



---

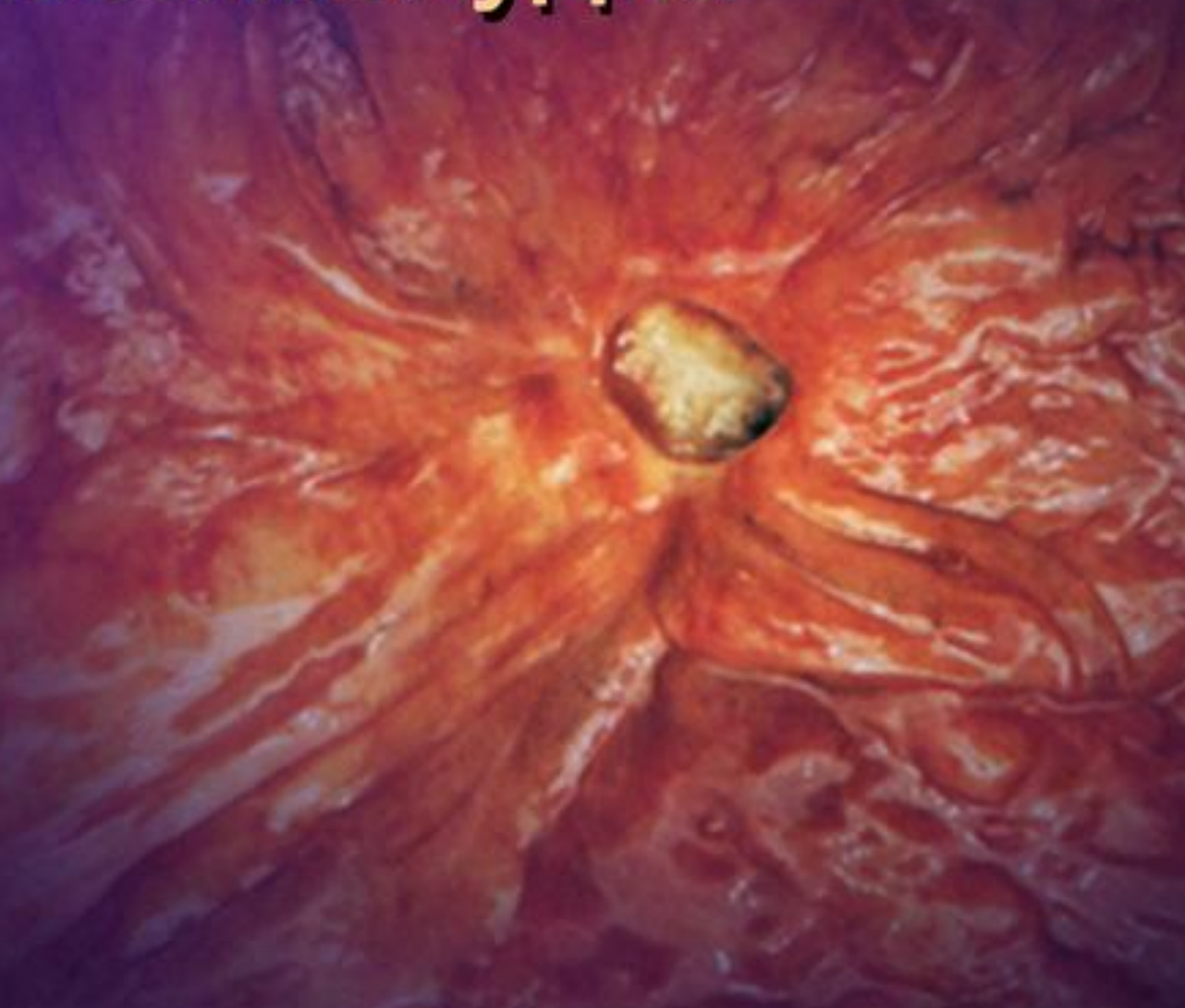
# Язвенная болезнь

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. - К. 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 НР Б. Маршал и Р. Уоррен.
- G.N.J. Tytgat (1995): "Нет Helicobacter pylori (Hr) - нет Hr-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**

**Хеликобактер пилори**



# В чем виноват НР?

## Рак желудка

---

- Железодефицитная анемия
- Идиопатическая  
тромбоцитопеническая пурпура
- В12-дефицитная анемия
- MALT-лимфома
- Атеросклероз, болезнь  
Альцгеймера
- Идиопатическая болезнь  
Паркинсона



**В 1995 году Международной  
Ассоциацией по Изучению Рака (IARC)**

***Н. 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 цитотоксин
- Уреаза
- Фосфолипазы A<sub>2</sub> и C

## Стимуляция воспаления

- Нейтрофилы в эпителии СОЖ
- Мононуклеары (выделяют интерлейкины, (ИЛ-8), факторы некроза опухоли)
- Супероксидные радикалы, лизосомальные ферменты
- Фосфолипаза A<sub>2</sub>
- 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

## Экзоферменты

(протеазы, липазы, муциназы)  
повреждение слизистой оболочки

## Система секреции

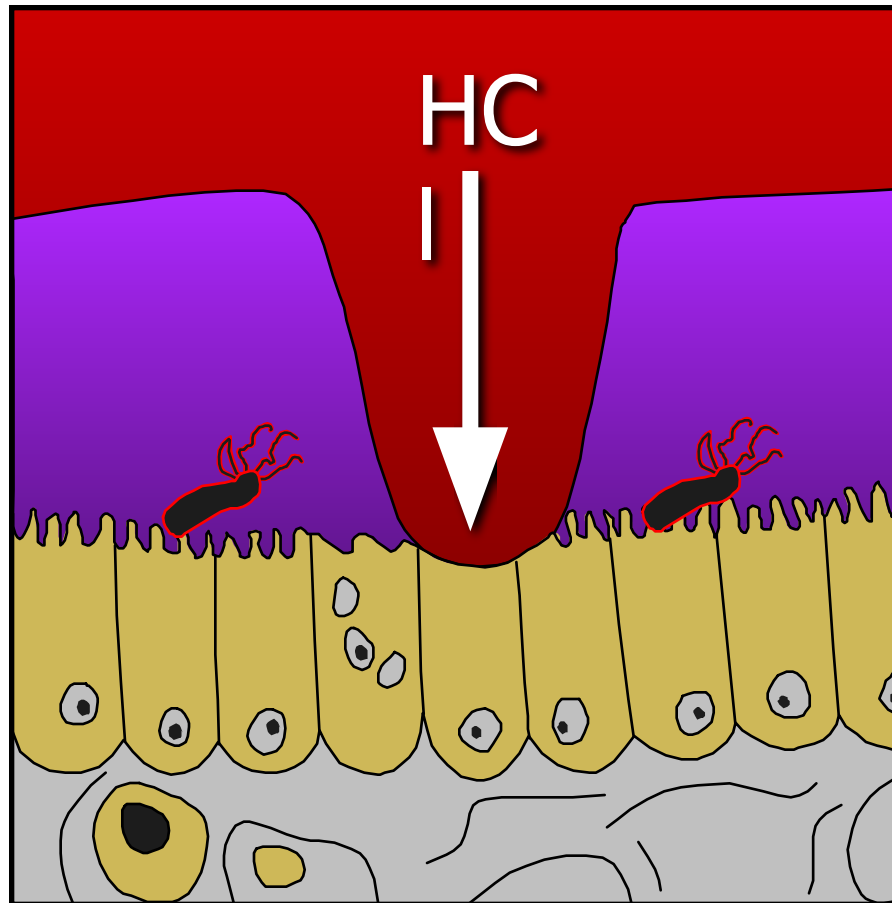
жгутикоподобная структура для введения эффекторов в клетки хозяина

## ЭФФЕКТОРЫ (CagA)

- ремоделирование актина;
- индукция интерлейкина-8;
- ингибирование роста клеток хозяина и апоптоза



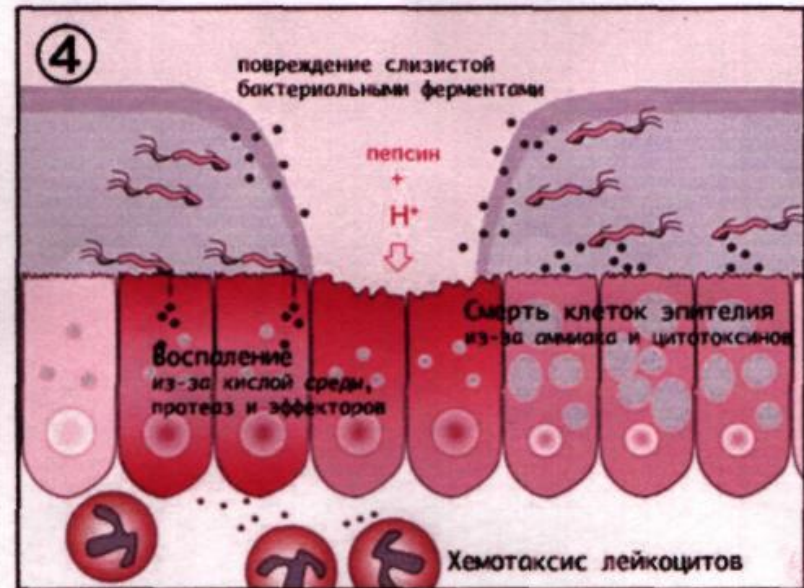
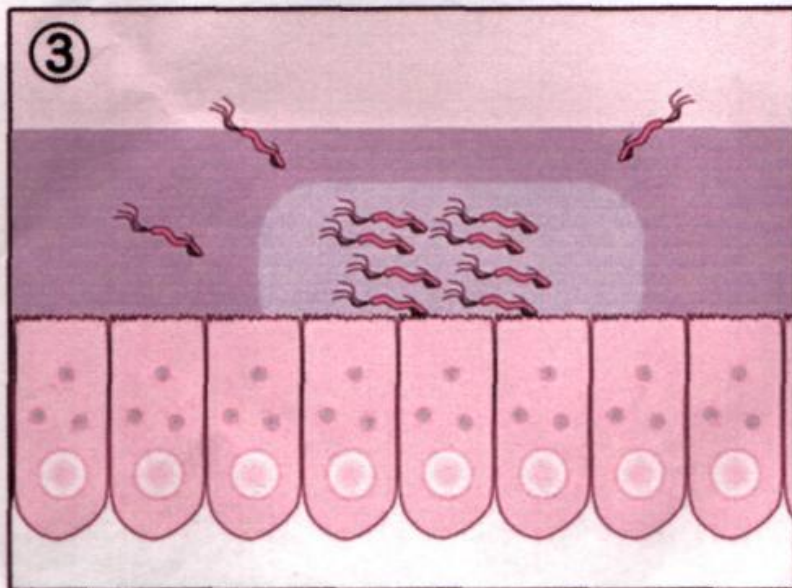
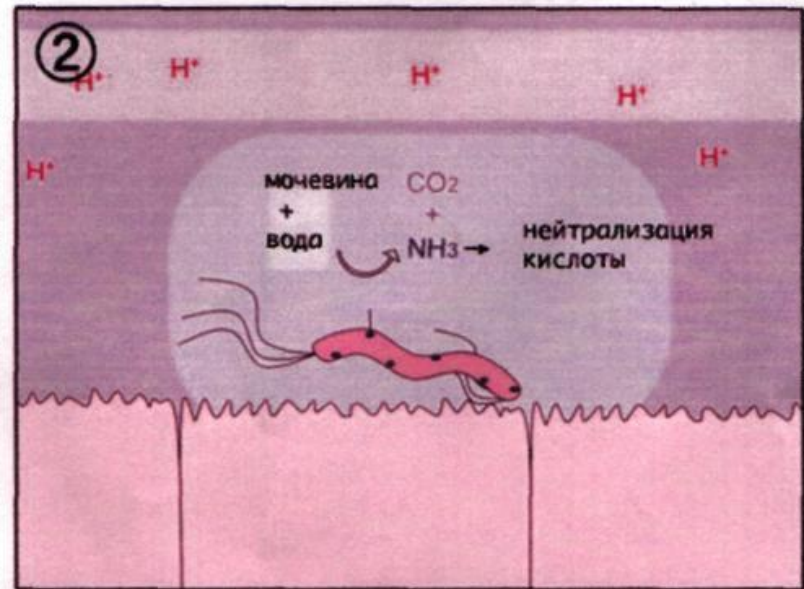
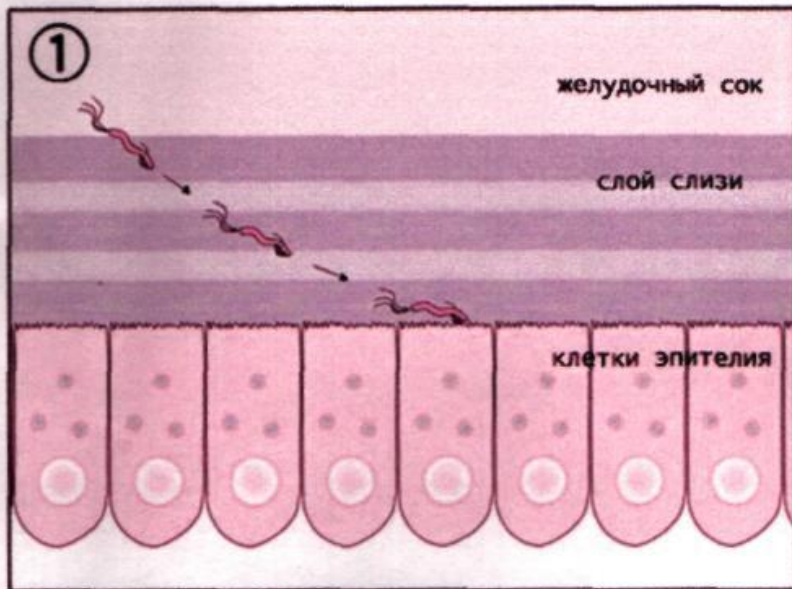
# Роль инфекции *H. pylori* и соляной кислоты в патогенезе ЯБ



Просвет желудка

Слизь

Клетки эпителия





# **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,<sub>(01)</sub> 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»:**

---

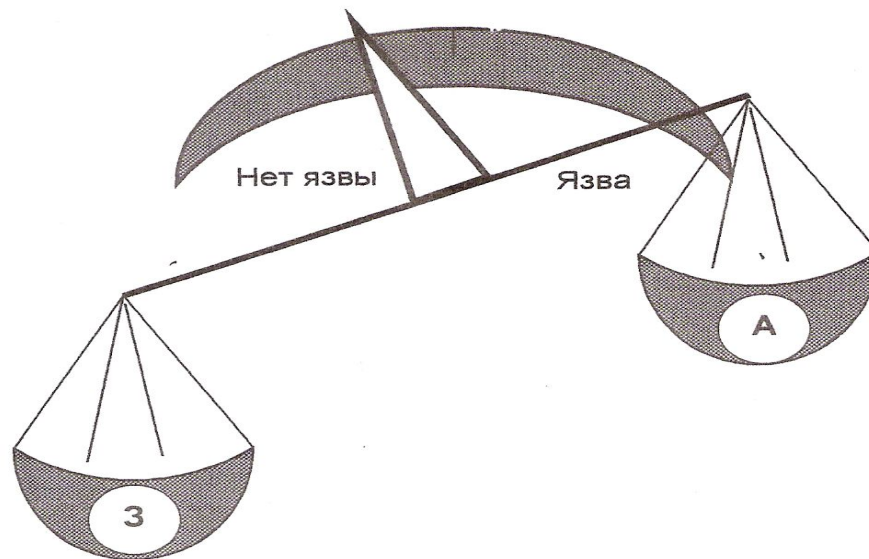
- ацидопептическая  
активность;**
- колонизация СОЖ и очагов  
желудочной метаплазии в ДПК Нр-  
инфекцией;**
- вегетативная дистония с  
гиперпарасимпатикотонией;**
- гипергастринемия;**
- увеличение массы обкладочных  
клеток (МОК);**
- активация процессов СРОЛ (ПОЛ);**
- гастродуоденальная дисмоторика.**

# **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

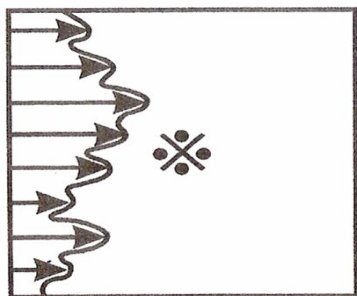
1. Слизисто-бикарбонатный барьер желудка и ДК.
2. Процессы физиологической регенерации СОЖ и ДК.
3. Местное кровоснабжение СОЖ и ДК.
4. Дуоденальный тормозной механизм желудочной секреции.

## Фактор агрессии

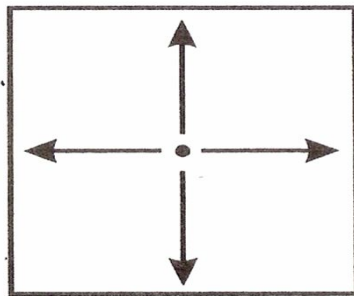
1. Ацидо-пептический фактор.
2. Контаминация СОЖ и ДК *Helicobacter pylori*.
3. Гипертонус *n.vagus*.
4. Гипергастринемия.
5. Увеличение МОК.
6. Гастродуоденальная дисмоторика.
7. Активация процессов ПОЛ.

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

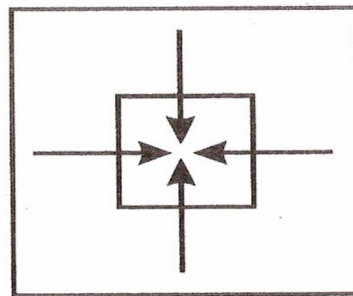
# Этапы патогенеза и саногенеза язвенной болезни (W.Sircus, 1980)



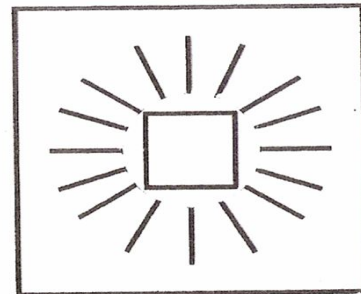
1. Агрессия НР и кислотно-пептического фактора на ослабленную СОЖ и ДПК



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



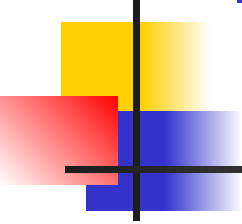
3. Уравновешивание факторов агрессии факторами защиты: процесс самоограничения язвы



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.) **происходит 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 внешнесредовых этиологических факторов и их сочетаний при наличии наследственно-конституциональных 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; ретроdiffузия  $H^+$ -ионов и др.) с образованием одиночного (как правило) язвенного дефекта

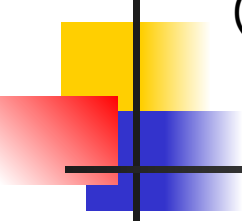


Постоянная (перманентная) сигнализация (импульсация) из очага поражения (язва) в вышележащие уровни адаптивной регуляции, осуществляющие контроль за деятельностью висцеральных систем организма



# Концепция патогенеза язвенной болезни

(продолжение)



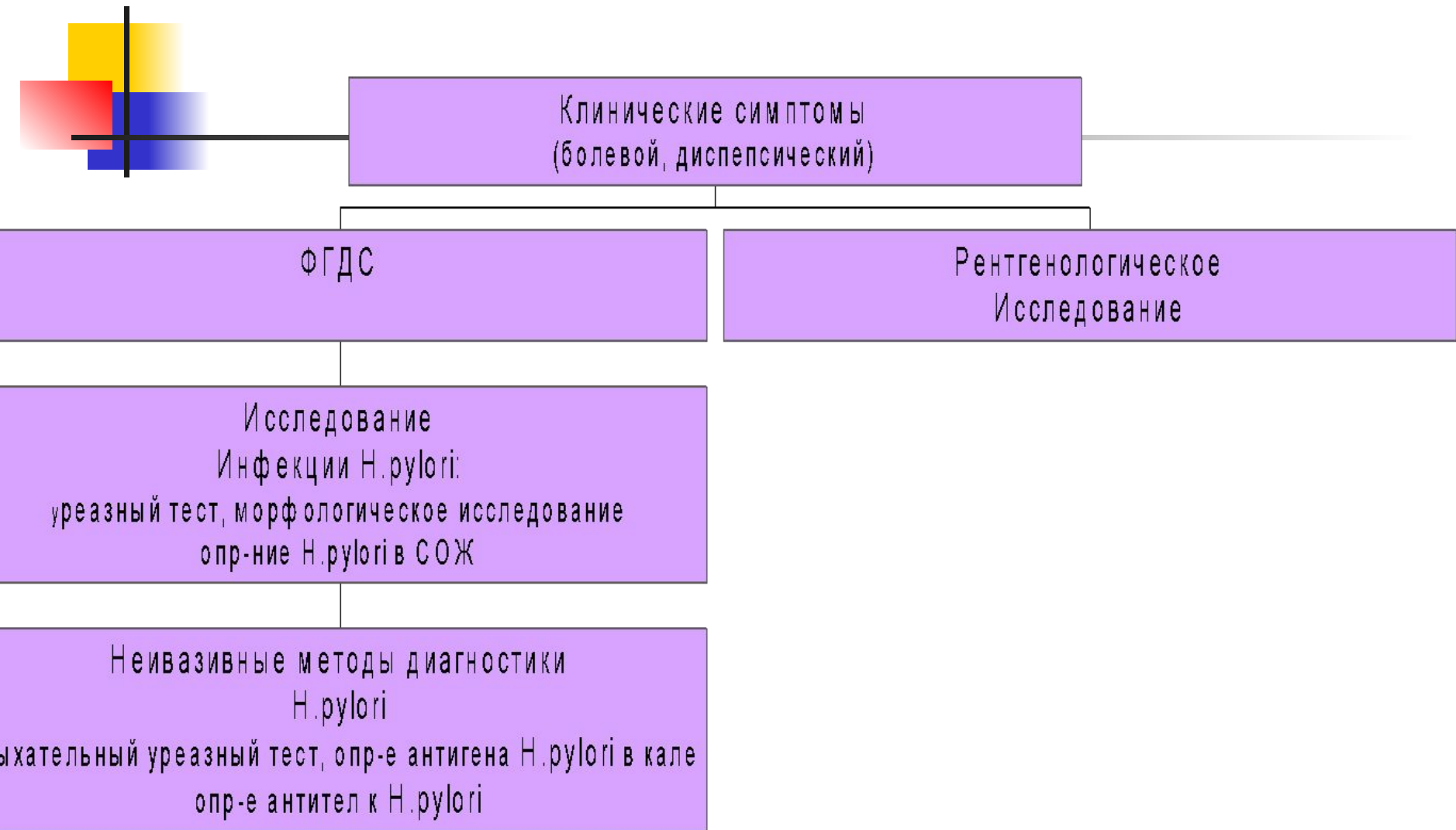
---

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, обуславливающих 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 рН-метрия в т.ч. суточная – определение кислотообразующей функции желудка
- **определение НР-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:

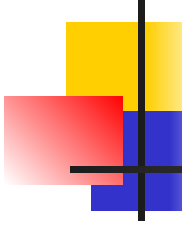
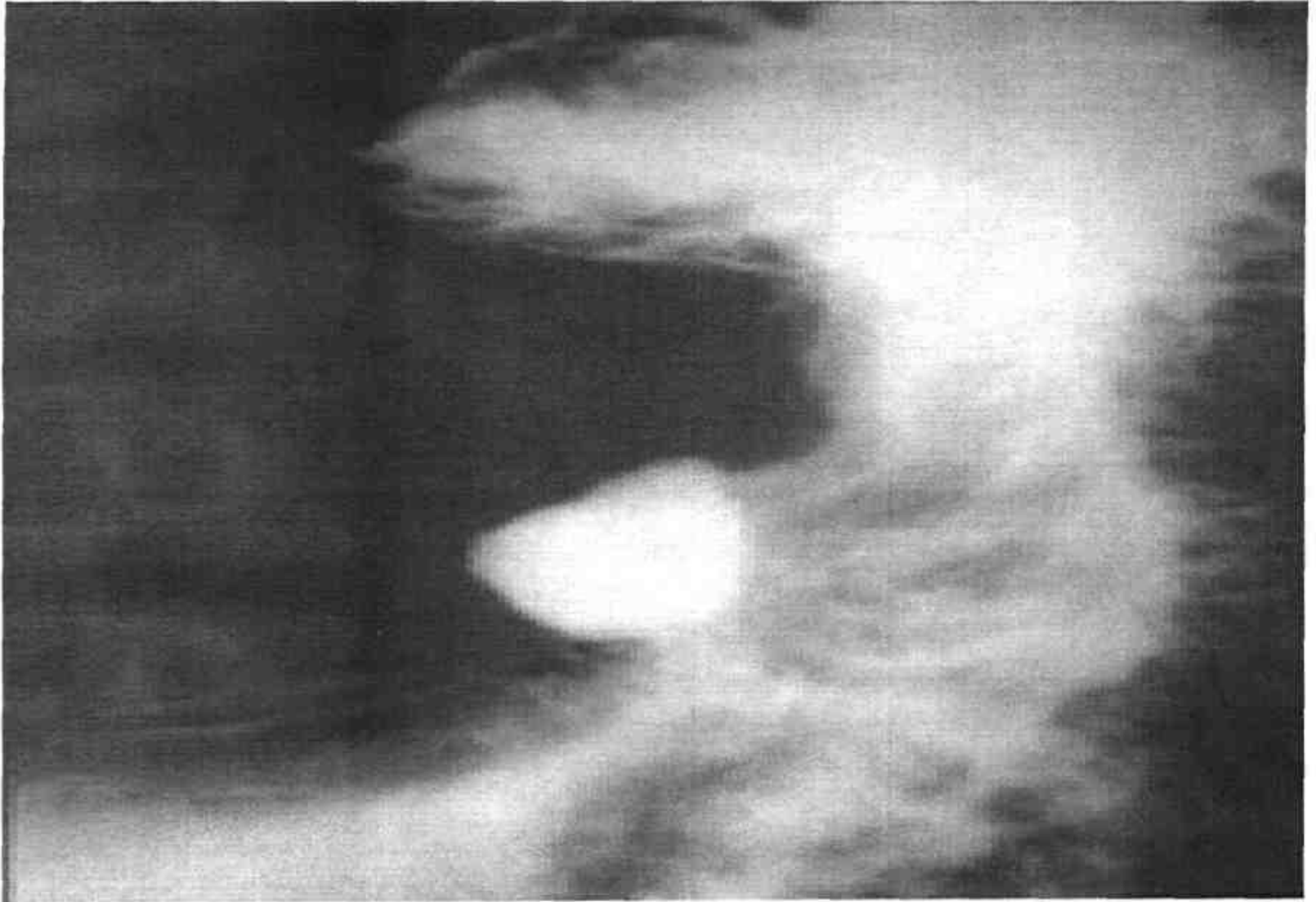
---

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

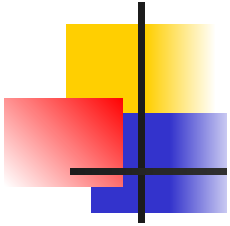
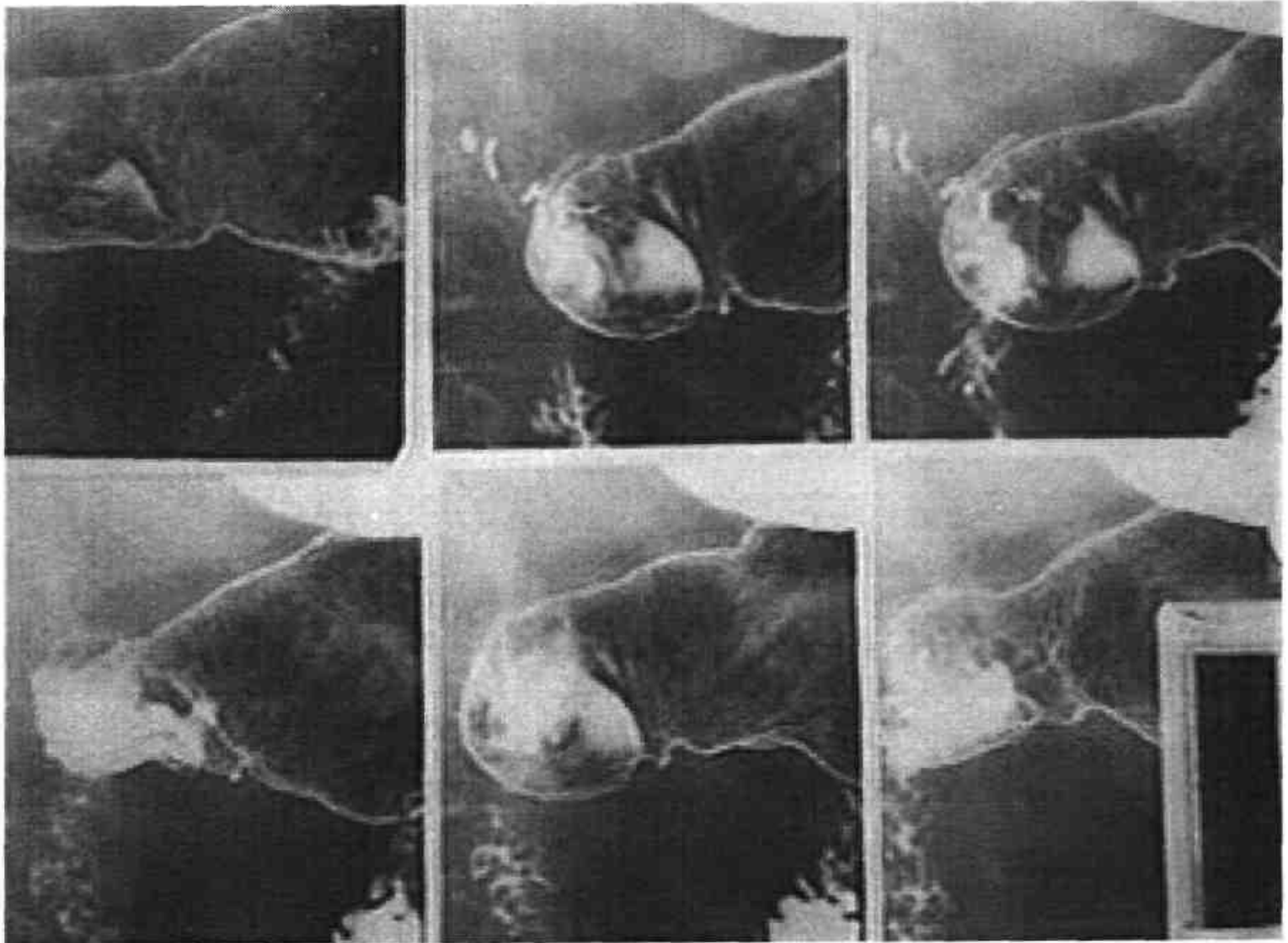
**косвенные:** «воспалительный вал» в  
окружности язвы; конвергенция складок к  
язвенному дефекту; симптом «указующего  
перста» (де Кервена); рубцово-язвенная  
деформация желудка и/или ДПК

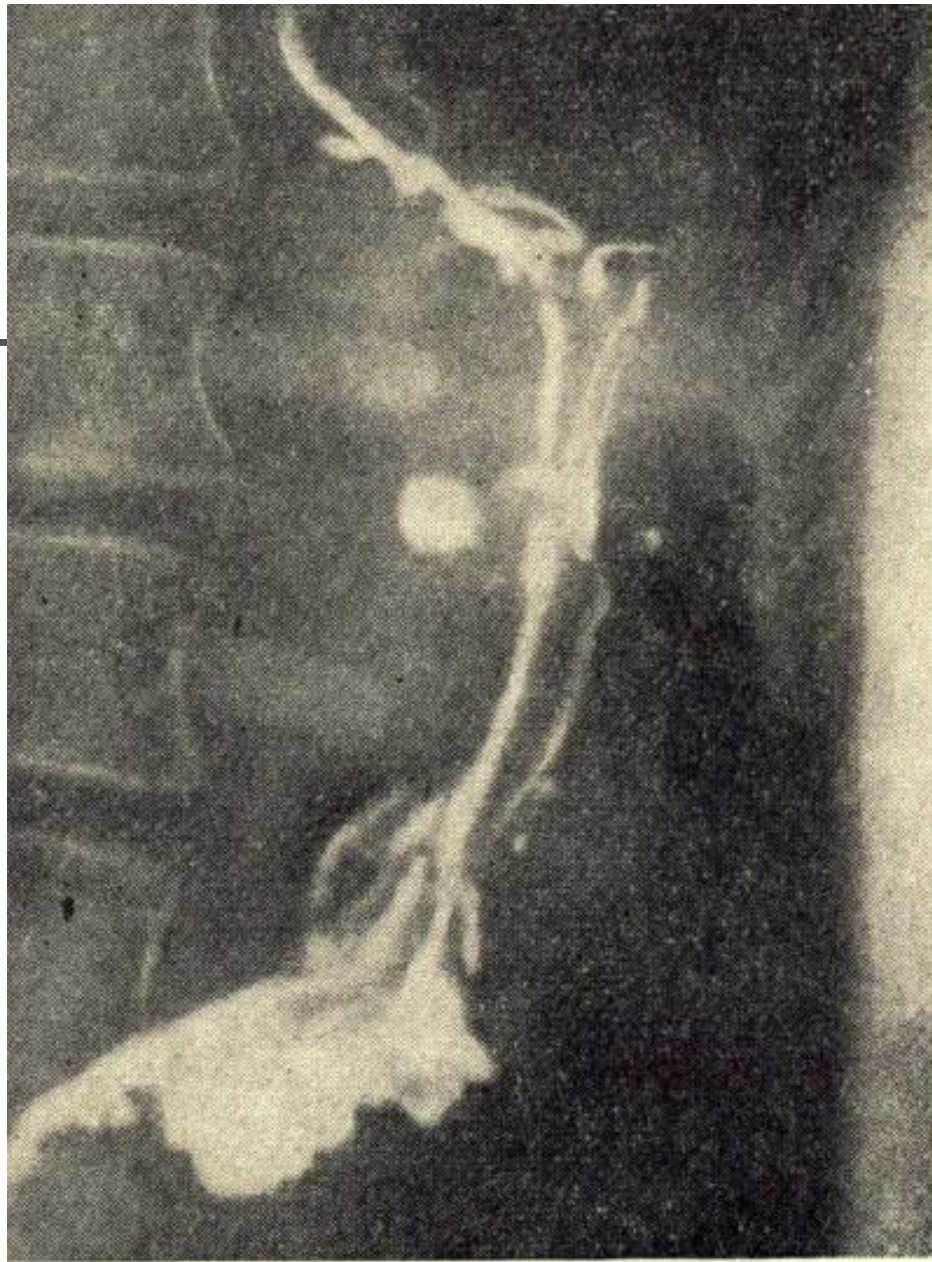
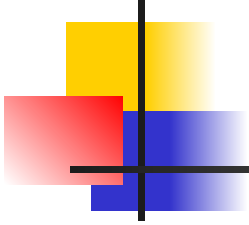
**Эндоскопическая ультрасонография  
желудка**

# *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

- Гистологический
- Бактериологический
- Молекулярно-генетический – ПЦР в биоптате

## ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ

- исследование кала на наличие антигенов *HP* с применением моноклональных антител
- серологический - выявление антител IgG к *HP* в плазме крови

## НЕПРЯМЫЕ

Быстрый уреазный тест

## БИОХИМИЧЕСКИЕ

- уреазный дыхательный тест с  $^{13}\text{C}$ -мочевинной
- уреазный дыхательный тест с  $^{14}\text{C}$ -мочевинной
- Определение  $^{15}\text{N}$  в моче (с  $^{15}\text{N}$ -мочевинной)
- Молекулярно-генетический – ПЦР в кале, слюне, смывах желудка, зубном

# 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 мочевины, буфер и индикатор.**

**Результат – через 1 час.**

**Положительный результат только при достаточном количестве НР -**  
**>10<sup>4</sup>**

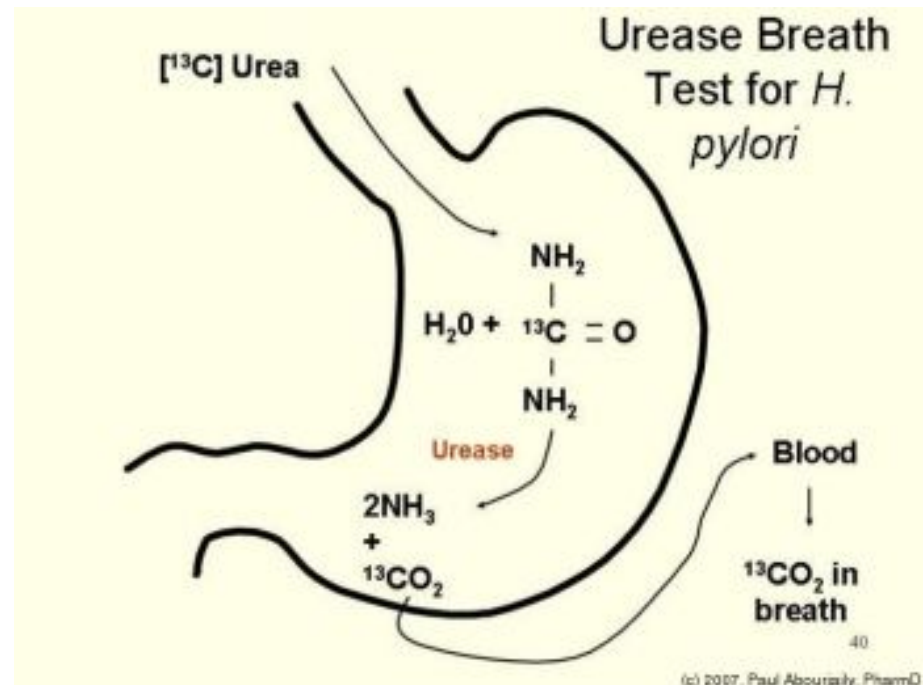
# Не инвазивные методы

- **Уреазный дыхательный тест с использованием мочевины, меченной изотопами C13 и C14**
- **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

## <sup>13</sup>C-UBT

- определение инфицированности *H. Pylori* слизистой оболочки желудка по уреазной активности микроорганизма, а именно способности уреазы разлагать мочевины до  $\text{NH}_4^+$  и  $\text{HCO}_3^-$  с последующим образованием из  $\text{HCO}_3^-$   $\text{CO}_2$ , который, попадая в кровоток, затем выделяется через легкие и может быть определен в выдыхаемом воздухе.



Радиоизотопный уреазный дыхательный тест с мочевиной, меченной радиоактивным углеродом  $\text{C}^{13}$  или  $\text{C}^{14}$ , 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 консенсус V

---

определил для практики два **основных**  
**неинвазивных** метода диагностики:

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

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

## **<sup>13</sup>C-уреазный дыхательный тест<sup>1</sup>:**

---

Чувствительность 96%

Специфичность 93%

## **Определение антигена *H. pylori* в кале<sup>2</sup>**

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.

*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.

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

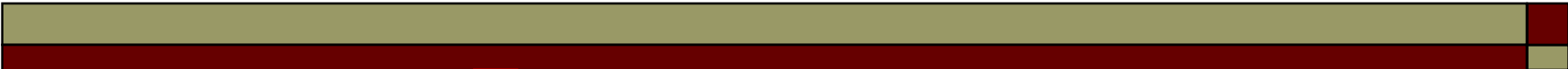
Положение 3. В клинической практике при наличии показаний для эндоскопии и отсутствии противопоказаний для биопсии, в качестве диагностического теста первой линии рекомендуется **быстрый уреазный тест (БУТ)**. **Положительный результат теста позволяет назначить лечение**. Одна биопсия должна быть взята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



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

Уровень доказательности: 2b

Класс рекомендаций: B



**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)

---

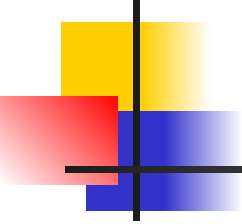
## **Внутрижелудочная рН-метрия:**

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; анtrum 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 кишок**

# 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
<b>Клинические признаки</b>		
<b>Возраст</b>	чаще до 40 лет	Обычно старше 40 лет
<b>Пол</b>	Преобладают мужчины	Оба пола
<b>Боль</b>	Ночная, голодная	Сразу после еды
<b>Аппетит'</b>	Нормальный, повышенный	Может быть снижен
<b>Сезонность</b>	Весна-Осень	
<b>Наследственнос ть</b>	Есть	нет
<b>Инструментальные методы</b>		
<b>Секреция соляной кислоты</b>	Обычно повышена	Часто нормальная
<b>Эндоскопия</b>	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,  
гиперпаратиреозидизме.

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.**

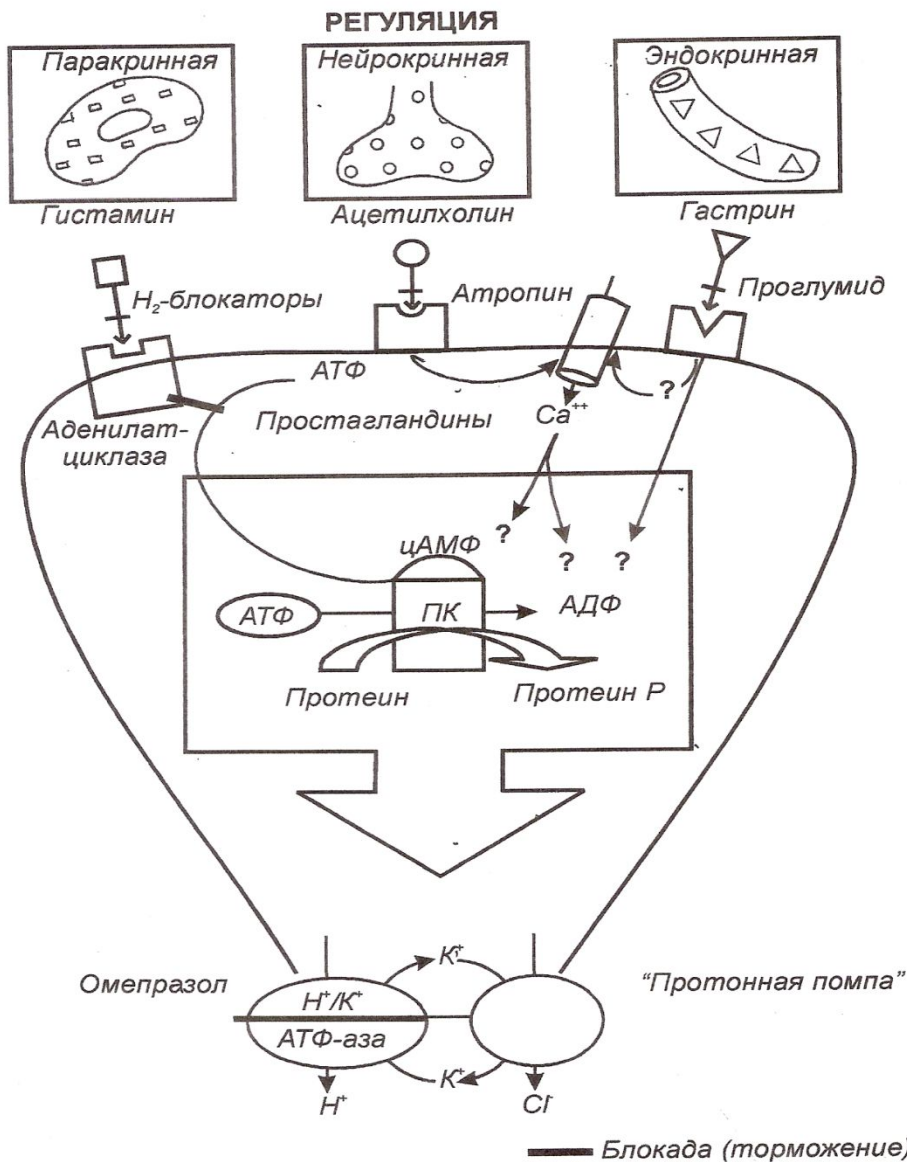


**Язвы желудка и двенадцатиперстной кишки рубцуются почти во всех случаях, если удастся поддерживать **pH внутрижелудочного содержимого >3 около 18 часов в сутки.****

**С учетом этого правила в качестве базисной противоязвенной терапии на данном этапе могут рассматриваться ТОЛЬКО **антациды, H<sub>2</sub>-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 рН >3 в течение 8-10  
часов)**

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

**Рекомендуются при  
противопоказаниях к ИПП**

**Блокаторы ацетилхолиновых  
рецепторов**

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

# Антациды

- Поддерживают  $\text{pH} > 3$  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 НР**

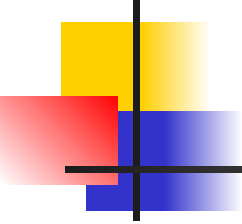


**Рекомендованы в положениях:**

---

**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)



# **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 НР к антибиотикам возрастает во всем мире**
- Level of evidence – moderate
- Grade of recommendation – strong  
(уровень доказательств – 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%

Левифлоксацин – 27,1%

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

**Низкая резистентность – менее 15%**

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%)**

# **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;**

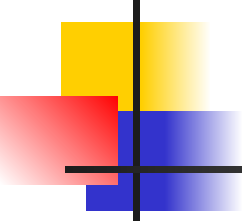
**- возраст после 40-45 лет;**

**- 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: A.**

# Повышение эффективности антихеликобактерной терапии



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.

# Современный пробиотик должен иметь

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



**Впервые в России!**

# Новое семейство поликомпонентных пробиотиков с доказанной эффективностью



**Нидерланды**

**W I N C L O V E**  
**B I O I N D U S T R I E S B V**

# Хелинорм – действующее вещество - **Pylopass**

- **Pylopass** инактивированные бактерии пробиотического штамма **Lactobacillus reuteri**, который обладает специфическим антихеликобактерным действием. Этот штамм получил название Pylopass™.

# Механизм действия «Хелинорм»

■ **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**

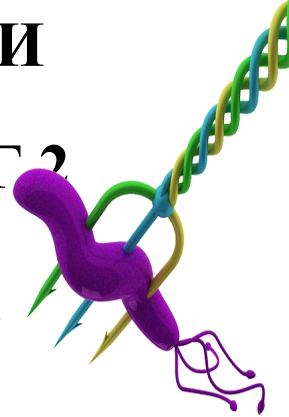
**3. Квадротерапия без препаратов висмута**

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

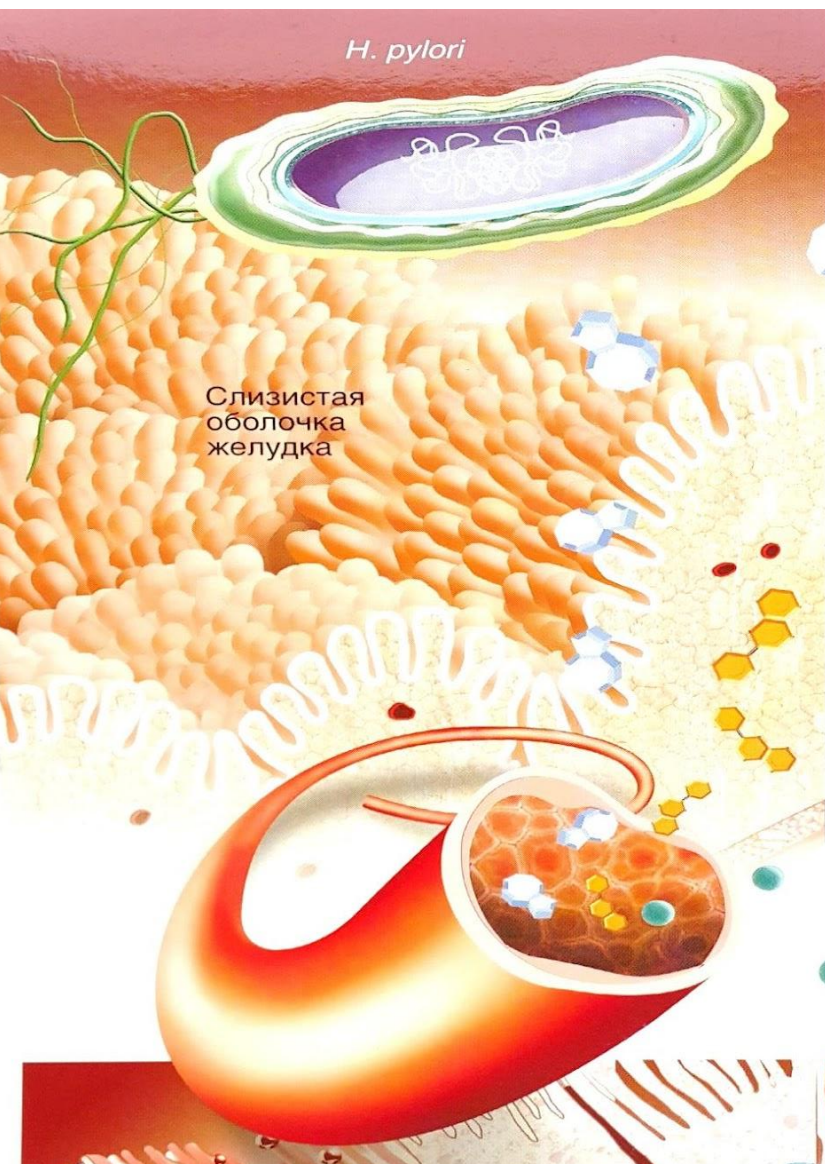
# 1 линия. Тройная терапия

---

- 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



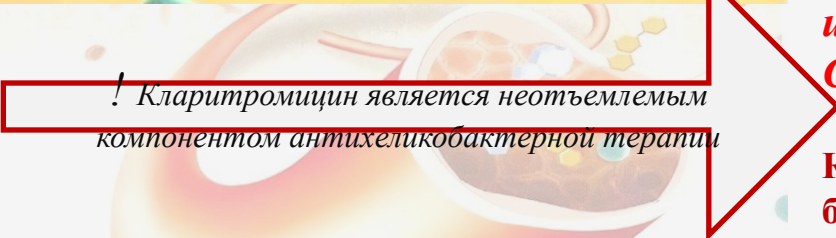




---

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 является неотъемлемым компонентом антихеликобактерной терапии

Кларитромицин обладает выраженным противомикробным действием в отношении *H.pylori*<sup>1</sup> по уровню которой он превосходит другие препараты группы макролидов<sup>5</sup>

- действие связано с блокадой синтеза белка за счет обратимого связывания с 50S-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<sup>2</sup>
- *создает высокие концентрации в слизистой оболочке желудка, превышающие плазменные в 3-6 раз и в слое слизи, выстилающей желудок – основном месте обитания H.pylori<sup>1</sup>*
- *Имеет собственную противовоспалительную и иммуномодулирующую активность<sup>2 3</sup>*
- *Самый кислотоустойчивый макролид<sup>4</sup>*

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

1. David Y. Graham. Clarithromycin for the treatment of *Helicobacter pylori* infections. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1995 Aug; 7(8):1385-9. <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 in plasma and gastric tissue at steady 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* <sup>1</sup>
- Амоксициллин практически не дает развития резистентных штаммов (не более 1%) <sup>2</sup>

**ВАЖНО!**

*Helicobacter pylori* не вырабатывает  $\beta$ -лактамазы.

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

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 F, Mégraud F I, Lehours P, Mégraud F I, Lehours P. *Helicobacter pylori* detection and antimicrobial susceptibility testing. *Clin Microbiol Rev.* Mégraud F I, 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<sup>1</sup>**
- **Ингибирует бактериальную уреазу<sup>2</sup>**
- **Омепразол + кларитромицин - синергидное действие<sup>3</sup>**

1. Kirchheiner J. et al. Eur. J Clin Pharmacol (2009) 65: 19-31).

2. Goldman et al. Antimicrob. Agents Chemother., 1994, 38: 1496-1500

3. Gustavson L.E. et al. Effect of omeprazole on concentrations of clarithromycin in plasma and gastric tissue at steady 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)



РФ:ЛС-002173

## УТРО

**Красная половина**  
(3 капсулы и 1 таблетка)

**Синяя половина**  
(3 капсулы и 1 таблетка)

## ВЕЧЕР



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

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 Нр

□ 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 НР 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 1a**
- **Степень рекомендации A**

# 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 antimicrobные препараты, использовавшиеся в терапии «первой линии».**

# квadroтерапия 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 1c,**
- **Степень рекомендации A**

# Контроль эффективности эрадикации



---

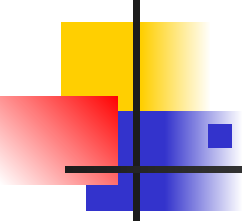
3

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

Нижняя граница эффективной  
эрадикации  $N_r$  – **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 PH
- 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. гломерулонефрит



# **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**

## 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).

**(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 в день**
- Кларитромицин 500 мг 2 раза в день**
- Метронидазол 500 мг 2 раза в день**