Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации

ГБОУ ВПО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России

Кафедра внутренних болезней №2 с курсом ПО

Кафедра внутренних болезней №1

**МЕТОДИЧЕСКИЕ УКАЗАНИЯ**

**ДЛЯ ОБУЧАЮЩИХСЯ**

**по дисциплине «Факультетская терапия, профессиональные болезни»**

**для специальности**  **060101.65** – Лечебное дело (очная форма обучения)

**К КЛИНИЧЕСКОМУ ПРАКТИЧЕСКОМУ ЗАНЯТИЮ № 16**

**ТЕМА**: «Язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки.»

Утверждены на кафедральном заседании

протокол № \_ от « \_» 2014 г.

протокол № \_ от « \_ » 2014 г.

Заведующий кафедрой внутренних болезней №2 с курсом ПО

д.м.н., проф. \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_Демко И.В.

Заведующий кафедрой внутренних болезней №1

д.м.н., проф. \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_Никулина С.Ю.

Составитель :

к.м.н. ,асс. \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ Вырва П.В.

Красноярск

2014

**1. Занятие № 16**

**Тема: «**Язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки**».**

**2. Форма организации занятия:** клиническое практическое занятие.

**3. Значение изучения темы:** В нашей стране показатели заболеваемости язвенной болезнью не только не имеют тенденции к снижению, но и несколько возрастают. В основном это касается осложненных форм ЯБ, болезней оперированного желудка, летальности. Так, количество желудочных кровотечений и перфораций увеличилось в 3-4 раза, частота болезней оперированного желудка –в 1,8 раза, а послеоперационная летальность возросла с 2,2% до 2,8%. Последние два показателя объясняются запоздалыми хирургическими вмешательствами (количество плановых операций снизилось на 40%, неотложных–увеличилось на 100%) и увеличением числа вынужденных резекций желудка. Если в 1986 - 1988 гг. в хирургических стационарах доля больных с пилоростенозом составляла 18,6%, то в последние 3 года – 84%. Таким образом, язвенная болезнь имеет большое социальное значение, что диктует необходимость ее своевременной диагностика, адекватной терапии и полноценных мер профилактики.

**Цели обучения:**

- **общая цель**: обучающийся должен обладать следующими компетенциями:

ОК-1,ОК-8,ПК-3,ПК-5,ПК-6,ПК-12,ПК-17,ПК-18, ПК-19,ПК-20,ПК-21,ПК-22,ПК-23

**- учебная цель:**

**Знать:** основные клинические проявления ЯБ, этиологию, патогенез, современные классификации заболевания.

**Уметь:** провести диагностику ЯБ

**Владеть:** методами терапии основных форм ЯБ, методами профилактики осложнений и рецидивов заболевания.

**5. План изучения темы:**

**5.1. Контроль исходного уровня знаний.**

1. В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ МЕЖДУ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЖЕЛУДКА И РАКОМ ЖЕЛУДКА САМЫМ ВАЖНЫМ ИССЛЕДОВАНИЕМ ЯВЛЯЕТСЯ:

1) Рентгеноскопия желудка

2) Исследование желудочной секреции с гистамином

3) Фиброгастроскопия с прицельной биопсией

4) Реакция Грегерсена

5) Цитологическое исследование промывных вод желудка

2. ПРИ ПЕНЕТРАЦИИ ЯЗВЫ В ПОДЖЕЛУДОЧНУЮ ЖЕЛЕЗУ В КРОВИ ПОВЫШАЕТСЯ

1) Активность амилазы

2) Активность липазы

3) Уровень глюкозы

4) Активность щелочной фосфатазы

5) Ничего из перечисленного

3. МЕХАНИЗМ БОЛЕЙ ПРИ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ С ЛОКАЛИЗАЦИЕЙ ЯЗВЫ В ЛУКОВИЦЕ ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ ОБУСЛОВЛЕН

1) Кислотно-пептическим фактором

2) Спазмом пилородуоденальной зоны

3) Повышением давления в желудке и двенадцатиперстной кишке

4) Периульцерозным воспалением

5) Всем перечисленным

4. ПРОДУКЦИЮ СОЛЯНОЙ КИСЛОТЫ СНИЖАЕТ

1) Циметидин

2) Гастроцепин

3) Ранитидин

4) Атропин

5) Все перечисленные препараты

5. НАСЛЕДСТВЕННАЯ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТЬ ОТМЕЧАЕТСЯ ПРИ СЛЕДУЮЩИХ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ:

1) Язвенной болезни

2) Калькулезном холецистите

3) Панкреатите

4) При всех перечисленных заболеваниях

5) Верно а) и б)

6. РЕАКЦИЯ КАЛА НА СКРЫТУЮ КРОВЬ МОЖЕТ БЫТЬ ПОЛОЖИТЕЛЬНОЙ:

1) При микрокровотечениях из язвы двенадцатиперстной кишки или кишечника

2) При микрокровотечениях из опухолей желудочно - кишечного тракта

3) При неспецифическом язвенном колите

4) При употреблении мяса в пищу

5) При всем перечисленном

7. ПРОТИВОПОКАЗАНИЕМ ДЛЯ ФИБРОЭНДОСКОПИИ ВЕРХНИХ ОТДЕЛОВ ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОГО ТРАКТА ЯВЛЯЕТСЯ:

1) Варикозное расширение вен пищевода

2) Кровотечение из верхних отделов пищеварительного тракта

3) Дивертикулез пищевода

4) Астматическое состояние

5) Рак кардиального отдела желудка

8.ГЛАВНЫЕ КЛЕТКИ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ЖЕЛУДКА ВЫРАБАТЫВАЮТ:

1) Пепсиноген

2) Химозин

3) Соляную кислоту

4) Верно 1) и 2)

5) Все перечисленное

9.ПАРИЕТАЛЬНЫЕ КЛЕТКИ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ЖЕЛУДКА СЕКРЕТИРУЮТ:

1) Соляную кислоту

2) Молочную кислоту

3) Гастромукопротеид

4) Муцин

5) Пепсиноген

10. ДЛЯ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ ХАРАКТЕРНО

1) Голодные" боли в эпигастральной области

2) Ночные боли

3) Изжога

4) Хронический гастродуоденит

5) Все перечисленное

**5.2. Основные понятия и положения темы**

Язвенная болезнь (ЯБ) определяется как хроническое, циклически протекающее рецидивирующее заболевание, возникающее при сочетанных расстройств механизмов регуляции желудочной секреции, генетической предрасположенности, местных трофических процессов, в результате которых формируется пептическая язва, как результат нарушения соотношения между активностью кислотно-пептического фактора с защитными возможностями организма.

В России ЯБ страдают 5,76 человек на 10 000 населения. В индустриально развитых странах дуоденальная язва встречается в 4-13 раз чаще желудочной.

**Современные взгляды на этиологию и патогенез язвенной болезни**

В последнее время основным этиопатогенетическим фактором ЯБ считается Н.р. Более того, открытие Н.р., разработка и внедрение в практику эрадикационной терапии, по мнению большинства гастроэнтерологов, считается самым значительным событием в изучении ЯБ в XX веке.

Однако в последнее время появляется все больше фактов о том, что Н.р. способна непосредственно повреждать эпителий слизистой оболочки желудка (СОЖ). К факторам патогенности Н.р., наряду с цитотоксинами, относят ферменты, воспалительные медиаторы, липополисахарид наружной мембраны, N-альфаметилгистамин и др.

Так, уреаза, продуцируемая в большом количестве бактерией, обладает иммуногенными свойствами. Привлеченные ею моноциты и лейкоциты, для которых одна из субъединиц фермента (Ure B) является сильным фактором хемотаксиса, выделяют цитокины и продуцируют свободные радикалы, которые, в конечном итоге, нарушают эндотелиальное микроциркуляторное русло, что, в свою очередь, приводит к деструкции СОЖ и ДПК. Помимо этого, продукты гидролиза мочевины желудочного сока, происходящего под действием уреазы, аммиак и ион аммония, а также образующийся из него монохлорамин являются высокотоксичными для эпителиоцитов.

Для Н.р. лейкоциты опасности не представляют, т.к. она вырабатывает два фермента – супероксиддисмутазу и каталазу, которые препятствуют контакту с лейкоцитами, фагоцитозу и нейтрализуют Н2О2 в фагоцитарных вакуолях, тем самым предохраняют микроорганизм от действия метаболитов реактивного О2.

# **Гастрит и язвенная болезнь**

Роль гастрита в происхождении ЯБ обсуждается со времен описания “круглой язвы желудка” и связана с именем G.E. Konjetzny (1923). Действительно, ЯБ без признаков гастрита и дуоденита – чрезвычайная редкость (исключение составляют лекарственные язвы). Известно: чем проксимальнее язва, тем более выражен гастрит. Связь ХГ и ЯБ довольно сложная и во многом определяется видом ХГ. Гастрит, в зависимости от его топографии и выраженности, может как увеличивать, так и уменьшать риск развития ЯБ. Так, антральный гастрит увеличивает такой риск, в то время как фундальный гастрит с атрофией – уменьшает.

Риск развития дуоденальной язвы у больных с атрофией антральной СО возрастает почти в 10 раз в сравнении с лицами, имеющими нормальное строение СОЖ.

# **Нестероидные противовоспалительные препараты**

В этиологии и патогенезе ЯБ, помимо инфекции Н.р., важную роль играют нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), на долю которых приходится около 30% всех язв желудка и 10-15% язв ДПК Важное значение в возникновении НПВП язв придается подавлению синтеза простагландинов, которое приводит к снижению продукции слизи эпителиоцитами, усилению сокращения гладкомышечных клеток антрального отдела желудка.

**Наследственно-конституциональные факторы и язвенная болезнь**

Одним из важных “внутренних” условий развития ЯБ является наследственно-конституциональное предрасположение. Предшествующее поколение больных дает потомство, страдающее этим заболеванием значительно чаще, чем оно встречается в популяции. Полигенный наследственный комплекс, формируя предрасположенность к ЯБ, создает предпосылки к развитию заболевания, но их реализация возможна лишь при взаимодействии внешнесредовых этиологических факторов.

По данным эпидемиологических исследований, среди людей с отягощенной наследственностью ЯБ встречается в 3-4 раза чаще, чем в контрольной группе. Среди маркеров, указывающих на генетическую отягощенность по ЯБ, заслуживают быть упомянутыми групповая специфичность крови – напр., фенотип O(I) группы крови системы АВО, статус “несекреторов” (отсутствие способности выделять антигены системы АВН, контролирующие продукцию гликопротеидов желудочной слизи), максимальная секреция соляной кислоты, повышенное содержание пепсиногена-1 в сыворотке крови, повышенное освобождение гастрина в ответ на стимуляцию, повышенная чувствительность париетальных клеток к действию гастрина.

**Роль алиментарных факторов и «вредных привычек» в этиологии и патогенезе язвенной болезни**

До недавнего времени к этиологическим факторам относили алиментарный, в том числе злоупотребление кофе, алкоголем, табакокурением.

Роль алиментарных факторов в развитии ЯБ базировалась на теории Г. Ашова о механическом и химическом повреждении СОЖ грубой, сокогонной пищей, а также на способности некоторых ингредиентов пищи повышать секрецию желудочного сока. Считается, что отрицательное влияние специй и приправ может быть связано с их способностью вызывать слущивание поверхностных эпителиальных клеток СОЖ, а нерегулярное питание нарушает ритмичность секреторной деятельности желудочных желез (А.Wolf, 1985). К настоящему времени накоплено большое количество данных о неблагоприятном воздействии пищевых погрешностей на СОЖ и, тем не менее, их роль в ульцерогенезе нельзя признать доказанной (Е.С.Рысс, 1996)

В странах, где повседневно употребляется острая и пряная пища, ЯБ встречается примерно с такой же частотой, как и в Европе. С другой стороны, строгая диета не ускоряет процессов заживления пептических язв в контролируемых исследованиях.

Таким образом, все изложенное свидетельствует о том, что алиментарные факторы, вредные привычки неблагоприятно влияют на течение ЯБ, но нет доказательств, что они являются непосредственной причиной ее развития.

**Патогенез**

Решающее звено в патогенезе Я.Б. - дисбаланс между факторами «защиты» и факторами «агрессии» слизистой оболочки желудка и ДПК.

Факторы агрессии:

1. ацидопептический фактор:

-соляная кислота, пепсин;

2. helicobakter pylori;

3. нарушение моторно-эвакуаторной функции желудка и ДПК (задержка или ускорение эвакуации кислого содержимого из желудка, дуоденогастральный рефлюкс)

Факторы защиты:

* Резистентность слизистой оболочки к воздействию агрессивных факторов
* Образование слизи
* Регенерация эпителия
* Достаточное кровоснабжение слизистой
* Простагландины
* Адекватная продукция бикарбонатов
* Иммунная защита

Наиболее распространенной современной теорией патогенеза дуоденальных язв является несоответствие факторов кислотно-пептической агрессии желудочного сока защитным возможностям СОЖ и ДПК. У здоровых людей «агрессивные» свойства желудочного сока и «защитные» способности слизистой оболочки образуют устойчивую динамическую систему, в которой действие кислотно-пептического фактора уравновешивает резистентность СОЖ.

У больных дуоденальной язвой, по мнению большинства авторов, происходит диссоциация факторов «агрессии» и «защиты» в сторону усиления первых. К факторам «агрессии» относят повышение кислотно-пептической активности желудочного сока в условиях нарушения моторики желудка и ДПК, к факторам защиты – защитный слизистый барьер, резистентность гастродуоденальной слизистой, активную регенерацию, достаточное кровоснабжение, антродуоденальный кислотный тормоз.

Наиболее значимым «агрессивным» фактором, по признанию большинства гастроэнтерологов, является кислотно-пептический. Поэтому ЯБ относят к кислото-зависимым заболеваниям.

Вопрос о возможных механизмах гиперсекреции соляной кислоты у больных дуоденальной язвой до сих пор остается сложным и не вполне выясненным. В качестве основных потенциальных факторов считается возрастание секреции гастрина, повышенная чувствительность париетальных клеток к действию нервной и гуморальной стимуляции, нарушение контроля ингибирования продукции соляной кислоты и влияние Н.р.

Увеличенное число париетальных и главных клеток у пациентов дуоденальной язвой может иметь наследственную конституционально-обусловленную природу, передаваться по аутосомно-доминантному типу и коррелировать с высоким уровнем пепсиногена-1 в сыворотке крови.

Кроме париетальноклеточной гиперплазии у пациентов дуоденальной язвой, а также некоторых их родственников, отмечается повышенная чувствительность этих клеток к вагальной или гормональной стимуляции, в частности, к действию гастрина. В настоящее время последнему механизму придается наиболее важное значение. Определенную роль в гиперсекреции соляной кислоты играет гипертонус блуждающего нерва. Основную роль в повышенной стимуляции секреции соляной кислоты, по данным ряда авторов, принадлежит различныым интестинальным гормонам и медиаторам желудочного кислотообразования, в частности гистамину, гастрину, соматостатину, простагландинам группы Е1 и Е2.

Непосредственным стимулятором париетальных клеток является гистамин, основной его источник в желудке – ECL клетки, количество которых при дуоденальной язве в 3 раза выше по сравнению с нормой.

В последние годы внимание многих исследователей привлечено к изучению роли гастрина в механизмах гиперсекреции соляной кислоты. Гастрин-гастроинтестинальный гормон синтезируется преимущественно G-клетками антрального отдела желудка, проксимальной части двенадцатиперстной и тощей кишок.

Причина гипергастринемии заключается в гиперплазии G-клеток и их гиперфункции за счет снижения процессов его ингибирования.

## Роль H.р.-инфекции в патогенезе язвенной болезни

Важнейшим достижением в изучении патогенеза ЯБ следует признать уточнение влияния Н.р. на агрессивные и защитные факторы желудка.

Если в начале Н.р. представлялась как фактор, в основном снижающий защитные свойства СО, то сейчас ясно, что бактерия является ключевым элементом в сложном каскаде нарушений секреторной функции желудка (D.Giln et al., 1998).

Влияние Н.р. на кислую секрецию желудка может быть объяснено следующим образом: Н.р. за счет избыточного ощелачивания антрального отдела вследствие гидролиза мочевины уреазой приводит к стимуляции G-клеток, конечным результатом которого является почти постоянная гипергастринемия. Кроме этого, гипергастринемия у больных Н.р. – ассоциированной язвой объясняется еще и стимуляцией G-клеток цитокинами, которые выделяются клетками воспалительных инфильтратов собственной пластинки (интерлейкин-1, фактор некроза опухоли). Кроме того, Н.р. влияет на количество и функцию Д-клеток, являющихся производителями самого мощного ингибитора желудочного кислотообразования – соматостатина. Так, у больных дуоденальной Н.р. –ассоциированной язвой имеется дефицит Д-клеток в антральном отделе желудка. Кроме того, в последнее время доказано, что Н.р. производит необычный метаболит – N-альфаметилгистамин, который по мощности равен гистамину ECL-клеток.

Таким образом, сегодня уже нет сомнений в том, что Н.р. и особенно ее цитотоксичные штаммы играют важную роль в усилении факторов агрессии у больных дуоденальной язвой.

Влияние Н.р. на факторы защиты также многообразно. Кроме описанного выше влияния на микроциркуляцию, бактерия снижает количество и качество желудочного муцина, уменьшает на 20% толщину слизи, а воспаление, вызванное Н.р., делает СОЖ и ДПК более ранимыми, чувствительными к действию соляной кислоты. Кроме того, Н.р. отрицательно влияет и на процессы рубцевания язвенного дефекта, тем самым способствует формированию хронических язв. Морфологическим субстратом ЯБ является хроническая язва. Поэтому в клиническом плане важнее не то, что язва образовывается, а то, почему она не заживает и становится тем самым хронической.

Анализируя литературные данные, касающиеся этиопатогенеза ЯБ, можно выделить три основные причины – это кислотно-пептический и генетический фактор, а также наличие инфекции Н.р. Каждая причина по отдельности в большинстве случаев к развитию заболевания не приводит. Так, хорошо известно, что в настоящее время число инфицированных Н.р. превышает 1 млрд человек (более 80% населения развитых стран инфицированы уже к 10-летнему возрасту), бактерия колонизирует СОЖ человека с глубокой древности, а число больных ЯБ не превышает 1% от числа инфицированных. Таким образом, у большинства людей Н.р. – инфекция протекает бессимптомно и не приводит к развитиюЯБ. Другая основная причина ЯБ – кислотно-пептический фактор, сама по себе также не приводит к развитию заболевания. Так, несмотря на наличие у многих пациентов таких же, как при ЯБ «агрессивных» факторов, «предъязвенное» состояние так и не переходит в ЯБ. Более того, в последнее десятилетие в большинстве развитых стран отмечен постоянный рост кислой секреции желудка, а частота язвенной болезни неуклонно снижается.

*Таким образом, в настоящее время вместо категорической формулы D.Y. Graham: «Нет Н.р. – нет язвы» наиболее точно отражает проблему этиологии и патогенеза ЯБ формула G.N.Y. Tytgat (1995) «Нет Н.р. – нет Н.р.-ассоциированной ЯБ».*

Подводя итог анализа литературных данных, следует признать, что современные знания этиологии и патогенеза ЯБ все еще фрагментарны. Ни одна из существующих концепций этиологии и патогенеза заболевания не в состоянии объяснить многие вопросы. По мнению Л.И. Аруина (1998), ЯБ вообще заболевание настолько сложное, что попытка отыскать какой-либо один этиологический и патогенетический фактор («решающее звено») – безнадежна.

**Классификация язвенной болезни**

I. Общая характеристика болезни (номенклатура МКБ-10):

1. Язвенная болезнь желудка ( К 25).
2. Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки (К 26).
3. Гастроеюнальная язва, включая пептическую язву анастамоза желудка (К 28).

II. Клиническая форма:

1. Острая, или впервые выявленная.
2. Хроническая.

III. Течение:

1. Тяжёлое (обострение 3 раза в год и чаще)
2. Среднетяжёлое (обострение 2 раза в год)
3. Лёгкое (обострение 1 раз в 1-2 года и реже)

IV. Фаза:

1. Обострение (язвенный дефект, признаки воспаления в желудке или двенадцатиперстной кишке)
2. Затухающее обострение (язвенный рубец, остаются признаки воспаления)
3. Ремиссия (язвенный рубец, исчезновение проявлений воспаления)Обострение (рецидив).

V. Характеристика морфологического субстрата болезни:

1. Виды язвы: а) острая язва; б) хроническая язва.
2. Размеры язвы:

а) небольшая (менее 0,5 см);

б) средняя (0,5-1,0 см);

в) крупная (1-3 см);

г) гигантская (более 3 см).

1. Стадии развития язвы: а) активная; б) рубцующаяся; в) стадия «красного» рубца; г) стадия «белого» рубца; д) длительно нерубцующаяся.
2. Локализация язвы:

а) *желудок* –

1)кардия;

2) субкардиальный отдел;

3) тело желудка;

4) антральный отдел;

5) пилорический канал;

1) передняя стенка;

2) задняя стенка;

3) малая кривизна;

4) большая кривизна;

б) *двенадцатиперстная кишка*–

1) луковица;

2) постбульбарная часть;

1) передняя стенка;

2) задняя стенка;

3) малая кривизна;

4) большая кривизна.

VI. Осложнения:

1. Кровотечение: а) легкое, б) средней степени, в) тяжелое, г) крайне тяжелое (профузное).
2. Перфорация.
3. Пенетрация.
4. Стеноз: а) компенсированный, б) субкомпенсированный, в) декомпенсированый.
5. Малигнизация.

**ОСНОВНЫЕ ВИДЫ СИМПТОМАТИЧЕСКИХ ЯЗВ ЖЕЛУДКА**

1. Стрессовые
2. Лекарственные (НПВС)
3. Язвы, возникающие при ряде заболеваний внутренних органов:
4. Гепатогенные
5. Панкреатогенные
6. При заболеваниях легких и др.
7. Эндокринные:
8. При синдроме Золлингера – Эллисона
9. При гиперпаратиреозе

Симптоматические язвы, как правило, острые, поверхностные, множественные, протекают со стертой клинической картиной, часто осложняются кровотечениями. Они быстро заживают при исчезновении вызванной их причины (стресс, ЛС)

# **Клиническая симптоматика язвенной болезни.**

На клиническую симптоматику ЯБ оказывает влияние локализация язвенного дефекта, пол, возраст больных, уровень желудочного кислотообразования, индивидуальные особенности больных. Следует учитывать тот факт, что более, чем в ¼ случаев ЯБ, особенно у молодых лиц, может протекать латентно, у 15-20% - атипично. Типичная картина ЯБ наблюдается лишь у 50% больных.

Основным симптомом дуоденальных язв являются ритмичные боли, четко связанные с приемом пищи. Для дуоденальной язвы наиболее характерны «голодные», периодически возникающие ночные боли. Ритмичность болевых ощущений определяется в основном характером секреции соляной кислоты, связыванием ее буферными компонентами пищи и времени эвакуации желудочного содержимого. Чрезвычайно типичным для ЯБ является периодичность, сезонность обострений, которые возникают преимущественно (38%) весной или осенью.

Механизм болей у больных ЯБ полностью не расшифрован. Тем не менее, по данным ряда авторов, причиной боли при дуоденальной язве является раздражающее действие большого количества соляной кислоты на нервные окончания язвенного кратера, а также двигательные нарушения желудка и ДПК, повышение внутрижелудочного давления.

Другим наиболее частым симптомом ЯБ являются диспепсические явления, из которых наиболее характерен синдром ацидизма (30-80%) и рвота, приносящая облегчение.

К *признакам каллезной и пенетрирующей язвы*относятся такие признаки, как:

* Изменение характера болей: а) постоянство, усиление интенсивности, ночные боли; б) иррадиация в спину.
* Напряжение мышц брюшной стенки.
* Лейкоцитоз, увеличение СОЭ, диастазы и билирубина крови.
* Большая глубокая «ниша».
* Малая эффективность консервативного лечения.

*Признаки малигнизации язвы:*

* Изменение характера болей:
* Постоянство болей, уменьшение интенсивности
* Утрата связи с приемом пищи
* Снижение аппетита.
* Потеря веса.
* Скрытые кровотечения, ускорение СОЭ.
* Проявление «дефектов наполнения» в краях ниши (инфильтративный вал).
* Данные гастробиопсии – атипические клетки.

*Профузное кровотечение* проявляется двумя основными симптомами: кровавой рвотой и (или) меленой. Эти симптомы возникают нередко лишь через несколько часов или даже несколько дней после фактического начала кровотечения. В таких случаях первыми признаками кровотечения могут оказаться симптомы малокровия после острых кровопотерь: слабость, головокружение, бледность кожных покровов, обморок и коллапс. Боль в животе, если она и бывает при кровотечении, обычно быстро проходит. Снижение гемоглобина ниже 50-60 г/л, как правило, указывает уже на тяжелое кровотечение.

При *перфорации* язва проникает через все слои стенки желудка, включая серозную оболочку, и желудочное содержимое свободно изливается в брюшную полость или по ранее возникшим спайкам в соседний орган. Последний случай называется *прикрытой перфорацией* или *пенетрацией.*

На перфорацию указывает внезапная сильная («кинжальная») боль в животе. Быстро, в течение нескольких часов, развивается тяжелое общее состояние, сопровождающееся болью во всем животе, метеоризмом, доскообразным напряжением мыщц живота при пальпации. Часто возникает рвота. При рентгенологическом исследовании обнаруживается воздух в брюшной полости (пневмоперитонеум).

*Стеноз привратника* – осложнение хронических рецидивирующих язв, рубцевание которых приводит к уменьшению проходимости пилорического канала. Вначале непроходимость частичная. Желудок, благодаря гипертрофии мышечного слоя и повышению тонуса, еще обеспечивает эвакуацию пищи. Больной испытывает чувство тяжести в подреберье, у него отмечается отрыжка и изредка рвота. По мере нарастания непроходимости ухудшается продвижение пищи из желудка в ДПК, и желудок становится все менее компенсировать сужение привратника усилением моторики. Пища надолго задерживается в желудке, в клинической картине на первый план выступает рвота. В рвотных массах содержатся остатки съеденной пищи. Желудок расширяется (gastrectasia).

**Пример формулировки диагноза**

Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки (или желудка) (Н.р. ассоциированная), в стадии обострения (вариант течения), с локализацией язвы (на передней, задней стенке, в залуковичном пространстве или кардиального отдела,кривизна), размеры, осложнения:

Кровотечение в … году, перфорация в …году, стеноз (компенсированный, декомпенсированный).

**Методы диагностики язвенной болезни**

Первый и необходимый этап диагностики ЯБ составляет клиническая оценка симптоматики, второй – эндоскопическое обследование с обязательной биопсией при желудочной язве, третий – инструментальная и лабораторная оценка функционального состояния желудка (рентгенография, электрогастрография, аспирационный тест, суточный мониторинг интрагастральной рН), диагностика Н.р. – инфекции. К обязательным лабораторным и инструментальным обследованиям относятся также общий анализ крови, ретикулоциты, железо сыворотки крови, анализ крови на скрытую кровь, УЗИ печени, желчных путей и поджелудочной железы.

**Инструментальная и лабораторная диагностика язвенной болезни**

Диагностическим критерием первой линии для дуоденальной язвы является эндоскопический метод, позволяющий с 95% достоверностью диагностировать заболевание, оценить эффективность терапии. Провести прицельную биопсию для уточнения сопутствующего гастрита и степени инфицированности СОЖ Н.р.

**Эндоскопическое описание язвы:**

1) виды – острая, хроническая;

2) стадии развития – активная, рубцующаяся, незрелого «красного» рубца, формирующегося 4-6 нед., зрелого «белого» рубца (3-6 месяцев);

3) размеры – небольшая (менее 0,5 см), средняя (0,5-1 см), крупная (1,1-3 см), гигантская (более 3 см).

**Рентгенологические признаки ЯБ**: симптомы «ниши» и «депо» контрастного вещества, воспалительный вал, конвергенция складок, проявления гиперсекреции, спазм привратника и другие нарушения тонуса и перистальтики; признаки стеноза пилородуоденального отдела.

**Анализ крови:** умеренный лейкоцитоз, анемия железодефицитная.

**Анализ кала:** положительная реакция на скрытую кровь.

Самым популярным методом исследования функционального состояния желудка остается определение уровня желудочного кислотообразования аспирационным способом, с помощью интрагастральной рН-метрии, в том числе суточного мониторинга мнтрагастральной рН. В первом случае изучается базальная (БПК), максимальная (МПК) и стимулированная секреция (дебит/час HCl).

Как показали многочисленные исследования, по величине МПК ориентировочно можно судить о массе париетальных клеток, по величине БПК – о реактивности железистого аппарата и уровне кислотообразования в межпищеварительный период. В настоящее время в качестве стимулятора используется исключительно пентагастрин, при помощи которого достигается максимальная стимуляция желудочной секреции. Ограничение использования гистамина в качестве стимулятора желудочной секреции связано с большим количеством побочных эффектов и осложнений.

Принято считать, что у здоровых мужчин БПК должен регистрироваться в пределах 1,5-4,5 мэкв/час, МПК – 18-24 мэкв/час, дебит/час HCl (на тест Lambling) составляет 6-12 мэкв/час. Анализ показателей кислотообразующей функции желудка у больных дуоденальной язвой свидетельствует, что они могут значительно превышать верхнюю границу нормы. Анацидное состояние при дуоденальной язве должно быть расшифровано в смысле отрицания либо ЯБ ДПК, либо истинной ахлоргидрии.

В последнее время широкое распространение получила долговременная (24-48 часов) рН-метрия, позволяющая оценить естественный суточный и индивидуальный ритм интрагастральной кислотности, оценить ощелачивающую функцию антрума, определить влияние на нее различных факторов (курение, пища, лекарственные препараты), а значит, подобрать индивидуальную адекватную терапию. Для усиленного рубцевания язвы необходимо поддерживать рН желудка на уровне 3,0 в течение 18 часов (D.W.Burget et al., 1990). Повышение рН на 1 ед. при использовании антисекреторных препаратов эквивалентно уменьшению кислотопродукции на 90%, а концентрация Н+ при этом уменьшается в 10 раз (I.Modlin, 1998). В то же время имеются данные о том, что около 20% больных ЯБ первично рефрактерны к действию блокаторов Н2-гистаминовых рецепторов, более 10% - к ингибиторам протонового насоса (Ю.И. Решитилов, 1996). Следовательно, в этих случаях без контроля 24-часовой рН-метрии врач рискует назначить абсолютно неэффективные препараты.

Для проведения 24-часовой рН-метрии используются трехканальные тонкие трансназальные зонды, в качестве регистрирующего устройства – мониторы фирм “Synestics Medical” (Швеция), “Narco Bio-Systems” (США) и др. В нашей стране компьютерный блок для суточного мониторинга интрагастральной рН («Гастроскан-24») выпускает предприятие «Исток-система».

Анализ данных суточного мониторинга показал, что у здоровых лиц и пациентов дуоденальной язвой имеется определенный циркадный ритм желудочной секреции. Причем и у тех, и у других пик секреции приходится на ночное время, к утру уровень кислотообразования снижается.

Состояние ***моторной функции*** желудка при дуоденальной язве может быть изучено методом электрогастрографии на аппарате ЭГС 4М, который позволяет фиксировать биопотенциалы желудка с поверхностных точек тела. Регистрируемые на электрогастрограмме (ЭГГ) колебания потенциалов, синхронные с перистальтическими сокращениями желудка, отражают его моторную функцию.

При интерпретации ЭГГ оценивается общий вид, ритмичность и частота появления биопотенциалов, их минимальная, максимальная и средняя амплитуда в мВ. Статистический анализ ЭГГ показал, что у большинства больных ЯБ ДПК преобладает гиперкинетический вид моторики (средняя амплитуда перистальтических волн превышает 300 мкВ) (Я.С. Циммерман, 2000).

К причинам, способствующим нарушению моторно-эвакуаторной функции желудка, относят инфицирование Н.р., которая посредством изменения чувствительности к холецистокинину, а также за счет стимуляции лейкоцитарной инфильтрацией СО тела и антрального отдела желудка приводит к усилению его моторной функции.

**Методы диагностики Н.р.-инфекции**подразделяют на инвазивные и неинвазивные.

Все инвазивные методы предусматривают проведение эндоскопического исследования с последующим взятием биопсийного материала и проведением быстрого уреазного теста, морфологического или бактериологического исследования, в том числе ПЦР.

Неинвазивные методы диагностики Н.р. включают различного рода иммунологические исследования, позволяющие определить наличие наличие антител в сыворотке крови.

Никакая другая бактерия, кроме Н.р., не способна продуцировать уреазу в условиях желудка. Уреазная активность Н.р. настолько высока, что проявляется не только в культурах, но и в биоптатах СО. На этом основаны уреазные тесты – CLO тест, “Campy-test”, среда Христенсена, микротитр биопсийный уреазный тест, 4-часовой быстрый уреазный тест, 1-минутный тест. Чувствительность данных тестов составляет 89-90%, специфичность – 99-100%. Наиболее удобным считается CLO-тест.

Чувствительность и специфичность неинвазивных иммуно-ферментных методов (ИФА) зависит в большей степени от характеристик антител и составляет соответственно 85-90% и 95%.

В настоящее время подавляющее большинство исследователей определяют в сыворотке крови больных методом ИФА специфичные к Н.р. IgG и IgM. В последнее время в литературе появились сообщения о возможности определения антител к Н.р. методом ИФА в моче и кале. Эти методы считаются наиболее быстрыми, дешевыми и достоверными (чувствительность – 96,8%, специфичность – 89,7%, диагностическая точность – 93,8%).

В дыхательных уреазных тестах используют мочевину, меченную 14С радиоактивным изотопом или стабильный нерадиоактивный 13С изотоп. Методы основаны на высокой эндогенной активности уреазы Н.р.

Многие тесты, используемые для диагностики Н.р.-инфекции, являются информативными, однако при проведении сравнительных анализов прямых (инвазивных) и непрямых (неинвазивных) методов становится ясно, что *непрямые методы, несмотря на их дешевизну и простоту, имеют много ложноположительных результатов*, а прямые, напротив, обнаружили достаточную жесткость. Поэтому ни один из перечисленных методов не является идеальным.

Считается, что если больному показано ФГС исследование, предпочтительней пользоваться гистологическим методом, возможно с проведением ПЦР, и определить уреазную активность CLO-тестом. Причем, если CLO-тест положительный, то можно не проводить морфологический тест. Если диагноз ЯБ установлен ранее, следует определить титр IgG-антител к Н.р. в сыворотке крови. Если инфекция Н.р. протекает активно, ее предпочтительней выявлять с помощью дыхательного теста с 13С-мочевиной.

За рубежом наиболее применяемым инвазивным тестом является CLO-тест, неинвазивным – дыхательный. В России для диагностики Н.р.-инфекции чаще используют гистологический метод. Н.р. обнаруживают при стандартной окраске и фиксации по Гимзе. Биопсийный материал берется, как правило, из антрального отдела и тела желудка (передняя и задняя стенка), так как после проведенного лечения ингибиторами протонового насоса Н.р. может перемещаться в тело и фундальную часть желудка.

**Гистологический метод** входит в «золотой стандарт» и обладает рядом преимуществ: широкая доступность, удобство хранения, возможность количественного определения степени обсеменения. Так, слабая степень обсеменения (+) – наличие до 20 микробных тел в поле зрения при х630; средняя (++) – до 50 микробных тел в поле зрения; высокая (+++) – более 50 микробных тел в поле зрения.

Разновидности гистологического метода – классический морфологический и метод мазков-отпечатков. Значение морфологического метода с использованием мазков-отпечатков резко возрастает при проведении оценки эффективности эрадикационной терапии, когда после снижения обсемененности СОЖ Н.р. резко повышается ненадежность уреазных и серологических тестов. Последние даже при 100% эрадикации остаются долгое время положительными (И.А. Морозов, 1997). Наибольшей диагностической значимостью из гистологических методик обнаружения Н.р. обладает метод мазков-отпечатков, так как классический метод имеет большое количество (50-75%) ложноотрицательных результатов (А.С. Логинов, 1999).

Полимеразная цепная реакция (ПЦР) открыла новые возможности бактериологической диагностики хеликобактериоза – позволила идентифицировать Н.р. не только в чистых культурах, но и непосредственно в исследуемом материале, минуя трудоемкую и дорогостоящую процедуру культивирования его на искусственных питательных средах. Идентификация Н.р. при этом основывается на выявлении фрагмента того или иного гена бактерии. Причем методом ПЦР обнаруживаются как активные, так и неактивные формы Н.р., при нулевом уровне уреазной активности. Данный метод наиболее перспективен в оценке эрадикационной терапии.

**Болезненные точки при язвенных поражениях желудка и 12-перстной кишки.**

Точки Боаса (I.I.Boas, немецкий врач) - по паравертебральной линии на уровне с 10 грудного до 1 поясничного позвонков слева - при язвенной болезни желудка и справа - при язвенной болезни 12-перстной кишки.

Точки Ф.М. Опенховского - остистые отростки 10, 11 и 12 грудных позвонков - при язвенной болезни желудка.

Точка В.В. Гербста - поперечные отростки 3 поясничного позвонка - при язвенной болезни с локализацией язвы в пилорическом отделе или 12-перстной кишке.

Поверхностная пальпация позволяет определить симптом Щёткина-Блюмберга (Д.С.Щёткин, акушер; M.Blumberg, немецкий хирург) - усиление боли в животе при быстром отнятии пальпирующей руки от брюшной стенки после предварительного лёгкого надавливания - признак воспаления или раздражения брюшины.

**Осложнения язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки:**

-кровотечение (у 15-20% больных с длительностью ЯБ от 15 до 25 лет, чаще при язвах двенадцатиперстной кишки (особенно постбульбарных), чем при язвах желудка),

-перфорация. У 25% больных может быть клиническим дебютом ЯБ. Возникает чаще при локализации язвы на передней стенке антрального, препилорического отделов, двенадцатиперстной кишки. Перфорации нередко предшествуют усиление болей, нерезкое напряжение мышц брюшной стенки,

-пенетрация (прикрытая перфорация) - проникновение язвы до серозной оболочки и за её пределы в соседние с желудком или двенадцатиперстной кишкой органы (печень, поджелудочную железу, кишечник и др.). Характерны длительный анамнез ЯБ, постоянные боли с иррадиацией в спину, подреберье; неэффективность лечения. Пенетрирующие язвы нередко кровоточат,

-перивисцерит (воспаление висцерального листка брюшины),

-рубцовый стеноз привратника,

-малигнизация (только язв желудка в 2-10% случаев).

# **ФАРМАКОТЕРАПИЯ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ**

Современная терапия дуоденальной язвы опирается на два основных принципиальных положения: 1) «Нет хлористоводородной кислоты – нет язвы» (K. Schwartz, 1910); 2) «Нет Н.р. – нет Н.р.-ассоциированной ЯБ» (G.N.J. Tytgat, 1995).

Исходя из первого положения, необходимым условием образования язвенного дефекта в ДПК является присутствие HCl. Поэтому на протяжении многих десятилетий шел упорный поиск различных способов подавления желудочной секреции. Контроль на желудочной кислой продукцией – краеугольный камень лечения ЯБ и в настоящее время. Первоначально для купирования желудочного кислотообразования использовали различные щелочи, начиная с соды и кончая современными антацидами, содержащими гидроокись алюминия и магния. ***Антациды*** нейтрализуют HCl в полости желудка, стимулируют моторику желудка, обладают гастропротективным действием, адсорбируют пепсин, желчные кислоты, лизолецитин, токсины, вирусы, купируют боль, явления ацидизма.

Наиболее активными антацидами являются маалокс, фосфолюгель, гевискон, алюгель-форте и др. Но так как антациды непосредственно не влияют на механизмы кислото-образования, а значит, и на патогенез ЯБ в целом, предотвратить развитие рецидива заболевания они не в состоянии. Поэтому в настоящее время антациды, по мнению большинства авторов, играют вспомогательную роль в лечении ЯБ, используются в качестве симптоматической терапии.

***Возможные побочные эффекты антацидов:***

1. Влияние на моторно-эвакуаторную функцию кишечника.
2. Метеоризм и отрыжка из-за образования СО2.
3. Феномен вторичного увеличения желудочной секреции (феномен секреторной отдачи).
4. Изменение окраски кала, напоминающее мелену.
5. Системный метаболический алкалоз.
6. Накопление в организме ионов Ca, Mg, Al, Bi, Na.
7. Синдром дефицита фосфатов за счет снижения их абсорбции в кишечнике.
8. Повышение чувствительности к патогенным микроорганизмам.
9. Изменение эффекта одновременно принимаемых препаратов.

Следующим этапом в разработке ингибиторов желудочного кислотообразования явился синтез периферических ***М-холинолитиков.*** Это были первые и в течение длительного времени единственные средства, используемые для снижения желудочной секреции, которые, блокируя ацетилхолиновые рецепторы париетальных клеток, снижали объем желудочного сока и концентрацию HCl в нем. Однако антисекреторный эффект неселективных М-холинолитиков непродолжителен и сопровождается рядом побочных реакций. Этот существенный недостаток препаратов группы атропина был преодолен благодаря синтезу ***селективных М-холинолитиков (гастроцепин, теленцитин).*** Тем не менее, клинические испытания показали, что по антисекреторному эффекту селективные М-хлинолитики уступают атропину.

Блокатор ***Н2-рецепторов*** гистамина. Первый из широко известных в клинике был выпущен в 1977 г.

В настоящее время известно 5 поколений Н2-блокаторов:

I – циметидин, II – ранитидин, III – фамотидин, IV – низатидин и V – роксатидин. Блокаторы IV и V поколений не имеют преимуществ перед II и III поколениями препаратов.

Лидирующее положение среди данной группы препаратов занимает фамотидин, обладающий мощным, длительным антисекреторным действием, минимальными побочными эффектами. Так, длительность антисекреторного эффекта циметидина не превышает 5-6 часов, ранидин действует 7-8 часов, фамотидин – 10-12 часов.

Последними из современных антисекреторных средств были синтезированы блокаторы протонового насоса (блокаторы Н+К+-АТФазы париетальной клетки). Протоновая помпа – это ферментный белок, находящийся на апикальной мембране секреторных канальцев обкладочных клеток.

Первый препарат этой группы – омепразол был синтезирован в 1979 г. и официально рекомендован для клинического применения в 1988 г. на Всемирном конгрессе гастроэнтерологов в Риме. Помимо омепразола, в клинической практике сейчас используются пантопразол, лансопразол и блокатор протонового насоса последнего поколения – рабепразол.

Будучи производными бензимидазола, блокаторы протонной помпы (БПП) сами не оказывают ингибирующего действия на секрецию HCl (В.Т. Ивашкин, А.А. Шептулин, 2001). Накапливаясь в секреторных канальцах париетальной клетки, они конвертируются в сульфенамидные производные, которые образуют ковалентные связи с молекулой цистеина Н+К+-АТФазы, благодаря чему тормозят активность этого фермента. Для восстановления способности секретировать соляную кислоту париетальная клетка вынуждена секретировать новый белок фермента, на что уходит около 18 часов.

БПН обладают выраженной антисекреторной активностью, которая в 2-10 раз превышает таковую у блокаторов Н2-рецепторов гистамина. Это связано с тем, что БПН блокируют не рецепторный аппарат, а «кислотный» насос и поэтому эффективны независимо от преобладающего типа рецепции париетальных клеток. В целом суточная секреция HCl БПН снижается на 90%, ночная – на 88%, в то время как фамотидин подавляет кислотообразование на 68% в сутки, а ночную секрецию – на 79%.

При лечении БПП быстрее купируются болевой и диспептический синдромы, сокращаются сроки рубцевания язвы. Так, болевой и диспептический синдром исчезают к 4 дню после начала лечения БПП и только через 7-8 дней лечения фамотидином. Ко второй неделе лечения БПП рубцуются 50-70% язв, а через 4 недели – 90-100%. Кроме того, доказано, что БПП приводят к подавлению Н.р. путем угнетения уреазы бактерии и одной ее АТФазы. Помимо этого, БПП обладают синергизмом с антибактериальными препаратами (активность многих антибактериальных препаратов повышается при сдвиге рН из кислой среды в щелочную). Поэтому в состав антихеликобактерной терапии (АХТ) предпочтительней использовать БПП, чем Н2-блокаторы.

***Лансопразол (превацид), пантопразол*** описаны как новые препараты, одобренные для клинической практики в 1995-1996 гг. Они, как и омепразол, относятся к группе бензимидазола, отличаются от последнего как химической структурой, так и биодоступностью, периодом полураспада и способностью связываться с белками плазмы. Однако их эффективность при лечении больных ЯБ существенно не отличается от эффекта омепразола. Изучение степени обсеменения СО Н.р., проведенное до и после лечения ланзаном, не позволило выявить его антихеликобактерного влияния. Вместе с тем, в составе АХТ лансопразол оказался достаточно эффективным.

Время начала действия БПП зависит от того, насколько быстро эти лекарственные препараты превращаются из неактивной формы в активную – сульфенамидную. БПП последнего поколения – рабепразол конвертируется в сульфенамидную форму быстрее, чем омепразол, лансопразол и пантопразол, что объясняет более быстрое начало его ингибирующего действия.

Рабепразол существенно отличается по фармакокинетическим свойствам от других ингибиторов протонной помпы. Его биодоступность составляет 52% (у омепразола – 35%), причем после повторного приема не возрастает, а остается стабильной. Период полураспада составляет 0,7-1 час.

К побочным эффектам БПП относятся гипергастринемия, повышение массы обкладочных клеток, синдром «рикошета», гиперплазия ECL-клеток (карциноид). Побочные эффекты БПП связаны с субтотальным подавлением кислой желудочной секреции и проявляются, как правило, при длительном приеме препаратов.

Следует отметить, что и гипергастринемия, и повышение плотности эндокринных клеток – явления обратимые (Л.С. Циммерман, 2000).

Риск развития узелковой гиперплазии ECL-клеток становится высоким в тех случаях, когда уровень сывороточного гастрина превышает 500 пг/мл (В.Т. Ивашкин, А.А. Шептулин, 2001). Однако такой уровень может иметь место при длительном применении 40 мг/сут омепразола, 80 мг пантопразола и 60 мг лансопразола. На практике необходимость приема таких высоких доз имеется лишь у больных с синдромом Золлингера-Эллисона и у пациентов с тяжелым течением эрозивно-язвенного эзофагита.

Не подтвердились опасения ряда авторов о возможности развития атрофического гастрита на фоне пролонгированного приема БПН. Наблюдения за пациентами. Таким образом, распространенное среди врачей мнение о повышении риска развития злокачественных опухолей на фоне длительного приема БПП не имеет научных доказательств (В.Т.Ивашкин, А.А. Шептулин, 2001).

Следует отметить, что после отмены омепразола, как и после отмены Н2-блокаторов, возникают рецидивы ЯБ. Так, в течение 1 года после курса терапии БПП рецидив заболевания зарегистрирован у 48-67% больных. Пролонгированный прием омепразола в дозе 10 мг/сут ежедневно снижает частоту рецидивов до 19% в год, в дозе 20 мг/сут 1 раз в неделю – до 31%. Если же пациенты принимают омепразол в дозе 20 мг/сут ежедневно в течение 5,5 лет, рецидивы ЯБ встречаются редко.

В заключение следует согласиться с мнением Я.С. Циммермана (2000), который считает, что, несмотря на почти тотальную блокаду кислотообразования в желудке и почти 100% рубцевание язвенного дефекта, Н2-блокаторы и БПП не способны предотвратить развитие рецидивов заболевания в течение года. А значит, пути использования в терапии ЯБ только антисекреторных препаратов оказался тупиковым, а возможности Н2-блокаторов и БПП в лечении ЯБ на сегодняшний день в основном исчерпаны.

Необходимы принципиально новые подходы к концепции в терапии заболевания. Одним из таких подходов стал поиск путей реализации второй формулы: «Нет Н.р. – нет Н.р.-зависимой ЯБ», то есть полной эрадикации Н.р. из СОЖ и ДПК.

### Антихеликобактерная терапия язвенной болезни

Под эрадикацией понимается полное уничтожение как вегетативных, так и кокковых форм Н.р. из СОЖ и ДПК.

Вначале, когда шел поиск антихеликобактерных препаратов in vitro, их оказалось очень много. Однако вскоре выяснилось, что in vivo большинство антибиотиков не влияет на рост и размножение Н.р., поскольку они полностью или частично теряют свою активность в кислой среде или не обладают способностью диффундировать через слой слизи, под которым обычно располагается Н.р.

Поэтому сейчас для антихеликобактерной терапии (АХТ) имеется ограниченное число препаратов.

1. ***Группа нитромидазолов*** (метронидазол, тинидазол).

Антибактериальная активность метронидазола варьирует от 90-100% до полного отсутствия эффекта. Последнее связывают с быстрым развитием резистентности к препарату. И тем не менее, метронидазол остается ключевым компонентом терапии Н.р. инфекции и может быть эффективен, когда в комбинации с ним назначаются высокие дозы висмута, тетрациклин и ингибиторы протоновой помпы.

1. ***Группа нитрофурановых производных*** (фуразолидон, нитрофурантоин, фурадонин).

Нитрофураны действуют только в кислой среде. Данные об их влиянии на эрадикацию Н.р. противоречивы: от 93-97% до 0%.

1. ***Препараты коллоидного висмута*** (де-нол, вентрисол, бисмофальк).

Оказывают выраженное ингибирующее влияние на рост и размножение Н.р. в СОЖ и ДПК. Под влиянием де-нола Н.р. теряет способность к адгезии, нарушается их метаболизм благодаря торможению ферментных систем. В группах больных, в которых в эрадикационную комбинацию лекарственных средств включался коллоидный субцитрат висмута (де-нол, гастростат), эффективность оказалась выше как по частоте эрадикации Н.р., так и по купированию активности хронического гастрита. Висмут субсалицилат/субцитрат входит в «терапию второй линии». Рекомендованную Европейской группой по изучению Н.р. (Второе Маастрихтское Соглашение. 2000).

1. ***Антибактериальные препараты – макролиды*** (кларитромицин, азитромицин, рокситромицин), ***тетрациклины, полусинтетические пенициллины*** (амоксициллин).

Новый полусинтетический антибиотик из группы макролидов кларитромицин (клацид) обладает кислотоустойчивостью и широким спектром антимикробной активности. Прием клацида в течение 7 дней вызывает эрадикацию Н.р. в 60-65% случаев.

Азитромицин (сумамед) – первый представитель новой группы макролидных антибиотиков – азалидов. Он высокоэффективен в отношении Н.р., накапливается в ткани желудка. Желудочной слизи и желудочном соке после однократного приема, сохраняется 24 часа и медленно уменьшается в течение 5 дней. Частота эрадикации Н.р. азитромицином составляет 47-94%, в сочетании с омепразолом и метронидазолом – 75-85%.

Антихеликобактерная монотерапия тетрациклином приводит к эрадикации Н.р. в 20% случаев, в сочетании с метронидазолом, висмутом и омепразолом он эффективен в 89-95% случаев. Поэтому, по рекомендации Второго Маастрихтского Соглашения (2000), для квадротерапии предусмотрены только тетрациклин и метронидазол.

Уничтожение инфекции Н.р. радикально меняет течение ЯБ. Если после рубцевания язвенного дефекта рецидивы заболевания в течение года наступают у 60-70% больных, на фоне пролонгированного приема Н2-блокаторов – у 25-40%, то после успешной эрадикации Н.р. – только у 4-5% (J.G. Penston, 1996), а риск осложнений дуоденальной язвы в течение 1-4 лет оценивается как нулевой. АХТ хорошо изучена в соответствие со стандартами доказательной медицины. Большое количество контролируемых клинических испытаний дает основание уверенно пользоваться теми или иными схемами эрадикации.

АХТ должна отвечать следующим требованиям:

1. Обладать высокой терапевтической и санирующей активностью в отношении Н.р.
2. Обеспечивать эрадикацию Н.р. из СОЖ и ДПК не менее, чем у 80% больных после короткого курса лечения.
3. Доступной стоимостью для большинства больных.

Поэтому в настоящее время уже не используются схемы двойной терапии: омепразол+амоксициллин или кларитромицин, которые обладают эрадикационным эффектом только у 52-62% больных.

Одной из основных причин, снижающих эффективность эрадикационной терапии, является нарастающая резистентность Н.р. к применяемым антибактериальным средствам, а также неадекватное или неправильное лечение инфекции. Так, кроме резистентности к метронидазолу, зарегистрированы штаммы Н.р., резистентнные к кларитромицину (10-15%), амоксициллину (2%-16%).

В последнее время зарегистрированы полирезистентные штаммы Н.р. Причем мутационная устойчивость Н.р. доказана в отношении почти всех используемых для эрадикации средств.

Эту проблему пытаются решить с помощью short-term схем (X.Calvef et al., 2000), использования высоких доз препаратов или плазмидов. Содержащих синтетические гены, кодирующие малые олигорибонуклеиды, с целью трансформации антибиотикорезистентных штаммов Н.р. в антибиотикочувствительные штаммы, разработки анти-Н.р. вакцин.

Неадекватное или неправильное лечение Н.р. – инфекции также приводит к появлению у населения устойчивых штаммов бактерии. На сегодняшний день еще существует значительный разрыв в отношении к АХТ ученых и терапевтов-практиков.

Современные подходы к диагностике и лечению инфекции Н.р., отвечающие принципам доказательной медицины, отражены в итоговом документе конференции в Маастрихте (2010) – см. табл.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Таблица. Схемы эрадикационной терапии инфекции ***Н.pylori,* рекомендованные согласительной конференцией (Маастрихт, 2010г.)** | | |
|  | **Терапия первой линии** | **Терапия второй линии** **(назначается в случае неудачи предшествующего эрадикационного курса)** |
| Тройная терапия Продолжительность лечения 10 - 14 дней | Ингибитор протонной помпы (или ранитидин, висмута цитрат) в стандартной дозе 2 раза в день, например,  Омепразол 20 мг 2 р. в день+левофлоксацин 500 мг 2 р. в день+ амоксициллин 1000 мг 2 р. в день  (или метронидазол 500 мг 2 р. в день) | - |
| Квадротерапия  Продолжительность лечения 10- 14 дней | - | Ингибитор протонной помпы в стандартной дозе 2 раза в день, например,  **Омепразол** 20 мг 2 р. в день **+висмута суб-цитрат/субсалицилат** 120 мг 4 р. в день + **метронидазол** 500 мг  3 р. в день +  **тетрациклин** 500 мг  4 р. в день |

Таким образом, терапией выбора при Н.р.-ассоциированной ЯБ является эрадикационное лечение. Требования к результатам лечения включают в себя полную ремиссию с двумя отрицательными тестами на Н.р. (проводятся не раньше 4-х недель после отмены лекарственного лечения).

После окончания комбинированной эрадикационной терапии рекомендуется продолжить лечение еще в ***течение 5 недель при дуоденальной*** и ***7 недель при желудочной локализации язв.***

Показаниями для непрерывного лечения (в течение месяцев и лет) являются:

1. Неэффективность проведенной терапии.
2. Неполная ремиссия при адекватной терапии, особенно у молодых и при впервые выявленной язве.
3. Осложненная язвенная болезнь.
4. Наличие сопутствующих заболеваний, требующих приема НПВП.
5. Сопутствующий рефлюкс-эзофагит.
6. Больные старше 60 лет с ежегодными обострениями при адекватном курсовом лечении.

Непрерывная поддерживающая терапия заключается в приеме антисекреторного препарата в половинной дозе, например, омепразола 20 мг ежедневно вечером.

Если у ***диспансерного больного ЯБ в течение 3-х лет нет обострений и он находится в состоянии полной ремиссии***, то такой больной подлежит снятию с диспансерного учета и в лечении по поводу ЯБ, как правило, не нуждается.

|  |  |
| --- | --- |
| **Показания к операции:** | |
| **Абсолютные** | **Относительные** |
| **•** Перфорация язвы  **•** Стеноз  **•** Профузное кровотечение  **•** Малигнизация язвы | * Безуспешность консервативного лечения, частые обострения * Язвы каллезные и пенетрирующие (особенно язвы желудка – ахилия) * Язвы больших размеров * Множественные язвы в сочетании с высокой кислотоустойчивостью * Повторные кровотечения |

**5.3. Самостоятельная работа по теме:**

а) в палатах отделения гастроэнтерологии с пациентами;

б) с историями болезни;

в) демонстрация куратором практических навыков по осмотру, физикальному обследованию с интерпретацией результатов дополнительных методов исследования.

**5.4. Итоговый контроль знаний:**

- ответы на вопросы по теме занятия;

- решение ситуационных задач, тестовых заданий по теме.

**Вопросы по теме занятия:**

1. Современные представления об этиопатогенезе ЯБ

2. Клинические проявления ЯБ

3. Диагностика дуоденальных и желудочных язв

4. Диагностика Н.р.-статуса

5. Особенности течения НПВП-ассоциированных язв

6. Особенности ведения язв желудка

7. Современные подходы к терапии ЯБ

8. Неотложные состояния у больных с ЯБ

9. Эрадикационная терапия язвенной болезни

**Ситуационные задачи по теме занятия**

**Задача 1.**

Больной 32 лет страдает язвенной болезнью 12-перстной кишки в течение 6 лет. Последнюю неделю интенсивные голодные и ночные боли. Внезапно развилась резкая слабость, холодный пот, исчезновение болей. АД- 90\60 мм.рт.ст.

Анализ крови: эр.-4,1х10¹² \л, Hb-140 г\л.

При пальцевом исследовании кал нормального цвета.

1. Какое осложнение развилось у больного?
2. С чем связано исчезновение болей?
3. Как объяснить нормальные показатели анализа крови?
4. Какой кал будет через 1-2 суток?
5. Как подтвердить диагноз?

**Задача 2.**

Женщина в возрасте 52лет, страдает язвенной болезнью желудка (язва пилорического отдела) в течение 7 лет. Обострения возникали регулярно весной и осенью. Проводились курсы антисекреторной терапии фамотидином, омепразолом с положительным клиническим и эндоскопическим эффектом. Полгода назад при эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) обнаружена язва угла желудка 0,9\* 0,6 см в диаметре, получен положительный результат быстрого уреазного теста на Helicobacter pylori. Назначен курс эрадикационной терапии метронидазолом, субсалицилатом висмута и омепразолом на протяжении 10 дней. При повторной ЭГДС через 2 недели язва зарубцевалась. Результат уреазного теста – отрицательный.

При ЭГДС через 6 мес. в области перехода тела желудка в антральный отдел выявлены глубокая язва с неровными краями и утолщение складок желудка вокруг язвы. Результат гистологического исследования: аденокарцинома средней степени дифференцировки.

1) Назовите основные ошибки, допущенные при назначении эрадикационной терапии?

2) Назовите ошибки при обследовании больной в период предыдущей госпитализации ?

3) Кишечная метаплазия является предраковым изменением СОЖ ?

4) Есть ли необходимость в проведении антигеликобактерной терапии у данной больной после резекции желудка?

5) Что Вы понимаете под термином «суспициозная» язва?

**Задача 3.**

Больной С., 42 лет, поступил в гастроэнтерологическое отделение с жалобами на жгучую боль в подложечной области, изжогу, тошноту, повторную рвоту пищей с примесью крови, общую слабость. Заболел после погрешности в диете и приема алкоголя. В течение нескольких лет наблюдался по поводу хронического гастрита. Курит, злоупотребляет спиртными напитками. При осмотре общее состояние средней тяжести, кожные покровы и видимые слизистые бледные, пониженного питания. В легких без патологических изменений. Над верхушкой сердца и над аортой выслушивается дующий систолический шум, ЧСС 90 уд/мин, АД 100/70 мм рт ст. Язык обложен белесоватым влажным налетом, при пальпации живота отмечается незначительное напряжение брюшных мышц в подложечной области и болезненность в пилородуоденальной зоне. Симптом Менделя положительный. Печень и селезенка не увеличены.

Анализ крови: эр. 2, 6\*1012 \л, Hb - 68 г/л, СОЭ- 28 мм/ч, лейкоциты 9, 6\*109 \л , Э-3%, Ю-2%, П-8%, С-76%, Л-15%, М-2%, ретикулоциты- 3%. рентгеноскопия органов грудной клетки и желудка: легкие и сердце без патологии; гастродуоденит.

1) Ваш предварительный диагноз?

2) С каким заболеванием необходимо дифференцировать?

3) Какое дополнительное исследование необходимо произвести с целью установления окончательного диагноза?

4) Какое осложнение заболевания возникло у больного вследствие кровопотери?

5) Укажите вид необходимого лечения и на что оно должно быть направлено?

**Задача 4.**

Больной Н., 46 лет, плотник, поступил в гастроэнтерологическое отделение больницы с жалобами на чувство тяжести и ноющую боль в подложечной области, общую слабость, тошноту, позывы на рвоту, однократную рвоту «кофейной гущей» после возвращения с работы. Причиной своего заболевания считает поднятие тяжестей на работе. В течение последних трех лет наблюдался по поводу язвенной болезни желудка. Язва локализовалась на большой кривизне, биопсия злокачественных клеток не обнаружила.

При осмотре общее состояние больного удовлетворительное.

Кожные покровы и видимые слизистые бледно-розовой окраски, нормального питания. В легких и со стороны сердечно-сосудистой системы патологи не обнаружено. Язык слегка обложен белесоватым влажным налетом, при поверхностной пальпации живота отмечается незначительное напряжение брюшных мышц и болезненность в подложечной области, симптом Менделя положительный. Печень и селезенка не увеличены.

Анализ крови: эр. 4,3 \*1012 \л , Hb - 78 г/л, СОЭ 36 мм/ч, лейкоциты 7, 2\*1012 \л , Э-2%, П-3%, С-60%, Л-25%, М-2%. Рентгеновское исследование: легкие и сердце в пределах возрастной нормы.

1) Ваш предварительный диагноз?

2) С каким заболеванием необходимо дифференцировать?

3) Какое дополнительное исследование необходимо произвести с целью установления окончательного диагноза?

4) Укажите ближайшую и отдаленную цель в лечении Вашего больного.

5) Дайте определение «суспициозной» язвы

**Задача 5.**

В хирургическое отделение горбольницы поступил больной Т., 47 лет, с жалобами на жгучие приступообразные боли в подлопаточной области и за грудиной, срыгивание, упорную изжогу, усиливающуюся после еды, особенно в положении лежа и при наклонах туловища вперед. Вечером накануне была рвота «кофейной гущей». Больным считает себя в течение 5-6 лет, при неоднократном поликлиническом исследовании заболевание расценивалось как ИБС и гастрит. Однако ФГС никогда не проводил.

Объективно: общее состояние больного удовлетворительное, нормального питания, кожные покровы и видимые слизистые розовой окраски. В легких дыхание везикулярное, хрипов не выслушивается. Сердечные тоны ритмичные, слегка приглушены, ЧСС 68 в мин., АД 130/80 мм рт ст. Язык обложен белесоватым влажным налетом, при поверхностной и глубокой пальпации живота отмечается напряжение брюшных мышц и резкая болезненность в подложечной области. Печень и селезенка не увеличены. Ан. крови: эр. 2, 5\*1012 \л, Hb 76 г/л, СОЭ 15мм/ч, лейкоциты. 7,2\*109 \л, Э-2%, П-4%, С-68%, Л-23%, М-3%.

Ан. мочи: уд. вес 1020, белок и сахар не найдены, микроскопия осадка – патологии не найдено.

ЭКГ: ритм синусовый, 64 уд. в минуту, метаболические изменения в миокарде.

1) Ваш предварительный диагноз?

2) С какими заболеваниями необходимо дифференцировать?

3) Какое дополнительное исследование необходимо произвести с целью получения более широкой информации о характере изменений в пищеводе, желудке?

4) В чем заключается причина диагностических ошибок и лечения на предыдущих этапах?

5) Тактика ведения

**6. Домашнее задание для уяснения темы занятия (согласно методическим указаниям к внеаудиторной работе по теме следующего занятия)**

**7. Рекомендации по выполнению НИРС, в том числе список тем, предлагаемых кафедрой.**

1. Болезни оперированного желудка

2. Новообразования ЖКТ, методы диагностики и тактика ведения, канцерпревенция

**8. Рекомендованная литература по теме занятия:**

**- обязательная**

1. Внутренние болезни : учебник : в 2 т. / ред. Н. А. Мухин, В. С. Моисеев, А. И. Мартынов. - 2-е изд., испр. и доп. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2012. - Т. 1. - 672 с.

2. Внутренние болезни : учебник : в 2 т. / ред. Н. А. Мухин, В. С. Моисеев, А. И. Мартынов. - 2-е изд., испр. и доп. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2012. - Т. 2. - 592 с.

3.Формулировка клинического диагноза (внутренние болезни, хирургические болезни, акушерство, гинекология) : метод. рекомендации для самостоят. работы студентов 4-6 курсов, обучающихся по специальности 060101 - Лечебное дело / сост. И. В. Демко, Д. Б. Дробот, О. В. Первова [и др.] ; ред. И. В. Демко ; Красноярский медицинский университет. - Красноярск : КрасГМУ, 2014. - 29 с.

4. Лекарственные средства : (сб. рецептов, изучаемых на циклах внутренние болезни, профпатология, эндокринология, хирургические болезни, акушерство и гинекология для самостоят. работы студентов 4-6 курсов, обучающихся по специальности 060101 - Лечебное дело): метод. пособие / сост. И. В. Демко, С. Ю. Никулина, И. И. Черкашина [и др.] ; Красноярский медицинский университет. - Красноярск : КрасГМУ, 2014. - 118 с.

**- дополнительная**

1. Дополнительные методы обследования больного в терапевтической практике : учеб. пособие для студентов мед. вузов : в 2 ч. / Л. С. Поликарпов, Н. А. Балашова, Е. О. Карпухина [и др.] ; Красноярский медицинский университет. - Красноярск : КрасГМУ, 2011. - Ч.2. - 156 с. : ил. : 54.70.

**- электронные ресурсы**

1. ЭБС КрасГМУ "Colibris";

2. ЭБС Консультант студента;

3. ЭБС Университетская библиотека OnLine;

4. ЭНБ eLibrary