

**РЕГИОНАЛЬНОЕ ОБЩЕСТВЕННОЕ ДВИЖЕНИЕ
«АДАПТАЦИОННАЯ МЕДИЦИНА И ПРЕВЕНТОЛОГИЯ.
ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ АЛЬЯНС»**

Президент академик РАН А.В. Шабров

**САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКИЙ
КЛУБ «МЕТАБОЛИКА»**



Трудные и нерешенные вопросы диагностики и лечения *Helicobacter pylori* - ассоциированных заболеваний

Д.А. Вологжанин

В.П. Новикова

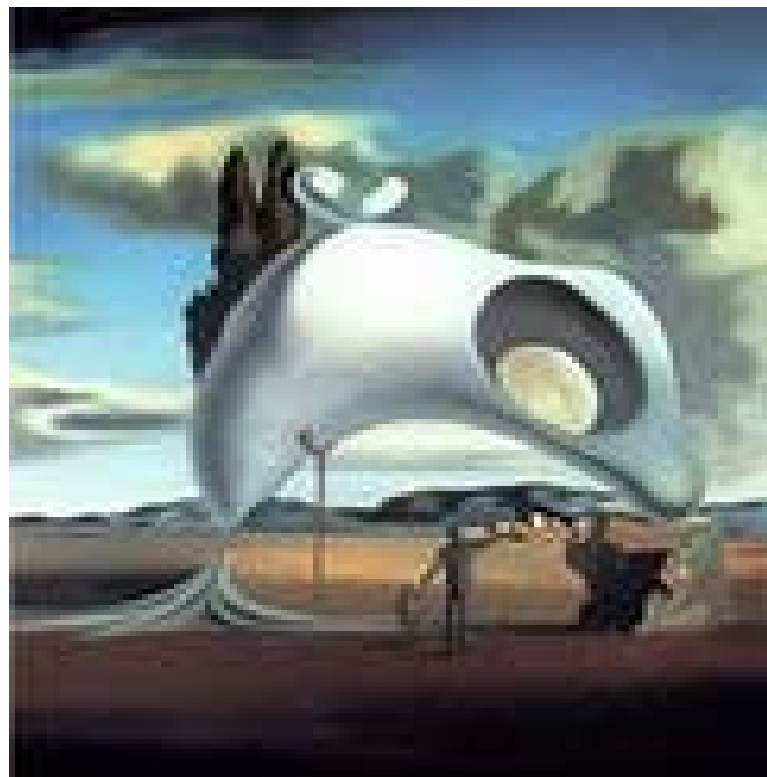
О.А. Саблин

Ю.П. Успенский

М.А. Шевяков

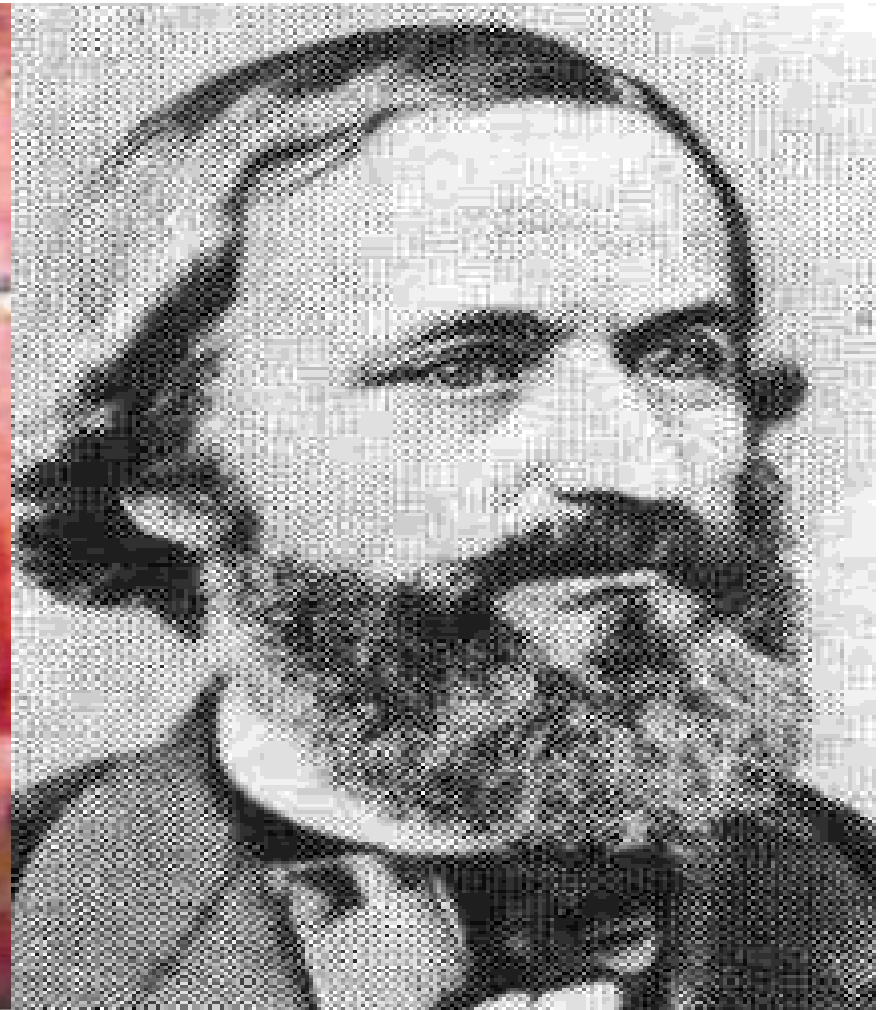
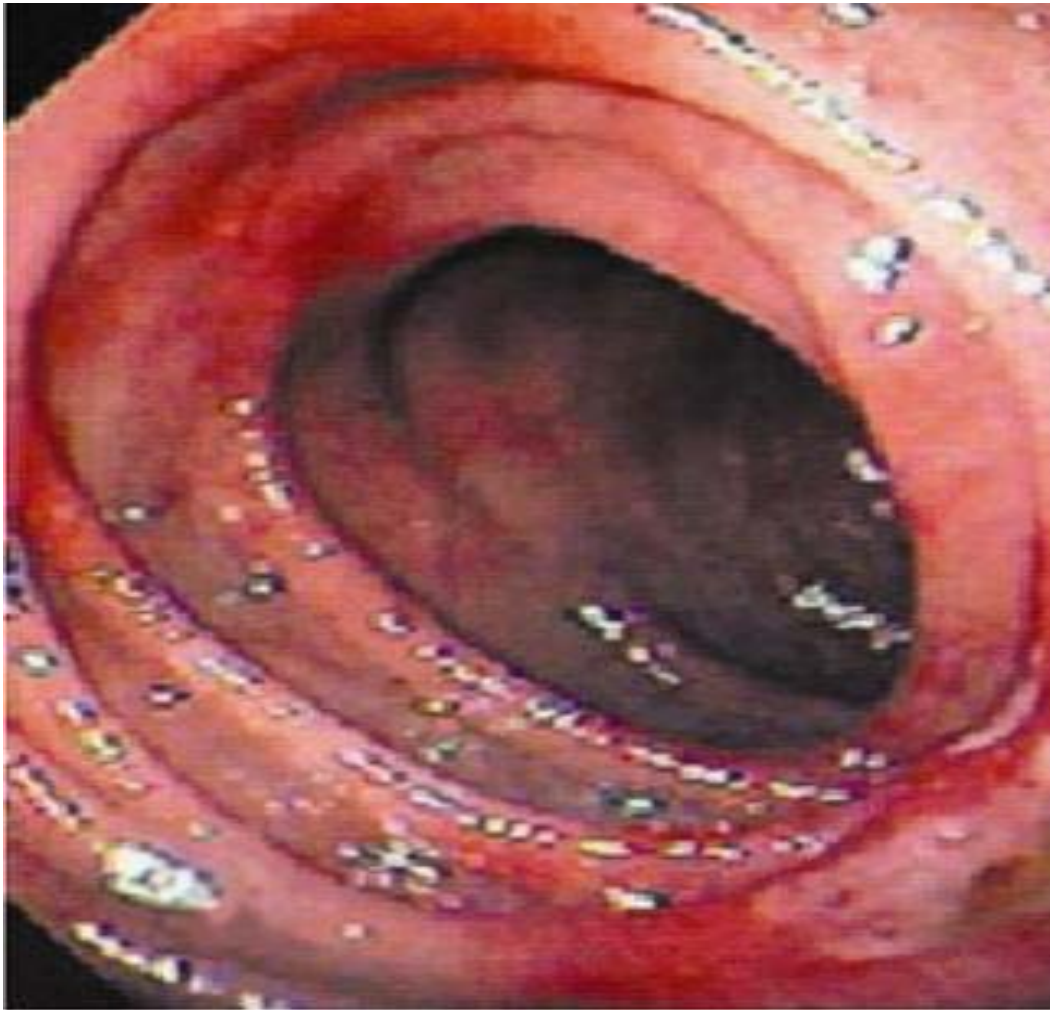
Н.В. Барышникова

Ю.А. Фоминых



***Оптимизация эрадикационной
терапии с учетом возрастающей
региональной
антибиотикорезистентности, есть
ли выход?***

проф. Ю.П. Успенский



Без кислоты нет язвы.

К. Шварц, 1910

Теории патогенеза язвенной болезни, рассматривающие соляную кислоту в желудке в качестве основного или ко-фактора язвообразования(1):

- П. Балинт- Теория «ацидоза» на основании выявленных сдвигов кислотно-щелочного равновесия в **кислую сторону** у больных язвенной болезнью и **кислой** реакции желудочной среды.
- Д.Ригель -Пептическая теория язвенной болезни: язва формируется в местах, наиболее подвергающихся воздействию **желудочного сока**.
- Г.Бергман (1913)- Нервно-вегетативная теория: язва – это результат переваривания слизистой оболочки желудка активным **желудочным соком**, содержащим **соляную кислоту** и протеолитический фермент пепсин (учение о «нервно-вегетативной стигме»).
- Х.У. Кушинг (1932)-Нейрогенная теория - нарушение нервной регуляции трофики тканей за счет раздражения переднего отдела гипоталамуса, которые передаются на ядра блуждающего нерва, приводит к ишемии слизистой оболочки, что уменьшает ее сопротивляемость к повреждающему действию **желудочного сока**.

Теории патогенеза язвенной болезни, рассматривающие соляную кислоту в желудке в качестве основного или ко-фактора язвообразования(2):

- Я.Б.Витебский- Клапанная теория: на границе отделов ЖКТ расположены клапаны, которые обеспечивают защиту от забрасывания химуса из нижележащих отделов. Наличие рефлюкса в каком-либо отделе ЖКТ приводит к заболеваниям ЖКТ, в том числе и к язвенной болезни. **Гиперацидное состояние** при дуодено-гастральном рефлюксе рассматривается как защитная реакция на рефлюкс щелочного содержимого 12-перстной кишки в желудок.
- К.М. Быков и И.Т.Курцин- Кортико-висцеральная теория: под влиянием травмирующих ЦНС факторов происходит изменение деятельности коры головного мозга. При перенапряжении мозговых клеток подкорковые центры освобождаются от кортикальных влияний, в результате чего возникает повышенная возбудимость подкорковых структур и длительный спазм гладкой мускулатуры внутренних органов, усиление **секреторной активности желудка**.



J.R.Warren, B.J.Marshall

**Unidentified curved bacilli on gastric epithelium
in active chronic gastritis**

The Lancet, June 4, 1983

«Konjetzny: A German Surgeon of the Past Century and his Pioneering Hypothesis of a Bacterial Aetiology for Gastritis, Peptic Ulcer and Gastric Cancer».

«Конечный: немецкий хирург и его пионерская гипотеза бактериальной этиологии гастрита, язвы и рака желудка».

K.Demeter,Gastroenterol .,2005

«Гистологическое изучение образцов из желудка дало возможность наблюдать тесную связь между **тяжестью процесса** и **количеством бактерий** на слизистой. При отсутствии воспаления я не мог найти никаких бактерий. Напротив, в участках с тяжелым гастритом мы наблюдали потерю специфичности и вторичную **атрофию** желез. Имелось массивное **бактериальное обсеменение** в участках с тяжелыми **гастритическими изменениями**».

Konjetzny G.E. Chronische Gastritis und Duodenitis als Ursache des Magenduoenalgeschw, Pathologischen Anatomie und zur Allgemeinen Pathologie. 1923

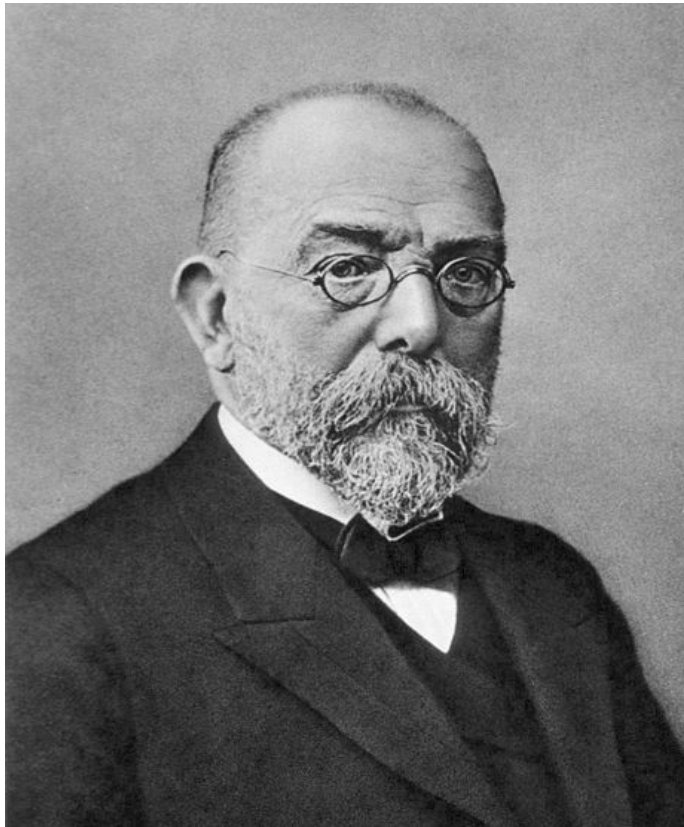
**«Без кислоты и
хеликобактериоза нет
хеликобактер –
ассоциированной язвы».**

D. Graham

Причины гиперпродукции соляной кислоты в желудке при инфицировании *H.pylori* :

- нарушение регуляции кислотообразования через прямое влияние *H.pylori* на секреторный процесс, путем избыточного ощелачивания антрального отдела желудка продуктами гидролиза мочевины уреазой бактерий с развитием гипергастринемии.
- увеличение в антральном отделе желудка числа G-клеток, вырабатывающих гастрин с возрастанием степени обсемененности *H.pylori* .
- образуемый в избытке аммиак действует как на G-клетки, приводя к гастринемии, так и на D-клетки, ингибируя выделение соматостатина, что приводит к выраженной гиперсекреции HCl.
- цитокины и эпидермальные факторы роста, синтезируемые в слизистой антрального отдела желудка в ответ на инфицирование *H.pylori*, влияют на увеличение секреции HCl

ПОСТУЛАТЫ КОХА



Heinrich Hermann Robert Koch

1. Микроорганизм постоянно встречается в организме больных людей (или животных) и отсутствует у здоровых; -
2. Микроорганизм должен быть изолирован от больного человека (или животного) и его штамм должен быть выращен в чистой культуре; +
3. При заражении чистой культурой микроорганизма здоровый человек (или животное) заболевает; +-
4. Микроорганизм должен быть повторно изолирован от экспериментально заражённого человека (или животного). +-

Кто для человека Helicobacter pylori?

Helicobacter в разных обстоятельствах может проявлять свойства и патогена, и нормального симбионта (определяется это особенностями иммунотолерантности макроорганизма и молекулярно-генетическими особенностями штаммов НР) , постулаты Коха в отношении него, применительно, например к язвенной болезни, выполняются лишь частично-выявляется в виде чистой культуры, но не у всех, а эрадикация не приводит к полному излечению.

Обязательные показания к эрадикации Маастрихт1-1997г.

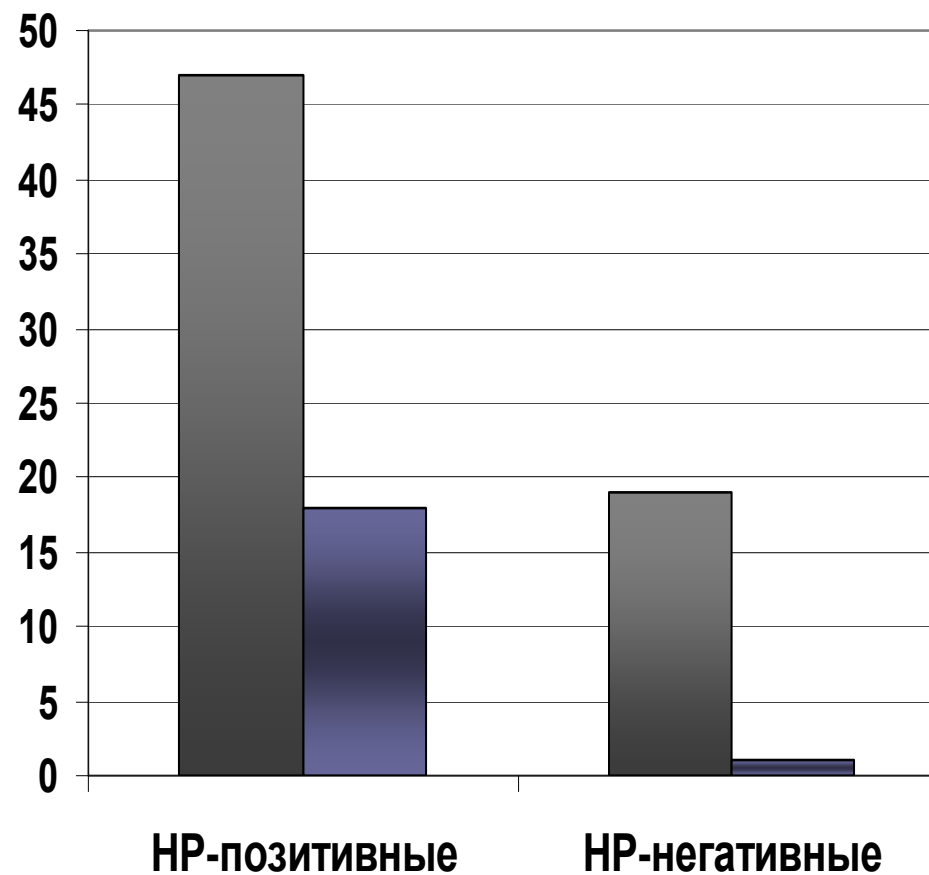
- а.язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки – в активной и неактивной фазе, при наличии или отсутствии осложнений
- б.хронический гастрит – тяжелое течение (наличие кишечной метаплазии, атрофии, эрозивные изменения)
- в.MALT-лимфома
- г. после операции резекции желудка по поводу рака желудка

Когда еще эрадикация должна быть обязательной?

- У больных, получающих длительную НПВС-терапию;
- У больных, которым показана длительная кислотосупрессивная терапия

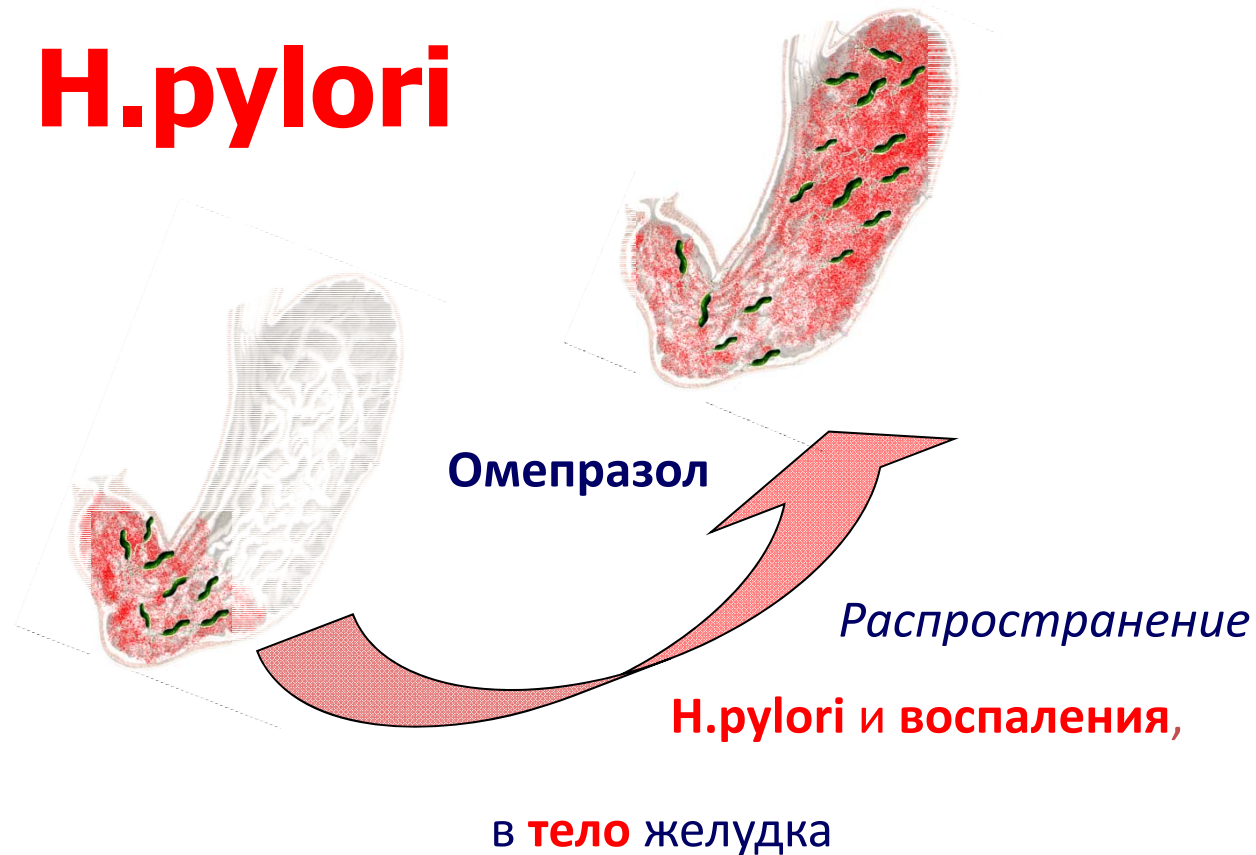
Инфекция *H.pylori* (HP) и прием НПВП синергично увеличивают риск развития пептических язв

Пациенты с язвами желудка (%)



■ на фоне приема НПВП ■ контроль Huang et al 2002

Феномен «экспансии» *H. pylori*

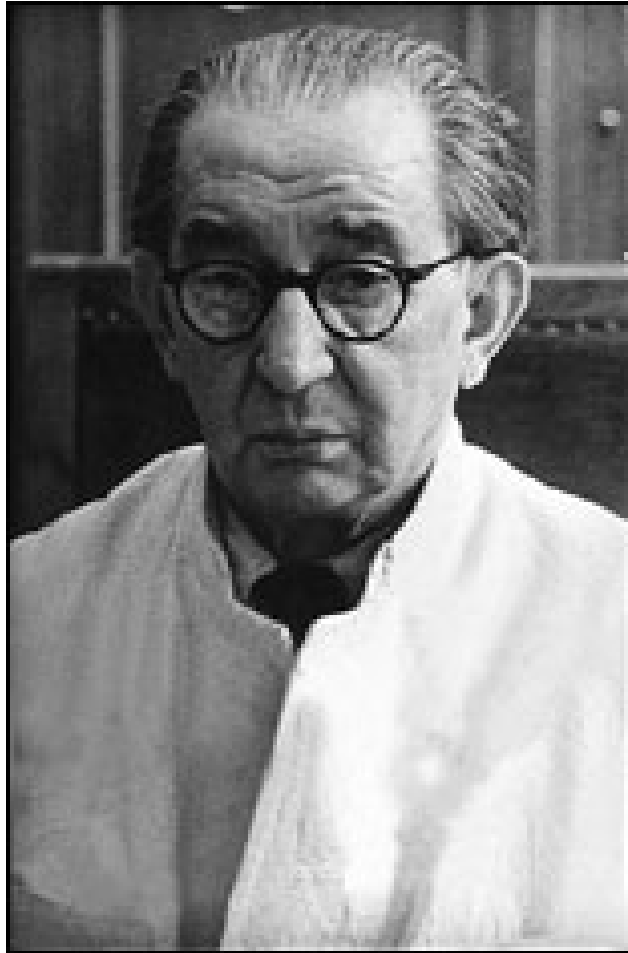


Graham DY et al. Aliment Pharmacol Ther. 2003 Jan;17(2):193-200.
Meining A. et al., Aliment.Pharmacol.Ther, 1997, Aug: 11(4):729-34



***«Диагноз
язвенной болезни
можно
выставить по
телефону».***

D. Mounichan, Lancet,
1903.



«...Язва и рак желудка могут развиваться на фоне немого 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 рака желудка...»

Konjetzny GE., 1947

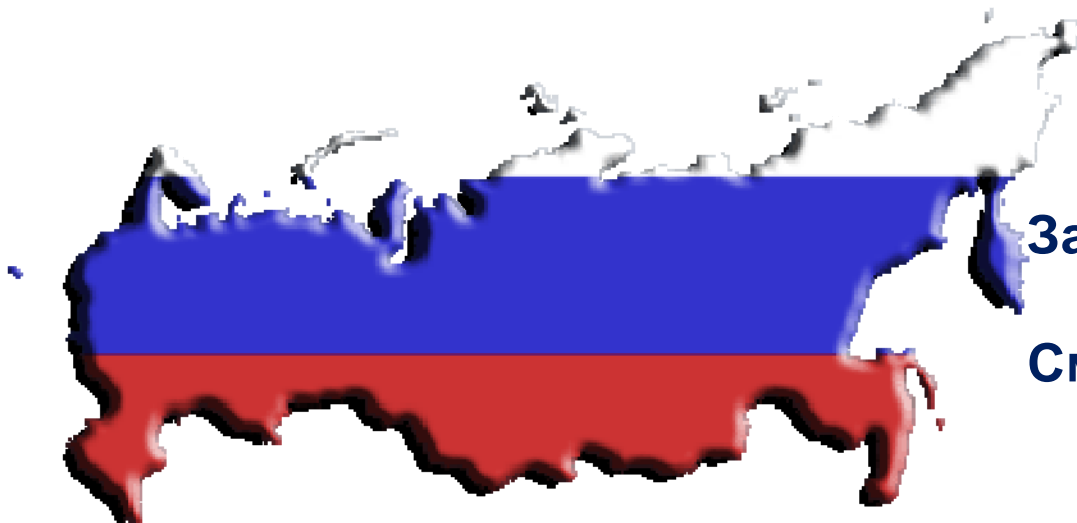
Л.Н. Толстой «Смерть Ивана Ильича»



«...Боль в боку все томила, все как будто усиливалась, становилась постоянной, вкус во рту становился все страннее, ему казалось, что пахло чем-то отвратительным у него изо рта, и аппетит и силы все слабели. Ему готовили особенные кушанья по предписанию врачей; но кушанья эти все были для него безвкуснее и безвкуснее, отвратительнее и отвратительнее».

«Портрет» рака желудка в России

Информация для специалистов здравоохранения
Настоящая презентация является собственностью компании Астеллас
Фарма Юроп Б.В. Данный материал не подлежит любым видам
копирования и не может быть передан третьим лицам без письменного
разрешения компании Астеллас Фарма Юроп Б.В.



Заболеваемость – 40.000

Смертность – 34.000

70% - диагностика на III-IV стадии

**51% - летальность в течение года
после установления диагноза**

**4 место
в структуре
заболеваемости
и 2 в структуре
смертности**

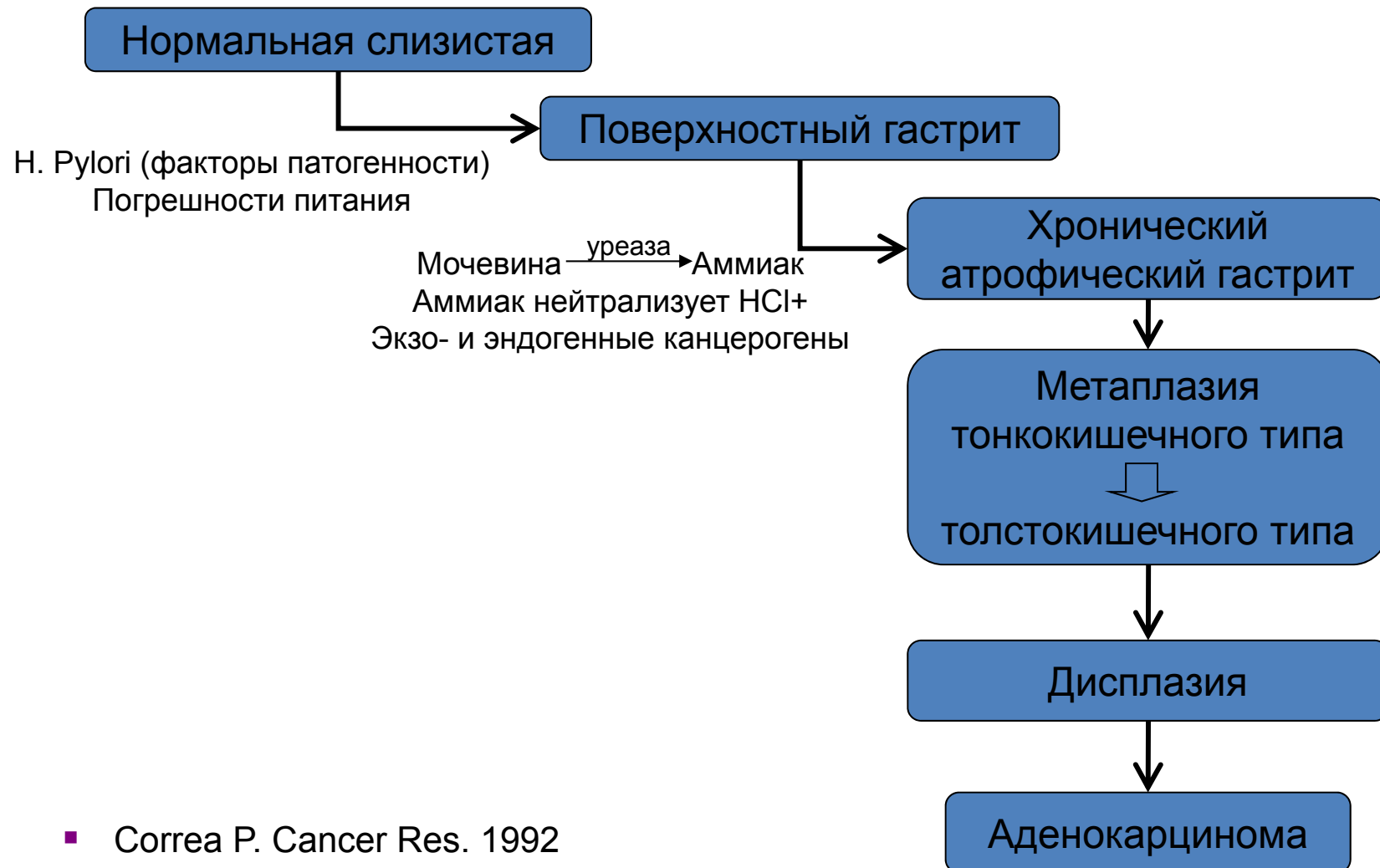
Чиссов В.И., с соавт. Злокачественные новообразования в России в 2010 году.
М.:ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» 2012 - 260 с.

Чиссов В.И., с соавт. Состояние онкологической помощи населению России в 2011 году М., 2012; 240 с.

**Рак желудка и Helicobacter pylori:
драма при погашенных свечах;
есть ли шанс у канцеропревенции
и где находится точка
невозврата?**

РАК ЖЕЛУДКА:

КАСКАД КОРРЕА



- Correa P. Cancer Res. 1992

МААСТРИХТ III, IV

PREVENTION OF GASTRIC CANCER AND OTHER COMPLICATIONS (WORKSHOP 3)

Statement 1: H pylori infection is the most consistent risk factor for gastric cancer. Its elimination is therefore the most promising strategy to reduce the incidence of gastric cancer

Evidence level: 1a

Grade of recommendation: A

Часть 3. Утверждение 1: инфекция *H.pylori* является основным фактором риска рака желудка.

Поэтому эрадикация *H.pylori* - наиболее перспективная стратегия по снижению частоты рака желудка.

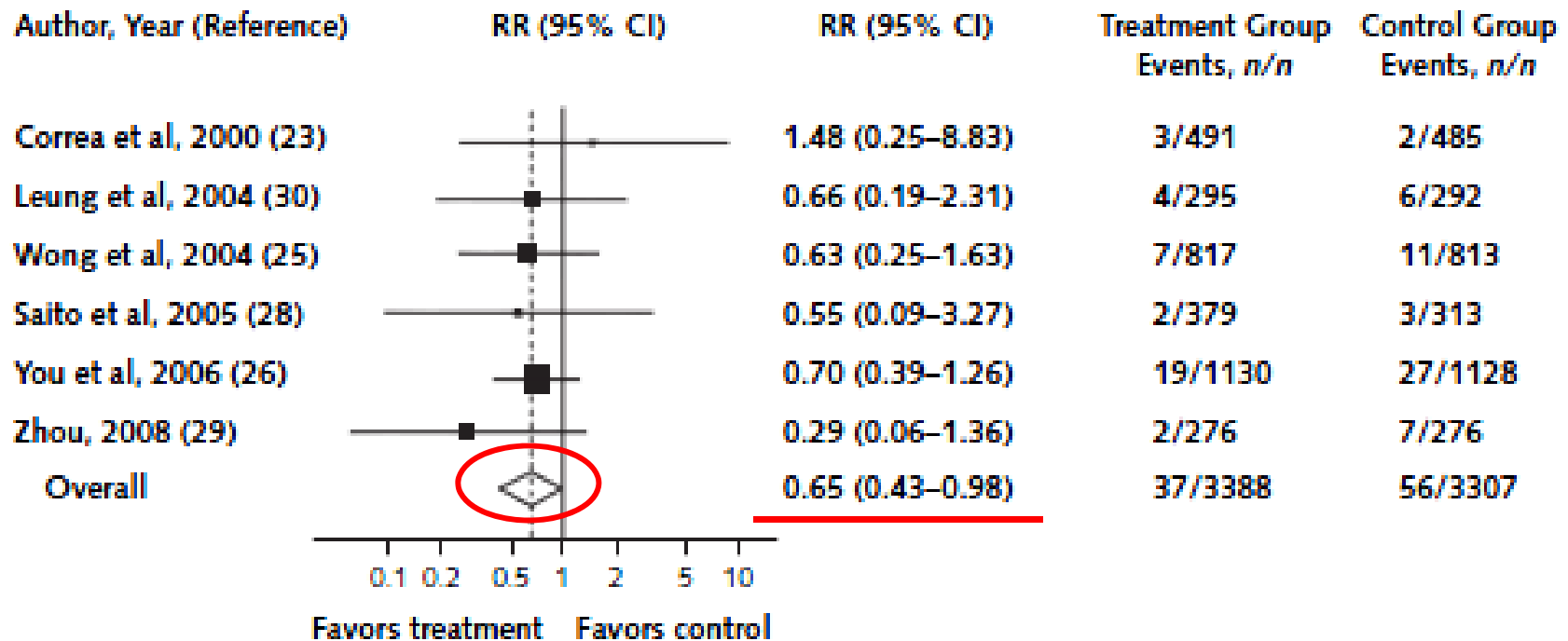
Риск некардиального рака желудка при инфицировании *H.pylori* увеличивается в 20 раз и более!

Уровень доказательности: 1a

Степень рекомендации: A

Эрадикация инфекции *Helicobacter pylori*

Мета-анализ 6 исследований с включением 6695 пациентов
большинство пациентов имели атрофию или кишечную метаплазию

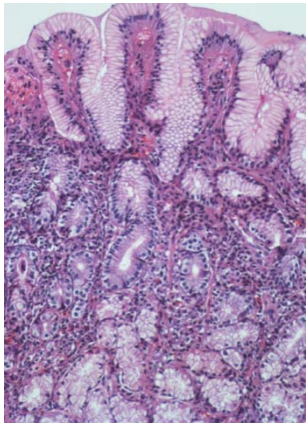


Риск развития рака желудка снижается на 35%

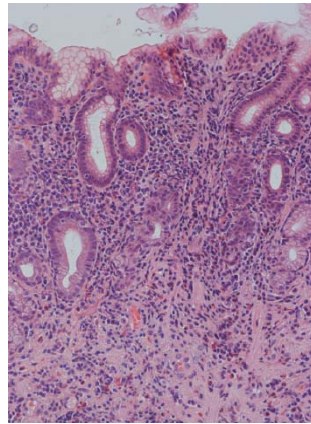
Когда эрадикация наиболее эффективна?

Каскад Корреа

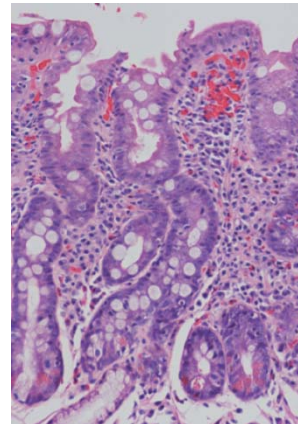
Неатрофический
гастрит



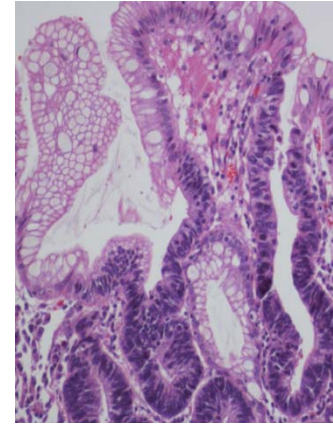
Атрофический
гастрит



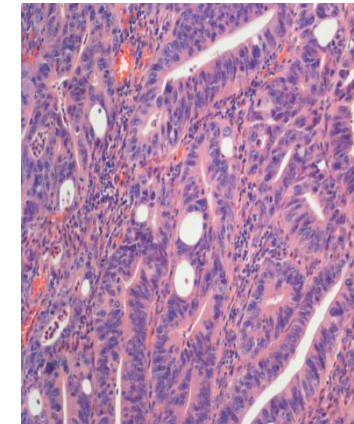
Метаплазия



Дисплазия



Рак



ЭРАДИКАЦИЯ

до развития предраковых изменений!!!

Стратегия ведения больных, которые впервые обратились с диспептическими жалобами:

- Необходимость получения **доказательств связи симптомов с верхними отделами ЖКТ;**
- **Исключить «симптомы тревоги»,** которые требуют добросовестного дообследования пациентов, с целью выявления более тяжелой скрытой патологии;
- **Исключить прием ацетилсалициловой кислоты** или других НПВП;
- Целесообразным является неинвазивное определение H. Pylori, и при положительном ответе необходимо провести **эрадикацию пилорического хеликобактера – стратегия «test and treat»;**
- Больным с «симптомами тревоги» или в возрасте старше 40–45 лет обязательна ФГДС – **стратегия « endoscopy, test and treat».**

Резолюция РГА, 9 декабря 2013г. Пункты 1, 2, 3, 4

Резолюция совета экспертов 9 декабря 2013 г.
«Практические шаги по профилактике рака
в Российской Федерации: алгоритм ведения
с хроническим геликобактерным гастритом»

Российская гастроэнтерологическая ассоциация

ИНТЕРНЕТ-СЕКЦИОНАЛЬНЫЙ ЦЕНТР

Подготовитель: Ивашин В. Т. (д.м.н., проф., академик РАН, Москва)
Эксперты: Абдулваев Р. А. (д.м.н., проф., Казань), Агастанов О. П. (д.м.н., проф., Новосибирск), М. н., проф., Москва), Байди С. В. (главный гастроэнтеролог, Департамент здравоохранения, гастроэнтерологический центр, Ярославль), Караченцов Н. В. (д.м.н., проф., Красноярск), Киселев В. В. (д.м.н., проф., Москва), Соловьев М. Ф. (д.м.н., проф., Новосибирск), Сейфуллин Р. Г. (д.м.н., проф., Казань), проф., Москва), Шатунин А. А. (д.м.н., проф., Москва)

Разработка и внедрение практических мер по профилактике рака желудка в России крайне важны. В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями населения России рак желудка занимает 4-е место у мужчин и 5-е место у женщин. В 2011 г. число новых случаев рака желудка составило 38318 человек, заболеваемость - 26,8 на 100000 населения. Кумулятивный риск умереть от злокачественных новообразований желудка у мужчин определен как 2,6%, у женщин - 1% [1].

В качестве общих мер по оздоровлению населения следует рассматривать борьбу с курением и злоупотреблением алкоголем, популяризацию здорового питания и физической активности. В качестве наиболее эффективной с точки зрения современной гастроэнтерологии меры профилактики рака желудка следует рассматривать эрадикационную терапию инфекции *Helicobacter pylori* при хроническом гастрите, в том числе при атрофическом гастрите.

1. Высокая частота инфекции *H. pylori* в России определяет высокую частоту хронического гастрита и ассоциированных с *H. pylori* заболеваний, в том числе рака желудка.
2. Хронический гастрит, вызванный инфекцией *H. pylori* в том числе атрофический гастрит, служит показанием для проведения эрадикационной терапии *H. pylori* [2].
3. Длительный прием ингибиторов протонной помпы, например, при эрозивной форме ГЭРБ, должен рассматриваться как показание для эрадикационной терапии *H. pylori* с целью профилактики воспалительных и атрофических изменений слизистой оболочки тела желудка.
4. В любой клинической ситуации, при которой врач не уверен в необходимости диагностики и лечения инфекции *H. pylori*, дополнительным и крайне актуальным аргументом в пользу их проведения должен стать профилактический эффект по отношению к возникновению рака желудка, особенно у пациентов с отягощенным наследственным анамнезом.
5. В качестве схемы первой линии лечения инфекции *H. pylori* рекомендуются:
 - а) стандартная эрадикационная терапия (ИПП + амоксициллин + кларитромицин) в дозе 500 мг 2 раза в день в течение 14 дней.
 - б) квадротерапия (ИПП + амоксициллин + кларитромицин + висмут субцитрат) в дозе 200 мг 4 раза в день в течение 14 дней.

6. В качестве меры профилактики рецидивов инфекции *H. pylori* рекомендуется стандартная эрадикационная терапия (ИПП + амоксициллин + кларитромицин) в дозе 500 мг 2 раза в день в течение 14 дней.

7. Больные с хроническим гастритом, успешно эрадикация которых не достигнута, в группе риска рецидивов инфекции *H. pylori* и заболеваний верхних отделов желудочно-кишечного тракта.

8. При направлении на эзофагогастродуоденоскопию для диагностики гастрита и эрадикационной терапии *H. pylori* рекомендуется забор биопсий из антрального и телесного отделов желудка.

9. При хроническом гастрите после курса эрадикационной терапии рекомендуется проведение контрольной эрадикационной терапии (ИПП + амоксициллин + кларитромицин) в дозе 500 мг 2 раза в день в течение 14 дней.

10. Разработка и внедрение практических мер по профилактике рака желудка в России крайне важны.

11. Обязательна разработка и внедрение практических мер по профилактике рака желудка, особенно у пациентов с отягощенным наследственным анамнезом.

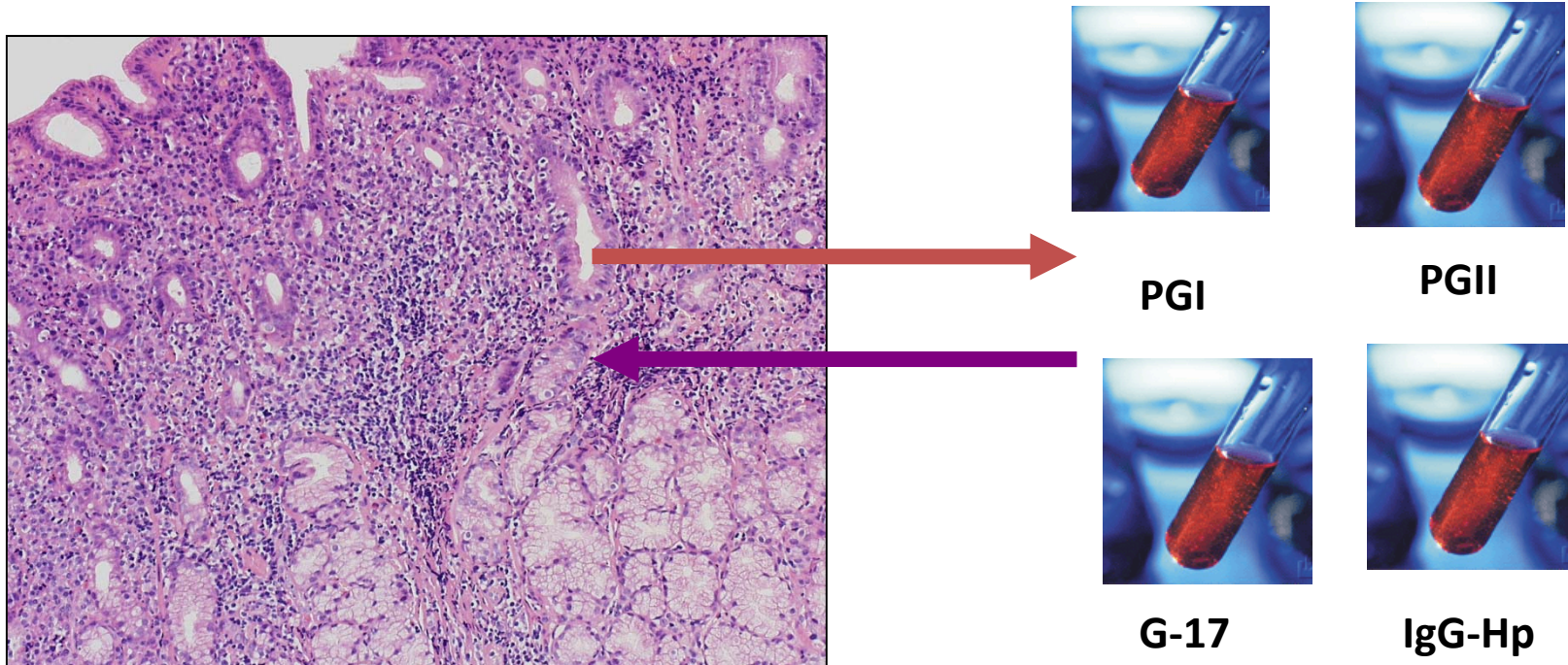
© Ивашин В. Т., Соловьев М. Ф., Караченцов Н. В. (ред.) «Практические шаги по профилактике рака желудка в Российской Федерации: алгоритм ведения с хроническим геликобактерным гастритом». Российская гастроэнтерологическая ассоциация. Москва, издательство РГА, 2013. № 1. С. 17-18.

Председатель Российской гастроэнтерологической ассоциации
Председатель Национального Интернет-секционного Центра
Общественный деятель, академик РАН, Профессор

Ивашин В. Т.

2. Хронический гастрит, вызванный инфекцией *H. pylori* в том числе атрофический гастрит, служит показанием для проведения эрадикационной терапии *H. pylori* [2].
3. Длительный прием ингибиторов протонной помпы, например, при эрозивной форме ГЭРБ, должен рассматриваться как показание для эрадикационной терапии *H. pylori* с целью профилактики воспалительных и атрофических изменений слизистой оболочки тела желудка.
4. В любой клинической ситуации, при которой врач не уверен в необходимости диагностики и лечения инфекции *H. pylori*, дополнительным и крайне актуальным аргументом в пользу их проведения должен стать профилактический эффект по отношению к возникновению рака желудка, особенно у пациентов с отягощенным наследственным анамнезом.

Gastropanel® “A serological biopsy”



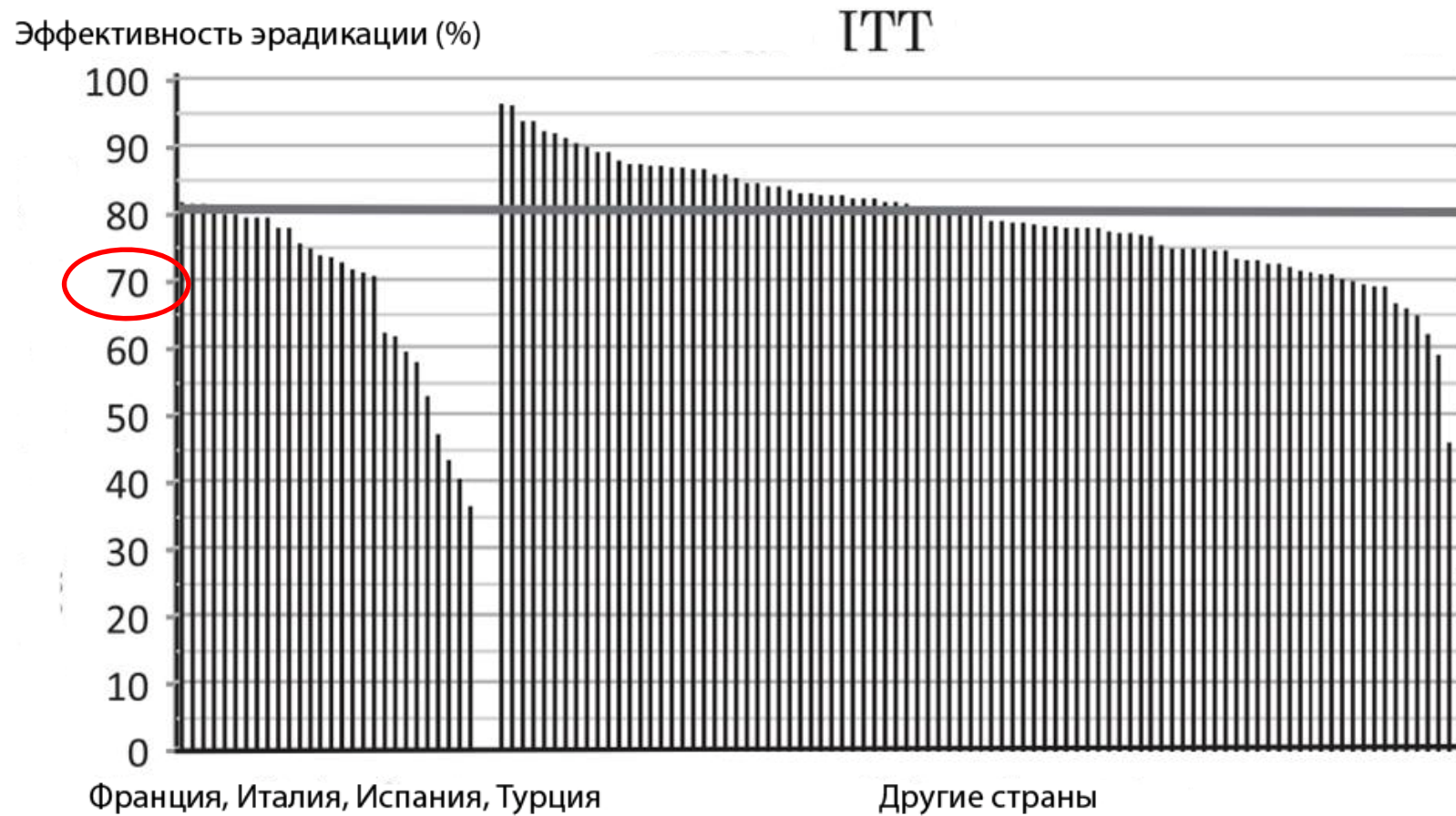
«Алиса в стране чудес»

Л.Кэрролл



«– Скажите, пожалуйста, куда мне отсюда идти? – А куда ты хочешь попасть? – ответил Кот. – Мне все равно... – сказала Алиса. – Тогда все равно, куда и идти, – заметил Кот.»

Снижение эффективности тройной терапии (ОАК)



Graham D.Y, Fischbach L. Gut 2010;59:1143-53

Malfertheiner P. et al. Gut 2012;61:646-664.

Флемоксин Солютаб®

амокциллин 1000 мг



- Флемоксин Солютаб® ключевой компонент в схемах эрадикации *H. pylori* первой линии.^{1,2}
- Характеризуется высокой природной активностью в отношении *H. pylori* и очень низким уровнем вторичной резистентности³⁻⁶
- Благодаря низкой «остаточной» концентрации, в 4 раза меньше, чем амоксициллин в капсулах, воздействует на микрофлору кишечника^{5,6}

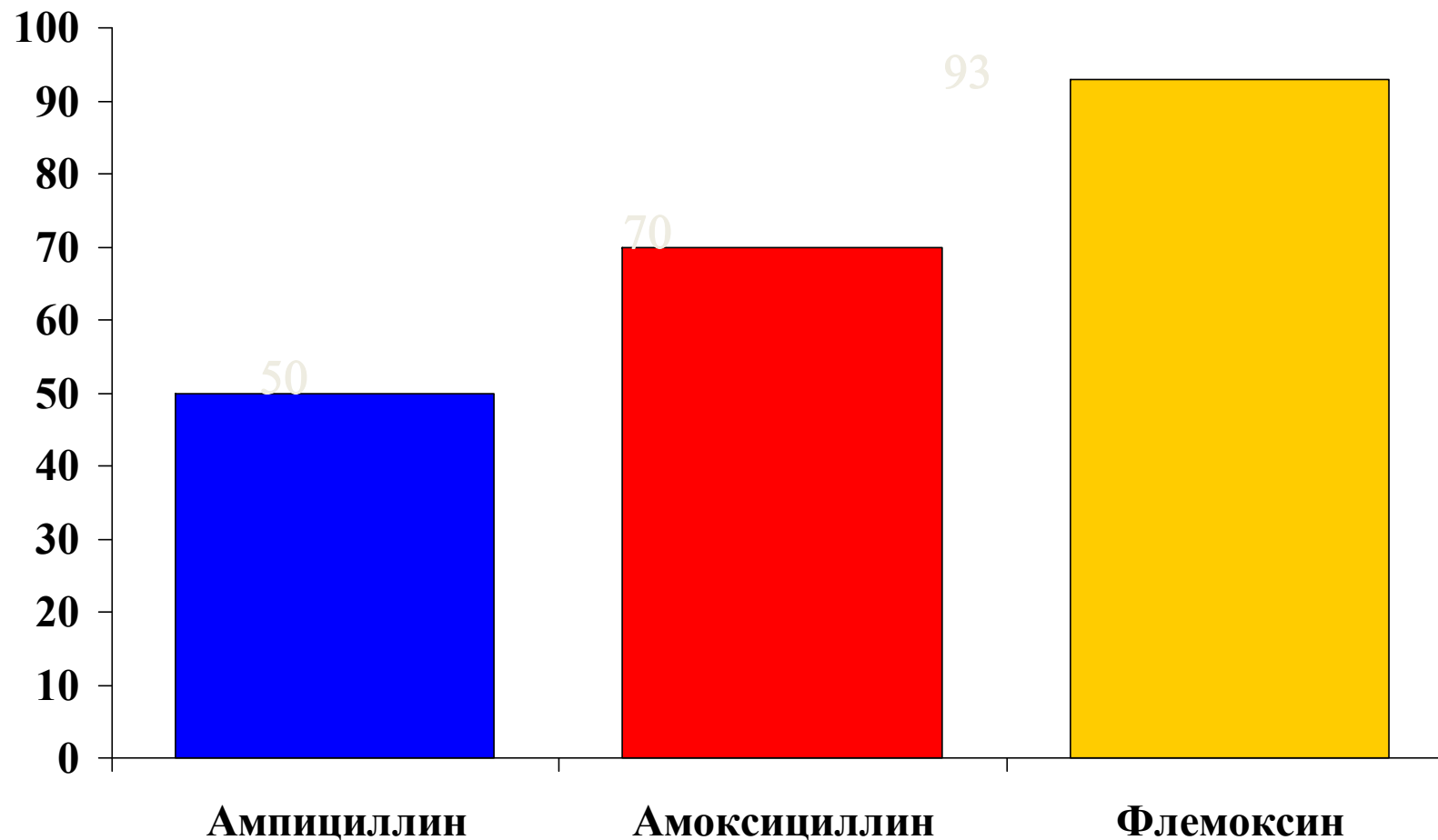


рег.уд.ЛС-001852 от 19.08.2011

- Malfertheiner P., et al. *Gut* 2012; 61: 646-664.
- Рекомендации РГА по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых. *Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* 2012;1:87-89.
- Кудрявцева Л. В., и др. *Helicobacter pylori*-инфекция: современные аспекты диагностики и терапии. *Пособие для врачей* - М.; 2004.
- Megraud F., et al. *Gut* 2012; doi:10.1136/gutjnl-2012-302254 К третьей фразе Богомильский М.Р. *Лечащий врач* 2000;1:4-8.
- Таточенко В.К. *Consilium medicum. Педиатрия* 2004;6(1).
- Cortvriendt WR et al. *Arzneimittelforschung* 1987; 37 (8); 977-979;

Биоусвояемость амоксициллина в форме Флемоксина Солютаб® 93%

% абсорбированной дозы



Резистентность к кларитромицину,
определенная молекулярно-
генетическими методами, по
данным, обобщенным F.Megraud, в
Европе достигла, 46%.

Cambau E., Allerheiligen V., Coulon C., et al. Evaluation of a new test for molecular detection of antibiotic resistance in Helicobacter pylori – J.Clin.Microbiol., 2009, v.47 (11), p.3600-3607.

«...суммируя результаты 20 европейских исследований, в которых проведена оценка результатов стандартной тройной терапии 1 линии, включавшей ИПП, амоксициллин и кларитромицин у 2751 пациента, можно заключить, что в случае чувствительности штаммов эрадикация достигается в среднем у 87,8%, а при устойчивости к кларитромицину – только у 18,3% пациентов»

F.Megraud 2009

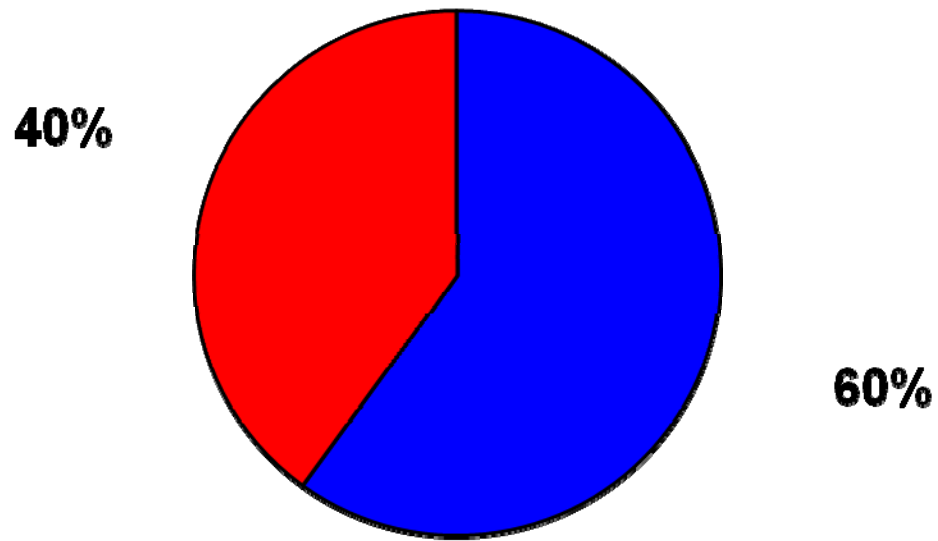
Частота распространённости устойчивых к кларитромицину штаммов *H. pylori* в России

- **Москва:**
- Взрослые: **15,8%**, где первичная резистентность – 5,3%, вторичная – 10,5% - 2011 год – ПЦР (Лазебник Л.Б. и соавт., 2011).
- **Санкт-Петербург:**
- Дети: **28%** в 2007 и **39%** в 2008 году - ПЦР (Корниенко Е.А., Паролова Н.И., 2006)
- Взрослые: **40%** в 2009 году – ПЦР (Барышникова Н.В. И соавт., 2009)
36% в 2012 году – бак. анализ (Сварваль А.В., 2012, руководитель - чл.-корресп. РАМН Жебрун А.Б.)
- **Казань:**
- Взрослые: **10-11,4%** - 2011 год - ПЦР (Абдулхаков Р.А., Абузарова Э.Р., Абдулхаков С.Р. и соавт., 2011)
- **Башкортостан:**
- Дети: **18,47%** - 2010 год – ПЦР (Нижевич А.А., 2010)
- **Смоленск:**
- Взрослые: **7,6%** к эритромицину – 2010 год – бак. анализ (Дехнич Н.Н., Костякова Е.А., Пунин А.А. , 2011)

С целью оценки резистентности *H. pylori* к кларитромицину было обследовано 150 больных ЯБДК из 5 районов Санкт-Петербурга : по 30 больных из каждого района.

Способ организации выборки носил характер **стратифицированного (районированного) отбора**, когда из каждого слоя пациентов, проживающих в данном районе (страта), извлекалась простая случайная выборка установленного объема. Случайность отбора гарантировалась тем, что в искомую выборку были включены все больные ЯБДК, обратившиеся в определенный территориальный центр для получения гастроэнтерологической помощи. Регулярность отбора обеспечивалась идентичными сроками отбора пациентов во всех исследовательских центрах.

С целью придания выборки клинической однородности и преодоления квазиэкспериментальных эффектов она была **рандомизирована** по возрасту (в исследование не включались лица моложе 18 и старше 70 лет), язвенному анамнезу (включались пациенты с ранее подтвержденным хотя бы однократно диагнозом ЯБДК), характеру предшествующего лечения (включались только те больных, у которых отсутствовали анамнестические указания на проведение эрадикационной терапии с использованием кларитромицина по поводу ЯБДК, а равно указания на использование кларитромицина по поводу других заболеваний за последние 2 года.

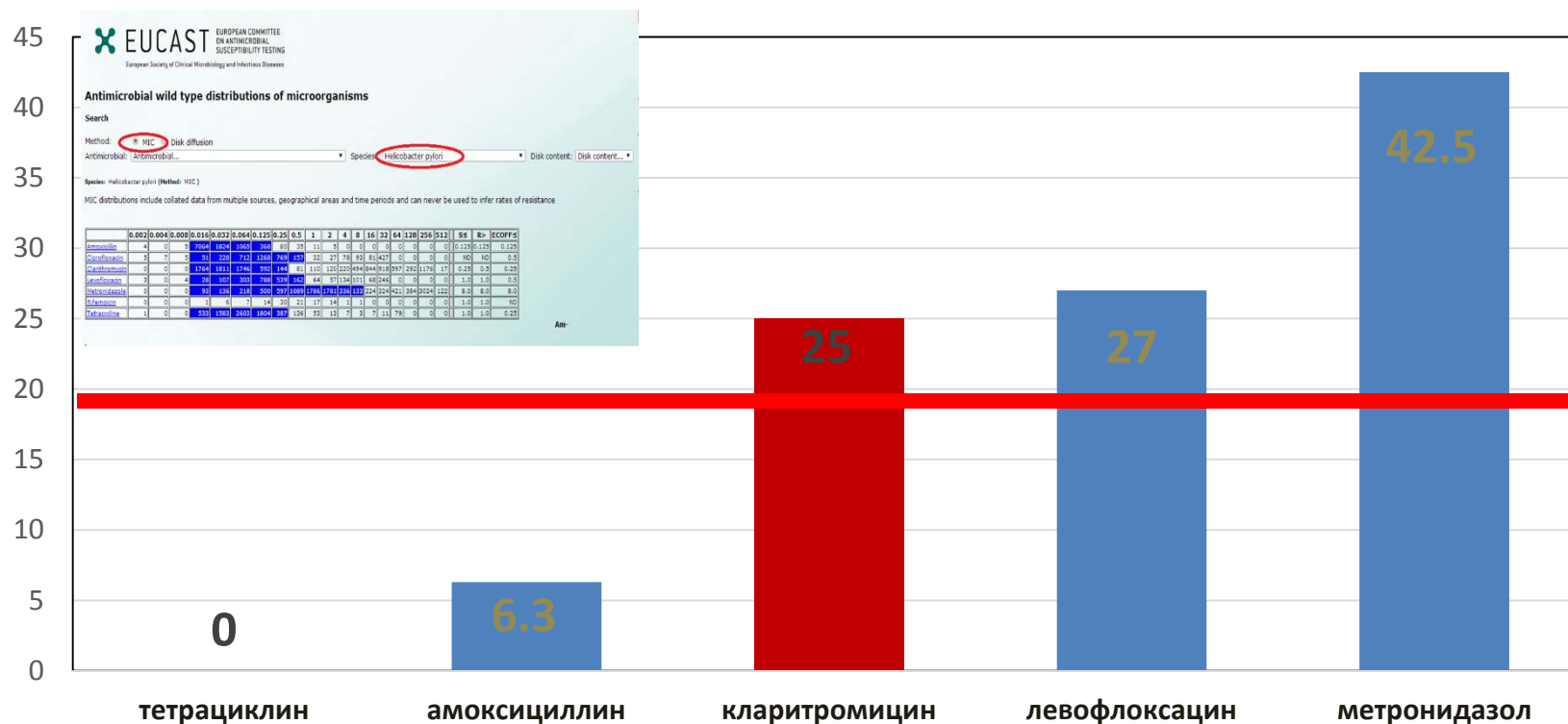


- чувствительные к кларитромицину штаммы НР
- не чувствительные к кларитромицину штаммы НР

Устойчивость *Helicobacter pylori* к действию кларитромицина у больных ЯБДК по данным эпидемиологического исследования в Санкт-Петербурге

Резистентность *H. pylori* в СПб

N=107 больных, выделено 48 образцов *H. pylori*



У первых 8 штаммов чувствительность к метронидазолу неизвестна, т.к. посев проводили в разведении до 4 мг/л, а MIC ≤8 мг/л, R>8 мг/л

V. Simanenkov, N. Zakharova, A. Zhebrun, I. Saviliva, A. Svarval Efficacy of modified high dose acidosuppressing triple therapy with bismuth substrate as first-line therapy to eradicate *H.pylori* in Russia population [poster]. On European Helicobacter Study Group XXVIIth International Workshop on Helicobacter & Microbiota in Inflammation & Cancer. – Rome, Italy, 12.10.2014

Как в России определяли резистентность хеликобактера к кларитромицину в 6,7:

- *и не мальчик, а девочка и не вчера, а сегодня и не на самом деле, а понарошку*
- И не в России, а в Смоленске;
- И не в случайной выборке, а у госпитальных пациентов;
- И у получающих не кларитромицин, а эритромицин;
- И не в нескольких центрах, а в одном;
- И не на репрезентативной выборке, а на 12 больных



**Резистентность
всего 40%. Тако
больше не буд
никогда**

**Клациды не
стало :-)**



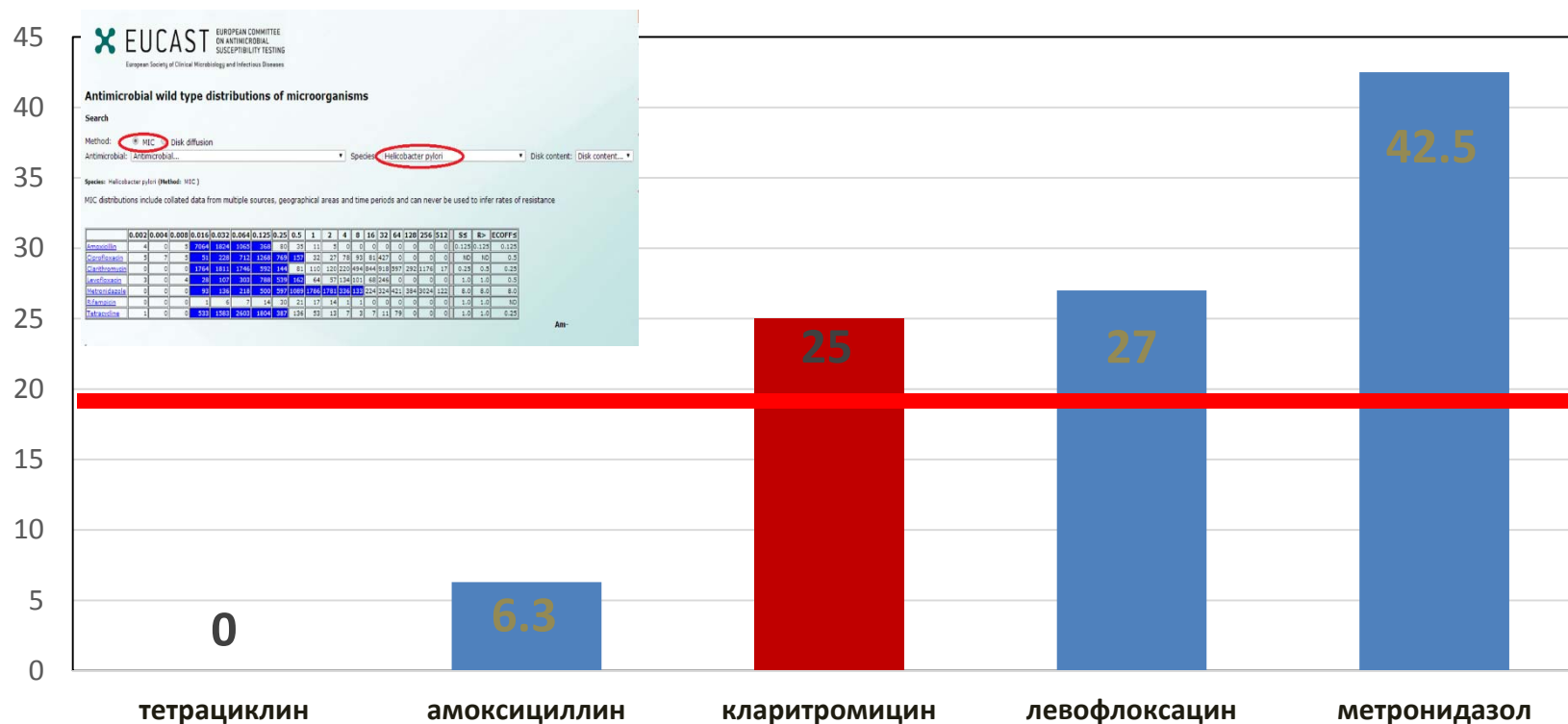




Клацида... Снова жива!

Резистентность *H. pylori* в СПб

N=107 больных, выделено 48 образцов *H. pylori*

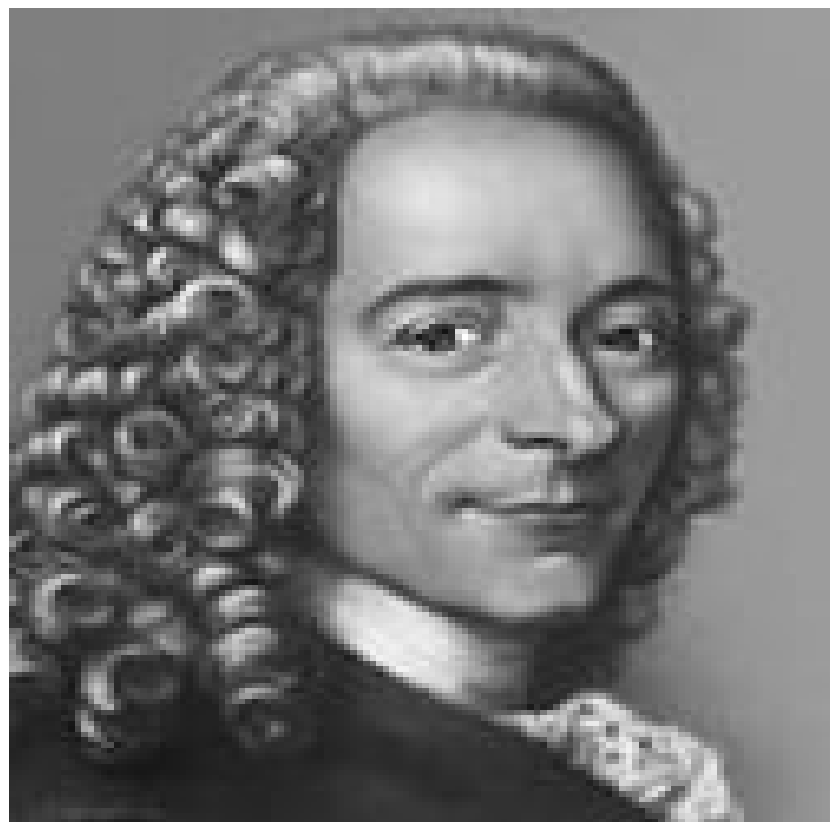


У первых 8 штаммов чувствительность к метронидазолу неизвестна, т.к. посев проводили в разведении до 4 мг/л, а MIC ≤8 мг/л, R>8 мг/л

V. Simanenkov, N. Zakharova, A. Zhebrun, I. Saviliva, A. Svarval Efficacy of modified high dose acidosuppressing triple therapy with bismuth substrate as first-line therapy to eradicate *H.pylori* in Russia population [poster]. On European Helicobacter Study Group XXVIIth International Workshop on Helicobacter & Microbiota in Inflammation & Cancer. – Rome, Italy, 12.10.2014

Вольтера из «Очерков о терпимости»

«Думайте и позволяйте другим думать тоже».



Стандарты НОГР терапия первой линии

1. ИПП в стандартной дозе (20-40 мг), амоксициллин (1000 мг 2 р/д или 500 мг 4 р/д) в сочетании с кларитромицином (500 мг 2 р/д) или **джозамицином (1000 мг 2 раза в день)** или **Макмирором (нифурателем)** (400 мг 2 р/д). Курс 10-14 дней

2. ИПП в стандартной дозе (20-40 мг), амоксициллин (1000 мг 2 р/д или 500 мг 4 р/д) в сочетании с кларитромицином (500 мг 2 р/д) или **джозамицином (1000 мг 2 р/д)** или **Макмирором (нифурателем)** (400 мг 2 р/д) и висмута трикалия дицитрат (240 мг 2 р/д или 120 мг 4 р/д). Курс 10-14 дней

3. При наличии атрофии слизистой оболочки желудка и ахлоргидрии, подтвержденной рН-метрией: амоксициллин (1000 мг 2 р/д или 500 мг 4 р/д) в сочетании с кларитромицином (500 мг 2 р/д) или **джозамицином (1000 мг 2 р/д)** или **Макмирором (нифурателем)** (400 мг 2 р/д) и висмута трикалия дицитрат (240 мг 2 р/д или 120 мг 4 р/д). Курс 10-14 дней

Вильпрафен Солютаб – высокий профиль безопасности

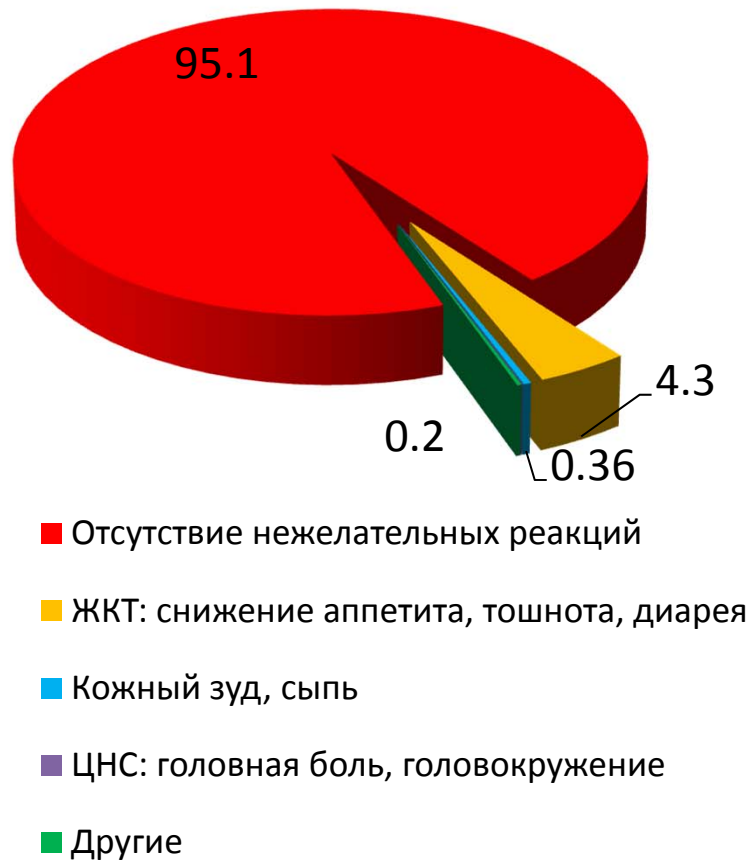
- Минимальное влияние на систему цитохрома Р-450 и метаболизм других препаратов в печени^{1,2}
- Отсутствие стимулирующего влияния на моторику кишечника^{2,3}
- Практически не действует на энтеробактерии и микрофлору желудочно-кишечного тракта⁵
- Разрешен к применению во время беременности⁵



рег.уд. ЛС-001632 от 23.08.2010

1. Periti P. et al, *Clin Pharmacokinet*, 1992,23,106-131
2. Страчунский Л.С., Козлов С.И., Смоленск, Русичи, 1998, 304 с.
3. Nakayoshi T. et al, *Druga Exp Clin Res*, 1992, 18, 103-9
4. Инструкция (информация для специалистов) по медицинскому применению препарата Вильпрафен Солютаб.

Вильпрафен Солютаб – высокий профиль безопасности



✓ Минимальное влияние на систему цитохрома Р-450 и метаболизм других препаратов в печени ^{2,3}

✓ Отсутствие стимулирующего влияния на моторику кишечника ^{3,4}

✓ Практически не действует на энтеробактерии и микрофлору желудочно-кишечного тракта ⁵

✓ Разрешен к применению во время беременности ⁵

1. Chome Nihonbashi Honcho Chuo-ku, Tokyo, Japan. Efficacy rates and side effects in josamycin tablets. Data on file.

2. Periti P. et al, Clin Pharmacokinet, 1992,23,106-131

3. Страчунский Л.С., Козлов С.И., Смоленск, Русичи, 1998, 304 с.

4. Nakayoshi T. et al, Druga Exp Clin Res, 1992, 18, 103-9

5. Инструкция (информация для специалистов) по медицинскому применению препарата Вильпрафен Солютаб.

Фармакоэкономика антибактериальной терапии в гастроэнтерологии:

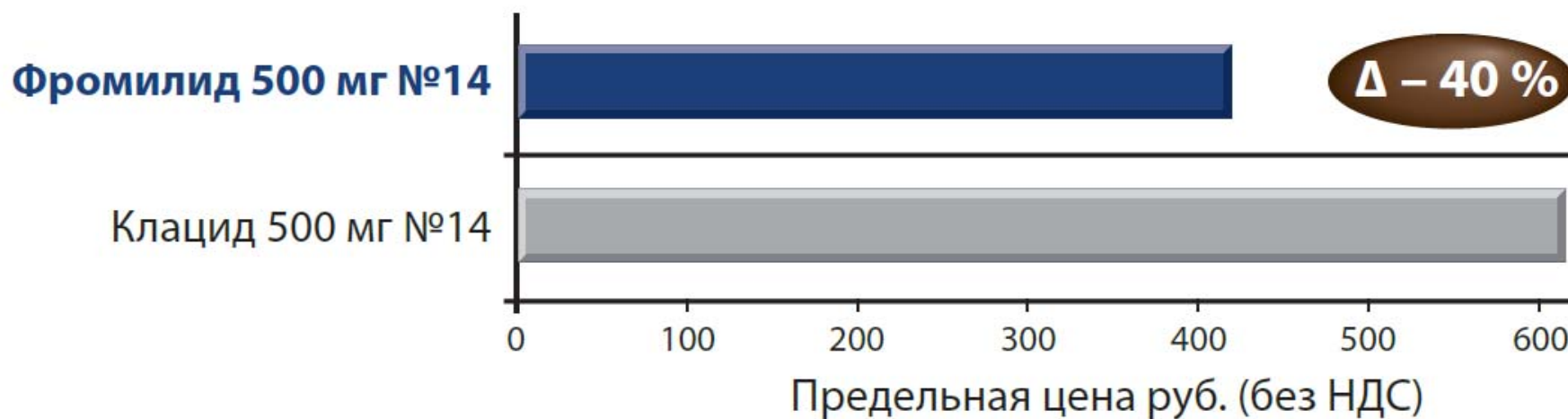
«А где они, эти
сольдо?»-спросил
Буратино у лисы Алисы.

«В толстых кожаных
кошельках, моя
деточка».



Качество по доступной цене!

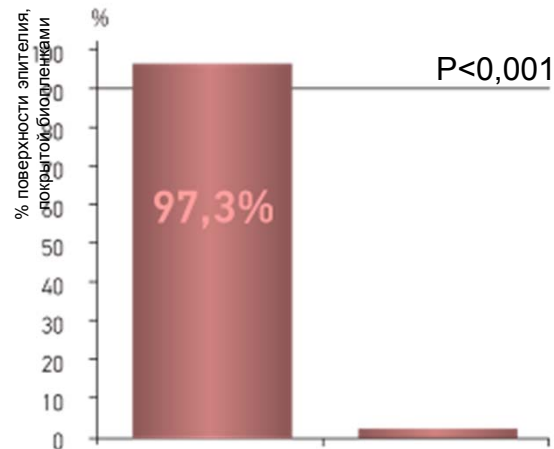
Фромилид® – европейское качество по доступной цене!



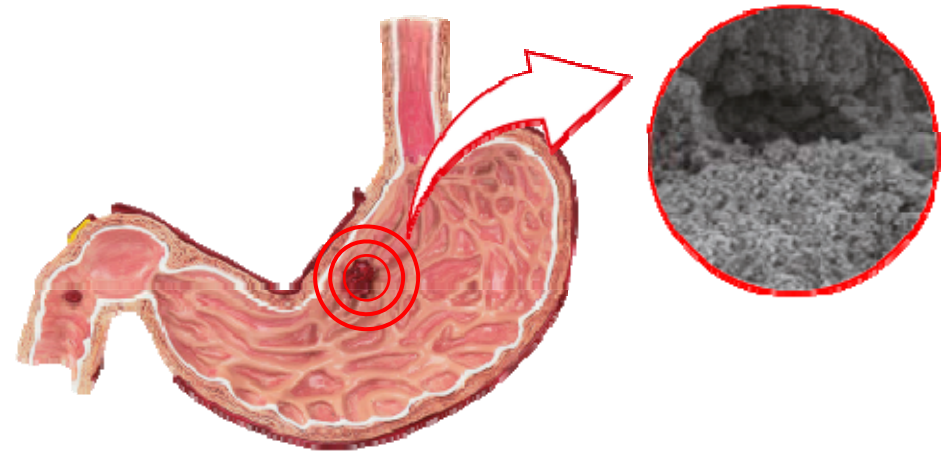
Clarithromycin. In: European Pharmacopoeia 6th Ed. Suppl. 6.3. Strasbourg: Council of Europe; 2008. p. 1559-61.

Данные сайта www.grls.rosminzdrav.ru

Кларитромицин (ФРОМИЛИД) способен разрушать бактериальные биопленки



Присутствие биопленок на поверхности слизистой желудка у пациентов с язвенной болезнью



97,3% поверхности образцов слизистой оболочки желудка, взятых у НР (+) пациентов, покрыты биопленками!¹

Помимо прямого этиотропного воздействия на *H.pylori*, кларитромицин способен разрушать бактериальные биопленки. Устранение биопленок улучшает доступ других антибиотиков к возбудителю и повышает эффективность терапии²

1. Coticchia JM., Sugawa C. et al. Presence and density of Helicobacter pylori biofilms in human gastric mucosa in patients with peptic ulcer disease. Journal of Gastrointestinal surgery, 2006, Vol. 10, № 6
2. Yasuda H, Ajiki Y, et al. Interaction between biofilms formed by pseudomonas aeruginosa and clarithromycin. Antimicrobial agents and chemotherapy, 1993, Vol. 37, № 9, p. 1749-1755

18 ноября 2012 г. -Европейскому день осведомленности о проблеме резистентности и потребления антибиотиков– мировая стратегия борьбы с распространением резистентных форм микроорганизмов в медицине и сельском хозяйстве.

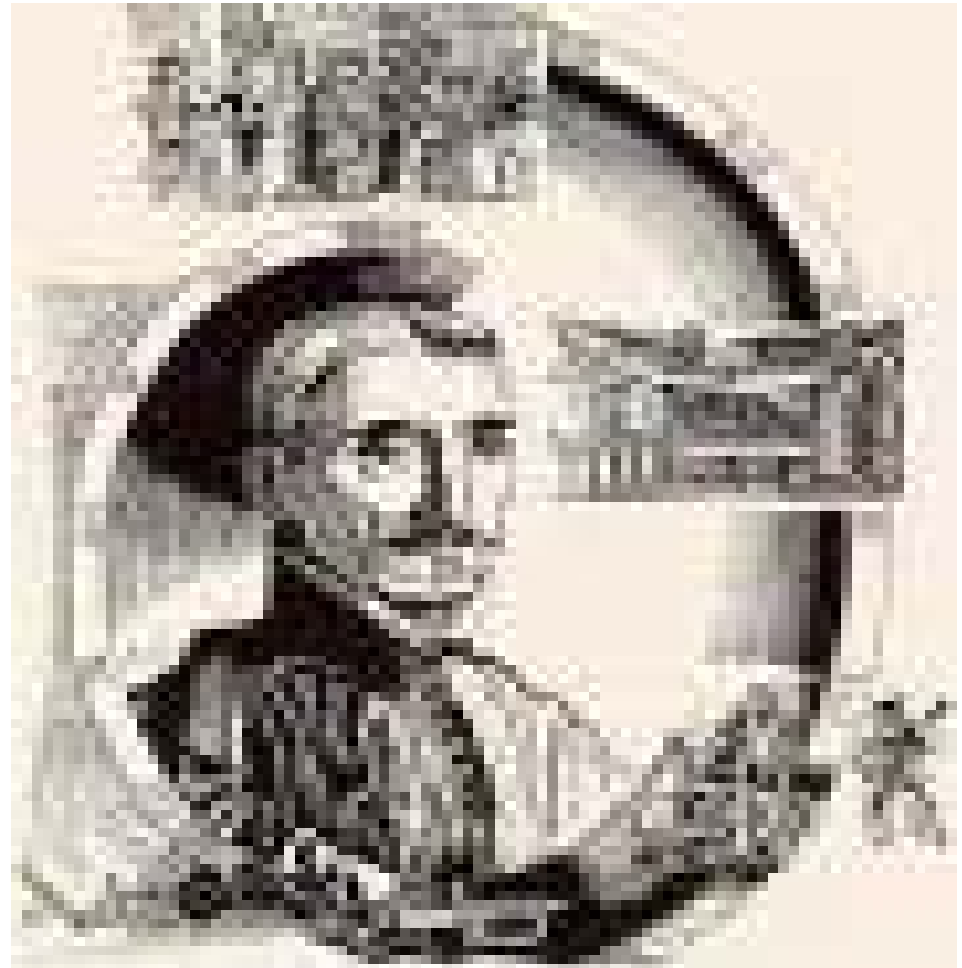
Неконтролируемое потребление антибиотиков-глобальная проблема человечества:

в странах Евросоюза ежегодно потребляется 13.200т. АМП, из этого количества 1/3 используется в ветеринарии, в т.ч. т.н. «кормовые» АМП- стимуляторы роста домашних животных.



**«Прогресс – это
лучшее, а не
ТОЛЬКО НОВОЕ».**

Лопе де Вега
16в.



Де-Нол®: характеристика препарата

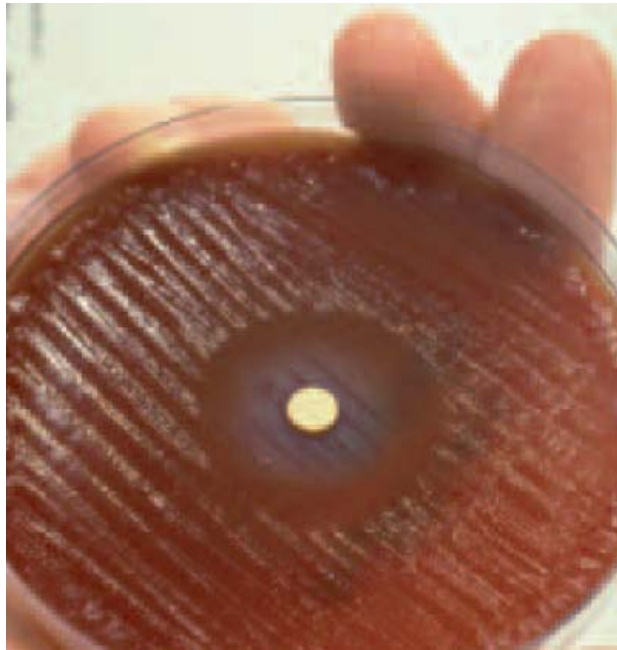
1 таблетка содержит
120 мг
в пересчете на оксид
висмута



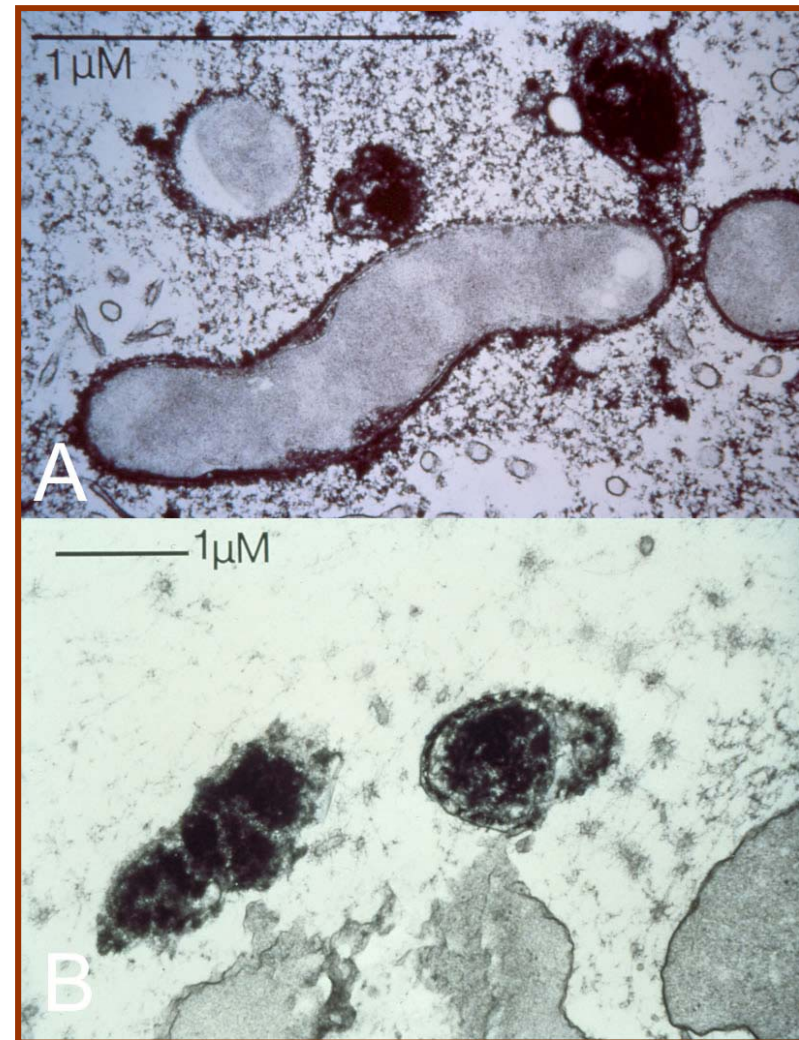
Преимущества использования препаратов висмута (Де-Нол) в схемах эрадикационной терапии *H. pylori*-ассоциированных заболеваний:

- Собственное антихеликобактерное действие;
- Цитопротективный эффект и положительное влияние на качество послеязвенного рубца;
- Отсутствует первичная и не формируется вторичная резистентность микроорганизма;
- Предупреждает повышенный рост условно-патогенной микрофлоры на фоне приема антибиотиков (кишечный антисептик);
- Не вызывает развития антибиотико-ассоциированной диареи

Висмута трикалия дицитрат – антибактериальное действие



- Преципитация на мембране
- Нарушение проницаемости
- Цитолиз



Непосредственное влияние висмута трикалия дицитрата (Де-Нола) на *Helicobacter pylori* :

- Блокирование адгезии Нр; бактерицидный эффект in vivo в отношении Нр: частота эрадикации 27-33% при монотерапии [1,2];
- Прямое ингибирование энзимов: фосфолипаз, протеазы, каталазы [3];
- Прямое ингибирование уреазы [3].

1. Wagner S, Beil W, Mai UE, et al. Interaction between *Helicobacter pylori* and human gastric epithelial cells in culture: effect of antiulcer drugs. *Pharmacology* 1994; 49(4): 226-37.

2. Л.Б. Лазебник, Ю.В.Васильев, П.Л.Щербаков. *Helicobacter pylori*: распространенность, диагностика, лечение.

3. В.А. Исаков, И.В. Домарадский. Хеликобактериоз. Москва. Медпрактика-М, 2003 г., с. 342-356.

Маастрихт IV: схемы лечения

Регионы с низким уровнем резистентности

Первая линия

Тройная терапия

ИПП в стандартной дозе 2 раза в сут
Кларитромицин 500 мг 2 раза в сут
Амоксициллин 1000 мг 2 раза в сут

Квадротерапия

ИПП в стандартной дозе 2 раза в сут
ВТД (Де-Нол) 120 мг 4 раза или 240 мг 2 раза в сут
Метронидазол 500 мг 3 раза в сут
Тетрациклин 500 мг 4 раза в сут

Вторая линия

Квадротерапия

Тройная терапия с левофлоксацином

ИПП в стандартной дозе 2 раза в сут
Левофлоксацин 250 мг 2 раза в сут
Амоксициллин 1000 мг 2 раза в сут

Третья линия

Определение чувствительности к антибиотикам

Маастрихт IV: схемы лечения Регионы с высоким уровнем резистентности

Первая линия

Квадротерапия

ИПП в стандартной дозе 2 раза в сут
**ВТД (Де-Нол) 120 мг 4 раза или 240 мг
2 раза в сут**
Метронидазол 500 мг 3 раза в сут
Тетрациклин 500 мг 4 раза в сут

Последовательная или одновременная терапия

ИПП в стандартной дозе 2 раза в сут
Амоксициллин 1000 мг 2 раза в сут 5 дней
ИПП в стандартной дозе 2 раза в сут
Кларитромицин 500 мг 2 раза в сут
Тинидазол 500 мг 2 раза в сут 5 дней

Вторая линия

Тройная терапия с левофлоксацином

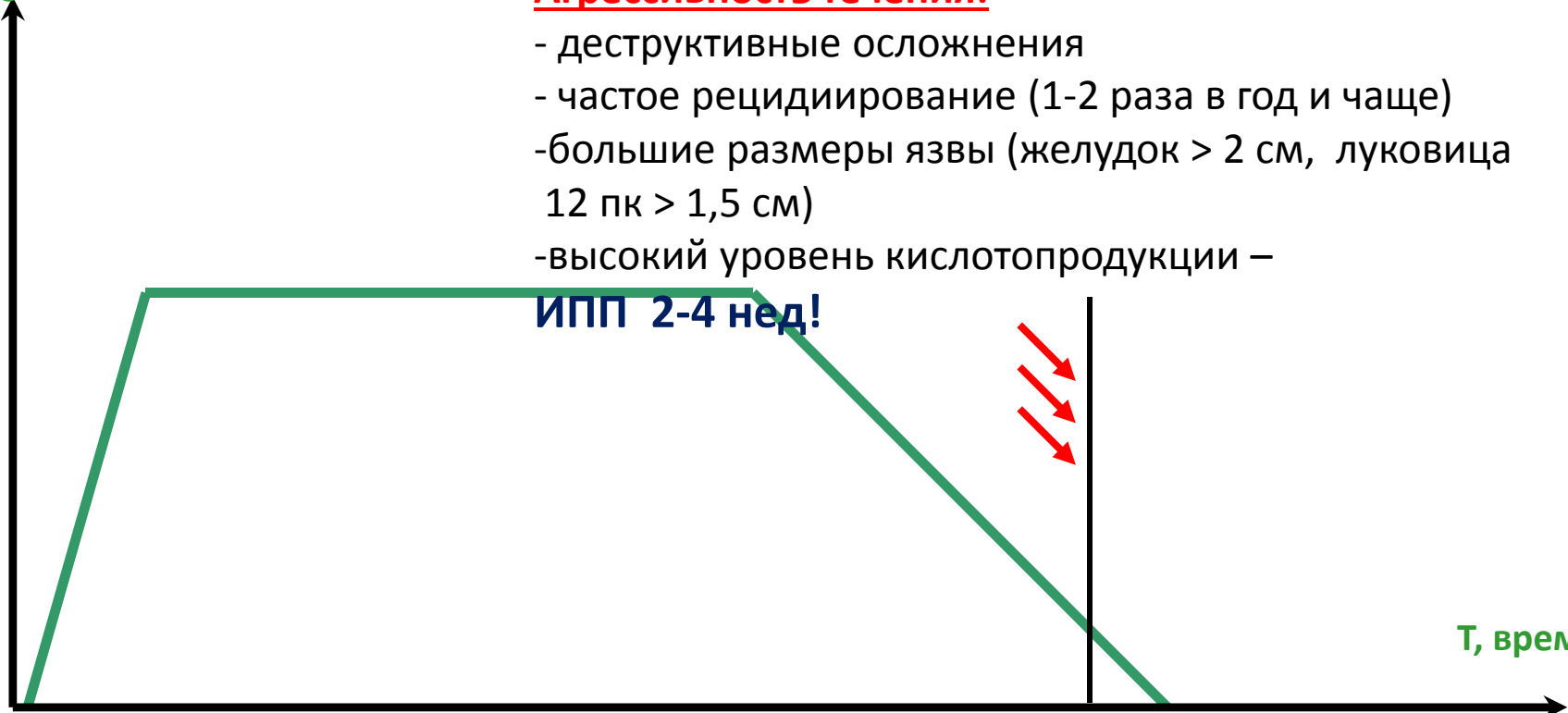
ИПП в стандартной дозе 2 раза в сут
Левофлоксацин 250 мг 2 раза в сут
Амоксициллин 1000 мг 2 раза в сут

Третья линия

Определение чувствительности к антибиотикам

Дифференцированная фармакотерапия язвенной болезни в зависимости от характера клинического течения и фазы рецидива заболевания

Площадь язвы, S



Агрессивность течения:

- деструктивные осложнения
- частое рецидивирование (1-2 раза в год и чаще)
- большие размеры язвы (желудок > 2 см, луковица 12 пк > 1,5 см)
- высокий уровень кислотопродукции –

ИПП 2-4 нед!

Рецидив

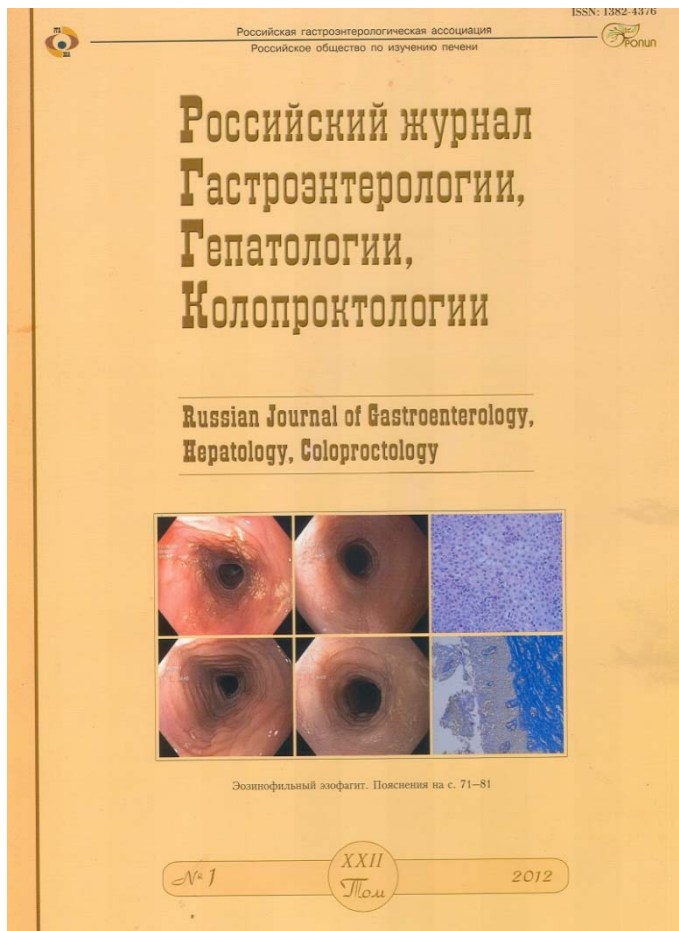
Индукция ремиссии

Ремиссия

СЕКРЕТОЛИТИКИ (ИПП)

ЦИТОПРОТЕКТОРЫ Де-Нол 3-4 нед.

Рекомендации Российской Гастроэнтерологической Ассоциации



Тройная терапия + Де-Нол

При хроническом гастрите, в том числе атрофическом после окончания эрадикационной терапии возможно продолжение лечения препаратом висмута до 4-8 недель для обеспечения защиты слизистой оболочки желудка

Патогенез воспаления при ХГ, ассоциированном с *Helicobacter pylori* :

Изменения, обусловленные воспалением

Воспалительная инфильтрация (NB!)
Сохраняется в течение 1-12 месяцев после эрадикации *Hp* *)

Лимфоцитарная



- Продукция цитокинов
- Глубокое повреждение стенки желудка с вовлечением собственной пластинки СОЖ
- Хронизация воспаления

Нейтрофильная



Продукция активных форм кислорода



- Развитие эрозий и язв СОЖ
- Повреждение ДНК, мутации ключевых генов – фактор канцерогенеза

* Ливзан МА, Мозговой СИ, Кононов АВ. Гастрит после эрадикации *Helicobacter pylori* – простые следы или серьезные последствия. Лечащий врач, 2011, № 7.

Влияние висмута трикалия дицитрата (Де-Нола) на *H.pylori* – ассоциированное воспаление :

- Подавление продукции цитокинов клетками воспалительного инфильтрата [1];
- Усиление продукции P_gE₂ - улучшение кровотока в СО [2];
- Прямой эффект нейтрализации свободных радикалов [3];
- Предохраняет ЭФР от расщепления пепсином [4].

1. А.В.Яковенко, П.Я.Григорьев, Э.П.Яковенко и соавт. Цитопротекторы в терапии заболеваний желудка. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология, 2006, № 2, с. 3-4.

2. Hall DWR, van der Hoven WE. Gastric mucosa protective effects of colloidal bismuth subcitrate (De-Nol). Int J Tiss React. - 187, v. 9, p. 427-432.

3. Bagchi D., McGinn T.R., Ye X., et al. Digestive Diseases and Sciences. – 1999. – Vol. 44. – P. 2419–2428.

4. Wagstaff AJ et al. Colloidal bismuth subcitrate. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and its therapeutic use in peptic ulcer disease.

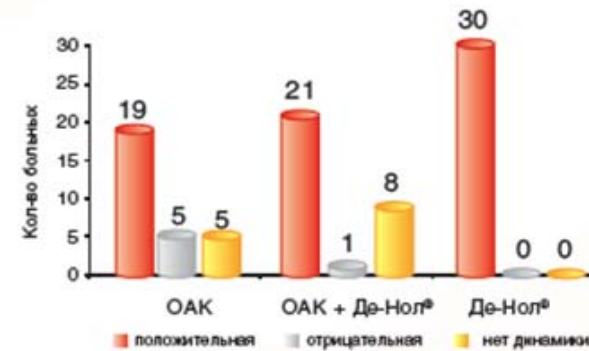
Drugs 1988; 36: 132-157

Де-Нол® увеличивает эффективность эрадикации и уменьшает воспаление СОЖ

Де-Нол® увеличивает эффективность эрадикации



Де-Нол® уменьшает воспаление слизистой оболочки желудка



- ✓ Добавление Де-Нола к тройной терапии увеличивает эффективность эрадикации на 20%¹
- ✓ Монотерапия Де-Нолом в течение 28 дней обеспечивает эрадикацию *H. pylori* у трети (33,3%) больных¹
- ✓ У всех больных, получавших Де-Нол® в течение 28 дней, отмечалось уменьшение степени воспаления слизистой оболочки желудка¹

1. Лазебник Л.Б., Васильев Ю.В., Щербakov П.Л. и соавт. Helicobacter pylori: распространенность, диагностика, лечение. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2010, № 2, с. 3-7.

«На основании полученных данных можно рекомендовать монотерапию Висмутом трикалия дицитратом (Де-Нолом) больным с Нр-ассоциированным гастритом в ситуациях, при которых полноценная антихеликобактерная терапия невозможна»

«Чужой западноевропейский ум призван был нами, чтобы научить нас жить своим умом, но мы попытались заменить им свой ум».

Ключевский В.О.

«Неужели и тут не дадут и не позволят русскому организму развиваться национально, своей органической силой, а непременно безлично, лакейски подражая Европе?»

Достоевский Ф.М.



Российские рекомендации:

В 2001 году один из первооткрывателей *Helicobacter pylori* профессор **И.А. Морозов** запатентовал способ эрадикации микроорганизма, основанный на включении в схему антихеликобактерной терапии вместо кларитромицина или амоксициллина антибактериального препарата нитрофуранового ряда **Нифурател (Макмирор)**.



Нифурател (**МАКМИРОР**): показания к применению:

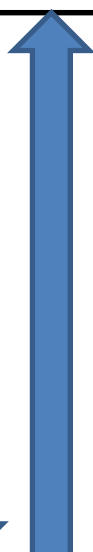
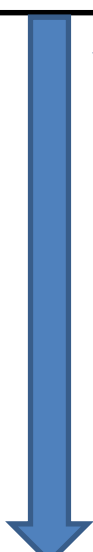
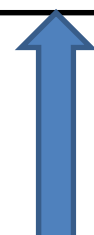
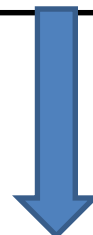
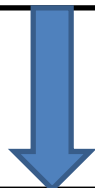
- Хронические заболевания верхних отделов желудочно-кишечного тракта, ассоциированные с *H. pylori*;
- Особенно эффективен в отношении штаммов *H. pylori*, устойчивых к метронидазолу.
- Кишечные инфекции, обусловленные кишечным амебиазом или лямблиозом;
- Вульвовагинальные инфекции, вызванные чувствительными к препарату возбудителями (кандида, трихомонады, бактерии, хламидии)

Нарушение моторики кишечника

Изменение состава внутренней среды в кишке

**Изменение состава
микрофлоры**

**Нарушение процессов переваривания
и всасывания**





Клинические рекомендации и стандарты



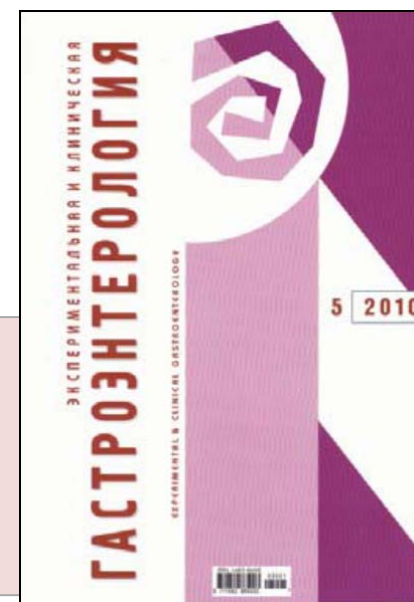
Научный центр здоровья детей Российской академии медицинских наук.
Рекомендации по лечению инфекций желудочно-кишечного тракта у детей.

Макмирор эффективен в эрадикации *H. pylori*, в лечении лямблиоза, амебиаза, острых кишечных инфекций, дисбактериоза кишечника (2007).

Рекомендации НОГР (2010г.)

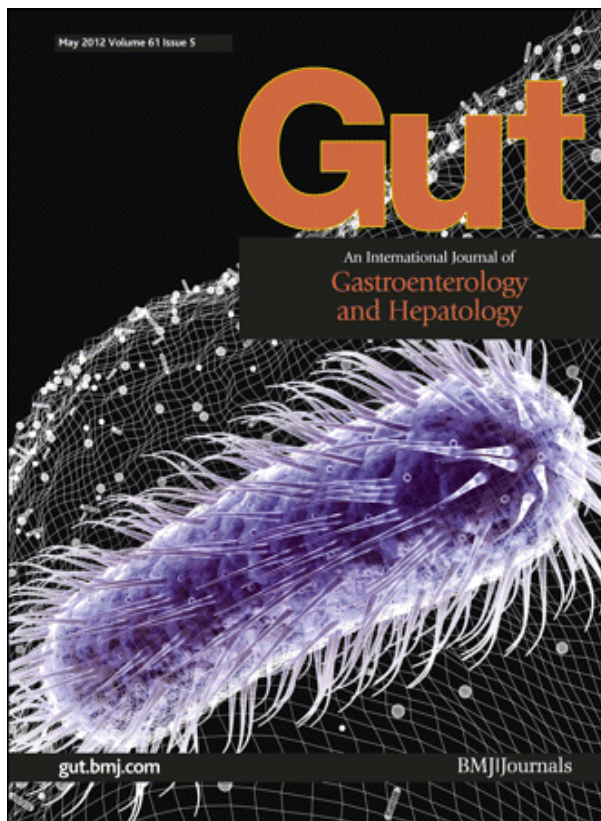
Рекомендации в лечении язвенной болезни желудка и гастрита, ассоциированного с инфекцией *H. pylori*.

Макмирор- препарат первой и второй линий эрадикационной терапии



3. www.rosminzdrav.ru (Приказ № 657 н от 7 ноября 2012 г) Рекомендации по лечению язвенной болезни у детей

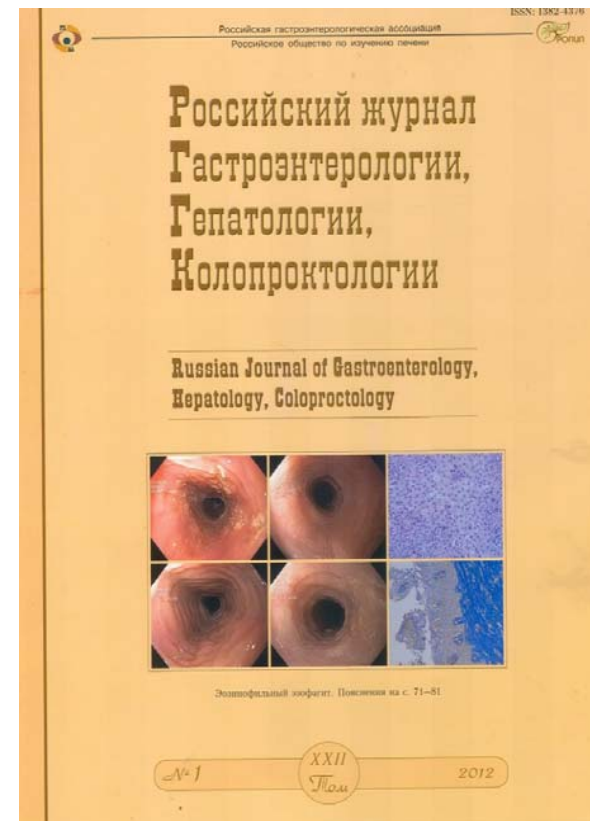
Рекомендации по диагностике и лечению *H. pylori*



Маастрихт IV



**5 Московские
соглашения**



**Рекомендации
РГА**

Стандарты НОГР терапия первой линии

1. ИПП в стандартной дозе (20-40 мг), амоксициллин (1000 мг 2 р/д или 500 мг 4 р/д) в сочетании с кларитромицином (500 мг 2 р/д) или **джозамицином (1000 мг 2 раза в день)** или **Макмирором (нифурателем)** (400 мг 2 р/д). Курс 10-14 дней

2. ИПП в стандартной дозе (20-40 мг), амоксициллин (1000 мг 2 р/д или 500 мг 4 р/д) в сочетании с кларитромицином (500 мг 2 р/д) или **джозамицином (1000 мг 2 р/д)** или **Макмирором (нифурателем)** (400 мг 2 р/д) и висмута трикалия дицитрат (240 мг 2 р/д или 120 мг 4 р/д). Курс 10-14 дней

3. При наличии атрофии слизистой оболочки желудка и ахлоргидрии, подтвержденной рН-метрией: амоксициллин (1000 мг 2 р/д или 500 мг 4 р/д) в сочетании с кларитромицином (500 мг 2 р/д) или **джозамицином (1000 мг 2 р/д)** или **Макмирором (нифурателем)** (400 мг 2 р/д) и висмута трикалия дицитрат (240 мг 2 р/д или 120 мг 4 р/д). Курс 10-14 дней

Резистентность *H.pylori* к нитрофуранам

Год	Автор исследования	% резистентности к нитрофуранам
2007	Fallahi G.H. et al.	0%
	Wang F. et al.	4,8%
	Rafeey M. et al.	9%
2008	Boyanova L. et al.	1,3%
2010	Sun Q.J. et al.	0%
	Siavoshi F. et al.	4,5%
	Goh K.L. et al.	0%
2012	Sablin O.,	11
	Milani M. et al.	11,5%
	Massarrat S. et al.	7,9%

Препараты выбора – антибактериальные средства нитрофуранового ряда

Фуразолидон - эрадикация *H. pylori* 86%

, НО

1. Гепато-, нейро- и гематотоксичность
2. Подавляет рост сапрофитной флоры кишечника
3. Побочные эффекты (на горечь во рту, тошнота)
4. Высокая кратность приема - четыре раза в день

Tay A., Thirriot F., Marshall B.J. et al, Helicobacter pylori eradication rate for “exotic” quadruple therapies in Western Australia. Helicobacter - 2012

Почему макмирор, а не фуразолидон

Недостатки фуразолидона !!!

- 1. Гепато-, нейро- и гематотоксичность
- 2. Способность подавлять рост сапрофитной флоры кишечника
- 3. Побочные эффекты (при приеме этого препарата многие пациенты жалуются на горечь во рту, тошноту, рвота)
- 4. Высокая кратность приема - четыре раза в день
- 5. Во многих странах запрещен к применению (Италия, Япония и т.д.)
- 6. В тех странах, где разрешен к применению, курс терапии не более 5-7 дней (тератогенное действие)

МАКМИРОР: безопасность

Цель:

Оценить эффективность схем с нифурателем или фуразолидоном для эрадикации *H. pylori* у детей с неэффективной ранее проведенной терапией с использованием стандартной трехкомпонентной схемы лечения.

Методы:

76 пациентов с хеликобактерной инфекцией

Результаты:

1 гр. (37 человек), эрадикация произошла у 33 человек (89%).

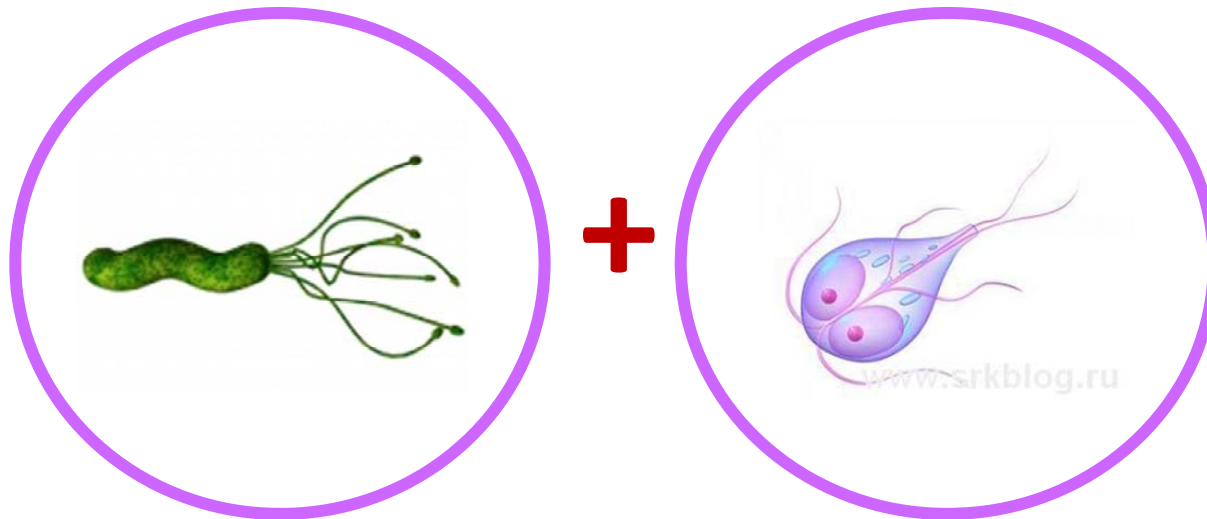
2 гр. (39 человек), эрадикация произошла у 34 человек (87%).

Частота побочных эффектов была выше у пациентов, получавших фуразолидон (20,5%), чем у пациентов, получавших нифурател (2,7%).



1. Nijevitch A.A., *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 2005, t.22, №9, 881-887

МИКСТ - ИНФЕКЦИИ



Инфицированность лямблиями пациентов с язвенной болезнью и хроническими гастритами – 28% ¹

1. Криушинская Г.В., Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований, №8, 2011

Цель работы:

провести сравнительную оценку
эффективности и безопасности эрадикации
при использовании **Макмирора**
(нифурателя) в различных схемах
антихеликобактерной терапии

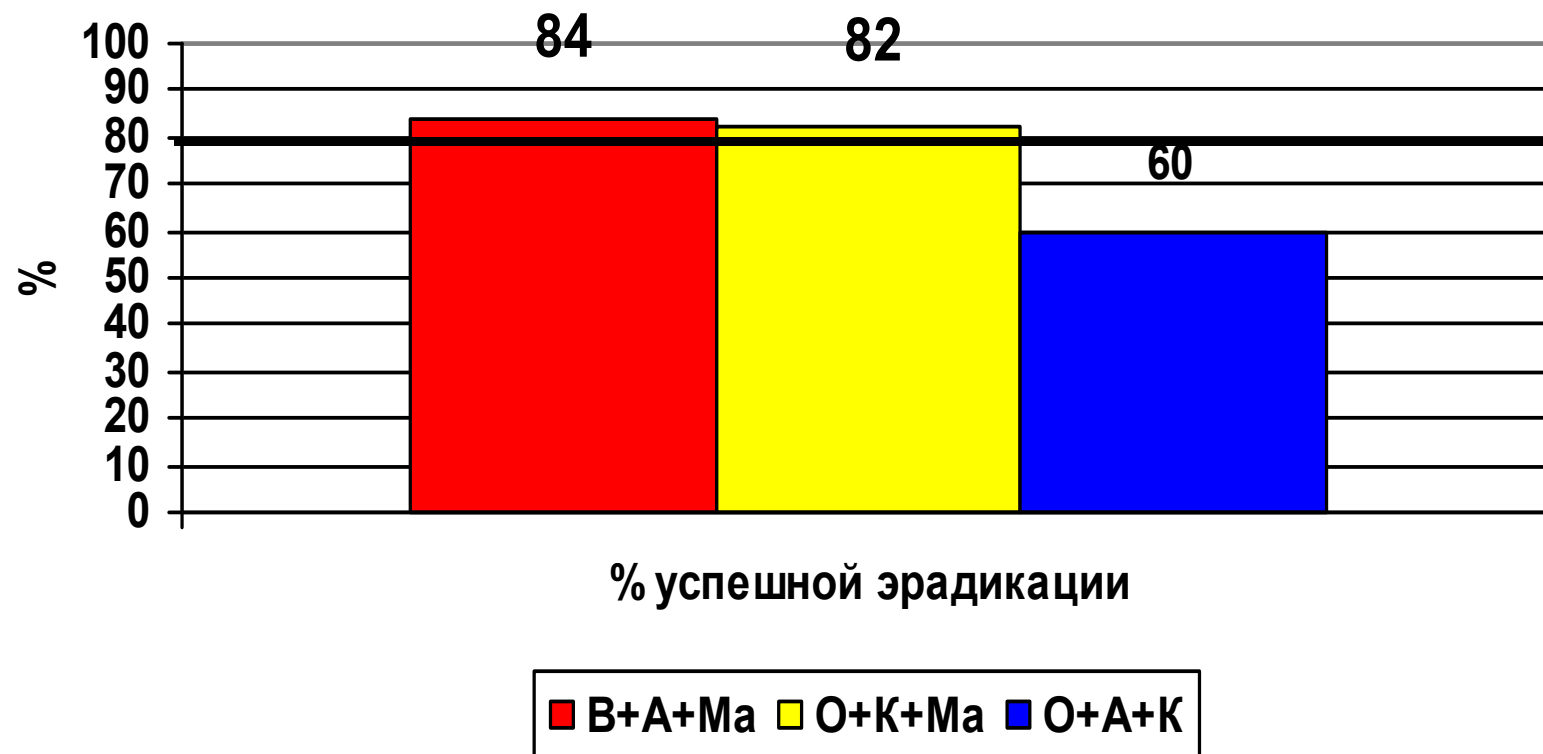
Материалы и методы:

- **67** пациентов с хроническим гастродуоденитом, ассоциированным с *Helicobacter pylori*, подтвержденным эндоскопическим и морфологическим методом
- Средний возраст = **48±10,6**
- Соотношение мужчины : женщины = **26:41**

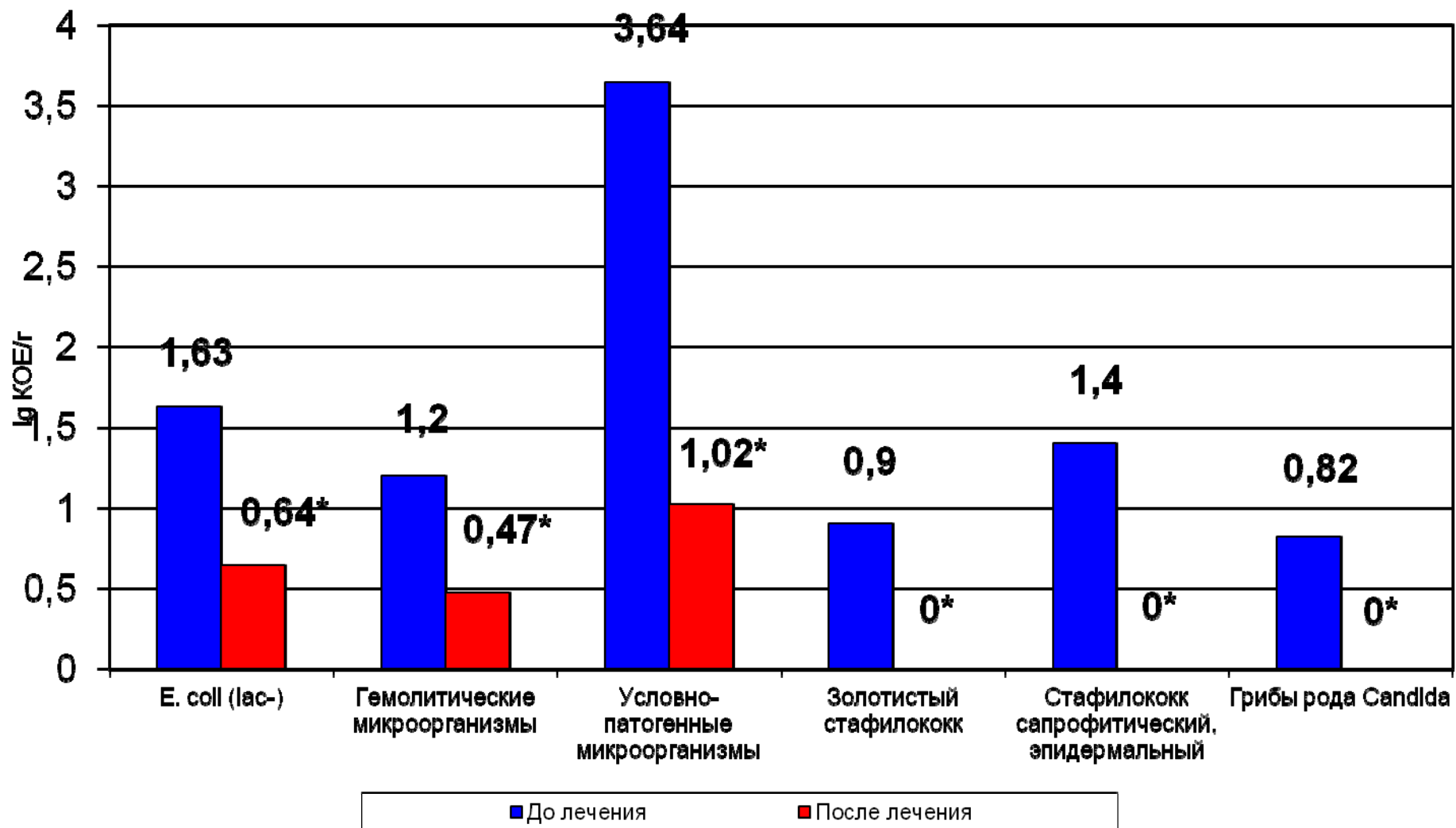
Материалы и методы:

- 1-ая группа (24 человека):
- висмута трикалия дицитрат 240 мг 2 раза в день 28 дней,
- амоксициллин 1000 мг и
- Нифуратель (**МАКМИРОР**) 400 мг 2 раза в день 10 дней
- 2-ая группа (23 человека):
- омепразол 20 мг,
- кларитромицин 500 мг и
- нифуратель (**МАКМИРОР**) 400 мг 2 раза в день 10 дней
- 3-я группа (20 человек):
- омепразол 20 мг,
- амоксициллин 1000 мг и
- кларитромицин 500 мг 2 раза в день 10 дней

Сравнительная оценка успешности эрадикации
при использовании различных схем
антихеликобактерной терапии
(висмута трикалия дицитрат, амоксициллин, макмирор;
омепразол, кларитромицин, макмирор;
омепразол, амоксициллин, кларитромицин)

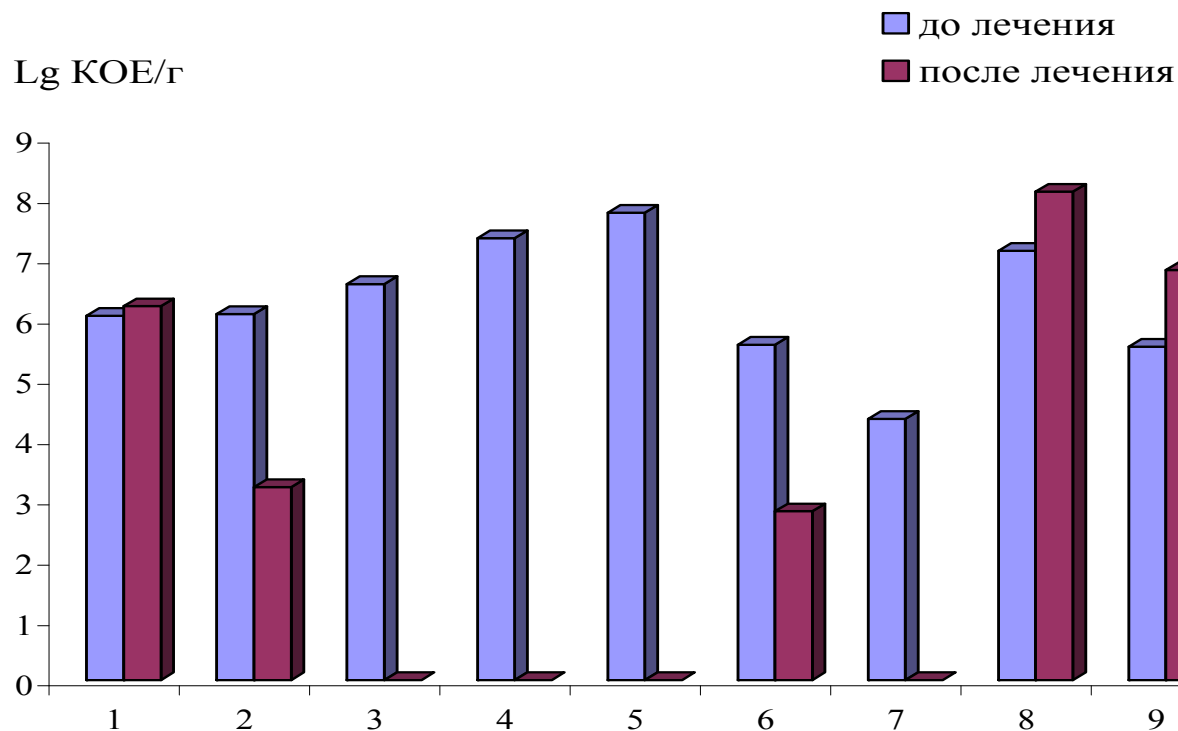


Влияние препарата Макмирор на микробиоценоз кишечника



* - $p < 0,05$

Изменение микробиоценоза кишечника на фоне терапии препаратом Макмирор: рост титра Бифидобактерий и Лактобацилл:



1. общее количество кишечных палочек, 2. патогенные энтеробактерии, 3. микроорганизмы рода *Proteus*, 4. микроорганизмы рода *Klebsiella*, 5. микроорганизмы рода *Pseudomonas*, 6. стафилококки, 7. грибы рода *Candida*, 8. **Бифидобактерии**, 9. **Лактобациллы**

Способы повышения эффективности
эрадикационной терапии: Маастрихт-4, 2012

**Использование высоких доз ИПП
повышает эффективность тройной
терапии**

**Повышение эффективности лечения на
6-10%**

Уровень доказательности – 1b

Класс рекомендаций - A

*Malfertheiner P. et al. Management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht IV/
Florence Consensus Report / P. Malfertheiner, F. Megraud, C. O'Morain et al. // Gut. – 2012. –*

Vol. 61. – P. 646-664

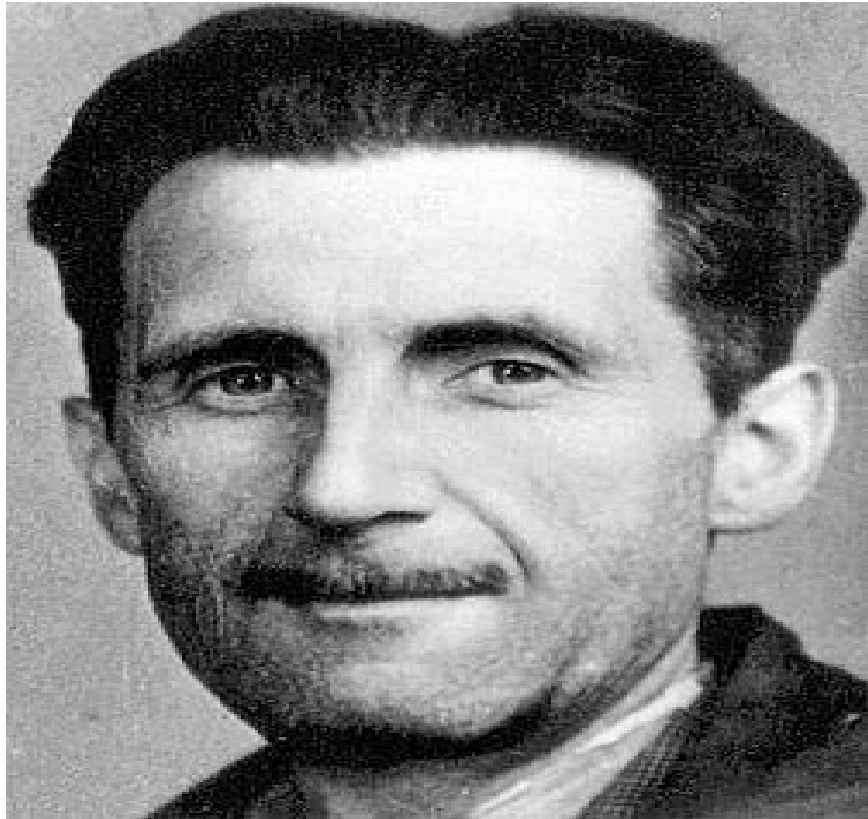
Villoria A., 2008

РОЛЬ ИПП В ЭРАДИКАЦИОННОЙ ТЕРАПИИ



1. Создают благоприятные условия к делению *H. pylori* (смещение pH к нейтральным значениям), когда он наиболее восприимчив к действию антибиотиков.
2. увеличивают стабильность и продолжительность действия антибиотиков.
3. Повышают концентрацию антибиотиков в желудочном соке
4. Уменьшают толщину слизи на поверхности эпителия

Джордж Оруэлл



«Все
животные
равны, но есть
животные
равнее других
животных...»

Какой ингибитор протонного насоса
максимально удовлетворяет критерию
«эффективность-безопасность»?

омепразол

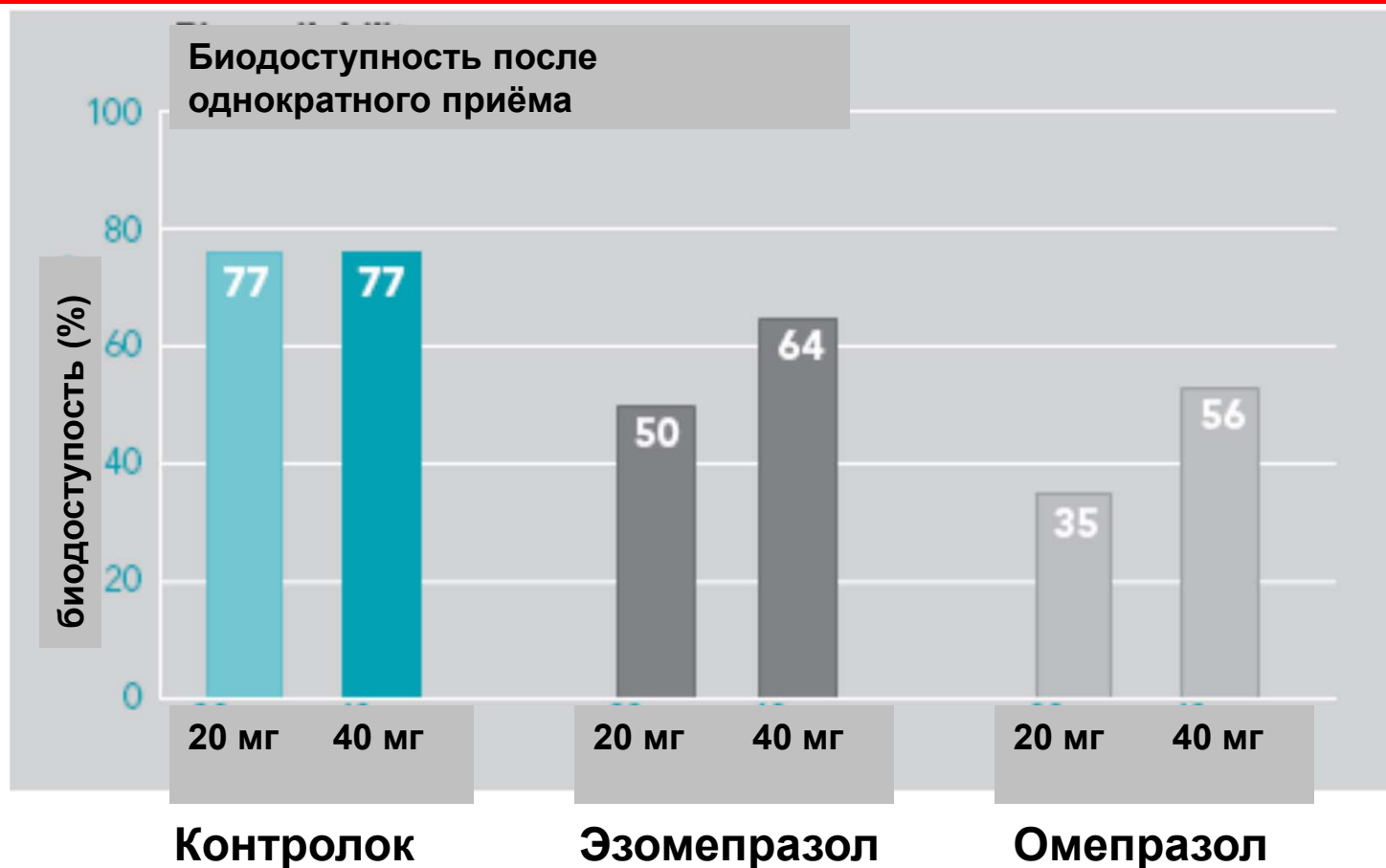
рабепразол

эзомепразол

пантопразол (КОНТРОЛОК)



Сравнение биодоступности основных молекул в 1-7 сутки

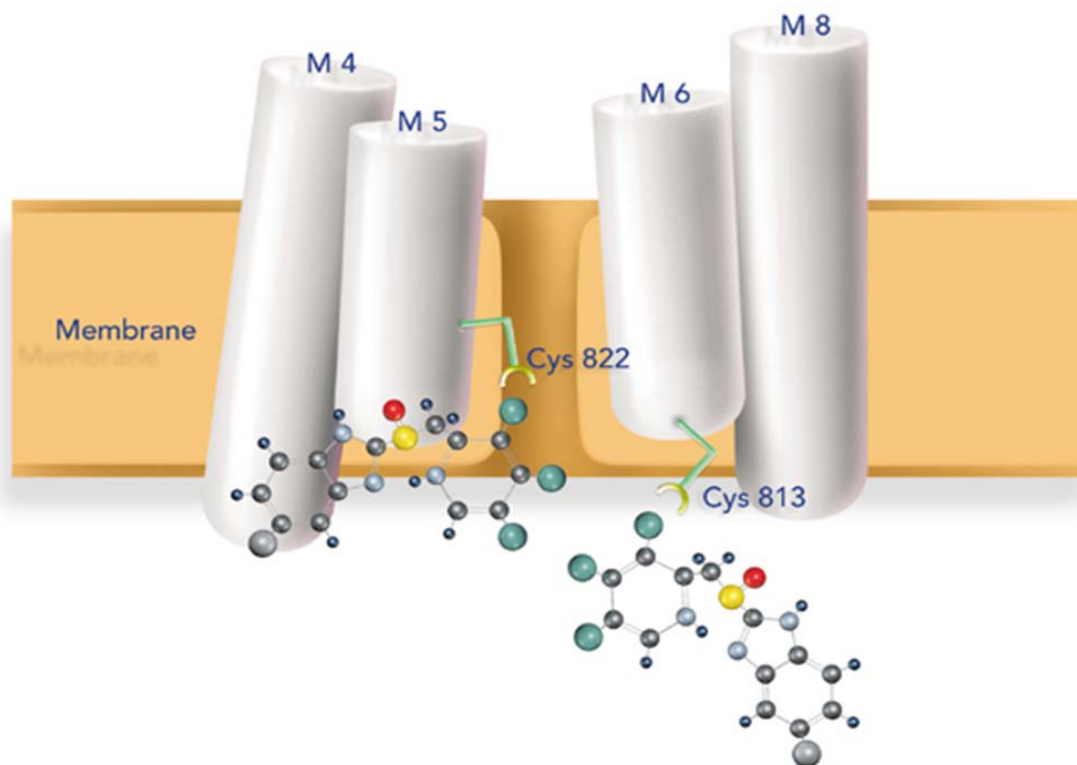


Высокая неизменяющаяся биодоступность способствует быстрому и предсказуемому наступлению действия препарата

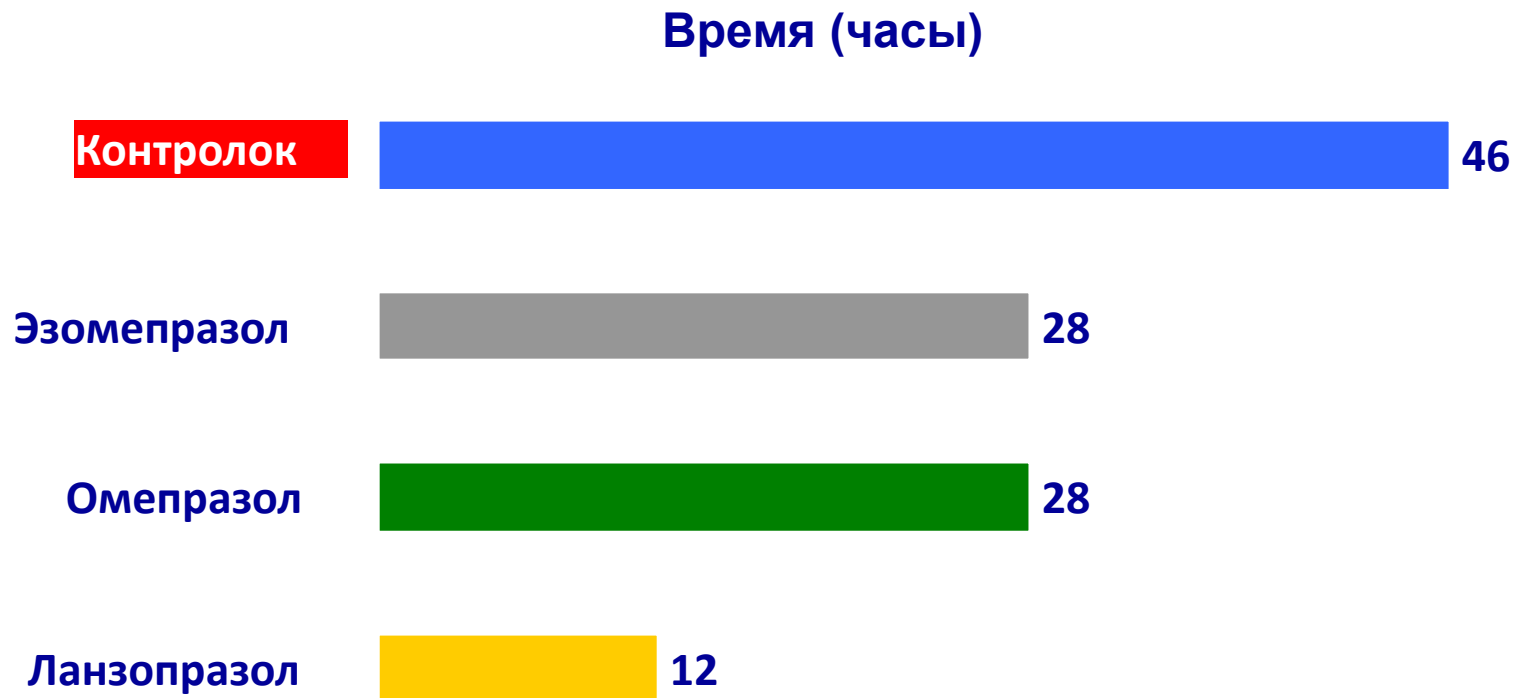
- 1.modified acc. Simon, 1995, unpublished
- 2.subanalysis of Chiba et al.: Gastroenterol 1997,112:1798-1810
3. Bate C.M. et al.: Aliment Pharmacol Ther 1993, 7 :501-507.

Пантопразол vs другие ИПП

Специфическое связывание с дополнительной группой цистеина протонной помпы (не только с цистеином-813, но и цистеином -822), что обеспечивает **более длительный кислотосупрессивный эффект** (восстановление продукции кислоты происходит только после синтеза новых молекул протонного насоса: у лансопразола ~ 13 ч., омепразола ~ 28 ч., рабепразола ~ 28 ч., пантопразола ~ 46 ч.)



ДЛИТЕЛЬНОСТЬ ДЕЙСТВИЯ ИПП



В еще преимущества пантопразола перед другими ИПП:

1. Наименее всего склонен к взаимодействию с другими лекарственными средствами.
2. pH-селективность.

ИПП и клопидогрель:

В мае 2009 года на конференции Общества сердечно-сосудистой ангиографии и вмешательств (SCAI) были представлены данные, свидетельствующие, что одновременное использование клопидогрела и ИПП значительно повышает риск возникновения инфаркта миокарда, инсульта, нестабильной стенокардии, необходимости повторных коронарных вмешательств и коронарной смерти.

Сцилла Харибда

Сердечный риск

Желудочный риск



«Пантопразол метаболизируется печеночными ферментами CYP2C19 и CYP3A4, но имеет более низкую афинность к этим энзимам по сравнению с другими ИПП, что объясняет более ограниченные потенциальные возможности пантопразола к лекарственным взаимодействиям».

H. Blume et.al., 2006

Значение рН-селективности ИПП:

Ингибиторы протонной помпы, активирующиеся при кислых значениях рН (<3) (**пантопразол**), имеют самый высокий профиль безопасности. В то же время ИПП, активирующиеся при более высоких значениях рН, могут блокировать протонные помпы, расположенные вне желудка (например, фагоцитов, остеокластов) и вызывать серьезные побочные эффекты.

Ю.П. Успенский (из личного архива)

СТАНДАРТЫ ДИАГНОСТИКИ И ТЕРАПИИ КИСЛОТЗАВИСИМЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

(четвертое Московское соглашение).

Стандарты приняты X съездом НОГР 5 марта 2010 года

Для контроля симптомов и лечения осложнений ГЭРБ (рефлюкс-эзофагит, пищевод Барретта) наиболее эффективны ингибиторы протонной помпы (омепразол 20 мг, лансопразол 30 мг, пантопразол 40 мг, рабепразол 20 мг или эзомепразол 40 мг), назначаемые 1-2 раза в сутки за 20-30 минут до приема пищи. Длительность основного курса терапии составляет не менее 6-8 недель. У пожилых больных с эрозивным рефлюкс-эзофагитом, а также при наличии внепищеводных синдромов его продолжительность увеличивается до 12 недель. Эффективность всех ИПП при длительном лечении ГЭРБ сходна. Особенности метаболизма в системе цитохромов P450 обеспечивают **наименьший профиль лекарственных взаимодействий пантопразола, что делает его наиболее безопасным** при необходимости приема препаратов для лечения сопутствующей патологии (клопидогрель, дигоксин, нифедипин, фенитоин, теофиллин, R-варфарин и др.).

Способы повышения эффективности эрадикационной терапии: Маастрихт-4, 2012

Использование пробиотиков и пребиотиков:
некоторые пробиотики и пребиотики продемонстрировали многообещающие результаты при их использовании в качестве адьювантной терапии (снижают частоту побочных эффектов)

Уровень доказательности – 5
Класс рекомендаций - D

Malfertheiner P. et al. Management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht IV/ Florence Consensus Report / P. Malfertheiner, F. Megraud, C. O'Morain et al. // Gut. – 2012. – Vol. 61. – P. 646-664

Соотношение эрадикационной и пробиотической терапии (основные положения):

преэрадикационная пробиотическая терапия	3-4 недели до проведения эрадикации	реализация иммуномодулирующего действия и повышение предсказуемости положительного эффекта эрадикации
ко-эрадикационная пробиотическая терапия	одновременно (10 дней) с эрадикационной терапией	повышение эффективности эрадикации и уменьшение риска развития побочных эффектов
постэрадикационная пробиотическая терапия	3-4 недели после проведения эрадикации	восстановление симбионтной микрофлоры кишечника и уменьшение вероятности реинвазии (реколонизации) <i>Helicobacter pylori</i>

Состав Риофлоры баланс:

РиоФлора Баланс

RioFlora™

1. *Bifidobacterium lactis*
2. *Lactobacillus plantarum*
3. *Bifidobacterium bifidum*
4. *Lactobacillus acidophilus* W37
5. *Lactobacillus acidophilus* W55
6. *Lactobacillus rhamnosus*
7. *Lactobacillus paracasei*
8. *Lactobacillus salivarius*

→ 1.0×10^9 cfu/gram



Исследования показывают эффективность
влияния препарата Риофлора Баланс на
**снижение риска возникновения
диареи**

Table 2 | Total number of cases of antibiotic associated diarrhoea (including cases positive for *C difficile*) and proportion who were positive or negative for *C difficile* toxin (all patients followed up in hospital and after discharge)

	Probiotic	Control	P value*
Diarrhoea			
Yes	7 (12)	19 (34)	0.007
No	50 (88)	37 (66)	

**Пациенты, принимающие
пробиотик,
страдали от диареи почти в 3 раза
реже.**

No of patients	56‡	53‡
----------------	-----	-----

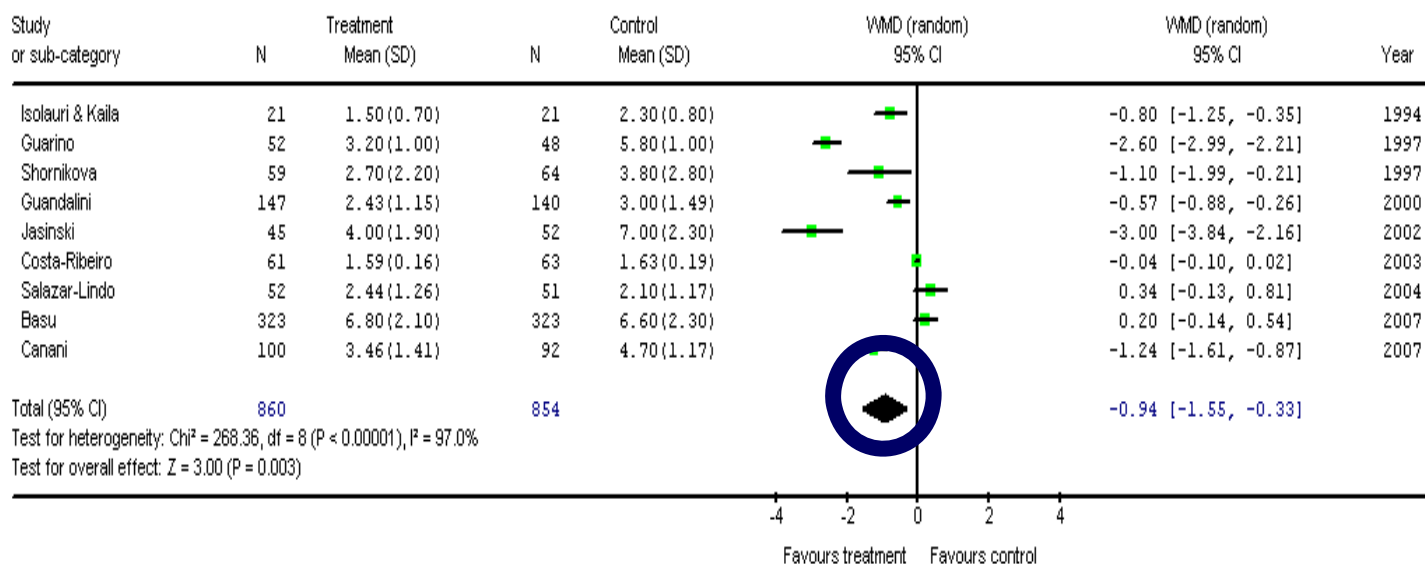
*Fisher's exact test.

†22/135 patients lost to follow-up or withdrew.

‡4/113 patients not tested for *C difficile*.

Сокращение длительности диареи:

Review: LACTOBACILLUS GG IN THE TREATMENT OF ACUTE GASTROENTERITIS
 Comparison: 01 Lactobacillus GG compared with control
 Outcome: 25 Duration of diarrhea



9 исследований с участием 1714 пациентов показали сокращение длительности антибиотико-ассоциированной диареи в среднем на **23 часа** при приеме лактобациллсодержащих пробиотиков.

Исследования показывают эффективность
 препарата Риофлора Баланс в **устранении**
токсина *C.difficile*

Table 2 | Total number of cases of antibiotic associated diarrhoea (including cases positive for *C difficile*) and proportion who were positive or negative for *C difficile* toxin (all patients followed up in hospital and after discharge)

**Патоген был устранен у 100%
 пациентов, принимавших
 пробиотик.**

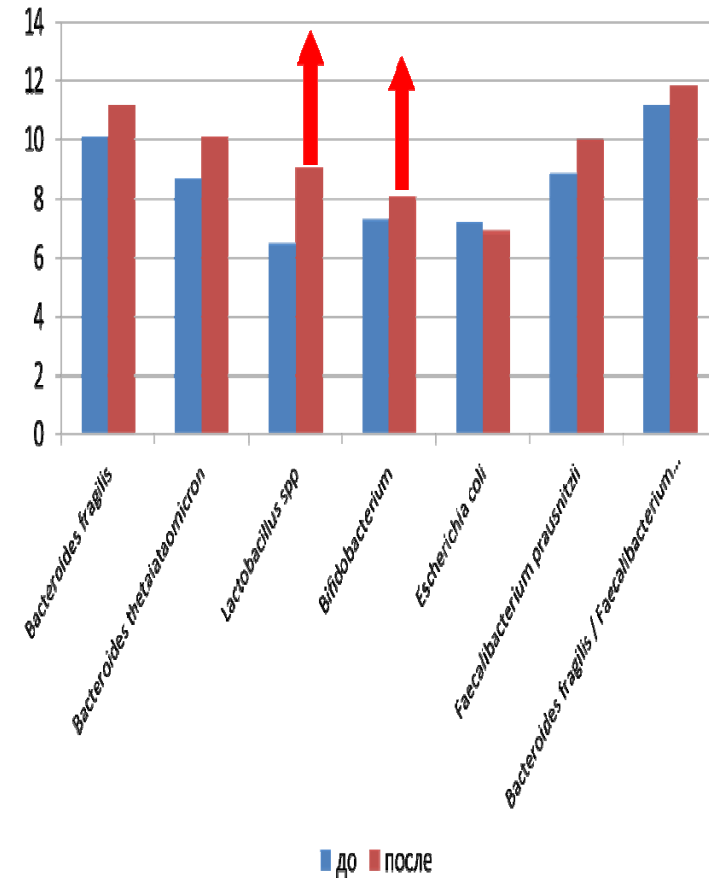
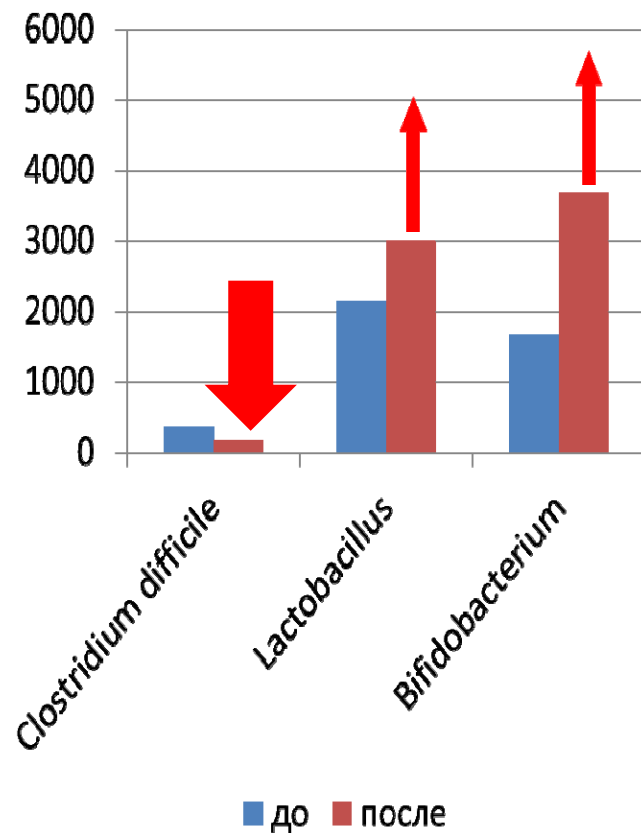
No of patients	57†	56†	
<i>C difficile</i> toxin			
Positive	0	9 (17)	0.001
Negative	56 (100)	44 (83)	
No of patients	56‡	53‡	

*Fisher's exact test.

†22/135 patients lost to follow-up or withdrew.

‡4/113 patients not tested for *C difficile*.

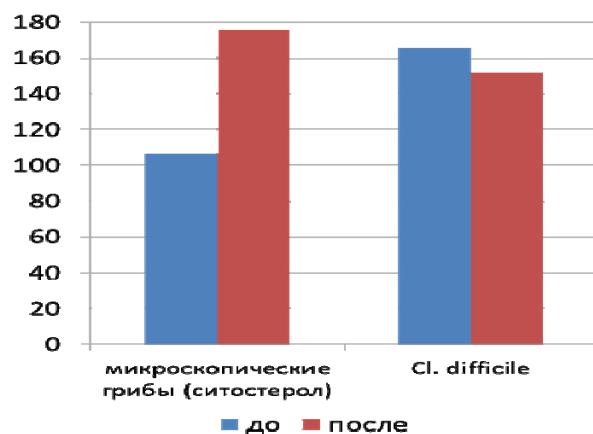
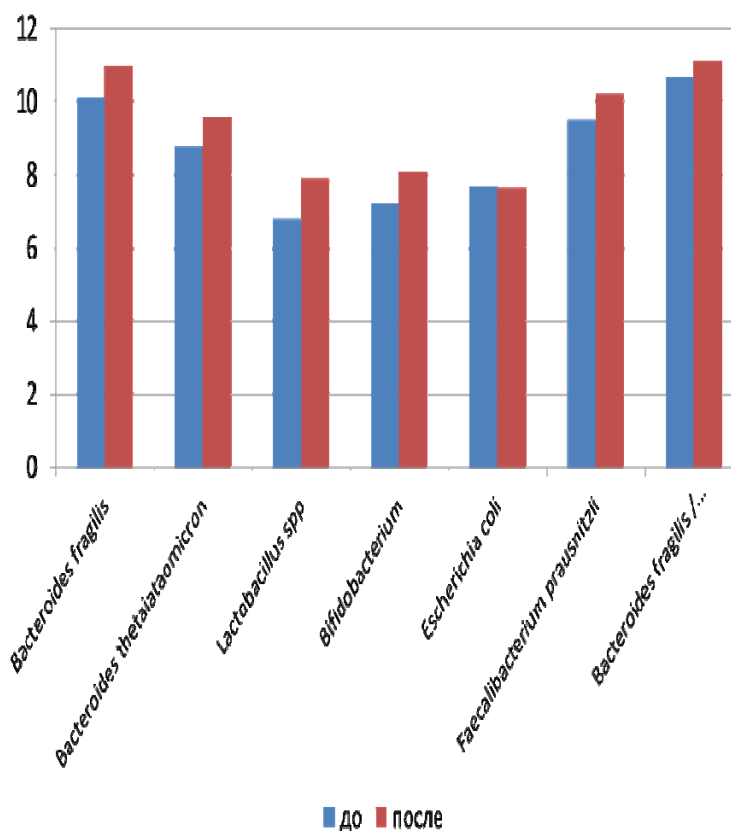
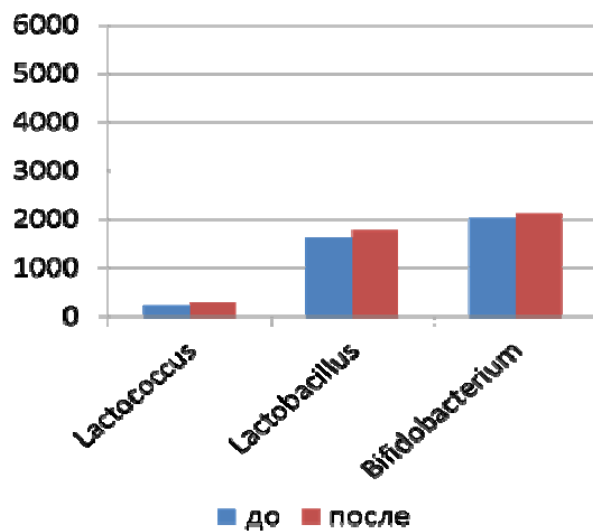
Первая группа - 40 пациентов
АБТ + РиоФлора Баланс по 2 капсулы
2 раза в сутки параллельно, 14 дней



Научно-исследовательская
 Лаборатория «Диагностика»
 Центр дисбиозов (г. Санкт-Петербург) ИЭМ РАМН

Вторая группа - 40 пациентов

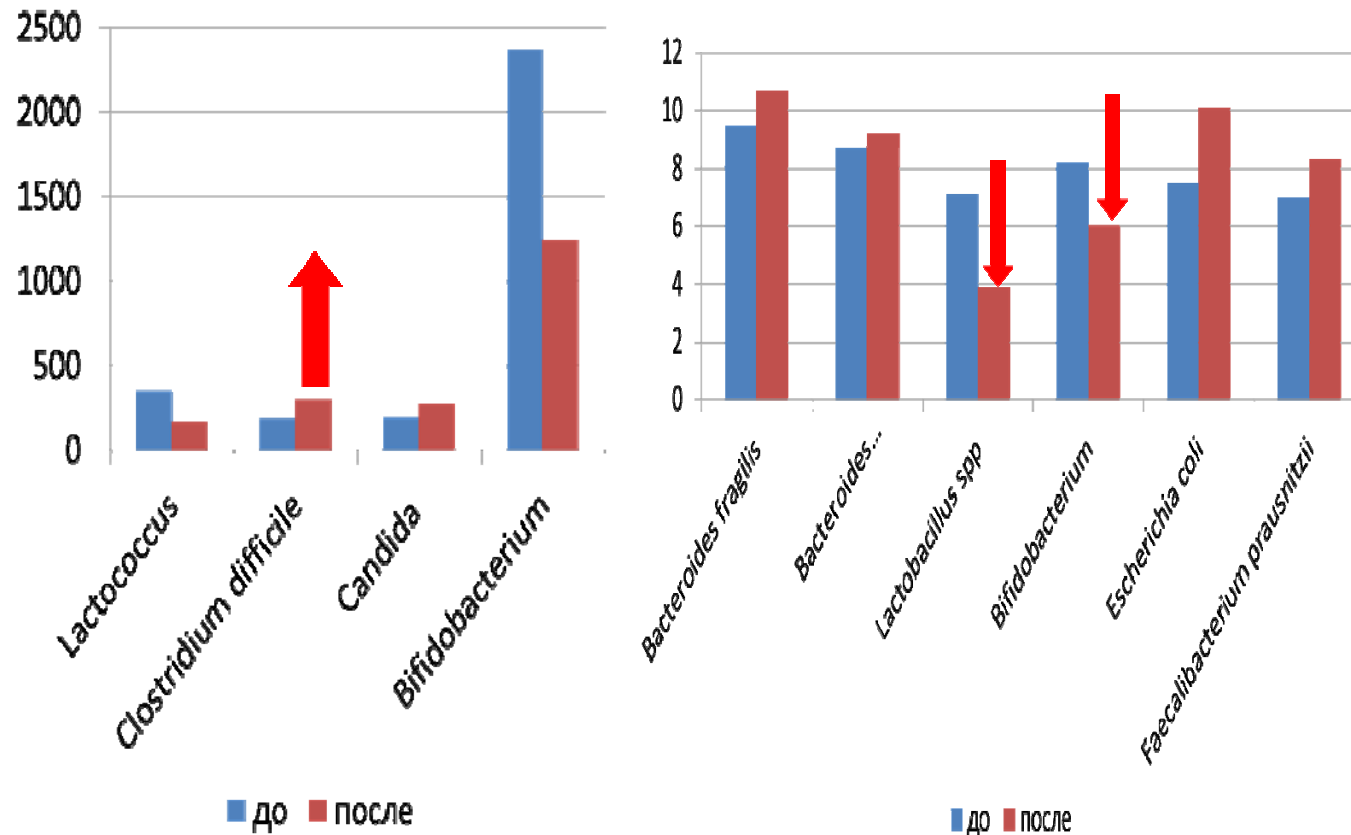
АБТ, после РиоФлора Баланс по 2 капсулы 2 раза в сутки, 14 дней



Научно-исследовательская
Лаборатория «Диагностика»

Центр дисбиозов (г. Санкт-Петербург) ИЭМ РАМН

Группа сравнения - 40 пациентов АБТ без пробиотика, 14 дней



Научно-исследовательская
Лаборатория «Диагностика»
Центр дисбиозов (г. Санкт-Петербург) ИЭМ РАМН

**РЕКОМЕНДУЕМАЯ СХЕМА ЭРАДИКАЦИИ H.PYLORI:
терапия первой линии :**

Ингибитор протонной помпы (контролок**) 40 мг 2
раза в день 10 дней**

Амоксициллин (флемоксин-солютаб**) 1000 мг 2
раза в день 10 дней**

Висмута трикалия дицитрат (Де-нол**) 240 мг 2
раза в день 10 дней**

Нифурател (макмирор**) 400 мг 2 раза в день 10
дней**

+

**риофлора баланс 2 капсулы 2 раза в день 4 недели или
по показаниям-пимафуцин**

***Особенности эрадикационной
терапии у пациентов с
неинвазивным кандидозом
органов пищеварения***

М.А.Шевяков

НИИ медицинской микологии, СЗГМУ им И.И. Мечникова

25.11.2014

□ Кандидоз слизистых оболочек органов пищеварения является одной из наиболее частых оппортунистических инфекций у различных категорий пациентов.

□ Увеличению частоты кандидоза слизистых оболочек, в том числе и кандидозного дисбиоза кишечника, способствовала широко распространенная практика применения антибактериальной терапии, которая создает условия для уничтожения естественных конкурентов грибов – бактерий.

□ Увеличение числа больных кандидозом слизистых оболочек обусловлено также нарастанием количества пациентов с иммунодефицитными состояниями различного генеза.

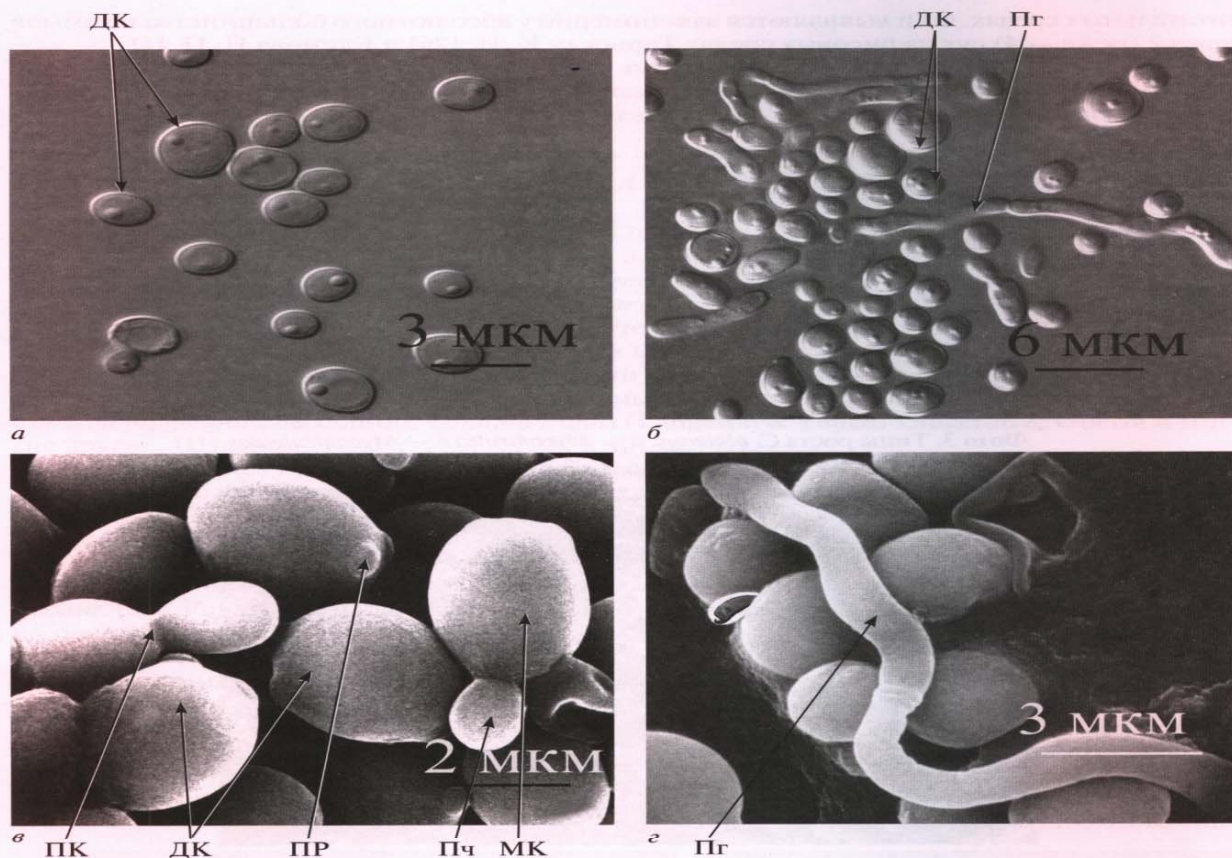


Фото 5. Морфология клеток *C. albicans* (РКПГУ-1397/61-62) в световом (а, б) и сканирующем (в, г) микроскопах: а, б, г — 7 сут после посева на сушло-агар; в, г — 20 сут после посева на среду Сабуро при 37°С; ДК — дрожжевые клетки; МК — материнская клетка; Пг — псевдогифа; ПК — почкующаяся клетка; ПР — почечный рубец; Пч — почка

Одноместные палаты снижают частоту колонизации грибами *Candida*, но не могут полностью ее исключить.

- ❑ В период 2000-2005 изучили 19.343 случая госпитализаций в ОРИТ городов Канады
- ❑ Госпитальные инфекции развиваются у 30% пациентов ОРИТ
- ❑ Там, где многоместные палаты реорганизованы в одноместные, частота инфекций вызванных MRSA снизилась на 47%, частота инфекции *Clostridium difficile* на 43%, а колонизация *Candida* spp. на 51%.

Teltsch D.Y., Hanley J., Loo V. et al., Arch.Intern.Med, 2011, 171(1):32-38.

□ По результатам одних исследований при хроническом гастродуодените, ассоциированном с НР степень обсемененности этим микроорганизмом слизистой оболочки желудка увеличивалась по мере повышения количества грибов рода *Candida* в толстой кишке, что было справедливо как для тела ($r=0,28$, $p=0,032$), так и для антрального отдела желудка ($r=0,30$, $p=0,006$) [23].

□ В других исследованиях при язвенной болезни луковицы двенадцатиперстной кишки выявлялась прямая зависимость между степенью обсемененности слизистой оболочки антрального отдела желудка НР и содержанием дрожжеподобных грибов в составе кишечной микробиоты ($r=0,62$, $p=0,043$)

Барышникова Н.В. Клинико-микробиологическая характеристика микробиоценоза кишечника и коррекция его нарушений у больных хроническим гастродуоденитом, ассоциированным с *Helicobacter pylori*.: Автореф. дис.....канд.мед.наук: 14.00.47, 03.00.07. - СПб., 2006. – 24 с.

Захарченко, М.М. Диагностика и коррекция нарушений кишечного микробиоценоза у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки неосложненного течения.: Автореф. дис.....канд.мед.наук: 14.00.47, 03.00.07. - ВмедА – СПб., 2003. – 24 с.

- Наши данные свидетельствуют о взаимосвязи феноменов присутствия НР и *Candida albicans* на слизистой оболочке человека.
- Такая взаимосвязь может отражать характерные нарушения местной антимикробной резистентности, детерминирующей проявление патогенных свойств как НР, так и дрожжеподобных грибов.
- В то же время нельзя исключать и формирование специфической микст-инфекции, когда факторы патогенности первого и второго микроорганизма суммируются, вызывая отягощенное течение заболевания пищеварительного тракта.

Барышникова Н.В., Суворов А.Н., Шевяков М.А., Авалуева Е.Б., Успенский Ю.П. *Helicobacter pylori* и *Candida* spp. у больных язвенной болезнью: взаимосвязь, молекулярно-генетические особенности и взаимоотношения с микробиотой кишечника. // Проблемы медицинской микологии, 2008, Том 10, №1, С.16-22.

Дисбиоз кишечника: пертурбации интестинальной микробиоты

Антимикробная терапия: главный фактор риска

Фирмикуты
Протеобактери
Актинобактерии
Тенерикуты
Микромицеты



Бактероиды

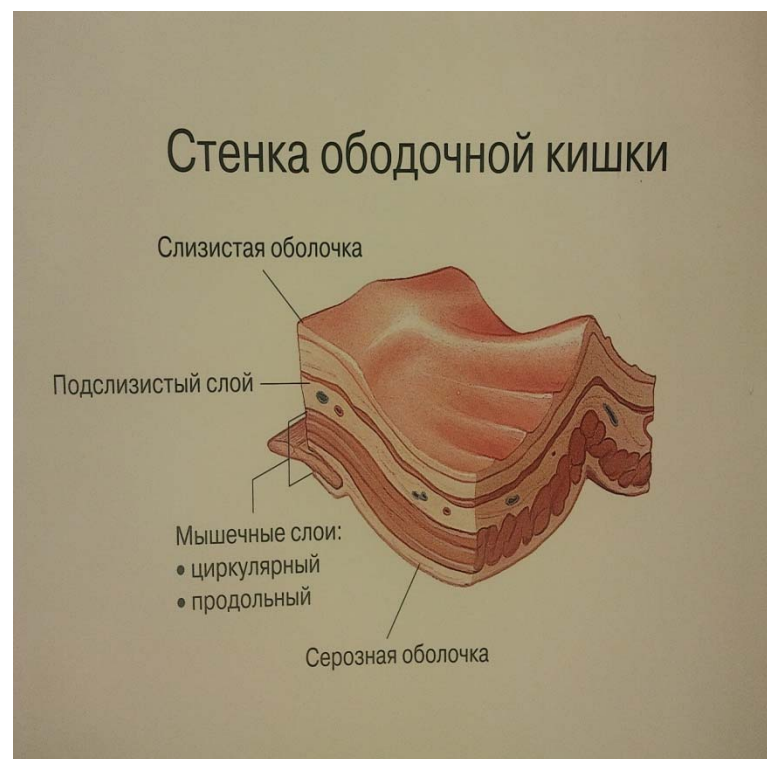


Кандидоз кишечника (B37.8): диагностика

Инвазии грибов в слизистую нет, псевдомицелий не образуется, колита нет

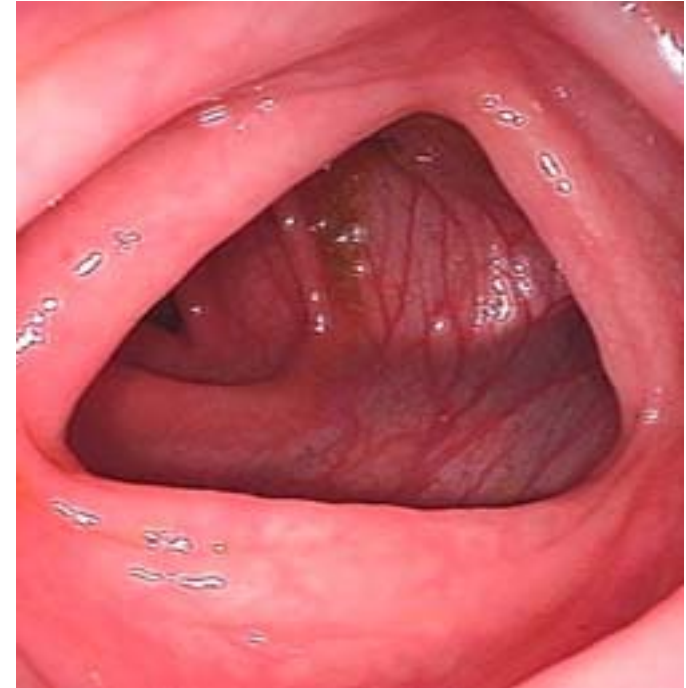
Критерии диагностики:

- 1.** Симптомы раздражения кишечника, особенно после антибиотикотерапии
- 2.** Лабораторно подтвержденный дисбиоз кишечника (т.е. дефицит нормальной микрофлоры ниже 10^8 КОЕ/г)
- 3.** Рост *Candida spp.* свыше 10^3 КОЕ/г

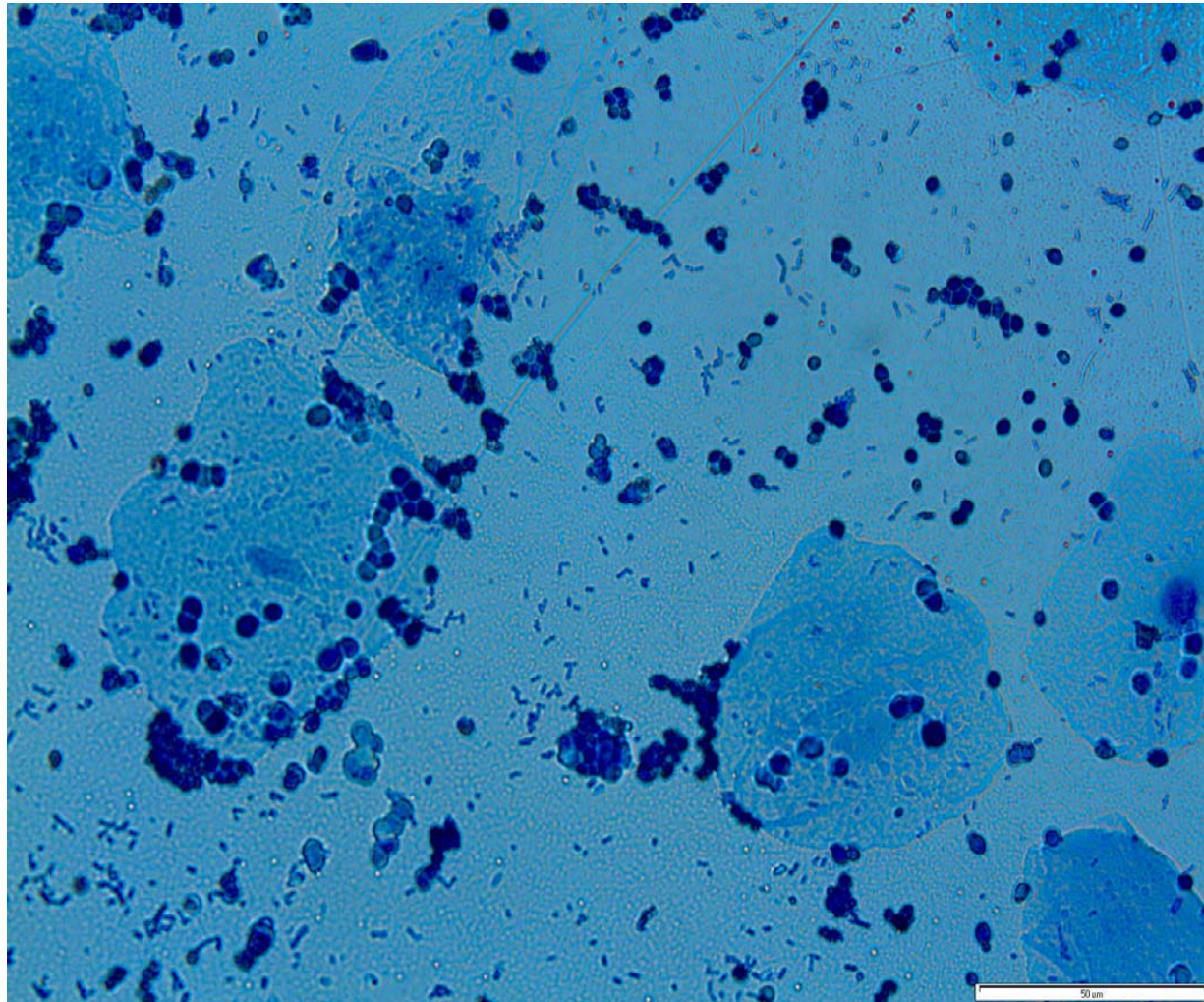


Кандидоз кишечника: клинические особенности

- Жалобы на абдоминальный дискомфорт, флатуленцию, неоформленный стул, анальный зуд, после курса антибиотикотерапии
- При эндоскопии «молочницы» нет



Кандидоз кишечника



Грибы *Candida* в кишечнике влияют на уровень провоспалительных цитокинов

- В экспериментальной модели на животных, *Candida* в кишечнике значительно задерживают заживление эрозивно-язвенных изменений, увеличивают уровни ИЛ-1beta и TNF-альфа в плазме крови
- Эти эффекты уменьшаются после применения противогрибковых препаратов.

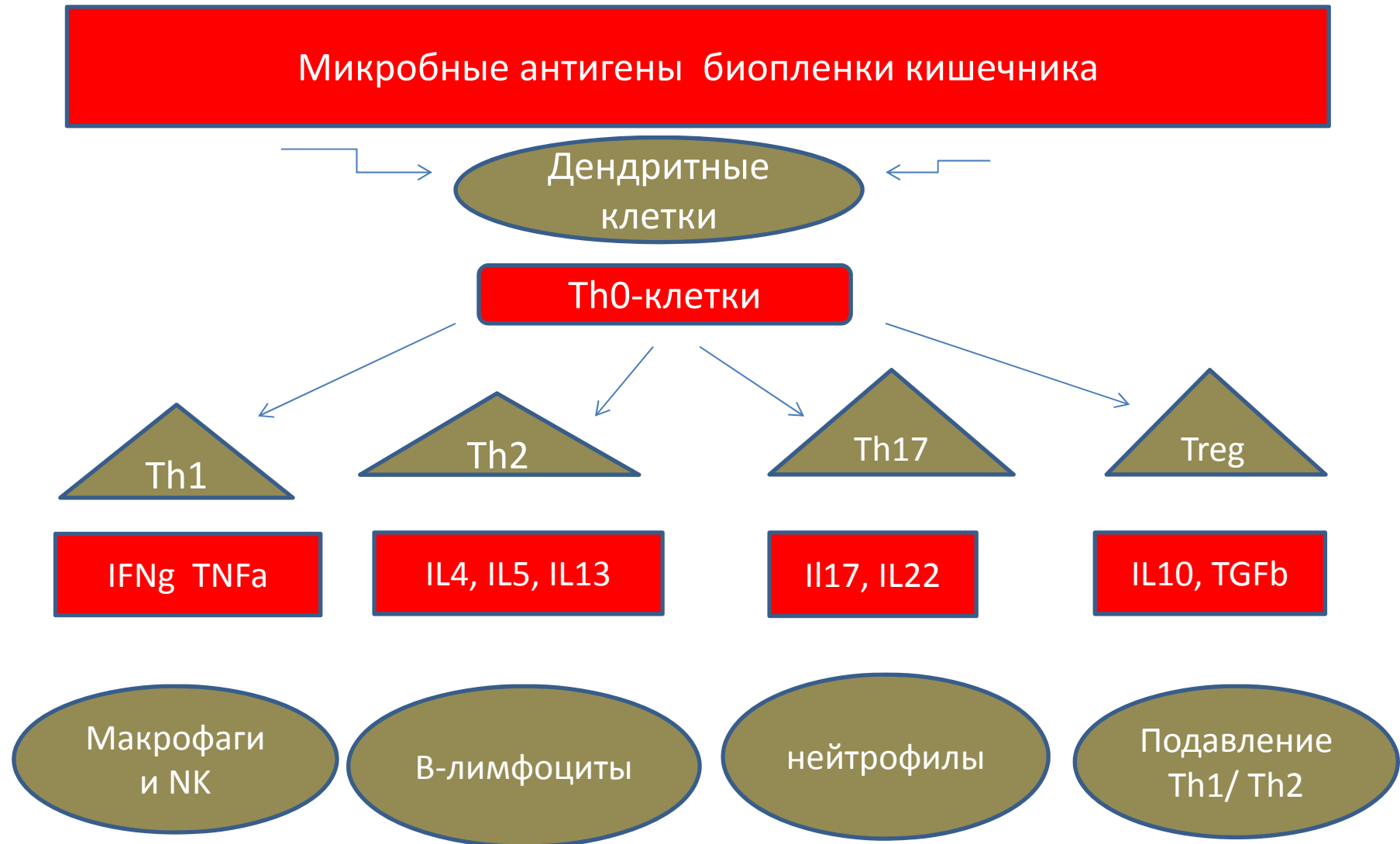
J Physiol Pharmacol. 2009 Mar;60(1):107-18.

Effect of *Candida* colonization on human ulcerative colitis and the healing of inflammatory changes of the colon in the experimental model of colitis ulcerosa.

[Zwolinska-Wcislo M](#), [Brzozowski T](#), [Budak A](#), [Kwiecien S](#), [Sliwowski Z](#), [Drozdowicz D](#), [Trojanowska D](#), [Rudnicka-Sosin L](#), [Mach T](#), [Konturek SJ](#), [Pawlik WW](#).

Department of Physiology, Jagiellonian University Medical College, 16 Grzegorzeczka Street, Cracow, Poland.

Кишечный прайминг, дифференцировка Т-клеток и тип иммунного ответа



Показания к назначению антифунгальной терапии

- Эрадикационная терапия у больных с кандидозом может привести к активизации микромицетов и ухудшению клинического статуса пациента
- Кандидоз кишечника существенно влияет на иммунную реактивность пациентов с Нр-ассоциированными заболеваниями

Чувствительность *Candida* к натамицину

- ▶ Изучали чувствительность клинических изолятов *Candida spp* от больных кандидозным вульвовагинитом в 1999 и 2009 гг
- ▶ Использовали метод микроразведений
- ▶ За 10 лет произошло снижение чувствительности клинических изолятов *Candida spp* к азоловым антимикотикам и повышение чувствительности к натамицину в 3,4 раза.

ММА им И.И.Мечникова
Е.Т.Мальбахова и соавторы.
Акушерство и гинекология, 2009, №4.

Лечение кандидоза кишечника:

1. Пимафуцин 400 мг/сут 5-10 дней
2. Пробиотик («защищенный», «донорский», «безопасный», «качественный», «мультипробиотик») не менее 3-4 нед

***Показания и особенности
эрадикационной терапии у
детей и подростков***

проф. В.П. Новикова

Заболевания, ассоциированные с *Helicobacter pylori* :

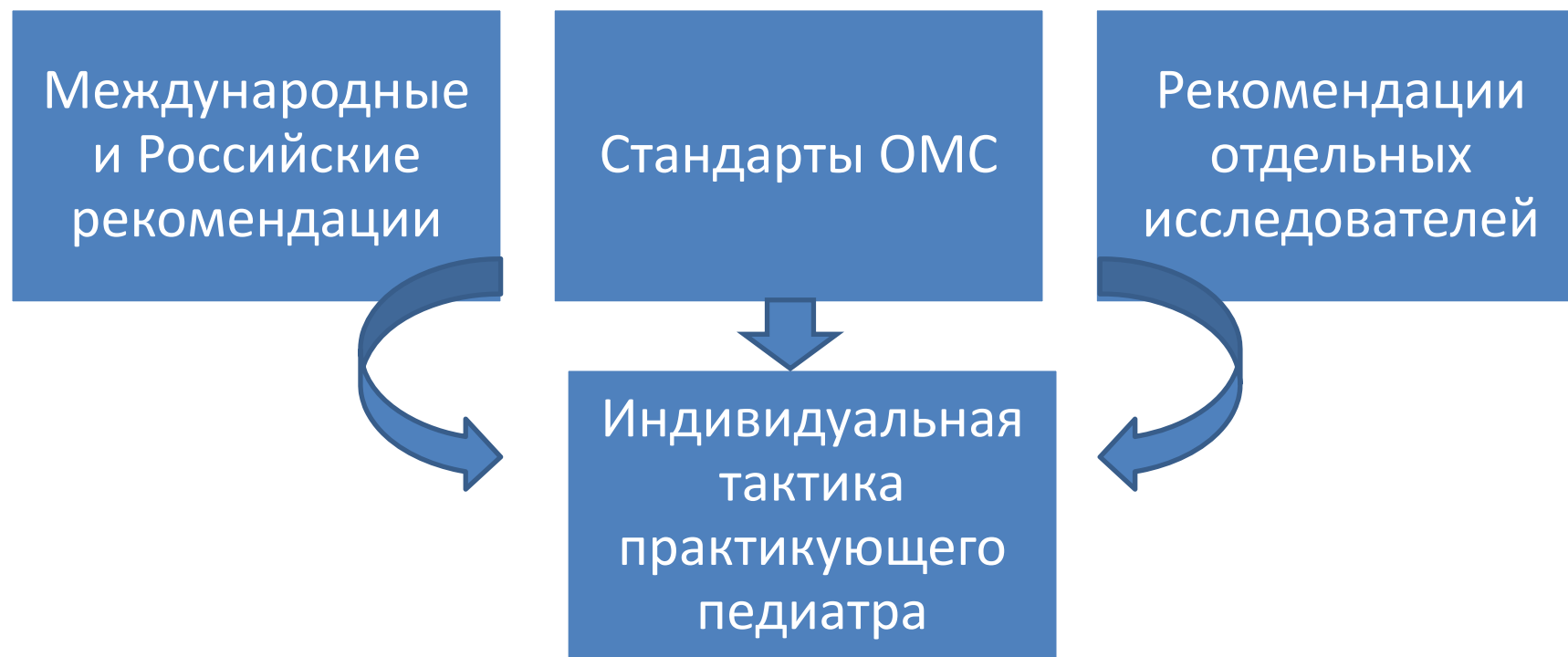
- Хронический гастрит
- Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки
- Злокачественная лимфома
- Рак желудка

- Обсуждается связь НР-инфекции с железодефицитной анемией, ИБС, ГБ, болезнью Рейно, мигренью, рвотой беременных, аутоиммунной тромбоцитопенической пурпурой, хронической крапивницей и др



- **НР не является комменсалом**

Диагностические и лечебные подходы при хроническом гастродуодените у детей



Стандарты ОМС

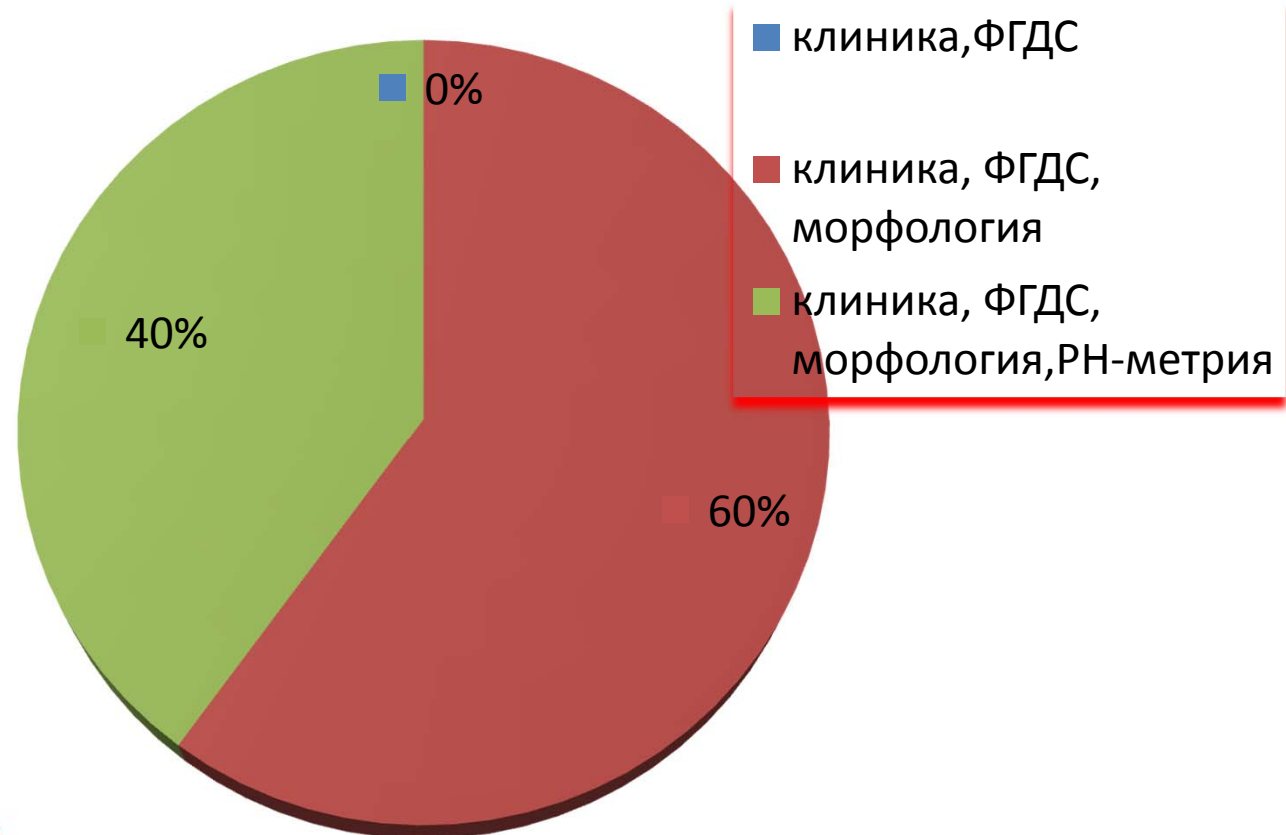
- ФГДС
- РН-метрия
- УЗИ органов брюшной полости
- Дыхательный тест на НР



- Морфологическое исследование не входит в стандарты ОМС

Результаты анкетирования гастроэнтерологов

Для диагностики хронического гастродуоденита достаточно:



- Если клиники и ФГДС недостаточно, то как ставится диагноз?
- Морфологическое исследование проводится редко

Для определения НР-статуса вам достаточно:



➤ Только дыхательный тест не устроил ни одного педиатра

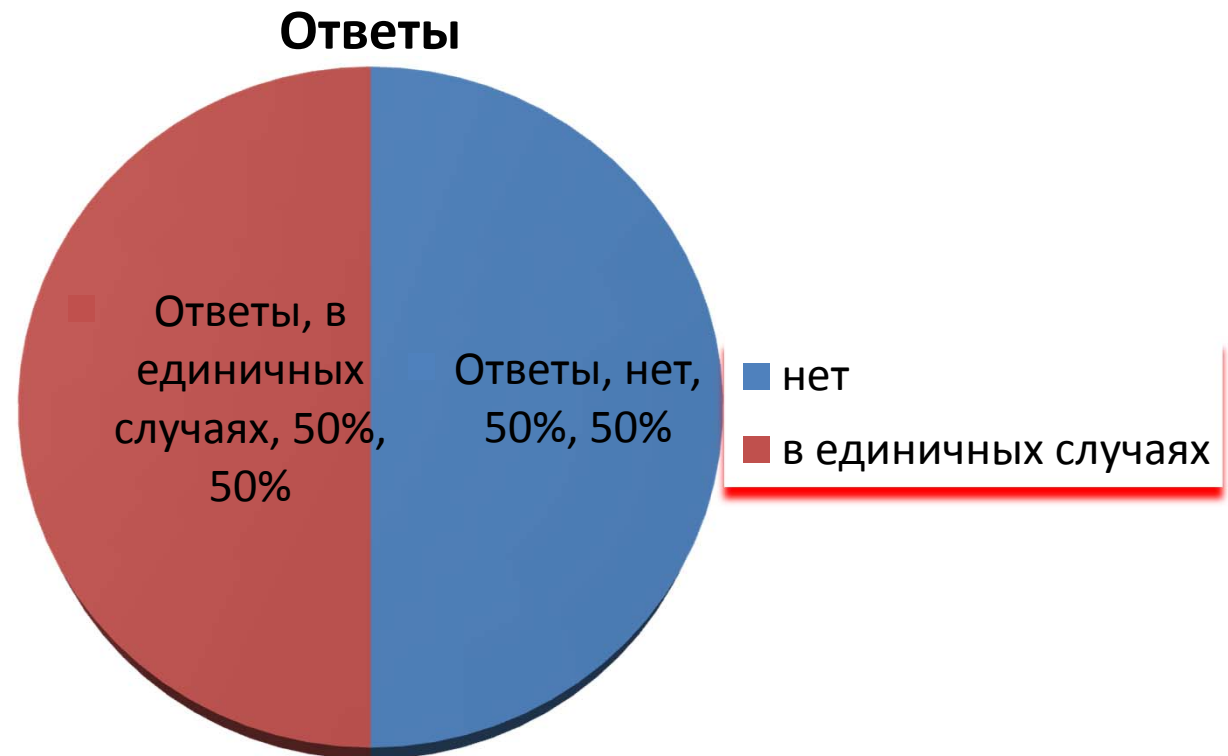


Маастрихт-3:

- **быстрый уреазный тест дает возможность диагностировать *H. pylori* и назначать эрадикационную терапию.**

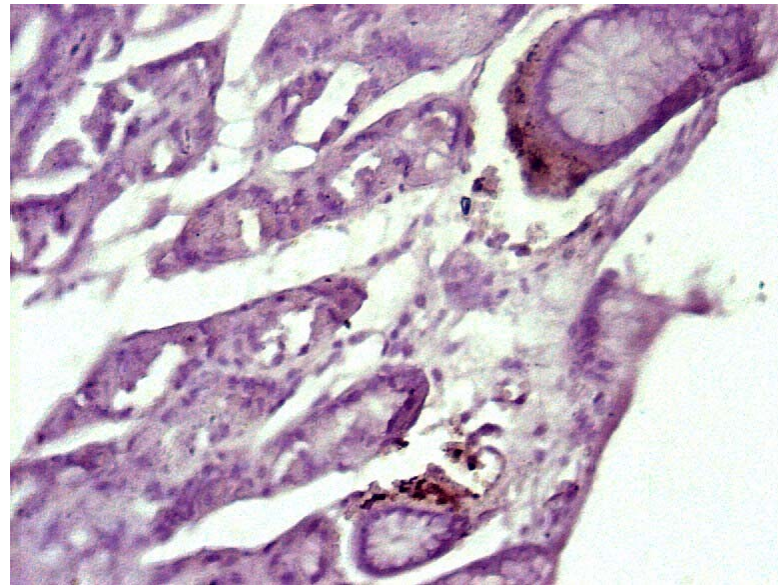
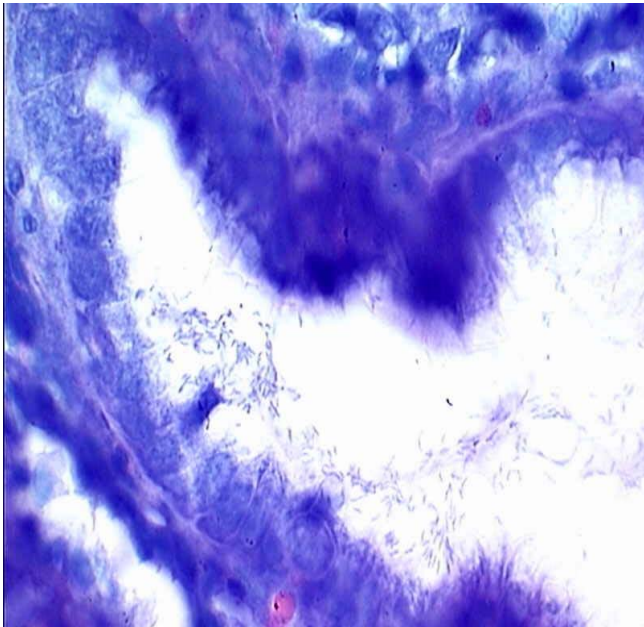
Результаты анкетирования гастроэнтерологов

**Приходилось ли вам выписывать больного с ХГД
из стационара без определения НР-статуса:**



Этиология хронического гастродуоденита

- Частота хеликобактериоза - 87,5%.
 - ВЭБ инфекция- 51%
 - Лямблиоз-33,3%.
- В.П.Новикова, И.Ю.Мельникова и др. 2010 г.



Характер местной клеточной реакции СОЖ при инфицировании

НР

- экспрессируются преимущественно мРНК ИЛ-2, ИЛ-6, ИФ- γ и ФНО- α .

ВЭБ

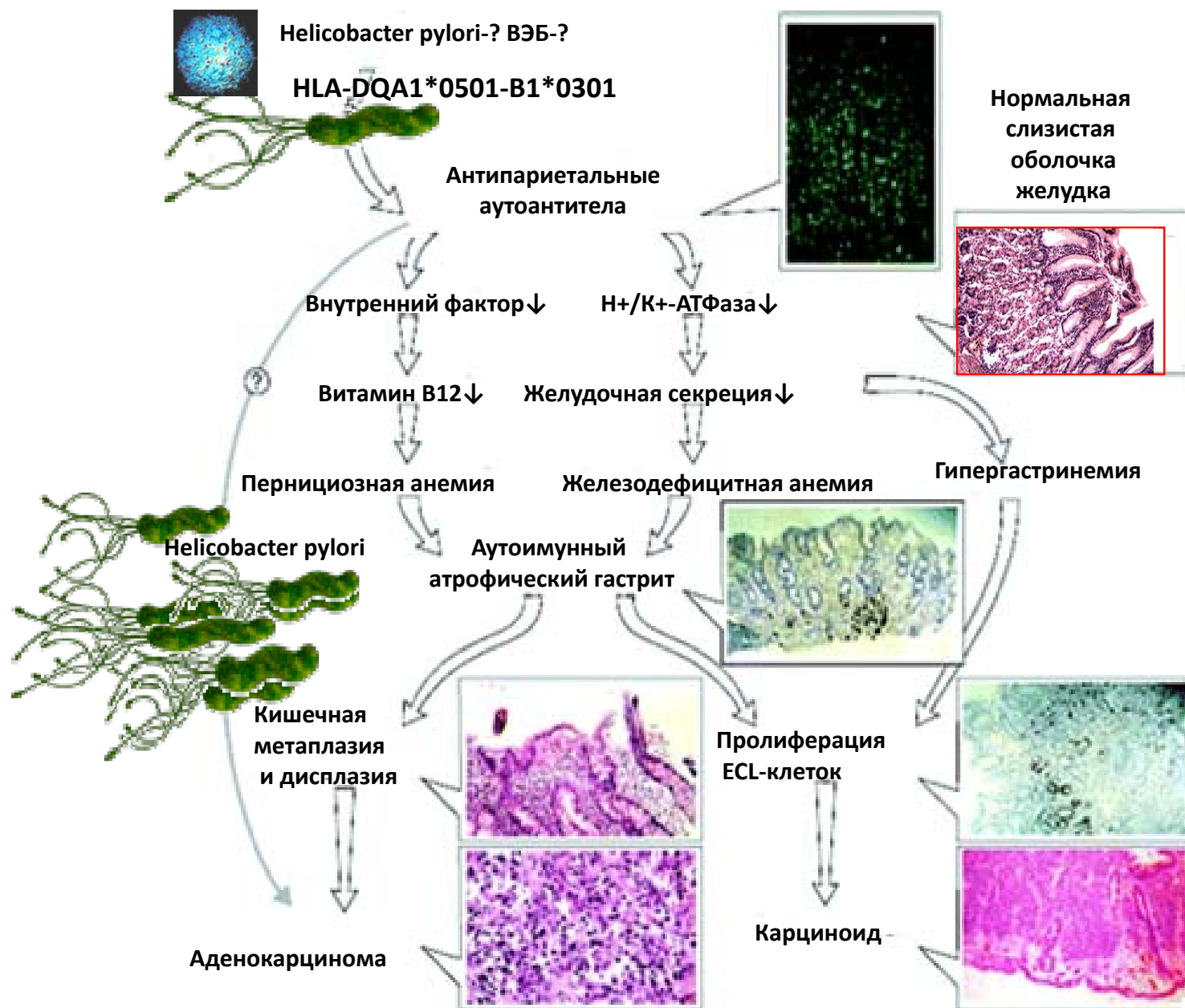
- реакция развивается по Th1 - типу с экспрессией мРНК ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-10, ИФ- γ и ФНО- α .

НР+ВЭБ

- местная иммунопатологическая реакция приобретает разнонаправленный характер и развивается по «раскручивающейся спирали», в результате чего в очаге воспаления преобладают деструктивные процессы.

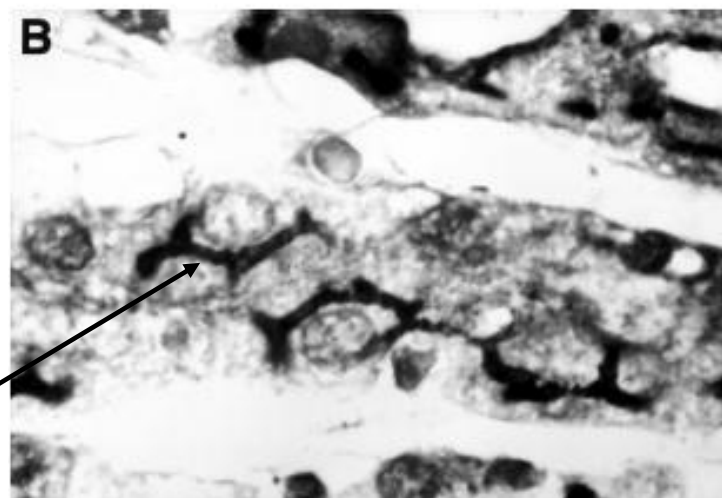
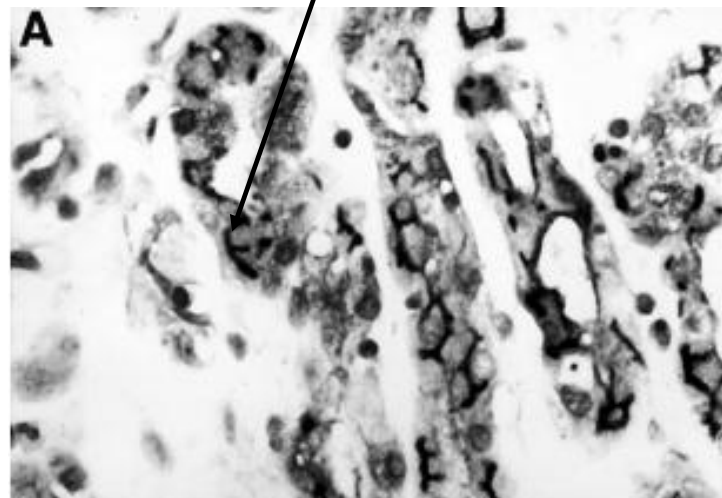
- В.Н.Нелюбин 2011 г.

Клинические проявления аутоиммунного гастрита



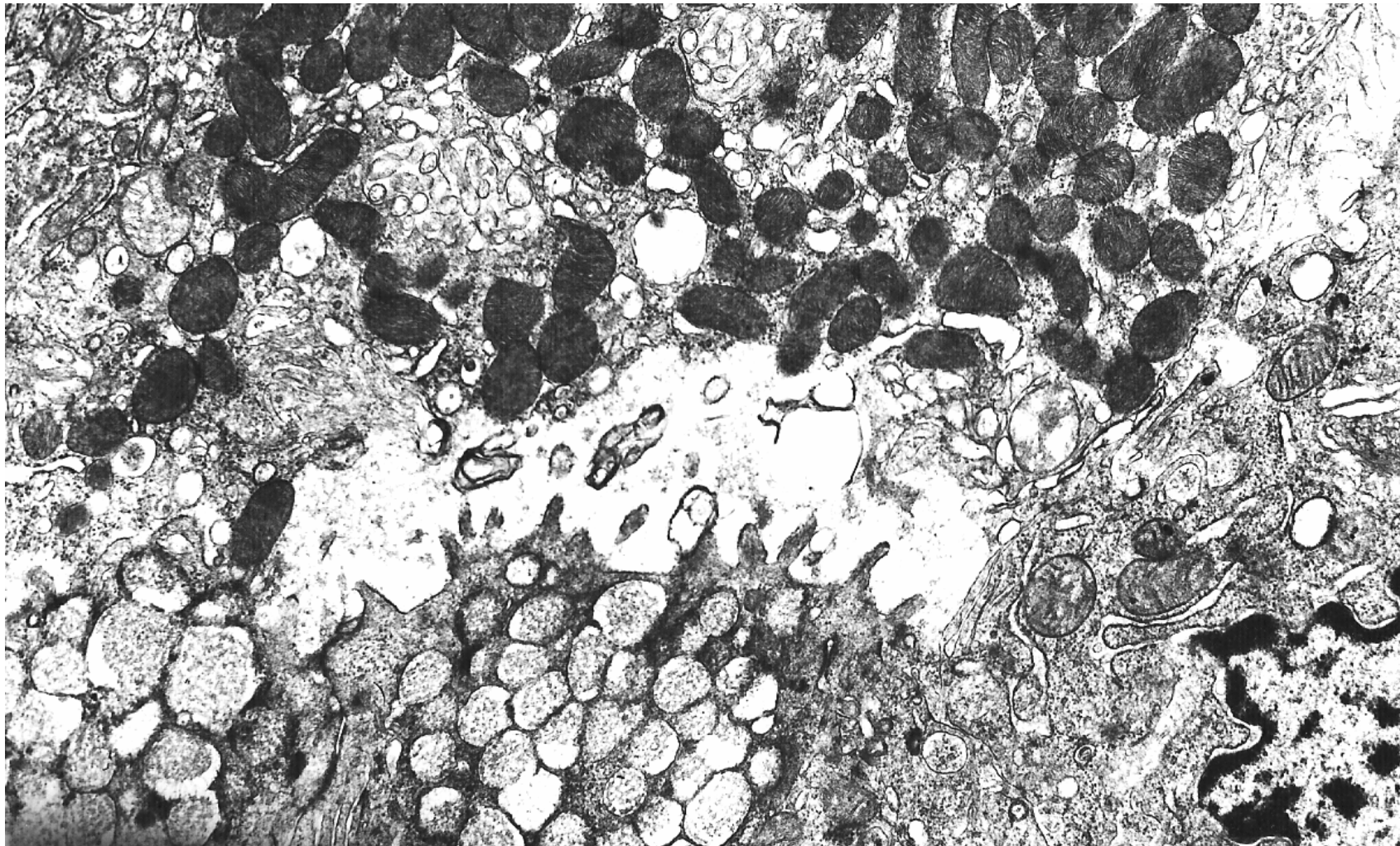
Триггеры при аутоиммунном гастрите *H. pylori*

- перекрестная реактивность (молекулярная мимикрия)
- между антигенами НР (β -субъединицы НР-уреазы) и H^+K^+ /АТФ-азой париетальных клеток, антигенами гастринпродуцирующих клеток и шеечных мукоцитов.
- атрофия тела желудка и кишечная метаплазия обратимы после эрадикации НР, приводящей к исчезновению антипариетальных аутоантител
- продукция аутоантител зависит от антигенного профиля НР
- Повреждение париетальных клеток, развитие атрофического гастрита тела желудка и малигнизации, связаны с генотипом $I\alpha-1B-31T/T$ пациента

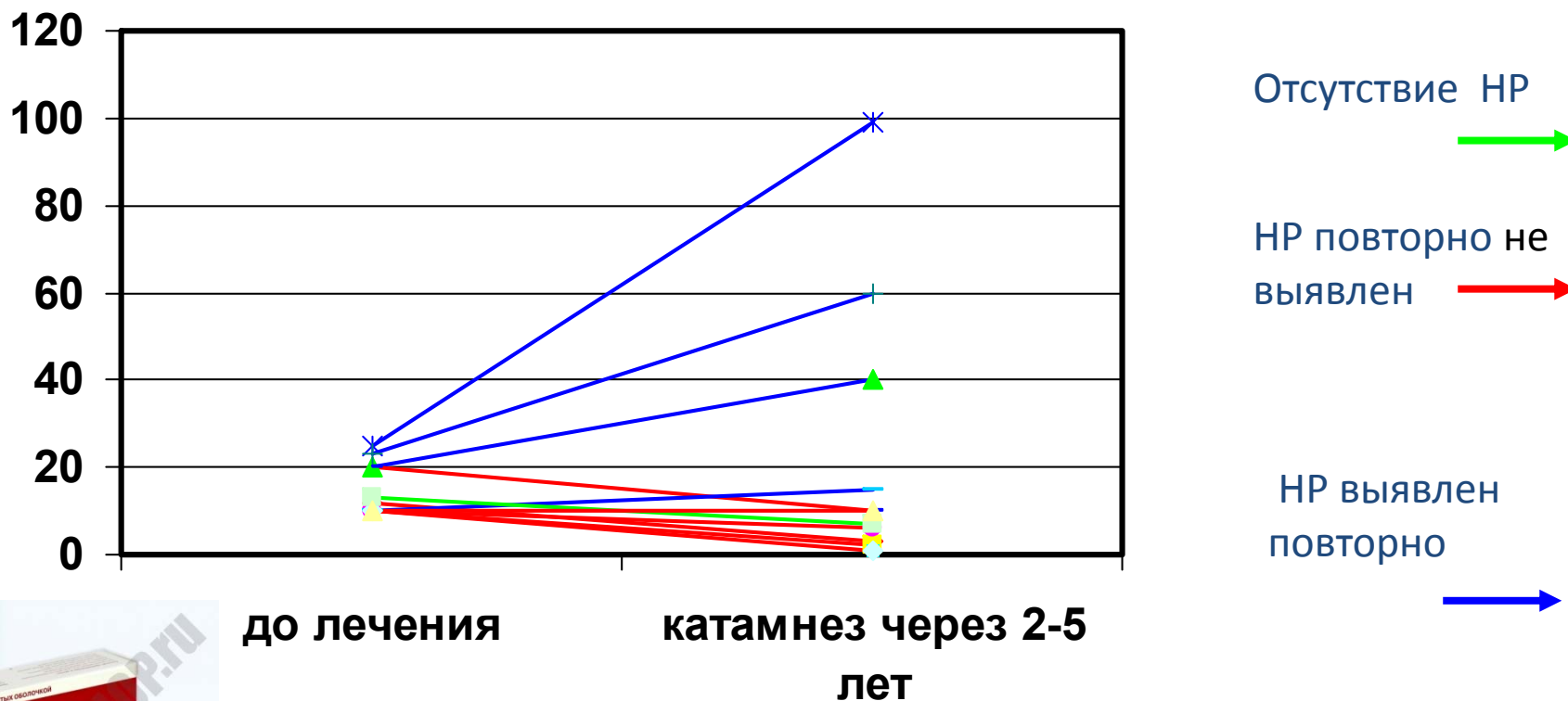


Просвет фундальной железы СО тела желудка
больной Г.А. 17 лет. Диагноз: Хронический
аутоиммунный гастрит: 14000.

ЦНИЛ СПбГМА им. И.И. Мечникова,
д.м.н. В.Ф. Иванова



Динамика уровня антител к Н+К+ /АТФ-азе париетальных клеток после эрадикации НР(UE/мл)



Эрадикация: 7дневная схема (омепразол, флемоксин-солютаб, макмирор) и пребиотик - лактофильтрум.

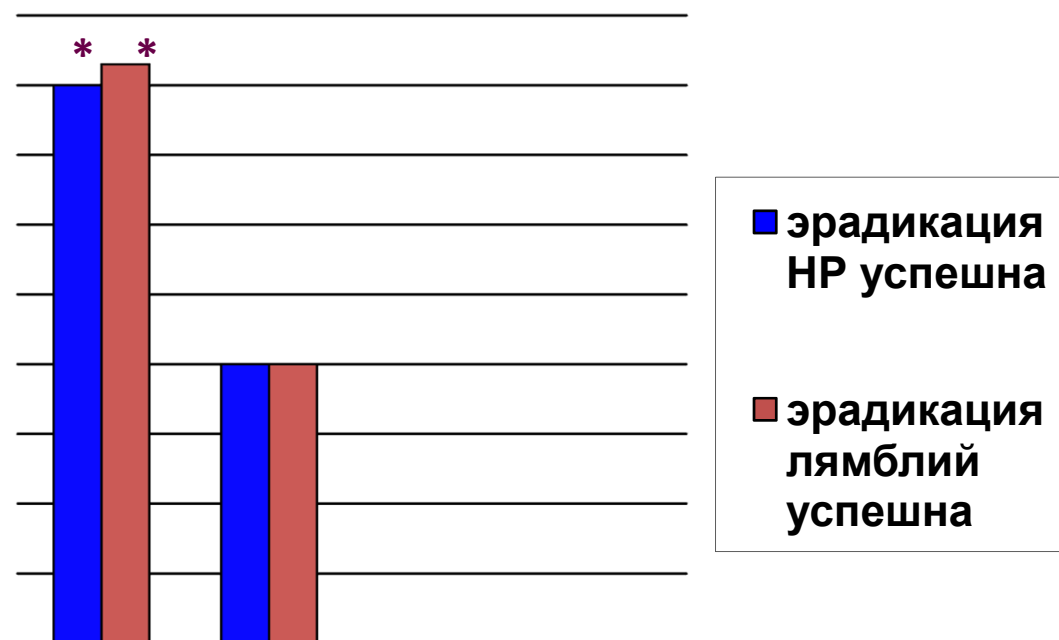
«ПРЕДЪЯЗВЕННОЕ СОСТОЯНИЕ»

- Донишевая стадия язвенной болезни
- 15–летнее катамнестическое наблюдение за больными с ПС, диагностированным в подростковом возрасте
- выявило возникновение ЯБДК в 41%, сохранение ХГД – в 41% и полное выздоровление – в 18% случаев.
- Прогностически неблагоприятными признаками явились наследственная отягощенность по ЯБДК, инфицирование НР, распространенный эрозивный гастродуоденит, наличие СРК курение и наркомания

Констатация у подростка «предъязвенного состояния» требует, по–видимому, лечения и диспансерного наблюдения, как и при язвенной болезни.

- И.Ю.Мельникова, В.П.Новикова 2009г.

Эффективность эрадикации НР и лямблий в зависимости от наличия ВЭБ в СОЖ

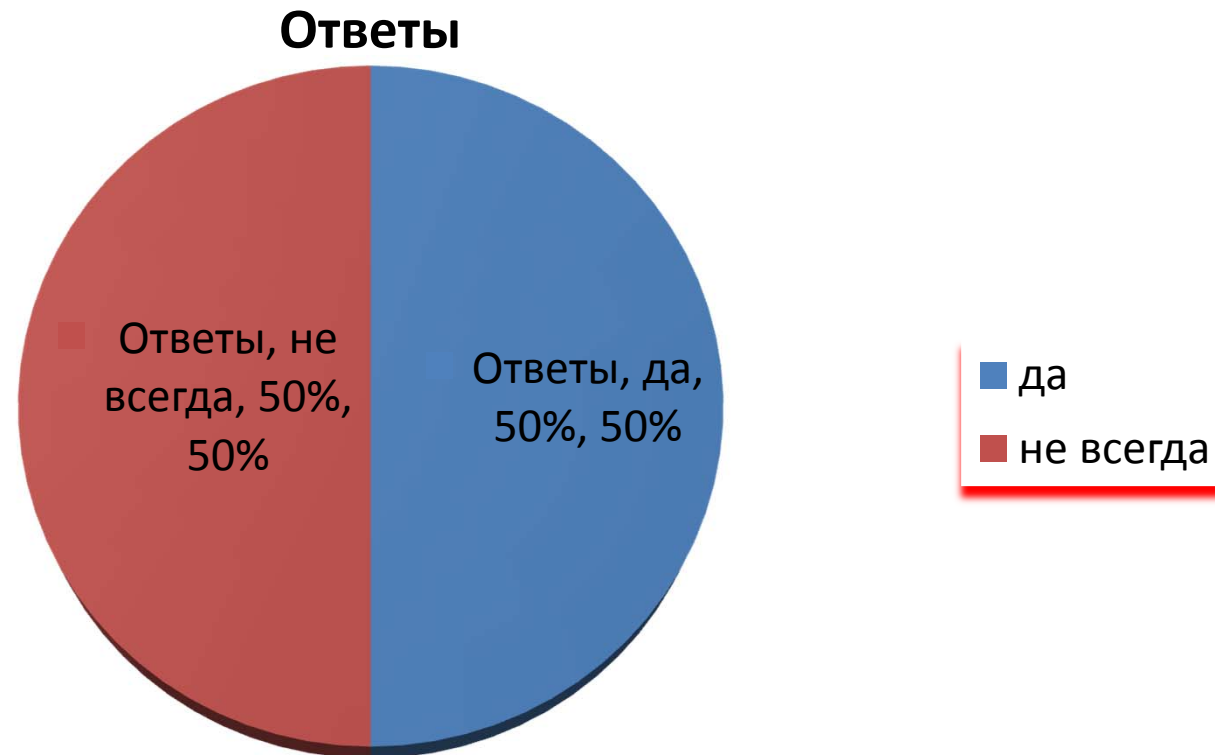


* – $p < 0,05$

Эрадикация: 7дневная схема
(омепразол, флемоксин-солютаб,
макмирор)
и пребиотик - лактофильтрум.

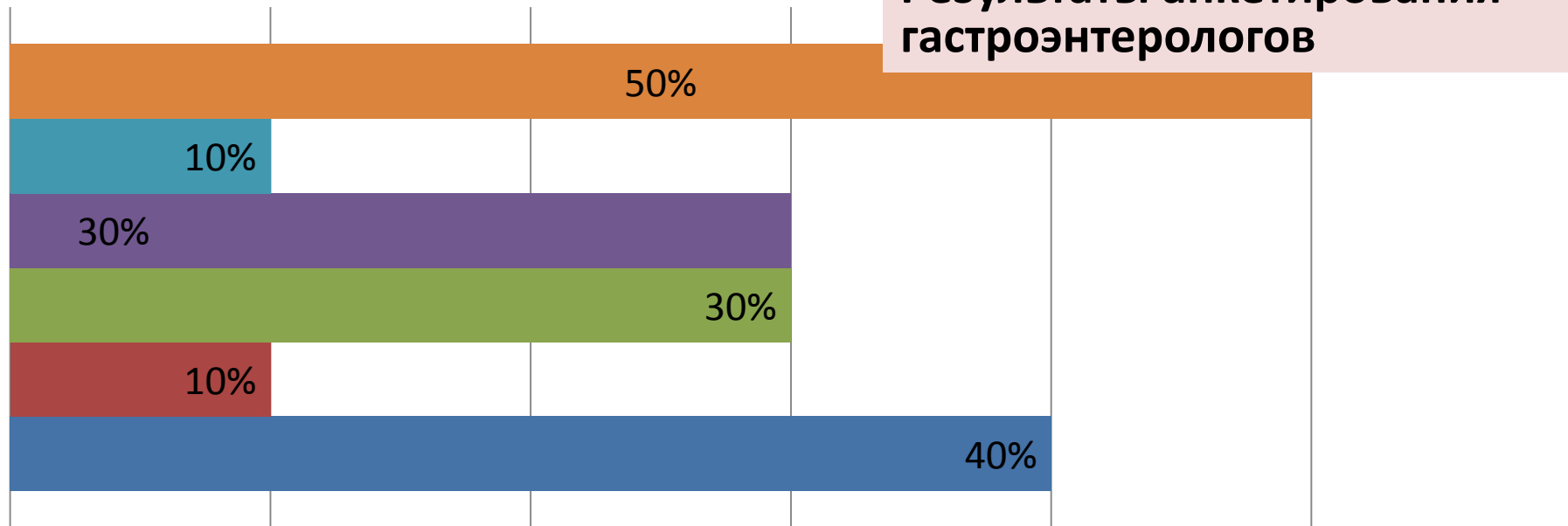
Результаты анкетирования гастроэнтерологов

**Всегда ли вы проводите эрадикацию НР при
положительном НР-статусе:**



Причины отказа от эрадикации при положительных тестах на НР:

Результаты анкетирования гастроэнтерологов



- нежелание родителей
- аллергия
- младший школьный возраст
- дошкольный возраст
- минимальные эндоскопические изменения
- норма при эндоскопии

Маастрихт-3:

- ЯБ ДПК/ЯБ желудка (в стадии обострения или ремиссии, включая осложненную ЯБ).
- Хронический антральный гастрит.
- MALTома.
- Атрофический гастрит.
- Состояние после резекции желудка по поводу рака.
- Эрадикация *H. pylori* показана лицам, являющимся ближайшими родственниками больных раком желудка.
- **Функциональная диспепсия**
- ГЭРБ
- Длительный прием нестероидных противовоспалительных препаратов
- ИТП
- Эрадикация *H. pylori* может быть проведена по желанию пациента и при отсутствии клиники заболевания.



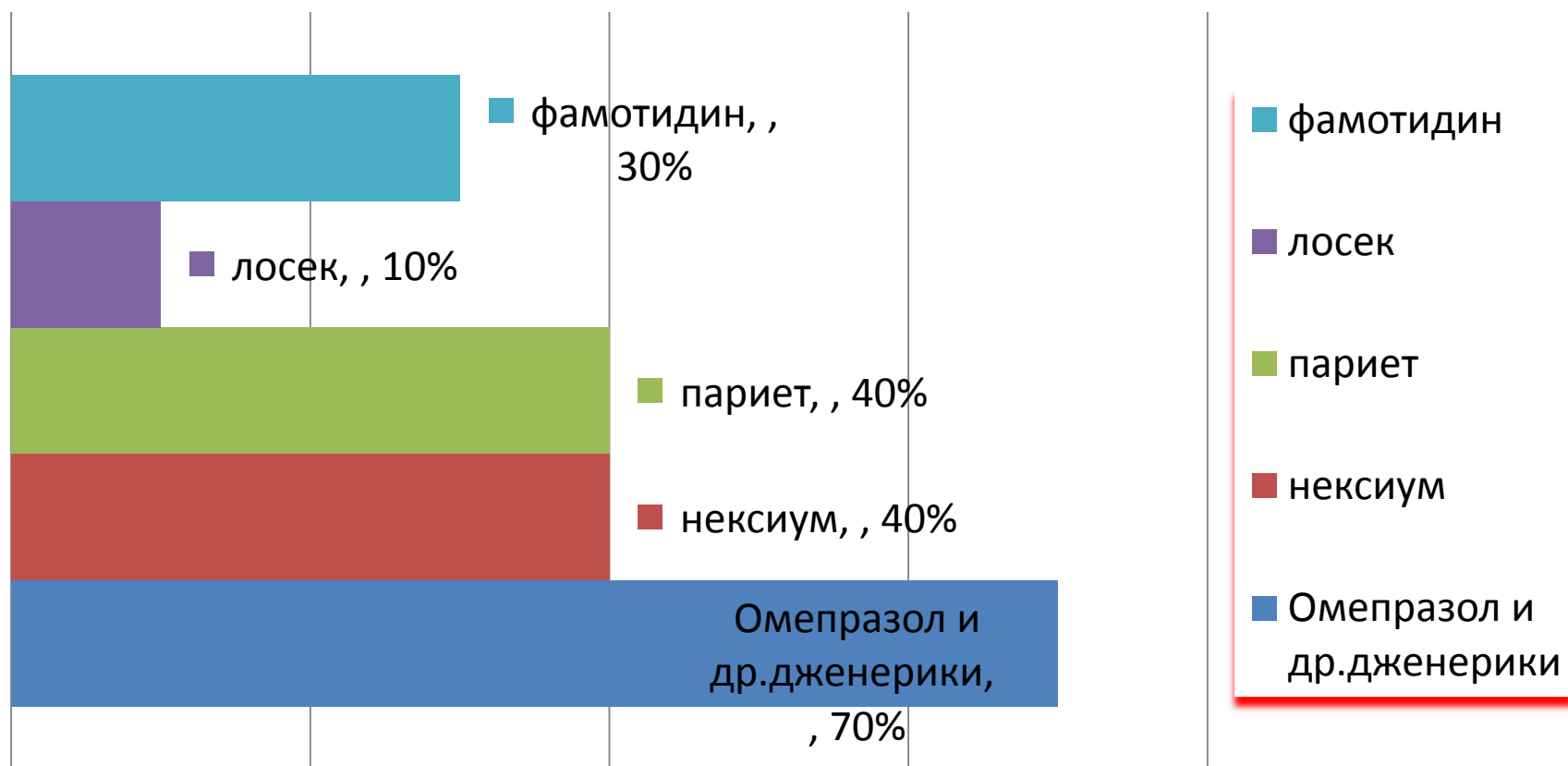
Не существует отдельных показаний для проведения эрадикации *H. pylori* у детей и подростков (лечение проводится, как у взрослых, с расчетом суточных доз препаратов, исходя из массы тела).

ПРЕПАРАТЫ, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ В ЭРАДИКАЦИОННЫХ СХЕМАХ У ДЕТЕЙ

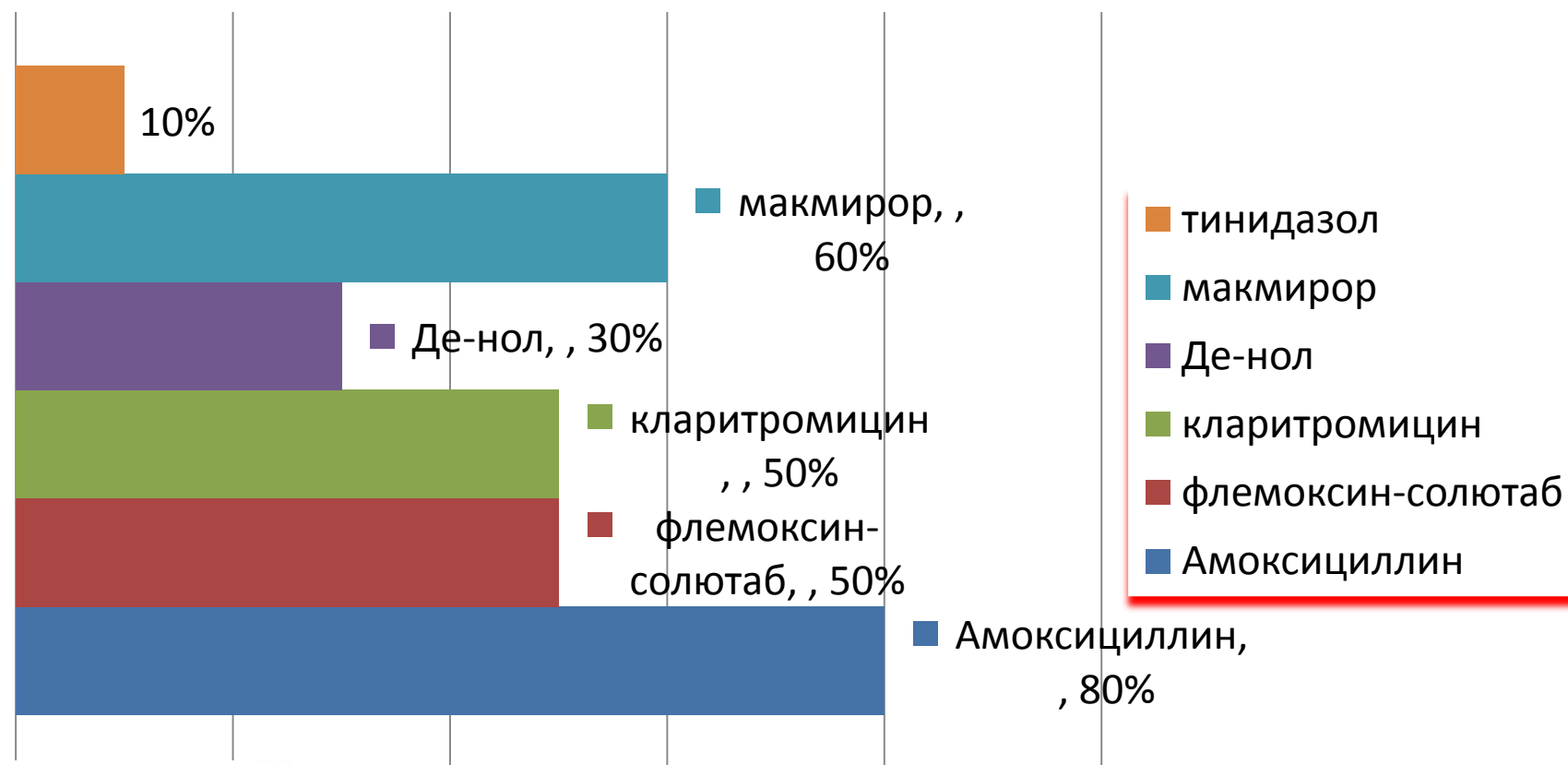
- 1. Висмута трикалия дицитрат (Де-Нол)-8мг/кг в сутки.**
- 2.Амоксициллин(ФлемоксинСолютаб)-25мг/кг (мах-1г/сут)**

Кларитромицин (Клацид,Фромелин)- 7,5мг/кг(мах-500мг/сут)
Джозамицин (1000 мг 2 раза в день, до 14 лет - 30-50 мг/кг/сут)
Рифаксимин (старше 12 лет 10–15 мг/кг/сут).
- 3.Нифуратель(Макмирор)-15мг/кг 2 раза в сутки**
Фуразолидон -20мг/кг
- 4. Нексиум -Пациенты с массой тела менее 20 кг -5 - 10 мг, пациенты с массой тела более 20 кг – в суточной дозе 10 или 20 мг.**
Омепразол(ЛосекМапс,Хелол)-0,5мг/кг
Рабепразол(Париет)-с 12 лет -0,5 мг/кг.
Ранитидин(Зантак)-300мг/сут.

Наиболее часто используемые антисекреторные препараты:



Самые используемые антибактериальные препараты:



Резистентность к кларитромицину в Санкт-Петербурге-40%

Первичная резистентность НР к антибиотикам у взрослых и детей в Европе

(по данным мультицентрового исследования
19 стран 2008-2009г., n=2183)

Антибиотик	Взрослые	Дети
Кларитромицин	17%	32,5%
Метронидазол	37,2%	26%
Амоксициллин	1%	0,31%
Тетрациклин	1,12%	0,31%
Левифлоксацин	14,6%	2,47%
Рифабутин	1%	0

Megraud F., 2009

Маастрихт-3:

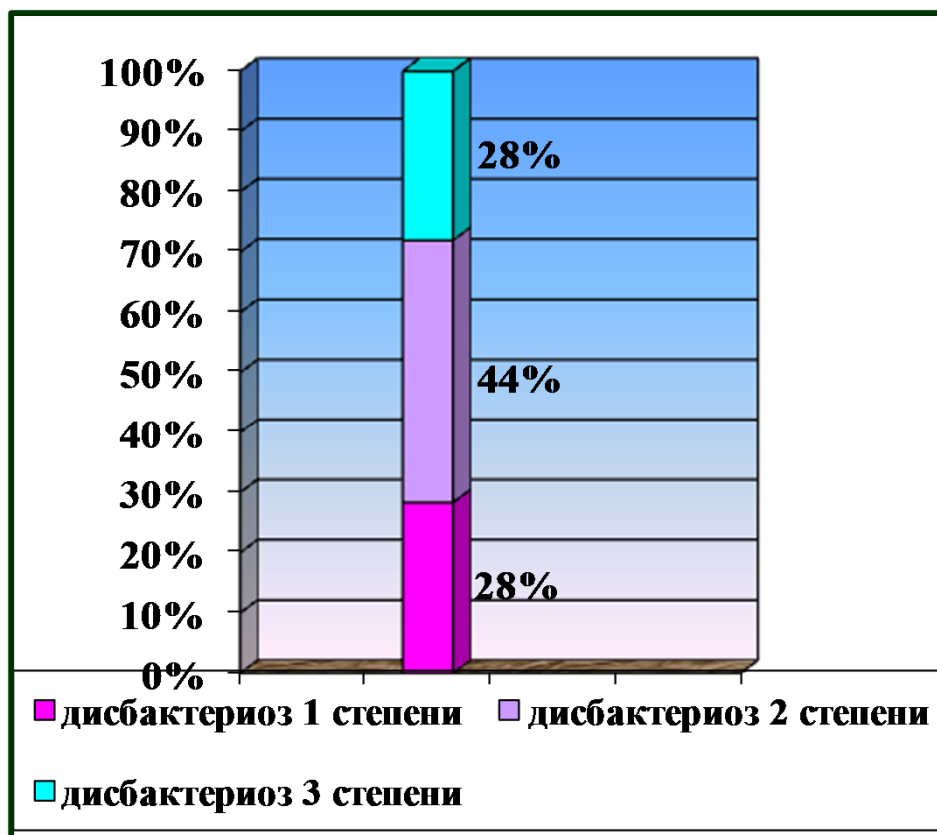
- Увеличение длительности эрадикационной терапии до **14** дней (14-дневная терапия на 12% эффективнее, чем 7-дневная), а 7-дневная схема может быть применена, если качественными "локальными исследованиями" продемонстрированы ее эффективность и рентабельность.
- Терапия первой линии: ИПП 2 раза в день + кларитромицин + амоксициллин (или метронидазол) в прежних дозах может быть назначена, **если резистентность наиболее распространенных штаммов *H. pylori* в данном регионе к кларитромицину не превышает 10%, к метронидазолу - 40%.**
- **Квадротерапия в качестве схемы первой линии** (ИПП 2 раза в день + тетрациклин + висмута трикалия дицитрат в прежних дозах, метронидазол - 1500 мг/сут) может быть назначена, если резистентность наиболее распространенных штаммов *H. pylori* в данном регионе к кларитромицину превышает оговоренный порог и имеется гиперчувствительность к амоксициллину или кларитромицину.
-

Тактика терапии инфекции *H.pylori* в популяции с высокой резистентностью к антибиотикам

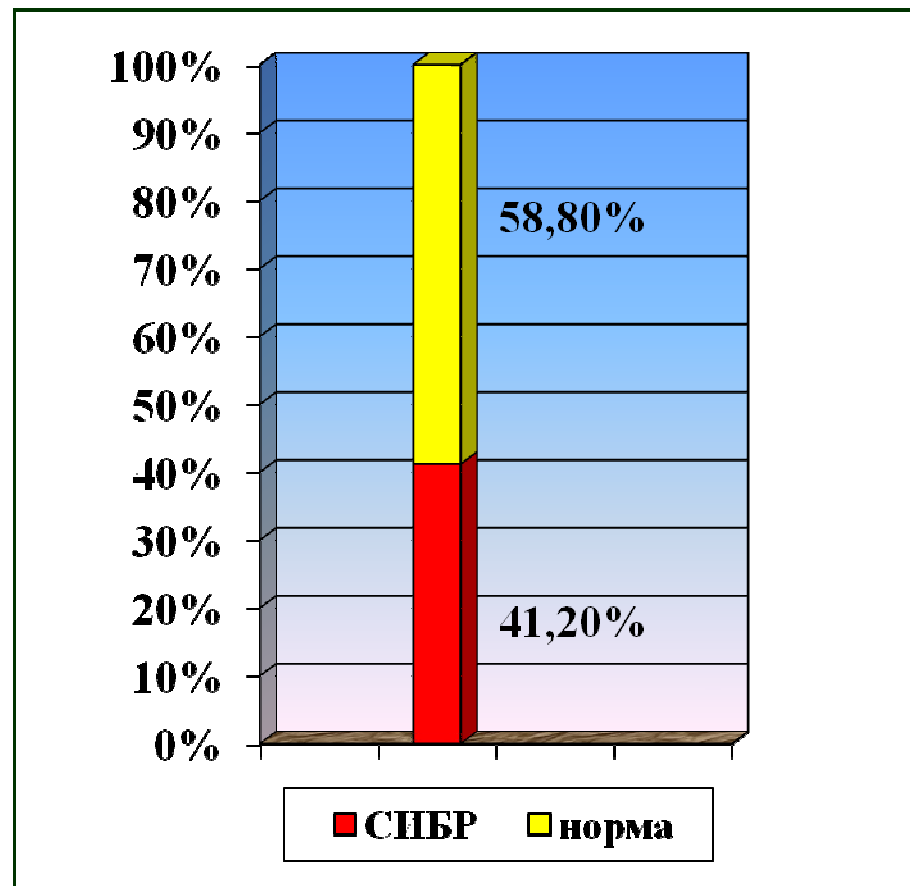
- Последовательная схема (ИПП+Д 10 +А5, Дж5)
- Схема с нитрофуранами (ИПП+А+М+Д 10)
- Схемы 2 линии с рифаксиминном
- Общая продолжительность схемы должна быть не менее 10 дней
- Включение Де-нола в схему 1 и 2 линии повышает ее эффективность и преодолевает АБ-резистентность
- Назначение пробиотиков с доказанным действием параллельно со схемой.

Дисбактериоз разных отделов кишечника у детей с хроническим гастродуоденитом.

Дисбактериоз толстой кишки



Дисбактериоз тонкой кишки



Противомикробное средство из группы нитрофуранов; оказывает противопрозоидное, противогрибковое и антибактериальное действие.

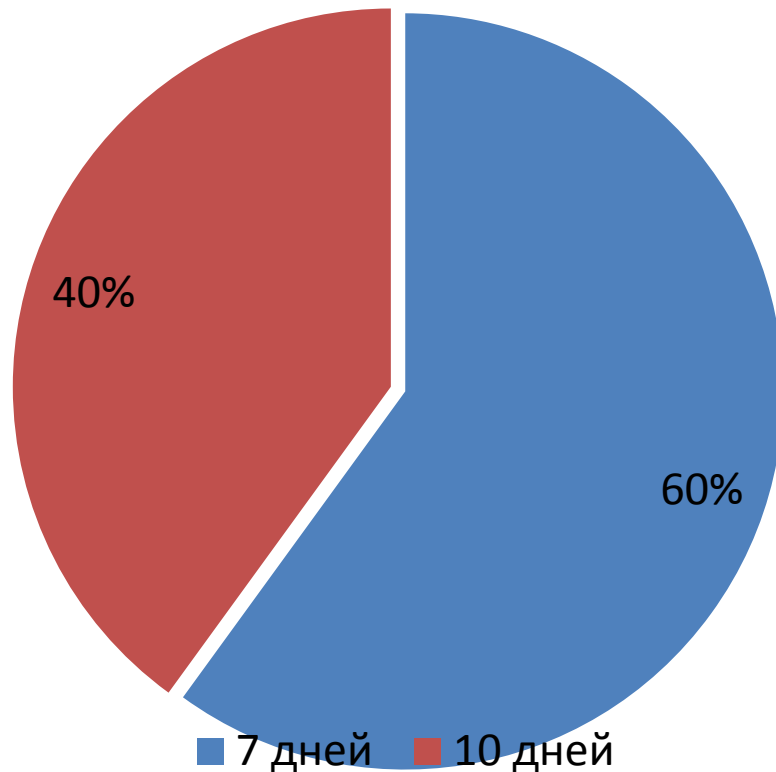


- Высокоэффективен в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов: при МПК 12.5-25 мкг/мл подавляет от 44.3 до 93.2% культур.
- Спектр действия включает: *Lactobacillus acidophilus*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli*, *Shigella flexneri*, *Shigella sonnei*, *Salmonella typhi*, *Salmonella typhimurium*, *Salmonella enteritidis*, *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Serratia* spp., *Citrobacter* spp., *Morganella* spp., *Rettgerella* spp., *Pragia fontium*, *Budvicia aquatica*, *Rachnella aquatilis*, *Acinetobacter* spp., прочие атипичные энтеробактерии, а также простейшие (амебы, лямблии);
- менее активен в отношении *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas aeruginosa*.
- Является препаратом выбора для терапии сальмонеллезов, шигеллезов и др. кишечных бактериальных инфекций.
- Активен в отношении *Trichomonas vaginalis*, высокоактивен в отношении грибов рода *Candida*.

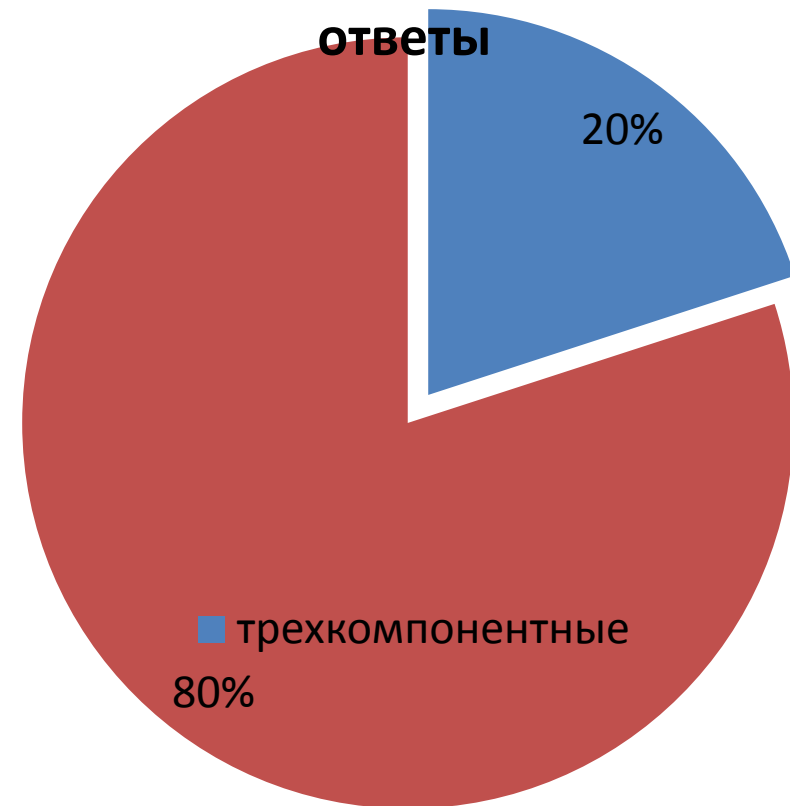
Результаты анкетирования
гастроэнтерологов

Какие схемы вы предпочитаете для
первичной эрадикации:

По длительности



По составу



Информация о самых популярных первичных эрадикационных схемах

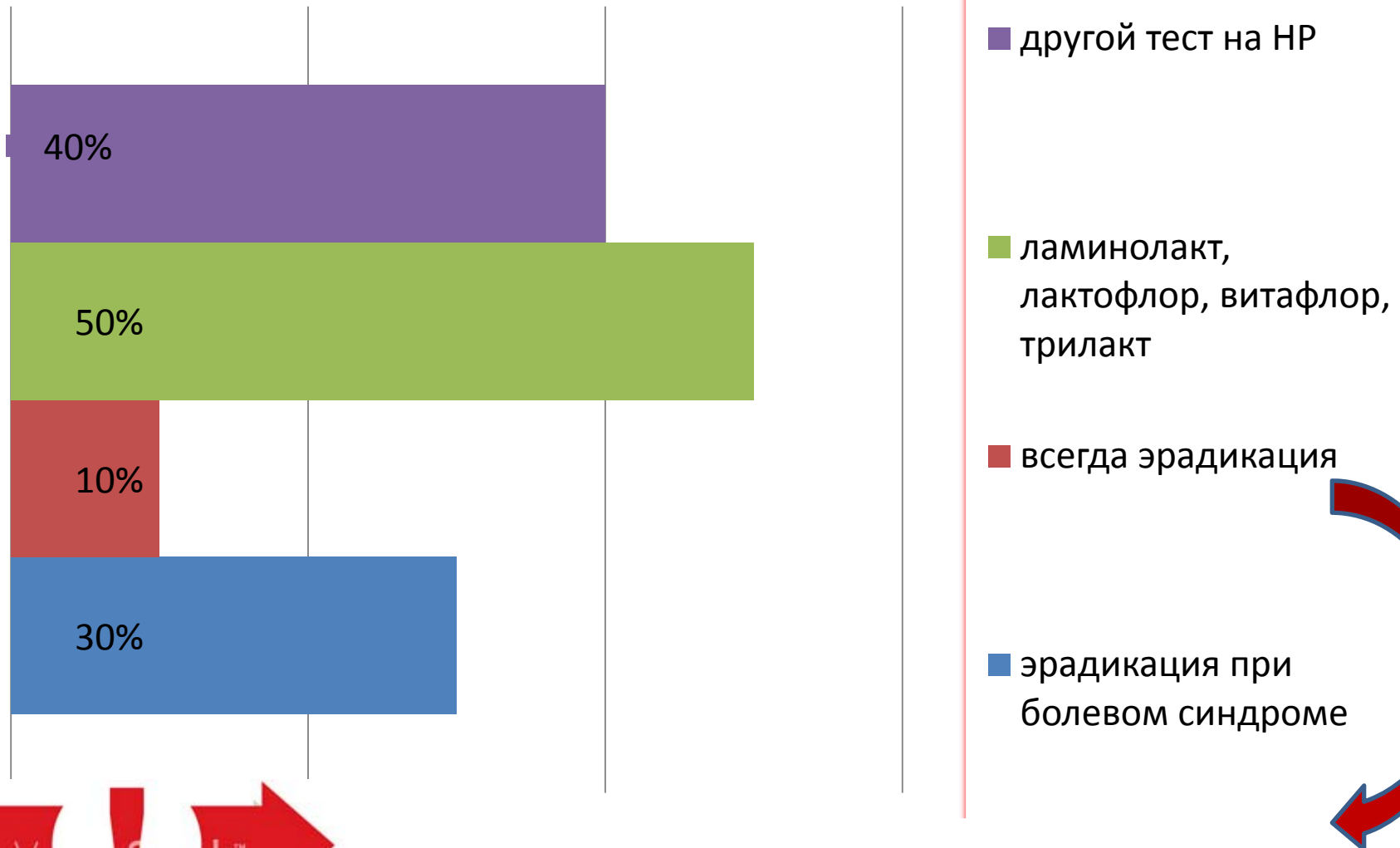
- Гастрозол+амоксициллин+ фромилд
- Ультоп+флемоксин+макмирор
- Омепразол+амоксициллин+макмирор
- Омепразол+амоксициллин+де-нол+макмирор
- Омепразол+амоксициллин+де-нол+трихопол



Для первичной эрадикации по данным
опроса чаще использовали
трехкомпонентные схемы

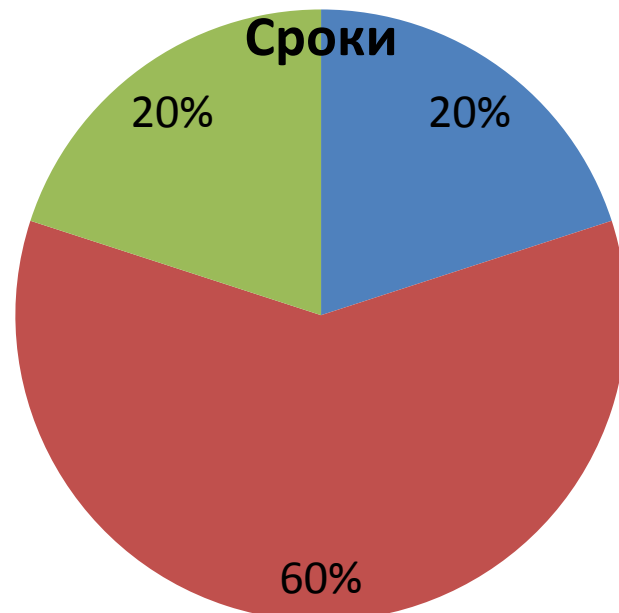
Результаты анкетирования гастроэнтерологов

Ваша тактика при положительном +++ Хелпил-тесте у ребенка 8 лет при нормальной ФГДС

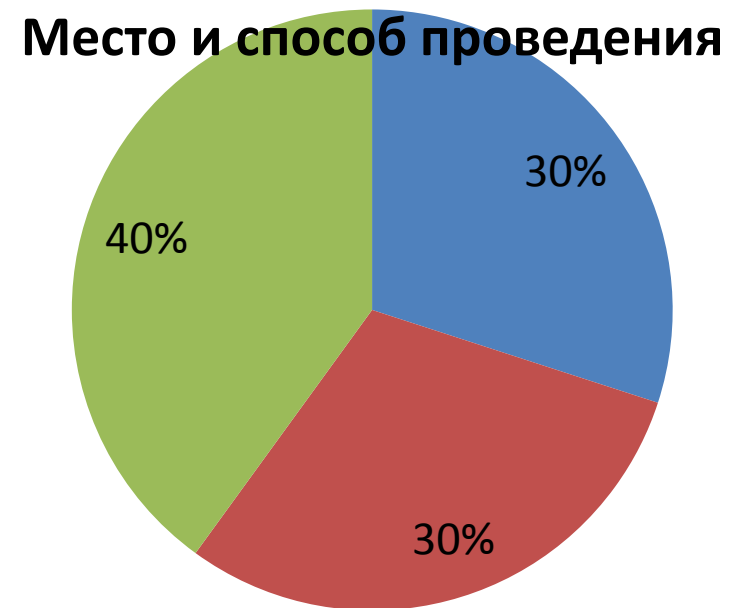


Эрадикационная схема: амоксициллин, трихопол, антацид !!!

Как вы проводите контроль эрадикации?



- через 1 мес
- через 6 нед
- через 6 мес

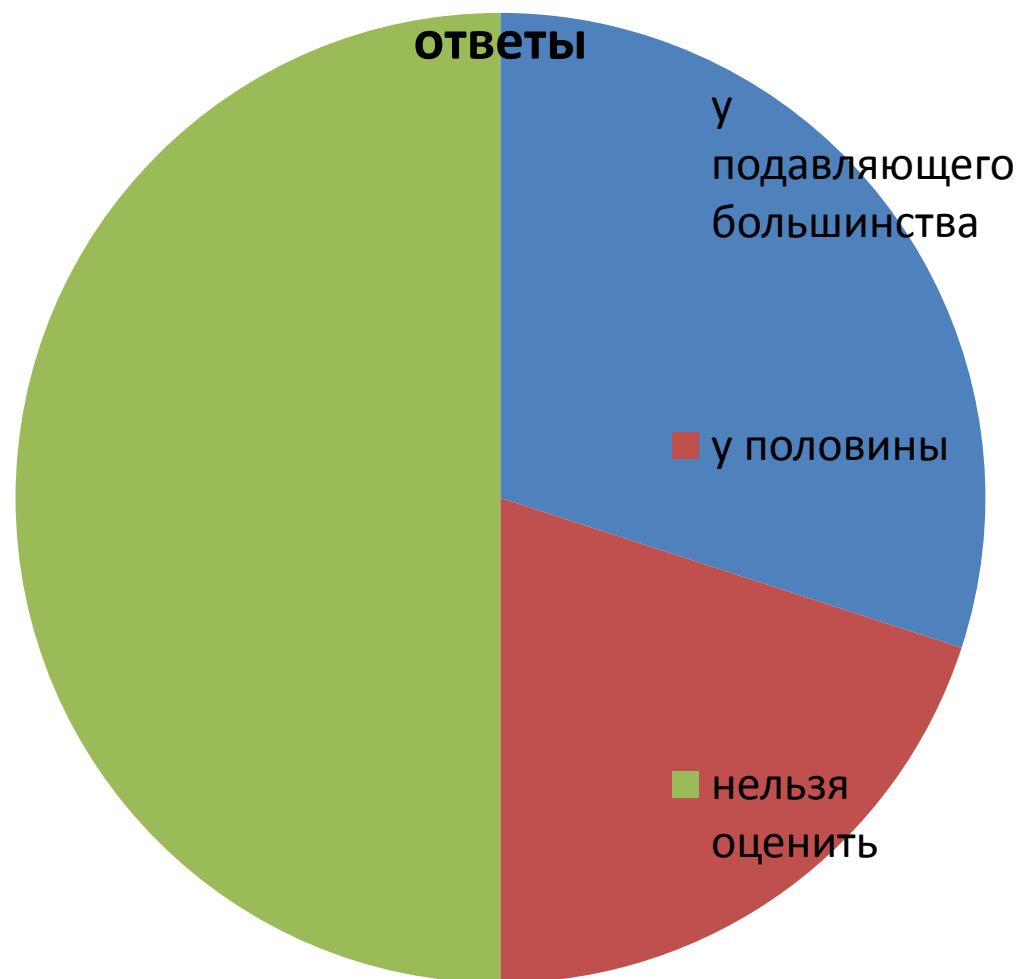


- повторная госпитализация
- дыхательный тест х/р
- на усмотрение районного гастроэнтеролога

Рекомендации ESPGHAN

- **Проведение исследования на присутствие НР с помощью неинвазивного метода (желательно, дыхательного теста) через 2 недели и 6 месяцев после окончания терапии.**

Информация о эффективности эрадикации



Рекомендациях по диагностике и лечению инфекции НР у взрослых при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки" Российской Гастроэнтерологической Ассоциации и Российской группы по изучению НР:

- **Достигнуть в контролируемых исследованиях уничтожения НР, как минимум, в 80% случаев при продолжительности курса не более 7—14 дней.**
- **Вызывать не более 5% побочных эффектов, требующих вынужденной отмены терапии врачом или прекращения пациентом приема лекарств по схеме, рекомендованной врачом.**

Задачи:

- **Стандартизировать диагностические и лечебные подходы при ХГД у детей**
- **Улучшить санитарно-просветительную работу с родителями**
- **Контроль эрадикации и учет эффективности лечения возложить на лечащего врача, включать эти манипуляции в стандарты ОМС.**

Благодарю за внимание !



- www.gastroforum.ru
- www/hpylory.com.au

*Инвазивные и неинвазивные
методы рациональной
диагностики инфекции
*Helicobacter pylori**

доцент Н.В. Барышникова

Классификация методов диагностики *Helicobacter pylori*

Инвазивные методы	Неинвазивные методы
<p>А) бактериологический метод Б) гистологический метод В) быстрый уреазный тест (Хелпил-тест) Г) молекулярно-генетический метод (полимеразная цепная реакция) – исследование биоптатов</p>	<p>А) серологический метод Б) молекулярно-генетический метод (полимеразная цепная реакция) – исследование кала В) уреазный дыхательный тест (13С, 14С мочевины) Г) «Хелик-тест», основанный на кинетической оценке концентрации аммиака в воздухе полости рта после приема пациентом порции карбамида (500 мг)</p>

Методы диагностики инфекции *Helicobacter pylori*: основные показания

Инвазивные методы:

- прохождение пациентом комплекса **первичных диагностических мероприятий**
- **научные показания** (оценка распространенности инфекции, изучение ассоциации между наличием *H. pylori* и экстрапищеварительными нарушениями и др.)
- оценка успешности эрадикации при необходимости проведения контрольной фиброгастродуоденоскопии

Методы диагностики инфекции *Helicobacter pylori*: основные показания

Неинвазивные методы:

- скрининговое обследование взрослых
- обследование детей с жалобами на периодическую абдоминальную боль
- оценка успешности эрадикации при отсутствии показаний к проведению контрольной фиброгастродуоденоскопии
- научные показания (оценка распространенности инфекции, изучение ассоциации между наличием *H. pylori* и экстрапищеварительными нарушениями и др.)

Золотого стандарта диагностики
Helicobacter pylori не существует!



Россия

Стратегия:

Первичная ФГДС

Контрольная ФГДС

Методы диагностики инфекции *Helicobacter pylori*

Традиционно к наиболее достоверным методам идентификации инфекции *Helicobacter pylori* относятся:

1. Бактериологический метод
2. Гистологический метод
3. Молекулярно-генетический метод

Методы диагностики инфекции *Helicobacter pylori*:
бактериологический (культуральный) метод

Специфичность: практически 100%

Чувствительность: 76-90%

Основа метода:

культивирование микроорганизма на специальных
питательных средах при определенных
температурных условиях

Методы диагностики инфекции *Helicobacter pylori*:
бактериологический (культуральный) метод

(+):

- возможность выделения чистой культуры *H. pylori*
- возможность изучения морфологических, биохимических и биологических свойств микроорганизма
- определение антибиотикорезистентности возбудителя

Методы диагностики инфекции *Helicobacter pylori*: бактериологический (культуральный) метод

(-):

- отсроченное получение результатов на 7-10 дней
- трудность транспортировки материала для сохранения микроорганизма в жизнеспособном состоянии
- высокие требования к условиям культивирования (определенные питательные среды, ограничение доступа кислорода)
- снижение эффективности выделения *H. pylori* в случае низкой обсемененности, при отсутствии обострения инфекции

Результаты бактериологического метода могут быть ложноотрицательными, что связано со сложностью культивирования *H. pylori*

Методы диагностики инфекции *Helicobacter pylori*: гистологический метод

Наиболее объективный метод диагностики *H. pylori*, Используя именно этот метод, J.R. Warren и В.J. Marshall описали наличие спиралевидной бактерии в слизистой оболочке желудка больных активным хроническим гастритом.

Специфичность: 93-95%

Чувствительность: 69-95%

Основа метода: микроскопическое морфологическое и морфометрическое исследование парафиновых срезов, окрашенных различными способами: гематоксилин-эозином, по Романовскому-Гимзе, генциан-виолетом, по Генту, толуидиновым синим

Методы диагностики инфекции *Helicobacter pylori*: гистологический метод

(+):

- возможность проведения оценки взаимосвязи между степенью обсемененности *H. pylori* и состоянием слизистой оболочки желудка.
- возможность определения расположение микробных тел (поверхностное, внутриэпителиальное), формы микроорганизма (вегетативную или кокковую), а также пути взаимодействия *H. pylori* с тканями организма человека и наличие морфологических изменений слизистой оболочки желудка, связанных с инвазией микроба (признаки воспаления, атрофия, метаплазия, дисплазия)
- удобство хранения и транспортировки образцов
- возможность проведения ретроспективного анализа

Методы диагностики инфекции *Helicobacter pylori*: гистологический метод

(-):

- длительное приготовление парафиновых срезов
- некоторая субъективность в определении степени изменения слизистой оболочки желудка
- невозможность дифференцировать виды *Helicobacter* и их генотип
- возможность получения ложнонегативных результатов в связи с неправильным забором гастробиопсийного материала (биопсия только из антрального отдела желудка, скудные биоптаты, не содержащие эпителия и слизи), а также наличия участков кишечной метаплазии, погрешностей окраски

Методы диагностики инфекции *Helicobacter pylori*:
молекулярно-генетический метод

Специфичность: практически 100%

Чувствительность: 81-91%

Основу метода составляют три этапа: выделение ДНК из клинического образца (биоптата), амплификация специфических фрагментов ДНК, детекция продуктов амплификации

Методы диагностики инфекции *Helicobacter pylori*: молекулярно-генетический метод

(+):

- возможность диагностировать не только острые, но и латентные варианты инфекции
- возможность выявления даже единичных бактерий
- возможность определения как вегетативных (спиралевидных), так и кокковых форм *H. pylori*
- возможность определения отдельных генов микроорганизма для оценки его патогенности
- возможность проведения дифференциального диагноза рецидива инфекции от реинфекции
- возможность определения микроорганизма в течение 5-6 часов (экспресс-метод)

Методы диагностики инфекции *Helicobacter pylori*: молекулярно-генетический метод

(-):

-на ценность метода значительное влияние оказывают правильные условия взятия, хранения и транспортировки биотатов

Маастрихт

Стратегия:

Test and treat

Методы диагностики инфекции *Helicobacter pylori*:
международные рекомендации

Маастрихтским соглашением-3 и -4 в качестве рекомендуемых методов диагностики *Helicobacter pylori* утверждены:

1. Дыхательный тест с мочевиной, меченной ^{13}C
2. Иммуноферментный анализ *Helicobacter pylori* в кале

Методы диагностики инфекции *Helicobacter pylori*: определение микроорганизма в кале

Для определения *H. pylori* в кале используется **иммуноферментный анализ** выявления антигена *H. pylori* и **молекулярно-генетический метод** (полимеразная цепная реакция).

Иммуноферментный анализ выявления антигена *H. pylori* в кале является высокочувствительным и специфичным методом, однако малоинформативен при замедлении эвакуации каловых масс в связи с разрушением антигенов.

Полимеразная цепная реакция в кале – относительно новый метод, чувствительность (61-96%) которого четко не определена.

Методы диагностики инфекции *Helicobacter pylori*: дыхательные тесты

Радиоизотопный уреазный дыхательный тест с мочевиной, меченой радиоактивным углеродом C13 или C14:

считается наиболее точным для диагностики *H. pylori* из неинвазивных методов и известен с 1987 года

Специфичность: 93-100%

Чувствительность: 95-97%

Основа метода: биохимический метод определения инфицированности *H. pylori* слизистой оболочки желудка по уреазной активности микроорганизма, а именно способности уреазы разлагать мочевины до NH_4^+ и HCO_3^- с последующим образованием из HCO_3^- CO_2 , который, попадая в кровоток, затем выделяется через легкие и может быть определен в выдыхаемом воздухе

Методы диагностики инфекции *Helicobacter pylori*: дыхательные тесты

Радиоизотопный уреазный дыхательный тест с мочевиной, меченой радиоактивным углеродом C13 или C14:

(+):

- точность и быстрота получения результатов
- простота в исполнении

Методы диагностики инфекции *Helicobacter pylori*: дыхательные тесты

Радиоизотопный уреазный дыхательный тест с мочевиной, меченой радиоактивным углеродом C13 или C14:

(-):

- по данным большинства исследований, для данного теста в ряде случаев отмечены ложноположительные результаты по сравнению с гистологическим методом
- возможность получения ложноотрицательных результатов при применении антибиотиков, субстратов висмута, ингибиторов протонной помпы в течение 2 недель до проведения теста
- используемые реактивы достаточно дороги
- результаты зависят от физической активности пациента
- специфичность и чувствительность метода у детей до 5-8 лет может существенно снижаться

Маастрихт-4

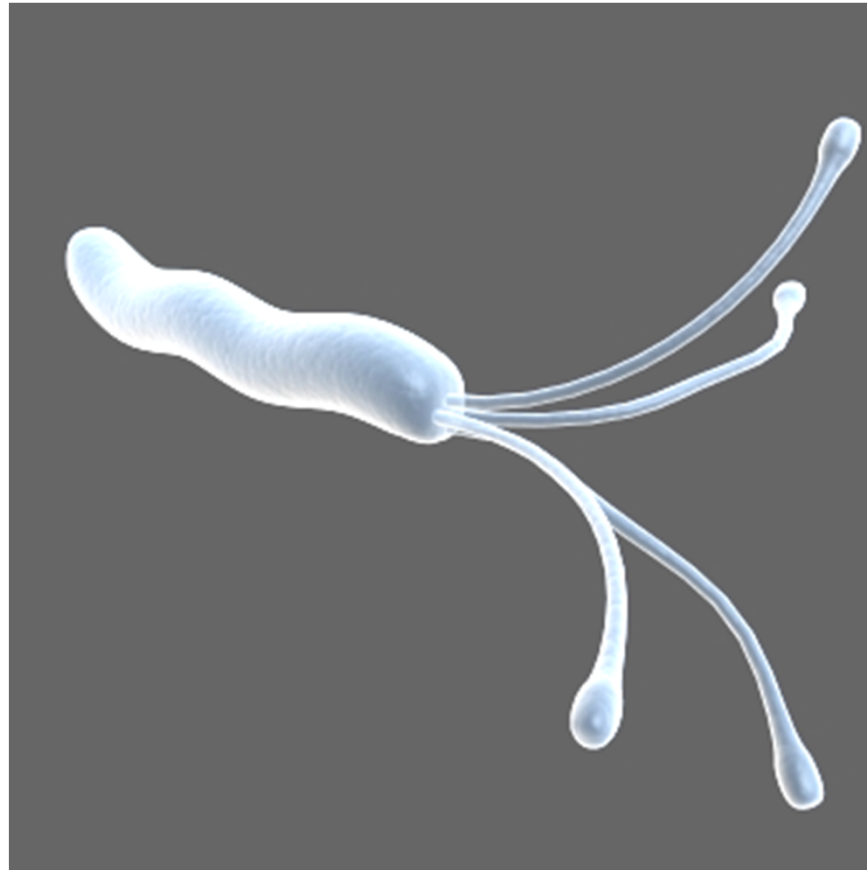
Важными диагностическими методами, наряду с уреазным дыхательным тестом, считаются:

1. определение антигенов микроба в стуле
2. серологический метод (при использовании проверенного теста с IgG)
3. анализ устойчивости *H. pylori* к антибиотикам (показан перед проведением терапии первой линии в регионах с высокой устойчивостью микроба к кларитромицину, если решено назначить кларитромицин, перед проведением терапии второй линии во всех регионах, и, особенно при неэффективности терапии второй линии).

Маастрихт-4

При определении
антибиотикорезистентности
рекомендуются стандартные
культуральные тесты, а в случае
невозможности их проведения –
молекулярно-генетические тесты

Другие диагностические тесты для определения *H. pylori*



Методы диагностики инфекции *Helicobacter pylori*:
быстрые уреазные тесты

Специфичность: 96%

Чувствительность: 95%

Основа метода: определение *Helicobacter pylori* по уреазной активности микроорганизма в биоптате слизистой оболочки желудка

Методы диагностики инфекции *Helicobacter pylori*: быстрые уреазные тесты

(+):

- простота в исполнении
- быстрота (занимает от трех минут (холодные сухие тесты) до 3-24 часов (жидкие тесты и гелеобразные тесты-слайды))
- не требует наличия высококвалифицированного медицинского персонала для проведения
- возможность повторного использования биоптата после проведения теста: направление на гистологическое исследование или на диагностическое исследование методом ПЦР в биоптате (применимо преимущественно для холодных сухих тестов)

Методы диагностики инфекции *Helicobacter pylori*: быстрые уреазные тесты

(-):

- возможность получения ложноотрицательных результатов при наличии уреазонегативных штаммов *H. pylori*
- возможность получения ложноположительных результатов при наличии других уреазопродуцирующих бактерий (протей, псевдомонады, стрептококки, грибы рода *Candida*).
- возможно снижение чувствительности быстрого уреазного теста ниже 60% при желудочно-кишечном кровотечении

Методы диагностики инфекции *Helicobacter pylori*: серологический метод

Специфичность: 93-94%

Чувствительность: 59-71%

Основа метода: определение антител IgG к *H. pylori* и IgG к цитотоксину CagA *H. pylori* в сыворотке крови

(+):

-удобство проведения скринингового обследования в популяции

(-):

-мало информативен у детей в связи со слабым иммунным ответом

-невозможность различить прошедшую или текущую инфекцию, следовательно, метод не может быть рекомендован для оценки эффективности эрадикации *H. pylori*

Методы диагностики инфекции *Helicobacter pylori*

Для повышения точности диагностики хеликобактериоза рекомендуется использовать как минимум два, а лучше три, метода исследования.

Результат считать положительным или отрицательным при совпадении показателей всех методов исследования или при совпадении результатов двух из трех методов.

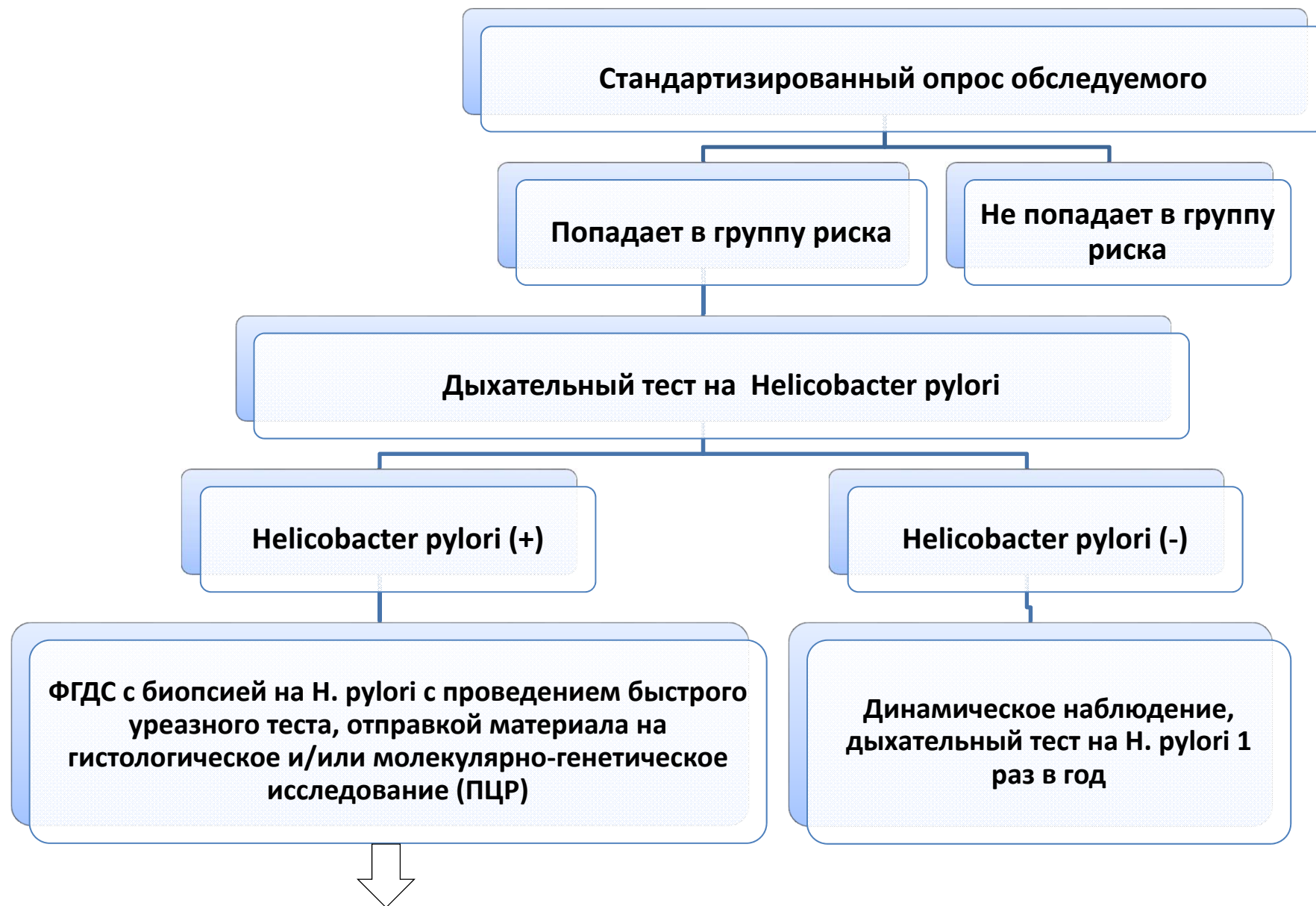
Маастрихт-4

Пациенты, получающие **ингибиторы протонной помпы**, должны **отменить их за 2 недели до предполагаемого исследования** по выявлению *H. pylori*, т.к. препараты данной группы могут явиться источником ложнонегативных результатов для всех диагностических тестов, за исключением серологического метода.

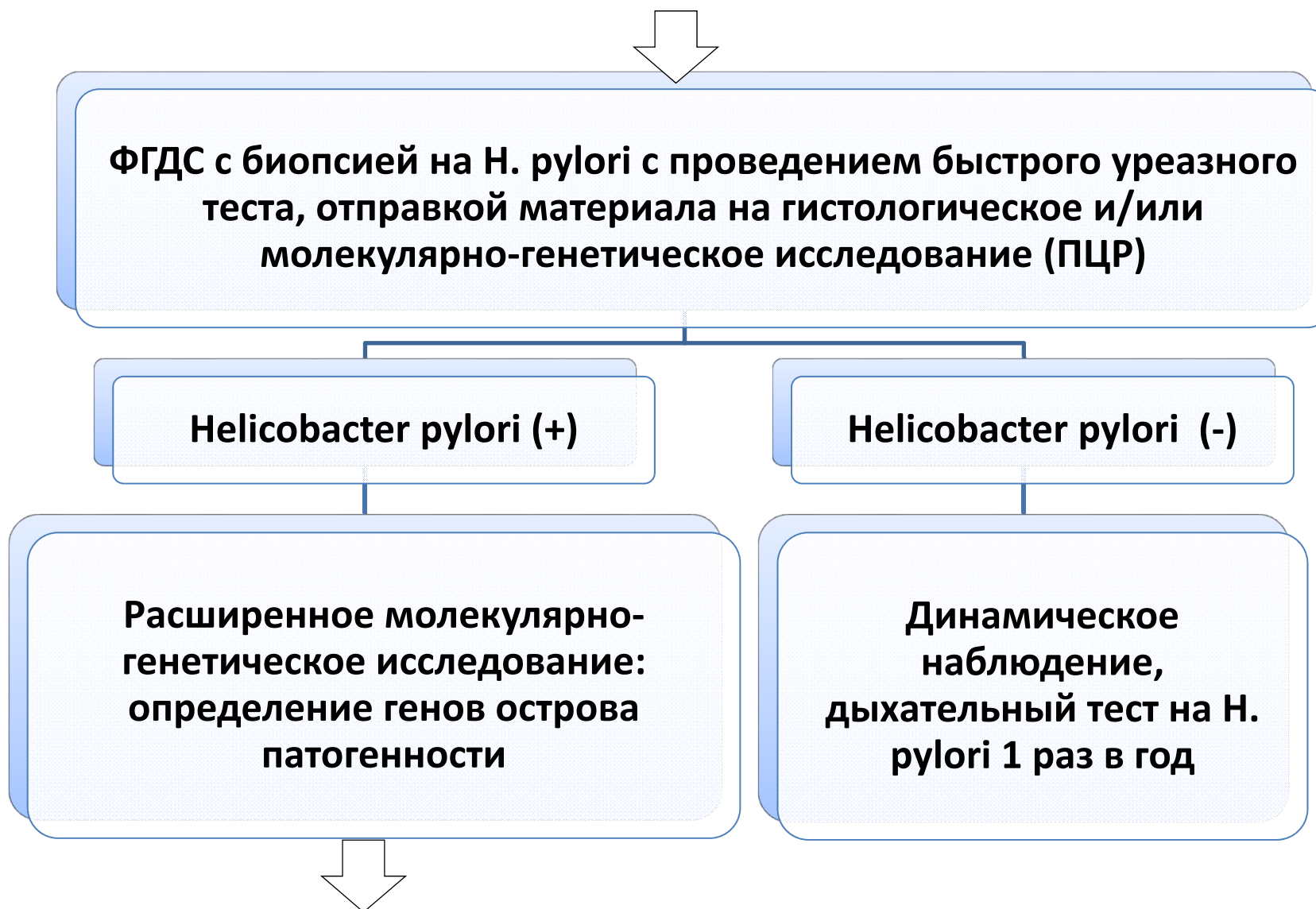
Маастрихт-4

Контроль эрадикации *H. pylori* должен осуществляться не ранее, чем через **1-2 месяца после окончания терапии** и преимущественно за счет неинвазивных методов, если нет необходимости в проведении контрольной фиброгастродуоденоскопии, что особенно актуально в детском возрасте

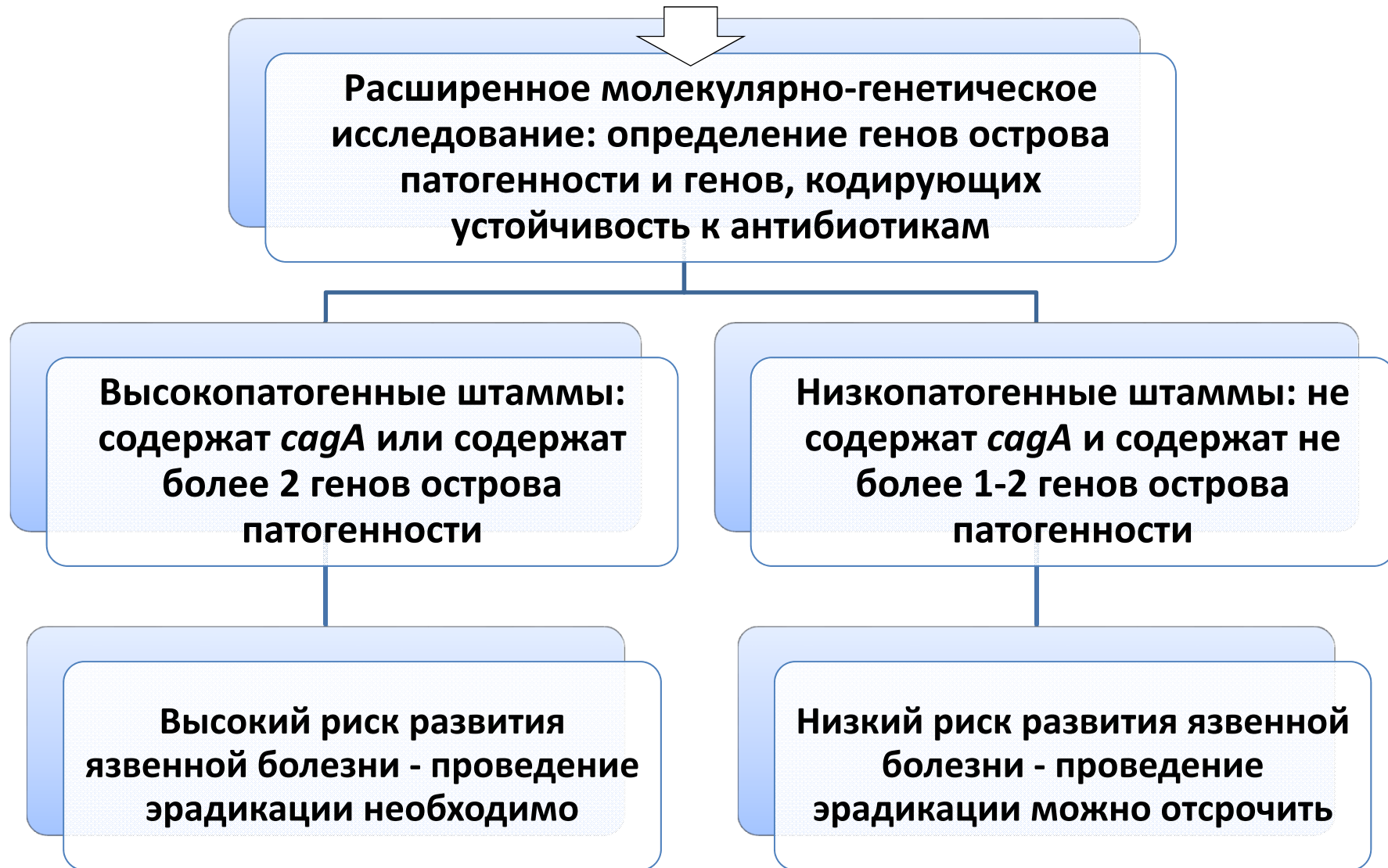
Диагностический алгоритм



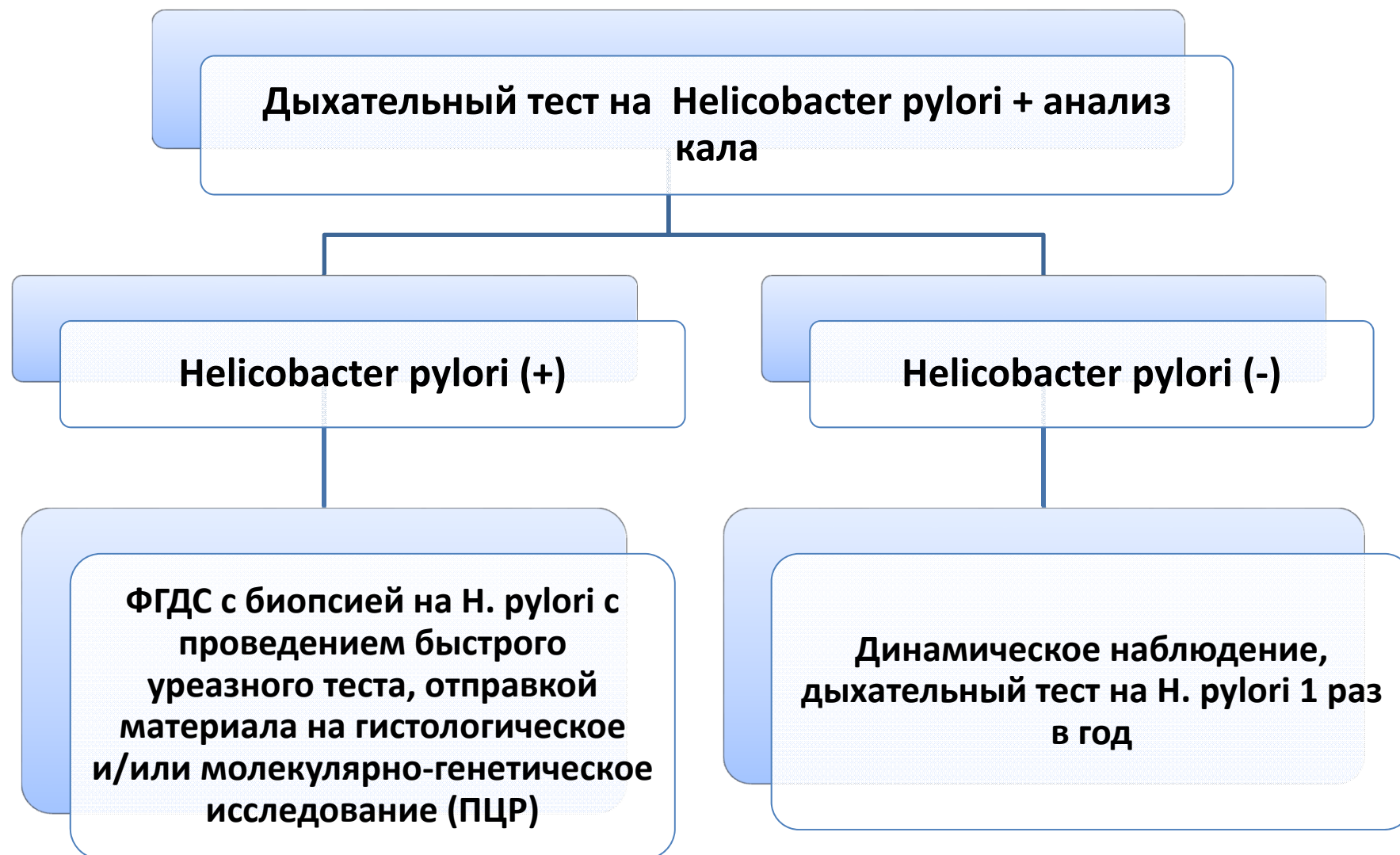
Диагностический алгоритм



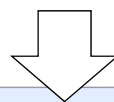
Диагностический алгоритм



Диагностический алгоритм: после лечения



Диагностический алгоритм: после лечения



ФГДС с биопсией на *H. pylori* с проведением быстрого уреазного теста, отправкой материала на гистологическое и/или молекулярно-генетическое исследование (ПЦР)

***Helicobacter pylori* (+)**

Проведение терапии второй линии

***Helicobacter pylori* (-)**

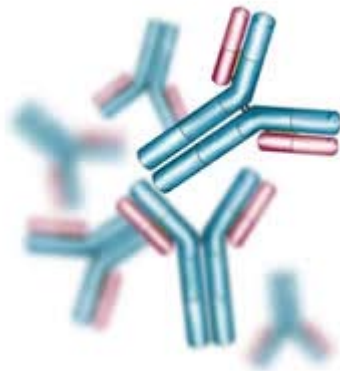
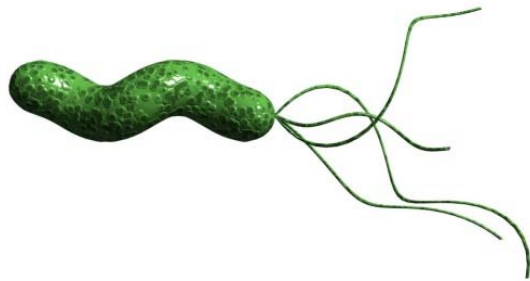
Динамическое наблюдение, дыхательный тест на *H. pylori* 1 раз в год

Вологжанин Д.А.

Неинвазивная диагностика
предраковых заболеваний
желудка



«Враги желудка»



Н. PYLORI - КАНЦЕРОГЕН

Международное агентство по изучению рака Всемирной организации здравоохранения:

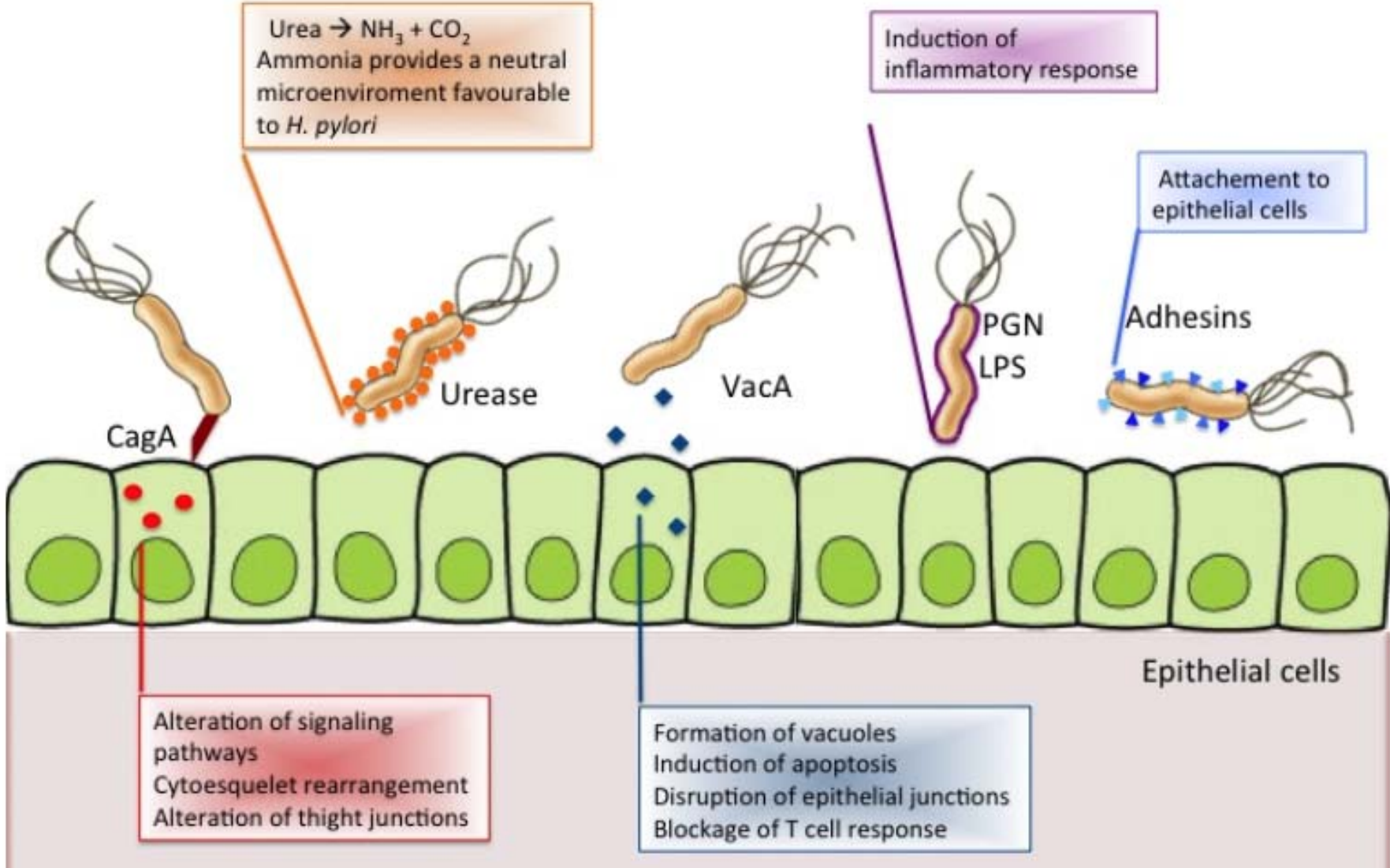
НР – определённо канцероген:

1. Аденокарцинома
2. Лимфома MALT

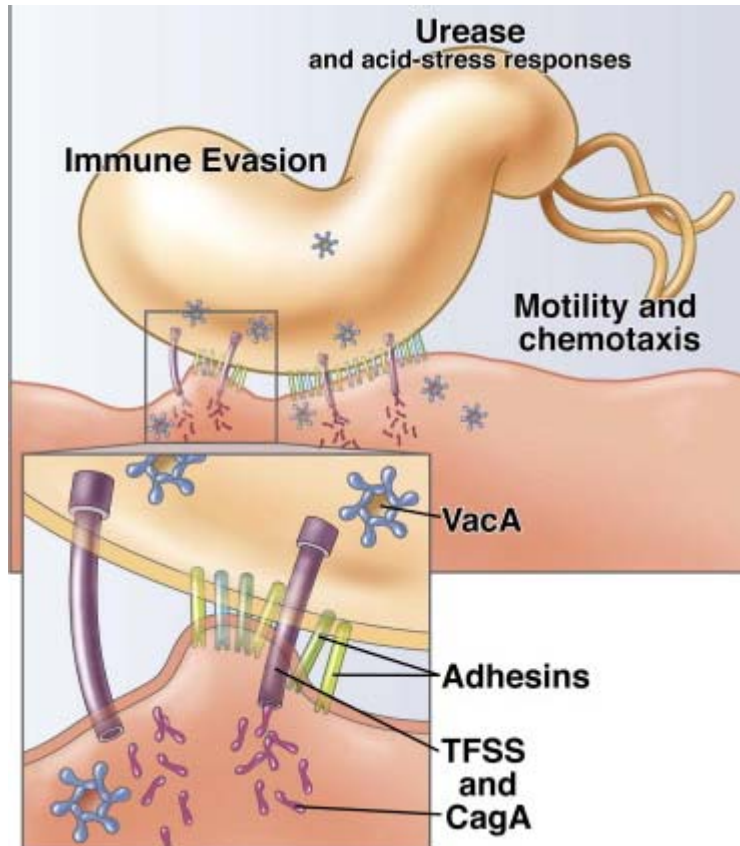
Канцероген 1 группы



Helicobacter pylori

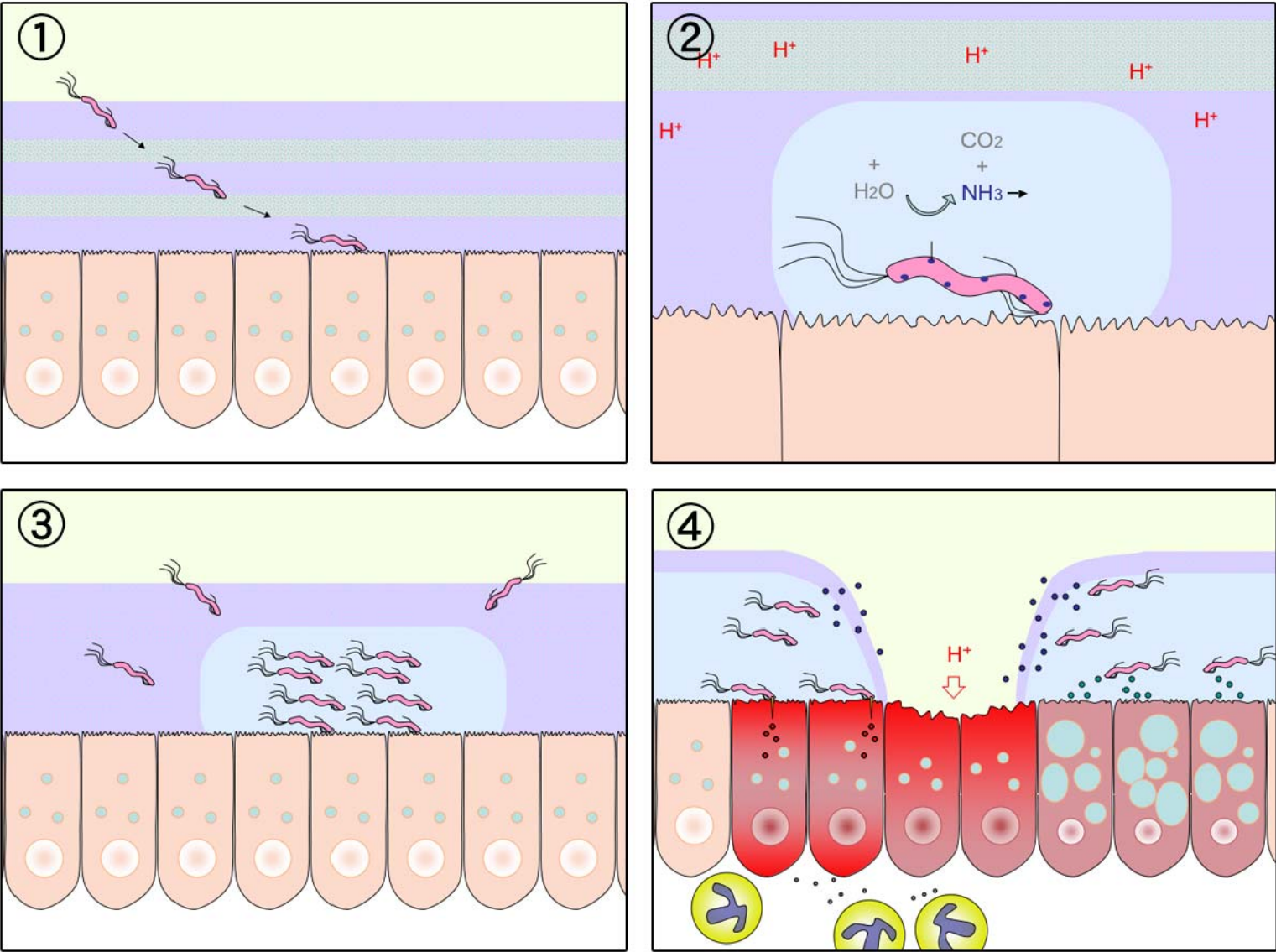


HELICOBACTER PYLORI: ФАКТОРЫ ВИРУЛЕНТНОСТИ

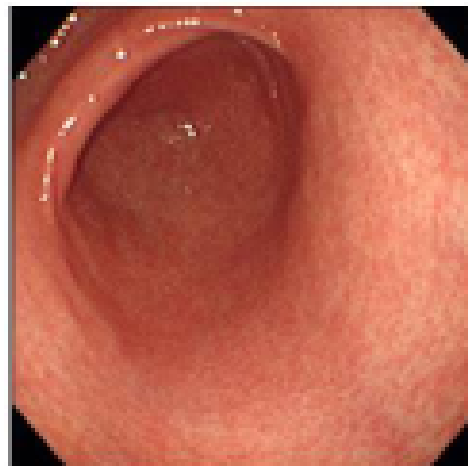
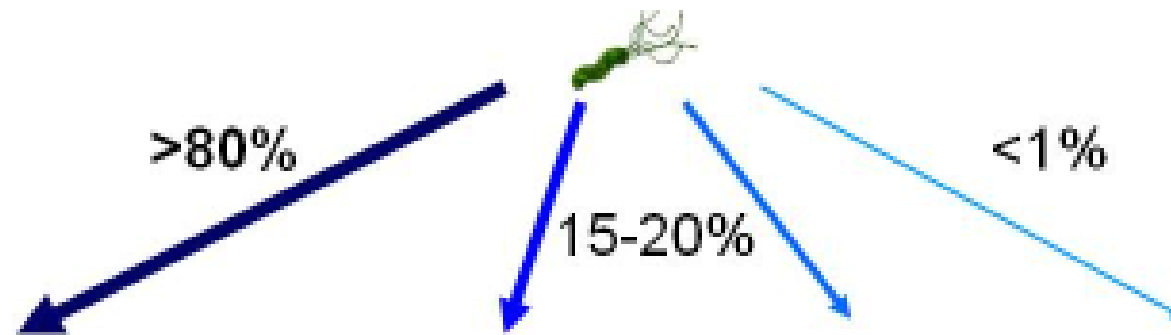


- Имеет «инжекционную систему» для непосредственного «впрыскивания» в клетки слизистой оболочки желудка различных эффекторных белков (VacA; Cag A), вызывающих воспаление, угнетение апоптоза и избыточный рост определённых типов клеток \Rightarrow гиперплазия париетальных (кислотообразующих) клеток желудка, гиперсекреция соляной кислоты и пепсина, и в конечном итоге повышение вероятности рака желудка.

Helicobacter pylori



Клинические исходы хеликобактерной инфекции



Asymptomatic
or chronic gastritis



Chronic atrophic gastritis
Intestinal metaplasia

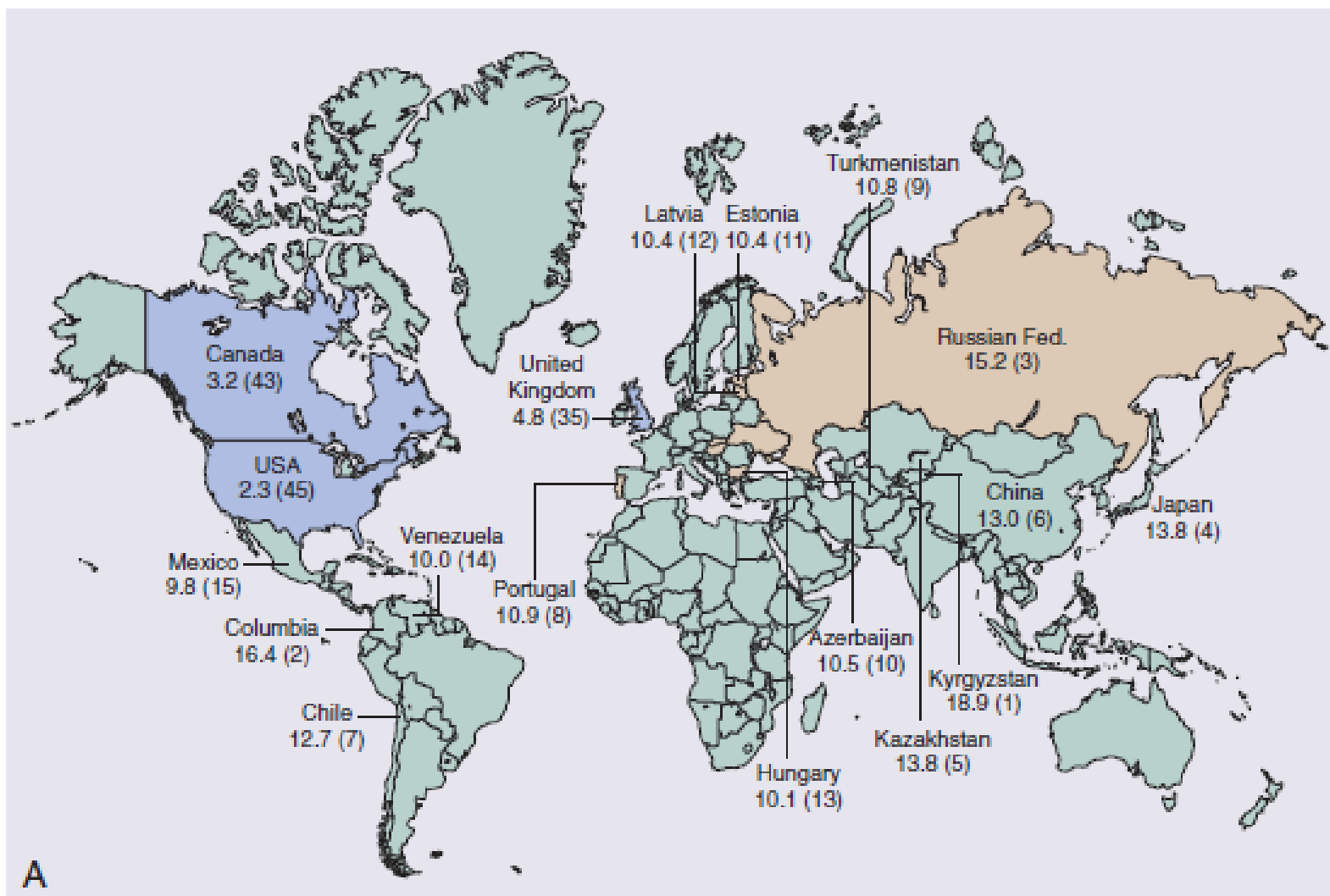


Gastric or
Duodenal ulcer



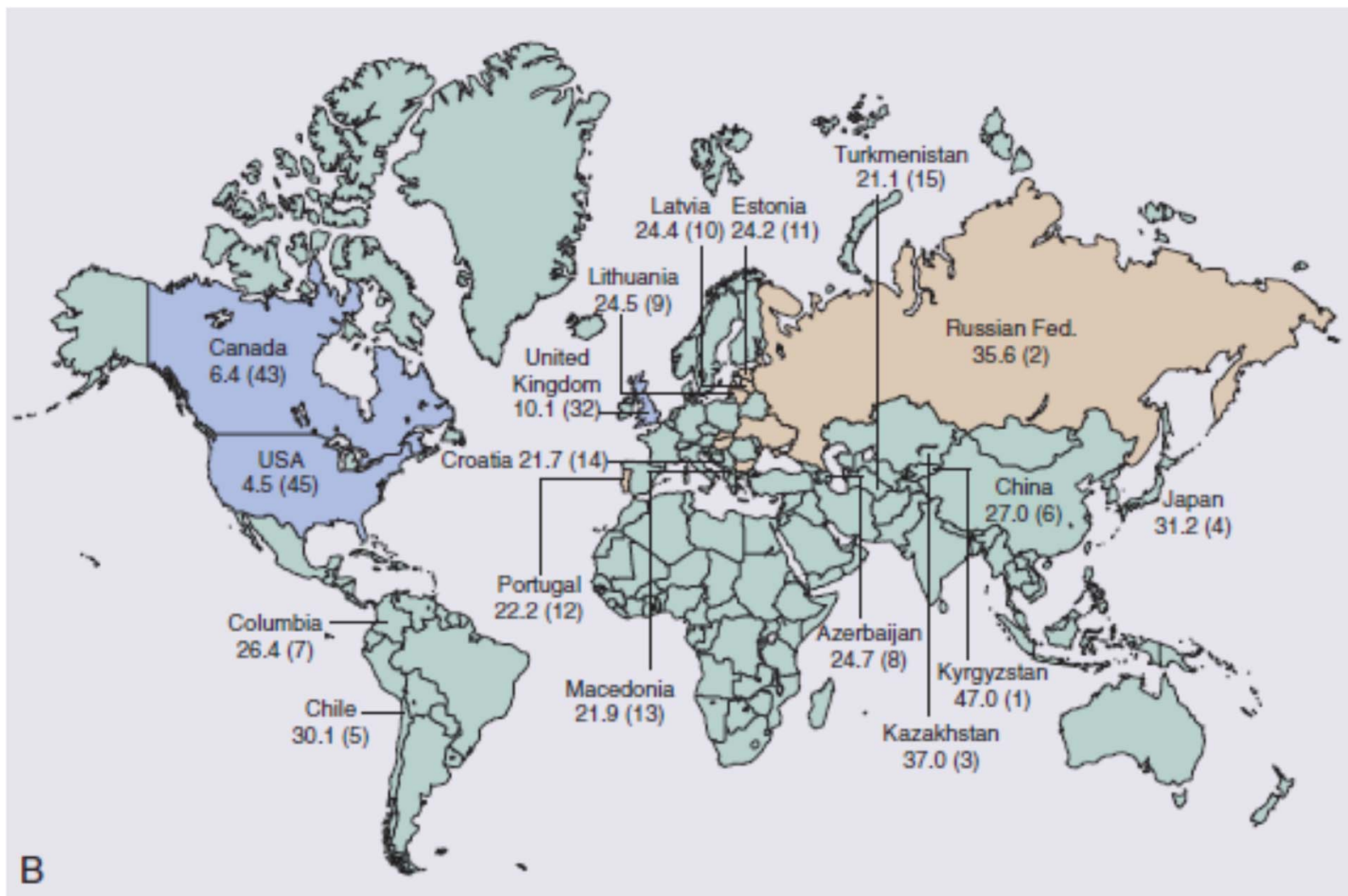
Gastric cancer
MALT lymphoma

Эпидемиология: мужчины (количество больных на 100.000 населения)



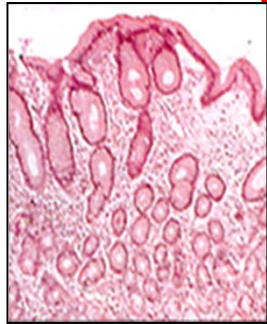
Jemal A, Thomas A, Murray T, et al. Cancer statistics, 2002. CA Cancer J Clin 2002;52:23-47

Эпидемиология: женщины (количество больных на 100.000 населения)

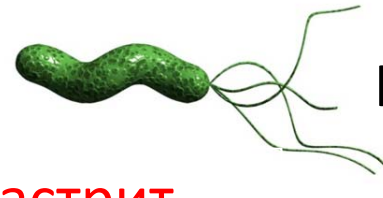


Jemal A, Thomas A, Murray T, et al. Cancer statistics, 2002. CA Cancer J Clin 2002;52:23-47

«Пошаговый канцерогенез»: “Correa’s cascade”

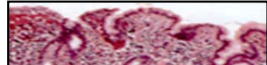


Нормальная слизистая желудка



H. pylori

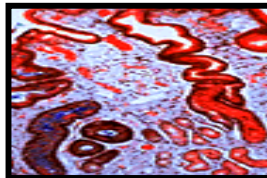
Хронический гастрит



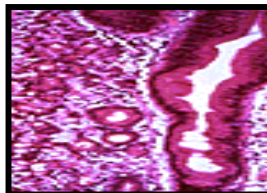
В соответствии с каскадом Корреа развивается половина случаев рака желудка.



Дисплазия

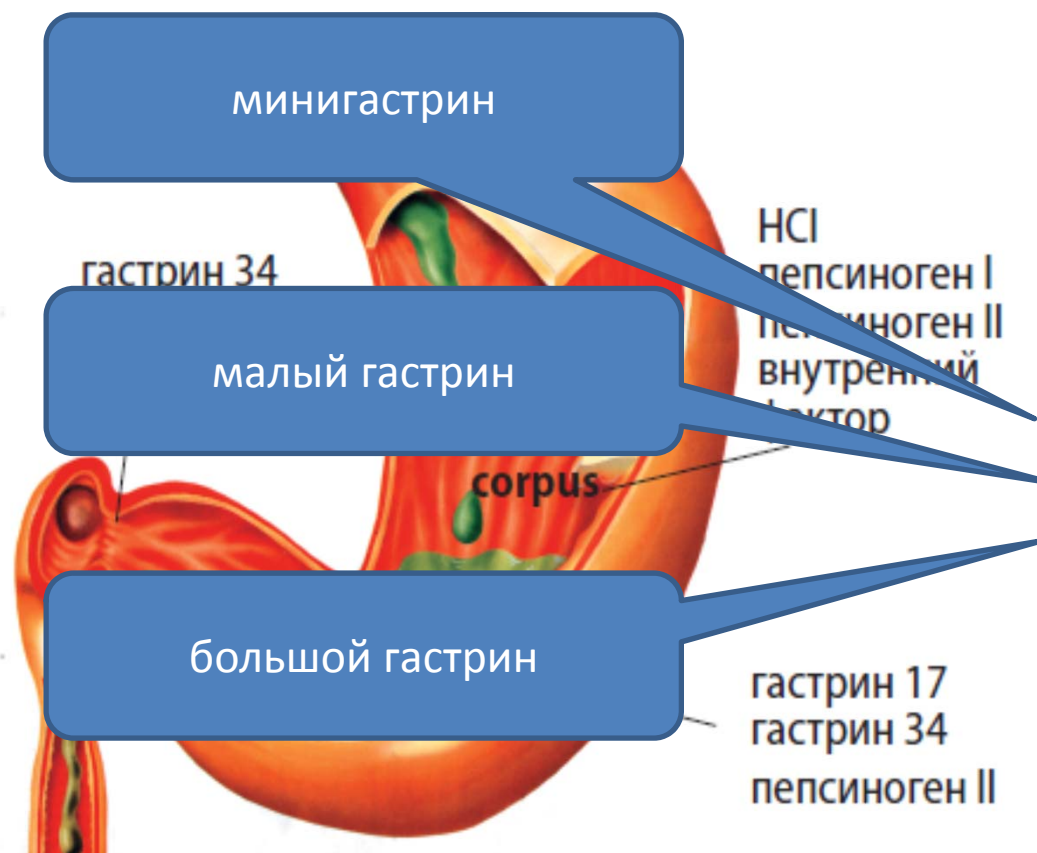


Аденокарцинома



Correa P.
Cancer Res. 1992; 52:6735-6740

Гастрин



Гастрин образуется в G-клетках антральной части желудка и, кроме того, в небольшом количестве синтезируется в слизистой оболочке тонкой кишки.

Гастрин существует в организме в виде 3 основных форм:

гастрина-14,
гастрин-17,
гастрин-34

(содержащих в своей молекуле соответственно 14, 17 и 34 аминокислотных остатка) и пока неидентифицированного «big-big»-гастрина.

Гастрин

- У здоровых лиц прием пищи, особенно белковой, увеличивает концентрацию гастрин в крови на 50-150% (максимальный уровень гормона в крови достигается при этом через 15-40 мин.).
- Снижение уровня гастрин в крови выявляют у больных **после гастрэктомии, при гипотиреозе**. При прогрессирующем или тяжелом атрофическом гастрите с поражением антрального отдела желудка не наблюдается увеличения концентрации гастрин-17 в сыворотке, несмотря на стимуляцию.
- Концентрация гастрин-17 в ответ на стимуляцию зависит от степени атрофии: **чем более выражена атрофия, тем меньше прирост уровня этого гормона**.
- Оценку гастрин-17 рекомендуется проводить при получении положительного результата на наличие инфекции *H. pylori*. Для дальнейшей дифференциации атрофического гастрита от неатрофического необходимо провести определение пепсиногена I.

Maastricht



Пепсиногены -
“рекомендуе
мый”
тест

MAPS Oporto



“Низкий
уровень
пепсиногенов
в сыворотке
крови может
прогнозировать
предраковое
состояние.”

Maastricht IV Florence



Пепсиногены –
лучший
неинвазивный
тест для для
выявления
пациентов с
высоким риском
развития рака
желудка.

Kyoto



Серологические тесты
(pepsinogen I and II and
anti-*H. pylori* antibody)
полезны для выявления
пациентов с высоким
риском рака желудка.
Consensus level=90%

Parma



2000

2011

2012

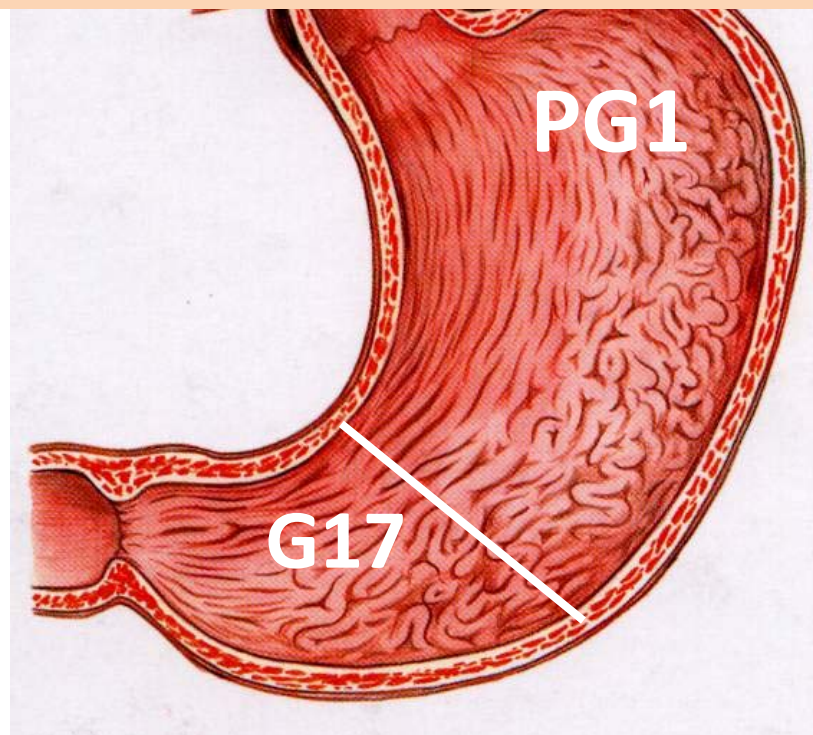
2014

Пепсиноген I

- PG I (пепсиноген A) – белок-предшественник пепсина.
- Были идентифицированы семь фракций пепсиногена в крови:
 - пять составляют группу пепсиногена I;
 - две составляют группу пепсиногена II.

Пепсиноген I

Пепсиноген I (PGI) секретируется только главными и слизистыми шейечными клетками слизистой тела и дна желудка.



Пепсиноген I

- Уровень секреции пепсиногенов в просвет желудка определяется массой главных клеток и контролируется гастрином.
- При заболеваниях, связанных с повышенной секрецией желудка, могут наблюдаться высокий уровень PG I в сыворотке, а при уменьшении массы главных клеток – его низкий уровень.
- Потеря главных клеток (как результат атрофического гастрита) приводит к линейному снижению S-PG I.

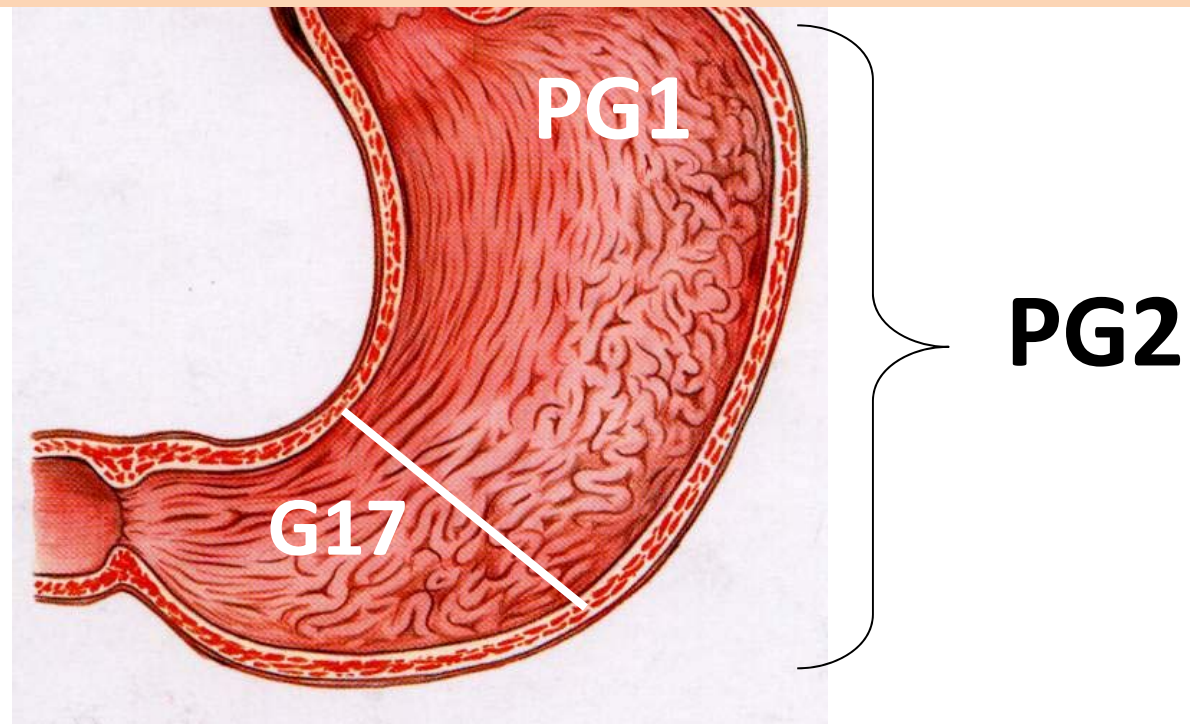
Пепсиноген I

- Одновременное выявление низких уровней гастрина и PGI гарантирует 100% специфичность в диагностике атрофического гастрита.
- Скрининг среди курящих людей среднего возраста (финская популяция 50-69 лет) показал, что низкий уровень S-PGI (< 25 мкг/л) выявлен у 9,5%, и примерно у половины из них при эндоскопии диагностирован рак желудка либо предраковое состояние.

Референсные значения: 40-130 мкг/л.

Пепсиноген II

Пепсиноген II (PGII) секретируется железами всего желудка и бруннеровыми железами двенадцатиперстной кишки.



Пепсиноген II (PG II)

- У половины больных язвенной болезнью желудка повышена выработка PG I и II.
- Уровень PG II увеличен также при синдроме Золлингера-Эллисона, остром и хроническом гастритах, снижен после гастрэктомии, резекции желудка, болезни Аддисона, микседеме.
- Уровень PG II отражает гистологическую картину слизистой оболочки желудка.

Пепсиноген I / Пепсиноген II

- Отношение концентраций PG I и II в сыворотке у здоровых людей приблизительно 4:1.
- Отношение PG I/PG II линейно уменьшается с увеличением степени тяжести атрофического гастрита.

Соотношение пепсиногена I к пепсиногену II в сыворотке крови менее 2,5 свидетельствует о выраженных атрофических изменениях в теле желудка и повышенном риске развития рака желудка.

Predictive Power of Serum Pepsinogen Tests for the Development of Gastric Cancer in Comparison to the Histologic Risk Index

(460 gastric cancer pts vs 460 controls: case-control study)

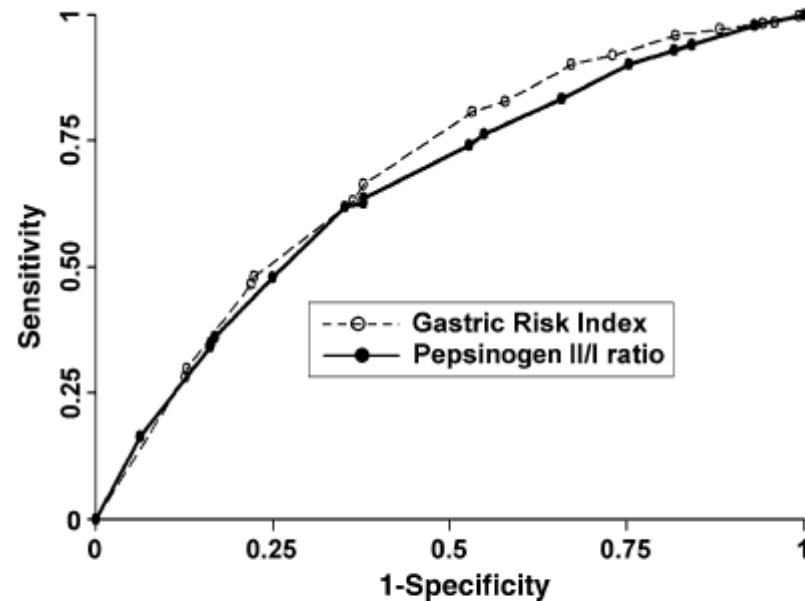
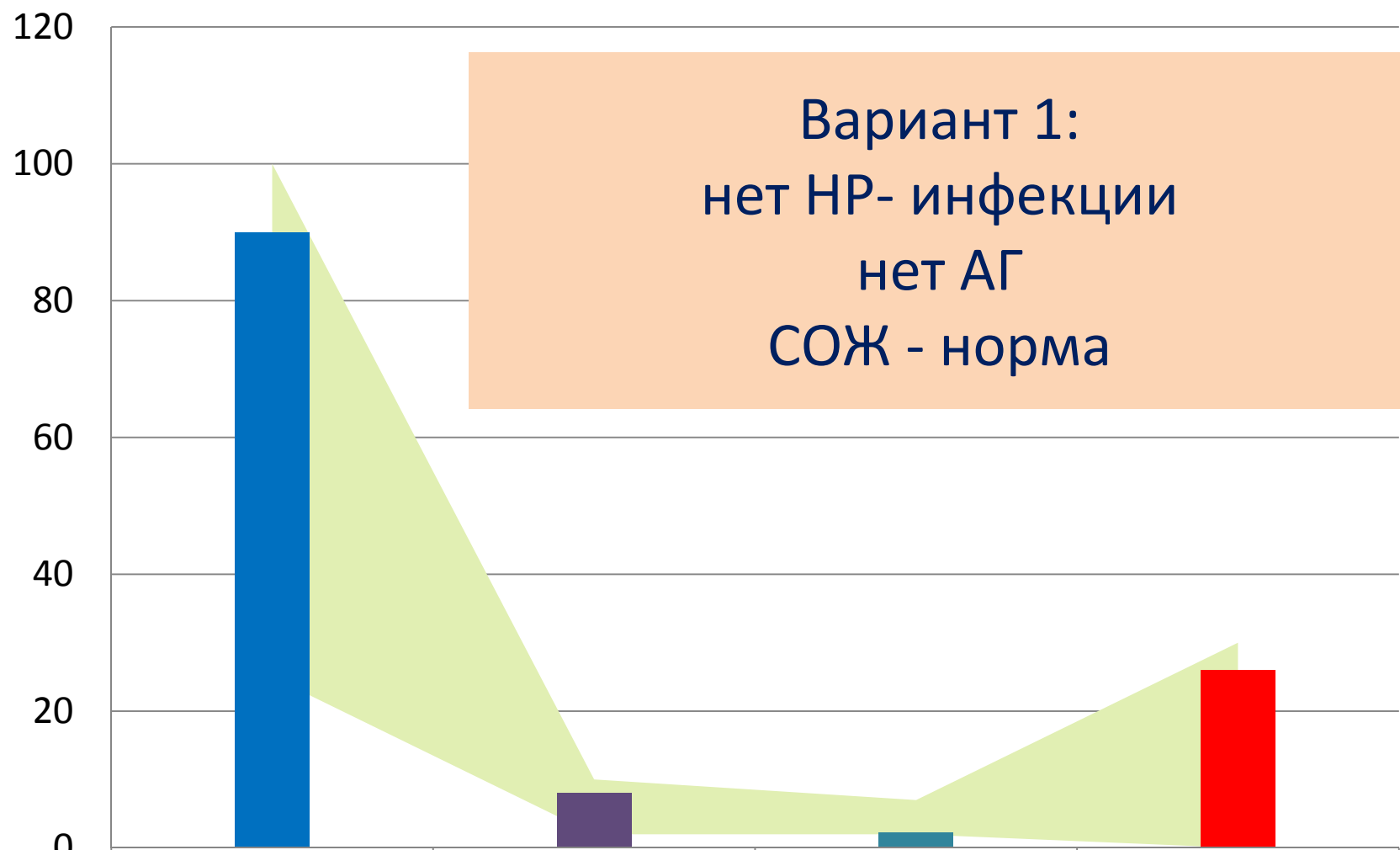


Fig. 1 ROC curves of histologic gastric cancer risk index and serum pepsinogen II/I ratio after adjustment for smoking and *H. pylori* status. Area under the curves are 0.689 and 0.664, respectively. The longitudinal axis represents the sensitivity and the horizontal axis represents the false-positive rate (1-specificity)

Увеличение отношения PG I/II ассоциировано с высоким риском рака желудка.

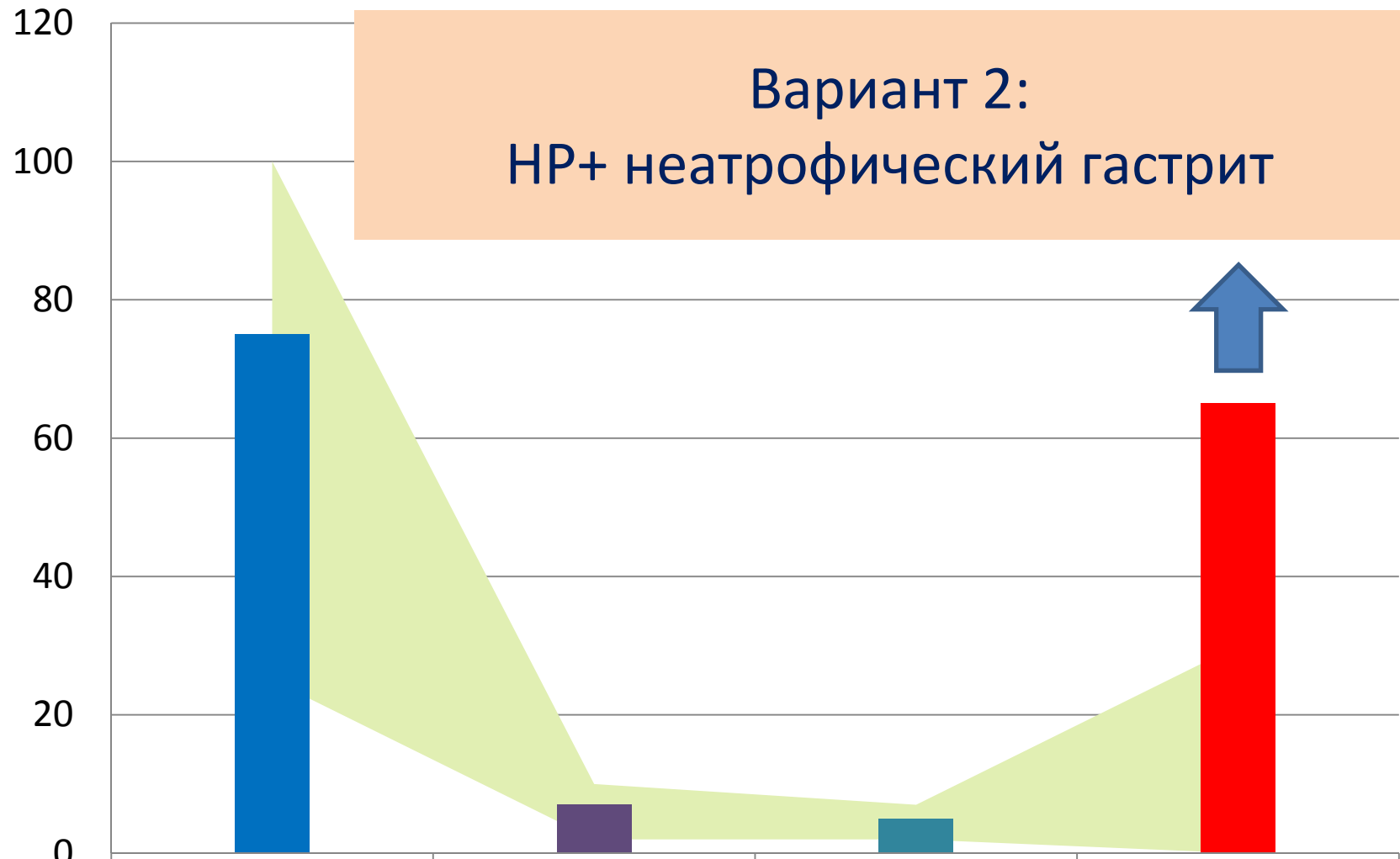
A higher PG I/II ratio was significantly associated with a higher risk for gastric cancer (odds ratio of highest quartile for cancer vs. lowest quartile, **3.51**; 95% confidence interval, 2.29–5.36) in the multivariate logistic model

Min Sun Kwak et al, Dig Dis Sci: 2010 on line



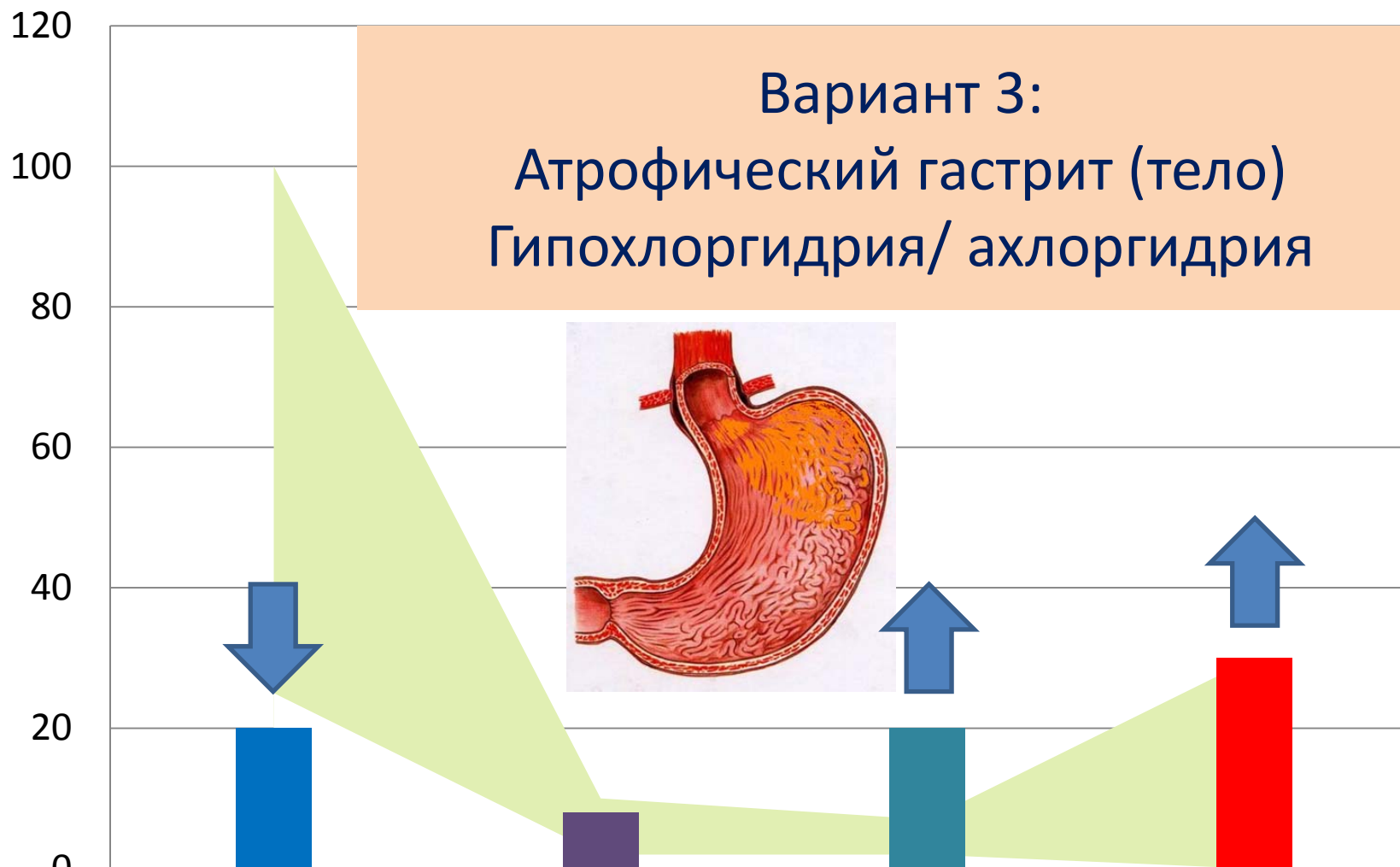
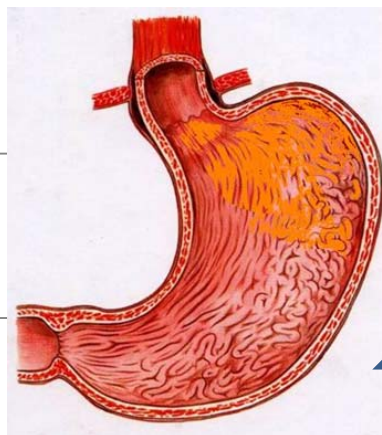
	PG I	PG II	Gastrin 17	HP IgG
max	100	10	7	30
min	25	2	2	0
значение	90	8	2.3	26

Вариант 2:
 НР+ неатрофический гастрит



	PG I	PG II	Gastrin 17	HP IgG
max	100	10	7	30
min	25	2	2	0
значение	75	7	5	65

Вариант 3:
Атрофический гастрит (тело)
Гипохлоргидрия/ ахлоргидрия



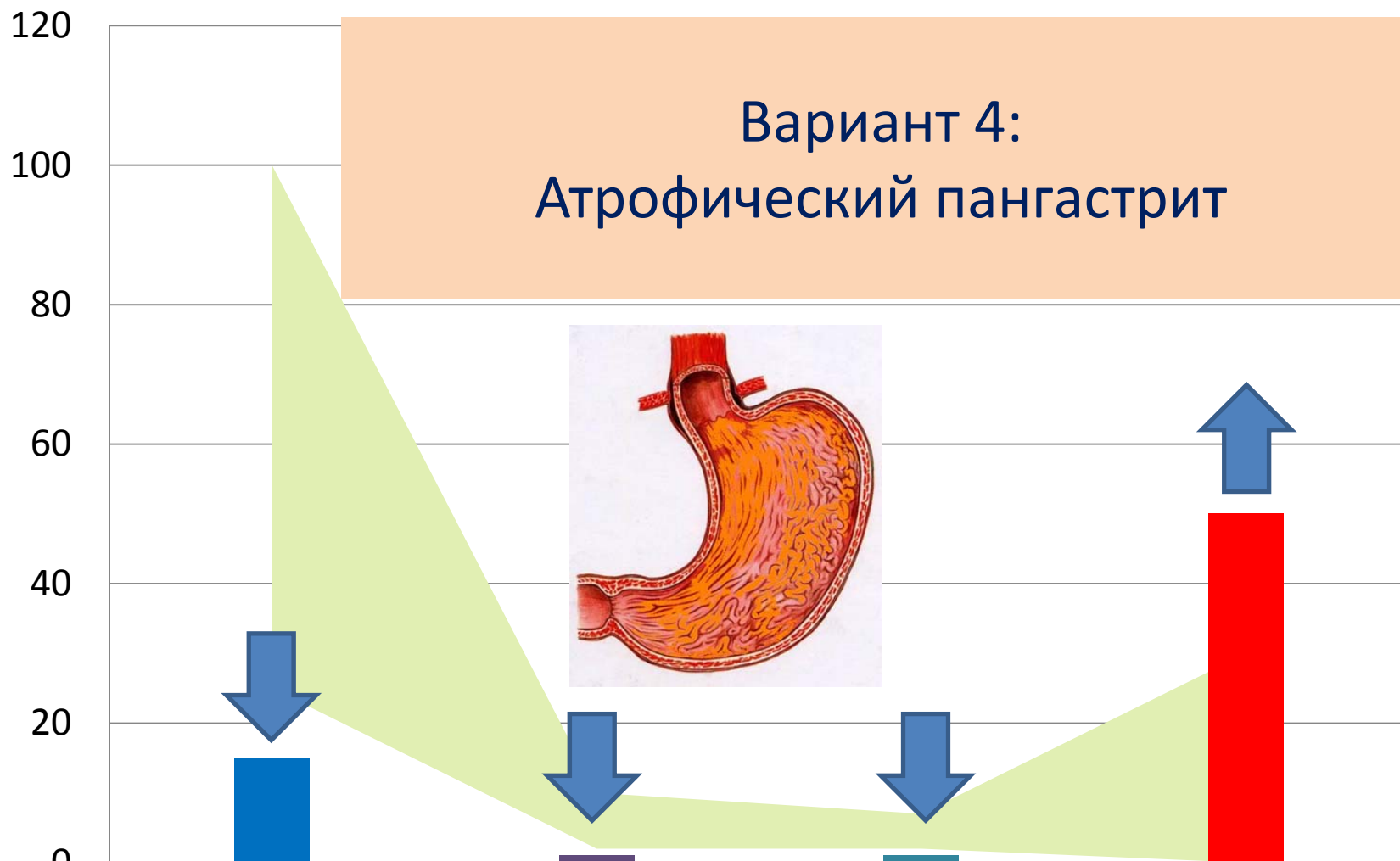
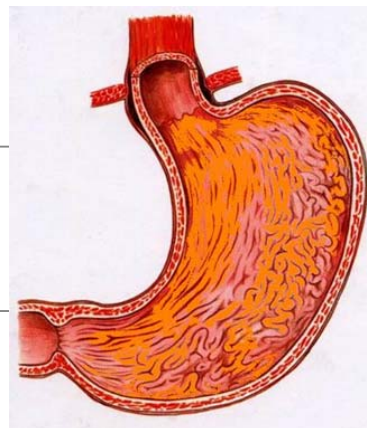
	PG I	PG II	Gastrin 17	HP IgG
max	100	10	7	30
min	25	2	2	0
значение	20	8	20	30

Вариант 4: Атрофический гастрит (анtrum)



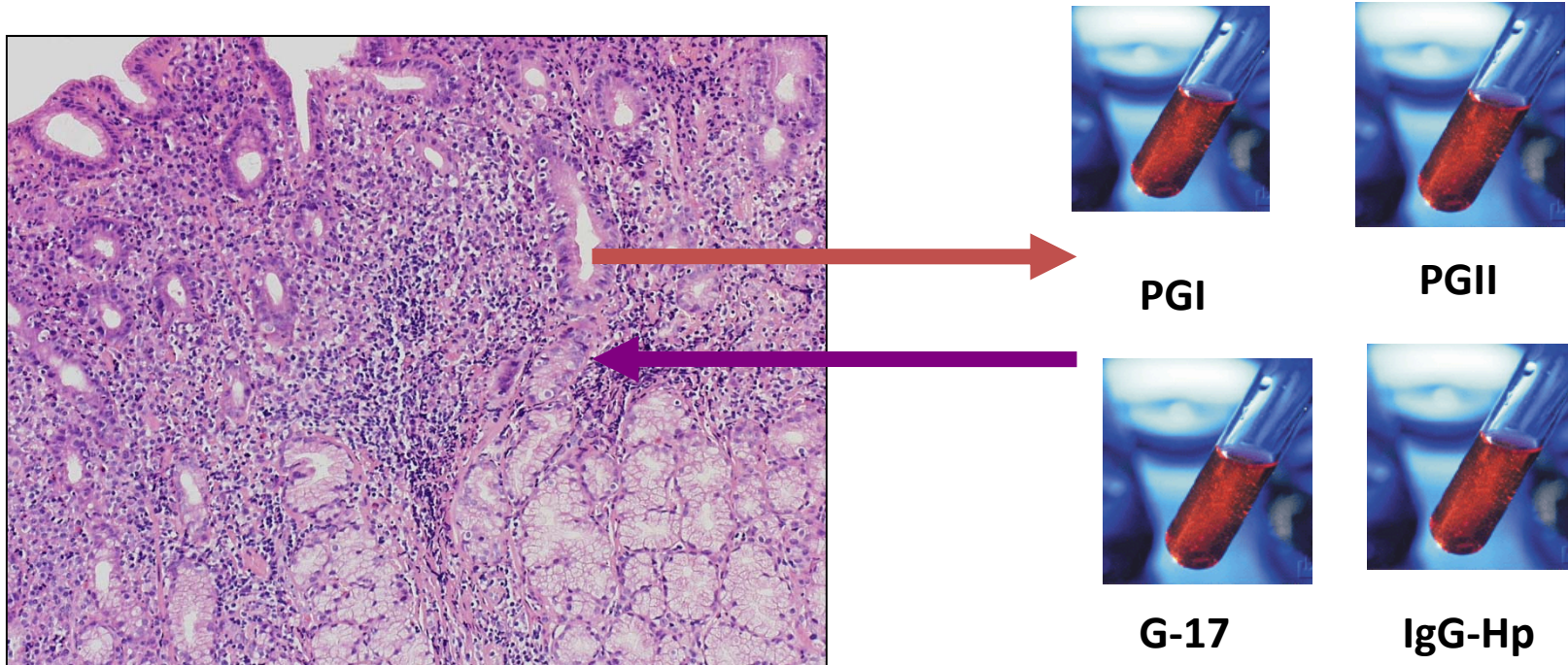
	PG I	PG II	Gastrin 17	HP IgG
max	100	10	7	30
min	25	2	2	0
значение	70	8	1	50

Вариант 4: Атрофический пангастрит



	PG I	PG II	Gastrin 17	HP IgG
max	100	10	7	30
min	25	2	2	0
значение	15	1	1	50

Gastropanel® “A serological biopsy”





GASTROENTEROLOGICAL SOCIETY OF AUSTRALIA

145 Macquarie Street,
SYDNEY. 2000

Telephone 27 3288

17th March, 1983

Dear Dr. Marshall,

I regret that your research paper was not accepted for presentation on the programme of the Annual Scientific Meeting of the Gastroenterological Society of Australia to be held in Perth in May, 1983.

The number of abstracts we receive continues to increase and for this Meeting 67 were submitted and we were able to accept 56.

There were a large number of high quality abstracts which made it extremely difficult to choose those which should be accepted for presentation, and as you know, this is now done by a National Abstract Selection Committee which reviews the abstracts without knowledge of the Authors concerned.

The National Programme Committee would like to thank you for submitting your work, and would hope that this might be re-submitted in the future, perhaps following critical review from your colleagues.

... 67 abstracts submitted, accepted 56. Unfortunately, your abstract was not ...

Yours sincerely,

for Terry D. Bolin,
Honorary Secretary.

2005 - Нобелевская премия по физиологии и медицине
«За работы по изучению влияния бактерии *Helicobacter pylori*
на возникновение гастрита и язвы желудка и
двенадцатиперстной кишки»



Барри Джеймс Маршалл



Джон Робин Уоррен

- Бактерия может выживать в кислой среде желудка, что ранее считалось невозможным, а также является причиной большинства заболеваний желудка.
- Прием антибиотиков в составе терапии может вылечить или предотвратить многие болезни желудка.

**«Теория, мой
друг, суха, но
зеленеет жизни
древо»**

Мефистофель
(«Фауст»), И. Гете



Трудный путь
гастроэнтерологического больного
к достижению успешной эрадикации
(представление клинического случая)

Фоминых Ю.А.

Клинический случай

Пациент С.

Возраст: 35 лет.

Должность: строитель в г. Санкт-Петербурге.

Анамнез заболевания

Считает себя больным в течение полутора лет, когда впервые стали беспокоить:

- ✓ **дискомфорт в верхних отделах живота**, чаще через 1ч. после приема пищи,
- ✓ **тошнота** натошак.

Анамнез жизни

Вредные привычки: курит по 1-1,5 пачки сигарет в день. Алкоголь не чаще 1 раза в 2 недели (пиво по 2-3 бутылки).

Питание: регулярное, неразнообразное, в течение рабочего дня чаще «перекусы».

Семейный анамнез: холост, проживает один.

Анамнез заболевания

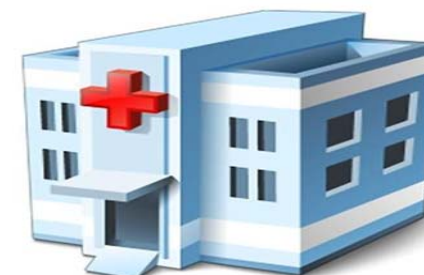
После появления жалоб за медицинской помощью в течение 2 месяцев не обращался:

- ✓ усилился **дискомфорт в животе**, приобрел постоянный характер;
- ✓ **тошнота** натошак сохранялась;
- ✓ появились **слабость, разбитость.**

Анамнез заболевания

- Пациент обратился за медицинской помощью к участковому терапевту поликлиники.
- **Выполнены** кал на скрытую кровь, определение *H.Pylori* по гистологии и в кале, ЭФГДС.
- Был установлен **диагноз: Острый *H.Pylori*+ гастродуоденит.**

- **Лечение в течение 7 дней:**
 - ✓ фамотидин 40мг. 2 раза;
 - ✓ амоксциллин 1000мг 2 раза;
 - ✓ метронидазол 500мг 3 раза.



Анамнез заболевания

- ✓ На фоне лечения самочувствие без улучшения;
- ✓ при контроле *H.pylori* через 1 мес. по дыхательному тесту и в кале результат положительный.

Клиническое наблюдение

Пациент начал предъявлять жалобы:

- ✓ **боль в верхних отделах живота** без связи с пищей,
- ✓ **тошнота** в течение всего дня,
- ✓ **обложенность языка** белым налетом,
- ✓ выраженная **слабость, разбитость**,
- ✓ **сердцебиение** при небольшой физической нагрузке.

Анамнез заболевания

- обратился к гастроэнтерологу в частный медицинский центр;
- были выполнены гематология – **анемия** (Hb=92 г/л), биохимия – снижение железа сыворотки, ЭФГДС, дыхательный тест и анализ кала на *H.pylori*.
- **Диагноз:** Хр. *H.pylori*-ассоциированный гастродуоденит, обострение. Железодефицитная анемия.
- **Лечение в течение 7 дней:**
 - ✓ омепразол 20мг **утром**;
 - ✓ амоксциллин 1000мг 2 раза;
 - ✓ кларитромицин 500мг 2 раза.

Анамнез заболевания

- Длительность и режим по приему препаратов пациент не соблюдал;
при контроле H.pylori через 1 мес. по дыхательному тесту и в кале результат положительный;
Самочувствие пациента без улучшения.

«И самое лучшее лекарство не поможет больному, если он отказывается его принять.»

Мигель Сервантес

Клиническое наблюдение

- в течение 1мес. за медицинской помощью не обращался;
- Жалобы на интенсивные **боли в животе**, частая **тошнота**, **слабость**, **разбитость**, **сердцебиение**, **головокружение**, **одышка** при физической нагрузке;
- Пациент был экстренно госпитализирован в многопрофильную больницу с **подозрением на желудочно-кишечное кровотечение?**



Клиническое наблюдение

- **Объективно:** состояние удовлетворительное, кожные покровы и видимые слизистые бледные, сухие, со стороны сердечно-сосудистой, дыхательной, мочевыделительной систем без клинических изменений, язык сухой, обложен белым налетом, живот подвздут, при пальпации болезненный в верхних отделах, перитонеальные симптомы отрицательные.
- При обследовании:
 - ✓ гематология – **анемия** (Hb=88г/л);
 - ✓ анализ кала на реакцию Грегерсена – отрицательный;
 - ✓ ЭФГДС – гастрит, эрозивный дуоденит, обострение, данных за свершившееся или продолжающееся кровотечение не получено;
 - ✓ Тест на *H.pylori* дыхательный и в кале положительный.

Какие ошибки были допущены?

1. Не были учтены **факторы риска развития идиопатической железодефицитной анемии**, не учтены все жалобы пациента, вследствие чего пациент не был своевременно дообследован (гематология, биохимический анализ крови и т.д.) и пролечен от ЖДА.



Анемический синдром

- ✓ обусловлен снижением содержания гемоглобина и количества эритроцитов, недостаточным обеспечением тканей кислородом и представлен неспецифическими симптомами
- ✓ общая **слабость**
- ✓ астения
- ✓ снижение памяти
- ✓ **головокружение**
- ✓ шум в ушах
- ✓ мелькание мушек перед глазами
- ✓ обморочные состояния
- ✓ **сердцебиение**
- ✓ **одышка** при физической нагрузке

Сидеропенический синдром

- обусловлен тканевым дефицитом железа, что приводит к снижению активности многих ферментов (цитохромоксидаза, пероксидаза, сукцинат-дегидрогеназа и др.)
- **бледность кожных покровов** (белая, алебастровая кожа, без желтушного оттенка)
- симптом «голубых» склер
- дистрофические изменения кожи и ее придатков (сухость, шелушение, склонность к быстрому образованию на коже трещин; тусклость, ломкость, выпадение, раннее поседение волос; истончение, ломкость, поперечная исчерченность, тусклость ногтей)
- «сидеропенический субфебрилитет»
- извращение вкуса (pica chlorotica)
- атрофические изменения слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта (глоссит, стоматит, эзофагит и др.)
- выраженная мышечная слабость и утомляемость, атрофия мышц и снижение мышечной силы (в связи с дефицитом миоглобина и ферментов тканевого дыхания)
- извращение обоняния

Идиопатическая ЖДА и *Helicobacter pylori* – есть ли связь?

- ✓ развитие пангастрита с последующей ахлоргидрией, снижением секреции аскорбиновой кислоты и уменьшением всасывания железа;
- ✓ секвестрация и утилизация железа микроорганизмом *H. pylori*;
- ✓ *H. pylori* использует человеческий лактоферрин как источник железа - особая вирулентность геликобактерной инфекции
- ✓ возможность оккультных кровопотерь из эрозий на слизистой.

Dhaenens L., Szczebara F., Husson M.O., 1997;

Dhaenens L., Szczebara F., Van Nieuwenhuysse S., Husson M.O., 1999;

Baysoy G., Ertem D., Ademoglu E., 2004;

Р.А. Файзуллина, 2005;

Фадеев Г.Д., 2006

Идиопатическая ЖДА и *Helicobacter pylori* – связь есть!

- ✓ исследование в Корее, 753 пациента, в том числе дети;
- ✓ **снижение уровня сывороточного ферритина;**
- ✓ **эрадикация** способствовала нормализации уровней ферритина и **исчезновению признаков анемии** через 6 мес. у **75%** пациентов и через 12 мес. – у **91,7%**.

Capurso G., Lahner E., Marcheggiano A., et al., 2001;

Ciacchi C., Sabbatini F., Cavallaro R., et al., 2004.

Антихеликобактерная терапия (Маастрихт–4)

- Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки
- MALT-лимфома
- Атрофический гастрит
- Состояние после резекции по поводу рака желудка
- Сибсы с первой степенью родства больным с раком желудка
- Пожелания пациентов после консультации врача
- Функциональная диспепсия
- ГЭРБ
- НПВП-гастропатия
- Железодефицитная анемия
- Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура
- B12-дефицитная анемия

Какие ошибки были допущены?

2. Неоднократное проведение неэффективной антихеликобактерной терапии.



Причины неэффективности эрадикационной терапии

- ✓ некорректное назначение терапии;
- ✓ назначение препаратов, к которым существует резистентность *H. Pylori*;
- ✓ несоблюдение пациентами правил приема препаратов:

Какие ошибки были допущены?

- Назначение H₂-гистаминоблокаторов (фамотидин),
- повторные курсы одного антибактериального препарата (амоксциллин),
- недостаточная доза ИПП для кислотосупрессии (омепразол 1р. в сутки),
- отсутствие пробиотиков, препаратов железа,
- отсутствие комплайенса проводимой терапии (длительность и режим приема препаратов пациент не соблюдал).



Клиническое наблюдение

- Пациенту С. в качестве терапии на 10 дней были назначены:
 - ✓ Пантопразол (**КОНТРОЛОК**) 40мг. 2 раза в сутки;
 - ✓ Джозамицин (**ВИЛЬПРАФЕН**) 1000мг. 2 раза в сутки;
 - ✓ Висмута трикалия дицитрат (**ДЕ-НОЛ**) 240мг. 2 раза;
 - ✓ Нифурател (**МАКМИРОР**) 400мг 2 раза в сутки;
 - ✓ Мультивидовой мультиштаммовый пробиотик (**РИОФЛОРА БАЛАНС**) по 2 капсулы 2 раза в сутки;
 - ✓ Глюконат двухвалентного железа 100мг. в сутки (**ТОТЕМА**).

Клиническое наблюдение

- на фоне терапии **самочувствие пациента улучшилось, жалобы отсутствуют** (исчезли болевой абдоминальный синдром, явления желудочной диспепсии, уменьшились признаки анемического и сидеропенического синдромов);
- для снижения риска реинвазии хеликобактерной инфекции, восстановления кишечной микробиоты продолжен прием **РИОФЛОРЫ БАЛАНС** по 2 капс. 2 раза в сутки в течение 1 мес. после завершения эрадикации;
- ✓ **ТОТЕМА** 100 мг. в сутки не менее 3 мес.
- Рекомендовано: наблюдение гастроэнтеролога по месту жительства, контроль *H. pylori* через 1-2 мес. после антихеликобактерной терапии, гематология не реже 1 р. в 1 мес.



Разве здоровье
не чудо?

А. Тихонов



Трёхмерная модель
бактерии *Helicobacter
pylori*, предложенная
Барри Маршаллом
и опубликованная
на обложке его
монографии

Темы заседаний клуба на 2015 год

Февраль. Обстипационный синдром и профилактика колоректального рака в клинической практике

Март-апрель. Причины и следствия диарейного синдрома: подходы к патогенетический обусловленной терапии

Май-июнь. Многоликая гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: кого, как и чем лечить

Сентябрь-октябрь. Заболевания желчного пузыря и желчевыводящих путей: от калейдоскопа клинической гетерогенности к универсальной терапии

Ноябрь-декабрь. Мультифокус пробиотической терапии в практике интерниста: клинические , гомеостатические и психосоматические эффекты

Президент академик РАН А.В. Шабров

5-й Всероссийский конгресс «Метаболический синдром и избранные вопросы клинического питания» 1-2 декабря с 9ч. Холидей ин, Московские ворота





Курс «Гастроэнтерология» ПСПбГМУ им. И.П. Павлова

- При кафедре внутренних болезней стоматологического факультета
- Клинические базы - Больница Святой преподобномученицы Елизаветы.
- Сотрудники Курса известные специалисты-гастроэнтерологи:
 - ✓ д.м.н. проф. Ю.П. Успенский (Руководитель курса)
uspenskiy65@mail.ru
 - ✓ д.м.н. Вологжанин Д.А.
 - ✓ к.м.н. Ю.А. Фоминых jaf@mail.ru
 - ✓ к.м.н. Е.В. Балукова
 - ✓ к.м.н. Н.В. Барышникова
 - ✓ к.м.н. В.А. Добренко.
- Сайт курса ГЭ www.gastro.md.

Циклы курса «ГЭ» ПСПБГМУ им. И.П. Павлова

Цикл профессиональной переподготовки по гастроэнтерологии – подготовка к сдаче экзамена на диплом и сертификат специалиста (576ч.);

Цикл общего усовершенствования - для подготовки гастроэнтерологов к сдаче сертификационного экзамена для продления сертификата специалиста (216ч.);

Цикл тематического усовершенствования - для повышения квалификации по актуальным вопросам гастроэнтерологии, клинической иммунологии (144ч.);

Цикл тематического усовершенствования - для повышения квалификации по актуальным вопросам гастроэнтерологии, аллергологии (144ч.).