

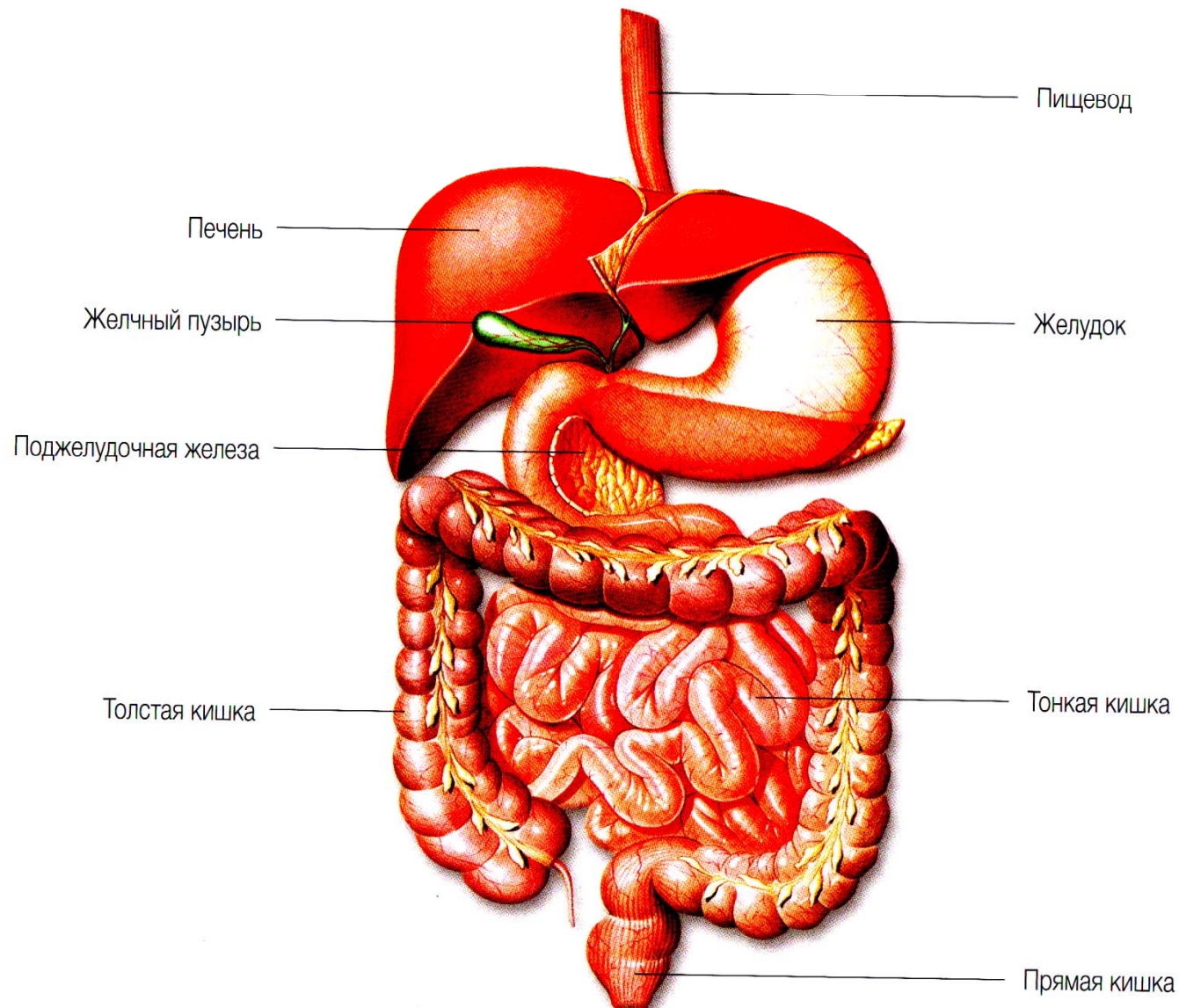
Лекция

Заболевания органов пищеварения

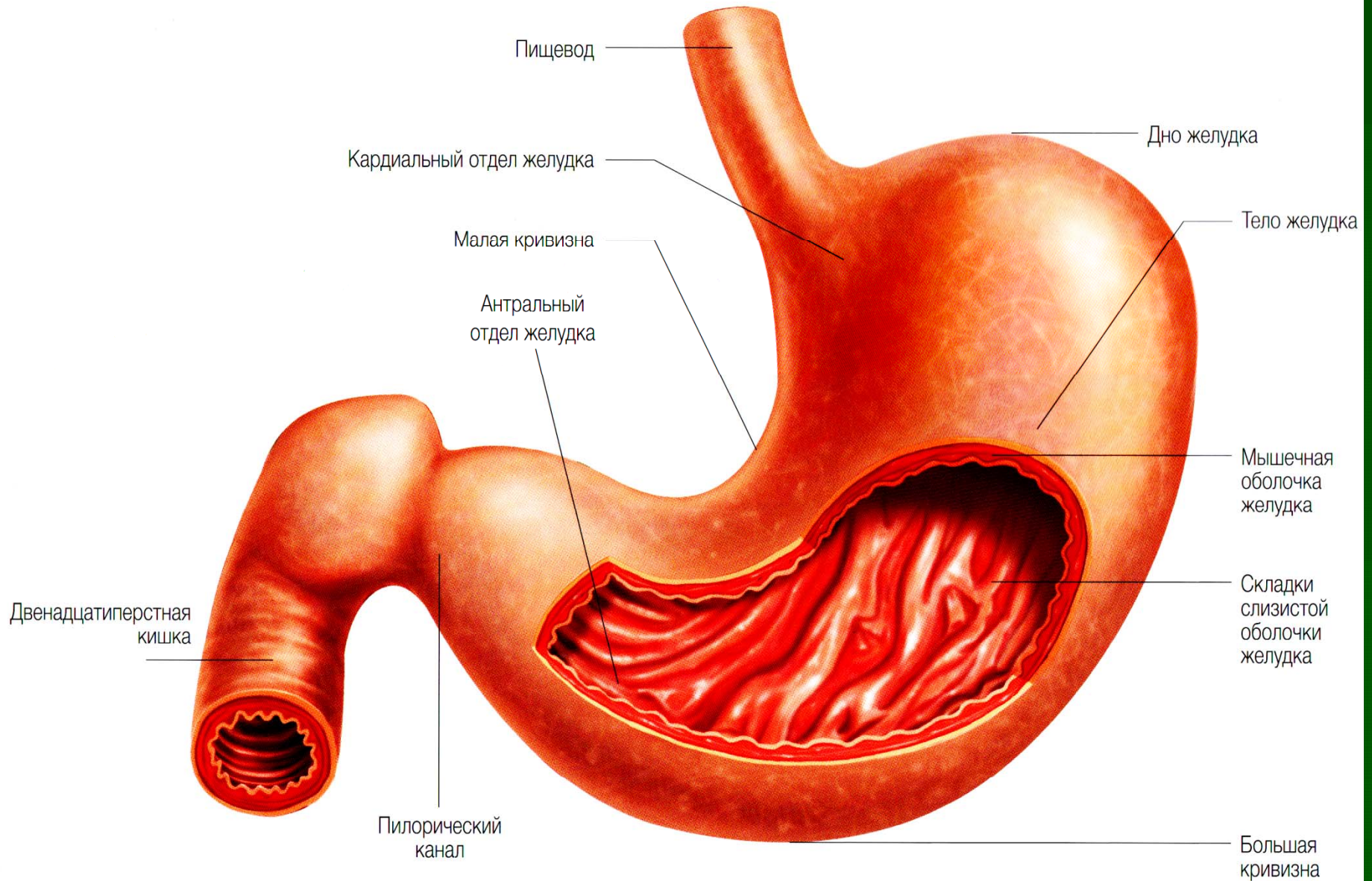
Заболевания желудка

Подготовила Атлас Е.Е.

Органы пищеварения



Заболевания желудка



Хронический гастрит

- **Хронический гастрит (ХГ)** – это воспалительный процесс в слизистой оболочке желудка, характеризующийся ее структурной перестройкой с прогрессирующей атрофией железистого эпителия, нарушением секреторной, инкреторной и моторной функций

Эпидемиология

- частота встречаемости ХГ составляет примерно 50 % всех заболеваний органов пищеварения и 85 % заболеваний желудка

Этиология

1. Вероятные причины.

1.1. Аутоантитела к обкладочным клеткам (гастрит тела).

1.2. Инфицирование слизистой оболочки желудка *Helicobacter pylori* (HP) и другими (реже) микроорганизмами (*Gastrospirillum hominis*, вирусом герпеса, цитомегаловирусом, грибковой флорой) (антральный гастрит).

1.3. Повреждающее действие дуоденального содержимого (желчных кислот, лизолецитина) на слизистую желудка при его рефлюксе.

Этиология

- **2. Внешние факторы**

(не являясь причинами заболевания, способствуют обострению ХГ и его прогрессированию).

2.1. Нарушение режима питания.

2.2. Пища.

2.3. Курение.

2.4. Алкоголь.

Этиология

- 3. **Внутренние факторы**
(вторичный гастрит).

3.1. Железо дефицитные анемии.

3.2. Сахарный диабет.

3.3. Диффузный токсический зоб.

3.4. Ожирение.

3.5. Подагра и др.

Классификация ХГ С.М. Рысс 1965 г.

- **По этиологии** (экзогенные и эндогенные факторы)
- **По патогенезу** - гастрит типа А,В,С и др.
- **По локализации** – распространенный (пангастрит) и ограниченный (антральный и фундальный)
- **По морфологии** - без атрофии, атрофический (вялый или раздраженный желудок)
- **По характеру желудочной секреции** (сохраненная либо повышенная и секреторная недостаточность)
- Фазы течения (обострение, стихающее обострение, ремиссия)

Классификация Хьюстоновская 1996г.

- 1. Аутоиммунный фундальный гастрит, или ХГ типа А.**
- 2. Ассоциированный с НР (бактериальный) антральный гастрит, или ХГ типа В.**
- 3. Химически обусловленный гастрит, или ХГ типа С (рефлюкс-гастрит).**
- 4. Смешанный гастрит, или ХГ типа А+В.**
- 5. Особые формы ХГ.**
 - 5.1 Антральный ригидный гастрит.**
 - 5.2 Гигантский гипертрофический гастрит (болезнь Менетрие) «булыжная мостовая» на Rh**
 - 5.3 Эозинофильный, лимфоцитарный, гранулематозный гастриты.**

Клиническая картина

- Боли в эпигастрии ноющие, тупые, сразу после еды, монотонные, затухающие со временем.
- Диспептический синдром: отрыжка, тошнота, срыгивание после еды, изжога, неприятный вкус во рту.
- На симптоматику влияет количество и качество пищи: после жареной, жирной, копченой, грубой, острой пищи.
- Язык обложен белым налетом, отпечатки зубов на нем.
- Живот мягкий, умеренно болезнен в эпигастрии.

Гастрит типа А

- аутоиммунный атрофический фундальный гастрит,
- встречается реже, чем гастрит типа В.
- Прогрессирующая атрофия желез, ахлоргидрия, гипергастринемия, образование антипариетальных антител и развитие В12-дефицитной анемии.
- В желудочном соке выявляются антитела к внутреннему фактору.
- Отмечается низкий уровень IgA и IgG
- выявляется у ближайших родственников, у лиц с наследственно измененным иммунным фоном.
- Иногда сочетается с аутоиммунным тиреоидитом, гипотиреозом, витилиго, сахарным диабетом

Гастрит типа В

- антральный гастрит, ассоциированный с НР (бактериальный гастрит).
- *Helicobacter pylori* – микроаэрофильная, грамотрицательная бактерия, открытая 35 лет назад австралийскими учеными Б. Маршалл и Д. Уоррен. Описано 9 видов и 2 штамма.
- передается фекально-оральным или орально-оральным путем
- НР колонизируют антральный отдел желудка, там имеются рецепторы адгезии для этой бактерии

Гастрит типа С

- рефлюкс-гастрит, возникновению которого способствует дуодено-гастральный рефлюкс.
- заброс желчи стимулирует выделение гастрина, увеличивается количество гастринпродуцирующих клеток в области антрума - нарушает защитные свойства слизистого барьера желудка

Особые формы гастрита

- Антральный ригидный (склерозирующий) гастрит
- Болезнь Менетрие (гигантский гипертрофический гастрит).
- Эозинофильный, лимфоцитарный, гранулематозный гастриты (болезнь Крона, туберкулез, саркоидоз, микозы).
- гастрит, вызванный действием лекарств, алкоголя, экзогенных токсинов или дуодено-гастральным рефлюксом

Лабораторная диагностика

■ Оценка желудочной секреции -

рН-метрия содержимого желудка

- повышенная секреторная функция регистрируется при рН 1,9–0,9,
- сохраненная секреторная функция при рН 2,0–2,9,
- умеренно выраженная недостаточность секреции при рН 3,0–4,9,
- выраженная при рН 6,9–5,0,
- ахлоргидрия при рН 7,0 и более.

Зондовое исследование желудочного сока

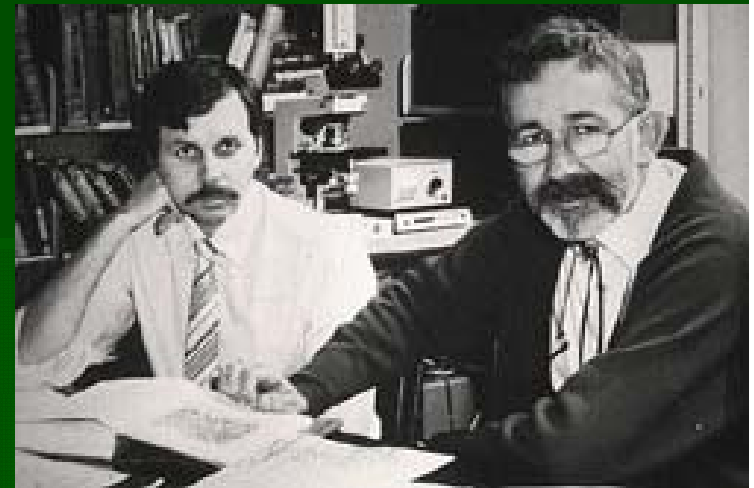
- оценивается **базальная и стимулированная фазы секреции:**
- натощаковая секреция 20–50 мл при общей кислотности 10–15 ЕД, свободной соляной кислоты 0–40 ЕД,
- базальная секреция 50–120 мл при общей кислотности 40–60 ЕД, свободной соляной кислоте 30–50 ЕД, дебит в час соляной кислоты 50–150 мг;
- стимулированная секреция 50–130 мл при общей кислотности 40–70 ЕД, свободной соляной кислоте 30–60 ЕД, дебите в час свободной соляной кислоты 50–200 мг.

Helicobacter pylori: некоторые исторические факты

Hugo Salomon	Описал спиралевидные бактерии в желудке собак (аутопсия)	1896, Германия
Andrew Balfour	Описал спиралевидные бактерии в язвах желудка и тонкой кишки у кошек и собак (аутопсия)	1906, Судан
Krienitz W.	Впервые описал спирохеты на изъязвившейся карциноме желудка человека (аутопсия)	1906, Германия
Johannes Fibiger	Индукцировал развитие рака желудка у мышей при введении в пищу «Spiroptera carcinoma»	1913, Дания
Kassi K. и Kabayashi R.	Описали спирохеты в желудке у млекопитающих	1916, Япония
Luck и Seth	Обнаружили активную уреазу в желудке животных и человека	1924, США
Johannes Fibiger	Нобелевская премия: экспериментальный рак желудка у мышей при введении в пищу «Spiroptera carcinoma»	1927, Дания
James Doenges	Описал спирохеты в желудке человека (аутопсия)	1938, США
Stone Freedberg и Lous Barron	Впервые описали спирохеты в прижизненном материале - слизистой резецированного желудка больных с язвой и карциномой	1940, США

Helicobacter pylori: некоторые исторические факты

Бактерия была вновь открыта в 1979 г. австралийским патологом Р.Уорреном, который затем провёл дальнейшие исследования вместе с Б.Маршаллом, начиная с 1981 г.:

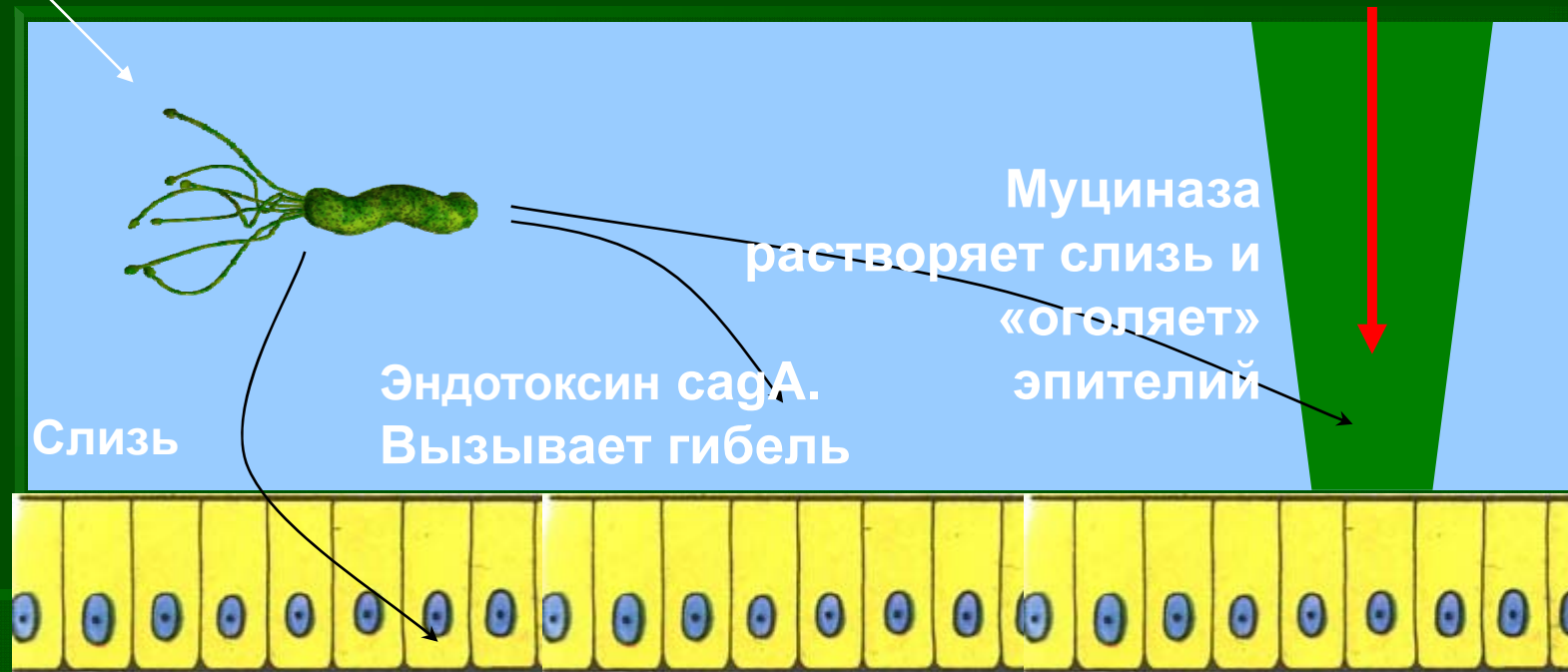


Б. Маршалл и Р.Уоррен, 1984 г.

- выделение микроорганизма из биоптатов СО желудка человека и первая успешная попытка культивирования на искусственных питательных средах
- В публикации [*Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis*] высказано предположение, что большинство язв желудка и гастритов у человека вызываются инфицированием микроорганизмом (позже названным *Helicobacter pylori*), а не стрессом или острой пищей, как предполагалось ранее

Повреждение слизистой оболочки токсинами *H.pylori*^{1,2}

Жгутики. Позволяют быстро перемещаться в слизи



Эффекторные белки, которые блокируют апоптоз и вызывают рост париетальных клеток¹

- НР защищает себя от агрессивного кислотного содержимого желудка с помощью уреазы – фермента, расщепляющего мочевину.
- Ионы аммония окружают бактерию, создавая щелочное облако и нейтрализуя ионы водорода.
- НР колонизует антральный отдел, т.к. там имеются рецепторы адгезии для бактерии.
- Повреждение слизистой происходит за счет аммиака, протеаз, цитотоксинов, ответа иммунных факторов защиты и БАВ

Диагностика инфекции *Helicobacter pylori*

- **Бактериологический анализ** - посев биоптата слизистой оболочки желудка
- **Морфологический анализ**
- **Цитологический анализ** - окраска бактерии в мазках-отпечатках биоптатов
- **Дыхательные тесты** - определение в выдыхаемом пациентом воздухе изотопов ^{14}C - ^{13}C ,
- **Уреазный тест**
- **Скрининг и экспресс тесты**

Инструментальное исследование

- ***Рентгеновское исследование:***

Утолщение складок, спазм привратника при антрум-гастрите вначале, затем – вялая перистальтика, сглаженность слизистой

- ***Гастроскопия***

Отек, кровоизлияния, гиперемия, эрозии, контактная кровоточивость слизистой оболочки, при биопсии – поверхностный или интерстициальный, без атрофии или атрофический, гипертрофический или гранулематозный гастрит.

Оценивается обсеменение геликобактером, нейтрофильная инфильтрация, кишечная метаплазия (если выражена – предрак).

Дифференциальный диагноз

- функциональная желудочная диспепсия;
- язвенная болезнь;
- доброкачественные опухоли
- рак желудка.

Лечение

- I. Диета - (диета типа №2 при «вялом желудке»)
- II. **Препараты для лечения «вялого желудка»**
 1. Препараты для заместительной терапии при секреторной недостаточности
 2. Стимуляторы желудочной секреции.
- III. Витаминотерапия
- IV. Ферментные препараты.
- V. Препараты, возбуждающие аппетит (горечи).
- VI. Антагонисты дофаминовых рецепторов (церукал, домперидон, эглонил).
- VII. Седативные препараты и транквилизаторы

Лечение

- I. Диета - (диета типа №1 при «раздраженном желудке»
- II. Препараты для лечения «раздраженного желудка», кардио- и пилороспазма.
- III. Спазмолитические препараты
Средства, снижающие кислотность и уменьшающие объем желудочного сока:
 - Антациды
 - Блокаторы М- холинорецепторов
 - Блокаторы H₂-рецепторов
 - БПП

Исторические этапы лечения инфекции *H. pylori*: Маастрихтские соглашения

Эрадикационная терапия



*1996 г. - I Маастрихтское соглашение –
принятие рекомендаций
по диагностике и лечению H.pylori*

*2000 г. - II Маастрихтское соглашение
2005 г. - III Маастрихтское соглашение
2010 г. – IV Маастрихтское соглашение
2017г. – V Маастрихтское соглашение*



Маастрихт-4

(Флоренция, 12-13 ноября 2010 г.)

Средства для лечения НР-инфекции

- Принципы лечения - комбинированная
- Схемы лечения (2Маастрихтское соглашение)
- Однонедельная тройная терапия с использованием блокаторов H⁺-, K⁺-АТФазы в стандартной дозировке 2 раза в день (омепразол по 20 мг 2 раза в день) в комбинации с метронидазолом в дозе 400 мг 3 раза в день и кларитромицином в дозе 250 мг 2 раза в день
ИЛИ
– амоксициллином в дозе 1000 мг 2 раза в день и кларитромицином в дозе 500 мг 2 раза в день
ИЛИ
– амоксициллином в дозе 500 мг 3 раза в день и метронидазолом в дозе 400 мг 3 раза в день.

- Однонедельная квадротерапия:

блокатор H⁺-, K⁺-АТФазы в стандартной дозировке 2 раза в день (например, омепразол по 20 мг 2 раза в день, в комбинации с препаратом висмута (коллоидный субцитрат висмута) в дозе 120 мг 4 раза в день,

с тетрациклином в дозе 500 мг 4 раза в день и

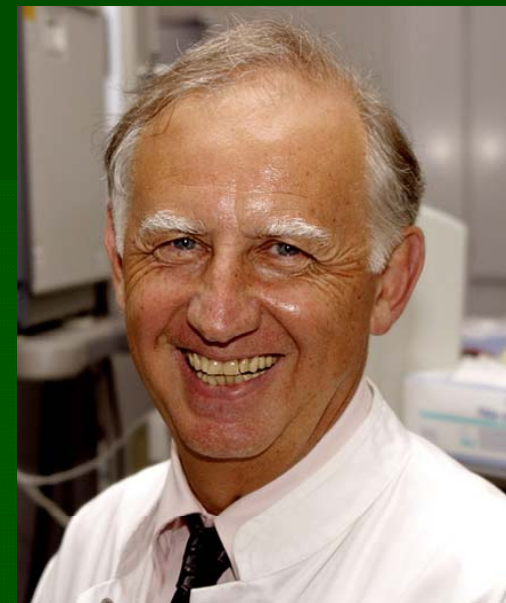
метронидазолом в дозе 250 мг 4 раза в день или тинидазолом в дозе 500 мг 2 раза в день.

ПОЛОЖЕНИЯ ЧЕТВЕРТОГО ПЕРЕСМОТРА 4 МААСТРИХТСКОГО КОНСЕНСУСА (МААСТРИХТІV)

- В 2010 г. во Флоренции состоялась очередная встреча 44 экспертов из 24 стран Европы, Юго-Восточной Азии и Америки в области диагностики и лечения инфекции *H. pylori*, итогом которой стал **четвертый пересмотр Маастрихтского консенсуса.**
- Выносимые на рассмотрение положения принимались, если более 70% экспертов давали относительно них положительные отзывы. При этом всем принятым утверждениям были присвоены классы рекомендаций (A, B, C, D) и уровни доказательности (1a, 1b, 1c, 2a, 2b, 2c, 3a, 3b, 3c, 4, 5) в соответствии с имеющейся на момент консенсуса доказательной базой

ПОЛОЖЕНИЯ ЧЕТВЕРТОГО ПЕРЕСМОТРА 4 МААСТРИХТСКОГО КОНСЕНСУСА (МААСТРИХТIV)

Руководители рабочих групп во главе с профессором Магдебургского университета Peter Malfertheiner представили сообщения-отчеты о ходе формирования согласительных документов на XXIV Международном семинаре по изучению роли *Helicobacter* и родственных бактерий в развитии хронического воспаления пищеварительного тракта и рака желудка 13 сентября 2011 г., Дублин, Европейской гастроэнтерологической неделе (Стокгольм, 20–24 октября 2011г.). Основные положения были опубликованы в мае 2012 г в журнале GUT (Великобритания)



Письмо-обращение президента РГА – Академика В.Т.Ивашкина

...используются строго определенные избранные антимикробные средства. Любая частная инициатива по модификации схем, не подкрепленная весомыми доказательствами эффективности, чревата ростом резистентных форм *H.pylori* и серьезными последствиями.

Стандартную 10-14-дневную тройную эрадикационную терапию, включающую ингибитор протонной помпы, оригинальный кларитромицин и амоксициллин (или метронидазол), актуально рассматривать как основную схему лечения *H.pylori*.

Российская Гастроэнтерологическая Ассоциация

Дорогие коллеги!

В нашей стране инфекция *Helicobacter pylori* остается актуальной проблемой ассоциированной с гастритом, язвенной болезнью желудка (в РФ регистрируется более 40000 новых случаев).

Решающую роль в ведении больных с *H.pylori* играют системы первичной медицинской помощи, необходимость единого клинического стандарта, точную эрадикационную терапию *H.pylori*.

Бактерия *H.pylori* приспособлена к обитанию на поверхности эпиталиоцитов путем слизи (труднодоступная «мишень» для антибиотиков) и в кислой среде желудка (снижает активность многих антибиотиков), именно поэтому в клинической практике с данным заболеванием используются строго определенные избранные антимикробные средства. Любая частная инициатива по модификации схем, не подкрепленная весомыми доказательствами эффективности, чревата ростом резистентных форм *H.pylori* и серьезными последствиями.

В качестве стандартной терапии инфекции *H.pylori* используются схемы эрадикационной терапии: метронидазол 500 мг 2 раза в день, кларитромицин 500 мг 2 раза в день, амоксициллин 1000 мг 2 раза в день. Кларитромицин разрушает микробную клетку, метронидазол повышает эффективность применения.

Российская гастроэнтерологическая ассоциация в сотрудничестве с ведущими специалистами в области гастроэнтерологии и гастроэнтерологической терапии доказала эффективность и безопасность в клинической практике применения оригинального ингибитора протонной помпы, который достигает 30,5-90% эрадикации *H.pylori* за 10-14-дневный курс лечения более эффективно по сравнению с другими схемами эрадикации в долгосрочном периоде.

На сегодняшний день часто обсуждается эффективность эрадикационной терапии, в частности кларитромициновой составляющей 7,6%, что не соответствует стандартной тройной терапии.

Крайне важно для эффективной эрадикации *H.pylori* использовать препараты (таблетки) с высокой эффективностью тройной эрадикации.

Разнообразные «пилотные» исследования с применением различных схем эрадикации в реальном времени не дают оснований произвольно изменять стандартный порядок лечения инфекции *H.pylori*.

Стандартную 10-14-дневную тройную эрадикационную терапию, включающую ингибитор протонной помпы, оригинальный кларитромицин и амоксициллин (или метронидазол), актуально рассматривать как основную схему лечения *H.pylori*.

Президент Российской гастроэнтерологической ассоциации, академик РАМН, профессор

Ивашкин В.Т.

14-дневная тройная терапия

Дни	Амоксициллин 1000 мг 2 раза в день	Кларитромицин 500 мг 2 раза в день	Ингибитор протонной помпы
1-14	Да	Да	Да

4. Бактериологический метод: посев биоптата слизистой оболочки желудка или двенадцатиперстной кишки на дифференциально-диагностическую среду с целью выделения чистой культуры *H.pylori*.

90% / 97%

«Диагностика эрадикации осуществляется, как минимум, двумя из указанных диагностических методов, причем при использовании метода молекулярного обнаружения биотерапии в биопсийном материале (вакцинационный, серологический, уреазный, нуклеиновый исследования) в биопсийном из туалета желудка и 12-перстной кишки (изъятая, не ранее, чем через 3-6 недель после окончания курса эрадикационной терапии).

Механизм действия антисекреторных препаратов



Ингибитор протонной помпы: механизм действия

Снаружи

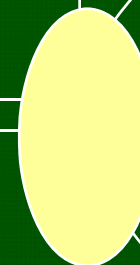
Внутри

H^+



K^+

Cl^-



Облегченная
диффузия

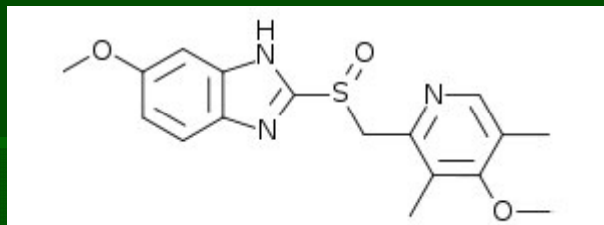
K^+

K^+

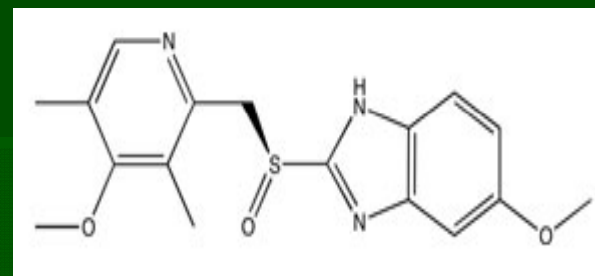
Cl^-

ИПП блокирует
протонный
насос

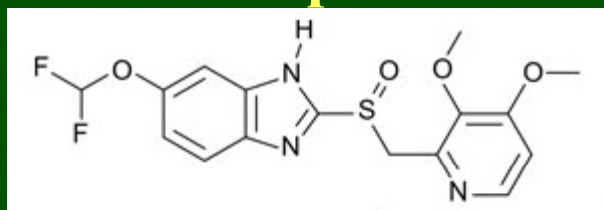
ИПП - лекарственные препараты, действие которых обусловлено *ингибированием* в париетальных клетках слизистой оболочки желудка фермента — *H⁺/K⁺- АТФазы* (протонной помпы)



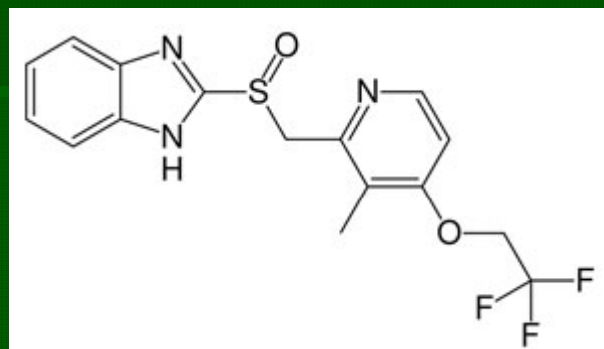
Омепразол



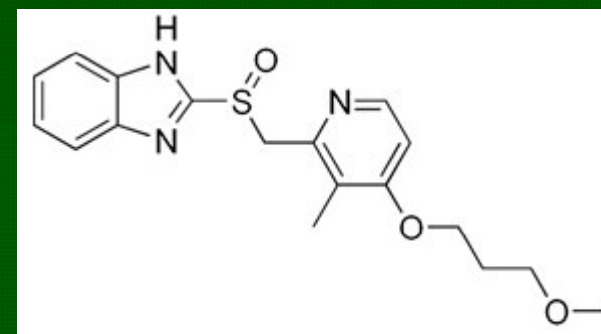
Эзомепразол



Пантопразол

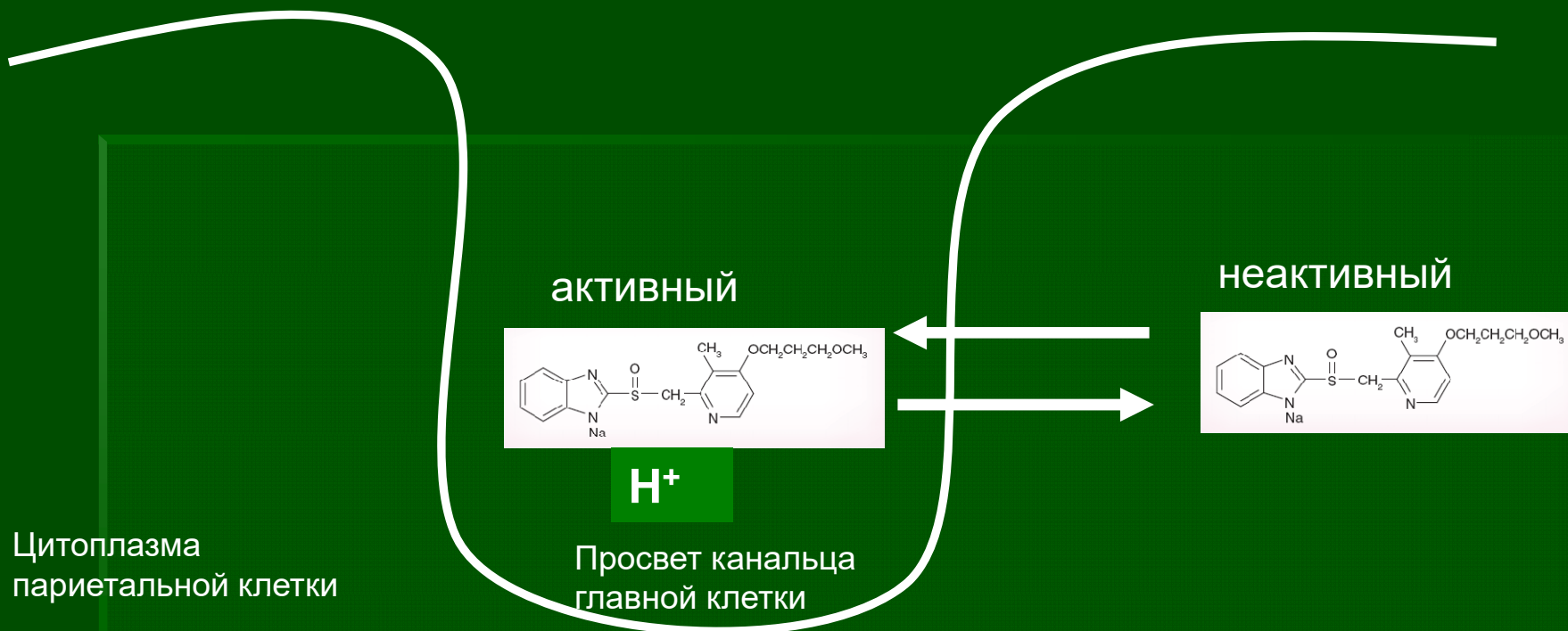


Лансопразол



Рабепразол

Накопление ИПП в просвете канальца главной клетки и константа диссоциации



Константа диссоциации (pKa) – уровень кислотности, при котором концентрация активированного ИПП и неактивированного ИПП одинаковая. Показатель pKa определяет **скорость накопления ингибитора протонной помпы в секреторном канальце** париетальной клетки и его активации¹.

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)
- **Общий метаболизм ИПП и кларитромицина повышает концентрации антибиотика в слизистой в 10-25 раз**

уровень лекарственного взаимодействия среди ИПП⁽²⁾

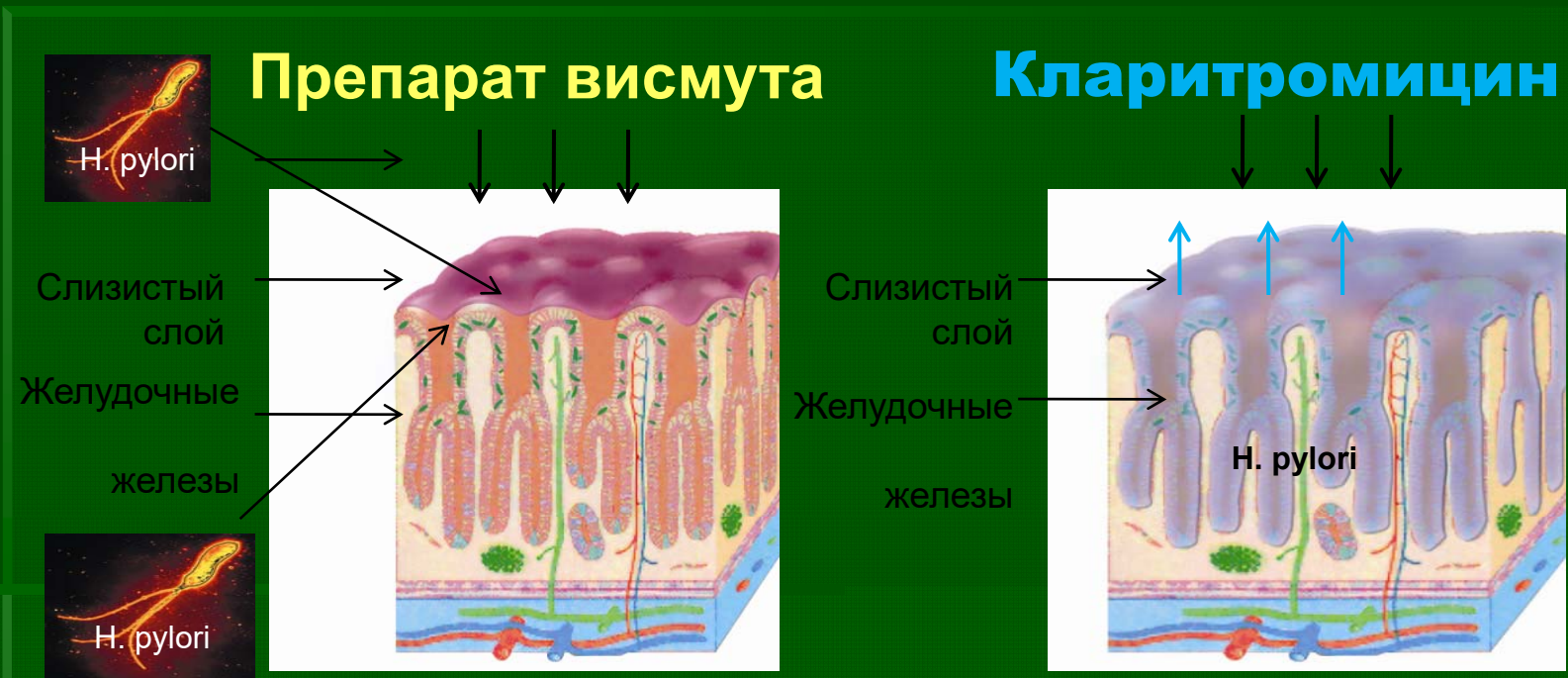
	Эзомепразол	Лансопразол	Омепразол	Пантопразол	Рабепразол
Антациды	○	●	●	●	●
Антиприн	○	●	●	●	○
Варфарин	●	●	●	●	●
Глибенкамид	○	○	○	●	○
Диазепам	●	●	●	●	●
Дигоксин	○	○	●	●	●
Диклофенак	○	○	●	●	○
Карбамазепин	○	○	●	●	○
Кофеин	○	●	●	●	○
Левотироксин	○	○	○	●	○
Метопролол	○	○	●	●	○
Напроксен	○	○	●	●	○
Нифедипин	○	○	●	●	○
Оральные контрацептивы	○	●	○	●	○
Пироксикам	○	○	●	●	○
Такролимус	○	●	○	●	●
Теofilлин	○	●	●	●	●
Фенитоин	●	●	●	●	●
Фенпрокумон	○	○	●	●	○
Циклоспорин	○	○	●	●	○
Этанол	○	●	●	●	○

● — нет взаимодействия ○ — нет данных ● — выраженное взаимодействие ● — противоречивые данные

Консенсус Маастрихт V по лечению *Helicobacter pylori* инфекции

- Ведущий метод диагностики – дыхательный уреазный тест.
- Предпочтительна 4-х компонентная схема с висмутом (ИПП + висмут + метронидазол + тетрациклин) или ИПП (ИПП + амоксициллин + метронидазол + кларитромицин).
- 3-х компонентная схема может применяться только в регионах с известной низкой резистентностью к кларитромицину (<15%).
- При неэффективности квадротерапии с висмутом или ИПП рекомендована трех- или четырехкомпонентная схема с применением фторхинолонов.
- Рекомендован более длительный курс лечения – 14 дней.
- *H. pylori* является основным этиологическим фактором рака желудка, который можно предотвратить ранней эрадикацией до появления метаплазии и атрофии.

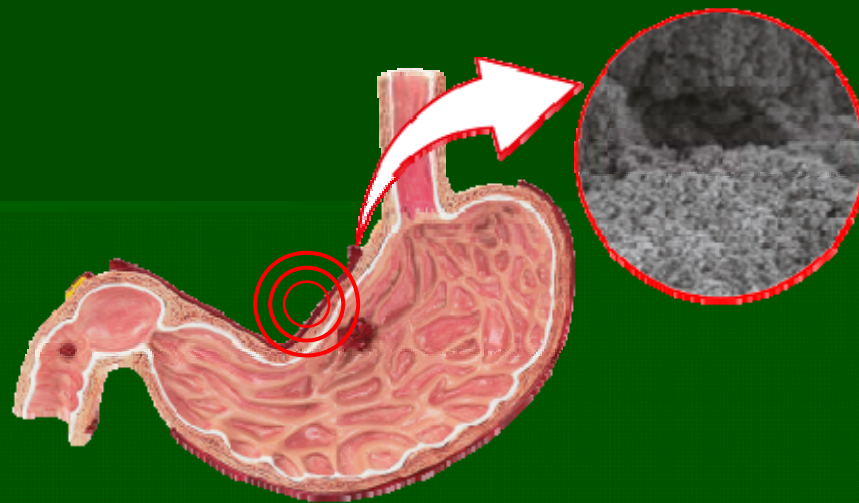
Кларитромицин проникает в системный кровоток и оказывает действие на *H.pylori* как со стороны просвета, так и со стороны подслизистого слоя



***H.pylori* располагается как в поверхностных отделах слизистой оболочки желудка, так и в глубине желудочных желез²**

Кларитромицин способен разрушать бактериальные биопленки²

Матрикс биопленки выполняет защитную функцию и часто является причиной устойчивости микроорганизмов к действию антибиотиков (резистентность м/о в составе биопленки возрастает в 10-1000 раз)²



Помимо прямого этиотропного воздействия на *H.pylori*, Кларитромицин способен разрушать бактериальные биопленки.

Устранение биопленок улучшает доступ других антибиотиков к возбудителю и повышает эффективность терапии

Особенности кларитромицина в схеме эрадикации

Самый активный из всех макролидов в отношении *H. pylori*
МПК кларитромицина – 0,03 мкг/мл , эритро-, рокситро и азитро – 0,25 мкг/мл)

Кислотоустойчив, создает высокие концентрации в слизистой оболочке желудка и слизи

Характеризуется **высокой биодоступностью 50-55%**
(максимальной среди макролидов)¹

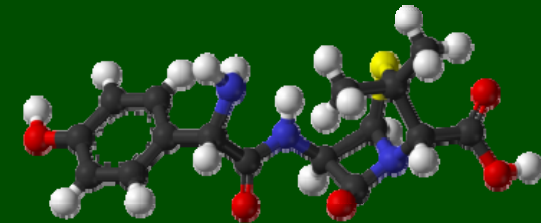
Обладает **собственным противовоспалительным действием**

Единственный из **рекомендованных для эрадикации**
антибиотиков **разрушает матрикс биопленок**

Минимально влияет на нормальную микрофлору

Механизм действия амоксициллина

Амоксициллин



связывание с транспептидазами
и карбоксипептидазами
микробной клетки
(пенициллинсвязывающими белками)

инактивация пенициллинсвязывающих белков

прекращение роста и гибель клетки

Схемы с использованием в качестве антисекреторных препаратов блокаторов H₂-рецепторов гистамина

- **Ранитидин-висмут-цитрат 400 мг 2 раза в день в комбинации с тетрациклином 500 мг 4 раза в день + метронидазол 250 мг 4 раза в день (длительность курса лечения 14 дней).**
- **Ранитидин-висмут-цитрат 400 мг 2 раза в день в комбинации с кларитромицином 250 мг 2 раза в день + метронидазол (тинидазол) 500 мг 2 раза в день (длительность курса лечения 14 дней).**

Нежелательные эффекты длительного применения антисекреторных препаратов (блокаторов H₂-гист. рецепторов и протонной помпы)

- **Феномен вторичного повышения секреции соляной кислоты после отмены препарата.**
- **Феномен «ускользания эффекта» (обострение язвенной болезни).**
- **Торможение энергетических систем клеток, блокада ферментных систем обкладочных клеток, что делает их неполноценными и готовыми к дистрофическим изменениям при воздействии повреждающих факторов**
- **Дисбаланс в кислотно-основном состоянии организма.**

Применение антацидов в лечении язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки

- Если заболевание ассоциировано с *Helicobacter pylori*, лечение начинается с эрадикации инфекции, а в дальнейшем **продолжается антисекреторная терапия до рубцевания язвы.**

В этой ситуации антациды могут быть использованы в двух случаях:

1) при **отмене блокаторов секреции** с целью предотвращения **феномена «рикошета»**;

2) когда язва демонстрирует элементы **резистентности рубцевания**, антациды могут быть добавлены, исходя из их протективного эффекта и эффекта фиксации факторов роста с целью стимуляции клеточной регенерации и ангиогенеза.