

Лечение язвенной болезни желудка и 12-ти перстной кишки

Подготовила студентка 4 курса 25
группы

Ратомская Яна Викторовна



Язвенная болезнь желудка – это хроническое заболевание, склонное к рецидивированию, характеризующееся образованием язвенных дефектов в слизистой оболочке желудка. Это заболевание относится к наиболее частым поражениям органов желудочно-кишечного тракта. Частота язвенной болезни от 8-10% среди взрослого населения планеты. Чаще всего язвенная болезнь желудка встречается у мужчин среднего и пожилого возраста.

В настоящее время *Helicobacter pylori* (HP) рассматривается как один из основных факторов, обуславливающих формирование эрозивно-язвенных повреждений слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки.



Helicobacter pylori (традиционная транскрипция — геликобáктер пилóри) —

спиралевидная грамотрицательная бактерия, которая инфицирует различные области желудка и двенадцатиперстной кишки. Многие случаи язв желудка и двенадцатиперстной кишки, гастритов, дуоденитов, рака желудка и, возможно, некоторые случаи лимфом желудка этиологически связаны с инфекцией *Helicobacter pylori*. Однако у большинства (до 90 %) инфицированных носителей *Helicobacter pylori* не обнаруживаются никаких симптомов заболеваний.

История открытия

- В 1875 году немецкие учёные обнаружили спиралевидную бактерию в слизистой оболочке желудка человека. Бактерия не росла в культуре (на известных в то время искусственных питательных средах), и это случайное открытие было забыто.
- В 1893 году итальянский исследователь Джулио Бидзодзеро описал похожую спиралевидную бактерию, живущую в кислом содержимом желудка собак.
- В 1899 году профессор Валерий Яворский из Ягеллонского университета в Кракове, исследуя осадок из промывных вод желудка человека, обнаружил помимо бактерий, напоминавших по форме хворостины, также некоторое количество бактерий характерной спиралеобразной формы. Он назвал обнаруженную им бактерию *Vibrio rugula*. Он был первым, кто предположил возможную этиологическую роль этого микроорганизма в патогенезе заболеваний желудка. Его работа на эту тему была включена в польское «Руководство по заболеваниям желудка». Однако эта работа не имела большого влияния на остальной врачебный и научный мир, поскольку была написана на польском языке.

В 1974 году профессор И. А. Морозов из Москвы обнаружил спиралевидные бактерии в материале больных после ваготомии во внутриклеточных канальцах клеток желудка, а также у больных язвой, которым не делали ваготомию. Однако способ выращивания этих бактерий не был известен микробиологам, и обнаруженные бактерии были забыты ещё на десять лет.

Бактерия была вновь открыта в 1979 году австралийским патологом Робинот Уорреном, который затем провёл дальнейшие исследования её вместе с Барри Маршаллом, начиная с 1981 года. Уоррену и Маршаллу удалось выделить и изолировать этот микроорганизм из проб слизистой оболочки желудка человека. Они также были первыми, кому удалось культивировать этот микроорганизм на искусственных питательных средах. В оригинальной публикации Уоррен и Маршалл высказали предположение, что большинство язв желудка и гастритов у человека вызываются инфицированием микроорганизмом *Helicobacter pylori*, а не стрессом или острой пищей, как предполагалось ранее.



В 2005 году первооткрыватели
медицинского значения бактерии
Робин Уоррен и Барри Маршалл
были удостоены Нобелевской
премии по медицине

Язвенная болезнь. Принципы эрадикационной терапии.



Маастрихтские консенсусы

Для выработки оптимальных подходов к диагностике и лечению *Helicobacter pylori*-ассоциированных заболеваний в 1987 году была создана Европейская группа по изучению *Helicobacter pylori* (англ. European *Helicobacter* Study Group) (EHSg), которая периодически публикует рекомендации, называемые Маастрихтскими консенсусами или «Маастрихтами» (от названия бельгийского города Маастрихта, в котором были проведена первая согласительная конференция EHSg). Каждый следующий «Маастрихт» является обновлением предыдущего. Были опубликованы следующие «Маастрихты»

- «Маастрихт-I» — в 1997 году (согласительная конференция состоялась в 1996 году в Маастрихте)
- «Маастрихт-II» — в 2000 году
- «Маастрихт-III» — в 2005 году (конференция «Маастрихт-III» состоялась в 2005 году во Флоренции)
- «Маастрихт-IV» — в 2012 году (конференция «Маастрихт-IV» состоялась в 2010 году во Флоренции).

В них определяются показания к эрадикационной терапии и тактика ее проведения. Предлагается два варианта трехкомпонентной терапии и квадротерапия. Экспертный совет собрался в г. Маастрихте (Нидерланды), что и обусловило название рекомендаций.

В 1997 году выходят первые Маастрихтские рекомендации. По прошествии 4 лет возникла необходимость пересмотра рекомендаций, и в 2000 году выходят вторые Маастрихтские рекомендации. В них определяется стратегия антихеликобактерной терапии: лечение рассматривается как единое целое, состоящее из двух линий терапии. Трехкомпонентная терапия предлагается в качестве терапии первой линии, а при ее неэффективности рекомендуется продолжить лечение квадротерапией. Из рекомендаций исчезла схема трехкомпонентной терапии первой линии на основе препаратов висмута и схема на основе блокаторов H₂-рецепторов гистамина. Контроль эрадикации проводится каждый раз через 4-6 недель после окончания лечения.

В дальнейшем, в связи с получением новых данных о свойствах возбудителя, расширением спектра заболеваний, в возникновении которых *H.pylori* играет патогенетическую роль и появлением информации об эффективности различных схем эрадикационной терапии, были разработаны рекомендации Маастрихт-3 (2005) и Маастрихт-4 (2010) они были доложены на XXIV Международном семинаре по изучению роли *Helicobacter* и родственных бактерий в развитии хронического воспаления пищеварительного тракта и рака желудка в сентябре 2011 г., в Дублине (Ирландия), а также на XIX европейской гастроэнтерологической неделе в Стокгольме (Швеция) в октябре 2011 года.

Консенсус, состоявшийся в 2005 году в Маастрихте, обсуждал три группы вопросов:

1. Кого лечить?
2. Как диагностировать и лечить инфекцию *H. pylori*?
3. Профилактика рака желудка путем эрадикации *H. pylori*.



КОГО ЛЕЧИТЬ?

Абсолютные («строго рекомендованные») показания к эрадикации *H. pylori*:

- Язва двенадцатиперстной кишки или желудка в стадии обострения (активная) или нет, включая осложненную язвенную болезнь
- MALT-лимфома
- Атрофический гастрит
- Состояние после резекции по поводу рака
- Наличие родственников первой степени родства, больных раком желудка
- Желание пациента (после подробной консультации с его врачом)

Диспепсия

Предлагается выделять «необследованную» и «обследованную» диспепсию. В развитых странах, где частота инфицированности *H. pylori* низкая (менее 20%), лечение «необследованной» диспепсии варьирует. В развивающихся странах, где патогенная роль *H. pylori* растет, рекомендована тактика «выполни тест и лечи». Последнее относится к взрослым в возрасте до 45 лет, обращающимся к врачу первичного звена с персистирующей диспепсией, кроме

- 1) лиц с преобладанием симптомов гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ),
- 2) употребляющих нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и
- 3) при наличии «тревожных» жалоб.

Доказано, что у лиц, не принадлежащих к группе риска онкологических заболеваний, принцип «выполни тест и лечи» столь же эффективен, как эндоскопия, но имеет более низкую стоимость и, вероятно, эффективнее, чем кислотоснижающая терапия. Неязвенная диспепсия предполагается у большинства больных с диспепсией при отсутствии патологии при эндоскопии и без преобладания симптомов рефлюкса.

Рекомендации

- Пациентам с «необследованной» диспепсией рекомендован подход «выполни тест и лечи» *H. pylori*.
- Эрадикация *H. pylori* целесообразна при подтвержденной инфицированности и «обследованной» диспепсии.
- Стратегией выбора у всех взрослых пациентов с функциональной диспепсией в популяциях с высокой частотой инфицированности является принцип «выполни тест и лечи» *H. pylori*.
- В регионах с низкой частотой (менее 20%) распространенности *H. pylori* подход «выполни тест и лечи» малоэффективен; в этом случае возможны как стратегия «выполни тест и лечи», так и эмпирическая кислотоснижающая терапия.

ГЭРБ

- Обсуждается связь между *H. pylori* и рефлюкс-эзофагитом.
- В рандомизированных контролируемых исследованиях частота рецидивов ГЭРБ после эрадикации *H. pylori* соответствует таковой после плацебо (83% в обеих группах), и лечение инфекции *H. pylori* не влияло на эффективность ингибиторов протонной помпы (ИПП).
- У большинства *H. pylori*-позитивных больных с ГЭРБ обнаруживается гастрит с преобладающим поражением тела желудка. Эрадикация *H. pylori* в этой группе устраняет воспаление слизистой и обеспечивает регрессию атрофии желез тела желудка. Эрадикация *H. pylori* не ухудшает рефлюкс и не ведет к увеличению поддерживающей дозы, что указывает на ее целесообразность при ГЭРБ.

Выводы и рекомендации

- Эрадикация *H. pylori* не вызывает ГЭРБ.
- Глубокое угнетение кислотопродукции способствует развитию гастрита с преобладающим поражением тела желудка и может ускорять процесс развития атрофического гастрита.
- Эрадикация *H. pylori* останавливает распространение атрофического гастрита и может вести к регрессии атрофии.
- Причина отрицательной связи между распространенностью инфекции *H. pylori* и ГЭРБ в Азии остается неизвестной.
- В странах Запада эрадикация *H. pylori* не влияет на результаты антисекреторной терапии ИПП при ГЭРБ. Рутинные тесты на *H. pylori* при ГЭРБ не рекомендуются; они нужны лишь пациентам, получающим длительную поддерживающую ИПП-терапию.

H. pylori и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП)

- H. pylori и НПВП являются независимыми факторами возникновения как пептических язв, так и язвенных кровотечений. Почти все пептические язвы обусловлены этими двумя факторами. В группе высокого риска на фоне приема НПВП эрадикация H. pylori не предотвращает повторных язвенных кровотечений и не улучшает репарации язв.
- Прекращение всех исследований в области использования ингибиторов циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) связано с их недавно опубликованными побочными эффектами.

Выводы и рекомендации

- Эрадикация *H. pylori* у пациентов, длительно принимающих НПВП, не обеспечивает полную профилактику НПВП-ассоциированной язвенной болезни.
- Для профилактики пептических язв и/или кровотечений пациентов перед лечением НПВП следует обследовать на *H. pylori* и при положительных результатах теста назначить эрадикационную терапию.
- Пациентов, длительно принимающих аспирин, при возникновении кровотечения следует обследовать на *H. pylori*. При положительных результатах теста проводится эрадикация.
- Для профилактики повторных кровотечений на фоне длительного приема НПВП у лиц с пептическими язвами / язвенными кровотечениями в анамнезе поддерживающая терапия ИПП оказалась более эффективной, чем эрадикация *H. pylori*.

Патология других органов

- 58% больных идиопатической тромбоцитопенией (ИТП) являются инфицированными *H. pylori*. Связь между *H. pylori* и ИТП заключается в существенном увеличении количества тромбоцитов после эрадикации *H. pylori* примерно у половины больных. Это обусловлено перекрестной реактивностью поверхностных антигенов тромбоцитов и *H. pylori*.
- Если не удастся идентифицировать этиологию железодефицитной анемии при недостаточных запасах железа в организме, обсуждаются дополнительные невыясненные причины такого уменьшения, - в частности, связь *H. pylori*-ассоциированного гастрита и железодефицитной анемии при отсутствии пептической язвы.
- Выводы и рекомендации
- - Инфекцию *H. pylori* следует заподозрить и лечить у пациентов с идиопатической тромбоцитопенией и железодефицитной анемией невыясненного генеза.

КАК ДИАГНОСТИРОВАТЬ И ЛЕЧИТЬ?

Диагностика перед лечением

- Активно обсуждалась роль неинвазивных тестов (кроме дыхательного теста с мочевиной (ДТМ)).
- Доказано, что серологические исследования могут рассматриваться как диагностические тесты в таких ситуациях: кровоточащие язвы, атрофия слизистой желудка, MALTома и прием ИПП и антибиотиков. Так, ИПП обуславливают ложно-отрицательные результаты всех тестов, за исключением серологических, поэтому их прием надо прекращать не позднее 2 недель до обследования. Тем не менее, подчеркивалось, что ни экспресс-тесты, ни определение антител к *H. pylori* в моче или слюне не играют роли при выборе лечения инфекции *H. pylori*.
- А вот stool-тест (определение антигена *H. pylori* в кале) считают приемлемым для диагностики инфекции *H. pylori* наравне с ДТМ, особенно при следовании принципу «выполни тест и лечи».

Достаточным основанием для начала терапии является положительный быстрый уреазный тест при первичной эндоскопии у пациентов, которых ранее не обследовали и не лечили.

Обоснован посев *H. pylori* для определения чувствительности культуры к кларитромицину перед назначением терапии первой линии с этим антибиотиком. Посев целесообразен в регионах или популяциях, где резистентность к кларитромицину превышает 15–20%, а также после двух неэффективных курсов лечения.

Важен и мониторинг первичной резистентности к антибиотикам в референтных лабораториях. Если чувствительность к кларитромицину с соблюдением указанных условий определить невозможно, то применять этот антибиотик нельзя (на метронидазол это правило не распространяется).

Как лечить?

Эрадикационная терапия “первой линии” (трехкомпонентная терапия) *

ИПП ** 2 раза в день. Кларитромицин 500 мг 2 раза в день. Амоксициллин 1000 мг 2 раза в день (или метронидазол 500 мг 2 раза в день)

Эрадикационная терапия “второй линии” (квадротерапия) *

Коллоидный субцитрат/субсалицилат висмута 120 мг 4 раза в день. ИПП ** 2 раза в день. Тетрациклин 500 мг 4 раза в день. Метронидазол 500 мг 2 раза в день

* Минимальная продолжительность лечения – 7 дней. ** Омепразол – 20 м г, лансопразол – 30 м г, пантопразол – 40 м г, рабепразол – 20 м г, эзомепразол – 20 м г.

Лечение после двух неэффективных курсов терапии требует определения чувствительности к антибиотикам.

Наблюдение после лечения

После эрадикации *H. pylori* обследование пациентов по-прежнему требует выполнения дыхательного теста с мочевиной, а при невозможности - лабораторного stool-теста, желательно с использованием моноклональных антител, не ранее, чем через 4 недели после окончания эрадикационной терапии.

Для выбора лечебных подходов не оправдана идентификация факторов патогенности *H. pylori* и полиморфизма организма хозяина.



ИНФЕКЦИЯ H. PYLORI И РИСК РАКА ЖЕЛУДКА: ВОЗМОЖНОСТЬ ПРОФИЛАКТИКИ

- Инфекция H. pylori как главная причина хронического гастрита инициирует последовательность патологических изменений, ведущих к атрофическому гастриту, метаплазии, дисплазии и раку. У лиц, инфицированных H. pylori, доказано повышение риска обоих типов рака желудка (не кардии) - интестинального (кишечного) и диффузного. Анализ отдаленных результатов выявил значительно более высокую частоту рака желудка среди H. pylori-инфицированных пациентов по сравнению с неинфицированными. Среди инфицированных выше и частота вторичных опухолей после эндоскопической резекции раннего рака. Таким образом, инфекция H. pylori является наиболее частым доказанным фактором риска некардиального рака желудка.

Риск рака желудка (по сравнению со всеми инфицированными *H. pylori*) растет при наличии *сagA*-положительных штаммов. Факторы, способствующие развитию рака желудка, включают:

- отягощенный семейный анамнез,
- социально-экономический статус, географические особенности;
- аутоимунные реакции (*H. pylori* может быть пусковым фактором развития аутоимунного гастрита у части больных пернициозной анемией);
- экспозицию нитратов/нитритов/нитрозосоединений (у больных сахарным диабетом I типа);
- питание (соль, маринады, красное мясо и курение);
- фармакологические факторы (продолжительное угнетение кислотопродукции).

Т.о., риск рака желудка определяется факторами вирулентности бактерий, генетическими особенностями организма хозяина и факторами окружающей среды.

Эрадикация предотвращает развитие атрофического гастрита и кишечной метаплазии, т.е. пренеопластических изменений слизистой желудка. Возможность уменьшения риска рака желудка за счет эрадикации *H. pylori* иллюстрируется следующими фактами:

- профилактический эффект эрадикации *H. pylori* проявляется в уменьшении частоты рака желудка в группе очень высокого риска;
- в нескольких рандомизированных контролируемых исследованиях после эрадикации *H. pylori* доказана регрессия или замедление прогрессирования предраковых поражений по сравнению с контрольной группой;
- существенное уменьшение частоты рака желудка выявлено в группе без пренеопластических поражений.

Вывод: эрадикация *H. pylori* потенциально уменьшает риск развития рака желудка. Оптимальным для эрадикации периодом является предшествующий развитию пренеопластических поражений (атрофии и кишечной метаплазии). Для разработки глобальной стратегии профилактики рака желудка необходим поиск новых подходов к терапии.

P. S.

Разработаны рекомендации Маастрихт-4 (2010) они были доложены на XXIV Международном семинаре по изучению роли *Helicobacter* и родственных бактерий в развитии хронического воспаления пищеварительного тракта и рака желудка в сентябре 2011 г., в Дублине (Ирландия), а также на XIX европейской гастроэнтерологической неделе в Стокгольме (Швеция) в октябре 2011 года. Четвертые Маастрихтские рекомендации расширили показания к проведению эрадикационной терапии, определили методы диагностики *H. pylori* и стратегию терапии в зависимости от резистентности *H. pylori* к кларитромицину. К имевшимся показаниям для проведения эрадикационной терапии (язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, MALT-ома, атрофический гастрит, состояние после резекции желудка по поводу рака, ближайшие родственники больных раком желудка) добавились ***идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, идиопатическая железodefицитная анемия, B12-дефицитная анемия.***

Положения по внежелудочным заболеваниям:

- Существуют доказательства связи НР и ЖДА, ИТП и вит.В12 ДА.
- Пока недостаточно доказательств связи НР с другими ВЖЗ, включая кардиоваскулярные и неврологические.
- Доказано, что НР не оказывает протективного действия в отношении БА и атопии, ожирения и связанных с ним заболеваний.
- У НР (+) пациента эрадикация НР улучшает биодоступность тироксина.

Были предложены рекомендации по улучшению стандартной терапии

- Как улучшить результаты стандартной тройной терапии?

Утверждение 9:

- Назначение высокой дозы ИПП (дважды в день) повышает эффективность тройной терапии.
- - Уровень доказательности: 1b
- - Степень рекомендации: A.

Утверждение 10:

- Увеличение продолжительности тройной терапии с ИПП и кларитромицином с 7 до 10-14 дней повышает уровень успешной эрадикации на 5%, что следует учитывать.
- - Уровень доказательности: 1a.
- - Степень рекомендации: A.

Утверждение 11:

- Эффективность схем «ИПП – кларитромицин + метронидазол» и «ИПП + кларитромицин + амоксициллин» эквивалентна.
- - Уровень доказательности: 1a.
- - Степень рекомендации: A.

Утверждение 12:

- Определенные про- и пребиотики демонстрируют обнадеживающие результаты в качестве адъювантной терапии и редуцируют побочные эффекты.

Утверждение 13:

- Стандартные схемы не должны быть адаптированы к особенностям пациента, кроме дозы.

Терапия второй линии

Утверждение 14:

- 1) После неэффективной схемы с ИПП и кларитромицином рекомендуется назначение квадротерапии с препаратом висмута или тройной терапии с левофloxацином.
 - - Уровень доказательности: 1a.
 - - Степень рекомендации: A.
- 2) Следует учитывать растущие уровни резистентности к левофloxацину.
 - - Уровень доказательности: 2b.
 - - Степень рекомендации: B.

Терапия третьей линии

Утверждение 15:

- После неэффективной терапии второй линии назначение лечения должно определяться при любой возможности тестированием чувствительности к антибиотикам.
- - Уровень доказательности: 1с
- - Степень рекомендации :А.
- Регионы с высоким уровнем резистентности к кларитромицину

Утверждение 16:

- В регионах с высоким уровнем резистентности к кларитромицину квадротерапия с препаратом висмута рекомендуется в качестве первой линии эмпирической терапии. Если эту схему невозможно осуществить, рекомендуется последовательная терапия или квадротерапия без препарата висмута.
- - Уровень доказательности: 1а.
- - Степень рекомендации: А.



Спасибо за внимание!