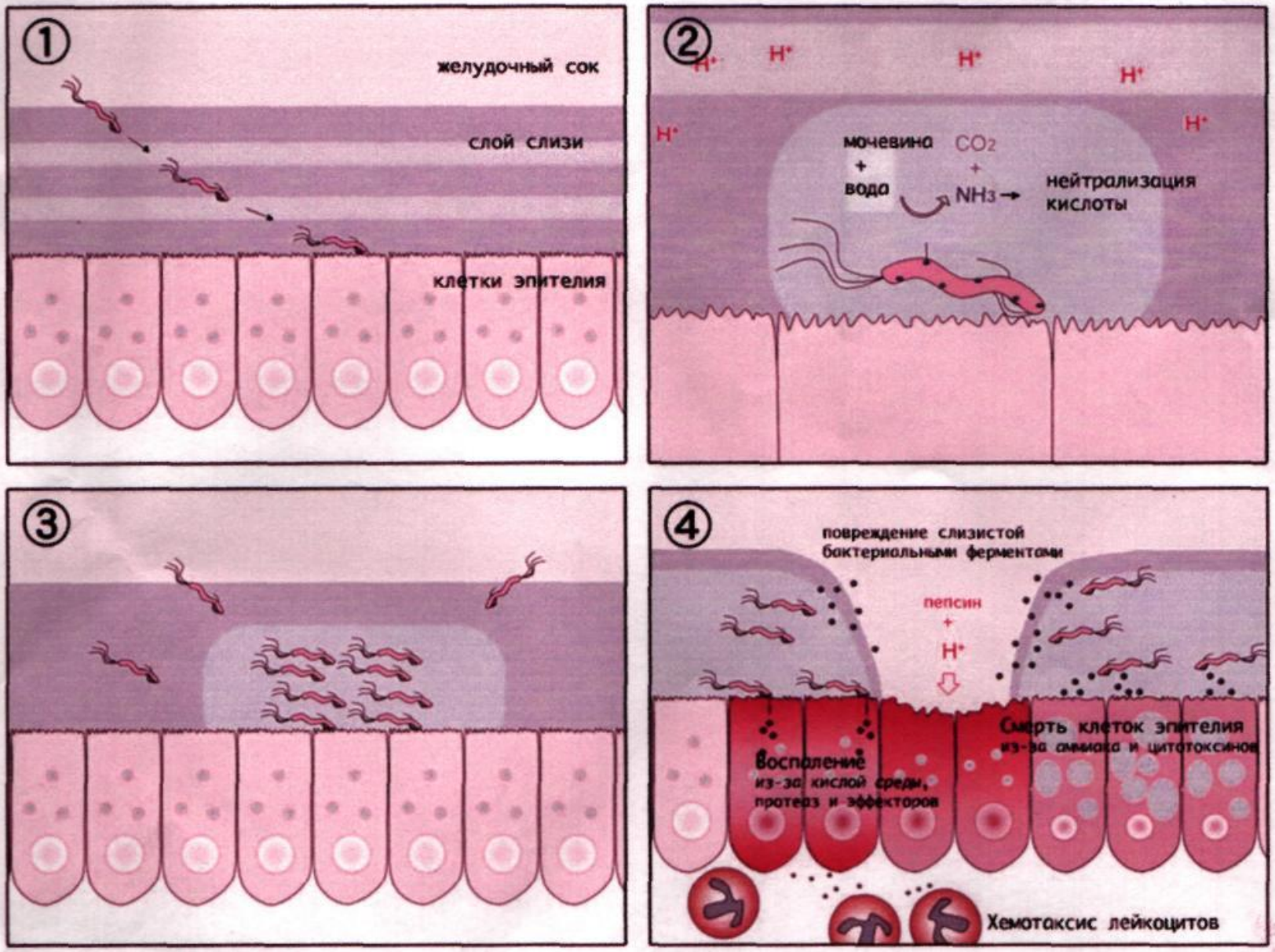
Роль инфекции *H. pylori* и соляной кислоты в патогенезе ЯБ



Просвет желудка

Слизь

Клетки эпителия


①
желудочный сок
слой слизи
клетки эпителия
②
H+
мочевина
+
вода
CO2
+
NH3
нейтрализация кислоты
③
④
повреждение слизистой бактериальными ферментами
пепсин
+
H+
Смерть клеток эпителия из-за аммиака и цитотоксинов
Воспаление из-за кислой среды, протеаз и эффекторов
Хемотаксис лейкоцитов

Психосоматические факторы патогенеза язвенной болезни

1.Значимая психотравма, предшествующая развитию ЯБ.

2. Психогенные факторы: высокие эмоциональные нагрузки на рабочем месте, семейные конфликты, полиморфные психогении.

3. У 56% больных ЯБ определяются дефекты воспитания в детстве (гипоопека, неполная семья и т.п.), признаки эмоциональной (у 72%) и социальной (у 46%) дезадаптации, акцентуация личности (у 50%).

4. Зависимость ЯБ от психического фактора - 80 %, показатель соматизации переживаний - 52%.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ

2. **Эндогенные (внутренние) факторы**:

- **наследственная предрасположенность;**
- **ацидопептический «агрессивный» фактор;**
- **стойкий иммунологический дисбаланс с развитием вторичного иммунодефицита;**
- **активация процессов свободнорадикального окисления липидов (СРОЛ).**

МАРКЕРЫ НАСЛЕДСТВЕННОЙ ОТЯГОЩЕННОСТИ ПО ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ

- **Клинико-генеалогический анализ (изучение родословной с выявлением больных ЯБ среди кровных родственников первой степени родства).**

- **Определение группы крови системы АВО,(01) резус-принадлежности, фенотипов наследственного полиморфизма (по Lewis)**

- **Выявление «несекреторного статуса» (неспособности выделять со слюной групповые агглютиногены крови системы АВН).**

- **Наличие гиперпепсиногенемии – 1.**

МАРКЕРЫ НАСЛЕДСТВЕННОЙ ОТЯГОЩЕННОСТИ ПО ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ

5. Определение генетически обусловленного увеличения массы обкладочных клеток (МОК).

6. Наличие врожденного дефицита альфа-1-антитрипсина (а-1-АТ) и альфа-2-макроглобулина (а-2-МГ) – основных протекторов СОЖ и ДПК от ацидопептической агрессии.

МАРКЕРЫ НАСЛЕДСТВЕННОЙ ОТЯГОЩЕННОСТИ ПО ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ

7. **Выявление определенных антигенов гистосовместимости системы HLA: A10 и B5, а также перекрестно реагирующих с ними B15 и B35.**

8. **Врожденные нарушения в составе желудочной и дуоденальной слизи (дефицит фукозы, гликозаминогликанов и хондроитин-сульфатов)**

9. **Индивидуальные особенности дерматоглифики (кожного узора на «подушечках» пальцев и ладонях).**

Иммунный статус больных язвенной болезнью

-комбинированные формы вторичного иммунодефицита с преимущественным нарушением Т-клеточного звена иммунитета

-нарушение функции фагоцитирующих клеток (неэффективность процессов дезинтеграции антигенов в фагоцитирующих клетках).

Непосредственные «местные» факторы патогенеза

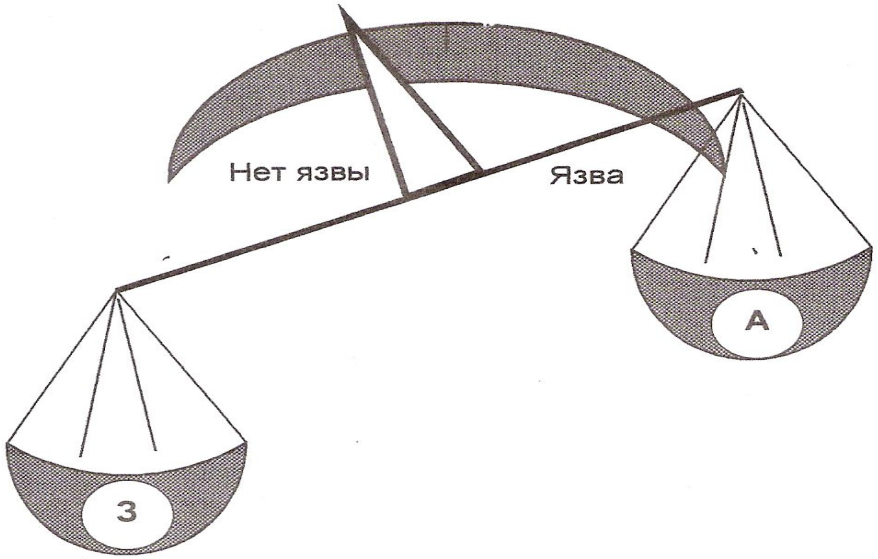
Активация «факторов агрессии»:

- ацидопептическая активность;
- колонизация СОЖ и очагов желудочной метаплазии в ДПК Hp-инфекцией;
- вегетативная дистония с гиперпарасимпатикотонией;
- гипергастринемия;
- увеличение массы обкладочных клеток (МОК);
- активация процессов СРОЛ (ПОЛ);
- гастродуоденальная дисмоторика.

Ослабление «факторов защиты»:

- повреждение слизисто-бикарбонатного барьера СОЖ и ДПК;
- нарушение процессов физиологической регенерации СОЖ и ДПК;
- ухудшение кровоснабжения (нарушение микроциркуляции) СОЖ и ДПК;
- нарушение дуоденального тормозного механизма желудочной секреции.

Патогенез язвенной болезни (H.Shay, D.C.Sun, 1965)



Фактор защиты

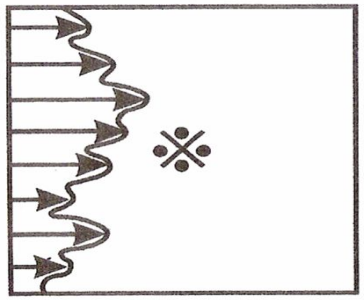
1. Слизисто-бикарбонатный барьер желудка и ДК.
2. Процессы физиологической регенерации СОЖ и ДК.
3. Местное кровоснабжение СОЖ и ДК.
4. Дуоденальный тормозной механизм желудочной секреции.

Фактор агрессии

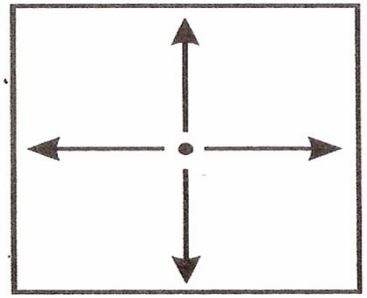
1. Ацидо-пептический фактор.
2. Контаминация СОЖ и ДК Helicobacter pylori.
3. Гипертонус n.vagus.
4. Гипергастринемия.
5. Увеличение МОК.
6. Гастродуоденальная дисмоторика.
7. Активация процессов ПОЛ.

1. Эндокринные железы.
2. Серотонин.
3. Генетические факторы.

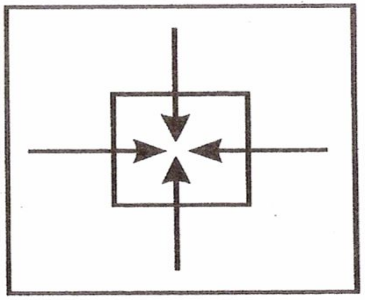
Этапы патогенеза и саногенеза язвенной болезни (W.Sircus, 1980)



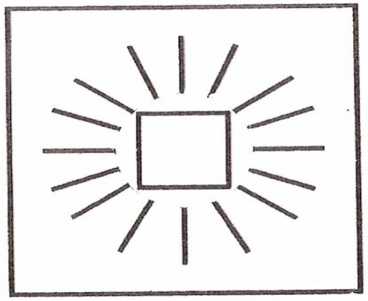
1. Агрессия НР и кислотно-пептического фактора на ослабленную СОЖ и ДПК



2. Прорыв СББ желудка (или ДПК) и распространение агрессии в глубину и ширину: образование язвенного дефекта



3. Уравновешивание факторов агрессии факторами защиты: процесс самоограничения язвы



4. Образование вокруг язвенного дефекта «частокола» из моноцитов и фибробластов – процесс рубцевания язвы

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ

Под влиянием внешних «возмущающих» воздействий при наличии внутренних предрасполагающих факторов (отягощенная по ЯБ наследственность, иммунодефицитные состояния и т.п.) п**роисходит нарушение («срыв») механизмов адаптивной регуляции и саморегуляции на различных уровнях, начиная с гастродуоденальной системы саморегуляции и кончая корково-подкорковыми образованиями головного мозга.**

- **ЯБ** – это **не простая сумма местных поражений,** строго локальных в отдельных анатомических структурах (желудок, ДПК), а **СИСТЕМНОЕ** заболевание, в котором соматическое всегда опосредованное психическим. (Zander W, 1981 г.)

Концепция патогенеза язвенной болезни (Я.С.Циммерман, 1994)

Массированное воздействие на организм человека различных внешнесредо-вых этиологических факторов и их сочетаний при наличии наследственно-конституциолальных и других предрасполагающих факторов

↓

«Срыв» местных механизмов саморегуляции автономной гастродуоденальной (гастродуоденохолангиопанкреатической) системы

↓

Нарушение взаимосвязей и синхронизации основных функций гастродуоденальной системы (секреторной, двигательной, трофической и др.)

↓

«Агрессия» кислотно-пептического фактора на ограниченном участке гастродуоденальной слизистой с пониженной резистентностью (микротромбоз; ишемия; повреждение СОЖ или ДПК Нр; ретродиффузия H^+-ионов и др.) с образованием одиночного (как правило) язвенного дефекта

↓

Постоянная (перманентная) сигнализация (импульсация) из очага поражения (язва) в вышележащие уровни адаптивной регуляции, осуществляющие контроль за деятельностью висцеральных систем организма

↓

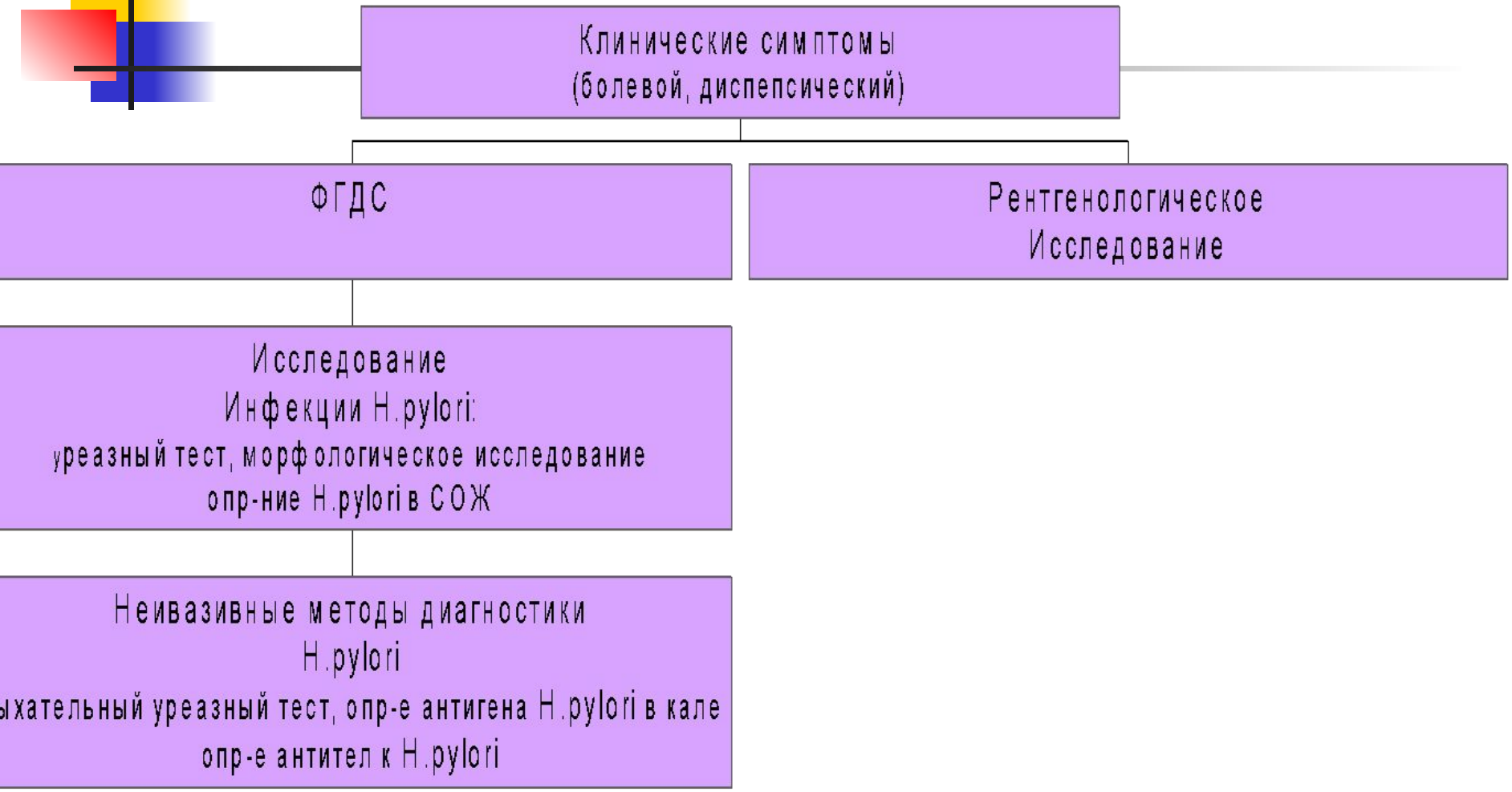
Концепция патогенеза язвенной болезни
(продолжение)

Мобилизация механизмов саногенеза, обеспечивающих самоограничение язвенного дефекта, а затем – его рубцевание и предупреждающих возможность образования новых гастродуоденальных язв

Становление патологических регуляторных взаимоотношений в гастродуоденальной системе, обусловливающих её ненадежность

Развитие рецидивов язвенного процесса в гастродуоденальной слизистой при очередном воздействии неблагоприятных факторов внешней среды (психоэмоциональный стресс, реинфекция Helicobacter pylori, резкие колебания метеоусловий, характерные для осени и весны и т.п.)

Алгоритм диагностики ЯБ



МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ

1. **Анамнез** (характерная структура болевого и диспепсического синдромов; суточный ритм болей; сезонность рецидивов ЯБ: осень, весна) и т.п.

2. **Объективный статус***:* симптомы локальной перкуторной (**симптом Менделя**) и пальпаторной болезненности в эпигастрии.

СТАНДАРТ ОБСЛЕДОВАНИЯ

- Общий анализ крови, мочи, кала – на скрытую кровь
- Группа крови и Rh-фактор
- внутрижелудочная pH-метрия в т.ч. суточная – определение кислотообразующей функции желудка
- определение HP-инфекции
- рентгенологическая диагностика
- эндоскопическая диагностика (ЭГДС)

ГАСТРОПАНЕЛЬ

- **Микропланшетная иммуноферментная методика.**
- Определение: **пепсиноген I, II**

  гастрин 17

  антитела Ig A и IgG к Hp
- Гастрин 17 – биомаркер атрофического гастрита, риск рака желудка.
- Пепсиноген I – ульцерогенный маркер.

МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ

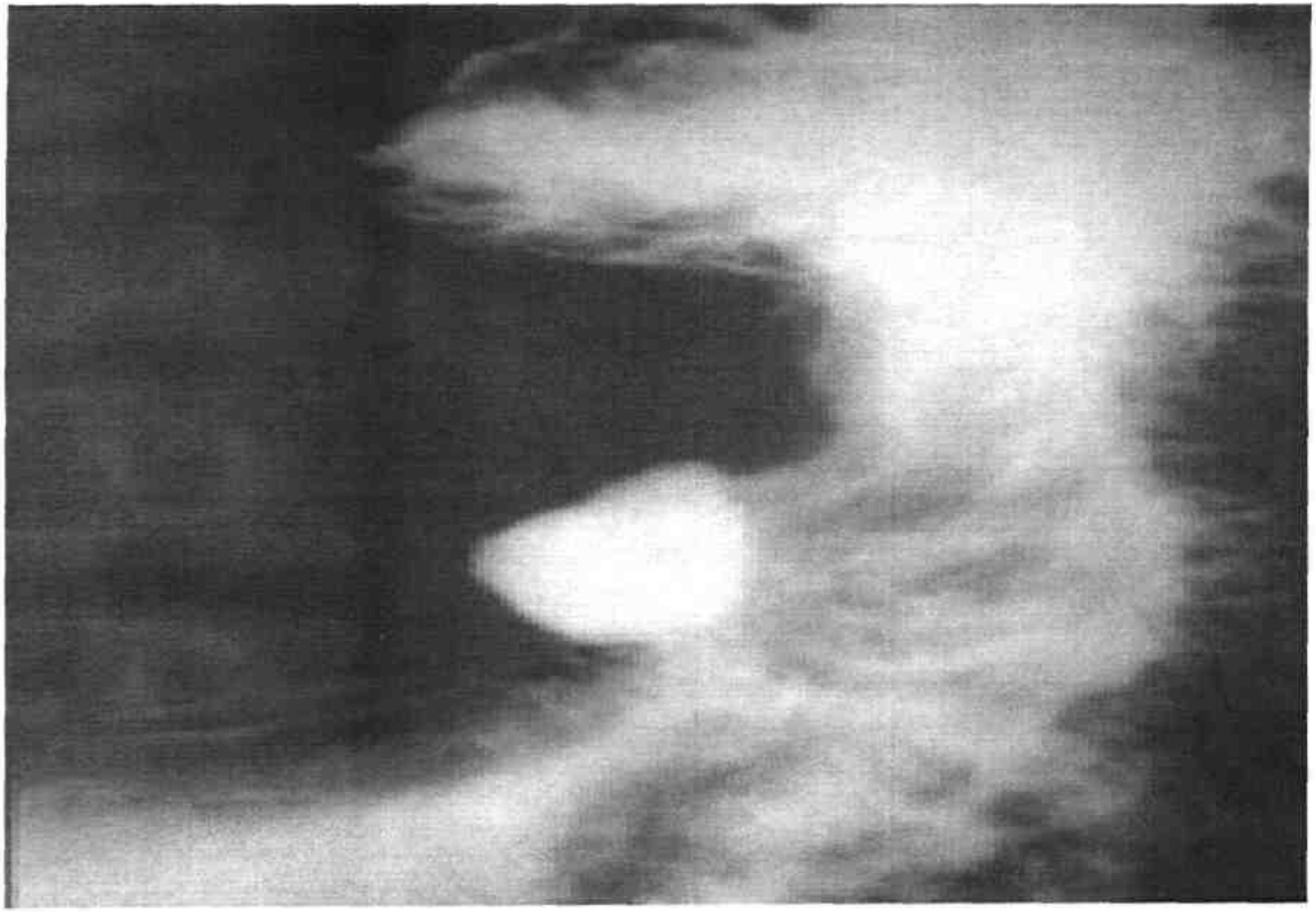
Рентгенодиагностика:

«прямой признак» - симптом «ниши» (контурная «ниша», «рельеф-ниша »);

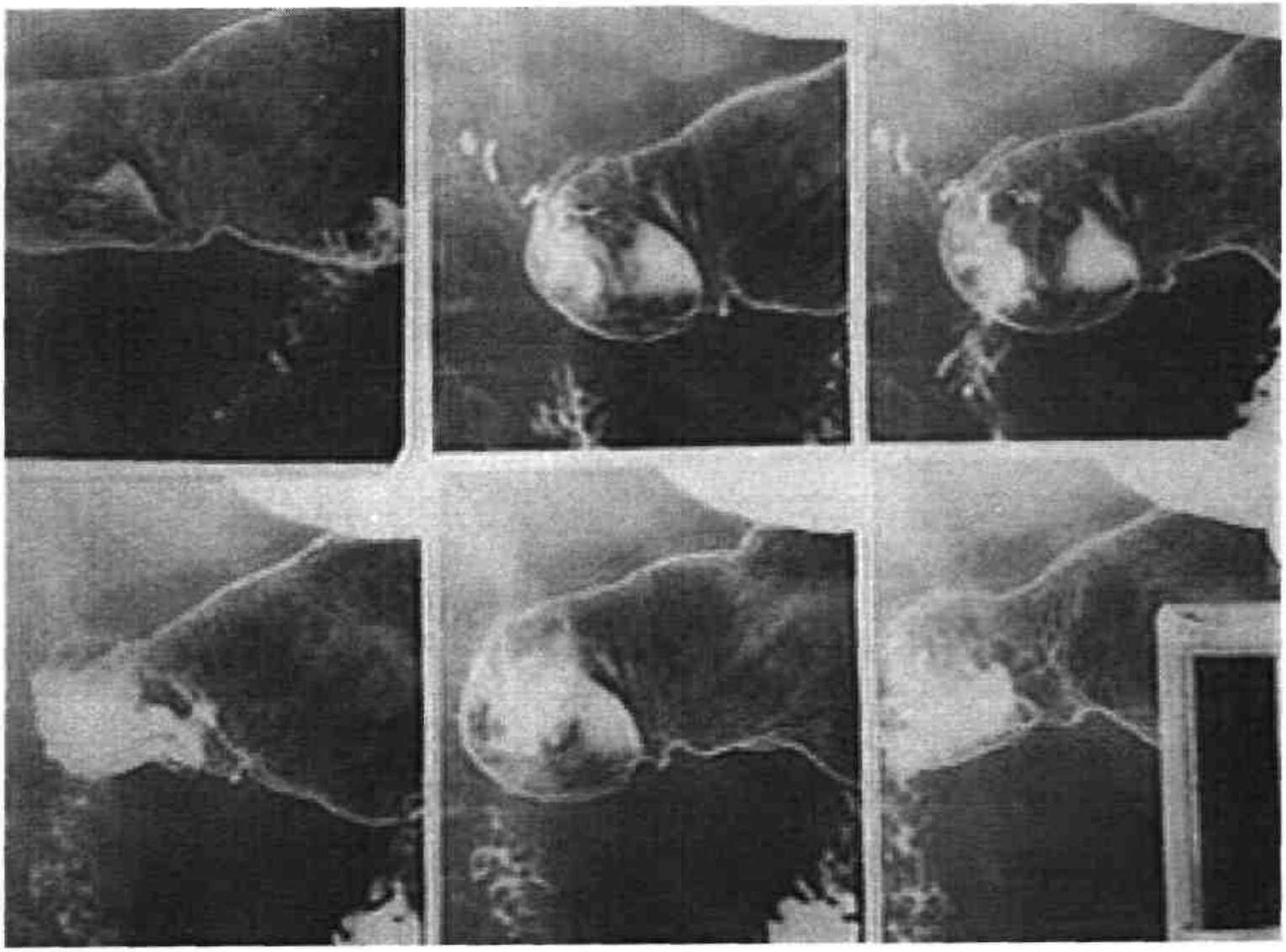
косвенные: «воспалительный вал» в окружности язвы; конвергенция складок к язвенному дефекту; симптом «указующего перста» (де Кервена); рубцово-язвенная деформация желудка и/или ДПК

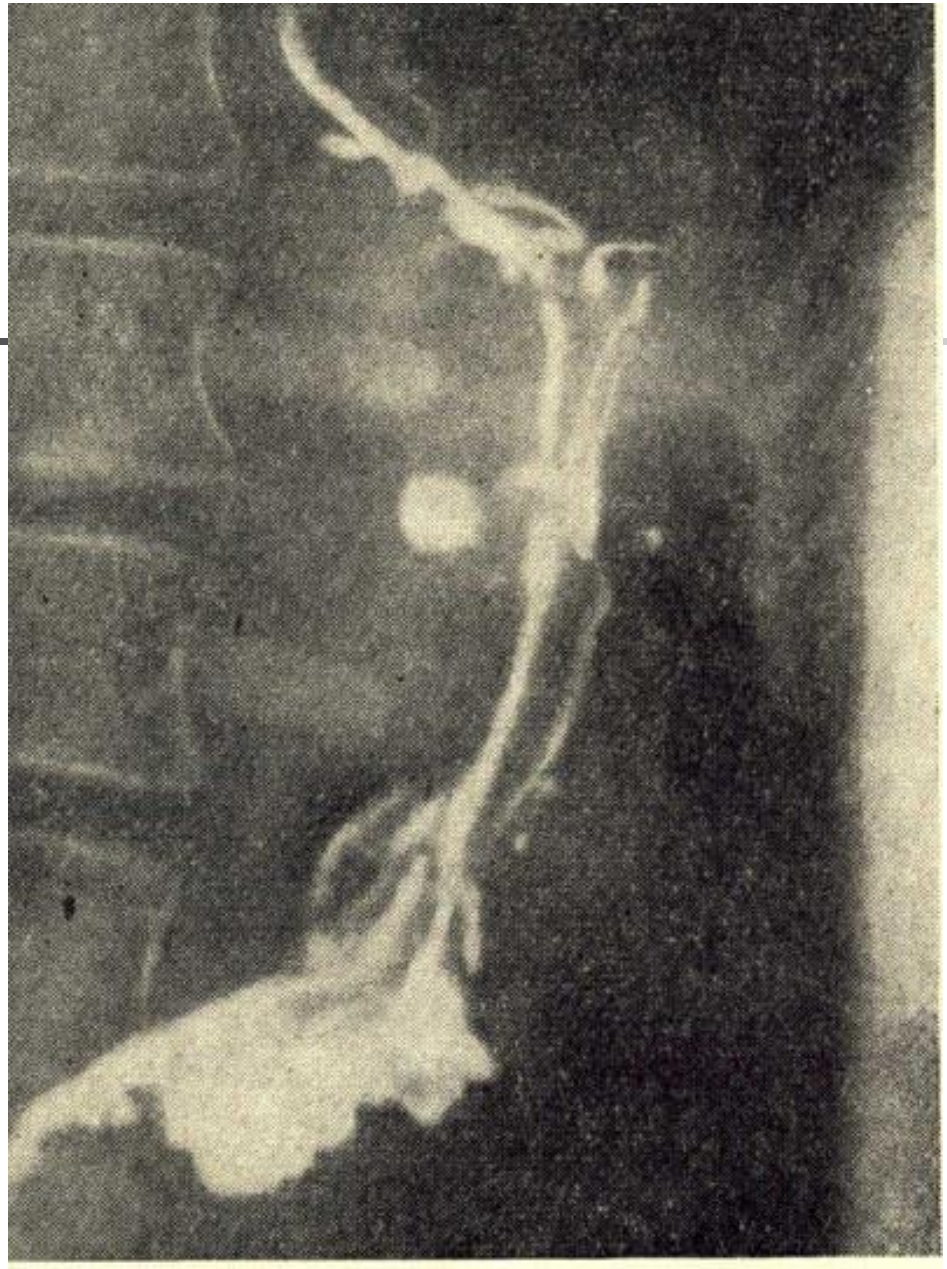
Эндоскопическая ультрасонография желудка

Рентгенологическое изображение язвы желудка



Рентгенологическое изображение язвы желудка





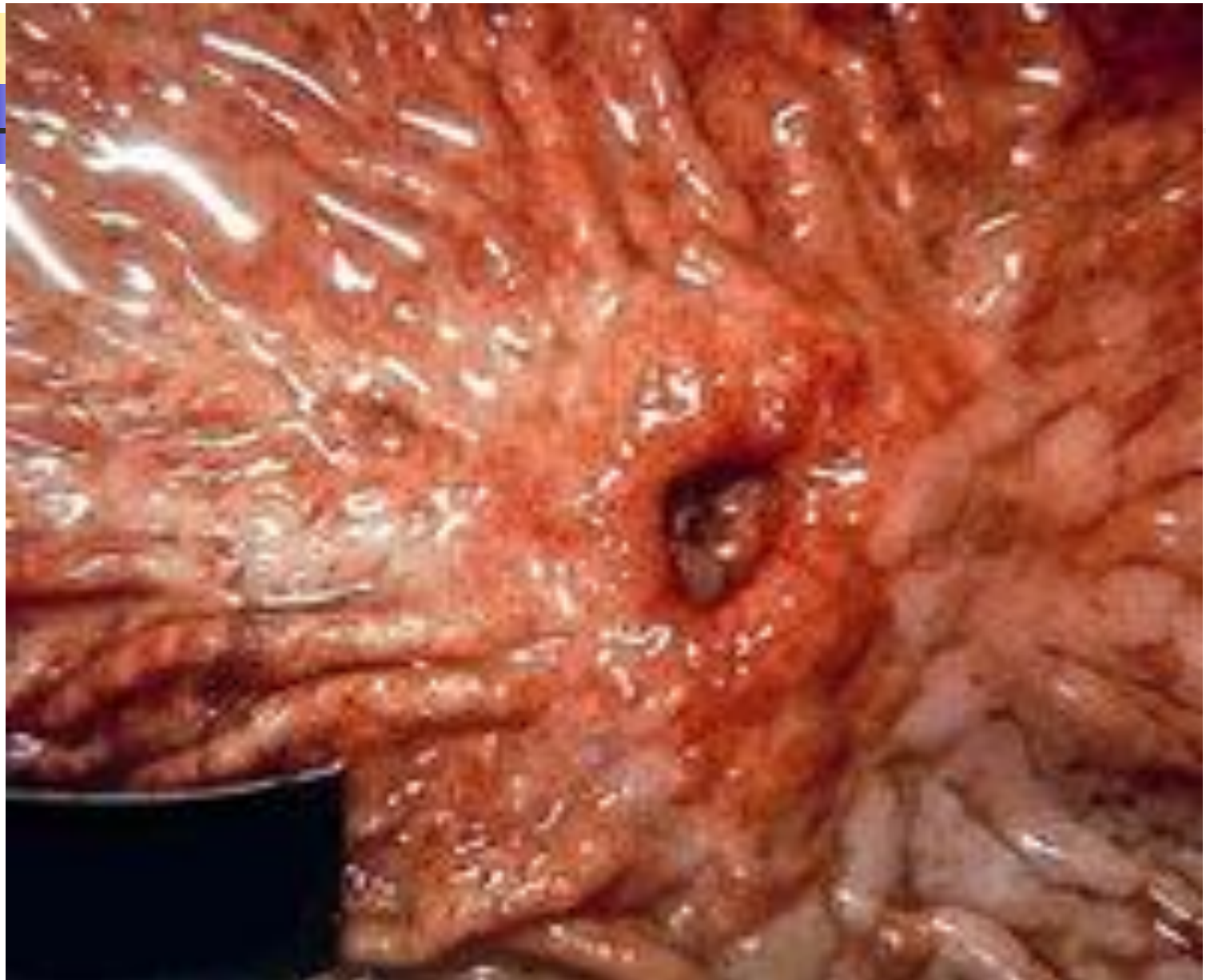
МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ

Эндоскопия (ЭГДС): визуальная характеристика язвы и окружающей её слизистой;

Биопсия для диагностики НР.

По показаниям - прицельная биопсия. Повторно каждые 3-4 недели до заживления язвы (при ЯБ желудка, диф.диагнозе с раком)

Эндоскопическая картина язвы желудка



Эндоскопическая картина язвы

Эндоскопическая картина язвы

Методы диагностики *H. pylori*

ИНВАЗИВНЫЕ **- требуют проведения эндоскопического исследования с прицельной биопсией и дальнейшим изучением биоптатов**	***НЕИНВАЗИВНЫЕ*** **– эндоскопическое исследование не требуется**
ПРЯМЫЕ	ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ
• Гистологический • Бактериологический • Молекулярно-генетический – ПЦР в биоптате	• исследование кала на наличие антигенов *HP* с применением моноклональных антител • серологический - выявление антител IgG к *HP* в плазме крови
НЕПРЯМЫЕ	БИОХИМИЧЕСКИЕ
Быстрый уреазный тест	• уреазный дыхательный тест с ^{13}C-мочевиной • уреазный дыхательный тест с ^{14}C-мочевиной • Определение ^{15}N в моче (с ^{15}N-мочевиной) • Молекулярно-генетический – ПЦР в кале, слюне, смывах желудка, зубном налете

Методы диагностики НР

Инвазивные (2 биоптата из тела, 1 из антрального отдела)

-**Быстрый уреазный тест** (CLO - тест)

-**Морфологический (гистологический) метод**

Цитологический метод – определение НР в слое пристеночной слизи

-**Молекулярно – генетический** - определение ДНК НР в СОЖ методом ПЦР

-**Микробиологический** метод – в т.ч. определение чувствительности НР к антибиотикам (резистентность)

- **Быстрый уреазный тест**

(CLO -тест):

Определение уреазной активности в биоптате слизистой оболочки желудка путем помещения его в специальную среду, содержащую мочевину, буфер и индикатор.

Результат – через 1 час.

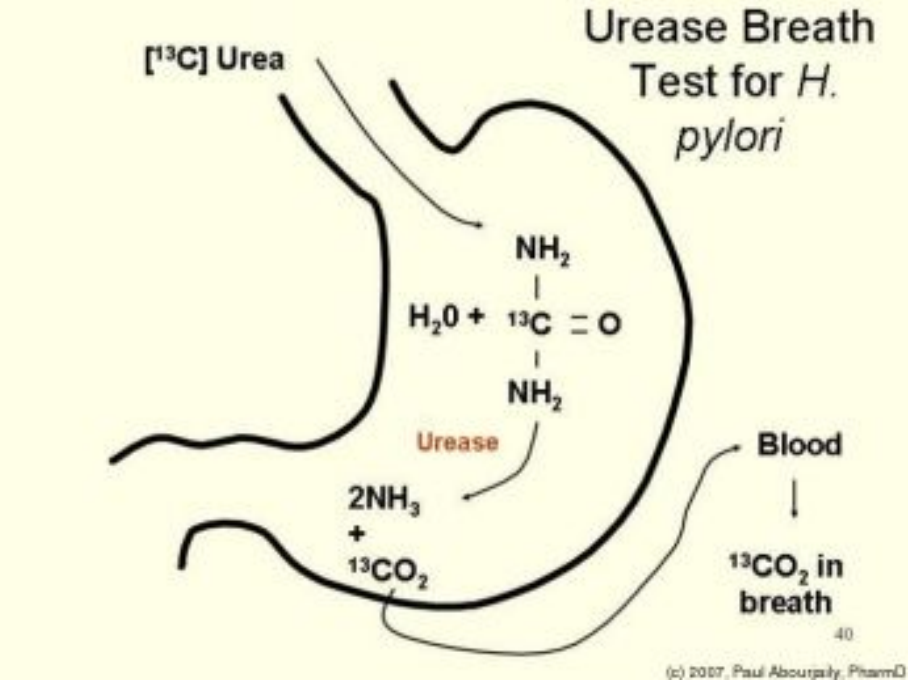
Положительный результат только при достаточном количестве HP - $>10^4$

Не инвазивые методы

- **Уреазный дыхательный тест с использованием мочевины, меченной изотопами С13 иС14**
- **Определение антигена НР в кале (иммуноферментный анализ) – stool antigen test**
- **Молекулярно-генетический метод - определение ДНК НР в кале - ПЦР**
- **Серологический метод – определение антител к НР в крови (IgG) – использование валидизированных методик**

Уреазный дыхательный тест 13C-UBT

- определение инфицированности *H. Pylori* слизистой оболочки желудка по уреазной активности микроорганизма, а именно способности уреазы разлагать мочевину до NH^{4+} и HCO^{3-} с последующим образованием из HCO^{3-} CO_2, который, попадая в кровоток, затем выделяется через легкие и может быть определен в выдыхаемом воздухе.



Радиоизотопный уреазный дыхательный тест с мочевиной, меченной радиоактивным углеродом C^{13} или C^{14}, считается наиболее точным для диагностики *H. pylori* из неинвазивных методов и известен с 1987 года

Серологический метод

- показан для скрининга в популяции, для первичной диагностики инфекции *H. Pylori*
- мало информативен у детей (слабый иммунный ответ) и для оценки эффективности эрадикации *H. pylori* (невозможно различить прошедшую или текущую инфекцию)
- чувствителен у больных с низкой обсемененностью НР.
- на результаты не влияют прием ИПП, препаратов висмута, антибиотиков

Маастрихтский консенсусV

определил для практики два основных неинвазивных метода диагностики:

определение хеликобактерного антигена в кале (stool antigen test) с помощью поликлональных или моноклональных антител

- 13C-UBT, причем безоговорочное предпочтение было отдано последнему методу, т.е. UBT.

^{13}C-уреазный дыхательный тест[1]:

Чувствительность 96%

Специфичность 93%

.

Определение антигена *H. pylori* в кале[2]

Чувствительность 92,1%

Специфичность 94,1%

1. Ferwana M et al. Accuracy of urea breath test in Helicobacter pylori infection: meta-analysis. World J Gastroenterol 2015; 21:1305-14
2. Zhou X et al. Accuracy of stool antigen test for the diagnosis of Helicobacter pylori infection in children; a meta-analysis. Clin Res Hepatol Gastroenterol 2014; 38:629-38.

Иммуноферментный анализ для выявления антигена *H. pylori* в кале

Определение антигена *H. pylori* в кале:

Чувствительность 92,1%

Специфичность 94,1%

Причины ложноотрицательных результатов:

1. Неравномерное распределение антигена в каловых массах
2. Разрушение антигена при замедлении эвакуации каловых масс (запоры) антиген разрушается

Zhou X et al. Accuracy of stool antigen test for the diagnosis of Helicobacter pylori infection in children; a meta-analysis. Clin Res Hepatol Gastroenterol 2014; 38:629-38.

Guidelines

Management of *Helicobacter pylori* infection—the Maastricht V/Florence Consensus Report

Положение 3. В клинической практике при наличии показаний для эндоскопии и отсутствии противопоказаний для биопсии, в качестве диагностического теста первой линии рекомендуется **быстрый уреазный тест** (БУТ). Положительный результат теста позволяет назначить лечение. Одна биопсия должна быть взята из тела и одна из антрума.

БУТ не рекомендуется в качестве теста для оценки эрадикации после лечения.

Уровень доказательности: 2b Класс рекомендаций: B

Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A. et al. Management of Helicobacter pylori infection - the Maastricht V/ Florence Consensus Report // Gut 2017 Jan;66(1):6-30.

Для исключения ложноотрицательного результата НР необходимо

- **Отменить прием ИПП за 2 недели до исследования**
- **Препараты висмута и антибиотики за 4 недели до исследования**
- **Отрицательный результат исследования должен быть подтвержден другим методом диагностики НР**

МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ (продолжение)

Внутрижелудочная pH-метрия: определение состояния кислотообразующей функции желудка.

Электрогастрография: регистрация моторики желудка,

Динамическое сканирование желудка после приема пищи с радиоактивной меткой.

КЛАССИФИКАЦИЯ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНЫХ ЯЗВ (Я.С. Циммерман, 2000) Российская Ассоциация гастроэнтерологов (клинич. Рекомендации по диагностике и лечению ЯБ 2016)

По этиологии и патогенезу

1. ЯБ желудка и ДПК (первичная ЯБ):

-Нр-зависимая форма ЯБ;

-Нр-независимая форма ЯБ (идиопатическая).

КЛАССИФИКАЦИЯ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНЫХ ЯЗВ

2. Симптоматические (вторичные) гастродуоденальные язвы:

а) стрессовые;
б) эндокринные;
в) дисциркуляторно-гипоксические;
г) токсические; .
д) медикаментозные;
е) прочие («гепатогенные», «панкреатогенные» и др.)

По клинико-патогенетическим особенностям

1. Пилородуоденальная ЯБ.
2. Медиогастральная ЯБ.

По клинико-морфологическим особенностям

1. **Хроническая рецидивирующая язва желудка и ДПК** (преимущественно при ЯБ).

2. **Острые гастродуоденальные язвы** (преимущественно симптоматические).

3. **Рубцовая послеязвенная деформация желудка и ДПК.**

4. ЯБ, связанная с хроническим гастритом или гастродуоденитом, ассоциированными с Нр («гастрит-ассоциированная ЯБ»).

По локализации

1. **Желудочная язва** (кардиальный и субкардиальный отделы; антрум и пилорический канал; малая кривизна, большая кривизна; передняя стенка, задняя стенка).

2. **Дуоденальная язва*:*** луковичная (передняя стенка, задняя стенка; большая кривизна, малая кривизна); внелуковичная (выше или ниже БДС).

3. **Сочетанные язвы**: двойные (желудок, ДПК); множественные (симптоматические) язвы.

Стадия течения заболевания

- обострение
- рубцевание (эндоскопически подтвержденная стадия «красного» и«белого» рубца)
- ремиссия
- рубцово-язвенная деформация желудка и двенадцатиперстной кишк

По тяжести течения

1. Легкое течение. Средней тяжести. Тяжелое течение

Осложнения (в т.ч. в анамнезе, характер оперативных вмешательств, если они проводились)

1. Гастродуоденальное язвенное кровотечение.
2. Пенетрация язвы в соседние органы.
3. Перфорация язвы.
4. Пилородуоденальный рубцово-язвенный стеноз (компенсированный; субкомпенсированный; декомпенсированный).
5. Перивисцериты (перигастрит, перидуоденит).
6. Малигнизация желудочной язвы.

- **По числу язвенных поражений** одиночные и множественные язвы
- **В зависимости от размеров язвенного дефекта**
- язвы **малых размеров** - до 0,5 см в диаметре
- **средних** - 0,6–1,9 см в диаметре **большие** - 2,0–3,0 см
- **гигантские** - свыше 3,0 см.

Дифференциальный диагноз между желудочными и дуоденальными язвами

	Дуоденальные язвы	Желудочные язвы
	Клинические признаки	
Возраст	чаще до 40 лет	Обычно старше 40 лет
Пол	Преобладают мужчины	Оба пола
Боль	Ночная, голодная	Сразу после еды
Аппетит'	Нормальный, повышенный	Может быть снижен
Сезонность	Весна-Осень	
Наследственность	Есть	нет
	Инструментальные методы	
Секреция соляной кислоты	Обычно повышена	Часто нормальная
Эндоскопия	Для подтверждения диагноза	Повторяют через 4 - 8 нед после окончания лечения для подтверждения рубцевания язвы

Дифференциальный диагноз

Симптоматические язвы желудка и ДПК

Стрессовые, лекарственные, эндокринные – при синдроме Золлингера-Эллисона, гиперпаратиреоидизме.

Язвы у больных с распространенным атеросклерозом, полицитемией и другие

Язвенная болезнь желудка

Доброкачественные язвенные поражения

Малигнизация язвы

Инфильтративно-язвенная форма рака желудка

ЦЕЛЬ ЛЕЧЕНИЯ

- ПОДАВЛЕНИЕ ФАКТОРОВ АГРЕССИИ
- СТИМУЛЯЦИЯ ФАКТОРОВ ЗАЩИТЫ
- эрадикация НР

Отсутствуют принципиальные различия в подходах к лечению язв желудка и язв двенадцатиперстной кишки.

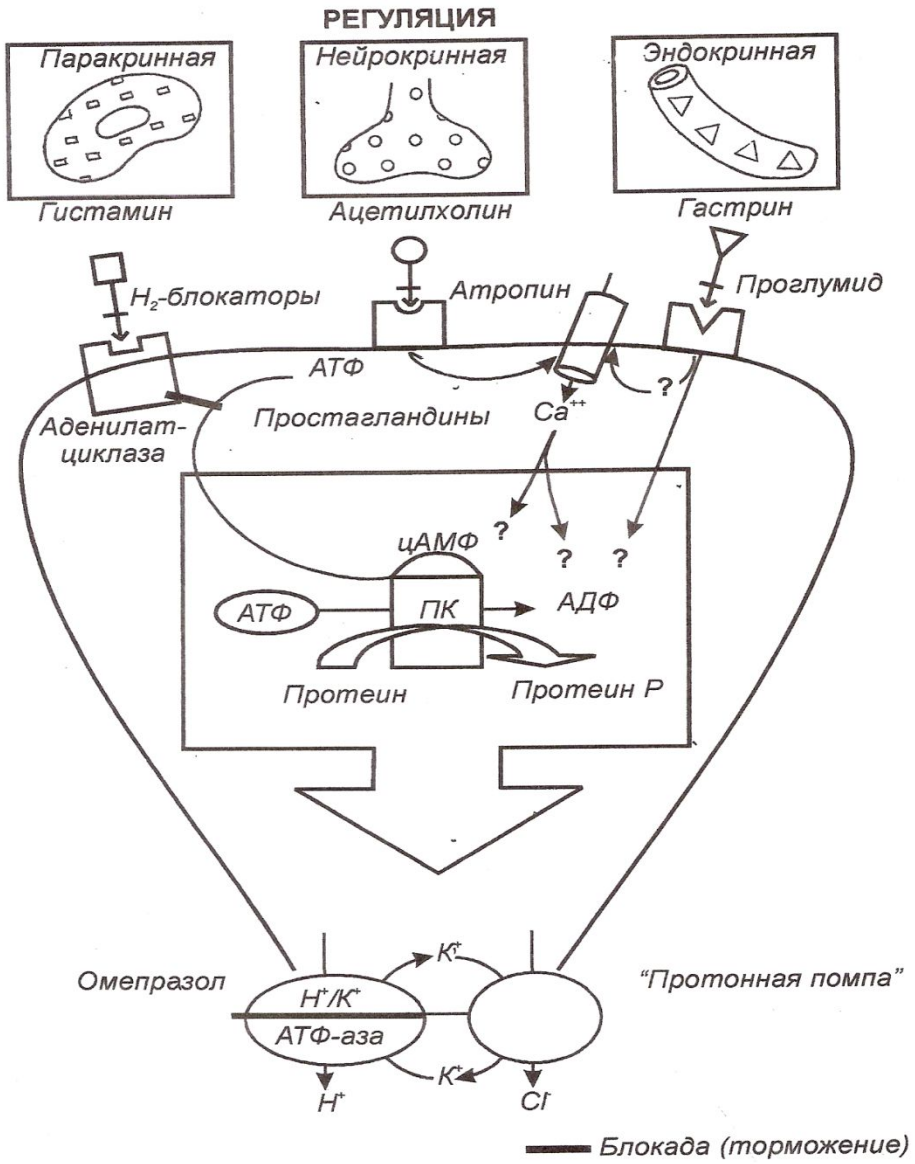
После подтверждения доброкачественного характера язв желудка лечение этих больных проводится точно так же, как пациентов с дуоденальными язвами.

Единственное различие связано со сроками терапии, которые при язвах желудка — с учетом их более значительного размера и более медленного рубцевания — часто бывают более продолжительными.

Язвы желудка и двенадцатиперстной кишки рубцуются почти во всех случаях, если удается поддерживать pH внутрижелудочного содержимого >3 около 18 часов в сутки.

С учетом этого правила в качестве базисной противоязвенной терапии на данном этапе могут рассматриваться только антациды, H_2-блокаторы и ингибиторы протонной помпы.

Концептуальная модель париетальной клетки желудочных желез: **рецепторы для гистамина, гастрина, ацетилхолина (на основании клетки); «п етки).**



Базисная терапия язвенной болезни

Ингибиторы "протонной помпы"

(фермента H^+, K^+-АТФазы):

омепразол (омез) -20 мг

лансопразол (ланцид) -30 мг

пантопразол (контролок) – 40 мг

рабепразол (париет) - 20 мг;

эзомепразол (нексиум) - 20 мг

(дозы - по протоколу фармакотерапии ЯБ)

Лечение язвенной болезни

Блокаторы H_2-рецепторов гистамина (поддерживают pH >3 в течение 8-10 часов)

ранитидин, **фамотидин (квамател)** 40мг

Рекомендуются при противопоказаниях к ИПП

Блокаторы ацетилхолиновых рецепторов

бускопан, пирензепин (гастроцепин 50 мг 2 раза в день) – применяются редко

Антациды

- **Поддерживают pH >3 всего в течение 4-6 часов в сутки**
- **Используются в комбинации с ИПП**
- **Побочные эффекты –**
- Синдром «рикошета»
- Молочно-щелочной синдром
- Запоры, диарея
- Уменьшение всасывания лекарств
- Увеличение содержания магния и алюминия в крови при ХБП

Эрадикация H. pylori

Эрадикация - полное уничтожение бактерий (как вегетативных, так и кокковых форм) в организме человека

- Диагностика эффективности эрадикации должна проводиться **не ранее чем через 4-6 нед. после окончания курса** антигеликобактерной терапии.
- Диагностика эрадикации осуществляется как минимум **двумя из перечисленных** методов (**кроме иммунологического)**

Основные протоколы эрадикации HP

Рекомендованы в положениях:

Маастрихт V (2015) и/ или

Торонтский консенсус (2016)

Традиционные компоненты схем эрадикации

- Ингибиторы протонной помпы (ИПП)
- Антибиотики или антимикробные препараты (до 3 препаратов)
- Препараты висмута трикалия дицитрата

Зачем вообще нужен ИПП при эрадикации?

- Снижает кислотность и тем самым делает антибиотики более стабильными в желудке
- Снижение уровня кислотности приводит к переходу *H.pylori* в вегетативное состояние – что делает *H.pylori* более чувствительным к антибиотикам
- ИПП имеет антихеликобактерные эффекты (блокируют уреазу)

Furuta T, Shirai N et al. Influence of CYP2C19 Pharmacogenetic polymorphysm on proton pump inhibitor-based therapies. Drug Metab Pharmacokinet. 20(3): 153-167 (2005)

Зачем нужен коллоидный висмута трикалия дицитрат при эрадикации НР

- Разрушает мембрану бактериальной клетки
- Блокирует адгезию НР к эпителиоцитам
- Блокирует синтез АТФ и подвижность НР
- Подавляет активность ферментов НР
- Действует на вегетативные и кокковые формы НР
- Растворимость в желудочной слизи в 20-100 раз выше по сравнению с другими препаратами висмута

Management of Helicobacter Pylori infection – the Maastricht V Florence Consensus Report

- **Утверждение 1. Уровень резистентности HP к антибиотикам возрастает во всем мире**
- Level of evidence – moderate
- Grade of recommendation – strong

(уровень доказательства – умеренный

степень рекомендаций – сильная)

Уровень резистентности НР в Санкт-Петербурге (2013-2014)

Метронидазол - 42,5%

Кларитромицин – 25% Москва – 14,5%

Амоксициллин – 6,3%

Тетрациклин - 0,0%

Левофлоксацин – 27,1%

Полирезистентность – (более 3 антибиотиков) – 11,1%

Низкая резистентность – менее 15%

Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых 2018

Средний уровень резистентности 650 штаммов H. pylori, выявленных в различных регионах России за последние 10 лет составил :

- **к кларитромицину 8,3%,**
- к метронидазолу — 35,8%.

Эти показатели свидетельствуют о низком уровне резистентности H. pylori к кларитромицину и метронидазолу в большинстве регионов России.

Распространенность штаммов H. pylori с двойной устойчивостью к кларитромицину и метронидазолу низкая — **в среднем 3,3%**

В Российской Федерации большинство доступных данных по-прежнему свидетельствует о низкой резистентности H. pylori к кларитромицину (менее 15%)

Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции Helicobacter pylori у взрослых // РЖГГК. 2018. № 28(1). С. 55–77.
http://www.gastroscan.ru/literature/authors/10334

Рекомендации по преодолению вторичной резистентности НР к схемам эрадикации

вместо дорогостоящего определения чувствительности Нр к антибиотикам целесообразно учитывать наличие «независимых предикторов» безуспешной эрадикации Нр:

- высокая плотность контаминации СОЖ Нр;

- Нр-инфекция в полости рта;

- возраст после 40-45 лет;

- курение.

Способы повышения эффективности эрадикации НР

- **Удвоение дозы и выбор современного ИПП**
- **Добавление в схемы эрадикации препаратов висмута**
- **Включение в программу эрадикации пробиотика** Saccharomyces boulardii (по 250 мг 2 раза в сутки).
- **Включение в программу эрадикации ребамипида**
- **Увеличение продолжительности курса эрадикации до 14 дней**

Рекомендации Маастрихт-4 по лечению заболеваний ассоциированных с Helicobacter pylori

- *Утверждение 9:*
- **Назначение высокой дозы ИПП (дважды в день) повышает эффективность тройной терапии.**
-

  - Уровень доказательности: 1b
  - Степень рекомендации: А.

Повышение эффективности антихеликобактерной терапии

Увеличение длительности терапии до 10-14 дней	Двойные дозы ИПП	Добавление Saccharomyces boulardii	Добавление висмута трикалия Дицитрата (Де-Нол)
5%	6-10%	13%	15-20%
Повышение стоимости Нежелательные реакции	Быстрое купирование симптомов	Уменьшение частоты диареи	+Цитопротективное действие + Противовоспалительное действие благодаря антиоксидантному эффекту +Улучшение переносимости эрадикации за счет антибактериальной активности в отношении патогенных и условнопатогенных бактерий

1. *Malfertheiner P., et al. Gut 2012;61(5):646-664.*
2. *Szajewska H., et al. Aliment Pharmacol Ther 2010;32:1069-1079.*
3. *Sun Q., et al. Helicobacter 2010;15:233-238.*
4. *Ciccaglione AF, et al. World J Gastroenterol 2012 ;18(32): 4386-4390.*
5. *Маев И.В., с соавт. Эксперимент и клин гастроэнтерол 2012;8:92-97.*
6. *Бордин Д.С., с соавт. Эксперимент и клин гастроэнтерол. 20012;5:99-106.*
7. *Маев И.В., с соавт. РМЖ, Болезни органов пищеварения 2010;18(28):1702-1706.*
8. *Барышникова Н.В., с соавт. Эксперимент. и клин. гастроэнтерол. 2009;6:116-121.*
9. *Bagchi D., et al. Dig Dis Sci 1999;44(12):2419-2428.*

World Gastroenterology Organisation
Global Guardian of Digestive Health. Serving the World.

Современный пробиотик должен иметь

- Живые бактерии штаммов: Lactobacillus acidophylus или Lactobacillus GG; Bifidobacterium bifidum, longum, infantis; Enterococcus faecium
- Сочетание симбионтных микробов
- Антибиотикоустойчивость
- Кислотоустойчивость

Впервые в России !

Новое семейство поликомпонентных пробиотиков с доказанной эффективностью

Ecologic®

Нидерланды

WINCLOVE BIO INDUSTRIES BV

Хелинорм – действующее вещество - Pylopass

- **Pylopass** инактивированные бактерии

пробиотического штамма **Lactobacillus reuteri,** который обладает специфическим

антихеликобактерным действием. Этот штамм получил название Pylopass™.

Механизм действия «Хелинорм»

- p **Lactobacillus reuteri содержат адгезивные молекулы, которые**
- **распознают поверхностные рецепторы клеточной стенки НР и связываются с ними.**
- **Образуются, так называемые, ко-агрегаты, которые естественным образом, через желудочно-кишечный тракт, выводятся из организма**
- **Принимается по 1 капс. 1 раз в день во время еды в течение 4 недель**

Протоколы эрадикации

Терапия первой линии

1.Стандартная тройная терапия

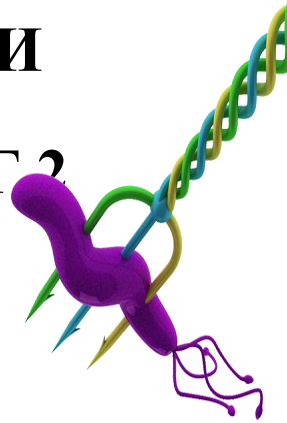
2. Классическая квадротерапия – с включением висмута трикалия дицитрата

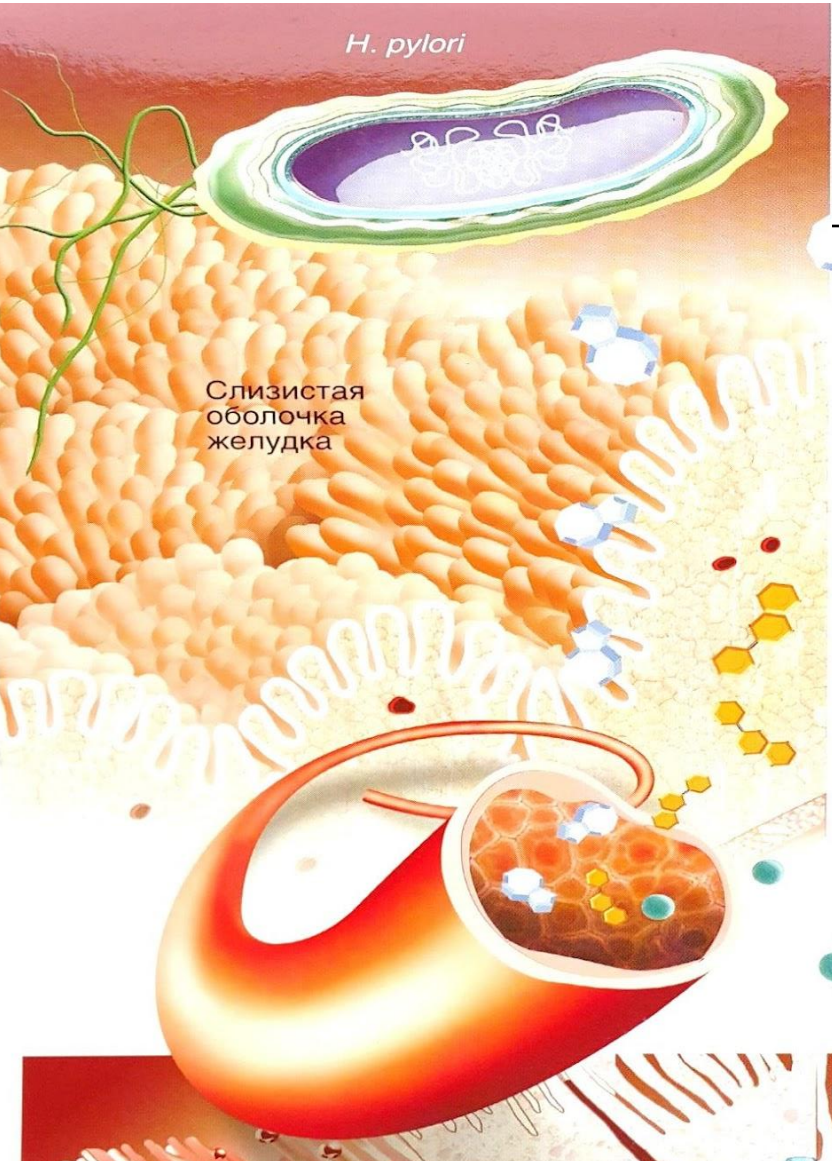
3.Квадротерапия без препаратов висмута

Применяются в регионах с низкой резистентностью к кларитромицину (<15%), низкой или высокой (>15%) резистентностью к метронидазолу

1 линия. Тройная терапия

- ИПП (эзомепразол) 40 мг 2 раза в сутки
- КЛАРИТРОМИЦИН (КЛАЦИД) 500 мг 2 раза в сутки
- АМОКСИЦИЛЛИН (ФЛЕМОКСИН-СОЛЮТАБ) 1000 мг 2 раза в сутки -
- 14 ДНЕЙ.
- При любой схеме эрадикации прием ИПП до момента рубцевания язвы.
- Прием ребамипида до 8 недель





Почему терапия 1 линии эффективна и продолжает оставаться в рекомендациях в неизменном виде?

Почему терапия I линии эффективна и продолжает оставаться в рекомендациях в неизменном виде?

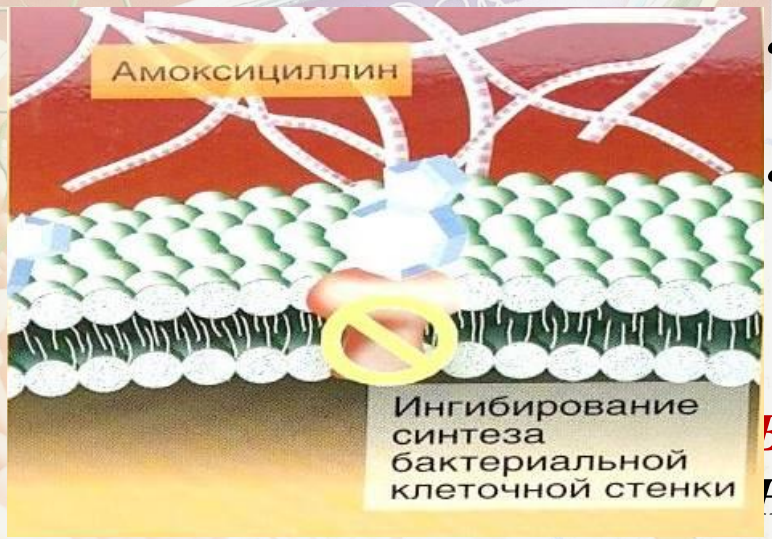
- ***Кларитромицин обладает выраженным противомикробным действием в отношении H.pylori*** [1] **по уровню которой он превосходит другие препараты группы макролидов**[5]
  - **действие связано с блокадой синтеза белка за счет обратимого связывания с 508-субъединицей рибосомы и является бактериостатическим. Однако при достижении в очаге инфекции концентрации, в 2-4 раза превышающей минимальную подавляющую концентрацию, он может оказывать и бактерицидное действие**[2]
- ***создает высокие концентрации в слизистой оболочке желудка, превышающие плазменные в 3-6 раз и в слое слизи, выстилающей желудок – основном месте обитания H.pylori***[1]
- ***Имеет собственную противовоспалительную и иммуномодулирующую активность*** [2 3]
- ***Самый кислотоустойчивый макролид*** [4]

! Кларитромицин является неотъемлемым компонентом антихеликобактерной терапии

Кларитромицин обладает способностью разрушать матрикс бактериальных биопленок, тем самым значительно увеличивая его проницаемость для других антибактериальных средств. Данное свойство не зависит от вида инфекционного агента и его чувствительности к макролидам [6, 7]

1. . *David Y. Graham. Clarithrimycin for the treatment of Helicobacter pylori infections. Eur J Gastroenterol Hepatol. 1995 Aug; 7 Suppl 1:S55-8. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8574737*
2. *Маев, А.А. Самсонов, Н.Н. Голубев* **Кларитромицин как неотъемлемый компонент антихеликобактерной терапии** *ФАРМАТЕКА № 6 - 2009, с. 22-29*
3. Новиков Юрий Константинович Кларитромицин: антибактериальный и противовоспалительный эффекты // Практическая пульмонология. 2005. №2.
4. *Дехнич Н.Н., Козлов С.Н. Кларитромицин (Клацид) - роль в эрадикации Helicobacter pylori-инфекции // Фарматека. 2007. № 13. С. 1-6*
5. *Gustavson L.E. et al. Effect of omeprazole on concentrations of clarithromycin n plasma and gastric tissue at stady state. Antimicrob. Agents Chemother. 1995 Sep. 39(9):2078-83*
6. Лапина Т.Л. Значение кларитромицина в эрадикационной терапии инфекции Helicobacter pylori. Cons. Med. 2010; 8: 14–8.
7. Coticchia JM, Sugawa Ch, Tran VR et al. Presence and density of helicobacter pylori biofilms in human gastric mucosa in patients with peptic ulcer disease. J Gastrointest Surg 2006; 10: 883–9.

Почему терапия I линии эффективна и продолжает оставаться в рекомендациях в неизменном виде?



- ***Быстрое бактерицидное действие в отношении H.pylori*** [1]
- ***Амоксициллин практически не дает развития резистентных штаммов (не более 1%)*** [2]

ВАЖНО!

Helicobacter pylori не вырабатывает β-лактамазы.

- ***Поэтому назначение защищенных аминопенициллинов (амоксициллин + клавулановая кислота) нецелесообразно, что позволяет исключить риски гепатотоксических эффектов со стороны клавулановой кислоты*** [3]

1. Watanabe K., Tanaka A., Imase K. et al. Amoxicillin resistance in Helicobacter pylori: studies from Tokyo, Japan from 1985 to 2003 // Helicobacter. 2005. Vol. 10, № 1. P. 4–11.
2. Mégraud FMégraud F1, Lehours PMégraud F1, Lehours P. Helicobacter pylori detection and antimicrobial susceptibility testing. Clin Microbiol Rev.Mégraud F1, Lehours P. Helicobacter pylori detection and antimicrobial susceptibility testing. Clin Microbiol Rev. 2007 Apr;20(2):280-322 https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17428887
3. Campo S.M.A., et al. Recent patents on anti-infective drug discovery 2007; 2(1): 11-17.

Почему терапия I линии эффективна и продолжает оставаться в рекомендациях в неизменном виде?

- ***Мощный антисекреторный препарат создает условия для действия антибактериальных препаратов[1]***
- ***Ингибирует бактериальную уреазу [2]***
- ***Омепразол + кларитромицин - синергидное действие[3]***

1. *Kirchheiner J. et al. Eur. J Clin Pharmacol (2009) 65: 19-31).*
2. *Goldman el al. Antimicrob. Agents Chemother., 1994, 38: 1496-1500*
3. *Gustavson L.E. et al. Effect of omeprazole on concentrations of clarithromycin n plasma and gastric tissue at stady state. Antimicrob. Agents Chemother. 1995 Sep. 39(9):2078-83 https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC162884/pdf/392078.pdf*

ПИЛОБАКТ®АМ

(КЛАРИТРОМИЦИН, АМОКСИЦИЛЛИН, ОМЕПРАЗОЛ)

УТРО

Красная половина
(3 капсулы и 1 таблетка)

Синяя половина
(3 капсулы и 1 таблетка)

ВЕЧЕР

- 1 стрип рассчитан на 1 день лечения[1]
- Принимать по 1/2 стрипа в день утром и вечером перед едой
- Таблетки и капсулы не разламывать и не разжевывать[1]
- Продолжительность лечения 14 дней согласно рекомендациям МААСТРИХТ-5[2]

1.Инструкция по медицинскому применению препарата Пилобакт АМ. Эл.ресурс:http://grls.rosminzdrav.ru (12.08.2018) 2. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A et al. Management of Helicobacter pylori infection - the Maastricht V/ Florence Consensus Report // Gut 2017 Jan;66(1):6-30.

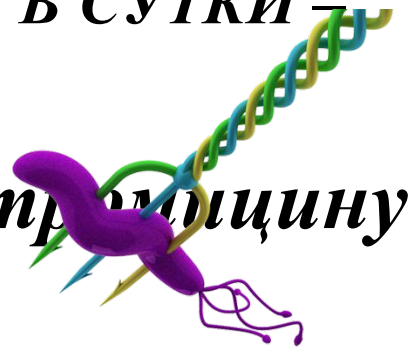
1 линия. Классическая квадротерапия с висмутом

- **ИПП в стандартной дозе 2 раза в сутки**
- **Тетрациклин 500 мг 4 раза в сутки**
- **Метронидазол 500 мг 3 раза в сутки**
- **Висмута трикалия дицитрат (Де-Нол) 120 мг 4 раза в день (240 мг 2 раза в день)**
- **14 дней. Препарат висмута до 3 недель**
- **Применяется том числе при высокой резистентности к метронидазолу.**
- **М.б схемой и 1 и 2 линии**

Алгоритм выбора схем для эрадикации Helicobacter pylori

1 линия ***Стандартная квадротерапия с кларитромицином с препаратами висмута – «золотой стандарт» эрадикации Hp***

- ***ЭЗОМЕПРАЗОЛ 40 МГ(эманера) 2 РАЗА В СУТКИ***
- ***КЛАРИТРОМИЦИН 500 МГ 2 РАЗА В СУТКИ***
- ***АМОКСИЦИЛЛИН 1000 МГ 2 РАЗА В СУТКИ***
- ***Коллоидного висмута субцитрат (УЛЬКАВИС) 120 мг по 2 ТАБ 2 РАЗА В СУТКИ – 14 дней – в регионах с низкой резистентностью HP к кларитромицину***



1 линия. Квадротерапия без препаратов висмута (сочетанная – concomitant - терапия) альтернативный вариант

- ИПП в стандартной дозе 2 раза в сутки
- Кларитромицин 500 мг 2 раза в сутки
- Амоксициллин 1000 мг 2 раза в сутки
- Метронидазол 500 мг 3 раза в сутки
- 14 дней
- При низкой резистентности к метронидазолу (в России она высокая)

Рекомендации Маастрихт-4

- **Утверждение 14**
- **После неэффективной схемы с ИПП и кларитромицином рекомендуется назначение квадротерапии с висмутом или квадротерапии с левофлоксацином**
- Уровень доказательности 1а
- Степень рекомендации А

Терапия второй линии

при высокой резистентности к кларитромицину, не эффективной тройной терапии 1 линии - стандартная квадротерапия с висмутом)

ИПП + **де-нол** (вентрисол, бисмофальк) – по 120 мг 4 раза в день + **тетрациклин**(по 100 мг 4 раза в день) + **метронидазол**(по 500 мг 3 раза в день), курс 10-14 дней. **Не следует включать в квадротерапию антимикробные препараты, использовавшиеся в терапии «первой линии».**

квадротерапия с левофлоксацином

- ИПП 2 раза в сутки
- Левофлоксацин 500мг 1 раз в день
- Амоксициллин 1000мг 2 раза в сутки
- Висмута субцитрат 240 мг 2 раза в сутки
- 14 дней – 2-3 линия эрадикации

Тройная терапия с левофлоксацином

- ИПП 2 раза в сутки
- Левофлоксацин 500мг 2 раза в день
- Амоксициллин 1000мг 2 раза в сутки
- Назначается гастроэнтерологом по взвешенным показаниям

Алгоритм эрадикационной терапии H.pylori второй линии (Маастрихт-V)

При неэффективности тройной терапии:

- **квадротерапия с фторхинолонами**
- **квадротерапия с висмутом.**

При неэффективности квадротерапии с висмутом:

- **квадротерапия с фторхинолонами.**

При неэффективности квадротерапии без висмута:

- **тройная (квадро) с фторхинолонами**
- **квадротерапия с висмутом.**

Тройная терапия с рифабутином

- **Финишный вариант при безуспешности предшествующих схем эрадикации**
- **ИПП в стандартной или удвоенной дозе**
- **Амоксициллин 1000 мг 2 раза в день**
- **Рифабутин 150 мг 2 раза в день**

Рекомендации Маастрихт 5

- **Терапия 3 линии**
- Утверждение 15
- **После неэффективной терапии второй линии назначение лечения должно определяться при любой возможности тестированием чувствительности к антибиотикам**

- **Уровень доказательности 1с,**
- **Степень рекомендации А**

Контроль эффективности эрадикации

3

не ранее, чем **через 4 недели** после окончания курса лечения.

Нижняя граница эффективной эрадикации Hp – **более 80%.**

Лечение медиогастральной язвы

- Антисекреторные
- Цитопротекторы
- Прокинетики – итоприд, тримебутин, прукалоприд

Цитопротекторы

- Сукральфат (вентер)
- Коллоидный субцитрат висмута (де-нол)
- Аевит
- Облепиховое масло
- Актовегин, солкосерил
- Ребамипид

Ребамипид

- Стимулирует продукцию простагландинов
- Улучшает кровоток и микроциркуляцию
- Уменьшает агрессивность РН
- Стимулирует процессы регенерации
- Подавляет активность нейтрофилов
- Окузывает антиоксидантное действие
- Тормозит канцерогенез
- Эффективен при НПВС-гастропатиях, НПВП-энтерите, токсическом и ишемическом поражении печени, фтозном стоматите, некоторых не дигестивных заболеваниях – сахарный диабет, хр. гломерулонфрит

Алгоритм лечения язвенной болезни

Длительность терапии при:

Язвенной болезни ДПК – 4-6 нед.

Язвенной болезни желудка – 6-8 нед.

Варианты профилактического лечения ЯБ

- **Непрерывная поддерживающая терапия:** в течение 6 – 12 месяцев в половинных дозах.
- **Противорецидивное лечение (сезонно)**ИПП и цитопротекторы за месяц до предполагаемого обострения в меньших дозах.
- **Эрадикация НР – краеугольный камень профилактики рецидивов ЯБ**

Конфиденциально!
Строго для внутреннего использования!

Варианты профилактического лечения ЯБ

- **Лечение «по требованию»** - прием препаратов при появлении симптомов обострения – ИПП ; (3 дня, затем в половинной дозе – 3 недели)
- **Поддерживающая терапия:** курсы лечения 10 дней каждого месяца.
- **Диспансеризация**

Гибридная терапия – 2- 3 линия эрадикации

- **1 этап – 7 дней**

ИПП в удвоенной дозе, амоксициллин 1000 мг 2 раза в день

- **2 этап – 7 дней**

ИПП в удвоенной дозе

Амоксициллин 1000 мг 2 раза в день

Кларитромицин 500 мг 2 раза в день

Метронидазол 500 мг 2 раза в день

Management of Helicobacter pylori infection—the Maastricht V/Florence Consensus Report

- Повышен барьер устойчивости H.pylori к кларитромицину (с 10 до 15%) при эмпирическом назначении схемы стандартной тройной терапии.
- При выборе схем эрадикации стали учитываться показатели резистентности не только к кларитромицину, но и к метронидазолу, в результате чего «приказала долго жить» последовательная схема и были сужены показания к назначению квадротерапии без препаратов висмута (ИПП, амоксициллин, кларитромицин, метронидазол).

Malfertheiner P., 2016

(оптимизированная) квадротерапия без висмута – 1 линия при низкой резистентности к кларитромицину

- 1 этап – 7 дней
- ИПП – эзомепразол 40 мг 2 раза в день
- Амоксициллин 1000 мг 2 раза в день
- 2 этап - 7 дней
- Эзомепразол 40 мг 2 раза вдень
- Кларитромицин 500 мг 2 раза в день
- Метронидазол 500 мг 2 раза в день