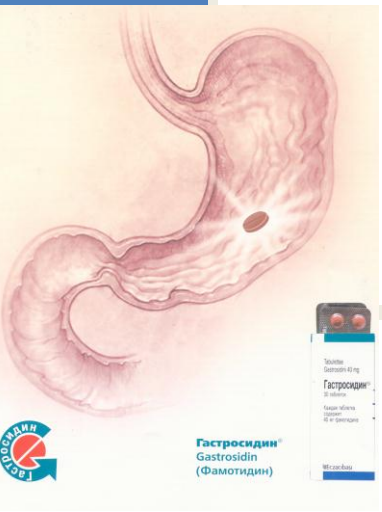
БГМУ. Кафедра факультетской терапии.

Лекция для студентов 4 курса лечебного факультета.

Язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки



Уфа-2021

Определение

- **Язвенная болезнь (ЯБ) - хроническое циклически протекающее заболевание, характерным признаком которого является образование в период обострения язв гастродуоденальной зоны**.
- За рубежом принят термин "пептическая язва желудка, 12 п.к."

Эпидемиология

- Преимущественно болеют мужчины до 50 лет
- Распространенность: среди городского населения в 2 раза чаще, чем у сельского
- Преобладает дуоденальная локализация (4:1)
- Показано, что 11–14 % мужчин и 8–11 % женщин в течение жизни могут заболеть ЯБ
- Широко распространенное заболевание: в мире 2-5% взрослого населения,тенденция к росту.

Этиология язвенной болезни

- С современных позиций полиэтиологическое заболевание.
- **Изученные этиологические факторы**:

1. наследственная предрасположенность
2. нейропсихические факторы
3. - алиментарные
4. хеликобактериозная инфекция
5. вредные привычки (курение, алкоголь)
6. неконтролируемый прием НПВС, салицилатов

Основные этиологические факторы:

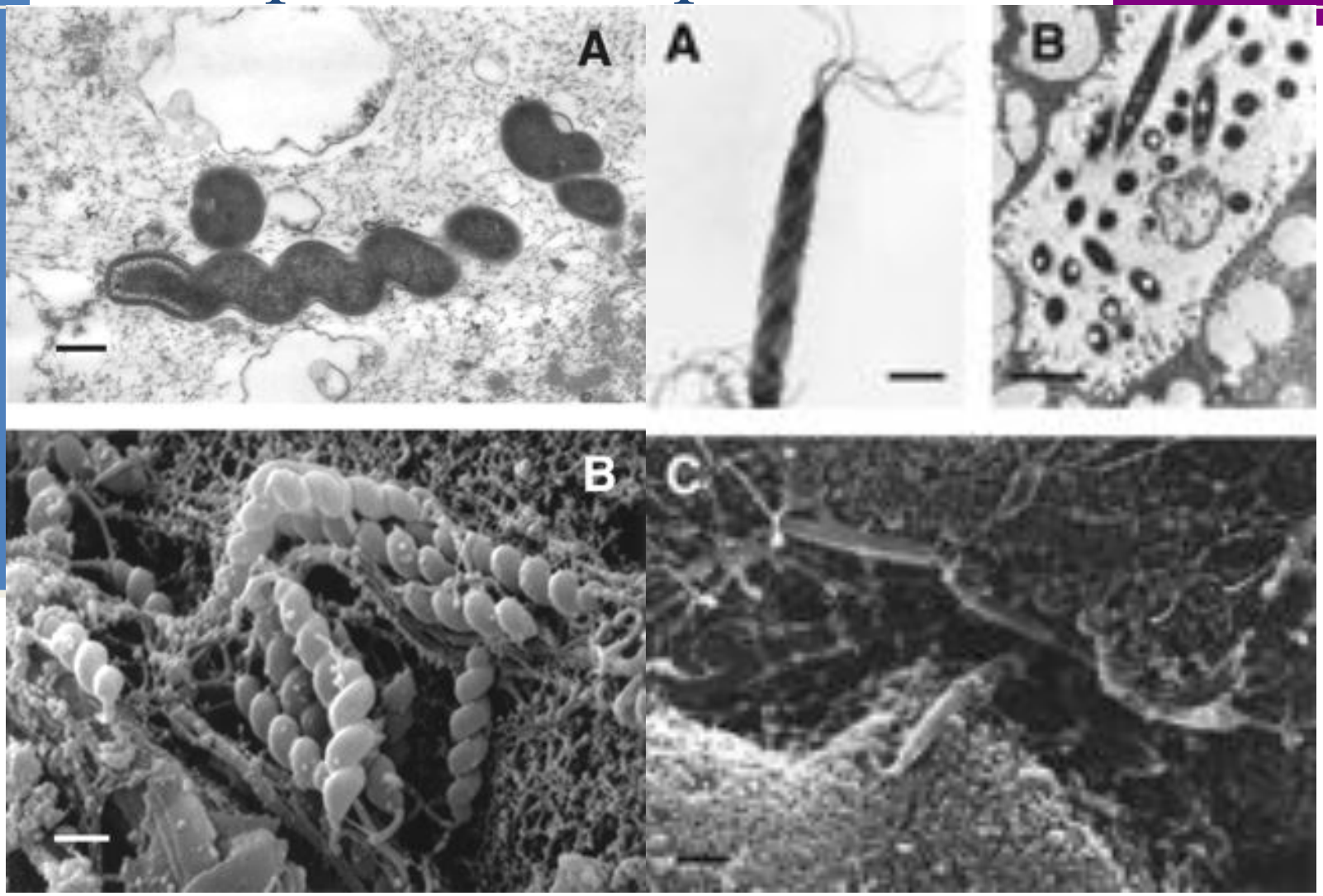
- **Наследственность:**
- увеличение массы обкладочных клеток, повышенная их чувствительность к гастрину;
- повышение образования пепсиногена-1, расстройство гастродуоденальной моторики, дефицит мукопротеинов слизи,
- недостаточность секреции Ig A,
- врожденная неполноценность артериальной сети, кровоснабжающей желудок и луковицу 12 п.к.

Этиологическая роль HP

- Решающую роль в этиологии играет **инфекция Хеликобактер Пилори - цитотоксические штаммы:**
- **фенотип I (cag A vag A), Ia (только cag A)**

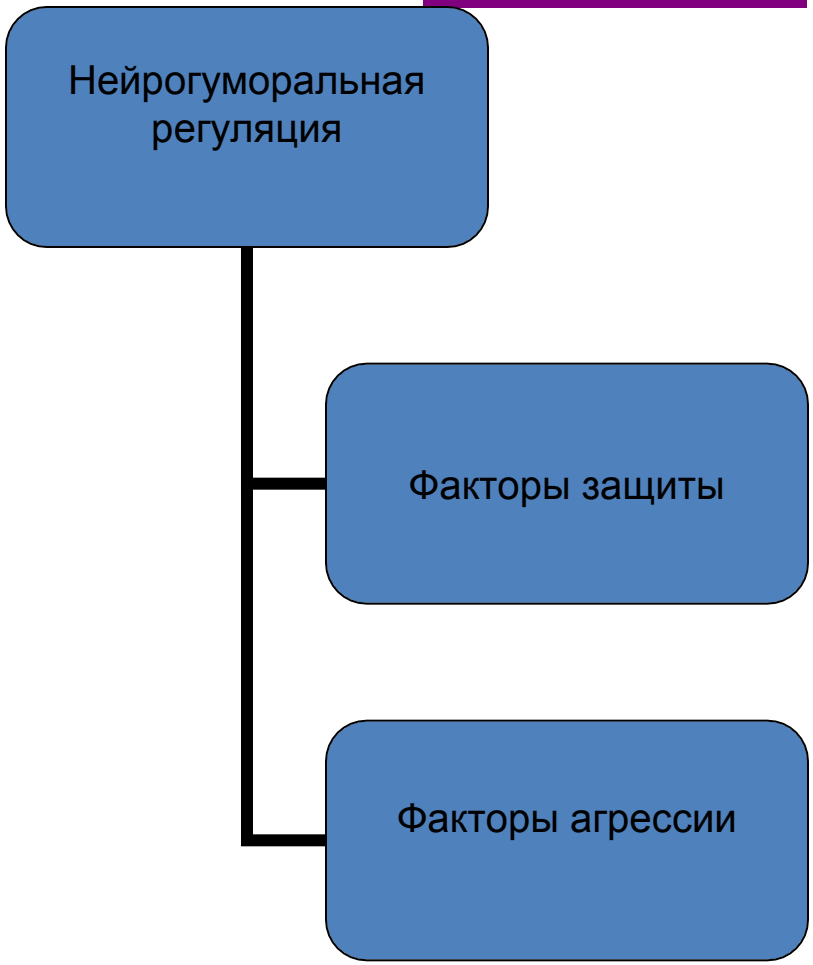
- Частота обнаружения HP при **язвенной болезни двенадцатиперстной кишки - 95 % , язвах желудка -87%**

Хеликобактер Пилори. Электронная микроскопия.



Патогенез язвенной болезни

- *решающую роль играет дисбаланс между факторами "агрессии" и "защиты" слизистой желудка и 12 п.к., нарушение нейроэндокринной регуляции этого соотношения.*



Патогенез. Факторы агрессии

- **Факторы агрессии:**
- **1. Усиление воздействия ацидопептического фактора (наследственность)**
- **2.Нарушение моторно-эвакуаторной функции желудка и 12 п.к. - задержка или ускорение эвакуации кислого содержимого из желудка, дуодено-гастральный рефлюкс**

Патогенез. Роль хеликобактериоза как фактора агрессии:

- **образуя аммиак из мочевины защелачивает антральный отдел, активизируя продукцию гастрина, гиперсекрецию HCl**
- **ряд штаммов имеет факторы патогенности (коагулазу и др.)**
- **нарушает регенераторные процессы, стимулируя апоптоз, что приводит к кишечной метаплазии эпителия, нарушению заживления открывшихся под влиянием агрессивных факторов язв**
- **возможна роль HP в дальнейшем развитии опухолей желудка.**

А.А. Клименко,
Е.В. Трофимова
ГОУ ВПО РГМУ Росздрава, Москва

HELICOBACTER PYLORI: ИСТОРИЯ ОТКРЫТИЯ

Б. Маршалл (слева) и Р. Уоррен (справа) (1984)

Барри Маршалл (Barry J.Marshall) родился в 1951 г. в Калгурли (Западная Австралия). После окончания Университета Западной Австралии поступил в Королевский госпиталь г. Перта (расположенного недалеко от университета) в качестве стажера-исследователя, намереваясь заняться кардиологией. Но, узнав о работе Робина Уоррена, увлекся проблемами гастроэнтерологии. В 1986 г., получив место в департаменте гастроэнтерологии Медицинского центра Университета Виргинии, переехал в г. Шарлоттсвил (штат Виргиния, США). В 1996 г. вернулся в Перт на должность профессора клинической микробиологии Университета Западной Австралии. В настоящее время — научный руководитель основанной им инновационной компании «Ondek Pty. Ltd».

Робин Уоррен (J.Robin Warren) родился в 1937 г. в Аделаиде (Южная Австралия). В 1961 г. окончил Университет Аделаиды (старейший университет страны и один из наиболее развитых научных центров, из стен которого вышли три австралийских нобелевских лауреата). После стажировки в качестве патоморфолога в Королевском госпитале Мельбурна избран членом Королевского общества патологов Австралии и Океании (Royal College of Pathologists of Australasia, 1967). С 1968 по 1999 г. работал консультантом-патологом Королевского госпиталя Перта. В настоящее время — пенсионер.

Впервые бактерия *Helicobacter pylori* была выделена в 1982 г. Б. Маршаллом и Р. Уорреном [1, 2]. Это открытие возвестило начало новой эры в изучении микробиологии желудка. Хотя спиральные микроорганизмы в желудочной слизи наблюдали еще в предшествующем веке, выявление *H. pylori* в совокупности с возросшим интересом к патогенезу заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки и относительно частой доступностью образцов эндоскопической биопсии желудка привело к важному прорыву в медицине.

Впервые спиралевидные бактерии в желудке собак описал немецкий ученый Г. Ботхер в 1874 г. [2]. В 1896 г. Х. Соломон доказал, что эти бактерии могут передаваться собакам и кошкам через мышей, а в 1906 г. В. Крейнитц описал спиралевидные бактерии у человека, получив их из желудка, пораженного карциномой (раком). Тогда бактерии назвали спирохетами карциномы. В 1927 г. датчанин Й. Фибигер, который вызвал рак желудка у мышей, скармливая им спирохеты, был удостоен Нобелевской премии. Однако тогда эти бактерии не были выделены и идентифицированы.

Несмотря на то что в течение 130 лет ученые находили желудочные бактерии, связывая их деятельность с гастроэнтерологическими заболеваниями и раком желудка, и даже описывали некоторые успехи лечения язвы пенициллином, инфекционная теория развития гастрита и язвенной болезни так и не получила распространения. Сторонников данной теории часто поднимали на смех: как в соляной кислоте желудка может кто-то выжить?! Точно так же спустя сто лет осмеивали австралийских ученых, которые в начале 1980-х годов занялись таинственными желудочными бактериями.

В 1979 г. Р. Уоррен заметил, что изогнутые бактерии часто видны в образцах биопсии желудка при гистологическом исследовании. Эти микроорганизмы присутствовали в слое желудочной слизи, в слизистой оболочке их не было [1, 2]. «Изогнутые палочки» Уоррен, по его свидетельству, обнаружил в свой день рождения (11 июня 1979 г.), и произошло это, судя по всему, случайно: во время рутинного диагностического гистологического исследования он обратил внимание на необычную голубую линию на поверхности слизистой оболочки желудка больного активным хроническим гастритом. Изучив изрядное число биопсийных образцов с применением разнообразных способов окраски, Уоррен предположил, что развитие гастрита связано с некой бактерией, тесно контактирующей с поверхностью эпителия желудка.

Патогенез. Факторы защиты:

- 1. **Резистентность слизистой оболочки к действию агрессивных факторов**
- **2. Желудочное слизеобразование**
- **3. Адекватная продукция бикарбонатов**
- **4. Активная регенерация поверхностного эпителия слизистой оболочки**
- **5. Хорошее кровоснабжение слизистой**
- **6. Нормальное содержание простагландинов в слизистой**
- **7. Иммунные факторы защиты**

Патогенез: Нейрогуморальная регуляция

- **Центральную роль в регуляции секреторной функции желудка играет гипоталамус - через выработку *гастроинтестинальных гормонов* и влияние на *симпатическую НС (трофические защитные процессы) и парасимпатическую НС (ацидопептический фактор).***
- **Гормоны *гастрин, бомбезин, гистамин* усиливают секрецию, *соматостатин* - тормозит.**
- **Гиперпродукция *гастрина и гистамина* приводит к возникновению язв (синдром Золлингера-Элиссона).**

Классификация язвенной болезни

- **Шифр по МКБ-10: Язва желудка – К25;**
- **язва 12 п.к. – К27**
- **<u>Общая характеристика болезни</u>**
- **1). ЯБ желудка 2). ЯБ 12 п.к. 3).Пептическая гастроеюнальная язва после резекции желудка**
- **<u>Клиническая форма</u>:**
- **1). Острая или впервые выявленная**
- **2). Хроническая**

Классификация язвенной болезни

- **Течение:** латентное, редко рецидивирующее (реже 1 раза в год), рецидивирующее (1-2 раза в год), непрерывно рецидивирующее (свыше 3 рецидивов в год)
- **Фазы болезни** – обострение, неполная ремиссия, ремиссия
- **Морфологическая характеристика язвенного дефекта** (по данным ФГДС)

Классификация ЯБ. Морфологическая характеристика язвенного дефекта (по данным ФГДС)

- а). *Характер язвы* : острая и хроническая;
- б*). По размерам* :1). малых размеров – менее 0,5 см 2). средняя – 0,5-1,0 см 3). крупная – 1,1-3 см 4). гигантская – свыше 3 см
- в). *Стадия развития язвы*: активная, рубцующаяся, стадия «красного» рубца, стадия «белого» рубца, длительно не рубцующаяся.

Классификация ЯБ.
Морфологическая характеристика язвенного дефекта (по данным ЭГДС)

- *г). Локализация* язвы: желудок, - кардия, субкардиальный отдел, тело, антральный отдел, пилорический канал; передняя стенка, задняя стенка, малая кривизна, большая кривизна; двенадцатиперстная кишка – луковица, постульбарная часть; передняя стенка, задняя стенка, большая и малая кривизна

Классификация ЯБ

1. Характеристика функциональных нарушений (указываются только выраженные нарушения секреторной и моторной функции).

2. Наличие осложнений:

- 1). Кровотечение (различной степени выраженности)
- 2). Перфорация
- 3). Пенетрация
- 4). Стеноз (компенсированный, субкомпенсированный, декомпенсированный)
- 5). Малигнизация

Пример формулировки диагноза:

- *1. Язвенная болезнь желудка впервые выявленная, крупная язва малой кривизны тела желудка, осложненная кровотечением легкой степени.*
- *2. Язвенная болезнь 12-перстной кишки. Хроническая форма, часто рецидивирующее течение, фаза ремиссии, постбульбарный компенсированный стеноз.*

Клиника язвенной болезни

- **Характерно: наличие болевого синдрома**
- **Четкая временная связь болевого синдрома с приемом пищи – ранние боли через 30—40 мин., поздние через 1,5-2 ч., - ночные и голодные**
- **Боль носит чаще всего локальный характер, голодная боль купируется приемом пищи или антацидами**
- **Частое наличие диспепсии**
- **Периодичность течения (обострение, ремиссия)**
- **Сезонность обострений (весна, осень)**
- **Наличие в анамнезе факторов риска ЯБ (наследственность, вредные привычки и т.д.)**

Клинические проявления ЯБ

- **Часто зависят от пола, возраста, локализации язвенного дефекта.**
- **При локализации язвы в пилородуоденальной области, клиническая картина носит типичный характер, при язвах постбульбарного отдела – упорство течения, тенденция к стенозированию.**
- **У молодых преобладают дуоденальные язвы, у пожилых – желудка, с длительностью заживления, тенденцией к малигнизации.**

Клиника. Болевой синдром. Особенности

- **Висцеральный болевой синдром и висцеральный с иррадиацией (при неглубоких дефектах и нарушениях моторики желудка).**
- **Висцерально-соматический и соматический (при глубоких дефектах, пенетрации язвы)**
- **Характерные симптомы: Менделя, Василенко**

Методы диагностики язвенной болезни: ЭГДС - основной

- **Определяет морфологию, локализацию и стадию язвенного процесса**
- **При язвах желудочной локализации обязательна биопсия.**

Язва 12-перстной кишки. Эндоскопическая картина

(a) Duodenal ulcer

Язва желудка. Эндоскопическая картина.

(d) Gastric ulcer

Методы диагностики ЯБ

- **Рентгеноскопия (с двойным контрастированием, полипозиционная). Классическими признаками язвы являются симптомы «ниши», конвергенция складок, ригидность стенок в месте дефекта, нарушение моторики, пилоростеноз**
- **Дополнительные методы : исследование желудочной секреции, гастродуоденальной моторики (баростат, электрогастрография, сцинтиграфия)**

Диагностика язвенной болезни. Рентгенология.

Основные рентгенологические признаки: «ниша» - тень контраста, заполнившая язвенный кратер

Конвергенция складок

Нарушение моторики

Симптом указующего перста (втяжение контура стенки органа)

Методы исследования на хеликобактер пилори (НР):

- **гистологический (цитологический) – выявление возбудителя в биоптатах при спец. окраске**
- **уреазный (КЛО – тест) –определение фермента уреазы в слизистой желудка или выдыхаемом воздухе (дыхательный тест с меченым углеродом)**
- **бактериологический (культуральный), применение ограничено технически**
- **иммунологический (ИФА) - выявление антител к НР**
- **выявление антигена Helicobacter pylori в кале (слюне, зубном налете , моче) с применением моноклональных антител**
- **молекулярно-биологический (ПЦР, определение фрагментов ДНК возбудителя). и генотипирование штаммов НР**

Диагностика хеликобактериоза.

(Микроскопия. Окраска по Граму.)

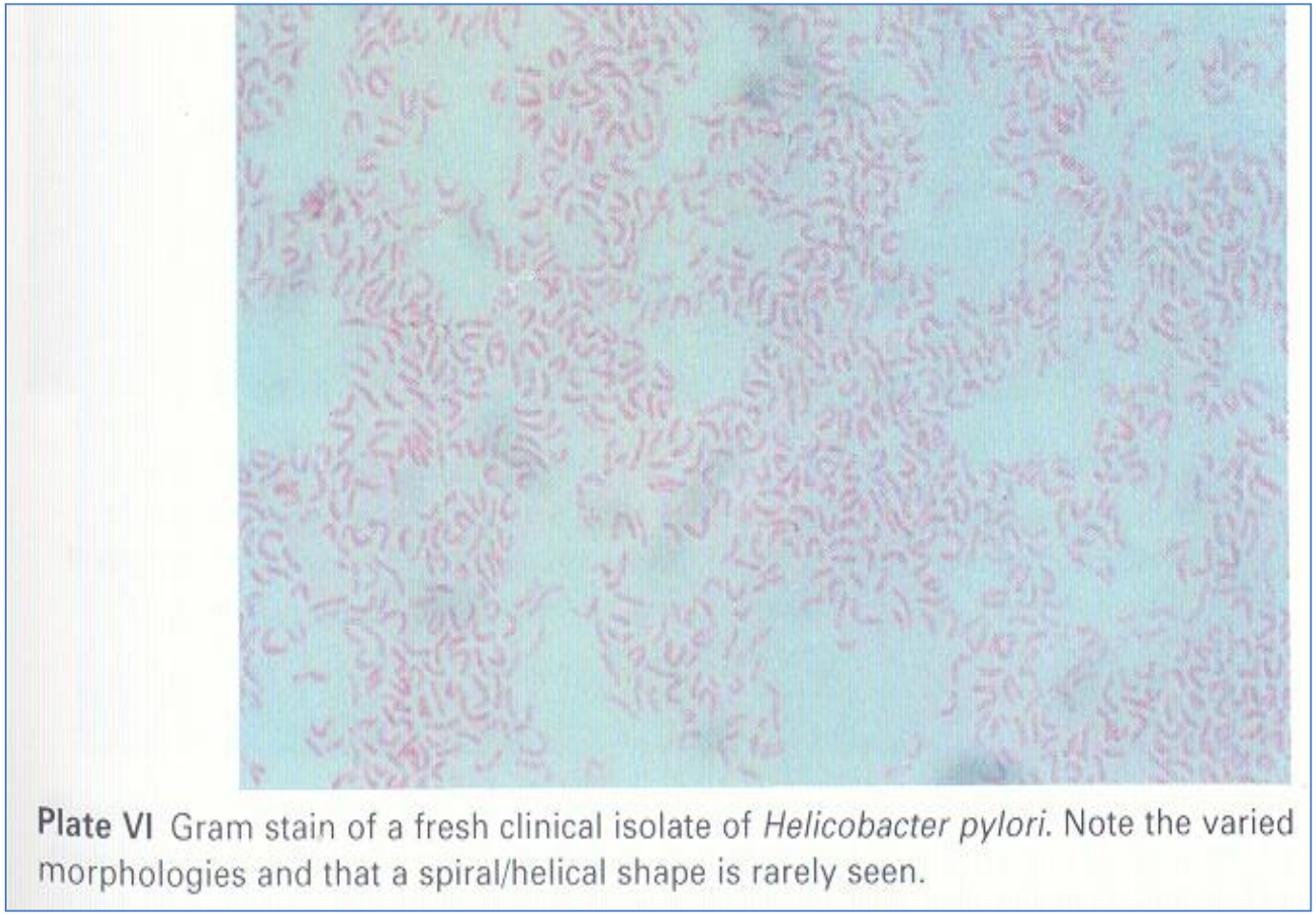


Plate VI Gram stain of a fresh clinical isolate of *Helicobacter pylori*. Note the varied morphologies and that a spiral/helical shape is rarely seen.

Диагностика хеликобактериоза.
(Микроскопия. Спец. окраска)

Plate IX Large numbers of *Helicobacter pylori* seen in a cresyl fast violet strain (× 100; original enlarged × 4).

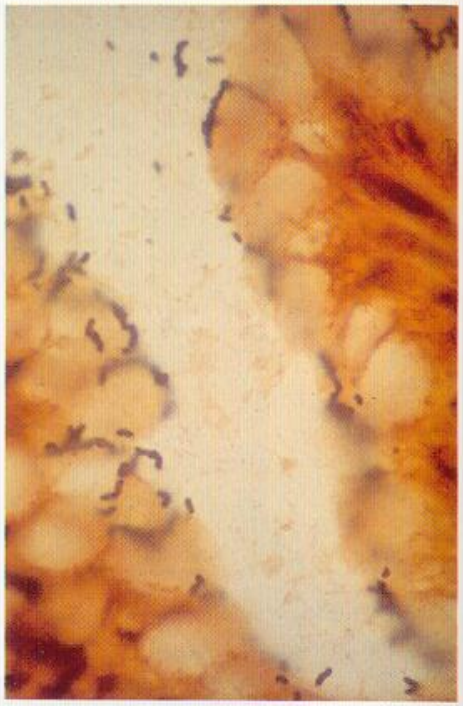


Plate VIII *Helicobacter pylori* seen in a Warthin–Starry preparation (× 100 oil; original enlarged × 4).

Диагностика хеликобактериоза. (Уреазные тесты)

А) НР выявляется по содержанию уреазы в биоптатах в присутствии индикатора (рис.)

Б) Дыхательный тест – содержание уреазы в выдыхаемом воздухе, содержащем CO_2 с мечеными изотопами C^{13} или C^{14}

- *Недостаток - низкая специфичность*

- **В соответствии с рекомендациями согласительного совещания «Маастрихт-V» (2016)** ***оптимальными тестами первичной диагностики инфекции H. pylori служат 13С-дыхательный уреазный тест и определение антигена H. pylori в кале***. Так, согласно последнему Кокрейновскому обзору и метаанализу, чувствительность 13С-дыхательного уреазного теста составляет 94 % (95 % ДИ: 0,89–0,97), а определения антигена H. pylori в кале — 83 % (95 % ДИ: 0,73–0,90) при фиксированной специфичности в 90 %;
- *Если пациентам, которым необходимо провести тестирование на наличие инфекции H. pylori одновременно проводится ЭГДС, то методом первичной диагностики может быть быстрый уреазный тест.* При использовании эндоскопических методов диагностики H. pylori берут как минимум 2 биоптата из тела желудка и 1 биоптат из антрального отдела.
- ***Серологический метод выявления антител к H. pylori может применяться для первичной диагностики инфекции H. pylori, однако только в том случае, если определяемые антитела относятся к классу IgG*.**
- Микробиологический (бактериологический) метод применяется в настоящее время для определения индивидуальной чувствительности H. pylori к антибиотикам в случаях неэффективности лечения.
- (Клинические рекомендации «Диагностика и лечение ЯБ у взрослых.., 2020)

Микробиологический (бактериологический) метод применяется в настоящее время для определения индивидуальной чувствительности H. pylori к антибиотикам в случаях неэффективности лечения.

Для контроля эрадикации, который проводят через 4–6 недель после окончания эрадикационной терапии, лучше всего применять *13С-уреазный дыхательный тест или определение антигена H. pylori в кале.*
Во избежание ложноотрицательных результатов прием ИПП необходимо прекратить за 2 недели до предполагаемого контрольного исследования. Кроме того, отрицательный результат исследования на инфекцию H. pylori должен быть обязательно подтвержден другим методом диагностики (КР, 2020, Маастрихт, 2016)

Принципы лечения язвенной болезни

1. Комплексный подход к лечению – регуляция образа жизни, питания, психотерапия, диспансеризация
2. Медикаментозная терапия в период обострения, противорецидивное лечение в проблемные периоды
3. Лечение фоновых заболеваний (ХГ, ДЖВП и др.)
4. **Базисная терапия ЯБ должна быть направлена на устранение (ограничение) факторов агрессии: а). антисекреторная терапия, б). эрадикация HP**

Принципы лечения язвенной болезни

5. **Мероприятия по стимуляции репаративных функций слизистой носят вспомогательный характер и должны проводиться под контролем гистологического исследования слизистой желудка**
6. Лечебные мероприятия не должны ухудшать качество жизни больных, иметь органосохраняющую направленность, предусматривать профилактику осложнений.

Антисекреторная терапия ЯБ

- **Базисная терапия**:
- 1). Н2-блокаторы – ранитидин (р. висмут цитрат), фамотидин (квамател), роксатидин и др.

В последние годы применяется редко из-за меньшей эффективности в стравнении с ИПП

- 2). **блокаторы водородного насоса** – омепразол 10мг, лансопразол 20мг, рабепразол 40 мг, эзомепразол 30мг, пантопразол 20мг;
- 3). де-нол (противовоспалительный и антибактериальный эффект),
- **Вспомогательные препараты**:
- М- холинолитики (атропин, платифиллин), антациды (альмагель, маалокс, фосфалюгель и др.).

Антисекреторная терапия ЯБ

- Ранетидин 0,015 – 2 р./ день, или 0,3 на ночь, фамотидин 0,04 – 1таб. 1-2 р./сут.- курс 3-4 нед.
- Омепразол – 0,02 1 таб. в день 7-10 дней, рабепразол 0,02 -2р./день,эзомепразол (нексиум) 0,02 -1 р.д
- Антисекреторная терапия по требованию (те же препараты и дозы)
- Противорецидивное профилактическое лечение фамотидином весной и осенью до 3-х недель в меньшей дозе (0,02 – на ночь ежедневно).

Показания для эрадикационной терапии согласно положениям Маастрихта (1996, 2000, 2016гг.)

- - Настоятельно рекомендуется :
- При ЯБ желудка и 12 п.к. в фазе обострения и ремиссии, в том числе осложненной
- Мальтома желудка
- Атрофический гастрит, ассоциированный с HP
- Состояние после резекции желудка по поводу РЖ
- Наличие ближайших родственников, больных РЖ

Показания для эрадикационной терапии

- **Целесообразно: больные с СФД;**
- **больные ГЭРБ; больные НПВС гастропатией**

- **Сомнительно:**
- **здоровые бактерионосители, изъявившие желание пройти лечение**

Антибактериальная эрадикационная терапия (с учетом положений Маастрихт-3, 2005г и позднее)

- назначается при подтверждении факта хеликобактериозной инфекции двумя методами (например - гистология+уреазный, гистология +ИФА или ПЦР),
- учитывает вероятную чувствительность к антибиотикам HP
- **в начале заболевания проводится терапия первой линии:**

Рекомендованная терапия первой линии -

- **ИПП в удвоенной дозе** (рабепразол – 20мг 2 раза в сутки, или омепразол 20 мг 2 раза в сутки, или эзомепразол 20мг -2р., лансопразол 30мг 2р, или пантопразол 40мг 2р.) +
- **Кларитромицин** – 500 мг 2 раза в день
- **Амоксициллин** -1000 мг 2 раза в день, курс 10 -14 дней
- !! *10-14 дневные схемы эффективнее 7 дневных на 9-12%*

При неэффективности терапии первой линии (контроль через 4-6 недель) рекомендовано: квадротерапия

- - к первому варианту добавляется висмут трикалия дицитрат 120мг 4 раза в день или 240мг 2 раза в день
- *при аллергии на пенициллины* – ИПП в 2-й дозе +висмут+метронидазол 500мг -3 р. + тетрациклин 500мг 4 р в день 10-14 дней
- при атрофии слизистой оболочки желудка с ахлоргидрией, подтв. рн-метрией: АБ1+АБ2+висмут 10-14 дней
- Возможно применение АБ резерва (фторхинолоны, нитрофураны, рифаксимин)

II линия антихеликобактерной терапии

- проводится при отсутствии эрадикации после первой линии терапии
- 1).ИПП в станд. дозе+висмут+метронидазол+тетрациклин – в течение 10-14 дней
- 2).ИПП +амоксициллин+нитрофуран (нифурантел или фуразолидон)+висмут 10-14 дней
- 3). ИПП в станд. дозе амоксициллин+левофлоксацин 10-14 дней
- ***III линия проводится только после определения чувствительности к HP при неэффективности 2 линии***

- *Согласно рекомендациям последнего согласительного совещания Европейской рабочей группы по изучению H. pylori «Маастрихт-V» (2016),* выбор той или иной схемы эрадикации зависит от частоты резистентности штаммов H. pylori в данном регионе к кларитромицину**. Если показатели резистентности к кларитромицину** в регионе не превышают 15 %, то в качестве схемы первой линии назначается стандартная тройная терапия без предварительного тестирования.
- Поскольку показатели устойчивости штаммов H. pylori к кларитромицину** в России не превышают 10 %, схемой первой линии является стандартная тройная схема эрадикационной терапии, включающая в себя ИПП (в стандартной дозе 2 раза в сутки), кларитромицин** (по 500 мг 2 раза в сутки) и амоксициллин** (по 1000 мг 2 раза в сутки).

Осложнения ЯБ

1. Язвенное кровотечение
2. Перфорация язвенного дефекта
3. Стеноз привратника
4. Малигнизация
5. Пенетрация
6. Перивисцериты

П. 1-4 (5-не всегда) являются показанием для оперативного лечения ЯБ

Язвенная болезнь 12- перстной кишки. Осложнения. Эндоскопия.

- Развитие пилоростеноза при язвенной болезни 12-перстной кишки.
- О степени стеноза можно судить по данным рентгеноскопии желудка (характерная деформация, задержка эвакуации контраста)

Показания к хирургическому лечению при язвенной болезни

- 1. **Абсолютные**: осложнения ЯБ – перфорация, профузное желудочно-кишечное кровотечение, декомпенсированный стеноз, малигнизация
- 2. **Относительные**: кровотечения в анамнезе, крупные каллезные пенетрирующие язвы, резистентные к лечению

Профилактика язвенной болезни.

- Борьба с факторами риска ЯБ
- Непрерывная (в течение нескольких месяцев или лет) терапия антисекреторными препаратами в половинной дозе: ранитидин150 мг/сут., фамотидин 20 мг/сут., омепразол 10 мг/сут. и др.
- Противорецидивное лечение весной, осенью (те же препараты и дозы)

Прогноз при язвенной болезни

При неосложненной ЯБ – благоприятный.

- При достижении эрадикации рецидивы в 6-7% случаях
- Менее благоприятный прогноз при осложненных формах ЯБ, частом рецидивировании, малигнизации