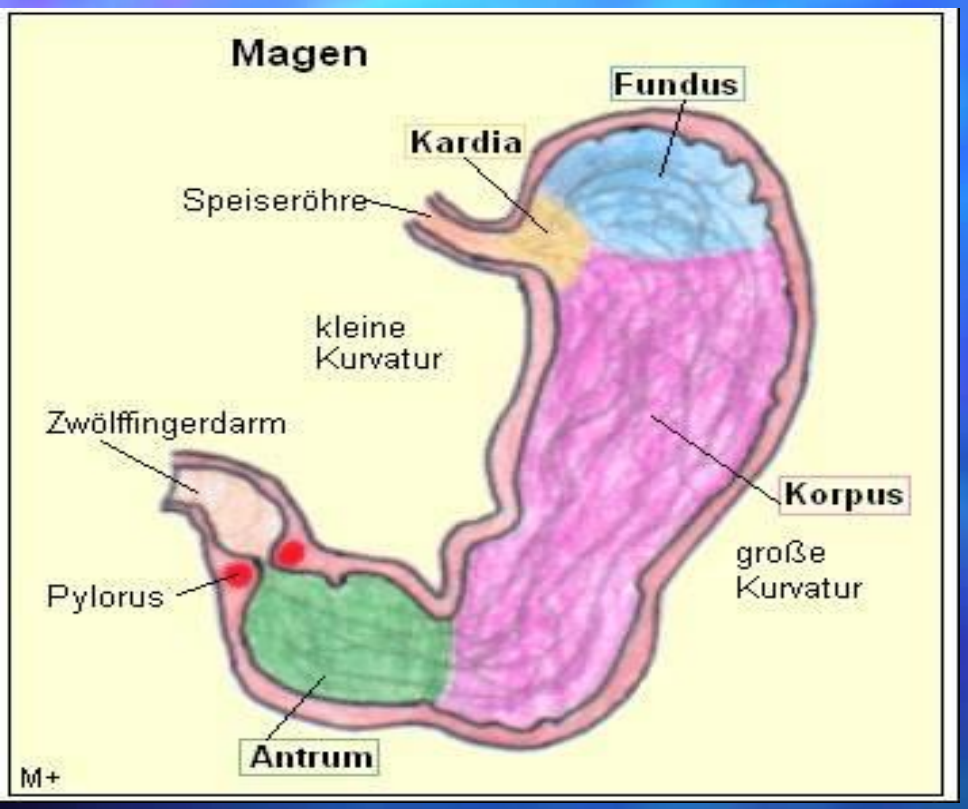
# Кислотозависимые заболевания желудочно-кишечного тракта





- Мехтиев Сабир Насрединович
- профессор кафедры госпитальной терапии СПбГМУ им. И.П.Павлова
- руководитель: профессор В.И.Трофимов

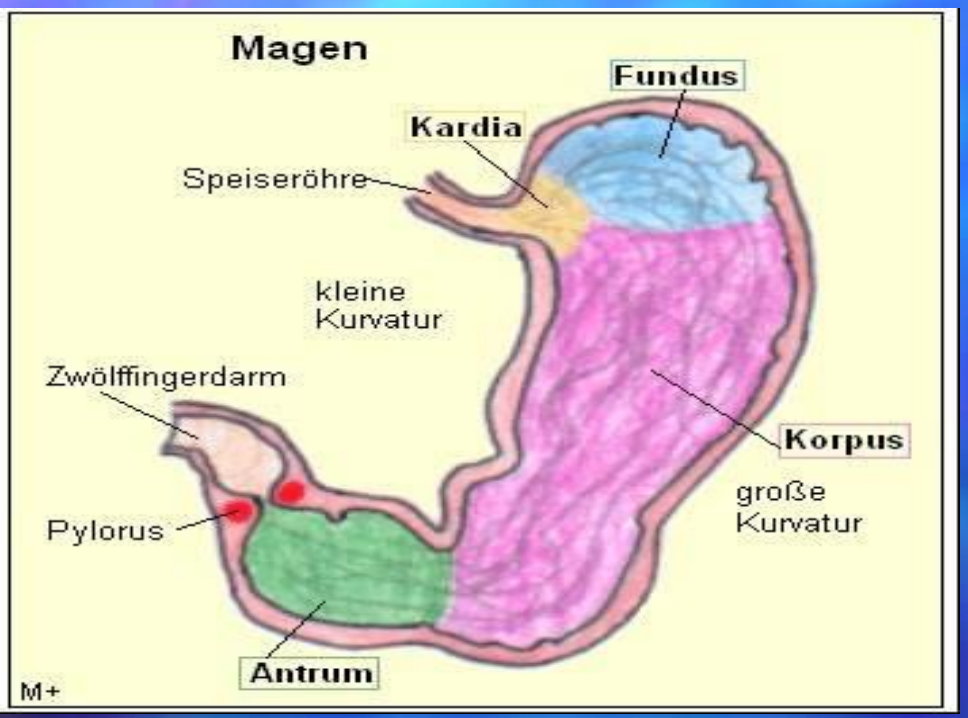
# Анатомо-физиологические особенности желудка




Каковы основные функции?

В каком отделе какие виды клеток?
Что они вырабатывают?

# Анатомо-физиологические особенности желудка




Основные функции:

-моторная

-эвакуаторная

-секреторная

-инкреторная

Виды клеток:

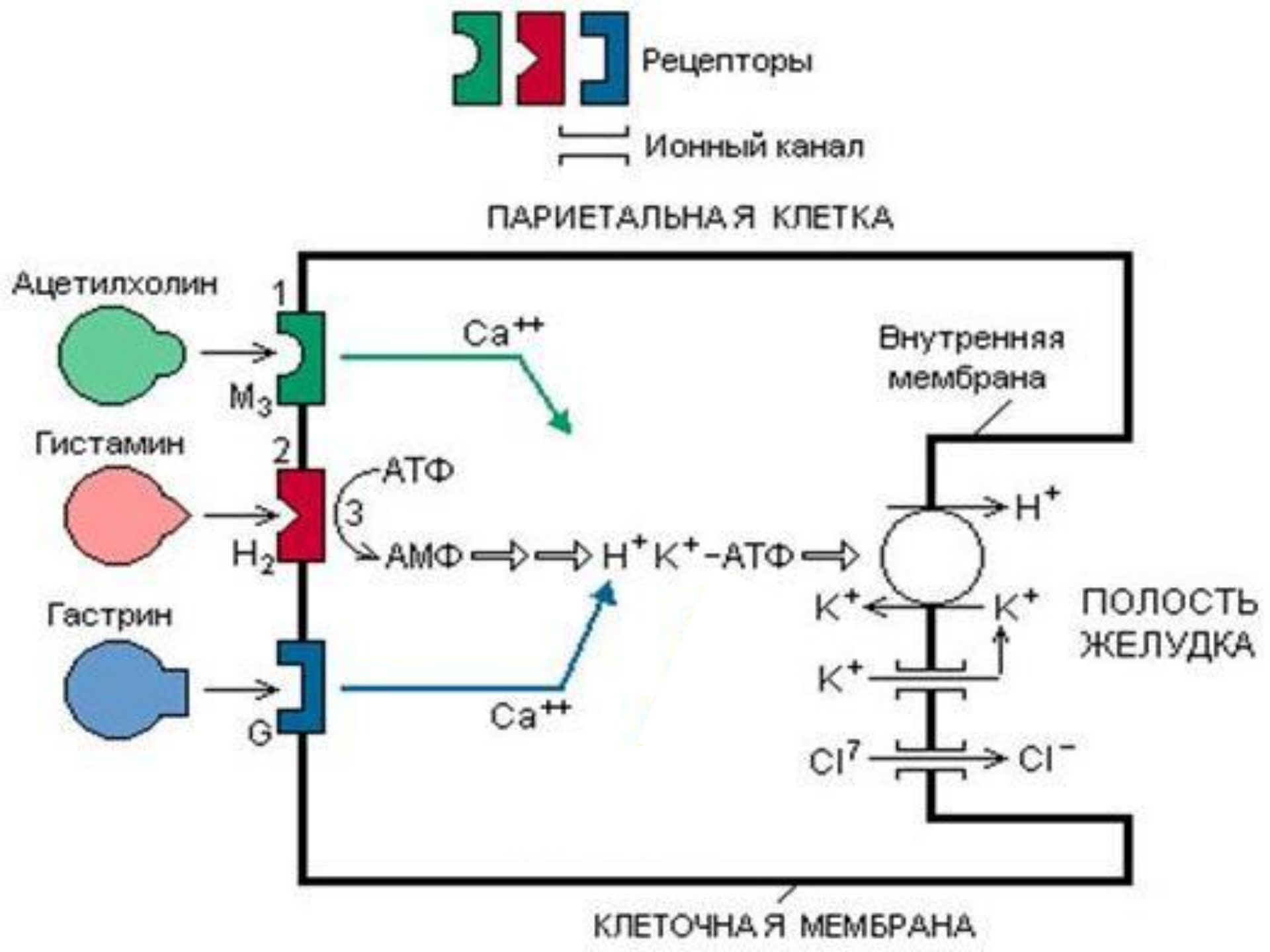
-Дно: бокаловидные (слизь)

-Тело: главные (пепсиноген) и **обкладочные** (HCL, внутренний фактор Касла)

-Антральный отдел: клетки APUD-системы

# Какие медиаторы возбуждают париетальную клетку?




Рецепторы
Ионный канал
ПАРИЕТАЛЬНАЯ КЛЕТКА
Ацетилхолин
1
M3
Ca++
Внутренняя мембрана
Гистамин
2
H2
АТФ
3
АМФ
H+K+-АТФ
H+
K+
K+
ПОЛОСТЬ ЖЕЛУДКА
K+
Гастрин
G
Ca++
Cl7
Cl−
КЛЕТОЧНАЯ МЕМБРАНА

# Кислотозависимые заболевания -



это заболевания, основные патогенетические механизмы и клинические проявления которых, обусловлены особенностями желудочной кислотопродукции, кислотонейтрализации и пассажа хлористоводородной кислоты по ЖКТ.

Какие заболевания относятся?

# Кислотозависимые заболевания

- Хронический гастрит (ХГ)
- Язвенная болезнь
- ГЭРБ
- Синдром Золлингера-Эллисона
- Хронический панкреатит

# Актуальность проблемы ХГ

- Распространённость ХГ – 15-90%
- По-прежнему признаётся возможность трансформации определенных форм ХГ в язву и рак желудка.

# Лечение хронического гастрита- эффективная профилактика рака желудка



“…Язва и рак желудка могут развиваться на фоне бессимптомного воспаления слизистой оболочки желудка.

Мы не можем различать гастрит, на фоне которого развиваются язвы, и гастрит, на фоне которого, появляется рак желудка.

Если мы сможем предупреждать развитие гастрита или лечить его, мы сможем предупреждать образование язв и развитие рака желудка.

Профилактика гастрита – профилактика язв и рака желудка …”

***Konjetzny GE.,1947***

# Хронический гастрит (ХГ) определение

хроническое прогрессирующее заболевание желудка в основе которого лежат дистрофия, воспаление и дисрегенерация слизистой оболочки желудка (СОЖ) с исходом её в атрофию, сопровождающееся нарушением всех функций желудка.

# Гастрит

**воспаление слизистой оболочки желудка, подтвержденное морфологическим исследованием гастробиоптата**

Клинические рекомендации по диагностике и лечению функциональной диспепсии. Министерство здравоохранения Российской Федерации, Российская Гастроэнтерологическая Ассоциация, 2013 г.

# Морфология определяет «гастритические» жалобы?

# Что дает клиницисту диагноз «хронический гастрит»?

- Своевременное выявление предраковых изменений слизистой оболочки желудка

# Что не дает клиницисту диагноз «хронический гастрит»

- Наличие гастрита не объясняет возникновение симптомов диспепсии.
- Нет никакой корреляции между степенью гастритических изменений и выраженностью диспепсических жалоб, а уменьшение активности хронического гастрита лишь в немногих случаях способствует уменьшению диспепсических жалоб

J.Tack et al., 2006

«Мы знаем о функциональной диспепсии, но у нас нет таких больных. У нас все больные с хроническим гастритом или ГЭРБ»

Утверждение терапевта

# Римские критерии III синдрома функциональной диспепсии

1. Включают в себя такие симптомы, как
   - чувство переполнения в эпигастрии после еды
   - раннее насыщение
   - боли или жжение в подложечной области
3. Нет признаков органических заболеваний, которые могли бы объяснить возникновение симптомов
2. Симптомы должны наблюдаться в течение 3-х последних месяцев при их общей продолжительности не менее 6 месяцев

# Функциональная диспепсия (НД) Патогенез

- Кислотно-пептический фактор
- Нарушения гастродуоденальной моторики
- Висцеральная гиперчувствительность

# ФД

**синдром боли в эпигастри**

***(ранее язвенноподобный вариант диспепсии)***

**+/-**

**ППДС - постпрандиальным дистресс-синдромом**

***(ранее дискинетический вариант)***

## Самостоятельные рубрики

**«синдром хронической идиопатической тошноты»**

**«синдром функциональной рвоты»**

**«синдром неспецифической чрезмерной отрыжки»**

TACK J. et al. Functional Gastroduodenal Disorders. Gastroenterology. 2006;130:1466–1479

# Классификация гастритов «Сиднейская система»

Всемирный конгресс гастроэнтерологов в Сиднее (Австралия) 1990 г.

**Этиологическая характеристика:**

- аутоиммунный (тип А)
- ассоциированный с H. pylori (тип В)
- реактивный (тип С)

**Топографическая характеристика:**

- антральный
- фундальный
- пангастрит

# Классификация гастритов «Сиднейская система»

Всемирный конгресс гастроэнтерологов в Сиднее (Австралия) 1990 г.

**Эндоскопическая характеристика гастрита:**

*Термины, используемые для описания:*

отек, эритема, экссудат, эрозии (плоские, приподнятые), гиперплазия складок, атрофия складок, сосудистая реакция, кровоизлияния.

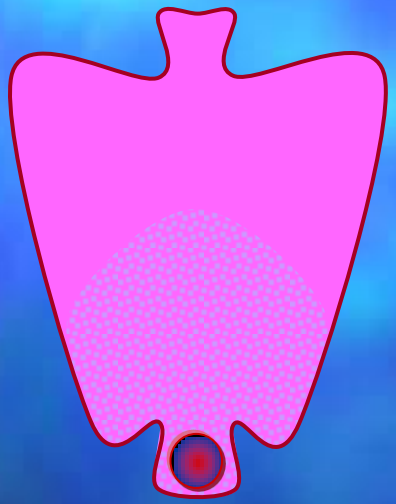
**Категории гастритов:**

эритематозный/экссудативный, эрозивный, атрофический, геморрагический, с гиперплазией складок, полипозный

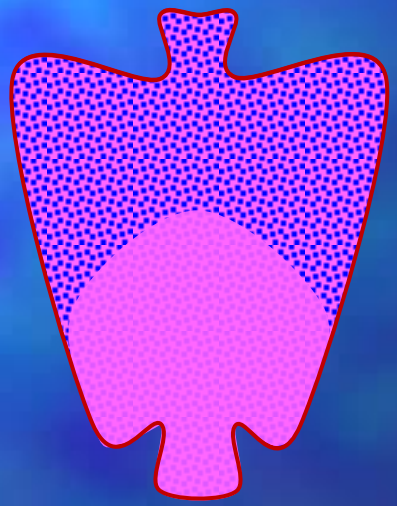
# Морфологическая сущность ХГ обусловлена:

- интенсивностью воспаления (объемом и глубиной);
- степенью атрофии;
- этиологическими факторами;
- нарушением клеточного обновления (метаплазия, дисплазия);

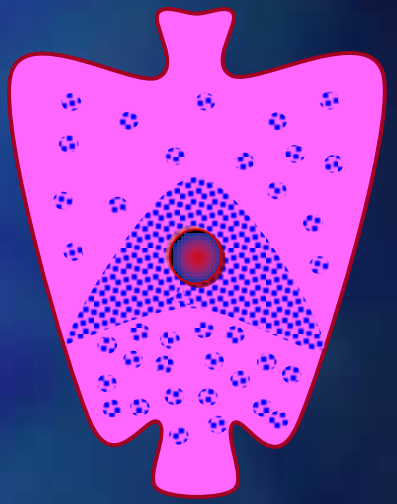
# Три главных клинико-патологических типа гастрита



Гиперсекреторный



Аутоиммунный



H.pylori, питание, факторы среды

Не атрофический

Атрофический

Rugge M. et al., OLGA staging for gastritis: A tutorial, Dig Liver Dis (2008),

# Классификация гастритов "Сиднейская система"

**Всемирный конгресс гастроэнтерологов в Сиднее (Австралия)**

**Гистологические характеристики гастрита:**

- **воспаление, активность, атрофия, кишечная метаплазия, обсеменение H.pylori;**

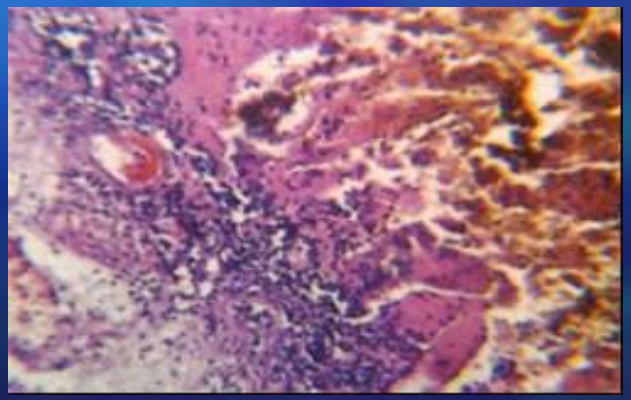
- **отек, эрозии, атрофия, фиброз, гранулемы, эозинофилия;**

**- поверхностный, с поражением желез без атрофии, атрофический.**

# Воспаление СОЖ при ХГ:

Воспаление СОЖ бывает:

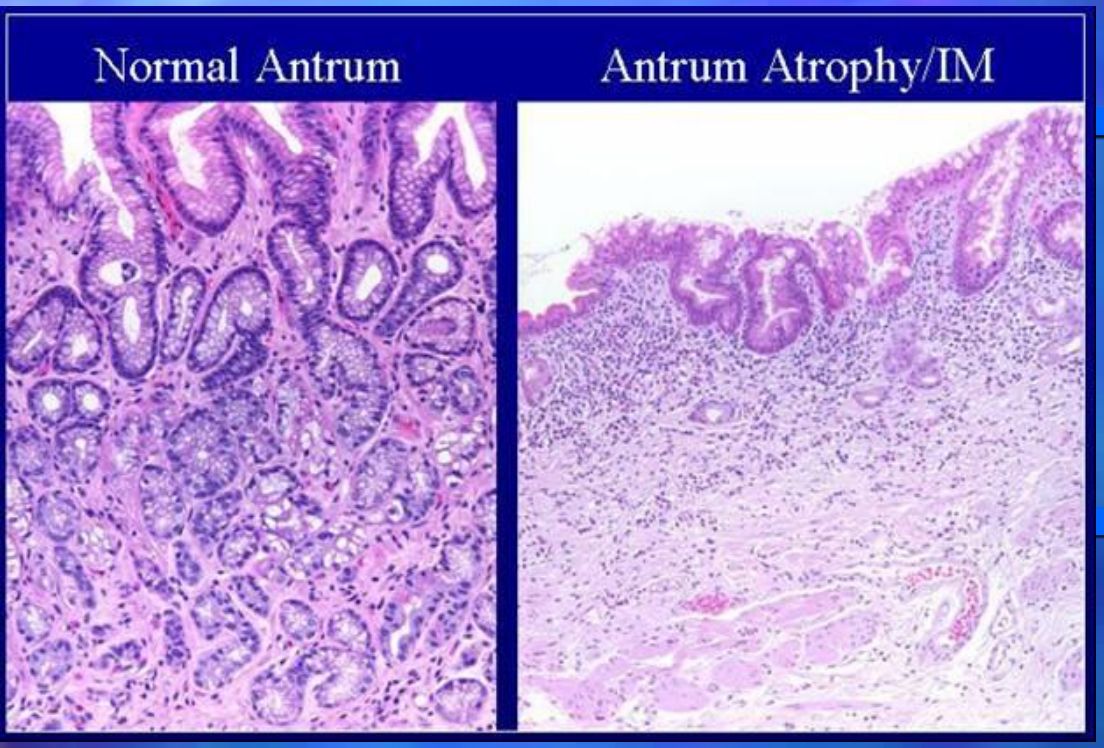
- 1.местным - лейкоцитарная инфильтрация,
- 2.системным, иммунным - лимфоплазмоцитарная инфильтрация. Этот вариант воспаления является постоянным проявлением любого ХГ.
- Наличие признаков воспаления говорит о активном ХГ, отсутствие о неактивном ХГ.



# Морфологическая сущность ХГ обусловлена:

- интенсивностью воспаления (объемом и глубиной);
- степенью атрофии;
- этиологическими факторами;
- нарушением клеточного обновления (метаплазия, дисплазия);

# Атрофический гастрит, характеризуется:




- дистрофическими и дисрегенераторными изменениями клеток поверхностного эпителия,
- сплошной воспалительной инфильтрацией СОЖ
- уменьшением числа (атрофией) нормальных желез.

В зависимости от уменьшения количества желез в собственной пластинке СОЖ выделяют:

-умеренную степень атрофии (менее 50% поля зрения окуляра микроскопа)

-выраженную степени атрофии (более 50% поля зрения).

# Морфологическая сущность ХГ обусловлена:

- интенсивностью воспаления (объемом и глубиной);
- степенью атрофии;
- этиологическими факторами;
- нарушением клеточного обновления (метаплазия, дисплазия);

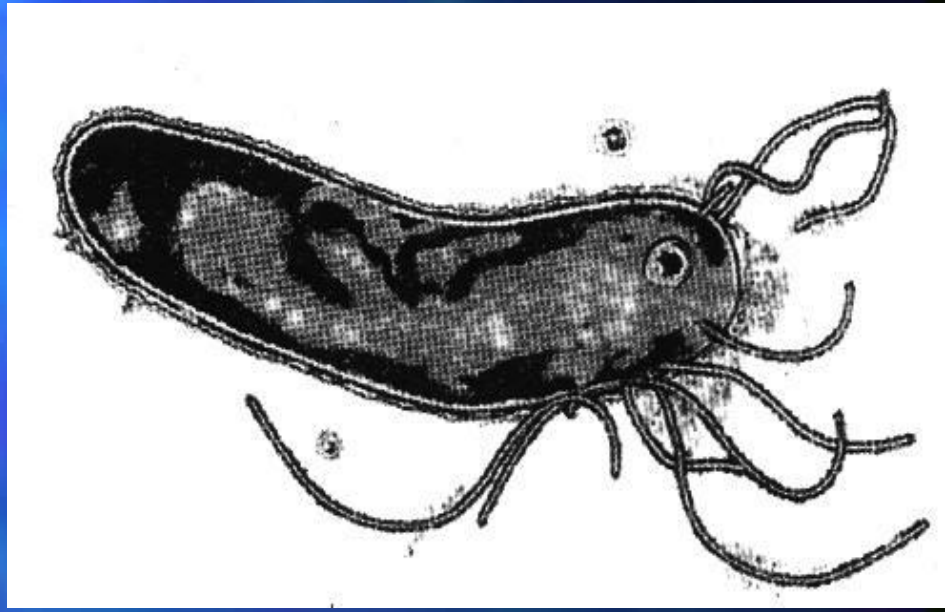
# Химико-токсикоиндуцированный хронический рефлюкс-гастрит



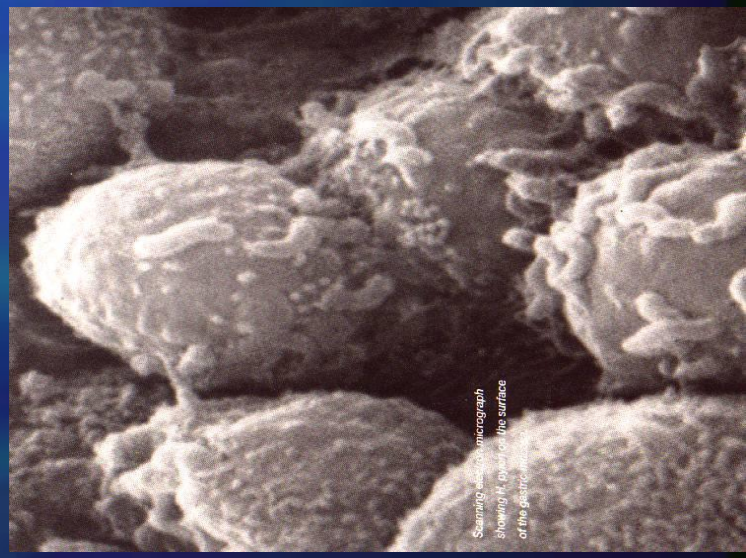



- При резецированном желудке по Бильрот-2 , получающих НПВС, алкогольной болезнью, многолетнем дуоденогастральном рефлюксе (желчные кислоты и лизолецетин). Характеризуется диффузной атрофией с частой кишечной метаплазией;
- HP-негативный; определяется умеренная или выраженная секреторная недостаточность.
- Эта форма ХГ является основой для развития метаплазии, дисплазий и "кишечной" формы рака желудка.

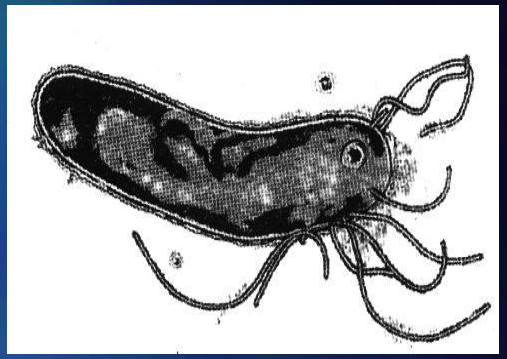
# КТО ТАКОЙ Helicobacter pylori? Где он живет?



- Спиралевидная грамотрицательная бактерия, имеет многослойную оболочку и униполярный жгутик
- Выживает в условиях повышенной кислотности благодаря выработке уреазы



# ЗАБОЛЕВАНИЯ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С ИНФЕКЦИЕЙ *Helicobacter pylori*



***Helicobacter pylori***

**ХРОНИЧЕСКИЙ ГАСТРИТ**

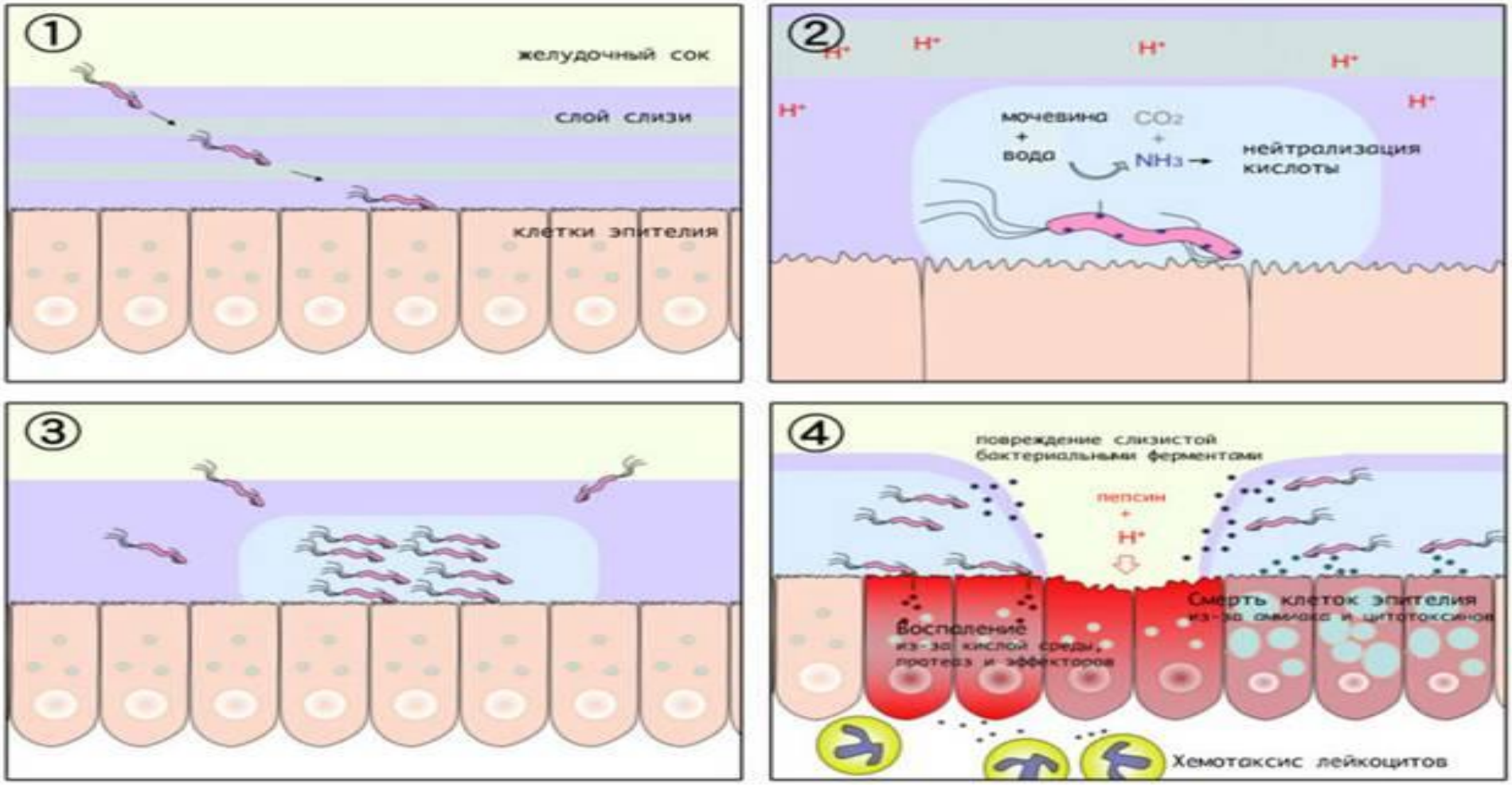
**ЯЗВЕННАЯ БОЛЕЗНЬ**

**РАК ЖЕЛУДКА**

**MALT-лимфома ЖЕЛУДКА**

Русский Медицинский журнал. Болезни органов пищеварения, том 5, № 2, 2003
Гастроэнтерология. Приложение к журналу Consilium Medicum, том 6, № 2, 2004

# Патогенез Hp-ассоциированного ХГ




1) Helicobacter pylori проникает через слой слизи в желудке и прикрепляется к эпителиальным клеткам; 2) бактерии катализируют превращение мочевины в аммиак, нейтрализуя кислотную среду желудка; 3) размножаются, мигрируют и образуют инфекционный центр; 4) в результате разрушения слизистой, воспаления и гибели клеток эпителия образуются изъязвления желудка

# Морфологическая сущность ХГ обусловлена:

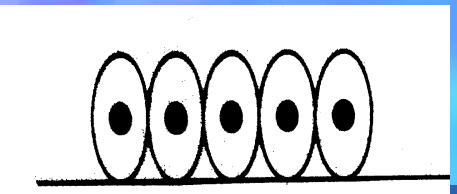
- интенсивностью воспаления (объемом и глубиной);
- степенью атрофии;
- этиологическими факторами;
- нарушением клеточного обновления (метаплазия, дисплазия);

**ДИСПЛАЗИЯ** - (от греческого dis- нарушение, plasia -структура)

отклонение от нормальной структуры клеток и всего тканевого комплекса в направлении неопластического процесса

*Элементы "структурной перестройки" есть результат "качественной" дисрегенерации недифференцированных клеток, при этом недифференцированные клетки эпителия желез относят к стволовым клеткам - родоначальникам всех прочих видов клеток поверхностного и железистого эпителия*

# СТЕПЕНИ ДИСПЛАЗИИ ЭПИТЕЛИЯ ЖЕЛУДКА



**НОРМА:** однорядный высокопризматический эпителий

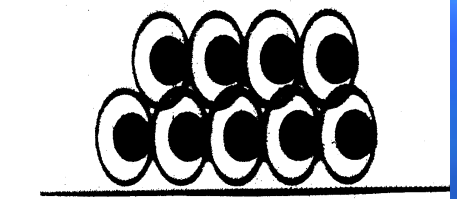


**1 СТЕПЕНЬ:** гиперрегенераторная дисплазия

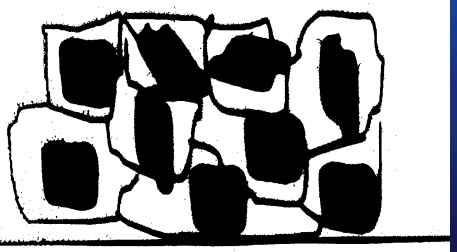
-уплощение клеток,

-увеличение ядерно-цитоплазматических соотношений,

-гиперхромия ядер - (много ДНК)



**2 СТЕПЕНЬ: + многорядность эпителия (преимущественно гиперрегенераторная)**



**3 СТЕПЕНЬ: + выраженная клеточная атипия (облигатный предрак)**

# МЕТАПЛАЗИЯ

Кишечная метаплазия (Куппфер более 100 лет назад), выделяют:

-тонкокишечную (или полную), незрелую

-толстокишечную зрелую метаплазию, относят к предраковым изменениям

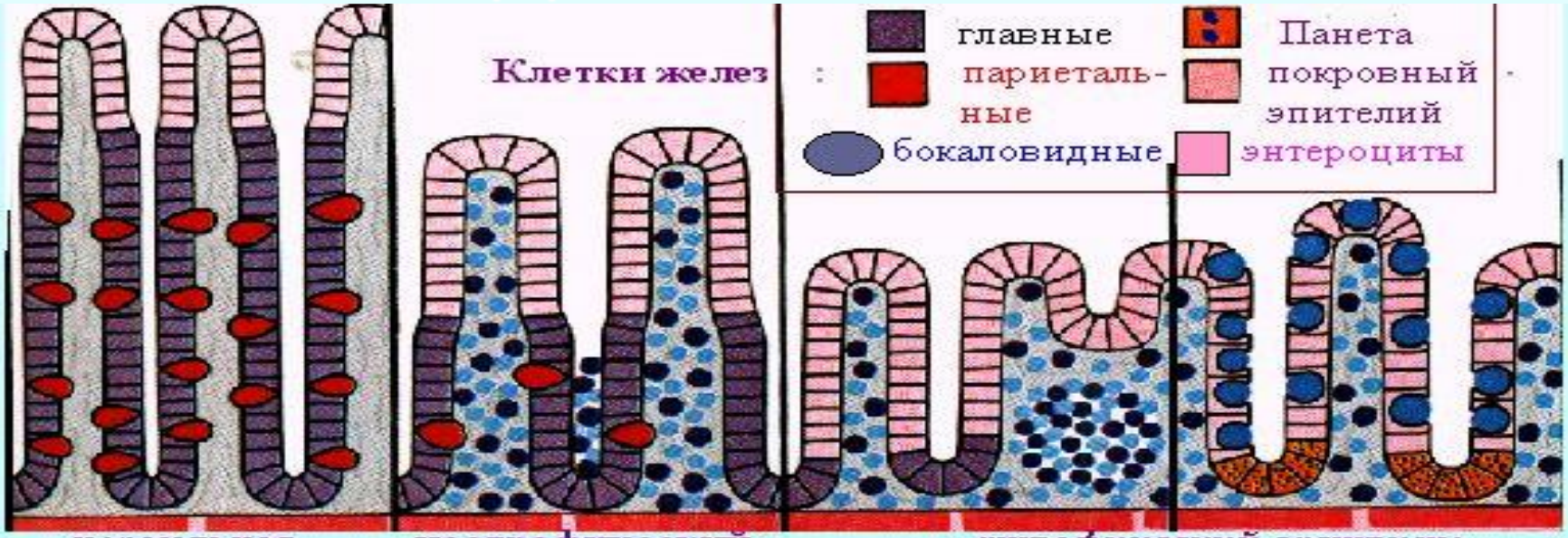
Переход одного вида кишечной метаплазии в другой происходит в среднем через 5-6 лет.

Рак возникает не в метаплазированном эпителии, а на участках с дисплазией, которая часто обнаруживается в СО с толстокишечной метаплазией.

Пилорическая метаплазия фундальных желез внешне напоминает пилорические железы желудка. Различие - отсутствие шеечных отделов желез, высокая устойчивость к атрофии, редко встречаются G-клетки. Обнаруживают, при атрофическом гастрите на месте зажившей эрозии или язвы.

Реснитчатая метаплазия - это скопления клеток поверхностного или железистого эпителия, имеющего длинные и тонкие реснички. Впервые описана профессором Шивасаки в 1986 г. Эту метаплазию обнаруживают на участках с кишечной метаплазией, однако ее связь с раком желудка не подтверждена.

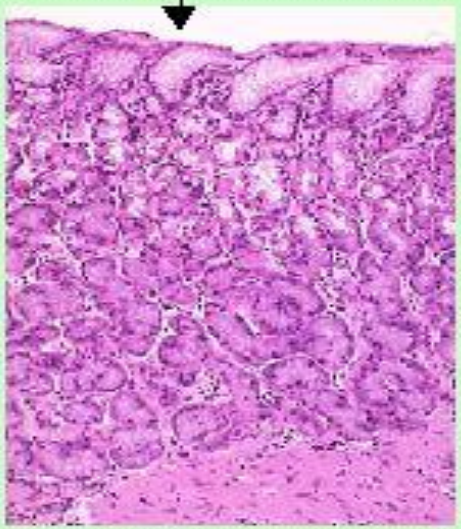
# Патоморфология изменений при ХГ

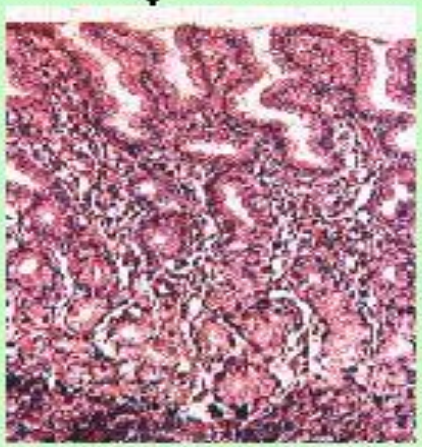


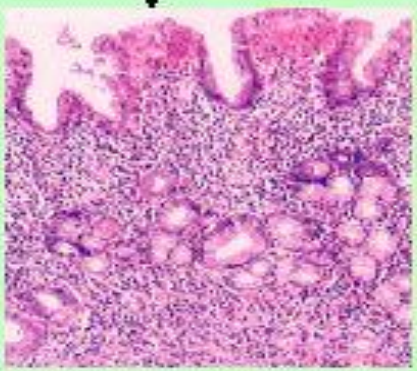

нормальная слизистая желудка

**неатрофический гастрит:** уменьшение количества спец.клеток

***атрофический гастрит:*** *качественные изменения состава эпителия, фиброз, лимфоциты* *кишечная метаплазия,*









# Последовательный каскад повреждений слизистой желудка у инфицированных бактерией *H.pylori*



***Нормальная слизистая***

**Поверхностный гастрит**

**Атрофический гастрит**

**Кишечная Метаплазия**

**Дисплазия**

**Рак желудка**

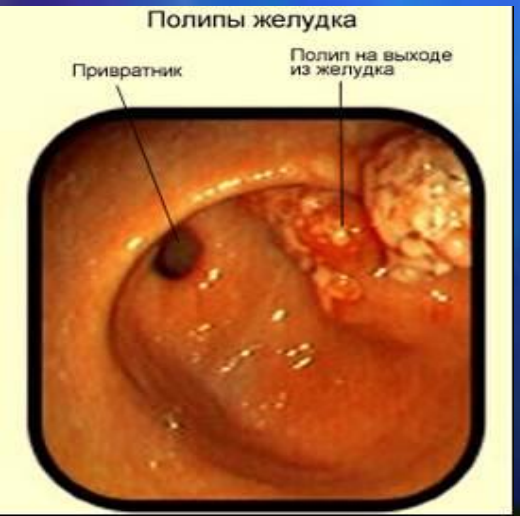
**100%**

**50%**

**40%**

**2-4%**

**1-2%**



# ПРОГРЕССИЯ ДИСПЛАЗИИ ЭПИТЕЛИЯ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ЖЕЛУДКА

5 лет
10%

5 лет
10%

3-24 месяца
50-90 %



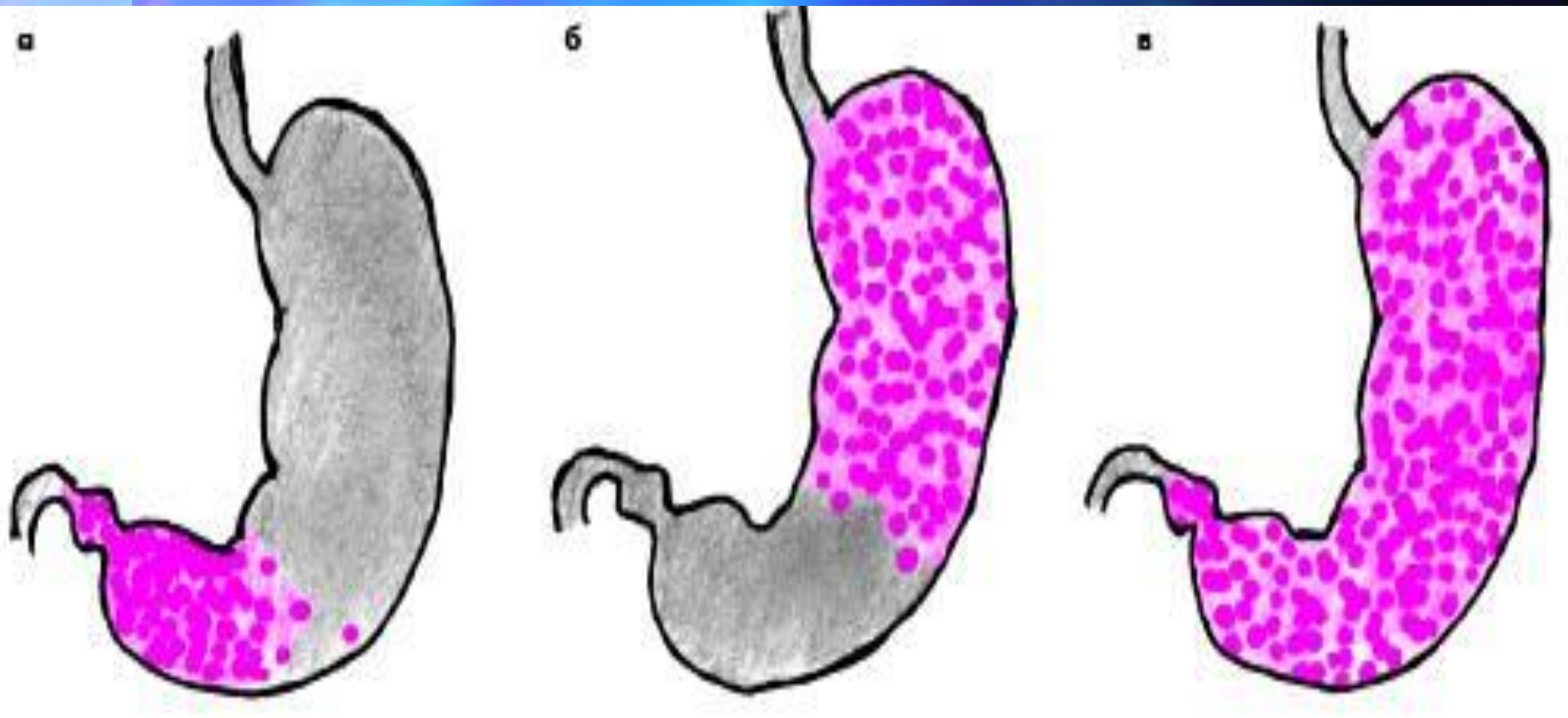
НОРМА Дисплазия I Дисплазия II Дисплазия III АДЕНО КАРЦИНОМА



ВРЕМЯ

*Какова клиническая картина ХГ?*

# Механизмы прогрессирования при Нр-ассоциированном ХГ




- Воспаление слизистой
- Инфицирование *HP*
- Кишечная метаплазия (очаговая)

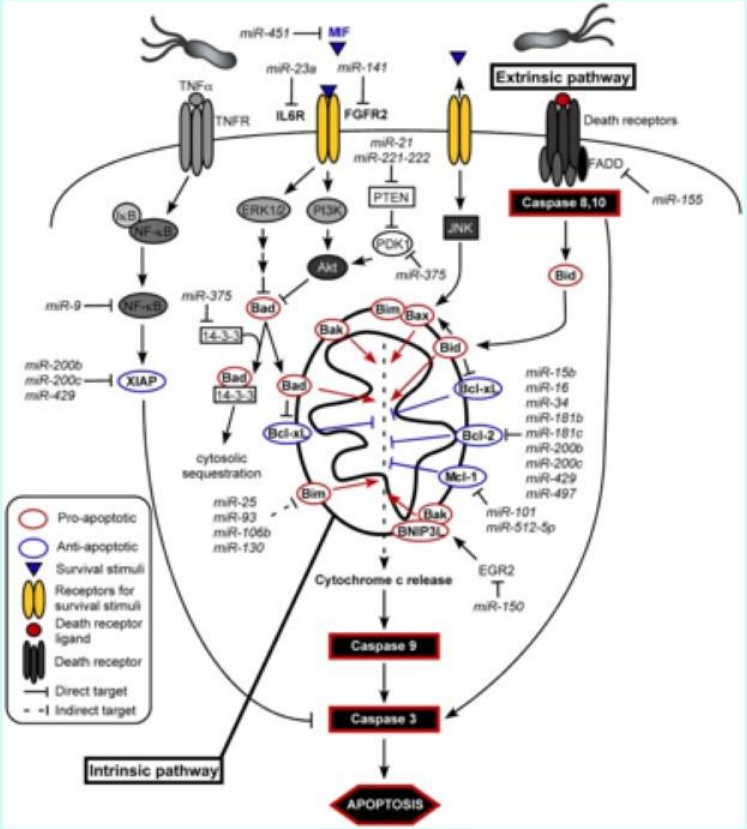
- Атрофия (первичная)
- Воспаление (слабо выражено)
- Антитела к париетальным клеткам
- Гипоацидность и ахлоргидрия

- Атрофия (вторичная)
- Воспаление (слабо выражено)
- Кишечная метаплазия
- *HP* (умеренное количество)

# Роль H. pylori в канцерогенезе

## *нарушает экспрессию микроРНК*

## (microRNA, miRNA)




**Up-regulated miRNAs**

miR-1, -17, -17-5p, -20a, -21, -27a, -31, -34, -103, -106a, -106b, -107,-194, -200c

miR-210, -221, -223, -370, -376a, -378, 421, 423-5p, 451, -486, 744

**Down-regulated miRNAs**

miR-218, -375

H. pylori



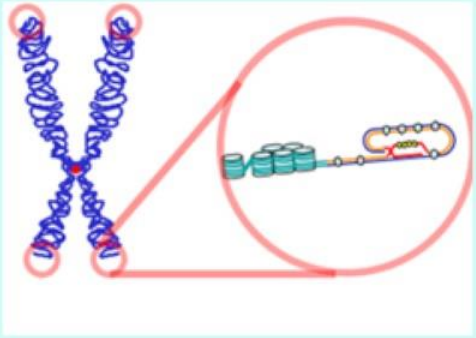

Noto JM, Peek RM. The role of microRNAs in Helicobacter pylori pathogenesis and gastric carcinogenesis. Front Cell Infect Microbiol. 2012 Jan 3;1:21.

Ishiguro H, Kimura M, Takeyama H. Role of microRNAs in gastric **cancer**. World J Gastroenterol. 2014 May 21;20(19):5694-5699.

# Роль H. pylori в канцерогенезе:
## *блокирует концевую репликацию*

## Эрадикация приводит к увеличению длины теломер в слизистой желудка

**Elizabeth Blackburn**
**Carol Greider**
**Jack Szostack**



**2009 г. Нобелевская премия по физиологии и медицине**
**«За открытие защитных механизмов хромосом от концевой недорепликации с помощью теломер и теломеразы»**

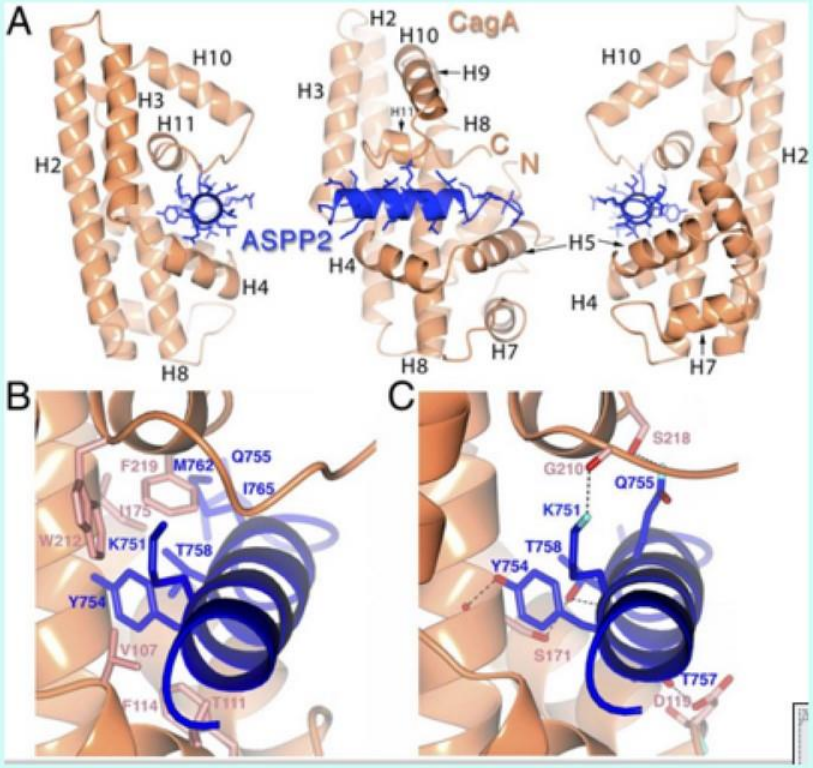
Aslan R. at al, Helicobacter Pylori Eradication Increases Telomere Length in Gastric Mucosa. Hepatogastroenterology. 2012 Oct 29;60(123).

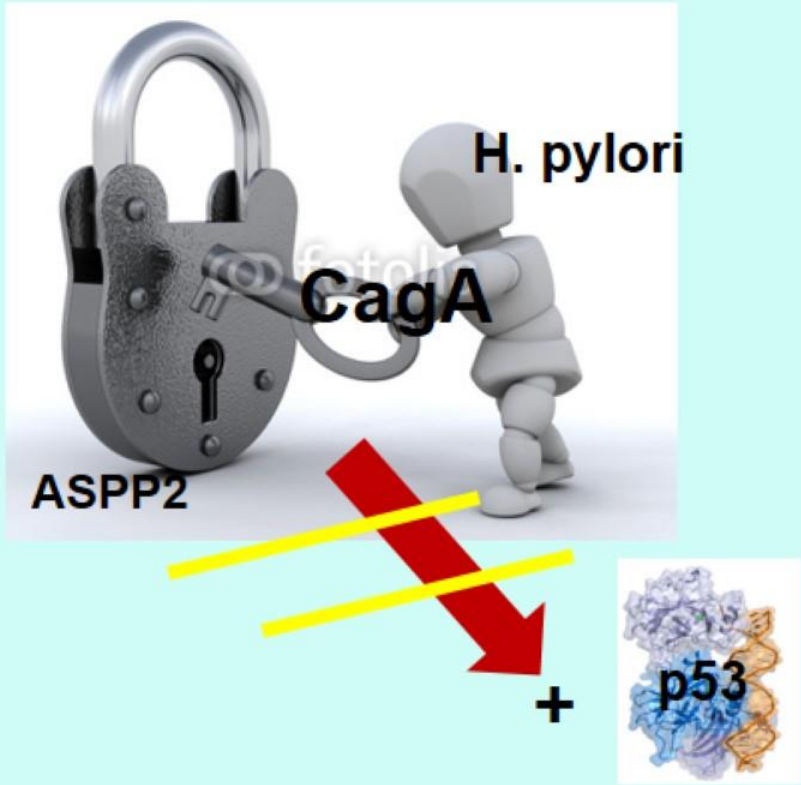
# Роль H. pylori в канцерогенезе

## *нарушение апоптоза*

### *ассоциация CagA с ASPP2*

**(human tumor suppressor Apoptosis-stimulating Protein of p53-2)**




ASPP2.Nešić D, Buti L, Lu X, Stebbins CES. tructure of the Helicobacter **pylori** CagA oncoprotein bound to the human tumor suppressor.Proc Natl Acad Sci U S A. 2014 Jan 28; 111(4):1562-7.

# Клиническая картина ХГ, характеризуется:

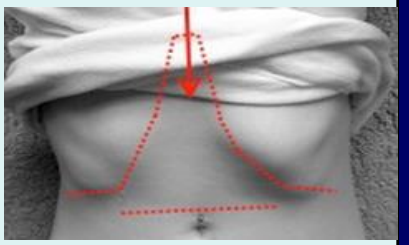
## Чем ?





# Характеристика симптомов ФД

**Код по МКБ X : К30 - Диспепсия**

| Симптомы | Определение |
|---|---|
| Боли в эпигастрии (ЭГ), неприятные ощущения в ЭГ | ЭГ - область, расположенная между мечевидным отростком грудины и пупочной областью и ограниченная среднеключичными линиями  |
| Чувство жжения в ЭГ | неприятные жгучие ощущения в ЭГ |
| Чувство перепол-нения в ЭП после еды | неприятное ощущение длительной задержки пищи в желудке |
| Раннее насыщение | Чувство, что желудок переполняется вскоре после начала приема пищи независимо от объема съеденной пищи, в результате чего прием пищи не может быть завершен |

Клинические рекомендации по диагностике и лечению функциональной диспепсии. Министерство здравоохранения Российской Федерации, Российская Гастроэнтерологическая Ассоциация, 2013 г.

# ФД vs. ХГ

| | ФД | ХГ |
|---|---|---|
| Клиническая картина:<br>Нарушения:<br>•Секреции<br>•Моторики<br>•Висцеральной чувствительности | есть | нет |
| Морфологические изменения:<br>Воспаление, атрофия, H. pylori | нет | есть |

***хронические воспалительные изменения слизистой оболочки желудка сами по себе не служат причиной возникновения диспепсических жалоб***

Клинические рекомендации по диагностике и лечению функциональной диспепсии. Министерство здравоохранения Российской Федерации, Российская Гастроэнтерологическая Ассоциация, 2013 г.



# Клиническая картина НД:



-местными расстройствами: в виде желудочной диспепсии (тяжесть и чувство давления, полноты в подложечковой области, неинтенсивные боли).

-НР-ассоциированный ХГ при повышенной секреторной функции характеризуется признаками "кишечной" диспепсии в виде расстройств дефекации (запоры, послабление, неустойчивый стул, урчание, вздутие живота)

"язвенно-подобным" симптомокомплексом, свидетельствующем о предъязвенном состоянии.

# Клинические проявления синдрома диспепсии, обусловлены:

***Нарушением моторики верхних отделов ЖКТ***

- нарушение аккомодации
- замедление эвакуации
- дуоденогастральный рефлюкс
- нарушение антродуоденальной координации





# Клинические проявления нарушений моторики при ФД

**Пищевод, желудок, кишки**

- **Стенка**
  - **Торможение моторики** → **Гипомоторная дискинезия** → **Тяжесть в эпигастрии, чувство раннего насыщения,тошнота потеря аппетита, вздутие живота, запоры**
  - **Усиление моторики** → **Гипермоторная дискинезия** → **Спастические боли диарея**
- **Сфинктер**
  - **Недостаточность функции** → **Рефлюкс** → **Изжога, отрыжка, срыгивание**
  - **Несвоевременное раскрытие** → **Стаз** → **Тяжесть в эпигастрии, дисфагия**

# Клиническая картина ХГ, характеризуется:

общими расстройствами:

-астеноневротический синдром (слабость, раздражительность, нарушения со стороны ССС - кардиалгии, аритмии, артериальной неустойчивости с наклонностью к гипотонии).

-При атрофическом ХГ в стадии секреторной недостаточности может развиться симптомокомплекс, схожий с демпинг-синдромом (внезапная слабость, бледность, потливость, сонливость, возникающие вскоре после еды).

-У больных ХГ тела и развитием В-12-дефицитной анемии появляются слабость, повышенная утомляемость, сонливость, наблюдается снижение жизненного тонуса и утрата интереса к жизни; возникают боли и жжение во рту, языке; симметричные парестезии в нижних и верхних конечностях.

# Диагностика ХГ

-ФГДС со взятием диагностических биопсий;

-Морфологические методы: гематоксилином и эозином, гистохимические окраски, окраска по Гимзе без дифференцировки на HP,

-Иммуноморфологический с окраской антисыворотками к гастрину, соматостатину и гистамину;

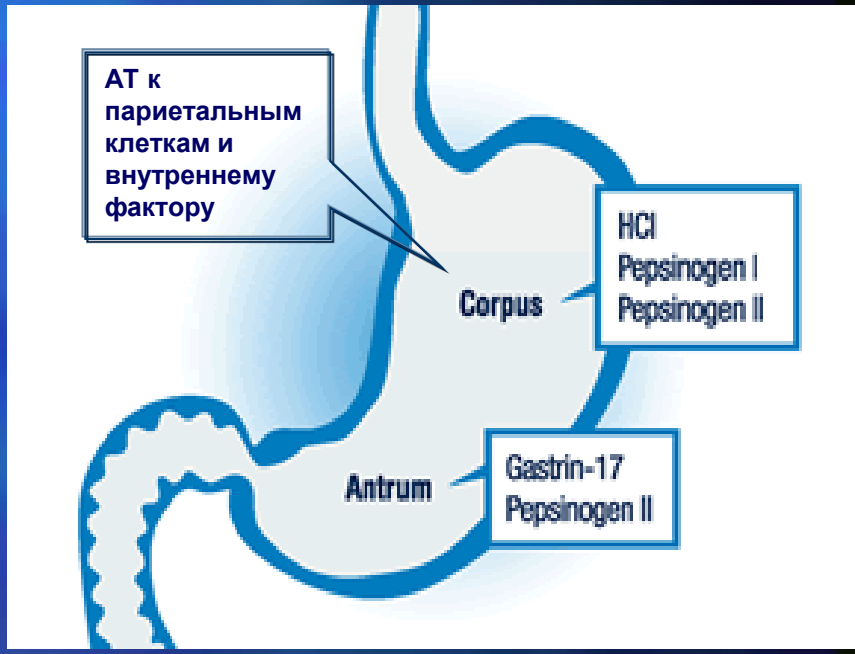
-Радиоиммунологический метод с определением в крови гастрина и пепсиногена 1;

-Иммунологический метод с применением иммуносорбентов: АТ к париетальным клеткам, АТ к ферменту K/Na-АТ-Фазы в париетальных клетках, АТ к внутреннему фактору Кастла, АТ к HP;

-Определение кислотной продукции: фракционное желудочное зондирование, pH метрия

# Неинвазивная диагностика хронических гастритов

| Биомаркер | |
|---|---|
| Пепсиноген I | Маркер атрофии тела |
| Pg I / Pg II | Маркер атрофии тела |
| Пепсиноген II | Маркер воспаления и атрофии |
| G-17 (базальный и стимулированный) | Маркер антральной атрофии |
| Антитела *H.Pylori* | Маркер инфекции *Helicobacter pylori* |
| Антитела к париетальным клеткам | Маркеры аутоиммунного гастрита |



# 13С-уреазный дыхательный тест








Программа Е. Малышевой:
http://www.zdorovieinfo.ru/video/64675/294914/

# Кого лечить: Строгие рекомендации для проведения эрадикации

1. ЯБ желудка и 12-перстной кишки независимо от фазы течения (обострение или ремиссия), в т. ч. осложненная кровотечением
2. MALT–лимфома желудка
3. Атрофический гастрит
4. Отягощенный анамнез по раку желудка (родственники первой линии)
5. Желание пациента (после консультации врача)
6. Состояние после резекции желудка по поводу рака желудка

Маастрихт IV-2010

# Показания для эрадикации H.pylori

(Маастрихт-3-4)

**-Язвенная болезнь желудка и 12-п.к.**

**-Хронический Нр-гастрит;**

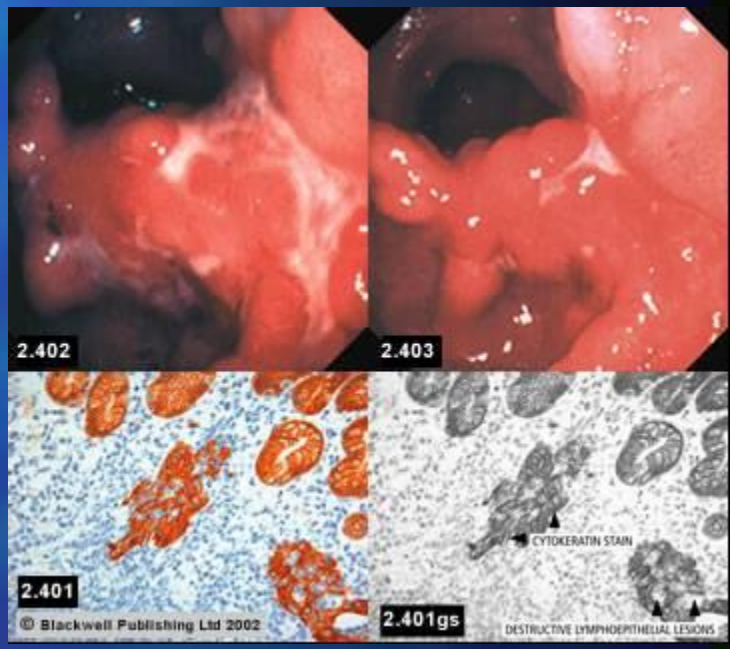
-Лимфома желудка низкой степени злокачественности (MALTомы);

-Рак желудка кишечного типа, ближайшим родственникам больных, состояние после резекции по поводу рака

-НПВС - ассоциированные гастропатии

-Аутоиммунная тромбоцитопения

-Эссенциальная железодефицитная анемия



# КАКОВЫ ПОКАЗАНИЯ К ЭРАДИКАЦИОННОЙ ТЕРАПИИ (II) ?

## АБСОЛЮТНЫЕ ПОКАЗАНИЯ К ПРОВЕДЕНИЮ ЭРАДИКАЦИОННОЙ ТЕРАПИИ

- часто рецидивирующее течение
- высокая обсемененность СОЖ H.pylori (+++; ++++)
- дисплазия эпителия СОЖ высокой степени
- высокая вероятность развития деструктивных осложнений

Что входит в состав антихеликобактерной терапии?

# Терапия первой линии

## в популяциях с низкой резистентностью к Клар.

## Классическая тройная терапия

| ИПП стандартная доза 2 раза в сутки 7-10-14 дней |
| --- |
| **кларитромицин 500 мг**<br>2 раза в сутки 7-10-14 дней |
| **амоксициллин 1 г**<br>2 раза в сутки 7-10-14 дней |

**На выбор вместо амоксициллина:**

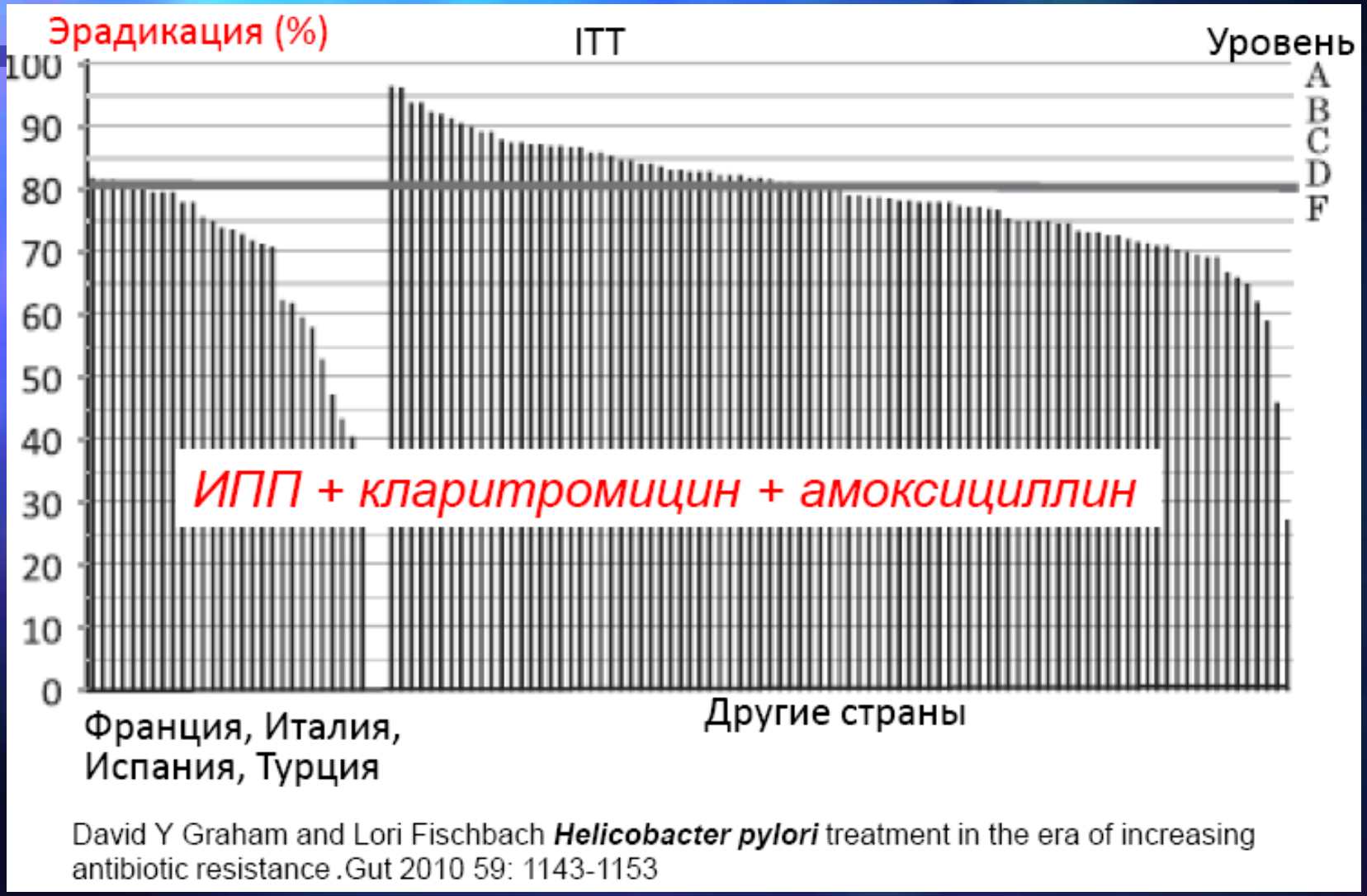
**- Метронидазол**

**или**

**- Левофлоксацин**

Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Atherton J, Axon AT, Bazzoli F, Gensini GF, Gisbert JP, Graham DY, Rokkas T. Management of Helicobacter pylori infection--**the Maastricht IV/ Florence Consensus** Report. Gut.2012;**61**:646-664.

# Глобальное снижение эффективности тройной терапии во всем мире




David Y Graham and Lori Fischbach ***Helicobacter pylori*** treatment in the era of increasing antibiotic resistance .Gut 2010 59: 1143-1153

# ДЛЯ ЧЕГО ТАК ИНТЕНСИВНО ЛЕЧИТЬ Hp?

## МААСТРИХТ – 4

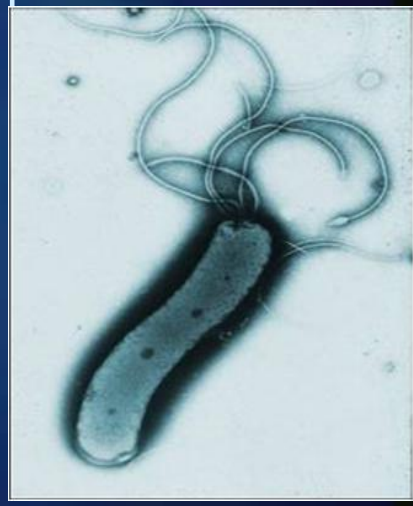
## КВАДРИТЕРАПИЯ ВТОРОЙ ЛИНИИ

### Длительность – 14 дней

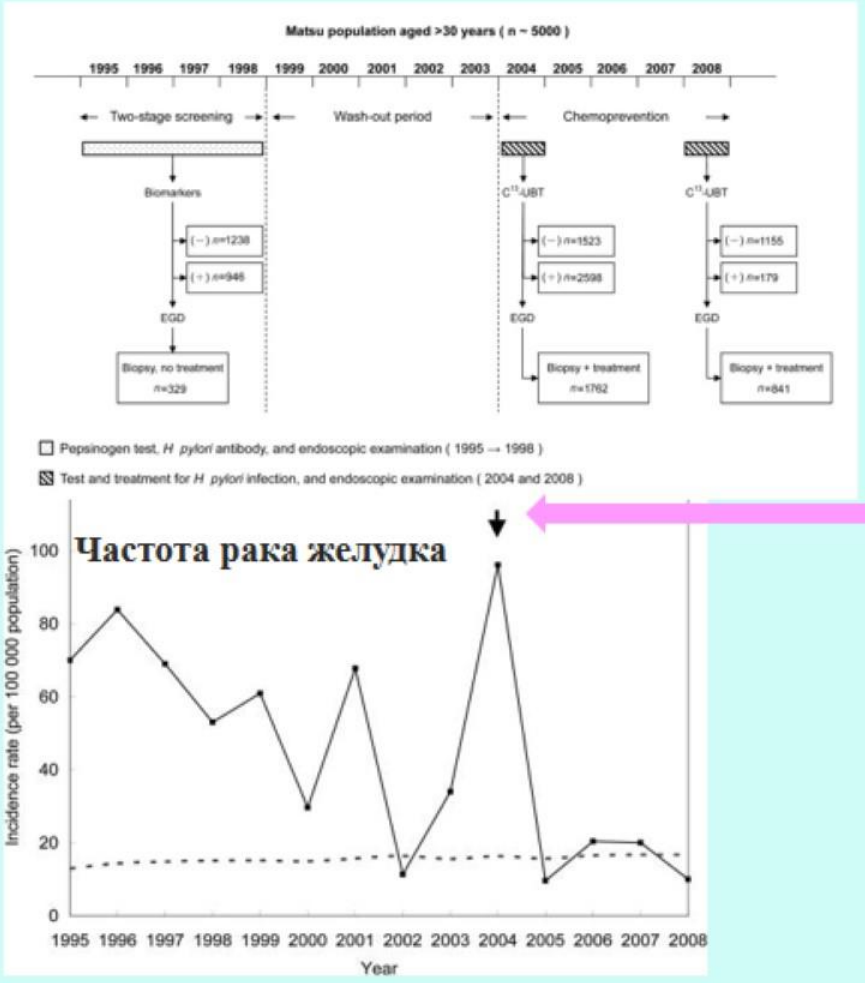
- **ИПП** - 20-40 мг 2 раза в день
- **Висмута трикалия дицитрат** - 240 мг 2 раза в день
- **Тетрациклин** - 500 мг 4 раза в день
- **Метронидазол** - 500 мг 3 раза в день

ИЛИ

- **ИПП** - 20-40 мг 2 раза в день
- **Амоксициллин** - 1000 мг 2 раза в день
- **Тетрациклин** - 1000 мг 2 раза в день
- Фуразолидон - 400 мг/сут



# Влияние масс-эрадикации H.pylori на частоту выявления рака/предрака желудка




**Инфицированность в популяции 64,8%**
**Частота РЖ выше в 3 раза, чем в Тайване**

**7 дней:**
**Эзомепразол 40 мг 1 раз/день**
**Амоксициллин 1000 мг 2**

**Через 4 года:**
**Эффективность эрадикации 78,7%**
**Реинфекция 1% в год**
**Атрофия 59,9% (до), 13,7% (после)**
**Метаплазия 31,7% (до), 38,9% (после) ???**
**Дисплазия 8,1% (до), 15% (после) ???**
**Ожидаемое снижение РЖ на**
**47% к 2015 г.**

Yi-Chia Lee at al. The benefit of mass eradication of *Helicobacter pylori*infection: a community-based study of gastric cancer prevention. Gut. May 2013; 62(5): 676–682.

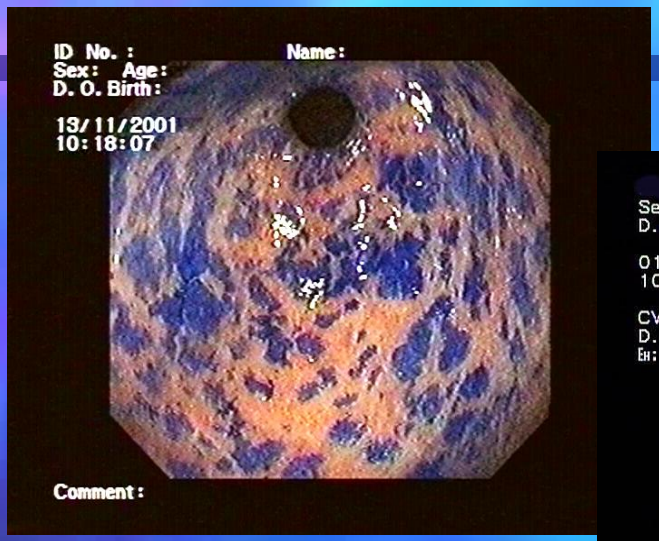
# Меры позволяющие увеличить эффективность стандартной тройной терапии

- Назначение высокой дозы ИПП (дважды в день)
- Увеличение продолжительности тройной терапии с ИПП и кларитромицином с 7 до 10 – 14 дней
- Добавление препарата висмута (ИПП в стандартной дозе 2 раза в день + КЛА 500 мг 2 раза в день + АМО 1000 мг 2 раза в день + ВТД 120 мг 4 раза в день)
- Добавление к стандартной терапии пробиотика сахаромицет
- Подробное инструктирование пациентов

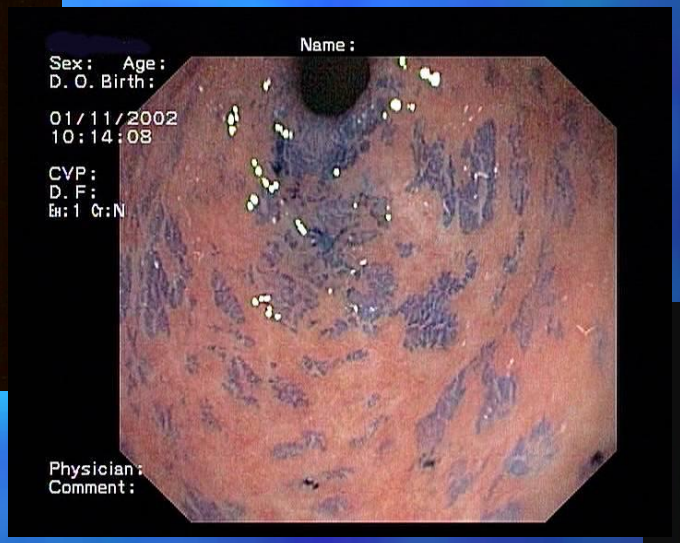
Рекомендации Российской Гастроэнтерологической Ассоциации по диагностике и лечению инфекции Helicobacter pylori у взрослых // Рос. журн. гастроэнт., гепатол., колопроктол. 2012, № 1, С. 87-89

# Регрессия кишечной метаплазии после эрадикационной терапии *H. pylori*

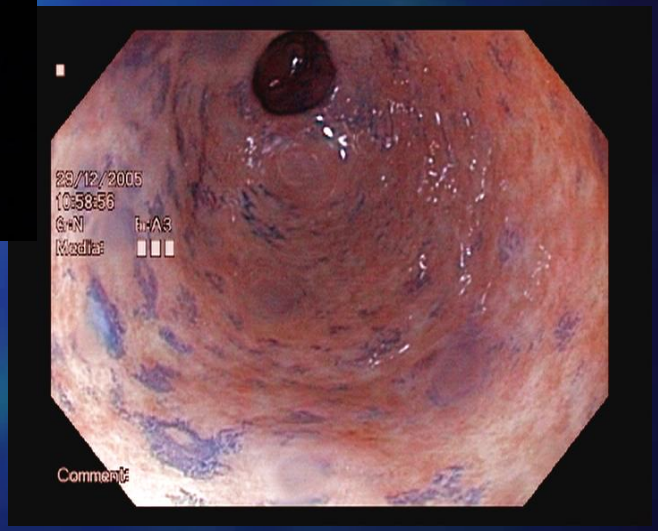
(окраска метиленовым синим 0,5%)




до эрадикации




Через 1 год после эрадикации
*H. pylori* отрицательный




Через 4 года после эрадикации
*H. pylori* отрицательный

# Неинвазивные методы выявления предраковых изменений

## *маркеры атрофии*

## «Серологическая» эндоскопия

**Пепсиноген (ПГ) I ≤70 ng/ml (Азия), ≤30 (РФ)**

**Соотношение ПГI/ПГII >3**

**Чувствительность 93% специфичность 88%**

## Антитела к париетальным клеткам

Sipponen P, Graham DY Importance of atrophic gastritis in diagnostics and prevention of gastric cancer: application of plasma biomarkers. Scand J Gastroenterol. 42(1):2–10 2007.

The treatment of *Helicobacter pylori* infection of the stomach in relation to the possible prevention of gastric cancer. IARC Working Group Reports, No. 8. - 2014

# Алгоритм профилактики рака желудка (Asaka M. и соавт., 2010 г. Япония)




*Asaka M., Kato M., Graham D.Y. Strategy for eliminating gastric cancer in Japan. Helicobacter 2010; 15: 468–490.*

# Популяционный подход к профилактике рака желудка (Malfertheiner P. et al, 2010)

**Инфекция H.pylori и профилактика рака желудка**
***Поиск – Скрининг - Лечение***

| Пациенты с диспепсией | Близкие родственники больных раком желудка | Группы высокого риска** |
|---|---|---|
| - Тест на *Hp* и лечение<br>- Гастроскопия и лечение* | Возраст < 50 лет – тест на *Hp* и лечение<br>Возраст > 50 лет - тест на *Hp и* гастроскопия | Серология *Hp*<br>Уровень пепсиногена |

**NB! У пациентов с гастритом и предраковыми изменениями гастроскопия должна проводиться регулярно**

**H.pylori + Пг – норма лечение**

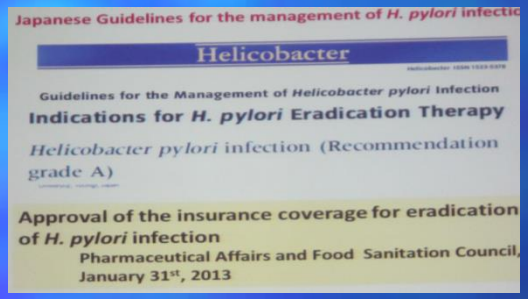
**Пг – низкий-Гастро-сокопия. Лечение зависит от характера гистологи-ческих изменений**

* выбор стратегии зависит от возраста, наличия тревожных симптомов, семейного анамнеза
** согласно рекомендациям Азиатско-Тихоокеанского консенсуса

*Malfertheiner P, Bornschein O, Selgrade M. Role of Helicobacter pylori infection in gastric cancer pathogenesis: A chance for prevention // J. Digestive Diseases 2010; 11;2–11.*

# Практические шаги по снижению заболеваемости рака

## Восточная Азия: Япония




**Эндоскопический скрининг с 1963 г.**

**С 2009 г. эрадикация рекомендована всем инфицированным**

**с 31.01.2013 г. эрадикация покрывается медицинской страховкой**

**5-ти летняя выживаемость >90%**


Foundation for Promotion of Cancer Research (2012). Survival rate in the member hospitals of the Association of Clinical Cancer Centers (diagnosed in 2000–2004). In: Cancer statistics in Japan – 2012. Tokyo.

The treatment of *Helicobacter pylori* infection of the stomach in relation to the possible prevention of gastric cancer. IARC Working Group Reports, No. 8. - 2014

# Консенсус Киото по H. pylori гастриту

**Kyoto Consensus Meeting on H. pylori Gastritis**

**30.01-01.02. 2014**




Participants of The Kyoto Global Consensus Meeting on *H. pylori* Gastritis.




**Japanese Society of Gastroenterology (JSGE)**

**European Helicobacter study group (EHSG)**

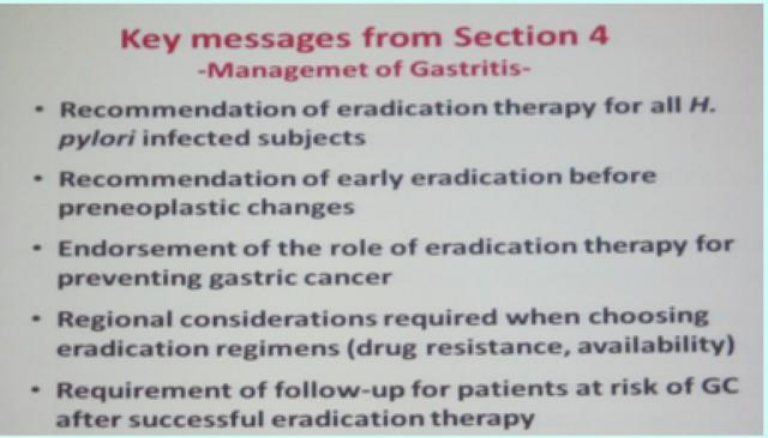
**Asian Pacific Association of Gastroenterology (APAGE)**

**Healthy Stomach Initiative (HIS)**

**Japanes Society of Helicobacter Reserch (JSHR)**

# Консенсус Киото по H. pylori гастриту

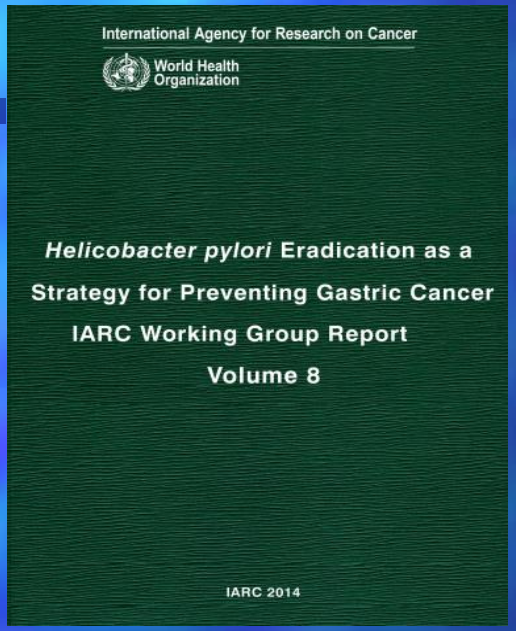
**Kyoto Consensus Meeting on H. pylori Gastritis**
**30.01-01.02. 2014**




**Важные изменения**

- ❑ **Эрадикация H. pylori рекомендована всем инфицированным**
- ❑ **Рекомендована «ранняя» эрадикация до развития пренеопластических изменений**
- ❑ **Подтверждена роль эрадикации H. pylori в предупреждении РЖ**
- ❑ **При выборе режима эрадикации необходимо учитывать региональные особенности (резистентность, доступность)**
- ❑ **Пациентам группы риска РЖ необходимо последующее наблюдение после успешной эрадикации**

# Международное агентство по изучению рака IARC

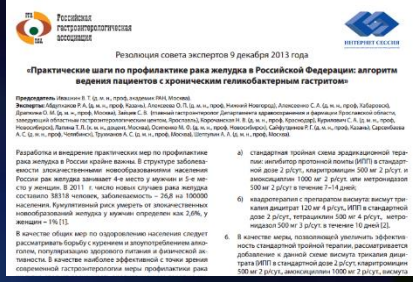



## «Эрадикация Helicobacter pylori, как стратегия предотвращения рака желудка»

Wald NJ (2014). The treatment of *Helicobacter pylori* infection of the stomach in relation to the possible prevention of gastric cancer. In: IARC *Helicobacter pylori* Working Group. *Helicobacter pylori* Eradication as a Strategy for Preventing Gastric Cancer. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer (IARC Working Group Reports, No. 8); pp. 174-180. Available from: http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/wrk/wrk8/index.php

# Практические шаги по снижению заболеваемости рака

## Россия



Российская гастроэнтерологическая ассоциация

ИНТЕРНЕТ СЕССИИ

Резолюция совета экспертов 9 декабря 2013 года

**«Практические шаги по профилактике рака желудка в Российской Федерации: алгоритм ведения пациентов с хроническим геликобактерным гастритом»**

Председатель: Ивашкин В. Т. (д. м. н., проф., академик РАН, Москва)

Эксперты: Абдулхаков Р. А. (д. м. н., проф. Казань), Алексеенко О. Л. (д. м. н., проф. Нижний Новгород), Алексеенко С. А. (д. м. н., проф. Хабаровск), Драпкина О. М. (д. м. н., проф. Москва), Звенигородский А. С. (д. м. н., проф. Ярославль), Звенигородская Л. А. (д. м. н., проф. Ярославль), Исаков В. А. (д. м. н., проф. Санкт-Петербург), Ильченко А. А. (д. м. н., проф. Москва), Калинин А. В. (д. м. н., проф. Москва), Комаров Ф. И. (д. м. н., проф. Москва), Корочанская Н. В. (д. м. н., проф. Ярославль), Корочанский А. В. (д. м. н., проф. Ярославль), Лапина Т. Л. (д. м. н., доцент, Москва), Маев И. В. (д. м. н., проф. Москва), Маев Р. О. (д. м. н., проф. Москва), Маев Е. И. (д. м. н., проф. Москва), Маев Р. И. (д. м. н., проф. Москва), Маев Р. Р. (д. м. н., проф. Москва), Маев Р. Р. (д. м. н., проф. Москва), Маев Р. Р

# Ведение пациентов с предраковыми состояниями желудка

**MAPS**




Management of precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS): guideline from the European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European Helicobacter Study Group (EHSG), European Society of Pathology (ESP), and the Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED). Endoscopy. Jan 2012; 44(1): 74–94.

# Российские и Европейские рекомендации по лечению ФД

| Терапия | Комментарий |
|---|---|
| Антациды (нет в Российских рекомендациях) | Нет доказательств эффективности антацидных препаратов при ФД[1]. |
| Эрадикационная терапия *H.pylori* | Способствует снижению риска возникновения язвенной болезни, но эффективность в отношение симптомов ФД невысокая[2].<br>**NNT (number needed to treat) = 7[2]** |
| Антисекреторная терапия | Ингибиторы протонной помпы эффективны главным образом при синдроме эпигастральной боли (язвенноподобном варианте ФД). Мало помогают при постпрандиальном-дистресс синдроме (дискинетический вариант)[2]. **NNT = 17[2]** |
| Прокинетики | Эффективность значительно превышает эффект плацебо. **NNT = 4[2].**<br>**Оптимальным с позиций соотношения эффективности и риска побочных эффектов следует считать итоприда гидрохлорид.** (G. Holtmann) |


1. Functional Gastroduodenal Disorders. Gastroenterology. 2006;130:1466–1479
2. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению функциональной диспепсии. РЖГГК: 2012; №3 стр 80-92

# Где и когда родилась ГЭРБ?



# Место рождения ГЭРБ

## Генваль, Бельгия, октябрь 1997г.

Dent J., Brun J., Fendrick A.M., et al., on behalf of the Genval Workshop Group. An Evidence–based appraisal of reflux disease management – the Genval Workshop Report //Gut.–1999.–Vol. 44.–P. S1–S16



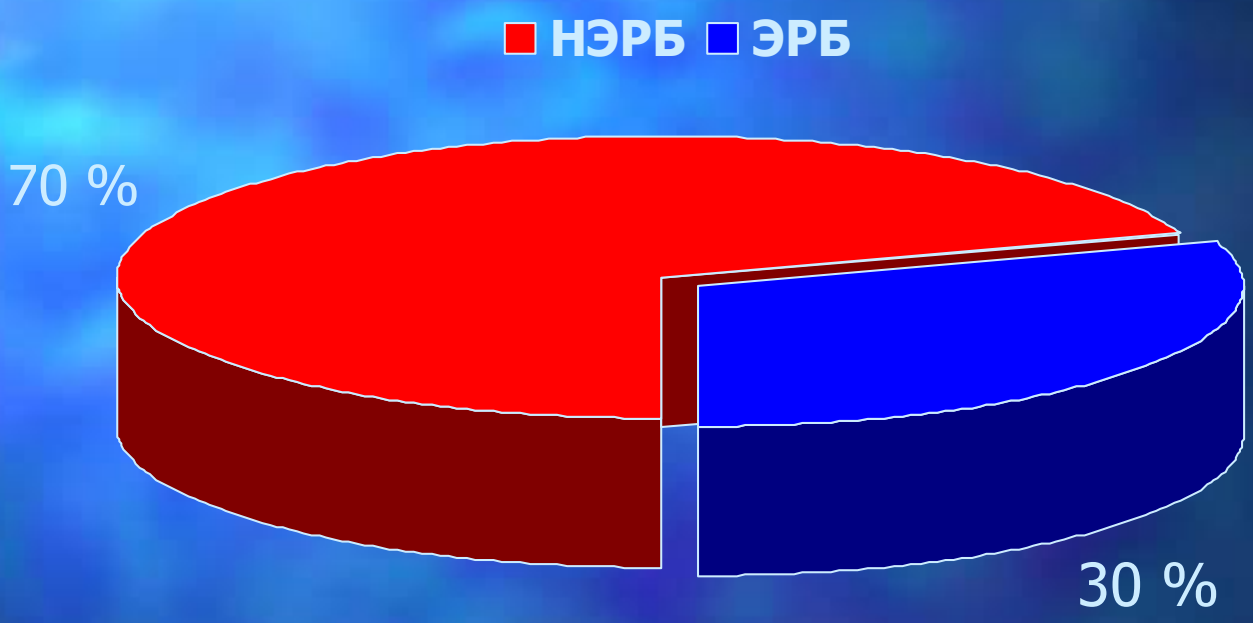

XX век время язвенной болезни

XXI век – время ГЭРБ (Бирмингем 1997г.)





# Распространенность ГЭРБ




Jones RH, et al.,1995. ; Lind T, et al., 1997; Venables et al.,1997.

Какой основной симптом ГЭРБ?

# Изжога – основной симптом ГЭРБ

«**Изжога** – наиболее частый симптом рефлюксной болезни, который наблюдается не менее чем у 75%



***Genval** statement 14, accepted with some reservation*

*Genval GERD Guidelines, Dent et al 1999*

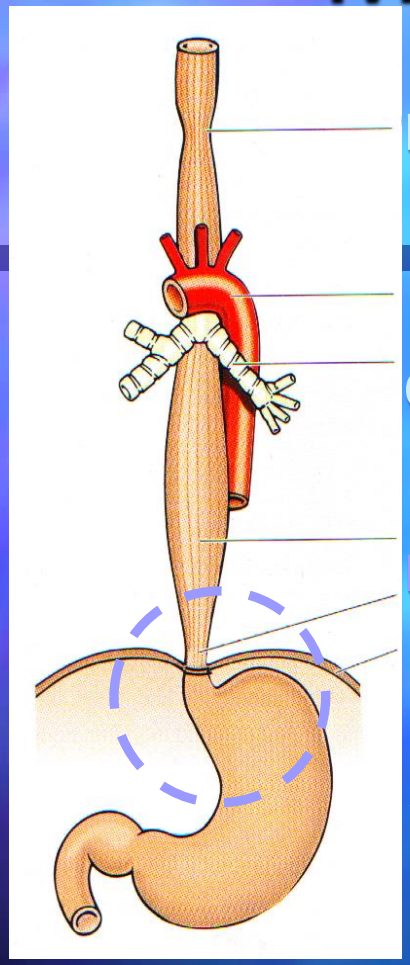
высокодостоверный критерий ГЭРБ, чувствительность до 87%, специфичность до 75%.

В Санкт-Петербурге от изжоги страдает около 46% жителей



Каков основной механизм изжоги?

# Механизмы изжоги



верхний пищеводный сфинктер

сужение пищевода

нижний пищеводный сфинктер




*«Главный механизм появления симптомов рефлюксной болезни – контакт слизистой оболочки пищевода с кислотой и пепсином»*

**Genval statement 3, accepted completely**

Genval GERD Guidelines, Dent et al., 1999

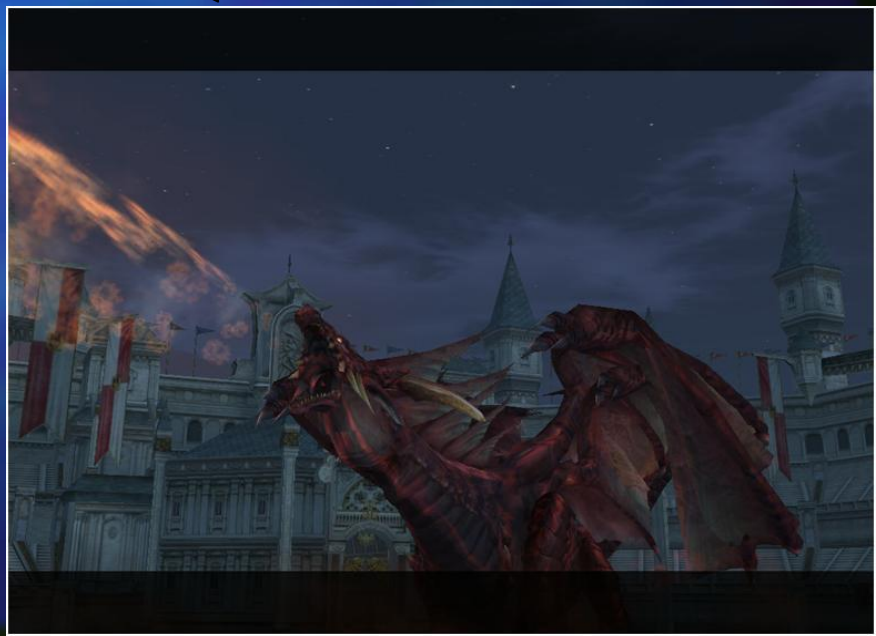
# Механизмы изжоги

ВОЗДЕЙСТВИЕ РЕФЛЮКСАТА НА СЛИЗИСТУЮ ОБОЛОЧКУ ПИЩЕВОДА

?

ИЗЖОГА

?



# Изжога

**Растяжение стенок вследствие увеличения объема**

**Спастическое сокращение продольных мышц пищевода**

•У значительного количества здоровых добровольцев баллонное **растяжение стенок пищевода вызывает чувство изжоги** и воспроизводит этот симптом у половины больных с ГЭРБ.

**Pehlivanov ND, Liu J, Mittal R. 1999**

•При проведении внутрипищеводного УЗИ обнаруживается тесная связь между развитием изжоги и ненормально продолжительным сокращением продольных мышц пищевода.

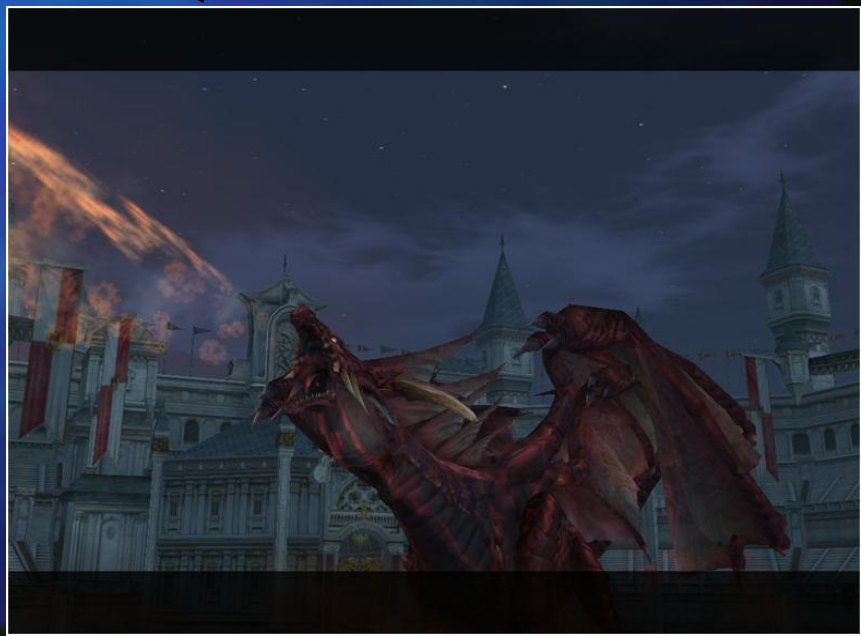
# Механизмы изжоги

ВОЗДЕЙСТВИЕ КИСЛОТЫ НА СЛИЗИСТУЮ ОБОЛОЧКУ ПИЩЕВОДА

РАСТЯЖЕНИЕ СТЕНОК ПИЩЕВОДА и СОКРАЩЕНИЕ ЕГО МЫШЦ

**ИЗЖОГА**

?



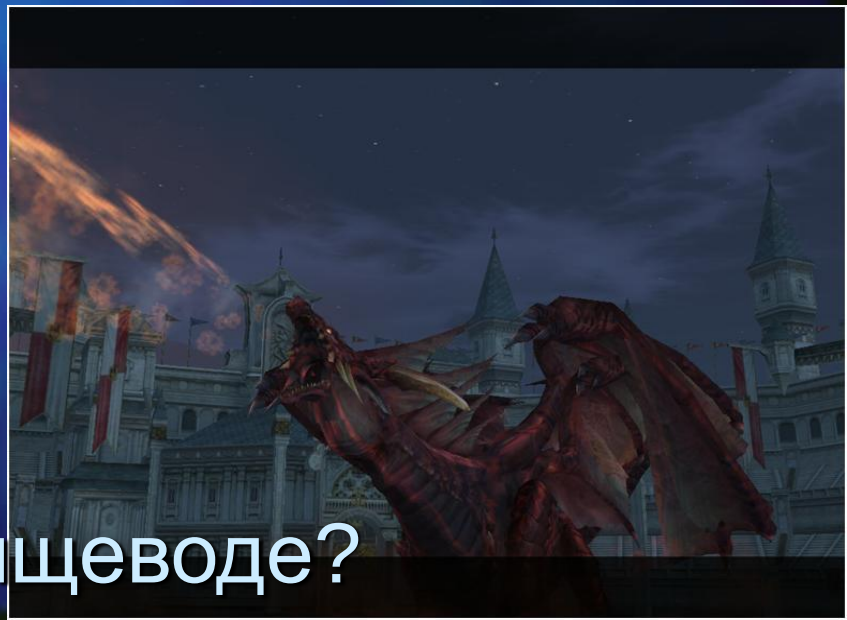
# Механизмы изжоги

ВОЗДЕЙСТВИЕ КИСЛОТЫ НА СЛИЗИСТУЮ ОБОЛОЧКУ ПИЩЕВОДА

РАСТЯЖЕНИЕ СТЕНОК ПИЩЕВОДА и СОКРАЩЕНИЕ ЕГО МЫШЦ

**ИЗЖОГА**

ПОВЫШЕНИЕ ВНУТРИБРЮШНОГО ДАВЛЕНИЯ ГРЫЖА ПОД



Каково значение pH в пищеводе?

# Симптомом каких заболеваний может быть изжога?

ЯБ

ГЭРБ

Функциональная диспепсия



# Когда изжога является проявлением ГЭРБ?



«Если изжога является единственным симптомом, то ее причиной в 75% случаев служит ГЭРБ»




*Statement 13, Genval Workshop Report*

# Какого монреальское определение рефлюксной болезни?

ГЭРБ:
рефлюкс содержимого желудка вызывает беспокоящие пациента симптомы и/или осложнения

Vakil et al. Am J Gastroenterol 2006;101:1900–20



# Каково значение pH в пищеводе в норме?

- 4,5-5,4
- 5,5-7
- 7-8,5



# -pH пищевода в норме - 5,5-7,0

Как изменяется pH при ГЭРБ?



# Что такое ГЭРБ?

-pH пищевода в норме - 5,5-7,0.

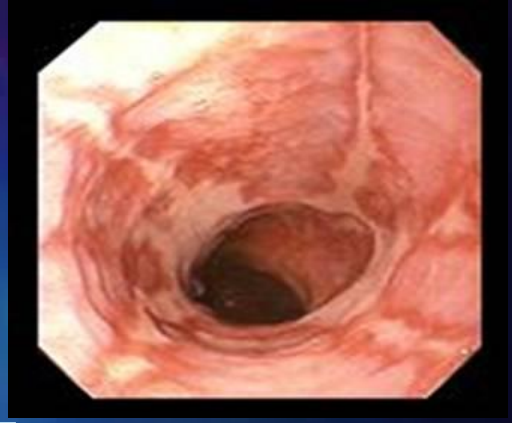
-Снижение pH в пищеводе <4,0 должно в течение суток не превышать 1 часа (5% от времени суток).

-При ГЭРБ общее время снижения внутрипищеводного pH за сутки составляет от 4 до 14,5 часов (25-60% времени суток).

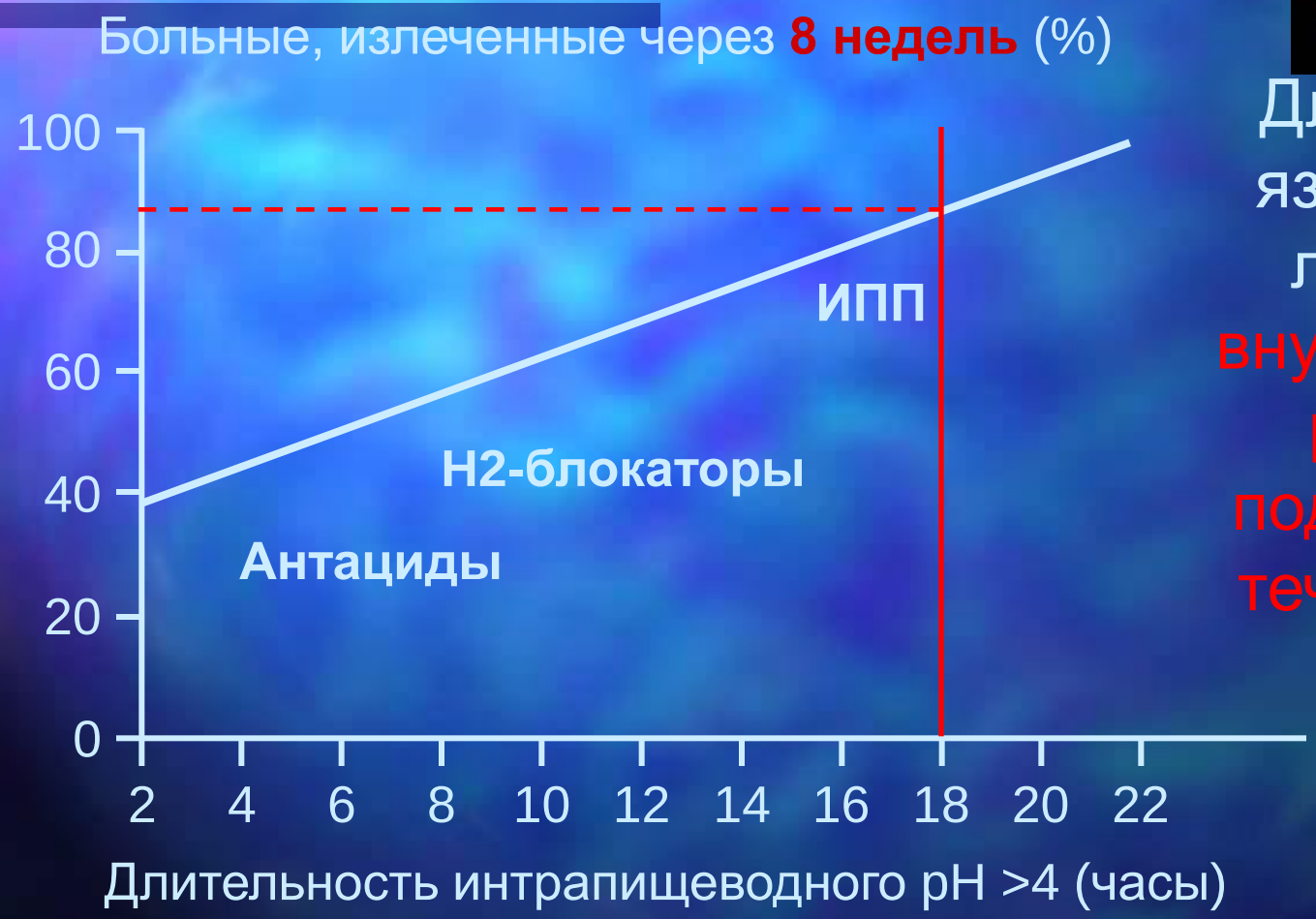


Что является главной задачей в лечении ГЭРБ?

# Секретолитики - «золотой стандарт» лечения ГЭРБ



Для заживления язв и эрозий при лечении ГЭРБ внутрипищеводное pH>4 должно поддерживаться в течение не менее 16-22 часов




Bell et al 1992

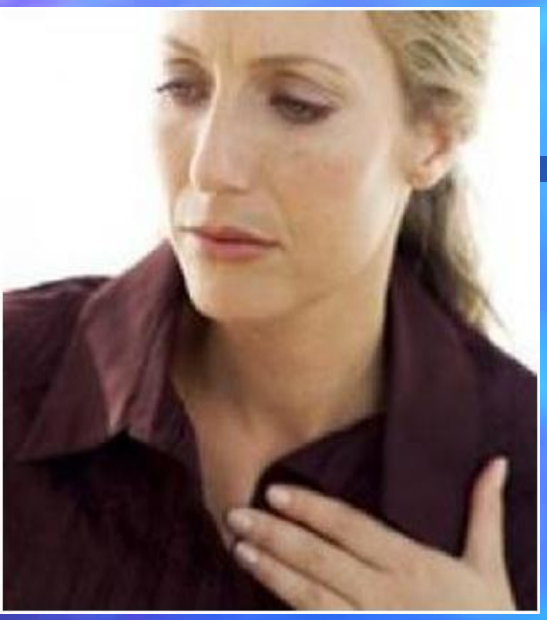
# «Гштадское руководство по лечению ГЭРБ» (Gstaad Treatment Guidelines, 2008)



В рекомендациях выделены три уровня оказания помощи:

Первый – самолечение;
Второй – первичная медицинская помощь (врач общей практики);
Третий – вторичная специализированная медицинская помощь (гастроэнтеролог).

# Первый этап – самолечение!



Наличие у пациента типичных симптомов рефлюкса (изжога, регургитация) не чаще 1 раза в неделю возможна симптоматическая коррекция путем самостоятельного приема лекарственных средств.

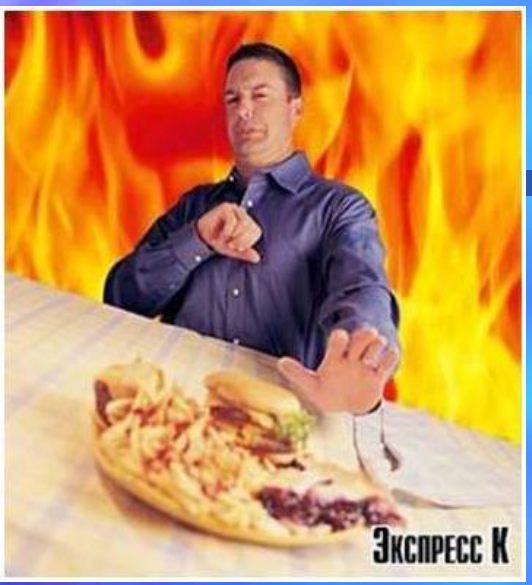
Наиболее приемлемыми на этапе самолечения являются **альгинаты** (rescue therapy – неотложная помощь).



При развитии частых клинических проявлений ГЭРБ (2 раза в неделю) жалобы расцениваются как «причиняющие беспокойство больному», что требует обращения к врачу общей практики.

# Второй этап – первичная медицинская помощь I

**(врач общей практики)**






***При первичном обращении*** врач общей практики должен оценить:

-образ жизни больного, анамнез его болезни и жизни, наследственный и аллергологический анамнез,

-исключить другую патологию (ССС) и **установить диагноз без диагностических тестов** (на основании симптомов).

*При наличии «нетипичных» симптомов – консультация гастроэнтеролога.*

# Второй этап – первичная медицинская помощь II

**(врач общей практики)**

***Первичное обращение, лечение:*** оптимизация ранее проводившейся терапии **альгинатами.**




1. **Режим питания**
   - избегать обильного приема пищи и не есть на ночь;
   - после приема пищи избегать наклонов вперед и не ложиться;
   - ограничить потребление продуктов, снижающих давление НПС и оказывающих раздражающее действие (животные жиры, алкоголь, кофе, шоколад, цитрусовые);
2. **Не носить тесную одежду и тугой пояс;**
3. **Отказ от курения;**
4. **Контроль за массой тела и состояниями, повышающими внутрибрюшное давление;**




5. **Ограничить прием лекарств, вызывающих рефлюкс**
(антихолинергические, седативные, транквилизаторы, ингибиторы кальциевых каналов, бета-блокаторы, теофиллин, простагландины, нитраты).
6. **Спать с приподнятым головным концом кровати;**

# Третий этап – специализированная медицинская помощь

сложные клинические случаи **(гастроэнтеролог), направляют при:**



-неэффективности терапии

-неудовлетворенности пациентами результатами лечения

-рефрактерности к проводимой терапии

наличии «тревожных» симптомов:

-дисфагия,

-желудочно-кишечное кровотечение,

-частая тошнота

-потеря массы тела,

-анемия,

-удушье,

-боли в груди



Гастроэнтеролог должен:

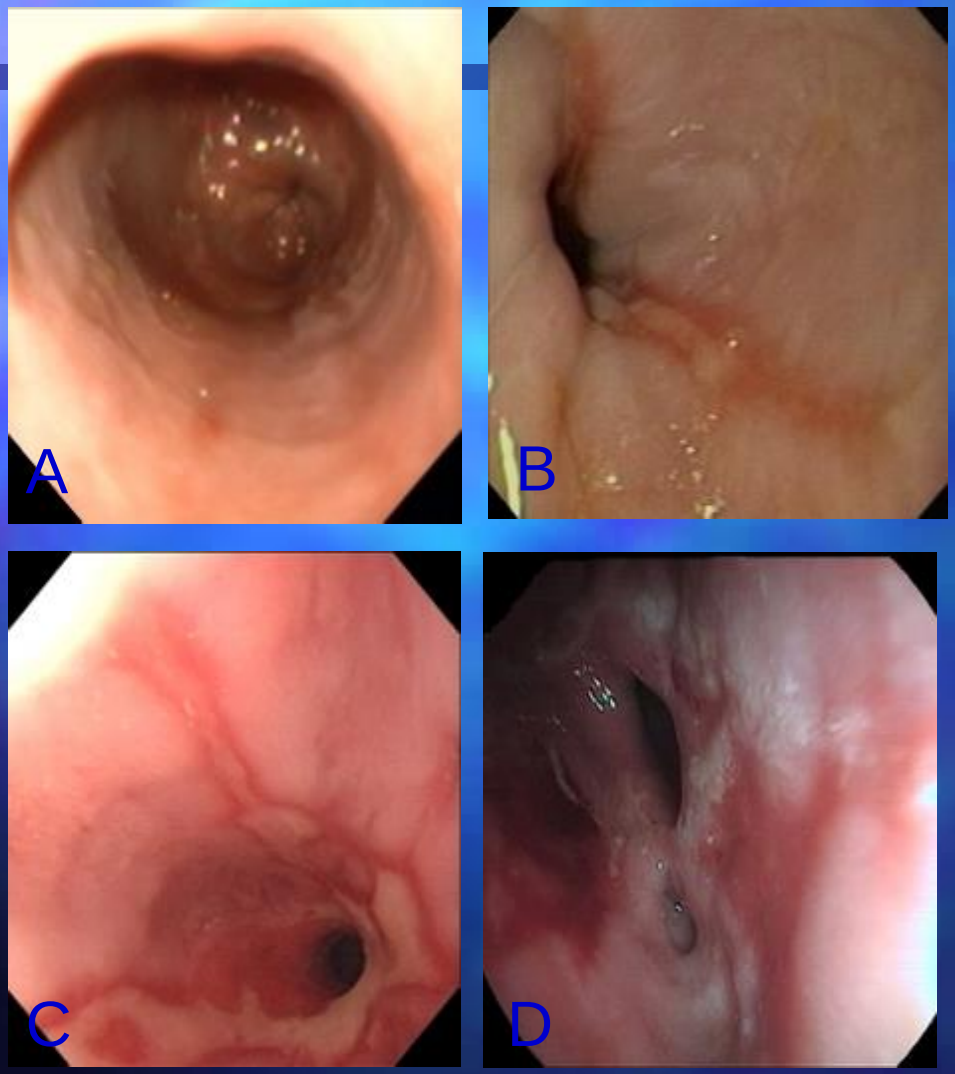
-установить диагноз

-определить прогноз

-подобрать приемлемую для такого пациента терапию.

*метод лечения и длительность зависят от результатов эндоскопии.

# Эндоскопические проявления поражения пищевода, согласно Лос-Анджелессовской классификации




Рефлюкс-эзофагит Лос-Анджелесская классификация A–D.

НЭРБ, ГЭРБ (с эзофагитом) степени A, B, C, D рекомендуют ИПП в стандартной дозе с/без адъювантной терапии.

***Длительность терапии:***

-если нет видимых повреждений слизистой оболочки пищевода и при рефлюкс-эзофагите: A, B - 4-8 недель

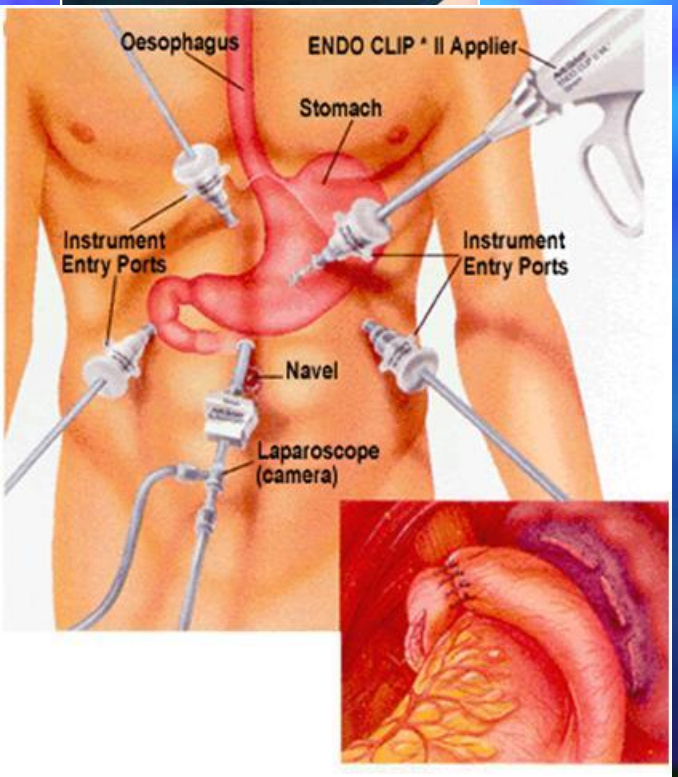
-при рефлюкс-эзофагите: C, D - 8 недель.

*Photos reproduced with permission from Professor G Tytgat*

*Avidan et al 2001*

# Третий этап – специализированная медицинская помощь (гастроэнтеролог)






***Отрицательный ответ на терапию:***

-НЭРБ/ГЭРБ степени A, B, C, D - двойная дозировка ИПП с/без адъювантной терапии, длительность 8-12 недель.

-При сохранении жалоб необходимо изучить причины рефрактерности к терапии (проведение pH-мониторинга, pH/импеданс мониторинга), исключить другую патологию.

-В случае диагностики стойко рефрактерной ГЭРБ - антирефлюксное хирургическое вмешательство.

# Третий этап – специализированная медицинская помощь

сложные клинические случаи **(гастроэнтеролог)**, **направляют при:**



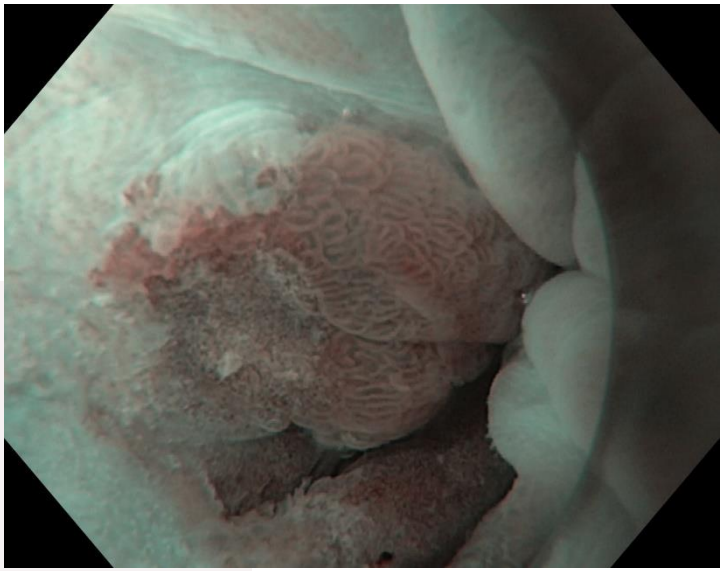
рис.3 «Пищевод Барета»- зоны замещения плоского эпителия – железистым.




При диагностике пищевода Барретта - длительный прием ИПП в стандартной дозе с/без адъювантной терапии (длительность терапии, критерии эффективности или показания к проведению хирургического вмешательства, а также сроки наблюдения за пациентом не указаны).

*учесть ревизию представлений о превентивном влиянии ИПП в отношении развития пищевода Барретта и рака пищевода (обзор ААГ, 2008 год)

# Дополнительные методы NBI и ZOOM



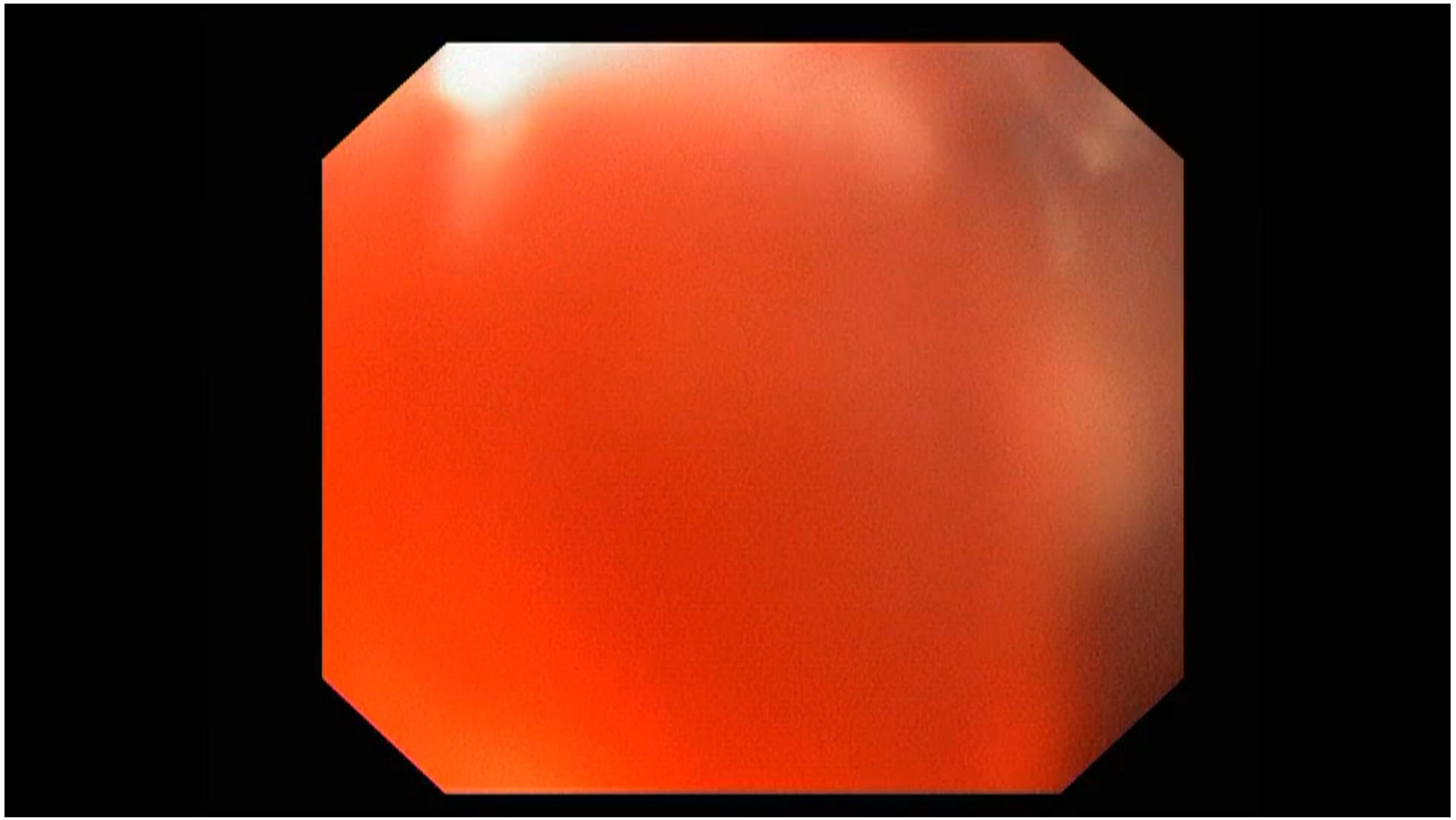
Meta-analysis of 8 studies on Zoom NBI
8 studies were selected
N = 446 patients / 2194 lesions (sites)

| | Sensitivity | Specificity | Odds ratio | AUC |
|---|---|---|---|---|
| HGIN | 0.96 | 0.94 | 342.49 | 0.99 |
| SIM | 0.95 | 0.65 | 37.53 | 0.88 |

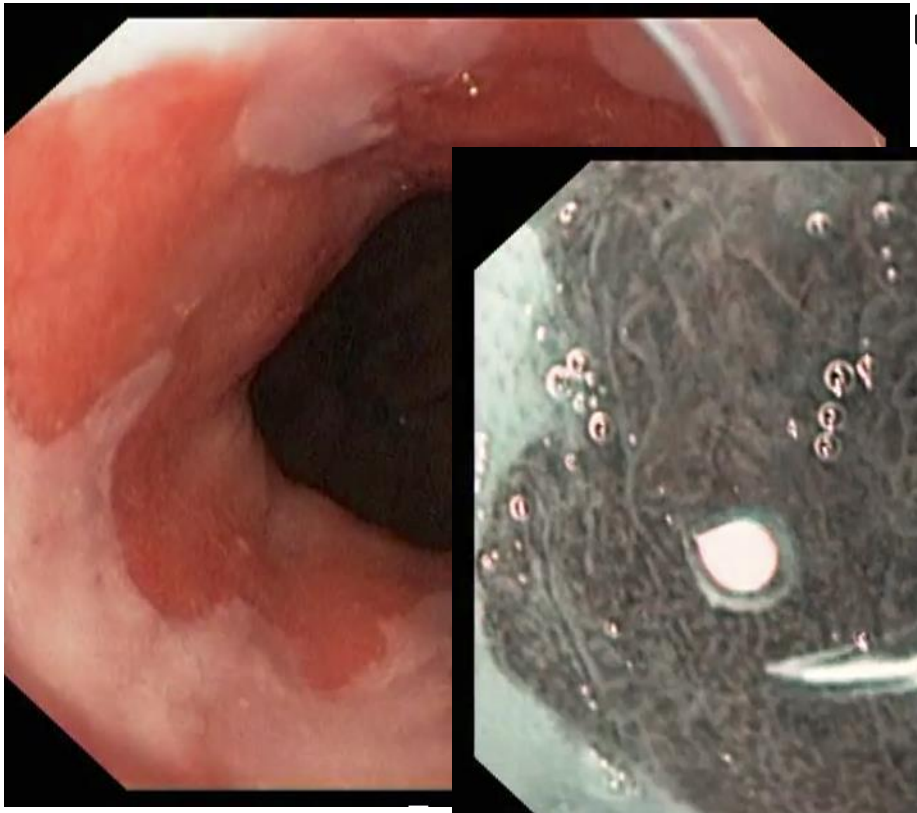
*"NBI with magnification is accurate with high diagnostic precision for diagnosis of HGD in Barrett's esophagus on the basis of irregular mucosal pit patterns and/or irregular microvasculature."*

Mannath J et al Endoscopy 2010;42:351

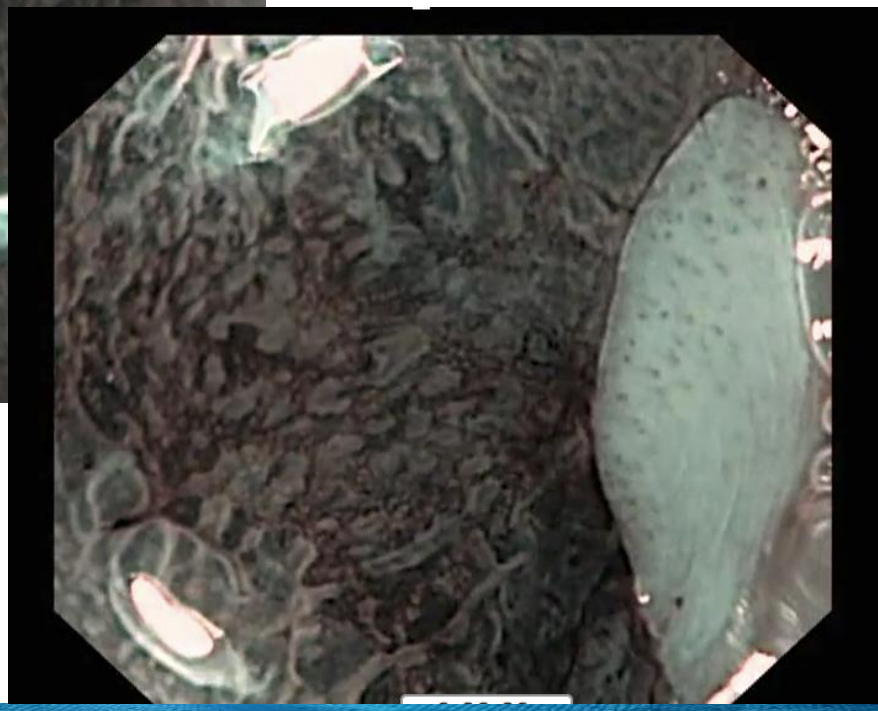
# Дополнительные методы



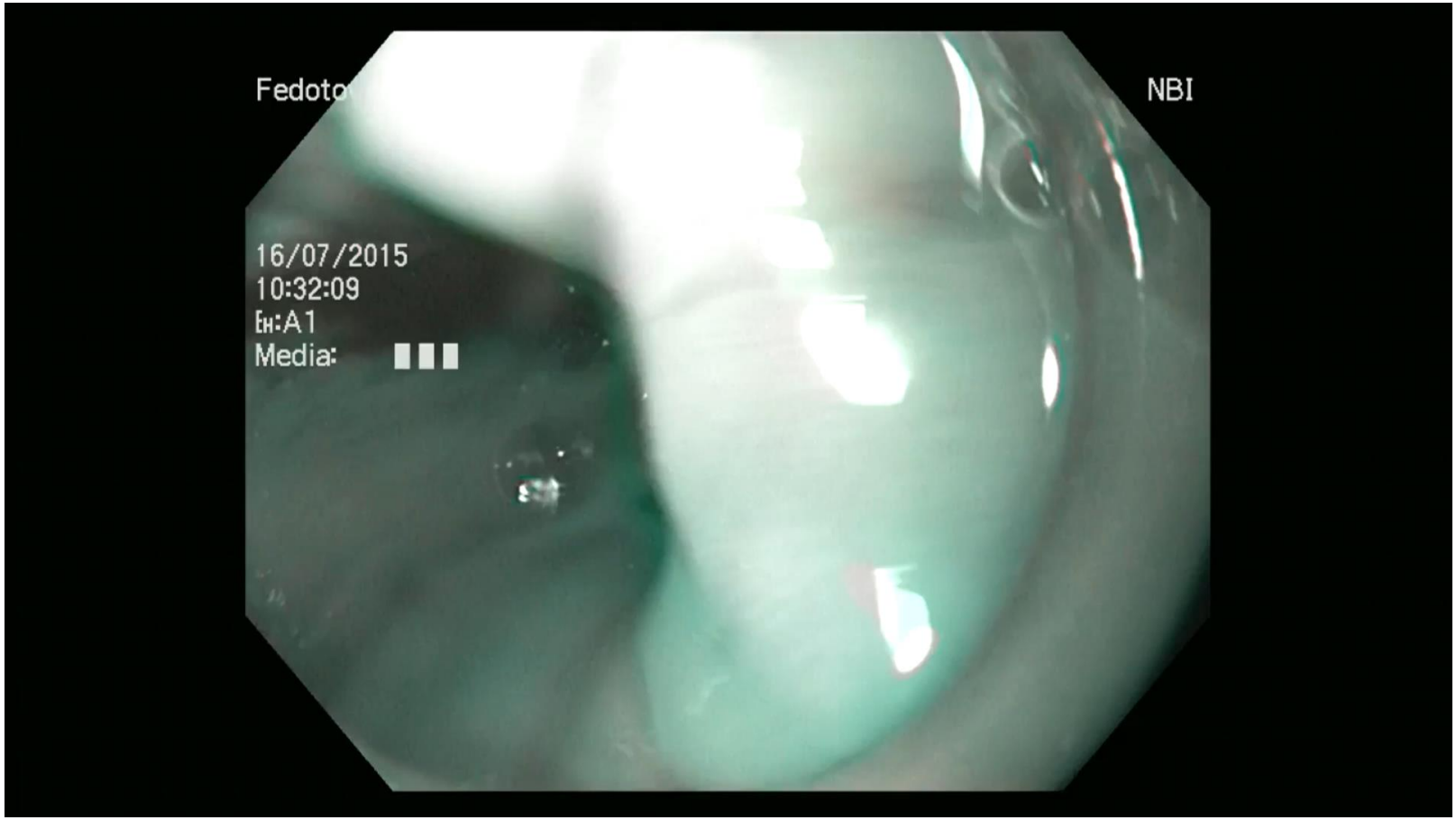
ьные методы

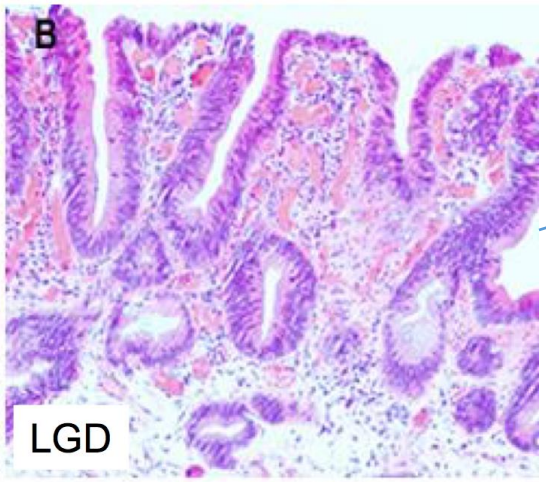


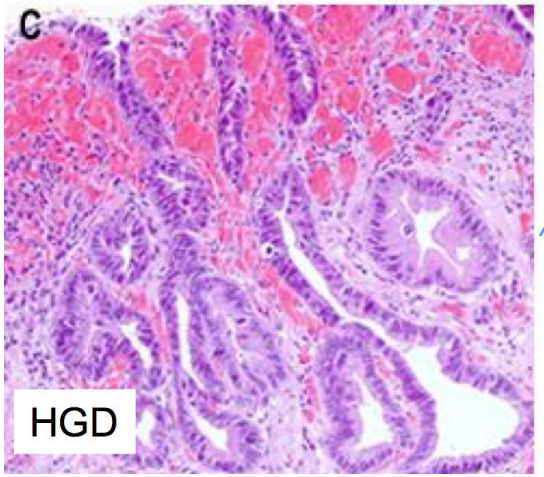


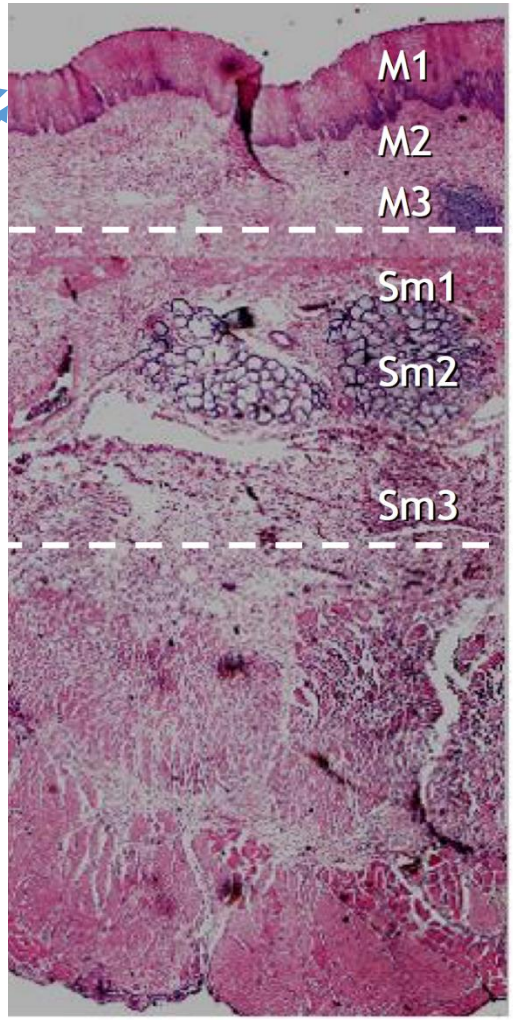


# Эндоскопический осмотр





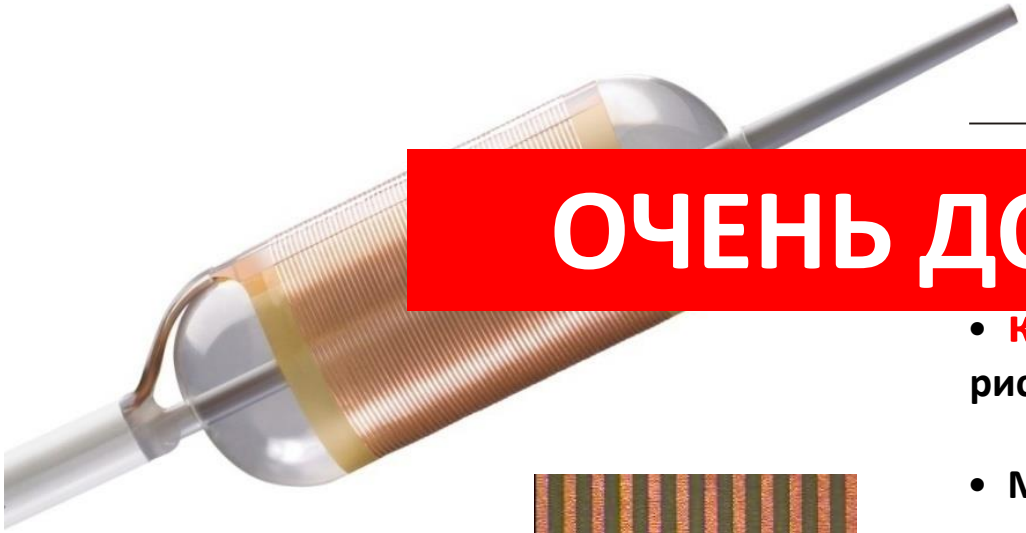

RFA Depth

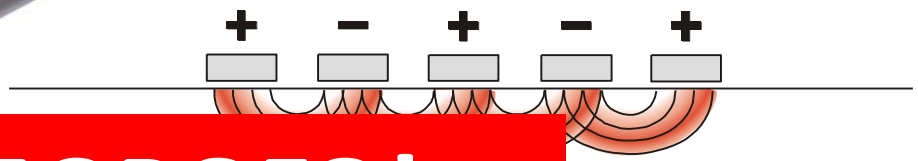
PDT, APC & Cryo Depth?

EMR/ESD Depth

Surgical Depth

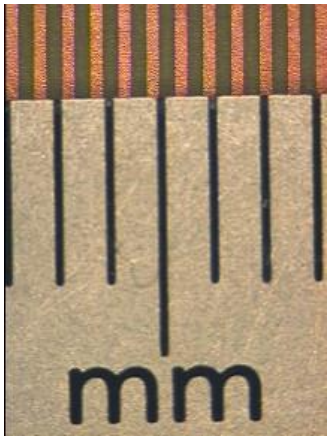
# Радиочастотная абляция слизистой оболочки






**ОЧЕНЬ ДОРОГО!**



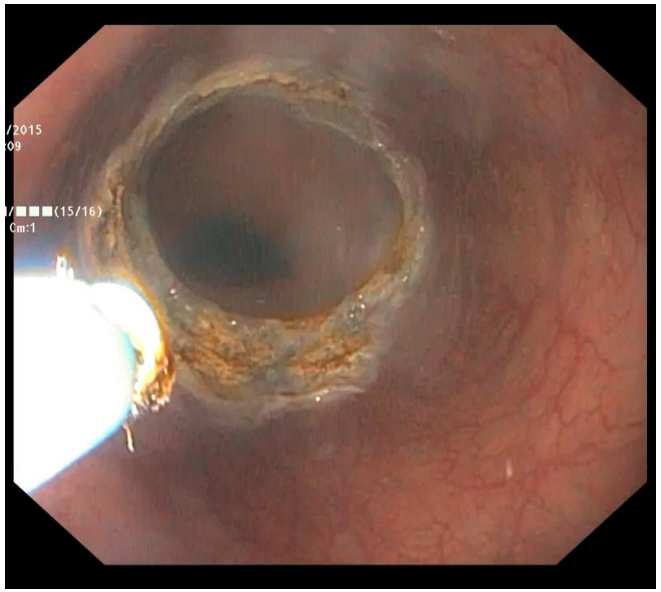



- **контролируемая глубина** снижение риска формирования стриктур
- Мало зависит от оператора
- Контролируемое применение энергии **равномерно удаляет эпителий** что снижает риск “захороненного” Барретта

# Аргоно-плазменная коагуляция и АПК с гидросепаровкой

**Преимущества :**

- Бесконтактный
- Наиболее дешевый способ
- Простой в применении



По разным данным (Madisch A. 2005, Mork H. 2007) эффективность составляет 87-98% рецидив 12-66%

**Недостатки:**

- В большом количестве исследований показал высокую частоту захороненного Барретта
- Описаны осложнения: Дисфагия, боль, пневмомедиастинум (без видимой перфорации) , выпот в плевральную полость (реактивный плеврит).

**Но гидравлическая подушка снижает риски осложнений**

## “Захороненный” эпителий

Захороненный эпителий фенотипически идентичен эпителию на поверхности но проявляет значительно более низкую пролиферативную атипию.
(Hornick JL et al Am J Surg Pathol. 2005 Mar;29(3):372-80)

Захороненные железы наблюдались у 35% пациентов через 1 месяц после лечения, но только у 5% через 1 год (Acroyd R. et al Gastrointest Endosc. 2004 Jan;59(1):1-7.)

**Главное не захоронить рак!**



# Жизнь с Барреттом и жизнь после Барретта

В группе пациентов с HGD/EAC необходимо достигать полной эрадикации кишечной метаплазии после резекции, так как риск рецидива у этих пациентов в 4,6 раза выше чем у пациентов с полностью удаленной кишечной метаплазией

| | CRIM (N=5430) | CRD (N= 259) |
|---|---|---|
| Recurrence | 194 (3.5%) | 42 (16.2%) |
| Relative risk of recurrence | | 4.3 [95% CI 2-9] |

From Sawas T et al. DDW 2018

## НАБЛЮДЕНИЕ



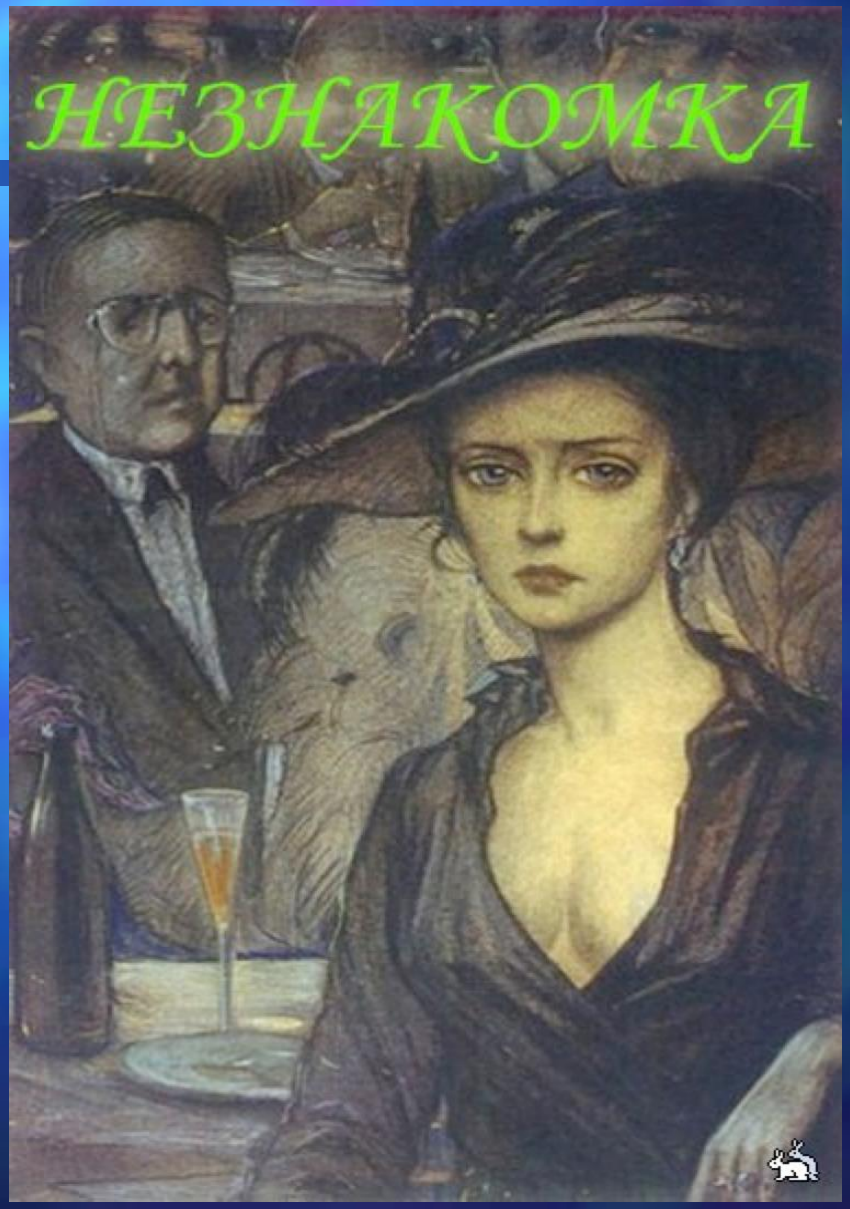
| Guideline | Length-based criteria | Interval |
|---|---|---|
| AGA | No | 3–5 years |
| ASGE | No | 3–5 years |
| BSG | < 3 cm with IM | 3–5 years |
| | > 3 cm with IM | 2–3 years |
| Australia | < 3 cm | 3–5 years |
| | > 3 cm | 2–3 years |
| ACG | No | 3–5 years |
| ESGE | ≥ 1 cm < 3 cm | 5 years |
| | ≥ 3 cm < 10 cm | 3 years |
| | > 10 cm | Expert center management |

# Итого: лечение ГЭРБ

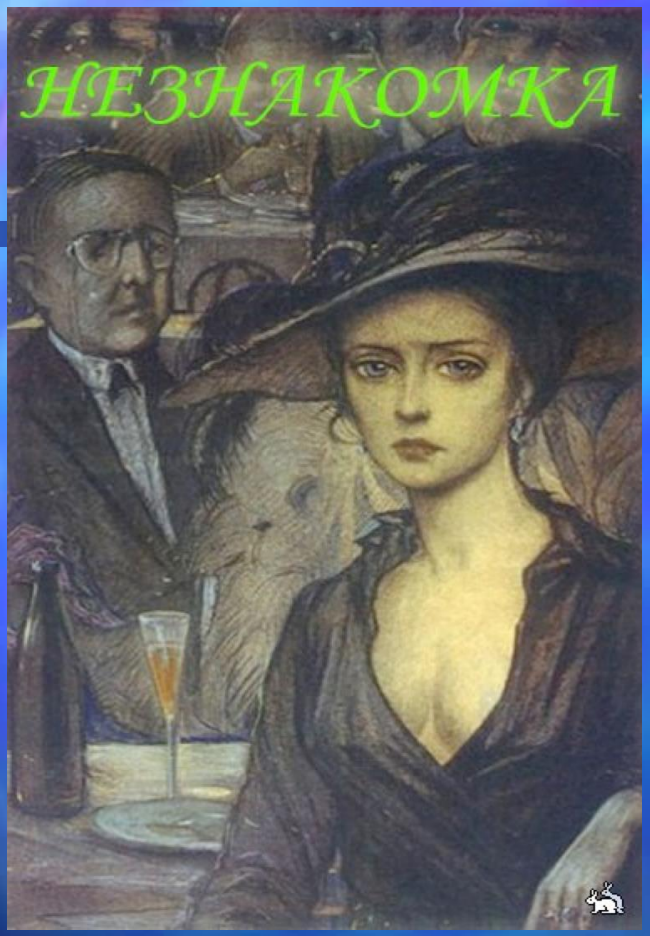
- **Монотерапия ИПП :**
  - **Основной курс**
    - **НЭРБ - минимум 4 недели**
    - **Эрозивная ГЭРБ – минимум 8 недель**
  - **Далее – один из вариантов поддерживающего лечения**
- **Антациды / альгинаты – препараты для симптоматического лечения**
- **При желчном рефлюксе – ИПП + УДХК 250 мг длительно**
- **ПБ – терапия и обляция**
- **Оценка комплаентности / приверженности к лечению**
- **Контроль ФГДС, *H.pylori*-статуса**

Hershcovici T, Fass R. Gastro-oesophageal reflux disease: beyond proton pump inhibitor therapy. Drugs. 2011;71(18):2381-9
Allaix M.E., Patti M.G. Current status of diagnosis and treatment of GERD in the US. Minerva Gastroenterol Dietol. 2013;59(1):41-8.

# Кто это в гастроэнтерологии?



# Поджелудочная железа - Прекрасная незнакомка




**Хронический панкреатит** - полиэтиологическое заболевание поджелудочной железы, патоморфологической основой которого является воспалительно-деструктивный процесс при участии собственных ферментов с исходом в склероз, фиброз и утратой внешне- и (или) внутрисекреторной функции органа.

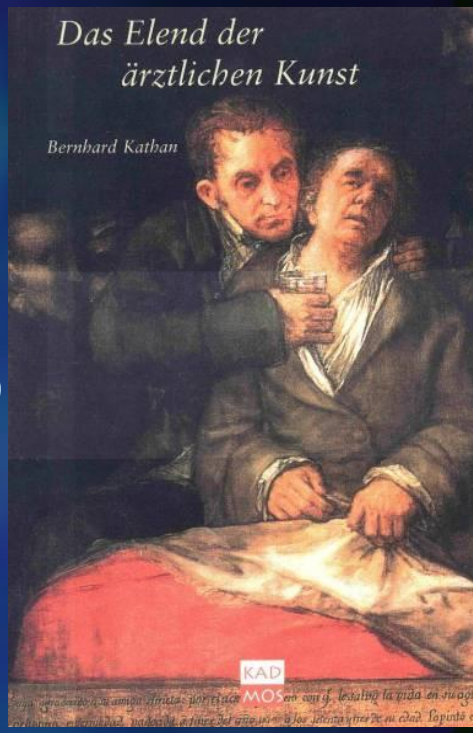
# СОЦИАЛЬНО-МЕДИЦИНСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ХРОНИЧЕСКОГО ПАНКРЕАТИТА (ХП)





- ХП в 80-е 3-4, в 2000-е 8-10 человек на 100 тыс./год.
- Россия: у детей 9-25, у взрослых 27-50 случаев на 100 тыс./год.
- Трудность физикального исследования органа
- Необходимость комплексной оценки результатов лабораторных и инструментальных методов диагностики
- ХП "помолодел": средний возраст с момента установления диагноза снизился с 50 до 39 лет
- Доля женщин, среди заболевших увеличилась на 30%
- Первичная инвалидизация больных достигла 15%.

## За счет возрастания роли основных этиологических факторов ХП!




**Алкоголь среди причин ХП, составляет 40-80%.**

-Линейная зависимость между потреблением алкоголя и риском развития ХП.

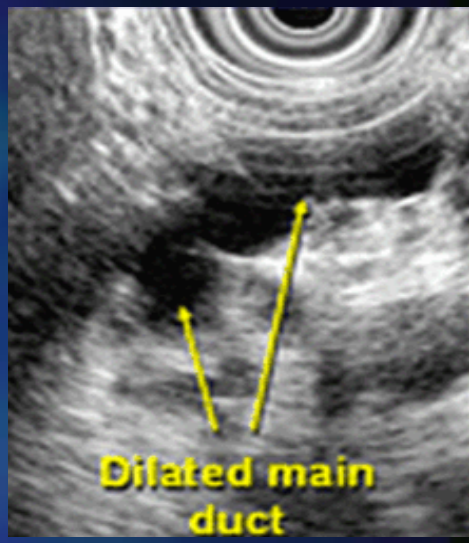
-Прямая корреляция между заболеваемостью панкреатитом и потреблением алкоголя мужчинами в возрасте 20-39 лет.

- **Заболевания желчного пузыря и желчных путей**
- **Лекарственные препараты**
- **Идиопатический ХП**
- **Муковисцидоз (у детей)**
- **Гиперпаратиреоз, Гиперлипидемия**
- **Токсические вещества, Метаболический ацидоз**
- **Белковая недостаточность, Уремия**
- **Гормональные и циркуляторные расстройства**
- **Инфекции**
- **Системные заболевания (СКВ, узелковый периартериит)**
- **Травма, Послеоперационный ХП.**



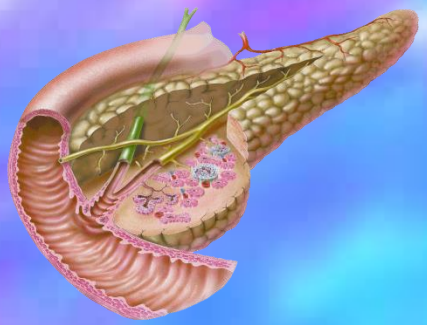
# Дополнительные этиологические факторы ХП

1. **Анатомические особенности.**
2. **Особенности питания:**
   - **Низкое содержание белка.**
   - **Увеличение жиров.**
3. **Желчь у больных ХП**, обладает панкреотоксическим эффектом из-за повышенного содержания свободных желчных кислот.
4. **Курение** увеличивает риск ХП. Панкреатит развивается в 2 раза чаще по сравнению с некурящими (зависит от количества сигарет) и в более раннем возрасте. Снижается панкреатическая секреция бикарбонатов, приводит к повышению вязкости панкреатического сока, преципитации белка с закупоркой протоков. 74% больных ХАП курит более 20 сигарет в день, 20% - 20 сигарет, не курят только 6%.
5. **Рассовые особенности.**
6. **Наследственность**







# СОЦИАЛЬНО-МЕДИЦИНСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ХРОНИЧЕСКОГО ПАНКРЕАТИТА (ХП)

-прогрессирующее течение

-необходимость постоянного соблюдения диеты и (пожизненного) приема ферментных препаратов

-значительное нарушение качества жизни

-высокая (до 30%) частота осложнений, летальность при которых достигает 11,9%

-увеличивает риск карциномы поджелудочной железы

-постоянная боль и диспепсия




# Механизм ХП

ЭТИОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ

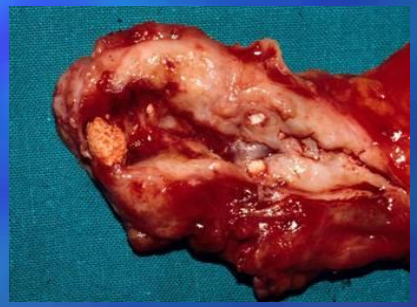


**Спазм сфинктера Одди**

**нарушает баланс между протеазами и их ингибиторами в соке ПЖ**

**Изменение панкреатического сока (много белка, мало бикарбонатов)**

Выпадение белковых преципитатов в виде пробок (Ф., гликопротеины, мукополисахариды, литостатин)



стимулирует секрецию активированных Ф.

Кальцификация и обтурация панкреатических протоков: псевдокисты

Внутрипротоковая гипертензия с повышением проницаемости стенок протоков для ферментов

Активация ферментов под действием лизосомальных гидролаз с аутолизом ткани ПЖ

# Кто стимулирует секрецию поджелудочной железы?

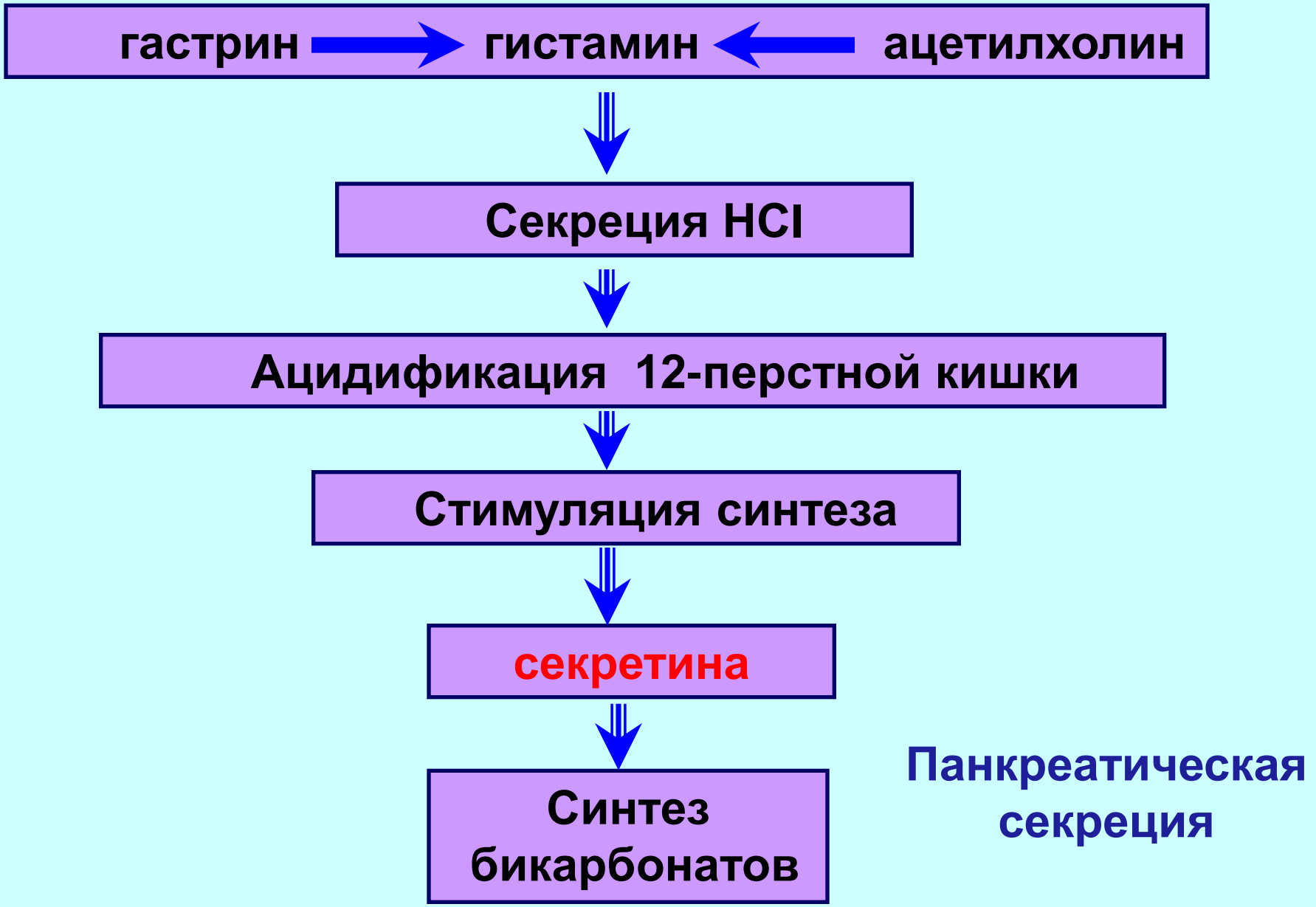


# ФАКТОРЫ, СТИМУЛИРУЮЩИЕ СЕКРЕЦИЮ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ ХП

- Соляная кислота
- Низкий уровень панкреатических ферментов в 12-перстной кишке
- Желчные кислоты
- Биологически активные вещества, вырабатываемые бактериями при СИБР

*Как соляная кислота влияет на секрецию поджелудочной железы?*

# Подавление секреции HCl




**Панкреатическая секреция**

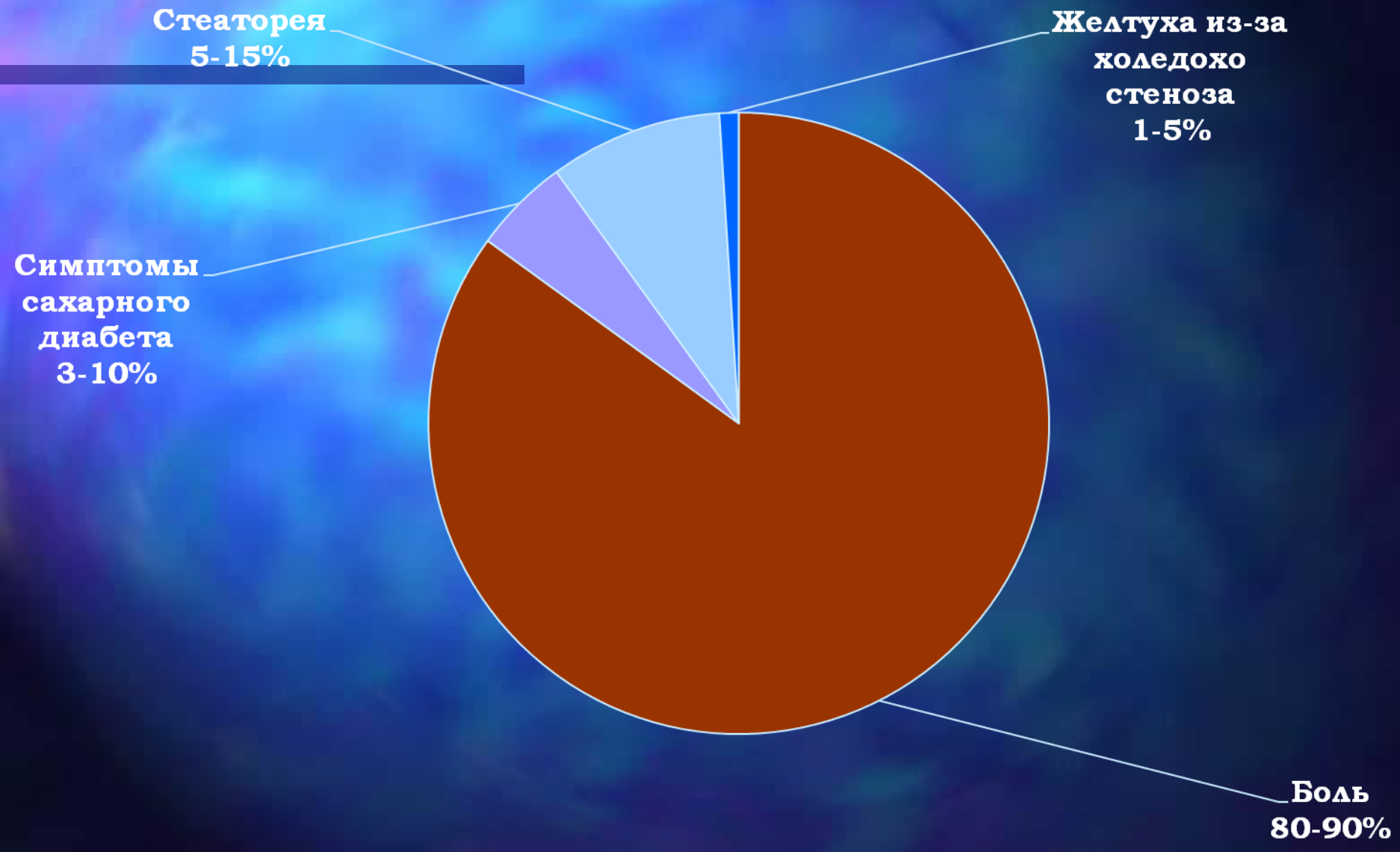
**Угнетение синтеза бикарбонатов это хорошо или плохо?**

# КЛИНИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ ХРОНИЧЕСКОГО ПАНКРЕАТИТА

- **БОЛЕВОЙ АБДОМИНАЛЬНЫЙ СИНДРОМ (БАС)**
- ЭКСКРЕТОРНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ( диспепсия, нарушение стула, стеаторея, креаторея)
- НАРУШЕНИЕ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА
- СИНДРОМ МАЛЬАБСОРБЦИИ
- НАРУШЕНИЯ ПРОХОДИМОСТИ ВНЕПЕЧЕНОЧНЫХ ЖЕЛЧНЫХ ПУТЕЙ И 12-ПЕРСТНОЙ КИШКИ
- РАЗВИТИЕ СЕГМЕНТАРНОЙ ПОРТАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

# Частота доминирования симптомов при ХП

(по M.W.Buchler et al,1996)



# Механизм боли при ХП I



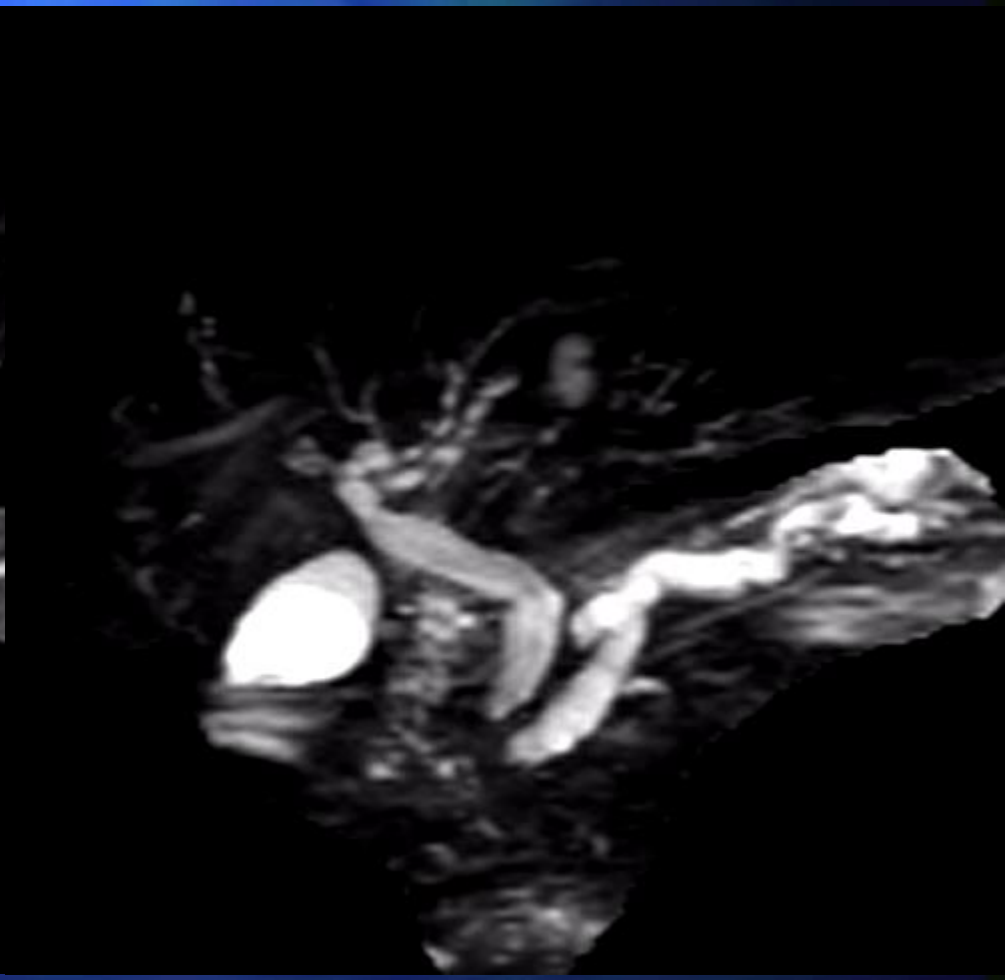



*-Обструкция и повышение давления в панкреатическом протоке* ***(гипертензия)***

*-Растяжение капсулы и периневральный отек железы* ***(гиперсекреция)***

# ПРОТОКОВАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ





# Все причины панкреатической боли при ХП II



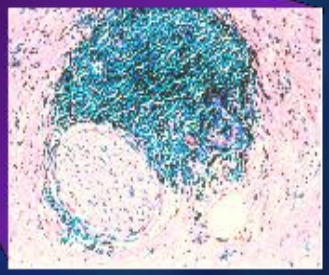
Протоковая обструкция + повышение внутрипртокового давления

Ишемия

Псевдокисты

Стеноз холедоха или ДПК

Воспаление



Перинервальное воспаление

# Характеристика БАС при ХП

**Локализация**:

Левое, правое подреберье,

опоясывающая



**Иррадиация:**

под левую лопатку,

в прекардиальную область

**Характер боли при ХП:**

Ранняя после еды, усиливающаяся приемом пищи

Постоянная (капсульная)

Схваткообразная - периодическая (сфинктерная)

# План обследования пациентов с ХП

**-Лабораторные методы:**

- Общие анализы крови и мочи (амилаза мочи)
- Биохимический анализ крови: трипсин, ингибитор трипсина, амилаза, липаза, сахар, АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТП;
- Копрограмма, эластаза-1 в кале,
- Диагностика синдрома избыточного бактериального роста в кишечнике (СИБР)

**-Инструментальные методы:**

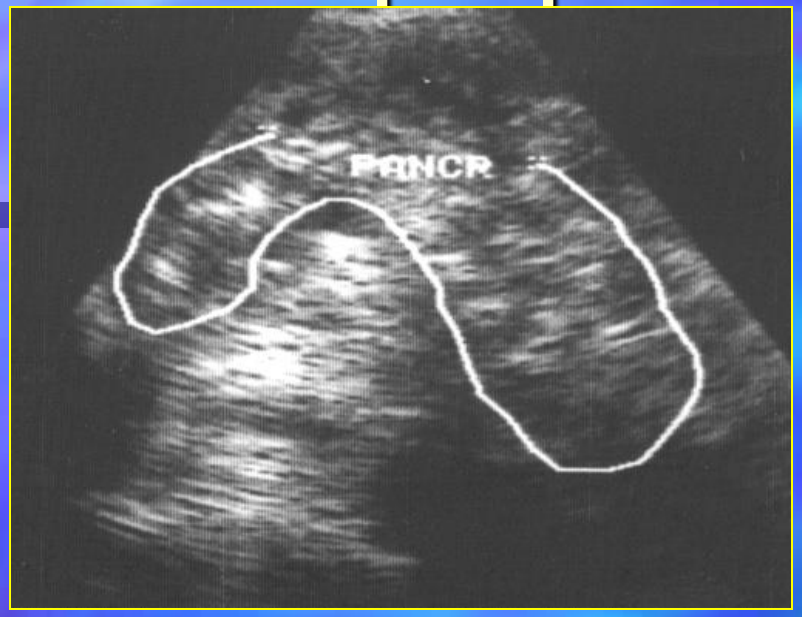
- Ультрасонография (УЗИ), ЭУС;
- Эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС), pH-метрия
- КТ, МРТ поджелудочной железы.

# ДИАГНОСТИКА ВНЕШНЕСЕКРЕТОРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

**2.Лабораторные тесты:**

- **Исследование панкреатической секреции** с экзогенной (секретином и др.) и эндогенной
  ( пищевые тесты ) стимуляцией
- **Качественное исследование кала** (копрограмма)
  Ранний признак – наличие нейтрального жира (стеаторея) с последующим появлением переваренных мышечных волокон ( креаторея)
- **Количественное исследование нейтрального жира** в объеме кала, выделенного в течение 72 часов. Увеличение содержания жира более 6 г/день является патологией
- **Определение панкреатической эластазы** 1 в кале. Уровень <200 мкг эластазы в 1 г кала свидетельствует о панкреатической недостаточности.

# Сонографические признаки ХП

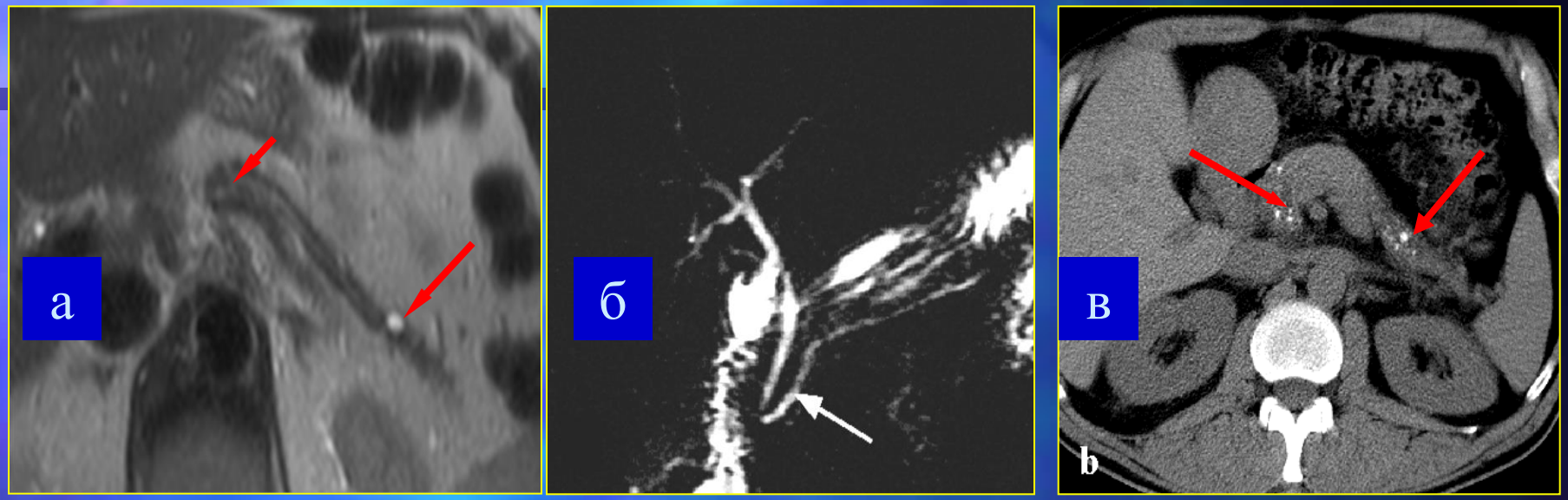



- ✓ Увеличение размеров железы;
- ✓ изменение эхогенности железы;

## Эндоскопические признаки ХП

- ✓ подслизистые кровоизлияния в дне желудка;
- ✓ развернутость подковы двенадцатиперстной кишки;
- ✓ сухая, серая, тусклая слизистая в постбульбарном отделе.

# МРТ признаки ХП




- уменьшение размеров, неравномерное расширение ГПП;
- повышение эхогенности и снижение интенсивности сигнала от паренхимы железы, наличие кальцинатов.

# Какова рациональная терапия ХП?

-Воздержание от приема алкоголя

-Лечение билиарной (ЖКБ; ДСО) и другой патологии

**1.Купирование боли!**

**1.1.Купирование болевого абдоминального синдрома (БАС)**

**1.2.Подавление секреции железы, создание функционального покоя**

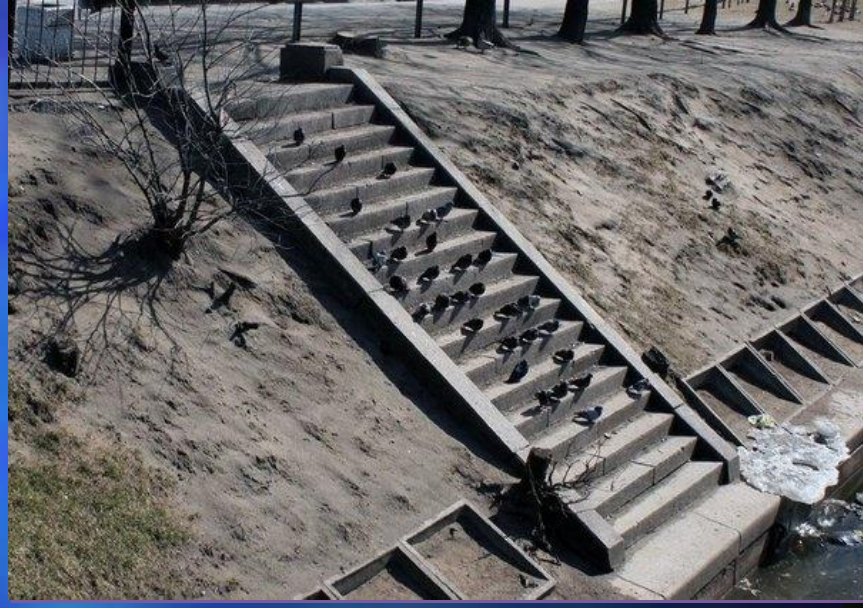
2.Коррекция внешнесекреторной недостаточности

3.Улучшение реологии панкреатического секрета

4.Восстановление кишечной микрофлоры



# Какова рациональная терапия ХП?



## 1.1.Купирование БАС

1.Общие мероприятия

2.Анальгетики:

-Слабая и умеренная боль (неопиатные анальгетики: ацетоминофен, метамизол; нестероидные противовоспалительные препараты: диклофенак, ибупрофен)

-Умеренная и сильная боль (комбинация неопиатных анальгетиков и слабых опиатных анальгетиков (трамадол, даларгин)

-Сильная боль (опиаты: дипидолор, морадол, фентанил, бупренорфин, дюрогезик)

3.Спазмолитики






# 1.Купирование спазма сфинктера Одди и внутрипротоковой гипертензии

ЭТИОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ

**Изменение панкреатического сока (много белка, мало бикарбонатов)**

**Спазм сфинктера Одди**

**нарушает баланс между протеазами и их ингибиторами в соке ПЖ**

стимулирует секрецию активированных Ф.

Выпадение белковых преципитатов в виде пробок (Ф., гликопротеины, мукополисахариды, литостатин)

Кальцификация и обтурация панкреатических протоков (псевдокисты, панкреонекроз)

Внутрипротоковая гипертензия с повышением проницаемости стенок протоков для ферментов

Активация ферментов под действием лизосомальных гидролаз с аутолизом ткани ПЖ

# Миотропные спазмолитики
# I линия - **Мебеверин**

***Максимальная широта воздействия на ЖКТ (билиарный тракт, протоки поджелудочной железы, кишечник)***



- Эффективность – 80% больных.
- Безопасность – побочные эффекты менее 13%
- **Обладает двойным механизмом действия: устраняет спазм и предотвращает развитие гипотонии**
- Доступность – действует через 20 минут, 90% всасывается в кишечнике, в крови не обнаруживается, не кумулируется, действует в течении 16 часов.
- Применяется с 1965 года

# 1.2.Подавление секреции железы

## Создание функционального покоя!!!

- Соблюдение диеты, не усиливающей секреторную функцию поджелудочной железы, **пожизненная абстиненция**.
- Подавление секреции поджелудочной железы.



## 1.2.Подавление секреции железы

## Создание функционального покоя **Диетотерапия**

-полное прекращение приема пищи с переводом на ограниченное пероральное питание (механически и химически щадящее, малокалорийное). Питание со слизистых супов, протертых каш, овощных пюре и киселей. Пища вареная, на пару, жидкая.

-дробно в небольших количествах (4-6 раз в сутки), общий калораж 2500-2800 ккал/сут

-низкое содержание животных жиров или с заменой их на растительные жиры (60-80 г/сут)

-белки (соевый) (120-140 г/сут)

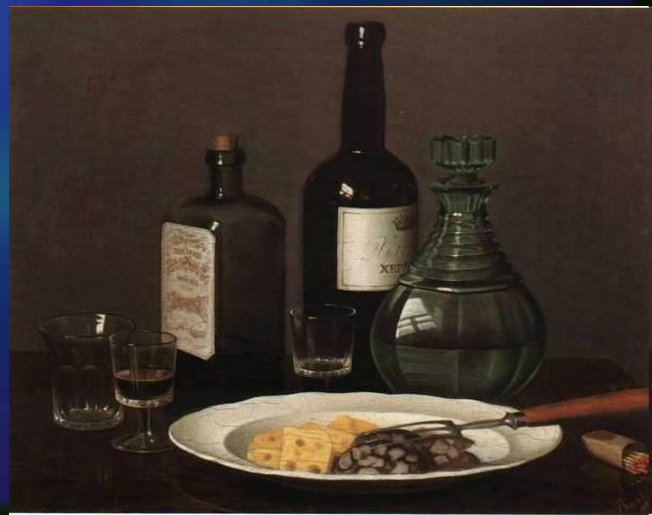
-углеводы до 350 г/сут, за счет простых легкоусвояемых.

-смеси для перорального или энтерального питания

-запрещение употребления натощак кислого, жаренного, копченого, соленого, экстрактивных веществ

-избегать пищи, богатой клетчаткой

- **запрещение приема пищи после 19 часов ???**



## 1.2.Подавление секреции железы
## Создание функционального покоя

# Угнетение желудочной секреции и повышение интрагастрального pH:

- **ингибиторы протонной помпы (PPI)**

  РАБЕПРАЗОЛ (20 мг - 1 капсула – утром и вечером)

  ЭЗОМЕПРАЗОЛ (20 мг - 1 капсула – утром и вечером)

- **блокатор $H_2$ гистаминовых рецепторов**

  ФАМОТИДИН (40 мг - 1 таблетка - в 20.00, либо в 8.00 и 20.00) (пероральный и парентеральный)

- **антацидные препараты**

  ФОСФАЛУГЕЛЬ, МААЛОКС (1 пакет через 40 минут после приема пищи 3 раза в день и перед сном)

## 1.2.Подавление секреции железы
## Создание функционального покоя

## Группа резерва:

## АНАЛОГИ СОМАТОСТАТИНА:

- Сандостатин (по 50 мкг 1-2 раза в сутки)
- Октреотид (п/к 100-300 мкг 3 раза в сутки)

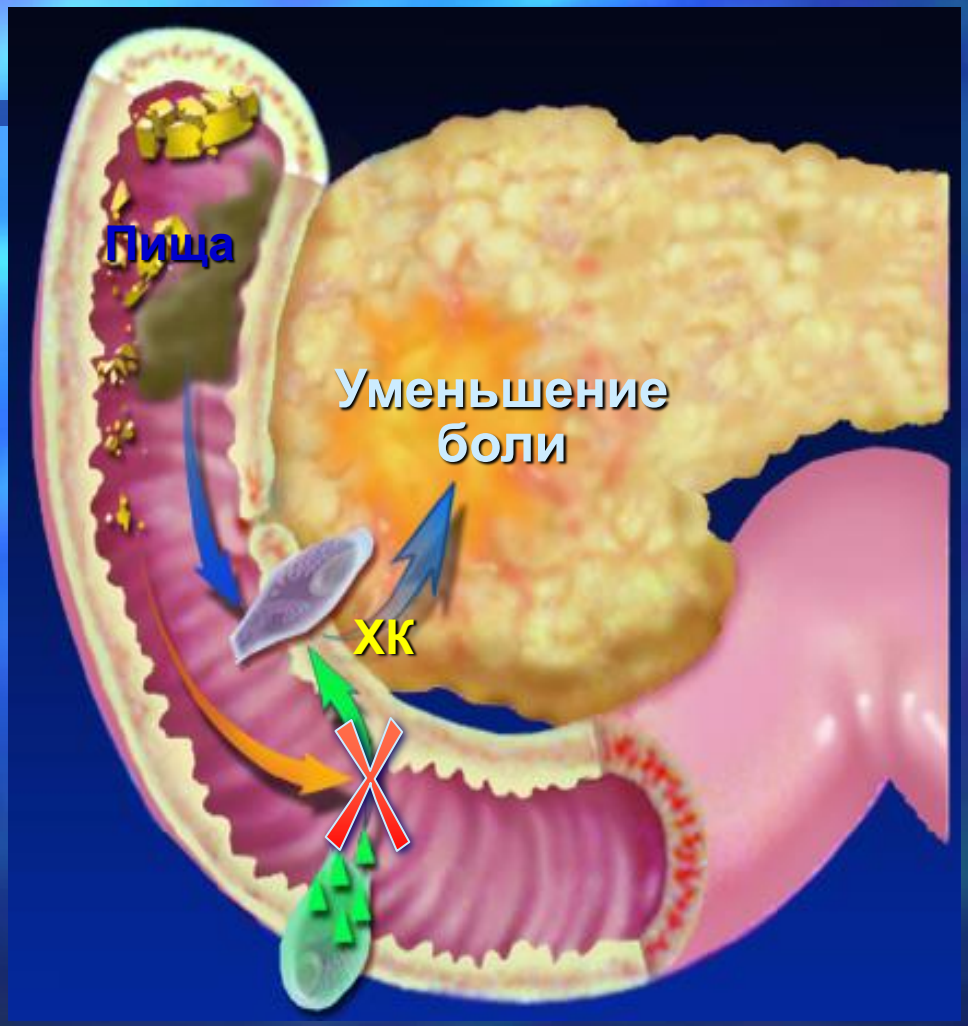
## М-ХОЛИНОЛИТИКИ:

- Платифиллин
- Бускопан
- Гастроцепин



# 1.2.Подавление секреции железы
# Создание функционального покоя
# ФЕРМЕНТЫ: ОСОБОЕ ЗНАЧЕНИЕ ПРИ ХП

**Экзогенные протеазы**




**Экзогенные протеазы разрушают ХК-РФ**

**Клетка, экспрессирующая ХК-РФ**

Экзогенные про-теазы в просвете 12-перстной кишки ингибирует высвобождение холецистокинина и угнетает секрецию панкреатических ферментов и боли.

*(В.Т.Ивашкин,1996, Э.П.Яковенко,1998)*

# Какова рациональная терапия ХП?

-Воздержание от приема алкоголя

-Лечение билиарной (ЖКБ; ДСО) и другой патологии

**1.Купирование боли**

**2.Коррекция внешнесекреторной недостаточности**

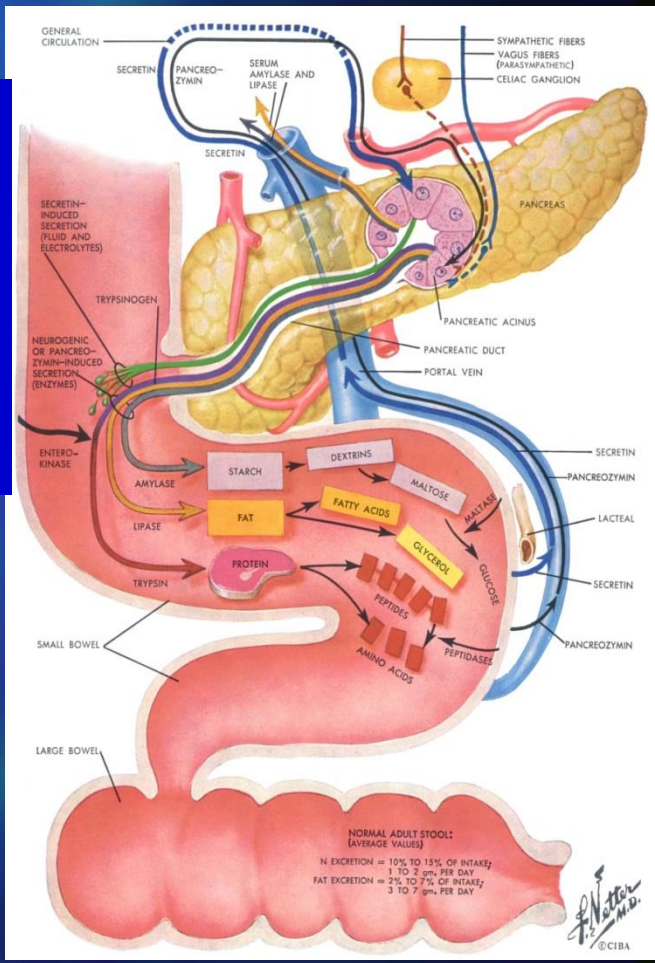
**3.Улучшение реологии панкреатического секрета**

**4.Восстановление кишечной микрофлоры**



# Экзокринная недостаточность ПЖ

| Жиры | Белки | Углеводы |
|---|---|---|
| **Липаза**<br>• ПЖ<br>• Язык<br>• Желудок | **Протеазы**<br>• ПЖ<br>• Слюнные железы<br>• Желудок<br>• Тонкая кишка | **Амилаз**<br>• ПЖ<br>• Слюнные железы<br>• Тонкая кишка |
| **Стеаторея**<br>Ведущий симптом | **Креаторея**<br>редко | **Амилорея**<br>Очень редко |



# 4.Какова рациональная терапия ХП?

-Воздержание от приема алкоголя

-Лечение билиарной (ЖКБ; ДСО) и другой патологии

**1.Купирование боли**

**2.Коррекция внешнесекреторной недостаточности**

**3.Улучшение реологии панкреатического секрета**

**4.Восстановление кишечной микрофлоры**






# 3.Улучшение реологии панкреатического секрета

**ЭТИОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ**

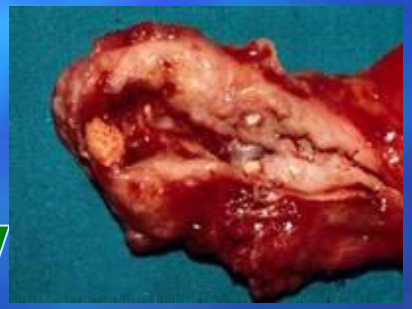
**Изменение панкреатического сока (много белка, мало бикарбонатов)**

**нарушает баланс между протеазами и их ингибиторами в соке ПЖ**

Спазм сфинктера Одди

Выпадение белковых преципитатов в виде пробок (Ф., гликопротеины, мукополисахариды, литостатин)

стимулирует секрецию активированных Ф.



Кальцификация и обтурация панкреатических протоков (псевдокисты, панкреонекроз)

Внутрипротоковая гипертензия с повышением проницаемости стенок протоков для ферментов

Активация ферментов под действием лизосомальных гидролаз с аутолизом ткани ПЖ

# 3.Улучшение реологии панкреатического секрета

## Препараты желчных кислот (УДХК)

4-10-15 мг/кг, 6-12 и более месяцев



**МЕХАНИЗМЫ**

- **Изменяют реологию желчи, вытесняя из гепато-энтеральной циркуляции свободные желчные кислоты, оказывающие панкреотоксический эффект**
- **Растворяют белковые преципитаты и камни**
- **Нормализуют отток панкреатического секрета**

# Этапное лечение больных с обострением ХП

## I этап

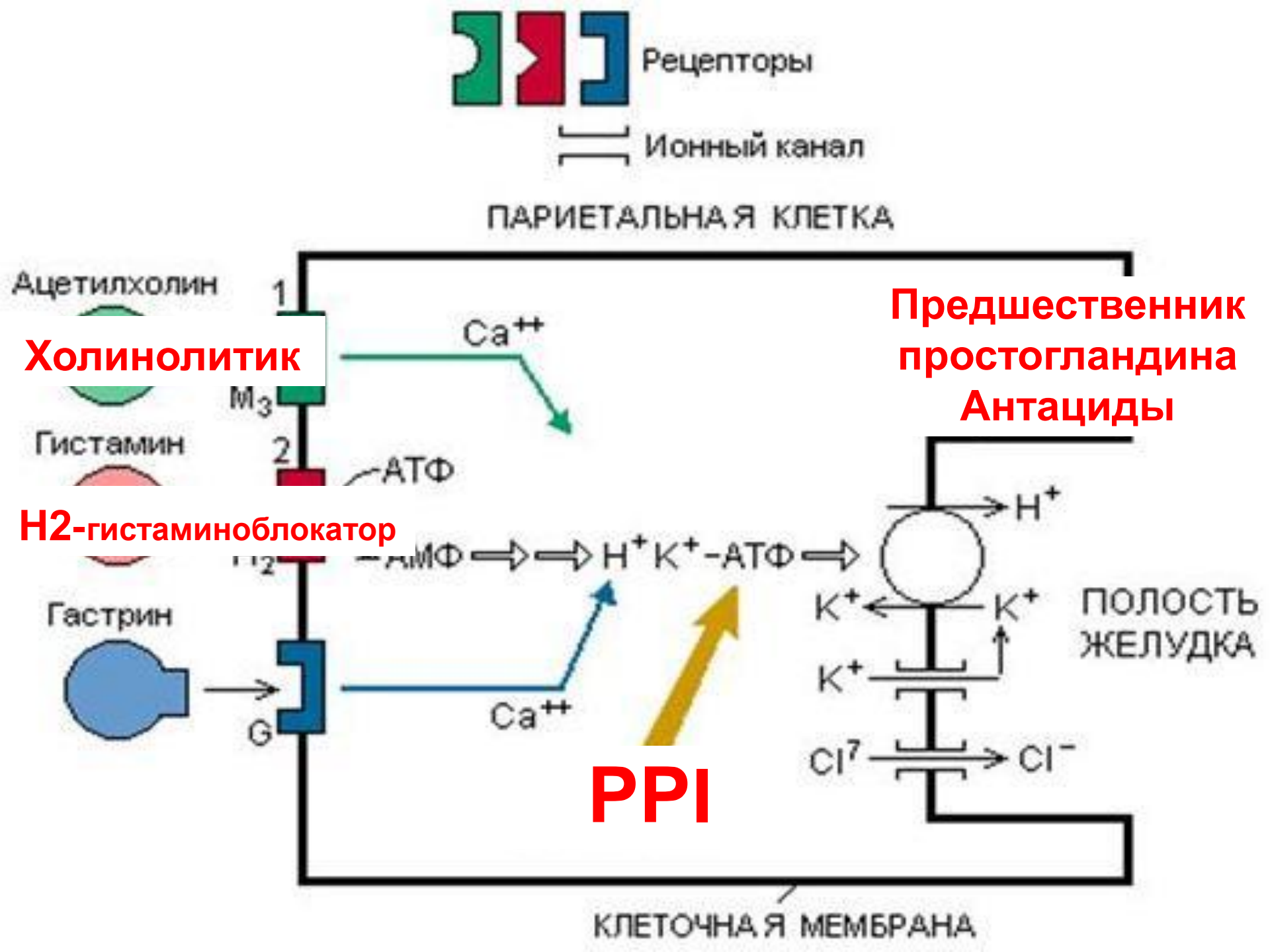
- **Диета, отказ от курения, алкоголя и др.**
- **АНАЛЬГЕТИКИ** - по показаниям
- Полиферментный препарат (ПАНКРЕАТИН)
- Секретолитики (PPI, Фамотидин)
- Моторно-эвакуаторные нарушения (МЕБЕВЕРИН)

## II этап

- Бактериальная деконтаминация (РИФАКСИМИН)
- Пребиотическая терапия
- Пробиотическая терапия

## III этап

- Воздействие на реологию желчи (УДХК), параллельно МЕБЕВЕРИН и ПЕРЕБИОТИК


Рецепторы
Ионный канал
ПАРИЕТАЛЬНАЯ КЛЕТКА
Ацетилхолин
1
Ca++
Холинолитик
M3
Гистамин
2
АТФ
Предшественник простогландина
Антациды
H2-гистаминоблокатор
H2
АМФ
H+ K+-АТФ
H+
K+
K+
ПОЛОСТЬ ЖЕЛУДКА
Гастрин
K+
G
Ca++
PPI
Cl-
Cl-
КЛЕТОЧНАЯ МЕМБРАНА

# ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКИЙ ЦЕНТР «ЭКСПЕРТ»

Пионерская 16
тел: +7-968-188-28-88
426-33-88

WWW.GASTROE.RU
раздел для врачей



средств!