



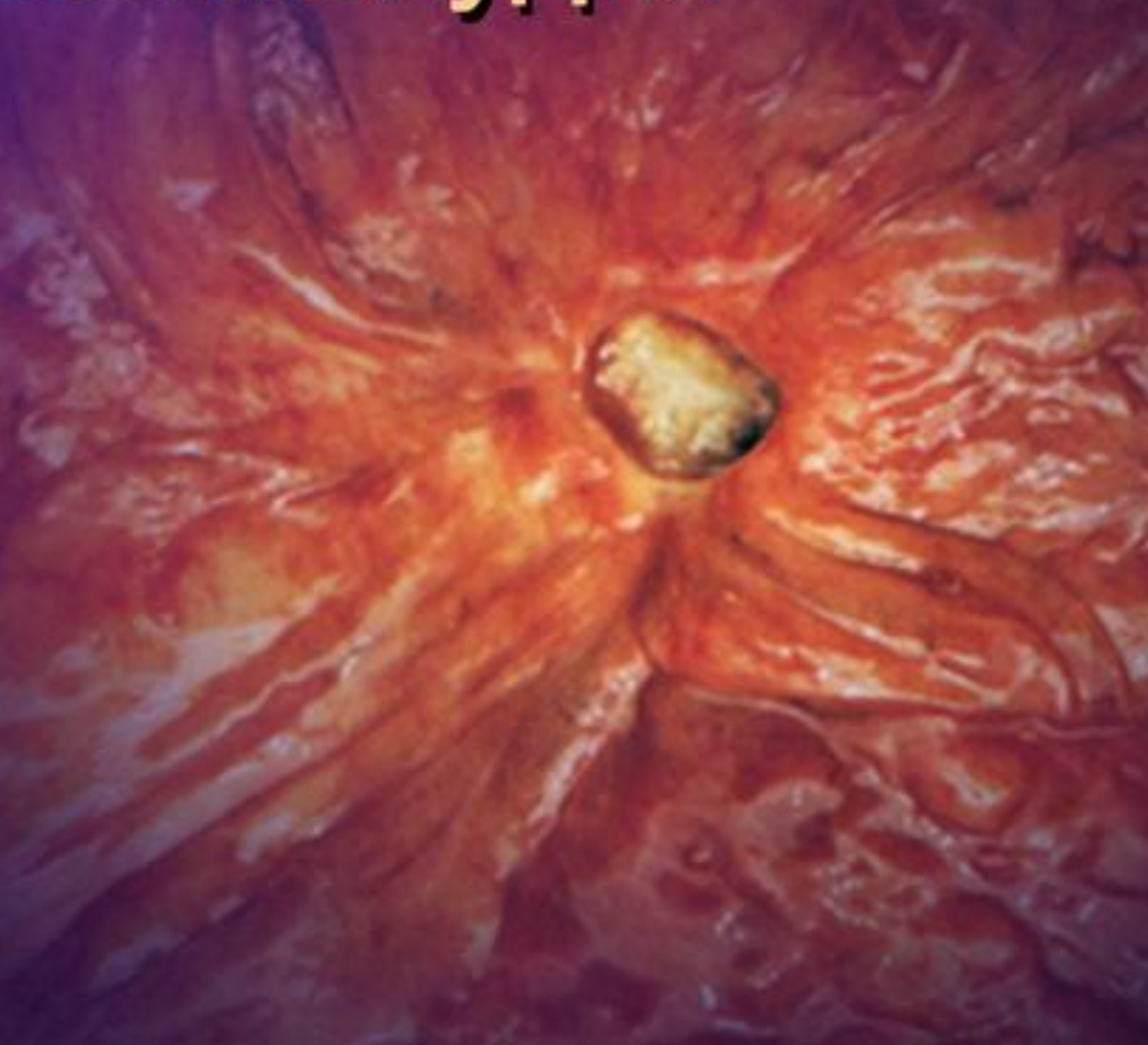
Язвенная болезнь

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 A₂ и C

Стимуляция воспаления

- Нейтрофилы в эпителии СОЖ
- Мононуклеары (выделяют интерлейкины, (ИЛ-8), факторы некроза опухоли)
- Супероксидные радикалы, лизосомальные ферменты
- Фосфолипаза A₂
- 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

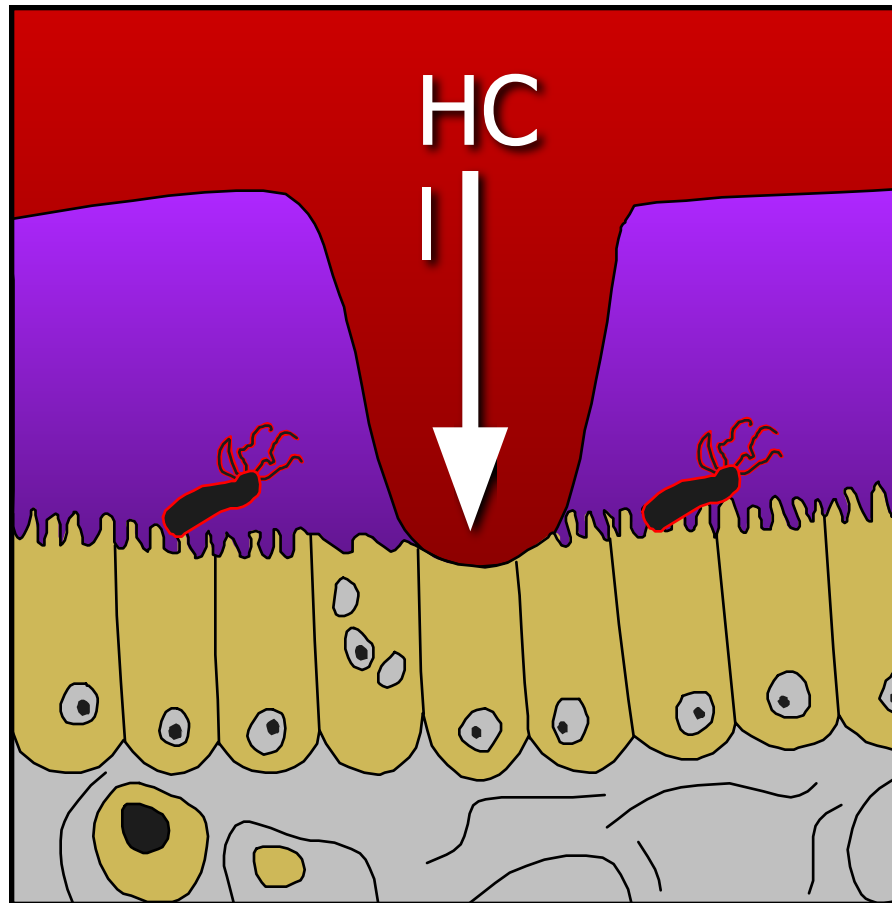
жгутикоподобная структура для введения эффекторов в клетки хозяина

ЭФФЕКТОРЫ (CagA)

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



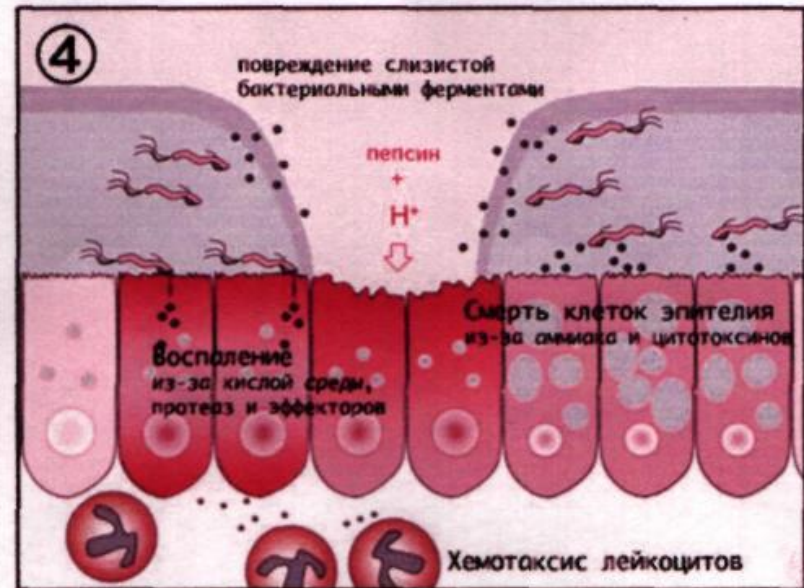
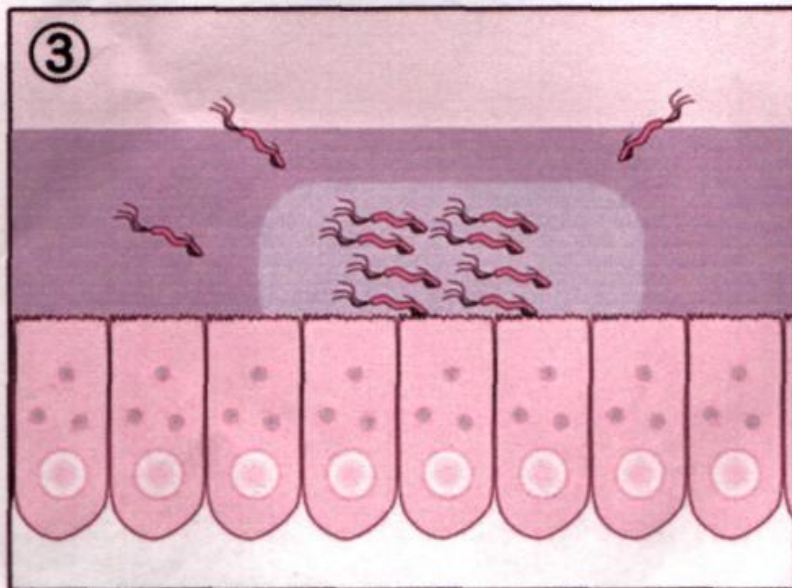
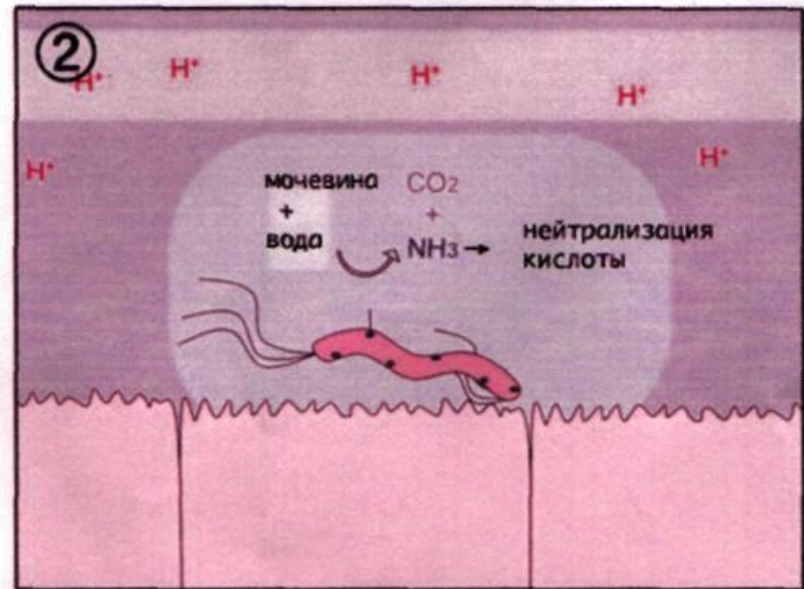
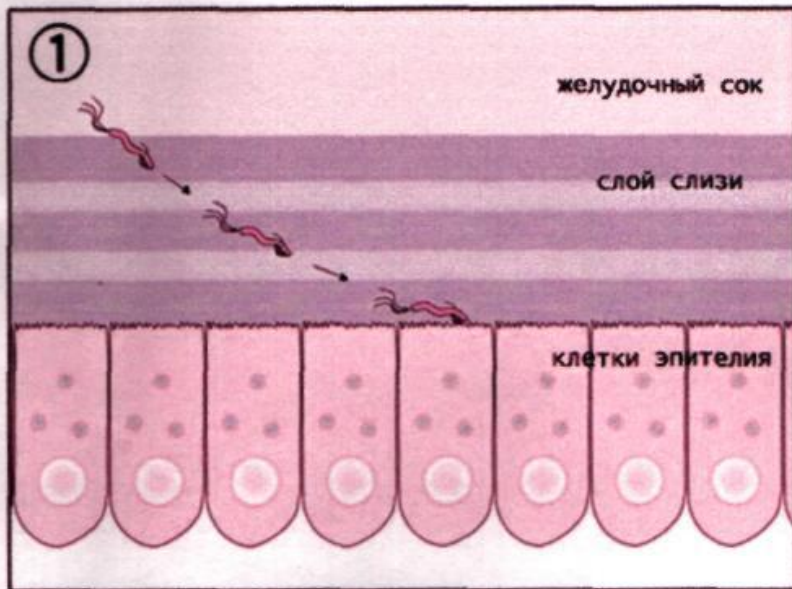
Роль инфекции *H. pylori* и соляной кислоты в патогенезе ЯБ



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,₍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

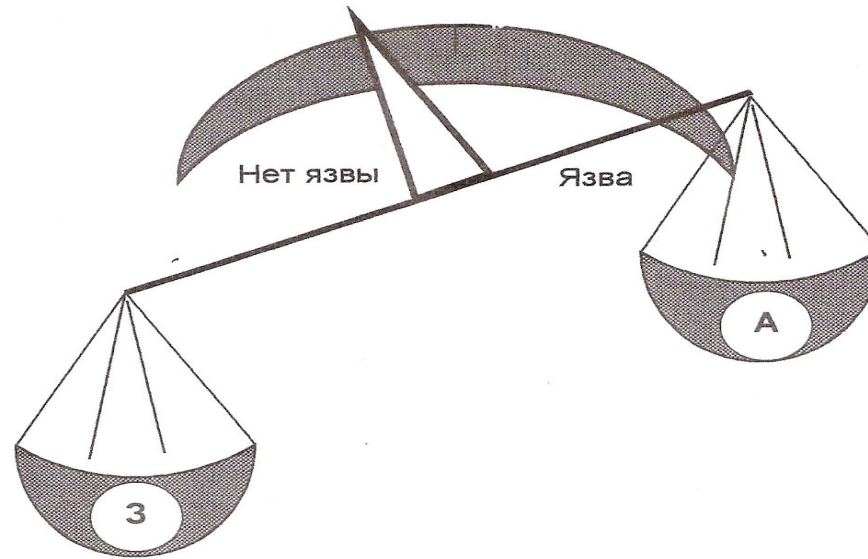
Активация «факторов агрессии»:

- ацидопептическая
активность;**
- колонизация СОЖ и очагов
желудочной метаплазии в ДПК 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

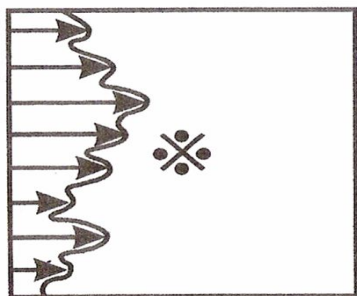
1. Слизисто-бикарбонатный барьер желудка и ДК.
2. Процессы физиологической регенерации СОЖ и ДК.
3. Местное кровоснабжение СОЖ и ДК.
4. Дуоденальный тормозной механизм желудочной секреции.

Фактор агрессии

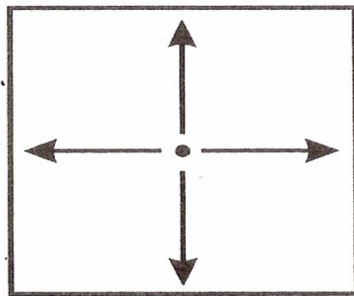
1. Ацидо-пептический фактор.
2. Контаминация СОЖ и ДК *Helicobacter pylori*.
3. Гипертонус *n.vagus*.
4. Гипергастринемия.
5. Увеличение МОК.
6. Гастродуоденальная дисмоторика.
7. Активация процессов ПОЛ.

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

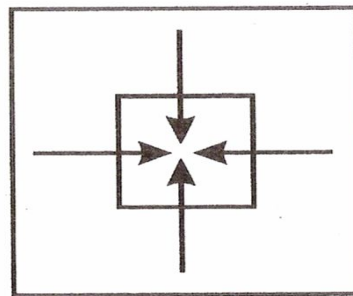
Этапы патогенеза и саногенеза язвенной болезни (W.Sircus, 1980)



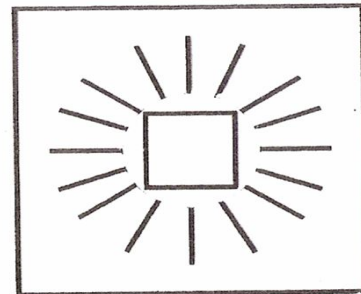
1. Агрессия НР и кислотно-пептического фактора на ослабленную СОЖ и ДПК



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



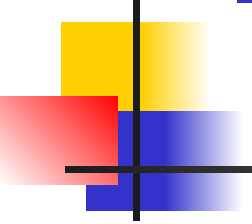
3. Уравновешивание факторов агрессии факторами защиты: процесс самоограничения язвы



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

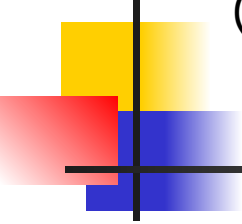


Постоянная (перманентная) сигнализация (импульсация) из очага поражения (язва) в вышележащие уровни адаптивной регуляции, осуществляющие контроль за деятельностью висцеральных систем организма



Концепция патогенеза язвенной болезни

(продолжение)

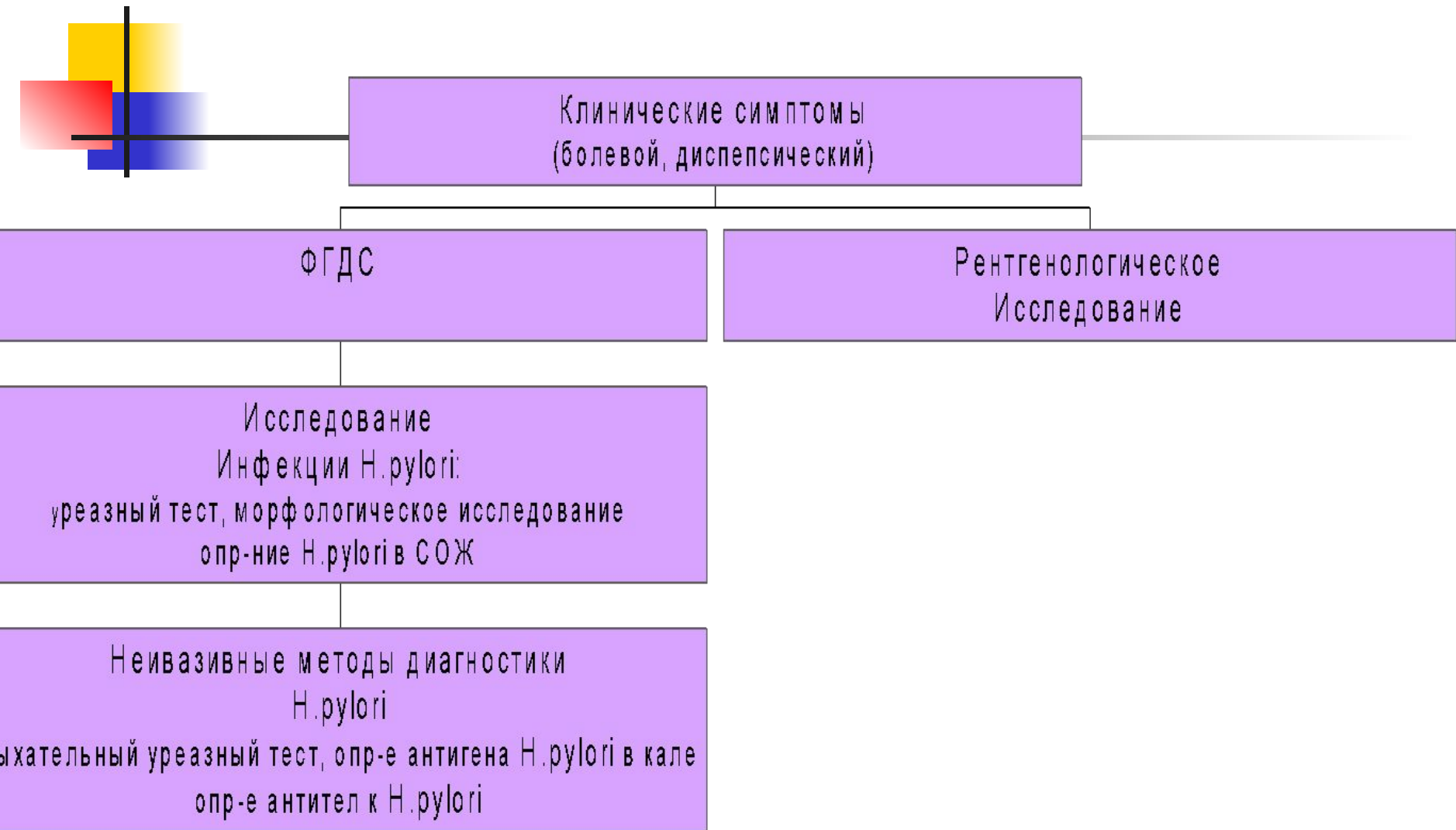


Мобилизация механизмов саногенеза, обеспечивающих самоограничение язвенного дефекта, а затем – его рубцевание и предупреждающих возможность образования новых гастродуоденальных язв

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

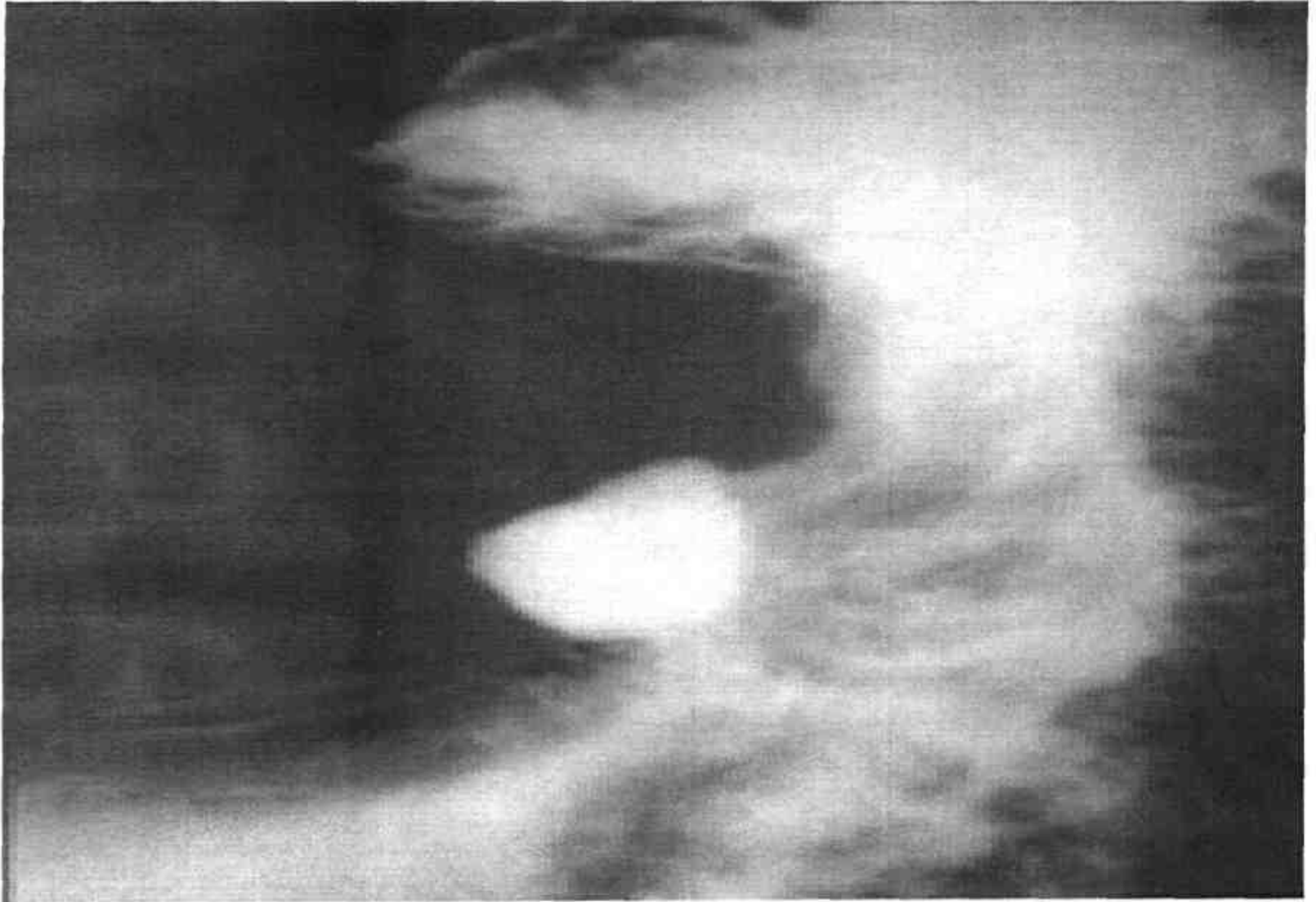
Рентгенодиагностика:

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

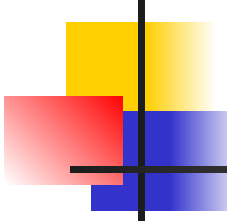
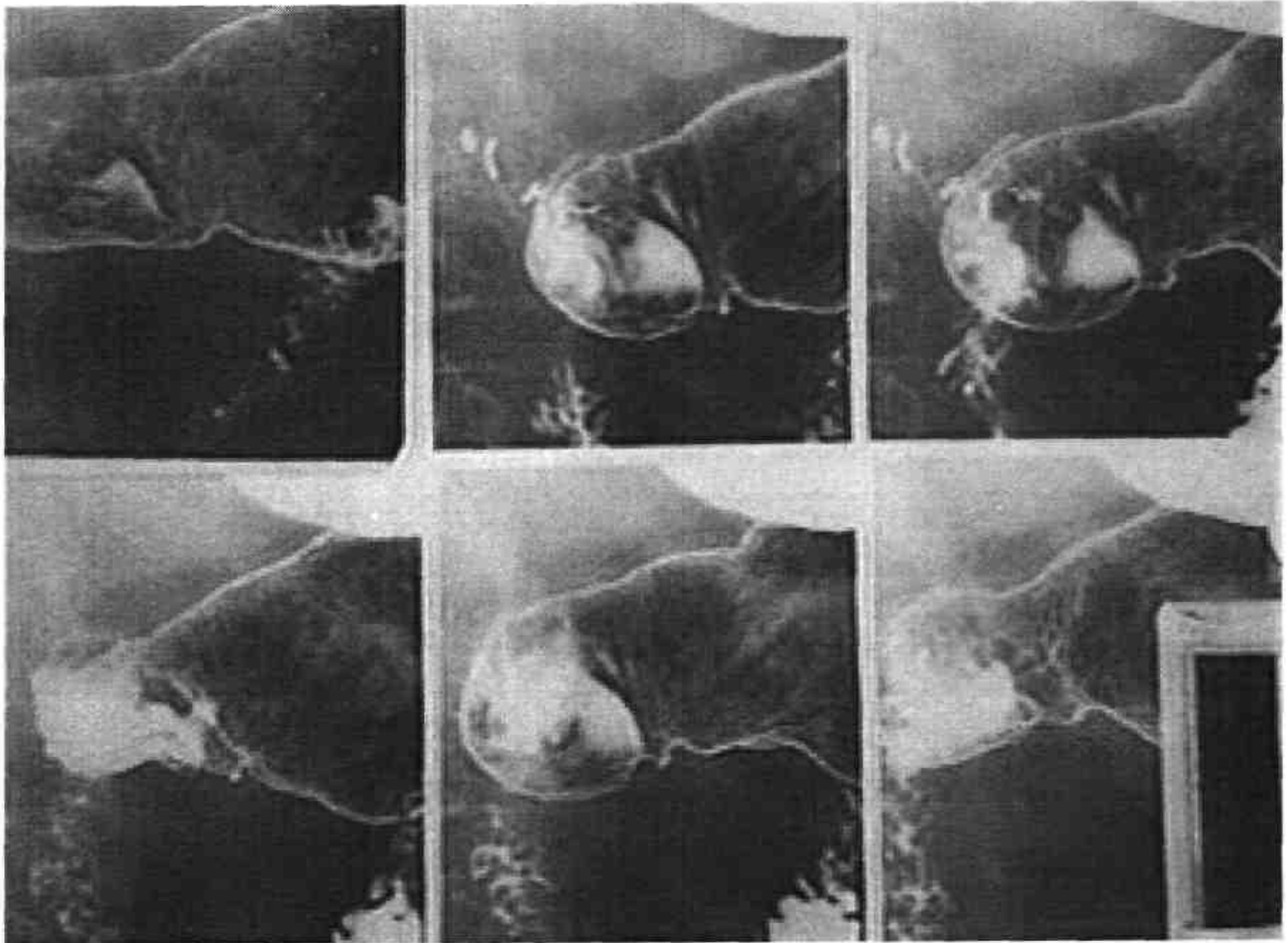
косвенные: «воспалительный вал» в
окружности язвы; конвергенция складок к
язвенному дефекту; симптом «указующего
перста» (де Кервена); рубцово-язвенная
деформация желудка и/или ДПК

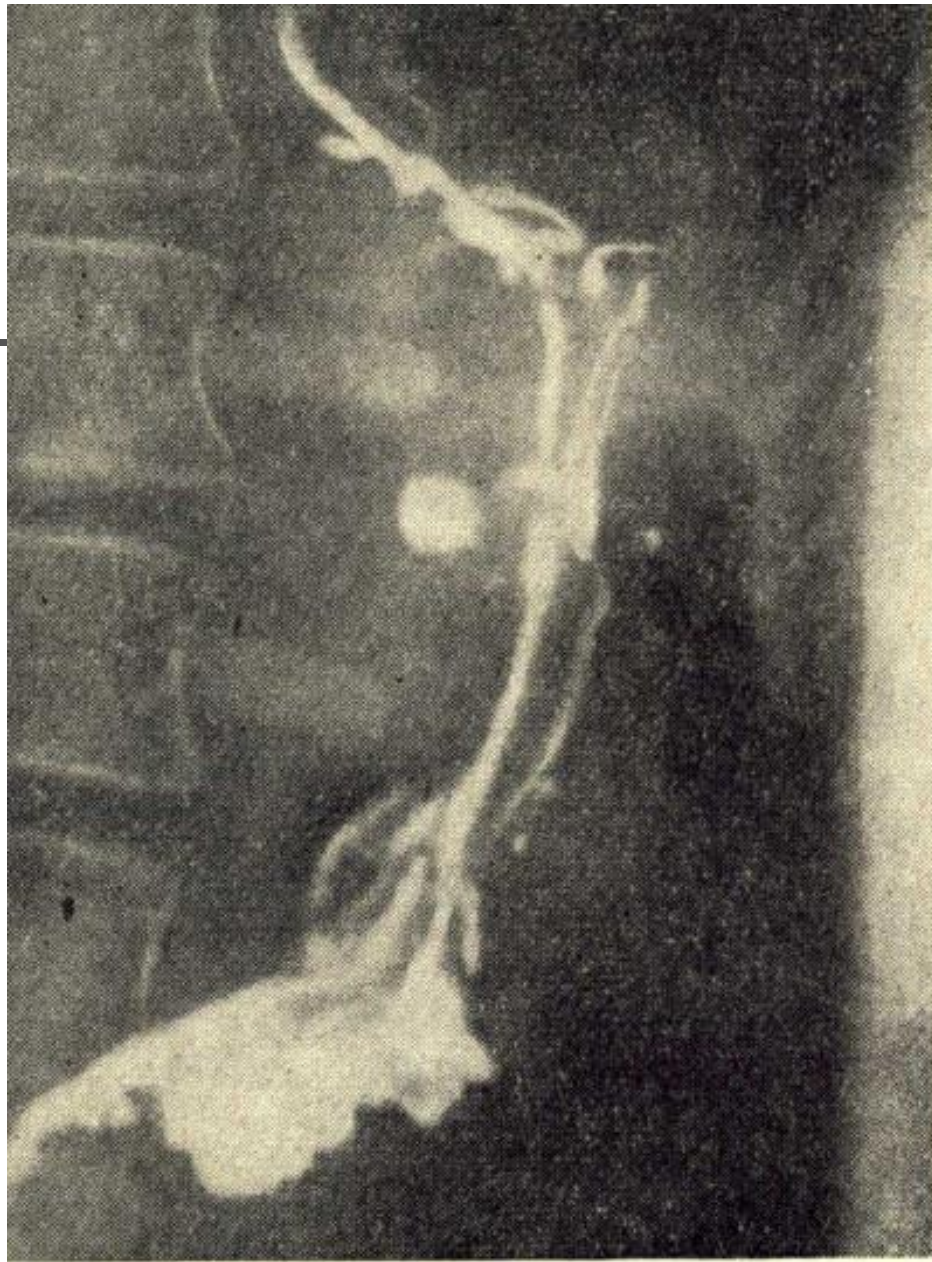
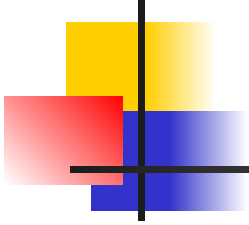
**Эндоскопическая ультрасонография
желудка**

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}C -мочевинной
- уреазный дыхательный тест с ^{14}C -мочевинной
- Определение ^{15}N в моче (с ^{15}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 - $>10^4$

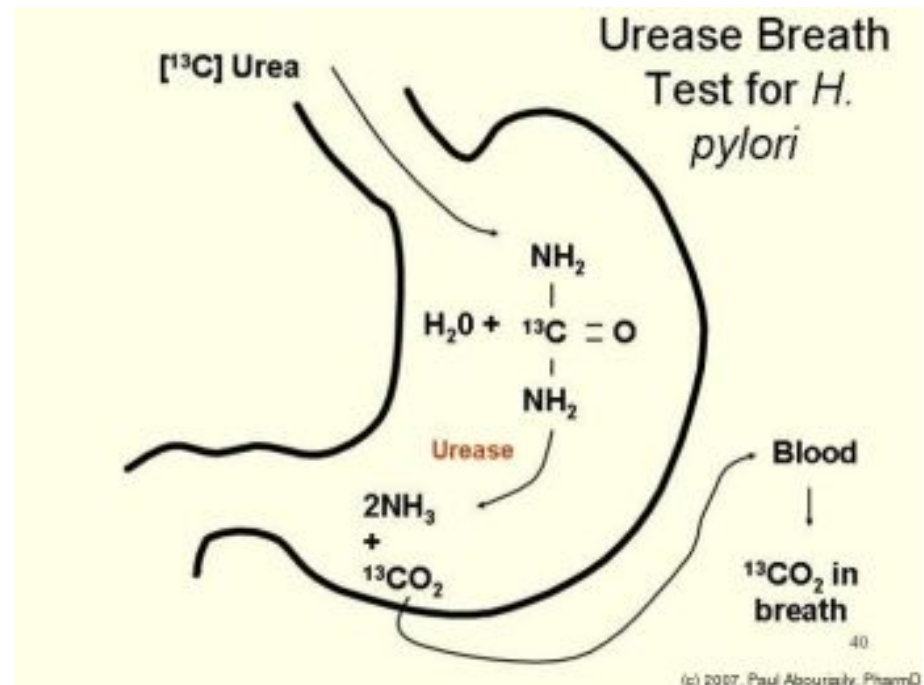
Не инвазивные методы

- **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

¹³C-UBT

- определение инфицированности *H. Pylori* слизистой оболочки желудка по уреазной активности микроорганизма, а именно способности уреазы разлагать мочевины 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 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**.



¹³C-уреазный дыхательный тест¹:

Чувствительность 96%

Специфичность 93%

Определение антигена *H. pylori* в кале²

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%

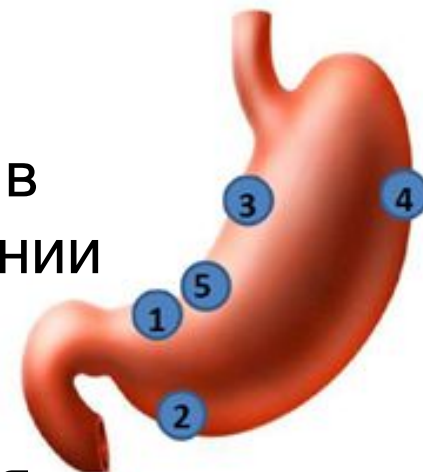
Причины ложноотрицательных результатов:

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)

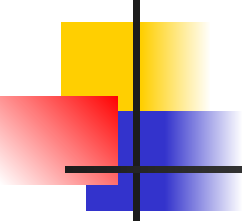
Внутрижелудочная рН-метрия:

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

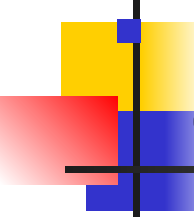
- обострение**
- рубцевание (эндоскопически подтвержденная стадия «красного» и «белого» рубца)**
- ремиссия**
- рубцово-язвенная деформация желудка и двенадцатиперстной кишок**

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 |
|-----------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 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 | |
| Наследственнос ть | 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,
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.

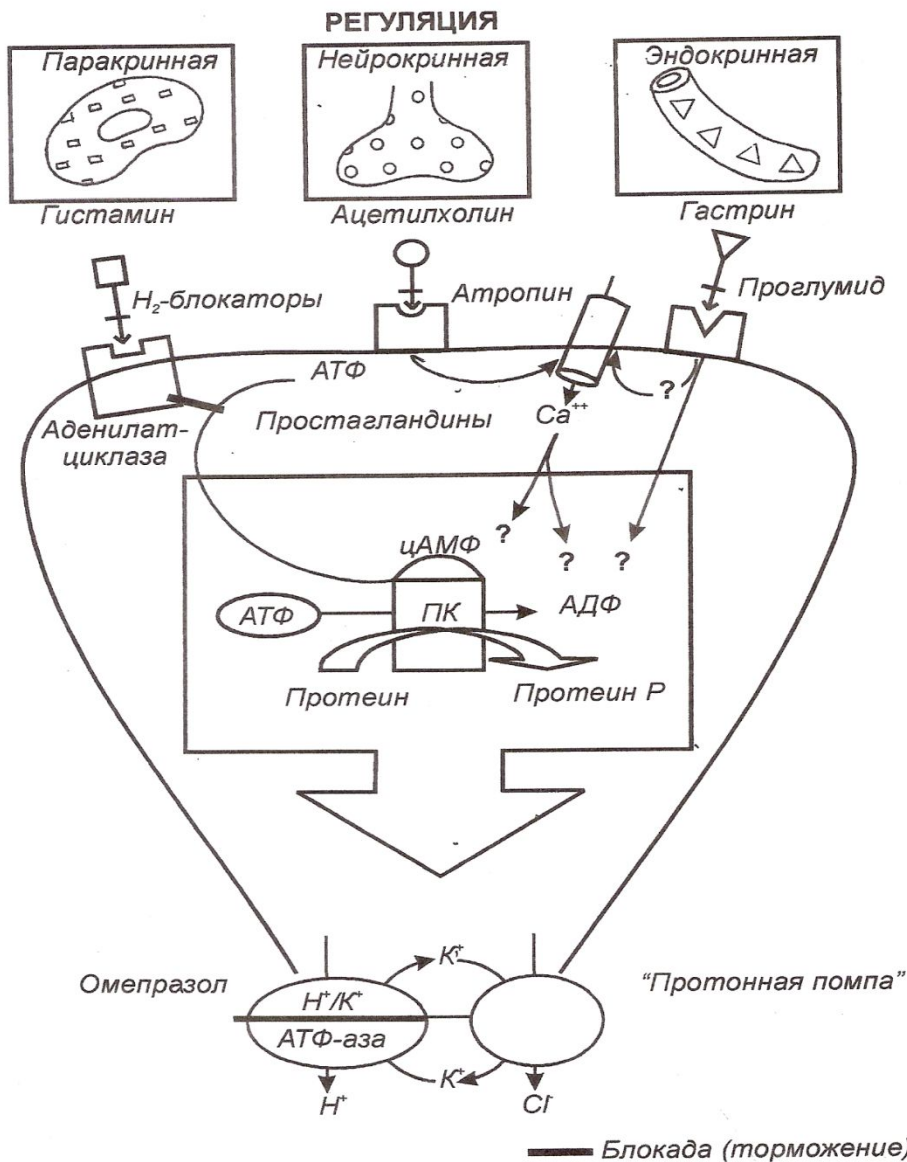


Язвы желудка и двенадцатиперстной кишки рубцуются почти во всех случаях, если удастся поддерживать **pH внутрижелудочного содержимого >3 около 18 часов в сутки.**

С учетом этого правила в качестве базисной противоязвенной терапии на данном этапе могут рассматриваться ТОЛЬКО **антациды, H₂-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 H₂-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*

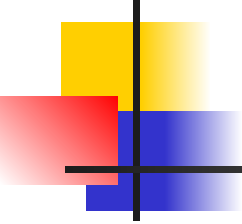
- **Эрадикация – полное уничтожение бактерий** (как вегетативных, так и кокковых форм) в организме человека
- Диагностика эффективности эрадикации должна проводиться **не ранее чем через 4-6 нед. после окончания курса** антигеликобактерной терапии.
- Диагностика эрадикации осуществляется как минимум **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;**

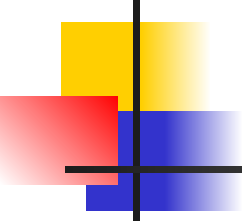
- Нр-инфекция в полости рта;

- 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

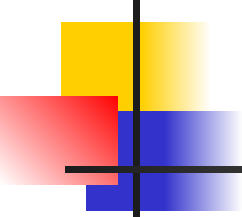


Нидерланды

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

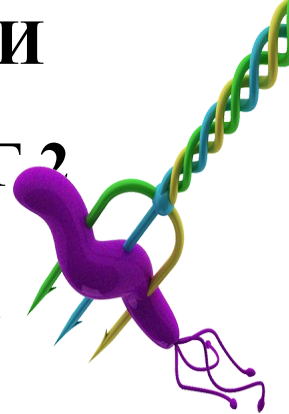
2. Классическая квадротерапия – с включением висмута трикалия дицитрата

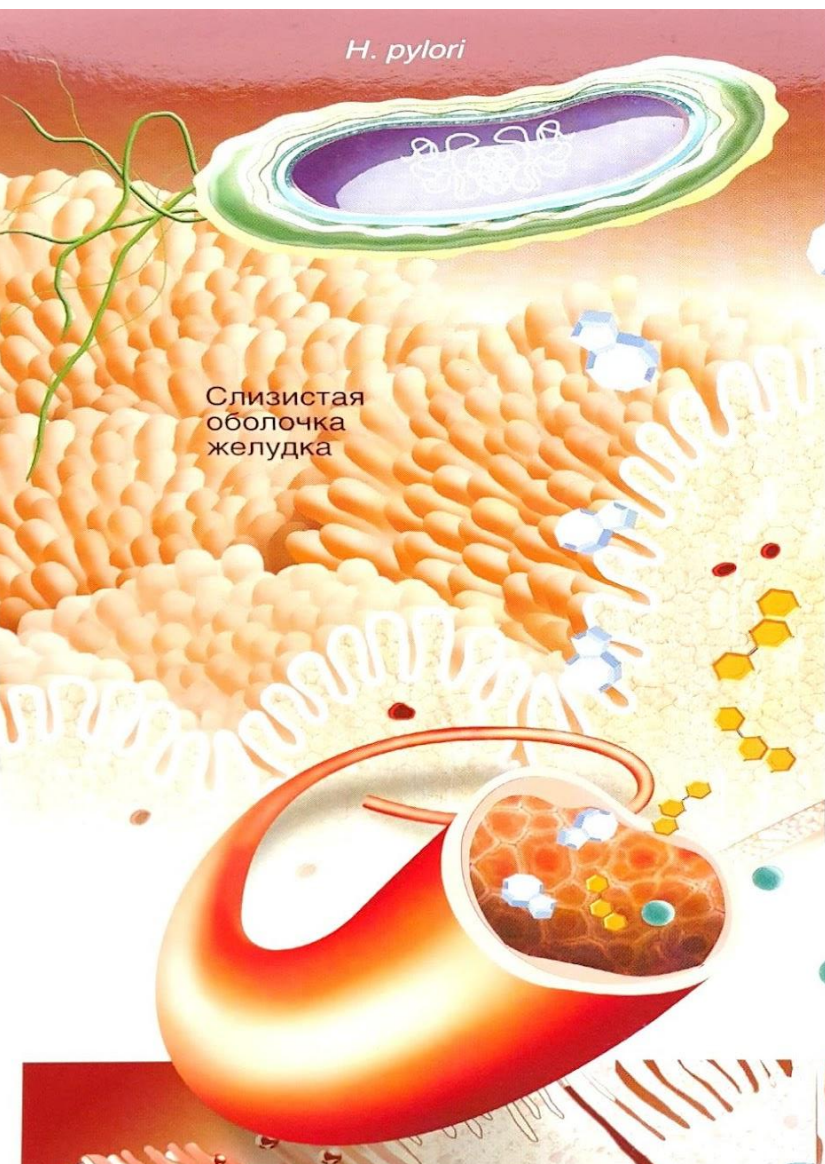
3. Квадротерапия без препаратов висмута

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*¹ по уровню которой он превосходит другие препараты группы макролидов⁵

- 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 действие²

*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 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; 39(8):1855-9. <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* 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

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 препаратов¹**
- **Ингибирует бактериальную уреазу²**
- **Омепразол + кларитромицин - синергидное действие³**

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 лечения¹
- ✓ Принимать по 1/2 стрипа в день утром и вечером перед едой
- ✓ Таблетки и капсулы не разламывать и не разжевывать¹
- ✓ Продолжительность лечения 14 дней согласно рекомендациям МААСТРИХТ-5²

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 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 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**
- **Левифлоксацин 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

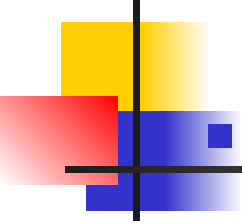


3

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**