

Хронический гастрит: представление, эпидемиология, этиология, патогенез, классификация, диагностика, лечение.

**Кафедра гастроэнтерологии ФГБУ ДПО «Центральная
государственная медицинская академия» УД Президента РФ.
Профессор Зверков И.В.**

Определение, терминология гастрита.

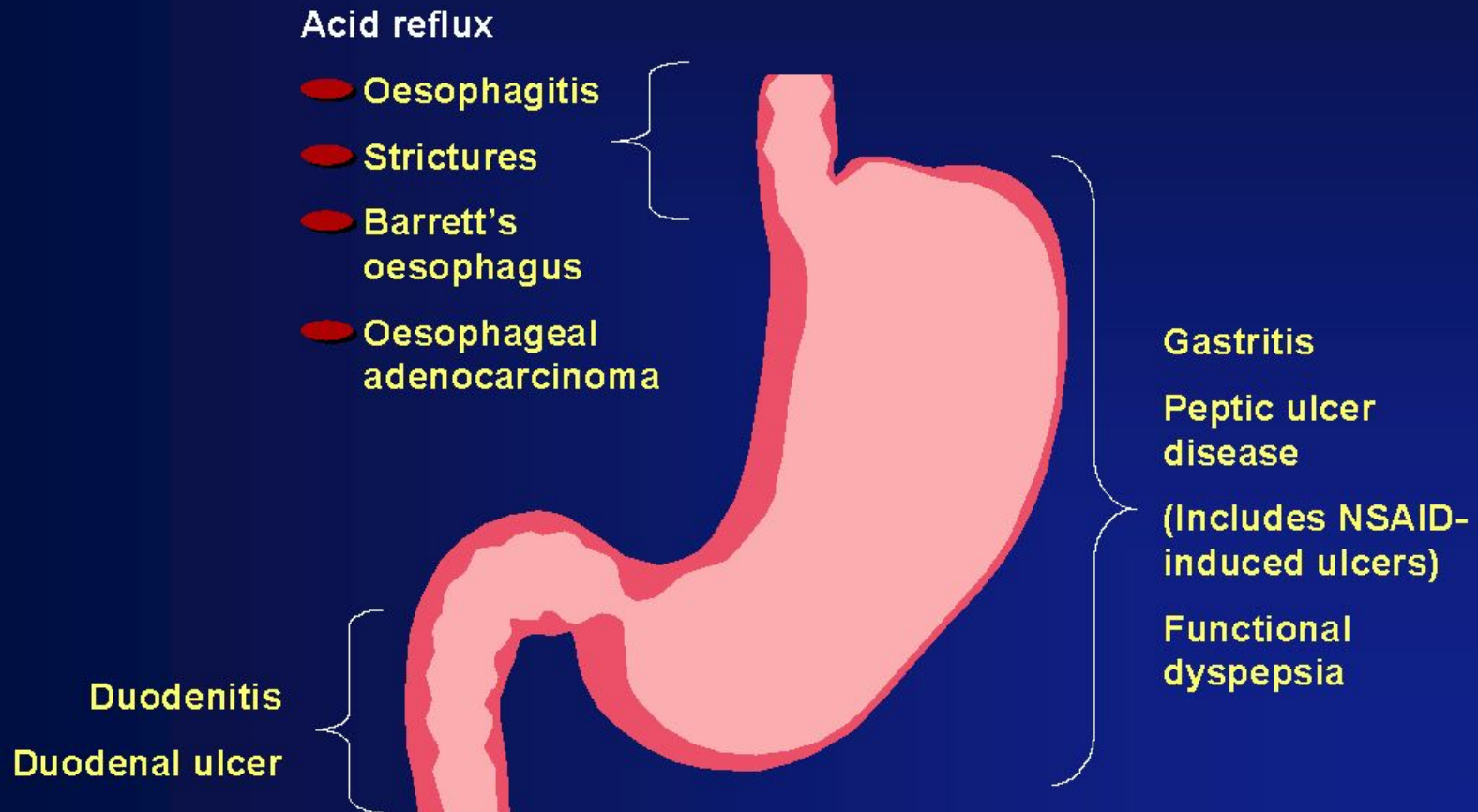
- **Острый гастрит** – это воспаление слизистой оболочки желудка (**чисто морфологическое понятие**).
- **Хронический гастрит** – группа хронических заболеваний желудка, которые морфологически характеризуются воспалением, дистрофическим и дисрегенераторными процессами в слизистой оболочке желудка, а клинические проявления и их выраженность зависят от зоны поражения (тело желудка или антральный отдел желудка), глубины поражения и формы воспаления (бактериальное, вирусное, аутоиммунное, химикотоксикоиндуцированное).
- **Особые формы ХГ.**

Минушкин О.Н., 2015.

Две точки зрения на понятие **«хронический гастрит» (ХГ)**:

1. ХГ является **клинико-морфологическим понятием** (отечественная: **Рысс С.М., Масевич Ц.Г., 1968 г.**);
2. ХГ - это **морфологическое понятие** (зарубежная – **Yeh I, Ray M. et al, 2009**). Под **морфологической сущностью** ХГ понимают нарушение процессов регенерации клеток эпителия и воспаление слизистой оболочки желудка.

Primary regions of gastric acid-related disease



Эпидемиология ХГ.

В РФ частота ХГ среди населения неизвестна.

В мире ХГ встречается у **80%** населения, из них по годам: до **30** лет – АГ в **5%** случаев, от **30-60** лет – АГ в **30%** случаев, свыше **60** лет – АГ в **50%** и более случаев.

В РФ **НР –инфекция** встречается у **86-90%** населения.

Патогенез ХГ

представлен **бактериальным, иммунным и нейрогуморальным** нарушениями, проявляющимися на уровне слизистой оболочки желудка **поверхностным (неатрофическим) и атрофическим** гастритами.

Аруин Л.И., 2008.

Этиология ХГ.

Экзогенные факторы:

- а) нарушение питания (ритма приема пищи, переедание, неполноценное питание, недостаточное прожевывание пищи, злоупотребление грубой, острой и горячей пищей).
- б) злоупотребление курением и алкоголем
- в) длительные нервно-психические перегрузки
- г) профессиональные вредности (металлическая и хлопковая пыль, пары щелочей и кислот...)
- д) длительный прием «ульцерогенных» препаратов
- е) **Helicobacter pylori** – сейчас это патогенетический фактор !

Эндогенные факторы:

- а) хронические инфекции (полости рта и носоглотки, неспецифические и специфические заболевания органов дыхания—а также **TBS ЖКТ**)
- б) заболевания эндокринной системы (аутоиммунный тиреоидит с гипотиреозом, ДТЗ с гипертиреозом, болезнь Иценко-Кушинга..) в) рефлекторное воздействие с патологических измененных органов
- г) заболевания с нарушением обмена веществ (жировая болезнь печени, подагра, СД **2** типа, ГБ, дислипидемия...) - **метаболический синдром!**
- д) заболевания, приводящие к тканевой гипоксии (сердечная и дыхательная недостаточности...)
- е) аутоинтоксикация (уремия...)
- ж) пищевая аллергия

Рысс С.М. , 1968.

Классификация ХГ 1.

Морфологическая (Масевич Ц.Г.1967, Yeh I, Ray M. et al, 2009)

- **Острый гастрит,**
- **Хронический гастрит:**
- **Поверхностный / неатрофический (слабо выраженный, умеренно выраженный и сильно выраженный - степени 1, 2 и 3),**
- **ХГ с поражением желез без атрофии**
- **Атрофический (слабый, умеренный и выраженный – стадии атрофии 1, 2 и 3), в 50% случаев элементы «структурной перестройки» - кишечная метаплазия («тонкокишечная» и «толстокишечная»), пилорическая метаплазия фундальных желез, панкреатическая метаплазия, «ворсинчатая» метаплазия, дисплазия эпителия (неоплазия)–предраковое изменение.**

Классификация ХГ 1.

Морфологическая (1967 - 2009 гг.):

- **Особые формы ХГ (в 3-5% случаев)–**
 - атрофически - гиперпластический (или полипозный),
 - гипертрофический,
 - гигантский гипертрофический - болезнь Менетрие,
 - гранулематозный (саркаидоз, болезни Крона и Вегенера),
 - лимфоцитарный,
 - коллагеновый,
 - эозинофильный (пищевая аллергия),
 - радиационный (лучевая болезнь),
 - **инфекционный** [гастроспириллы, грибы, ТТV, герпетическая – цитомегаловирусы (ЦМВ), вирус Эпштейн – Барра (ВЭБ), вирус простого герпеса (ВПГ) I и II типов)].

Классификация ХГ 1.

Клиническая (С.М. Рысс, 1968):

По функциональному признаку.

ХГ с сохраненной, повышенной секреторной функции желудка (в теле желудка - не измененная СО, поверхностный гастрит),

ХГ с умеренной или выраженной секреторной недостаточностью (в теле желудка - мультифокальный или очаговый, диффузный атрофический гастрит).

По клиническому течению.

Фазы заболевания: обострение (**декомпенсированный** - отчетливая клиника и трудно поддающиеся терапии с тенденцией к прогрессированию), затухающее обострение, ремиссия (**компенсированный**).

Классификация ХГ 2 - 3.

Топографическая международная 2 (Австралия, 1972) с выделением 4 типов:

- ХГ типа А, **1972** («иммунологический»),
- ХГ типа В, **1972** («простой»),
- ХГ типа АВ, **1975** («смешанный»),
- ХГ типа С, **1987** («щелочной рефлюкс-гастрит»).

Топографическая Сиднейская 3 (Австралия, 1990):

- Аутоиммунный ХГ тела (вместо ХГ типа А),
- НР- ассоциированный ХГ антрума (вместо ХГ типа В),
- Смешанный хронический пангастрит (вместо ХГ типа АВ),
- Химико - токсикоиндуцированный ХГ (вместо ХГ типа С): **рефлюкс-гастрит и НПВП - ассоциированный гастрит.**
- **Исключены:** термины «поверхностный» и «атрофический» гастрит; нет типов А, В, АВ и С;
- **Эндоскопические критерии гастрита:** эритематозный/или эксудативный, поверхностный, атрофический, полиповидный, гемморагический, желчный, с гигантскими складками.
- **Впервые:** количественная оценка изменений СОЖ (оценка **степеней** воспаления, активности, атрофии, КМ и НР) без указания отделов желудка.

The Sydney System

A new classification of gastritis

Aetiology
(prefix)

Topography
(core)

Morphology
(suffix)

Aetiology

H. Pylori ~ 90%



pangastritis



gastritis
of antrum



gastritis
of corpus

**Graded
variables**

inflammation

activity

atrophy

intestinal
metaplasia

Helicobacter
pylori

**Non-graded
variables**

Severity grading:

none

mild

moderate

severe

Классификация ХГ 4.

Топографическая Хьюстонская 4 (США, 1994)

Как и в Сиднейской классификации - **4** типа ХГ:

- Аутоиммунный (ТЖ),
- НР - ассоциированный (ПЖ),
- Смешанный или мультифокальный пангастрит (ТЖ+ПЖ),
- Химико – токсикоиндуцированный: желчь и НПВП

Вновь возвращены термины «поверхностный» или «неатрофический», «атрофический» гастрит;

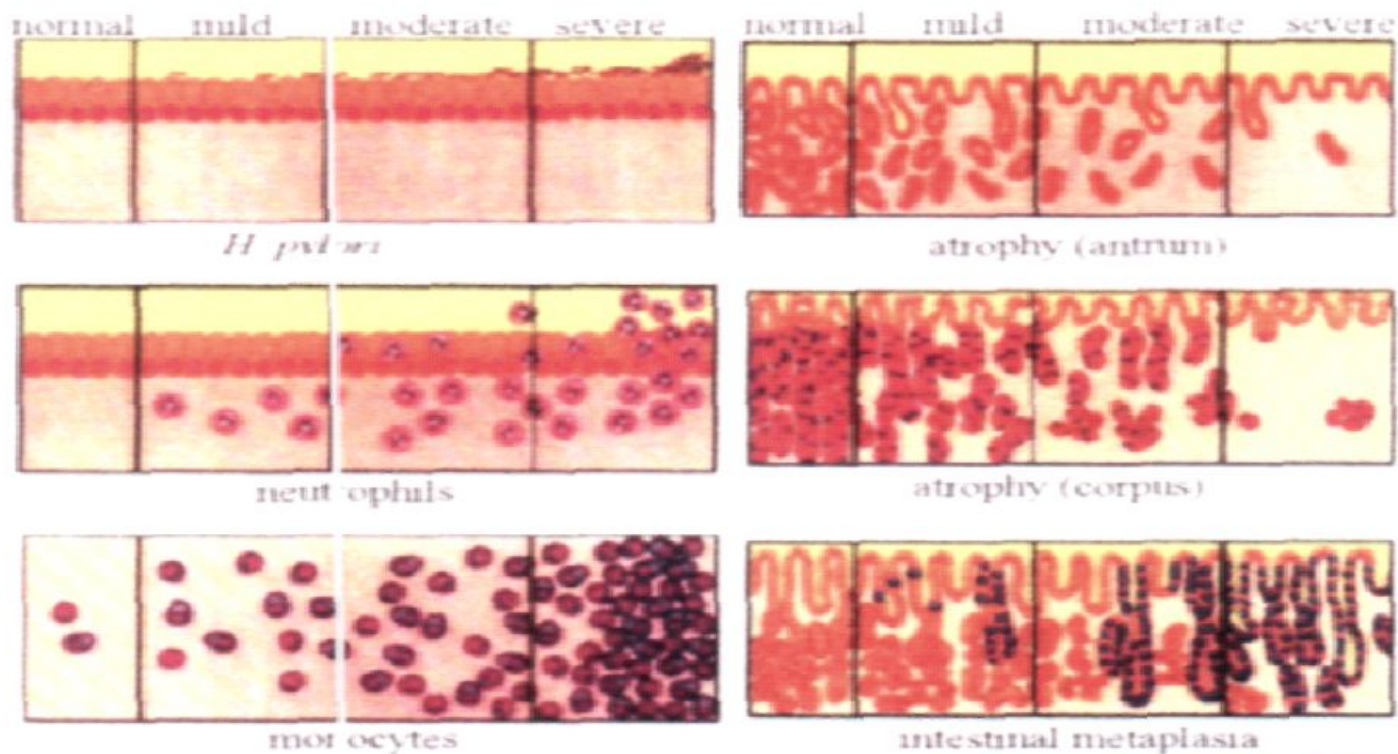
Унифицирована количественная оценка изменений в СОЖ и

Впервые предложена визуально-аналоговая шкала (ВАШ).

Степени остались для воспаления, активности и НР, появились стадии для атрофии и КМ с оценкой по отделах желудка.

Классификация ХГ 4.

Выраженность гастрита. Визуально-аналоговая шкала Хьюстон 1994



MF Dixon et al. 1996

Классификация ХГ 5.

Смешанная (**Atrophy Club, 2002 + OIGA: 2005-2008** гг

Как и в Хьюстонской классификации - **4** типа ХГ:

- Аутоиммунный (ТЖ),
- НР - ассоциированный (ПЖ),
- Смешанный/мультифокальный пангастрит ТЖ+ПЖ
- Химико – токсикоиндуцированный: желчь и НПВП

Сохранились термины «поверхностный» или «неатрофический», «атрофический» гастрит;

Унифицирована вновь количественная оценка изменений в СОЖ – для степени: объединили воспаление и активность, сохранилась прежней для НР, для стадии: **OIGA в 2008** предложила интегральный показатель для выраженности атрофии по отделах желудка с помощью ВАШ - очень громоздка и требует правильной ориентации желез.

На **3-ем** съезде Российского общества патологоанатомов утвержден Российский пересмотр классификации ХГ с разработкой отечественной ВАШ (Самара, **2009**).

Кононов А.В. и другие. – Архив патологии, **2012**.

Классификация ХГ 5 (Atrophy Club, 2002 + OIGA, 2005-2008 гг.).

Визуально-аналоговая шкала OLGA август 2008 г.

1. В каждом из 5 биоптатов (3 из «антрум» и 2 из тела) оценивают по 10 *правильно ориентированных* желез.
2. Отмечают сколько из них атрофировано, х 10 (% атрофии)
3. Определяют *средний* % атрофии для антрум и тела.
$$\frac{\text{Сумма } \%}{\text{кол-во биоптатов}}$$
4. Перевод % в баллы

M. Rugge et al. aug. 2008

Классификация ХГ 6 (**Kyoto global consensus** по ведению больных с гастритом – **Kyoto, 2015 г.**).

- **1.** Аутоиммунный гастрит.
- **2.** Инфекционный гастрит:
 - 2.1.** **Helicobacter pylori**-индуцированный гастрит.
 - 2.2.** Бактериальные нехеликобактерные гастриты
 - 2.2.1.** Гастрит, вызванный энтерококками
 - 2.2.2.** Микобактериальный гастрит.
 - 2.2.3.** Вторичный сифилитический гастрит.
 - 2.3.** Вирусные гастриты
 - 2.3.1.** Энтеровирусный гастрит.
 - 2.3.2.** Цитомегаловирусный (ЦМВ) гастрит.
 - 2.4.** Грибковые гастриты
 - 2.4.1.** Гастрит вследствие мукормикоза.
 - 2.4.2.** Желудочный кандидоз.
 - 2.4.3.** Желудочный гистоплазмоз.
 - 2.5.** Паразитарные гастриты
 - 2.5.1.** Гастрит, вызванный криптоспоридиями.
 - 2.5.2.** Желудочный стронгилоидоз.
 - 2.5.3.** Желудочный анизакиаз.

K. Sugato et al, 2015.

Классификация ХГ 6 (**Kyoto global consensus** по ведению больных с гастритом – **Kyoto, 2015 г.**).

Преобразился 4 тип «Химико-токсико-индуцированный ХГ» и расширились «Особые формы ХГ».

3. Гастрит вследствие действия внешних факторов.

- 3.1. Лекарственный гастрит.**
- 3.2. Алкогольный гастрит.**
- 3.3. Радиационный гастрит.**
- 3.4. Химический гастрит.**
- 3.5. Гастрит вследствие дуоденального рефлюкса.**

4. Гастрит вследствие действия специфических причин.

- 4.1. Лимфобластный гастрит.**
- 4.2. Болезнь Менетрие (бывший: гигантский гипертрофический).**
- 4.3. Аллергический гастрит.**
- 4.4. Эозинофильный гастрит**

5. Гастрит, вызванный другими заболеваниями.

- 5.1. Гастрит вследствие саркоидоза.**
- 5.2. Гастрит вследствие васкулита.**
- 5.3. Гастрит вследствие болезни Крона.**

K. Sugato et al, 2015.

ХГ, ассоциированный с НР-инфекцией, – это самостоятельное инфекционное заболевание, независимо от диспептической симптома-тики и осложнений, с соответствующим лечением (**Маастрихт V- 10.2016**)

Формулировка диагноза.

В конце в скобках (атрофический или неатрофический, элементы «структурной перестройки», эрозии, геморрагии и т.д.)

1. Хронический гастрит тела аутоиммунный, или НР - ассоциированный* с умеренной (или выраженной) секреторной недостаточностью* в фазе обострения или затухающего обострения или ремиссии.

[К 29.5].

2. Хронический смешанный пангастрит (аутоиммунный тела, НР - ассоциированный или НР- неассоциированный антрума)* с нормальной секреторной функцией (или с умеренной, или с выраженной секреторной недостаточностью)* в фазе обострения или затухающего обострения или ремиссии.

[К 29.5].

Формулировка диагноза.

3. Хронический гастрит антрума, НР - ассоциированный* с повышенной секреторной функцией (или с нормальной секреторной функцией)* в фазе обострения или затухающего обострения или ремиссии.

[К 29.5].

4. Хронический рефлюкс – гастрит (билиарный), НР - неассоциированный* с умеренной (или выраженной) секреторной недостаточностью* в фазе обострения или затухающего обострения или ремиссии.

[К 29.5].

Секреторная функция желудка по рН-метрии: гиперацидность, нормаацидность, гипоацидность, анацидность, ахилия.

Стандарты (протоколы) диагностики и лечения болезней органов пищеварения

Утверждены приказом Министерства здравоохранения
Российской Федерации от **17.04.1998** г. № **125**

Методические рекомендации

по организации и проведению диспансерного обследования взрослого
контингента, активного наблюдения за больными и лицами с
факторами повышенного риска заболеваний.

Утверждены приказом Главным медицинским управлением Управления
делами Президента Российской Федерации от **31.10.2005** г.

Методы диагностики ХГ(1).

1. ЭГДС со взятием диагностических биоптатов.
2. Морфологические методы: окраска- эозином и гематоксилином, гистохимическая, иммуноморфологическая с антисыворотками на Гн-17 (G - клетки) и на СС (Д - клетки).
3. Методы на выявление НР:
 - а. Инвазивные: цитологический и морфологический с окраской по Гимза; быстрый уреазный (БУТ), микробиологический с посевом на питательные среды (штаммы НР).
 - б. Неинвазивные: уреазный дыхательный тест; иммунологический – ИФА с определением в крови АТ класса Ig G, ИФА или ПЦР с определением АГ НР в кале, иммуноблотинг генотипов НР.
4. Радиоиммунологический анализ с определением в крови пепсиногена 1 и 2, гастрин-17, соматостатина.
5. Иммунологический – с применением в крови имуносорбентов для определения АТ к париетальным клеткам (ПК), АТ к ферменту K/Na-АТФазы в париетальных клетках, АТ к внутреннему фактору Кастла.
6. Гастропанель: гастрин-17, пепсиноген-1, пепсиноген-2, АТ к ПК, АТ к НР класса IgG.
7. Определение кислотной продукции:

фракционное желудочное зондирование, виды рН - метрии (эндоскопическая, суточная).
8. Лабораторный: анализ крови – осложнения ХГ, определение уропепсина в моче.

Аутоиммунный ХГ ТЖ: диагностика и клиника.

- **ЧАСТОТА: 9%-30%, ВОЗРАСТ:** средний, пожилой, старческий.
- **ТЕЧЕНИЕ:** бессимптомное (**85-90%**), симптомное (**10-15%**: распирающие боли, диспепсия -отрыжка тухлым, тошнота и рвота без облегчения от болей, вздутие, неустойчивый стул; клиника демпинга и **В12**-анемии, астения).
- **МОРФОЛОГИЯ:** АГ ТЖ, НАГ ПЖ, **НР - 0%**.
- **ИММУНОЛОГИЯ:** АТ к ПК, АТ к фактору Кастла.
- **ФУНКЦИЯ:** **НСЛ**↓ (гипоацидность, анацидность, ахилия); **ПГ1**↓, гипергастринемия, гиперплазия пилорических **G**-клеток.
- **ОСЛОЖНЕНИЯ:** **В12** - дефицитная анемия → пернициозная анемия - **50%**, злокачественный карциноид из **ЕСЛ**-клеток - **2%**, «диффузная форма» рака (низко дифференцированный).

НР - ассоциированный ХГ ПЖ:

диагностика и клиника.

- **ЧАСТОТА: 70-80%, ВОЗРАСТ:** молодой, средний.
- **ТЕЧЕНИЕ:** бессимптомное (**70%**), симптомное из-за нарушения моторики (**30%**: язвенно-подобные боли, диспепсия - тяжесть, давление и полнота, жжение в эпигастрии - появление или усиление во время или после приема пищи → СРК)
- **МОРФОЛОГИЯ:** НАГ в ТЖ, АГ ПЖ, **НР-100%.**
- **ИММУНОЛОГИЯ:** нет.
- **НСL=↑** (нормо или реже гиперацидность); **ПГ1=↑** (нормо или реже гиперпепсиногенемия **1**), нормо или реже гипогастринемия, «норма» числа пилорических **G**-клеток.
- **ОСЛОЖНЕНИЯ:** гипохромная железодефицитная анемия – **3-5%**, «кишечная форма» рака желудка (высоко и умеренно дифференцированный)

ХРОНИЧЕСКИЙ «ЭКС-ХЕЛИКОБАКТЕРНЫЙ» ГАСТРИТ (после успешной эрадикации).

- **Частота:** ?
- **Возраст:** от детского до старческого.
- **Течение:** возвращаются клинические симптомы и можно с оговоркой оценивать как «функциональную диспепсию» желудка (по Маастрихт-5 – норма СО на ЭГДС и отсутствие НР-инфекции) и лечить блокаторами секреции или прокинетиками.
- **Морфология:** исчезает лейкоцитарная инфильтрация («активность») за **3-4** недели, резко снижается лимфо-плазмацитарная инфильтрация за **20-24** недели в СОЖ (наши: за **3-4** недели).
- **Иммунология:** ?
- **Функция и гормоны:** ?
- **Осложнения:** ?

М.Ф. Осипенко, М.А. Ливзан, 2012

Смешанный хронический пангастрит (ТЖ+ПЖ): диагностика и клиника.

Клиника: частота – **10-12%**, возраст средний, пожилой и старческий, течение заболевания (бессимптомное **85-90%**, симптомное **10-15%**), клинические методы (часто желудочная и кишечная диспепсия, астено - невротический синдром),

Морфология: очаговый и реже диффузный атрофический пангастрит, НР - **70%** случаев и нет НР - инфекции в **30%** случаев, АТ нет.

Иммунология: нет и да – зависит от типов ХГ.

Функция: секреция НСЛ (гипоацидность и анацидность), нормопепсиногенемия **1** и реже гипопепсиногенемия **1**, нормогастринемия и реже гипогастринемия при нормальном числе пилорических **G** клеток.

Осложнения: часто «кишечная» форма и редко «диффузная» форма рака желудка.

Этиопатогенез хронического рефлюкс - гастрита и ХГ, ассоциированного с НПВП.



ЖЕЛЧНЫЕ КИСЛОТЫ

ДЕЗОКСИХОЛЕВАЯ

ХЕНОДЕЗОКСИХОЛЕВАЯ

ТОКСИЧНОСТЬ

Гидрофобность (липофильность) определяет токсичность ЖК, так как обеспечивает проникновение ЖК в липидные слои, прежде всего в мембраны, что вызывает изменение функционирования и в конечном итоге гибель клетки. Урсодезоксихолевая кислота (UDCA) конкурирует с токсичными желчными кислотами в процессе абсорбции в тонкой кишке и на мембране гепатоцитов.

UDCA является гидрофильной и наименее агрессивной ЖК



ЛИТОХОЛЕВАЯ

УРСОДЕЗОКСИХОЛЕВАЯ (UDCA)

max

min

ХАРАКТЕРИСТИКИ УДЖК

ХХТГ: ХРОНИЧЕСКИЙ РЕФЛЮКС-ГАСТРИТ (билиарный) -

билиарный рефлюктат состоит, в основном, из желчи, которая по составу представлена желчными кислотами, гидрофобными и очень токсичными для СО. Только **5%** всего пула желчных кислот не обладают токсическим эффектом (эти **5%** представлены УДХК).

ЧАСТОТА: у **35%** оперированных по Бильрот **2**, у **80%** больных ЯБЖ с многолетним рефлюксом желчи, ГЭ **-62%**, ЖКБ - **63%**, Х/Э **-80%**, ЖКБ+ЯБДК - **57%**.

ВОЗРАСТ: средний и пожилой.

ТЕЧЕНИЕ: бессимптомное- **50%**, симптомное - **50%**

МОРФОЛОГИЯ: очаговый или реже диффузный АГ с частой КМ тела желудка, **НР - 0%**;

ИММУНОЛОГИЯ: АГ нет.

ФУНКЦИЯ: **HCL** ↓ (с умеренной или выраженной гипoaцидностью); ПГ **1** ↓ (с нормo- или гипопепсиногенемией **1**); с гипогастринемией, **G**-клеток нет у оперированных больных.

ОСЛОЖНЕНИЯ: «кишечная» форма рака желудка

Лечение ХГ тела аутоиммунного, пангастрита (1).

А. Диетическое питание: «стандартная» диета с механическим и химическим щажением (2-ой вариант) (согласно приказа №330 МЗ РФ от 05.08.2003 г.) приняты 5-ть новых диет за приказом №330 от 05.08. 2003 г. вместо 15 лечебных столов академиком Покровским в 50-годы:

- «стандартная» диета вне обострения (1 вариант) (столы: 1, 2, 3,5,6,7,9,10,13,14,15)
- «стандартная» диета с механическим и химическим щажением при обострении (2 вариант) (столы: 1б,4аб,5..);
- «высокобелковая» диета (столы: 4а, 5п, 7в,7г, 9б,10б),
- «низкобелковая» диета (столы: 7а, 7б),
- «низкокалорийная» диета (столы: 8, 8а, 8б, 9а, 10с) и
- недавно (три года назад) 6 диета (при туберкулезе) +
- 10 специализированных меню (или диет - при кровотечении и т.д.), комплекс витаминов группы В и С

Б. Патогенетическая терапия: не разработана.

- **глюкокортикостероиды** – у 4 больных применяли малые дозы преднизолона 15-20 мг/сут, метипреда 12-16 мг/сут в течение 3-х недель при рефрактерной В12-дефицитной анемии.

В. Симптоматическая терапия:

1. **Адсорбенты** (через 1 час после приема пищи): невсасывающие антациды, отвар семени льна.

Г. Лечение осложнений:

- гиперхромной В12 дефицитной анемии и пернициозной анемии: по стандартной схеме
- злокачественного карциноида ECL-клеток
- «диффузной» формы рака желудка.

Cinhia G.et al, 2010

Лечение ХГ тела аутоиммунного; пангастрита.

В. Симптоматическая терапия (расширенная):

2. Прокинетики (за 30 мин до приема пищи):

Антагонисты допаминовых рецепторов:

- а. блокаторы центральных рецепторов: производные догматила – сульпирид, эглонил, терален (терамеджан - Франция, тераледжан - РФ);
- б. блокаторы центральных и периферических рецепторов: производные метоклопрамида - церукал, реглан;
- в. блокаторы периферических рецепторов: домперидон – мотилиум, мотилак и их формы - сублингвальные (не больше 3 таблеток/сутки и длительностью не больше 7 дней).

Смешанный: ганатон (итоприд гидрохлорид) - мотилиум+цизаприд, тримебутин (дебридат, тримедат) в течение месяца.

3. Гастропротекторы (+эрозии): денол, сукральфат

4. Стимуляторы секреции соляной кислоты и пепсинов (за 30 мин до приема пищи):

плантоглоцид или отвар подорожника, горечи (настой горькой полыни, одуванчика).

5. Заместительные препараты (пищеварительные ферменты во время приема пищи):

- а. Препараты 1 поколения (+ холаты): фестал, панзинорм (10000), панзинорм - форте (20000), панкурмен, панкреон, гастенорм форте (3500, 10000)...
- б. Препараты 2 поколения: мезим (3500), мезим - форте (10000, 20000), панкреатин (или пензитал-6000), панкреофлат, панцитрат (10000, 25000), креон (10000, 25000, 40000), нуклеаза, микразим (10000, 25000), эрмиталь (10000, 25000, 36000), пангрол (10000, 25000).....
- в. Препараты 3 поколения (системные ферменты): юниэнзим, флогензим, вобензим.

■ **Принципы лечения ХАГ, ассоциированной с НР, в стандартах и рекомендациях Европейской ассоциации гастроэнтерологов: Маастрихты I-1996, II-2000, III-2005, IV-2010 и V-2016.**

А. Диетическое питание: «стандартная» диета с механическим и химическим щажением (2-ой вариант) (согласно приказа №330 МЗ РФ от 05.08.2003 г.)

Б. Патогенетическая: антихеликобактерная терапия (согласно рекомендациям Маастрихт 1 - 5):

Комбинированные препараты: пилорид (ранитидин, де-нол), гастростат (ранитидин, де-нол, тетрациклин, трихопол), пилоростат (ИПП, кларитромицин, трихопол), пилобакт Комбикит (ромесек, кларитромицин, тинидазол), ланцид Кит (лансопразол, кларитромицин, амоксициллин), хеликоцин (амоксициллин, трихопол), комбифлокс (офлоксацин 200 мг+орнидазол 500 мг)...

■ **Требования к эрадикации:**

- **1.** Лечение должно быть простым, хорошо переноситься и быть доступным по цене.
- **2.** Частота эрадикации должна быть выше **80%** (от **80%** до **90%**) и побочные реакции не выше **5%**.
- **3.** Курс лечения должен составлять от **7** до **14** дней (**Маастрихт I**) до **7** дней (**Маастрихт II**) или от **7** до **14** дней, в среднем **10** дней (**Маастрихт III-IV**), до **14** дней, если эффективны **10** дней терапии (**Маастрихт V**).

Методы контроля: (ДО) лечение блокаторами секреции (особенно ИПП) прекращено за **2** недели, а антибиотиками и препаратами висмута за **4** недели до тестирования «золотым» стандартом в **2**-х биоптатах из ТЖ и ПЖ (морфологической окраской по Гимза, а БУТ - нет). Если отменить блокаторы секреции нельзя, то в крови проведение серологического теста с **IgG**. (ПОСЛЕ) За успешностью эрадикации ч/з **4** недели используют УДТ или ИФМ или ПЦР с определением АГ НР в кале, реже по диагностике «золотого стандарта без БУТ»

История геликобактериологии.

Авторы	Суть работы, событие	Год
Marshal B.J., Warren J.R.,	Открытие Helicobacter pylori.	1983
Marshal B.J., Warren J.R., Morris A.J.	Разработали CLO-тест	1987
Graham D.Y. (Великобритания)	Впервые дыхательный уреазный тест	1987
Образована Европейская группа по изучению Helicobacter pylori.		1987
Goodwin C.S et al. (Австралия)	Впервые назвали Helicobacter pylori.	1989
Первый антихеликобактерный препарат - ранитидин висмут цитрат (пилорид), компания «Glaxo Wellcome», (Великобритания)		1989
Issacson P.G. (Великобритания) Разработана (Великобритания)	Связь MALTомы желудка Helicobacter pylori Первая антиНР-бактерная вакцина	1990 1993
Международное агентство по изучению рака (IARC) признало Helicobacter pylori канцерогеном 1-го порядка для рака желудка как безусловная связь		1994
Маастрихт - I рекомендации по диагностике и лечению Helicobacter pylori		1996
Полностью секвестирован и расшифрован геном Helicobacter pylori.		1998
Маастрихт - II рекомендации по диагностике и лечению Helicobacter pylori		2000
Маастрихт - III рекомендации по диагностике и лечению Helicobacter pylori		2005
Маастрихт - IV рекомендации по диагностике и лечению Helicobacter pylori		2010
Маастрихт - V рекомендации по диагностике и лечению Helicobacter pylori		2016

МААСТРИХТ – 1, 2, 3 и 4: 1996, 2000, 2005 и 2010 гг.

Кого лечить?

Заболевание	Лечение	Доказательства
ЯБДК/ЯБЖ в стадии обострения или ремиссии	обязательно	+
MALT - лимфома	обязательно	+
Атрофический гастрит	обязательно	+
Состояние после резекции желудка по раку	обязательно	+
Эрадикация НР показана ближайшим родственникам больных раком желудка	рекомендуют	±
Эрадикация H.pylori может быть проведена по желанию пациента	рекомендуют	±

Маастрихт: 5, 12.10. 2016 г. Кого лечить?

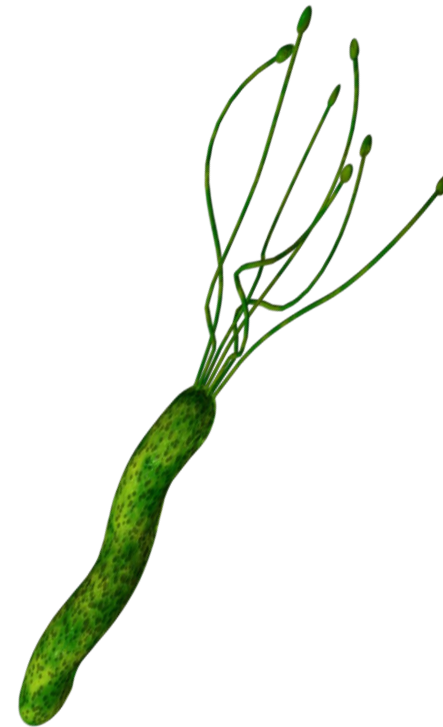
-Терапия хеликобактерных форм ЯБ (ЯБЖ или ЯБДК) -
ремиссия/обострение.

-Терапия хеликобактерной **MALT**- лимфомы – полное излечение
локализов

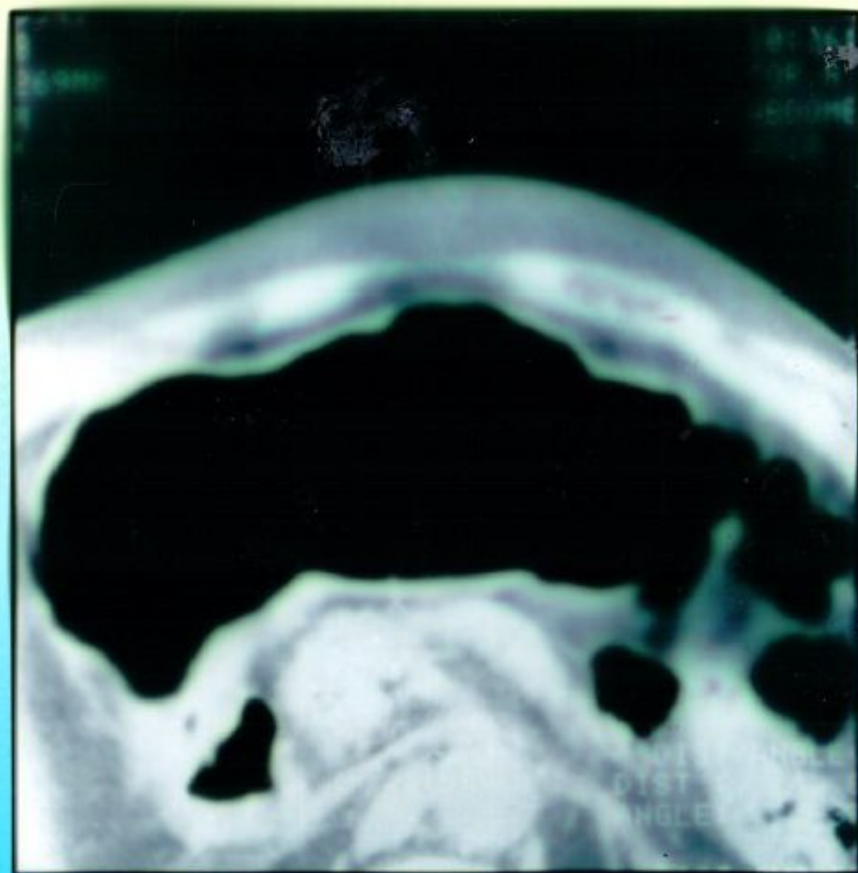
- Терапия ХБ - гастрита как инфекционного заболевания обязательна,
ибо в зависимости от локализации ХБ – гастрита и уровня секреции
HCL возможна трансформация в ЯБ, АГ,
РАК и **MALT**- лимфому.- Состояние после резекции же

По желанию пациента

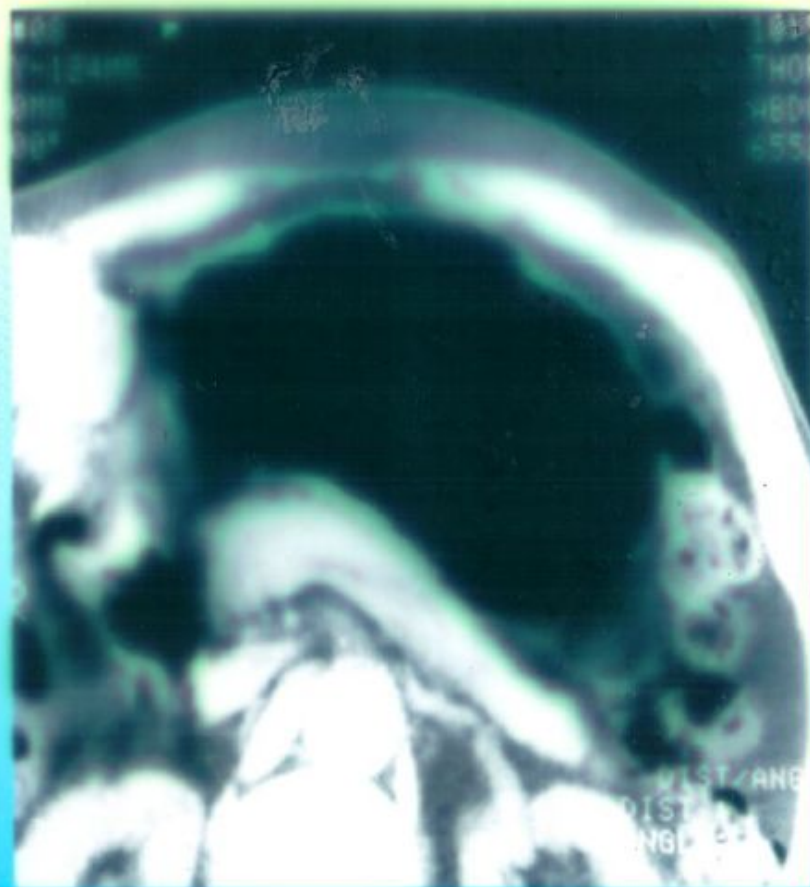
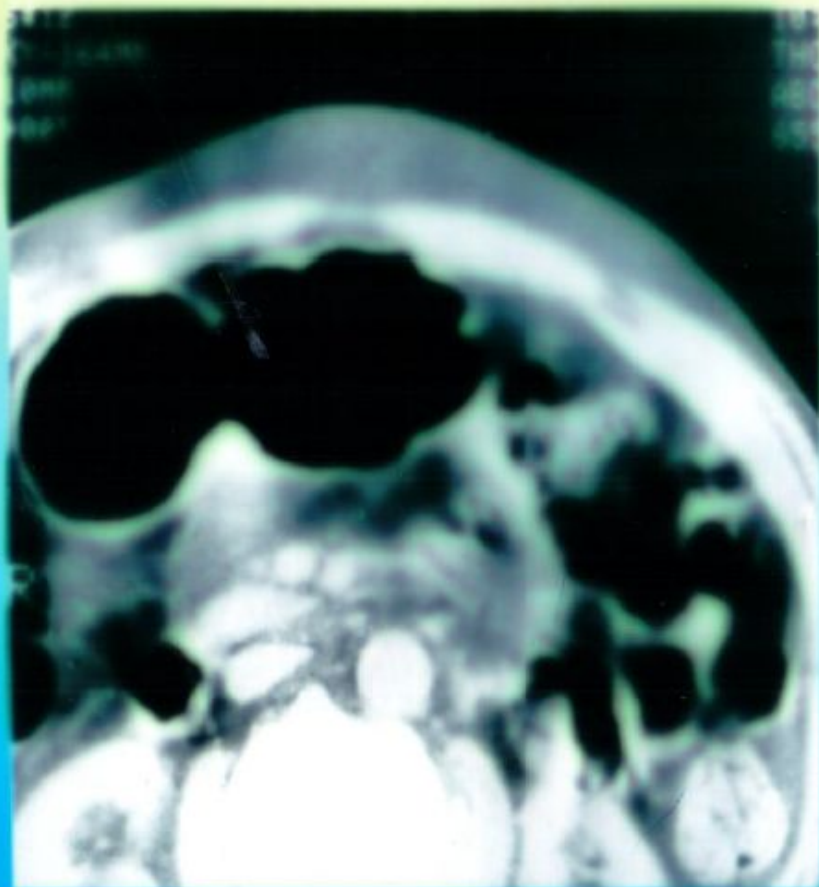
Онкология у близких
родственников



ПРКТ у больного с мальтомой до лечения



**ПРКТ у больного с мальтомой спустя 6
месяцев после окончания
антихеликобактерной терапии**



Маастрихт: 5, 2016 г. Кого лечить?

■ **ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ДИСПЕПСИЯ:** изучение НР при ФД. Диагноз ФД выставляется при отсутствии поражений желудка (по ЭГДС) и нет НР-инфекции первичной или после успешной эрадикации. При наличии НР расценивается как **ХБ-гастрит**. Это противоречит Римским критериям **3**, который включал диспепсию при **ХБ-гастрите** в ФД. Стратегия **«test and treat»** применима для популяций **ХБ-гастрита с высокой обсемененностью (РФ !)** и в популяции **ХБ-гастрита с низкой обсемененностью** эрадикация НР наряду с кислотосупрессивной терапией.

■ **ГЭРБ:** больные должны быть тестированы на наличие НР и эрадицированы при положительном результате как больные, имевшие **ХБ-гастрит**, ибо длительное подавление блокаторами «протонной помпы» желудочной секреции при ГЭРБ без проведения эрадикации НР способствует развитию **атрофического гастрита** в теле желудка с появлением **гипергастринемии** → **снижение тонуса НПС** → **прогрессирование ГЭРБ**.

Маастрихт: 5, 2016 г. Кого лечить?

- **НПВП:** пациенты с длительной терапией НПВП, антикоагулянтами (аспирином, кумарином, новыми оральными антикоагулянтами) повышают риск развития ЯБЖ и язвенного кровотечения, аспиринового кровотечения из ЖКТ должны быть тестированы на наличие НР и эрадикарованы при положительном результате как больные, имевшие ХБ - гастрит (профилактика кровотечений, но не НПВП – эрозий/язв).
- **РАК:** НР является канцерогеном 1 порядка для «кишечной» формы рака желудка. Эрадикация НР останавливает прогрессирование АГ и развитие пренеоплазий желудка.

Надо лечить НР - инфекцию при следующих заболеваниях:

- - идиопатической иммунной тромбоцитопении
- - железодефицитной анемии
- - дефицитом витамина В12.

В настоящее время пока **нет убедительной связи** между НР - инфекцией желудка и ИБС, некоторыми неврологическими болезнями (инсультом, болезнью Альцгеймера и Паркинсона), ожирением и ассоциированными с ним заболеваниями, бронхиальной астмой.

Маастрихт 5, 2016 г. Как лечить?

1. «Тройная» терапия (ИПП + кларитромицин + метронидазол), при резистентности к метронидазолу (амоксициллин, викрам, фуразолидон, тинидазол) (14 дней, если 10 дней терапии доказали свою эффективность), либо в виде

«последовательной» терапии: ИПП + амоксициллин (5 дней), затем ИПП + кларитромицин + метронидазол /или тинидазол (5 дней).

При резистентности к кларитромицину более **15%**, то

2. «Квадротерапия» с препаратами висмута (ИПП + денол + тетрациклин + метронидазол) (14 дней) или

3. «Тройная» терапия с левофloxацином: ИПП + левофloxацин + амоксициллин (14 дней).

При резистентности к кларитромицину более **15%**, то на кафедре гастроэнтерологии вместо кларитромицина применяли:

Джозамицин (вильпрофен) из макролидов в дозе 500 мг 2 раза/сутки – частота эрадикации НР 90% (Минушкин, Зверков, Иванова и др., 2007).

■ **Левофloxацин (элефлкс, таваник) в дозе 500 мг 2 раза/сутки (2007) - частота эрадикации НР 80% (Минушкин, Зверков и др., 2007).**

■ **Рифабутин (рифампицин) в дозе 150 мг 2 раза/сутки – частота эрадикации НР 91% (Ивашкин и др., 2010);**

■ **Дазолик в дозе 500 мг 2 раза/сутки - частота НР 90% (Минушкин, Зверков и др., 2010).**

■ **Азитрал в дозе 500 мг 2 раза/сутки – частота эрадикации НР 90% (Минушкин, Зверков и др., 2016).**

Маастрихт 1–5, 2016 г. Как лечить? Показания.

- В зонах высокой резистентности к кларитромицину ($> 15\%$) применять висмутсодержащую и невисмутсодержащую квадротерапию, а с двойной резистентностью к кларитромицину и метронидазолу висмутсодержащую квадротерапию либо фторхинолон - содержащую трех - или четырехкомпонентную терапию в течение 14 дней, если 10 дней терапии доказали свою эффективность
- В зонах низкой резистентности к кларитромицину ($<15\%$) трехкомпонентная терапия рекомендуется в качестве первой линии терапии. Висмутсодержащая квадротерапия либо фторхинолон - содержащая трех - или четырехкомпонентная терапия являются альтернативной в течение до 14 дней, если 10 дней терапии доказали свою эффективность.
- При резистентности к фторхинолону висмутсодержащая квадротерапия является основной терапией в течение до 14 дней, если 10 дней терапии доказали свою эффективность.

Маастрихт – 5, 2016 г. Как лечить?

	Регионы с низкой резистентностью к кларитромицину	Регионы с высокой резистентностью к кларитромицину
1 линия	Стандартная тройная терапия или Последовательная терапия или Квадротерапия без препарата висмута	Квадротерапия с препаратом висмута В случае невозможности назначения препаратов висмута – последовательная терапия (Sequential) или Квадротерапия без препарата висмута (Concomitant)
2 линия	Квадротерапия с препаратом висмута Или Тройная терапия с левофлоксацином	Тройная терапия с левофлоксацином
3 линия	Основана на определении антибиотико-резистентности НР-инфекции микробиологическим методом.	

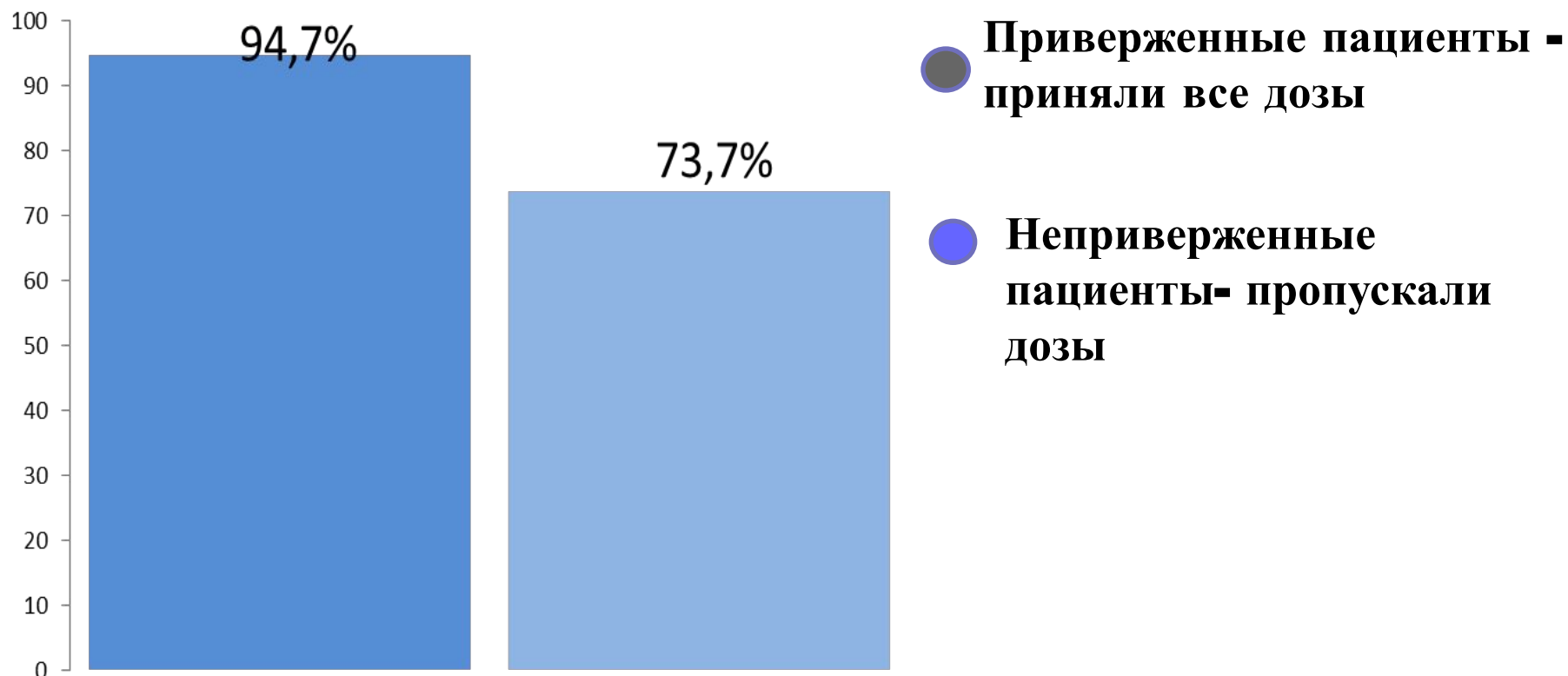
Prof. Francis Megraud. How to diagnose and treat H. pylori infection today. UEGW 19th United European Gastroenterology Week, October 22–26, 2016, Stockholm.

В случае неэффективности 2-х подходов эрадикация должна быть оценена на чувствительность НР к антибиотикам:

- **метод серийных разведений в агаре и бульоне (РФ),**
- **метод микроразведений (РФ);**
- **диффузионные:**
 - **диско - диффузионный метод;**
 - **метод E - тестов (определение минимальной ингибирующей концентрации с помощью градиентных полосок) !!!;**
- **молекулярные методы:**
 - **основанные на амплификации 23S рРНК;**
 - **гибридизации (FISH-анализ).**

Francis Megraud. XXIVth International Workshop on Helicobacter in chronic digestive inflammation and gastric cancer. September 2011, Dublin. Саблин О.А. VII Российская гастронеделя, 2011, Москва

От приверженности пациента к назначенному лечению зависит эффективность эрадикации *H.pylori*



A. Al-Eidan, J. C. McElnay. Management of Helicobacter pylori eradication – the influence of structured counselling and follow-up. 2013.

Маастрихт 5, 2016 г. Профилактика.

- **1.** НР- инфекция является **фактором риска** проксимального рака желудка при условии исключения пищевода рака и узлового рака дистального отдела желудка.
- **2.** Эрадикация НР - инфекции снижает риск развития рака желудка на **34%** и, в первую очередь, показана в регионах мира с повышенным его развитием (Япония, Россия, Южная Корея и Китай).
- **Что дальше в эрадикации НР !**
- **3.** Эффективная вакцинация против НР - инфекции желудка будет хорошей медико-санитарной мерой против инфекции (в Китае проводятся первые испытания этой вакцины).
- **4.** Необходимо **воздействие на другую микрофлору желудка** (например, на протеобактерии, фирмикуты, бактероиды и актинобактерии), так как компоненты этой микрофлоры могут играть роль в развитии ХБ -ассоциированных заболеваний – исследования этой области только разрабатываются. **Схема:** омез + клацид + амоксицилин + нормазе – частота эрадикации НР **88%**, ПЭ **15%** (Минушкин, Зверков и др., **2007**).

Лечение ХГ антрума желудка, НР ассоциированного (2).

В. Симптоматическая терапия:

- 1. Антациды невсасывающиеся (через 1 час после приема пищи):**
- 2. Холинолитики (за 30 мин до приема пищи):** неселективные (производные атропина)- пробантин, беллацехол, беллоид, беллатаминал, платифиллин, метацин... **современный:** бускопан... - при болях в животе
селективные (производные пирензипина) - не применяются.
- 3. Спазмолитики (за 30 мин до приема пищи):** но-шпа, но-шпа форте, папаверин.....
- 4. Гастропротекторы (+эрозии):** денол, сукральфат, новобисмол.
- 5. Блокаторы секреции.**

Лечение ХГ антрума желудка, неассоциированного НР.

- 1. Антациды невсасывающиеся (через 1 час после приема пищи):**
- 2. Холинолитики (за 30 мин до приема пищи):** неселективные (производные атропина)- пробантин, беллацехол, беллоид, беллатаминал, платифиллин, метацин... **современный:** бускопан...
селективные (производные пирензипина) - не применяются.
- 3. Спазмолитики (за 30 мин до приема пищи):** но-шпа, но-шпа форте, папаверин.....
- 4. Гастропротекторы (+эрозии):** денол, сукральфат, новобисмол.
- 5. Блокаторы секреции.**

- 5. Блокаторы секреции:** ганглиоблокаторы, холиноблокаторы, блокаторы карбонангидразы, блокаторы кальцевых каналов, адреноблокаторы, блокаторы гастриновых рецепторов и пептидов, блокаторы H₂-гистаминовых рецепторов, ИПП

Классификация ИПП.

- **1 поколение** - **омепразол** (омез, омепразол, омепрол, омепразол КРКА, омепразол АКРИ, омепразол ОЛАЙНФАРМ, ромесек, лосек, золцер, зероцид, гастрозол, омизик, оцид, ортанол, омитокс... всего **36**), **лансопразол** (ланзап, ланцид, лансофез...), **пантопразол** (контролок, санпраз, нольпаза, панум ...),
- **2 поколение** - **рабепразол** (париет, ОнТайм, зульбекс, хайрабезол, зульбекс, савинпразол), эзомепразол (нексиум, эманера),
- **3 поколение** - тенатопразол, илапразол.

Классификация ИПП.

- **Новейшие пр-ты:** **R** - правовращающие изомеры лансопразола (декслансопразол), пантопразола (**S**-пантопразол), рабепразола (дексрабепразол) и тенатопразола (**S**-тенатопразол), илапразол; реверсивные (обратимые) ИПП (**CS-526, AZD0865**); комбинация ИПП + др.: ИПП + **H₂**-блокатор (фамотидин), ИПП + альгинат и **VECAM**; зегерид; конкурентные калий - блокаторы «протонной помпы» (**TAK-438, YH-4808...**).
- В зависимости от метаболизма изоформы **CYP2C19** из системы цитохрома **P450** в печени выделяют генотипы ИПП: «быстрые» и «медленные» метаболитаторы (**S. Padol, 2006**).
- Биодоступность по константе диссоциации (**pKa**): высокая, умеренная и низкая.

Diaz-Rubio et al, 2006.

Значения константы торможения ИПП (**K_i**) в отношении изофермента **CYP2C19**.

Чем ниже значение **K_i**, тем сильнее ИПП ингибирует **CYP2C19**

Препарат	K_i (мкМ) для CYP2C19
Лансопразол	0.4–1.5
Омепразол	2–6
Эзомепразол	~8
Пантопразол	14–69
Рабепразол	17–21

Методы исследования тестировались с микросомами печени человека, так и с изоферментом **CYP2C19**: чем выше значения **K_i**, тем слабее ИПП ингибируют изоферменты **CYP2C19**

Li X.Q. et al., Drug Metab Dispos., 2004; 32(8), p. 1-7.

Константа диссоциации (pKa).

Данные о константе диссоциации (pKa) разных ИПП:

Ингибитор протонной помпы	pKa
Омепразол / эзомепразол	4,06
Лансопразол	3,83
Пантопразол	3,83
Рабепразол	4,53

Рабепразол имеет **наибольшую константу диссоциации (pKa)**, что означает его более быструю аккумуляцию в секреторных канальцах париетальной клетки¹.

1.Marelli S, Pace F. Rabeprazole for the treatment of acid-related disorders. Expert Rev Gastroent Hepatol. 2012; 6(4): 423-435

Г. Лечение осложнений:

- гипохромной железодефицитной анемии, ассоциированной с НР.
- «кишечной» формы рака желудка.



Bon Appetito !