



СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

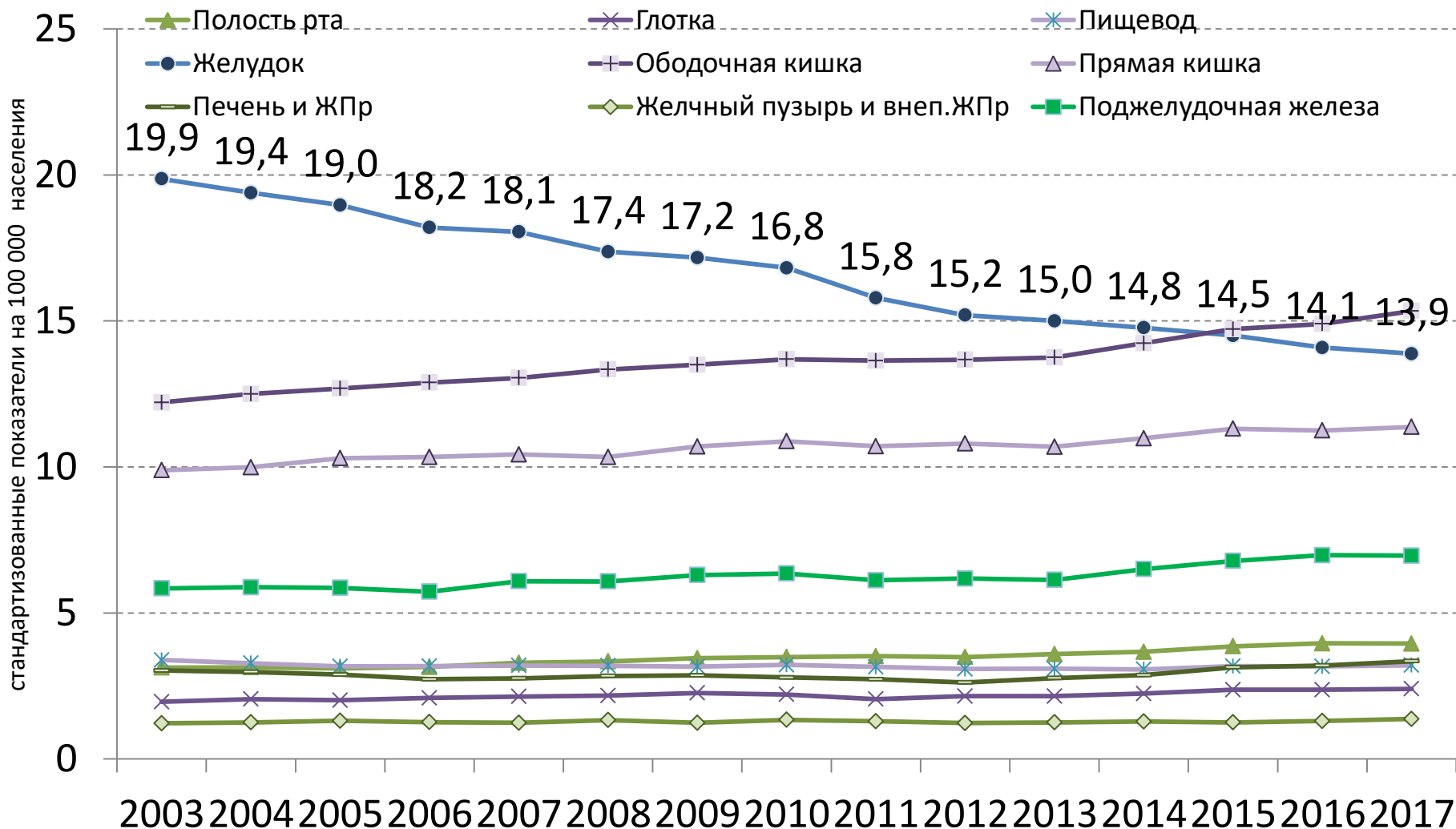
Изменение структуры больных и клиники кислотозависимых заболеваний в XXI веке

Охлобыстин А.В.

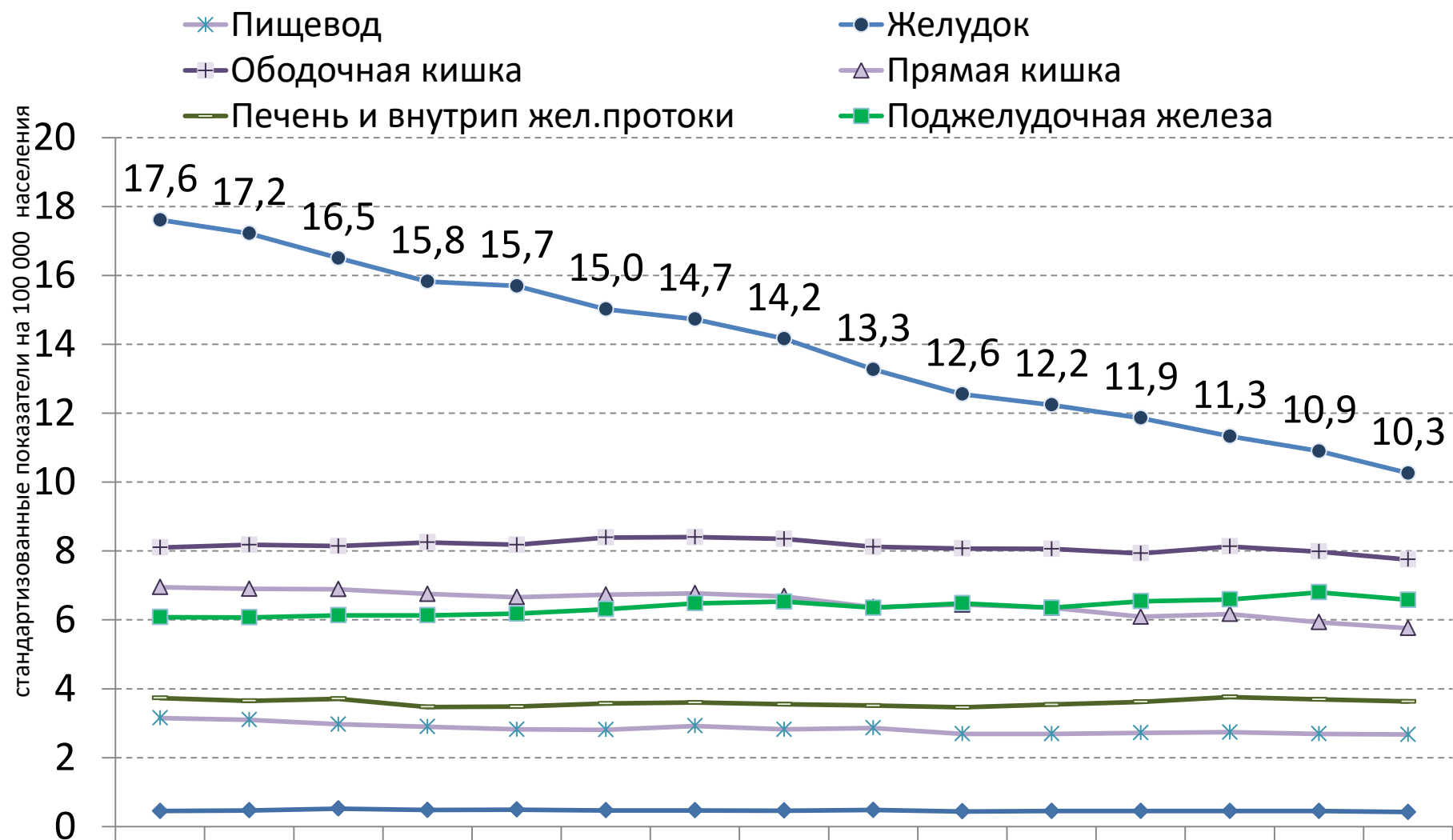
г. Нижний Новгород, 5 декабря 2018

Лекция проводится при поддержке компании КРКА
Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников

Динамика показателей заболеваемости населения России злокачественными новообразованиями в 2003-2013 гг.



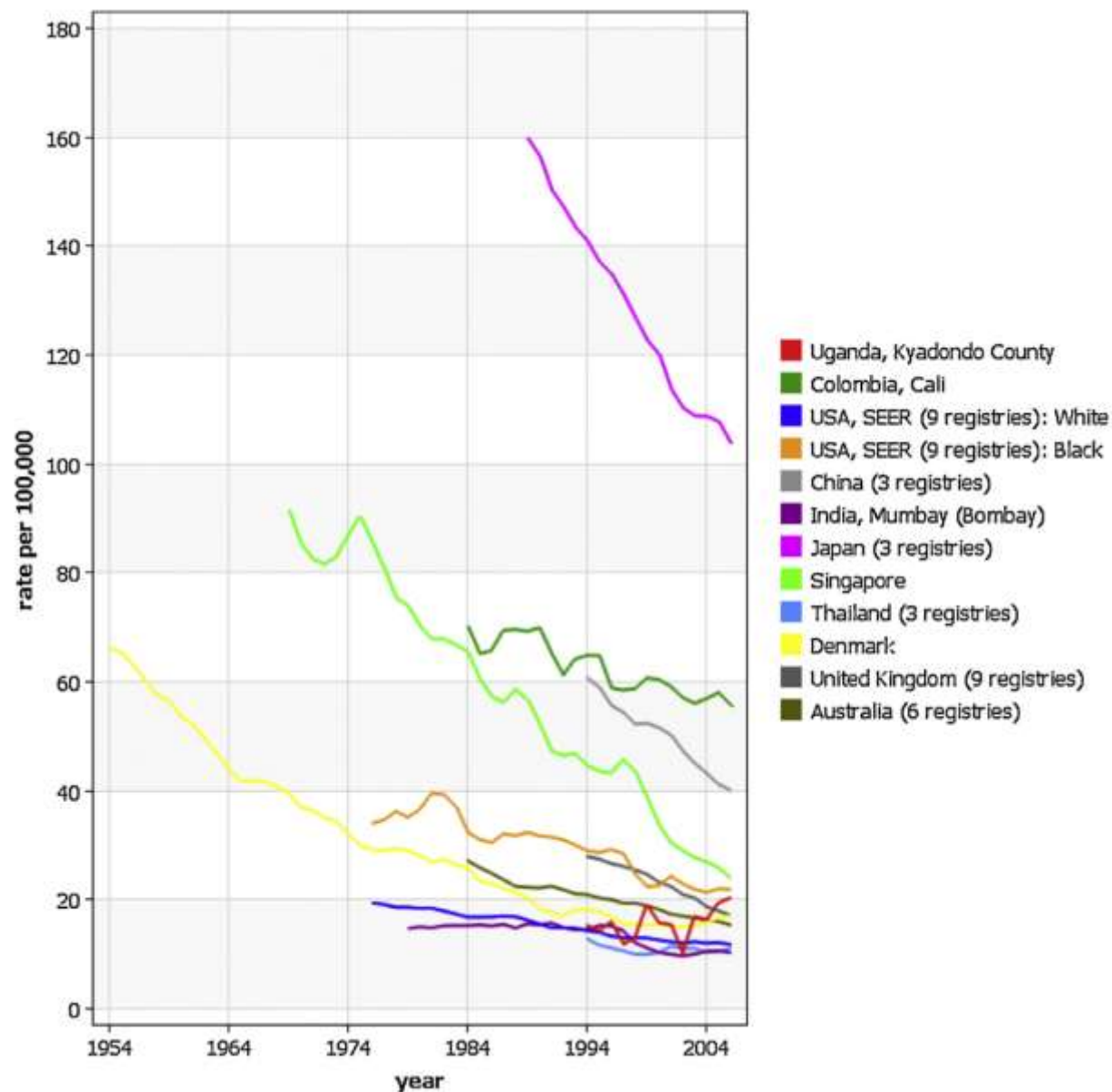
Динамика показателей смертности населения России от злокачественных новообразований в 2003-2013 гг.



2003 2004 2005 2006 2007 2008 2009 2010 2011 2012 2013 2014 2015 2016 2017

Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. (ред.) Злокачественные новообразования в России в 2013 году (заболеваемость и смертность).// М.: ФГБУ МНИОИ им. П.А.Герцена Минздрава России. - 2015 - С. 250

Динамика заболеваемости раком желудка у мужчин в возрасте 35-74 года (ВОЗ)



Sitas F. Twenty five years since the first prospective study by Forman et al. (1991) on *Helicobacter pylori* and stomach cancer risk. *Cancer Epidemiol.* 2016 Apr;41:159-64

Изменение распространённости геликобактерной инфекции в мире за 1970-2016 гг

Time trends in HP prevalence in UN European region								
Country	Prevalence Estimates		95% CI		# of reporting studies		# of subjects*	
	1970–1999	2000–2016	1970–1999	2000–2016	1970–1999	2000–2016	1970–1999	2000–2016
Eastern Europe	66.1	41.2	52.3–80.0	20.4–61.9	2	3	965	10 900
Czech Republic	58.9	36.6	53.4–64.4	14.8–50.4	1	2	309	4 335
Poland	73.0	58.3	69.6–76.4	57.1–59.5	1	1	656	6 565
Northern Europe	47.2	35.0	31.0–63.3	20.5–49.5	13	5	22 579	3 698
Estonia	87.9	69.2	85.7–90.2	75.1–90.0	2	1	1 958	240
Finland	56.8	–	46.5–67.0	–	3	–	896	–
Iceland	35.7	36.2	30.9–40.4	31.8–40.7	1	1	387	447
Norway	–	29.5	–	13.1–46.0	–	2	–	2 652
Sweden	25.4	11.1	17.8–33.0	7.9–14.4	4	1	6 021	359
UK	43.3	–	11.1–75.4	–	2	–	4 293	–
Southern Europe	53.3	49.4	47.2–59.3	36.2–62.6	11	3	11 127	849
Greece	54.4	33.7	44.4–64.4	24.5–42.9	2	1	401	101
Italy	55.2	–	42.5–68.0	–	4	–	3 067	–
San Marino	47.5	–	40.5–54.5	–	2	–	3 765	–
Spain	53.9	56.6	38.7–69.2	49.0–64.3	3	2	1 195	748
Western Europe	27.9	38.8	15.4–40.5	36.4–41.3	5	4	15 626	12 461
Germany	33.1	44.4	27.8–38.6	42.4–46.4	5	1	15 626	2 318
Netherlands	–	35.5	–	30.1–41.0	–	3	–	10 143
UN Europe	48.2	39.7	40.3–56.2	32.5–46.9	31	15	50 297	27 908

* Number of individuals included in analysis

Изменение распространённости геликобактерной инфекции в мире за 1970-2016 гг

Time trends in HP prevalence in UN European region								
Country	Prevalence Estimates		95% CI		# of reporting studies		# of subjects*	
	1970–1999	2000–2016	1970–1999	2000–2016	1970–1999	2000–2016	1970–1999	2000–2016
Eastern Europe	66.1	41.2	52.3–80.0	20.4–61.9	2	3	965	10 900
Czech Republic	58.9	36.6	53.4–64.4	14.8–50.4	1	2	309	4 335
Time trends in HP prevalence in UN Asian region								
Country	Prevalence Estimates		95% CI		# of reporting studies		# of subjects*	
	1970–1999	2000–2016	1970–1999	2000–2016	1970–1999	2000–2016	1970–1999	2000–2016
Eastern Asia	55.6	53.2	50.6–60.5	48.7–57.7	30	42	30978	242 245
China	60.5	52.2	53.0–68.0	48.1–56.4	11	14	13 753	88 577
Taiwan	54.4	53.7	51.0–57.8	25.3–82.1	1	2	823	1 413
Japan	55.5	46.5	44.9–66.2	36.5–56.4	8	6	8 308	38 856
Korea	50.2	55.8	45.5–54.9	51.3–60.3	10	20	8 094	113 399
Southern Asia ⁺	–	–	–	–	–	–	–	–
Iran	–	59.0	–	51.5–66.5	–	8	–	5 256
South–Eastern Asia ⁺	–	–	–	–	–	–	–	–
Malaysia	4.7	14.2	3.6–5.8	13.2–15.1	1	1	1 417	5 370
Singapore	40.8	–	37.7–43.9	–	2	–	953	–
Western Asia ⁺	–	–	–	–	–	–	–	–
Turkey	70.1	80.1	64.7–75.4	75.0–85.2	1	2	284	5 752
UN Asia	53.6	54.3	45.5–61.7	49.7–59.0	34	53	33 632	156 563

+ Insufficient data for pooled analysis

* Number of individuals included in analysis

Изменение распространённости геликобактерной инфекции в мире за 1970-2016 гг

Time trends in HP prevalence in UN European region								
Country	Prevalence Estimates		95% CI		# of reporting studies		# of subjects*	
	1970–1999	2000–2016	1970–1999	2000–2016	1970–1999	2000–2016	1970–1999	2000–2016
Eastern Europe	66.1	41.2	52.3–80.0	20.4–61.9	2	3	965	10 900
Czech Republic	58.9	36.6	53.4–64.4	14.8–50.4	1	2	309	4 335

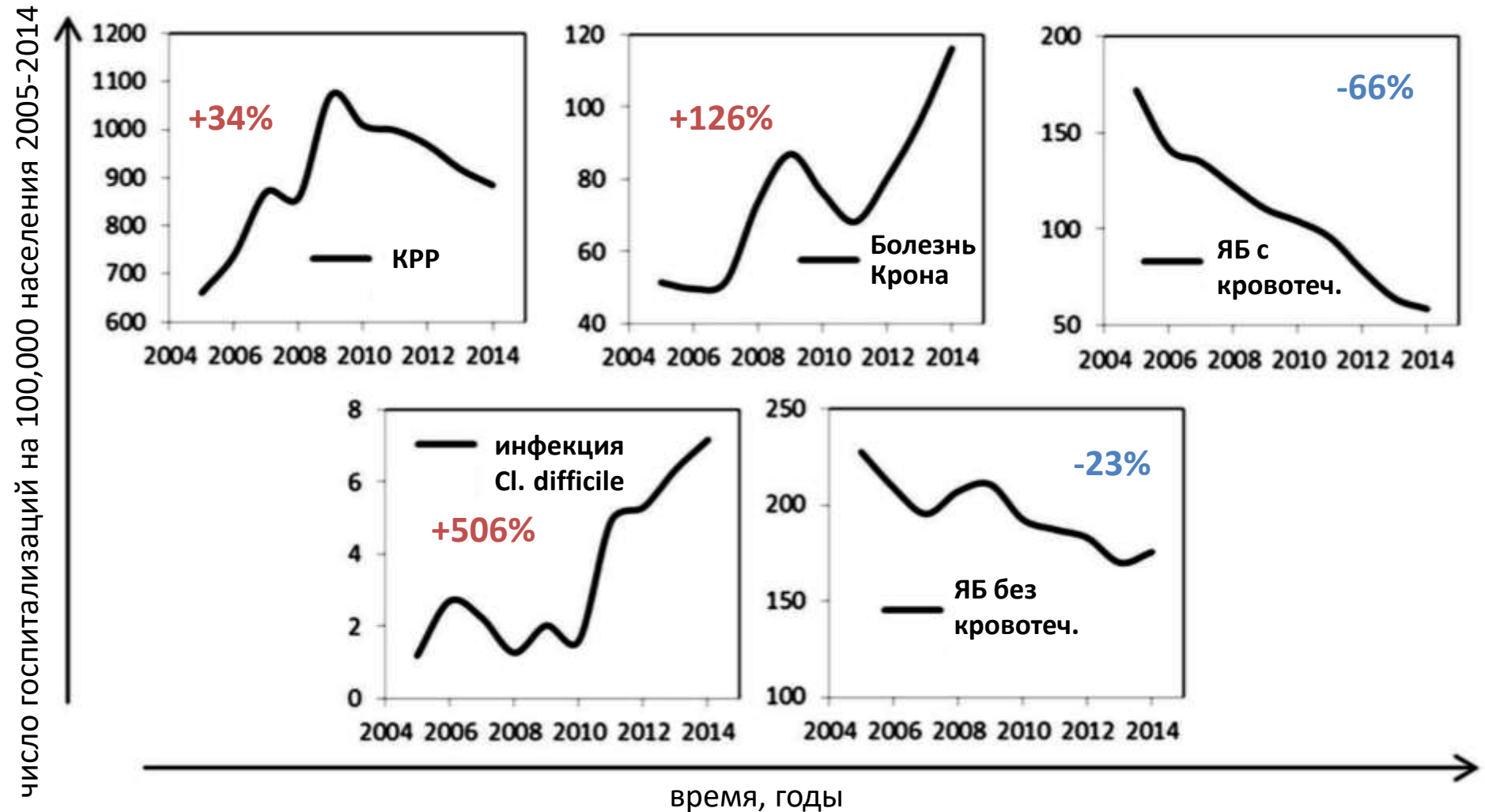
Time trends in HP prevalence in UN Asian region								
Country	Prevalence Estimates		95% CI		# of reporting studies		# of subjects*	
	1970–1999	2000–2016	1970–1999	2000–2016	1970–1999	2000–2016	1970–1999	2000–2016
Eastern Asia	55.6	53.2	50.6–60.5	48.7–57.7	30	42	30978	242 245
China	60.5	52.2	53.0–68.0	48.1–56.4	11	14	13 753	88 577
Taiwan	54.4	53.7	51.0–57.8	25.3–82.1	1	2	823	1 413
Japan	55.5	46.5	44.9–66.2	36.5–56.4	8	6	8 308	38 856
Korea	50.2	55.8	45.5–54.9	51.3–60.3	10	20	8 094	113 399
Southern Asia [†]	–	–	–	–	–	–	–	–
Iran	–	59.0	–	51.5–66.5	–	8	–	5 256
South–Eastern Asia [†]	–	–	–	–	–	–	–	–
Malaysia	4.7	14.2	3.6–5.8	13.2–15.1	1	1	1 417	5 370
Singapore	40.8	–	37.7–43.9	–	2	–	953	–
Western Asia [†]	–	–	–	–	–	–	–	–
Turkey	70.1	80.1	64.7–75.4	75.0–85.2	1	2	284	5 752
UN Asia	53.6	54.3	45.5–61.7	49.7–59.0	34	53	33 632	156 563

† Insufficient data for pooled analysis

Time trends in HP prevalence in UN Northern America region								
Country	Prevalence Estimates		95% CI		# of reporting studies		# of subjects*	
	1970–1999	2000–2016	1970–1999	2000–2016	1970–1999	2000–2016	1970–1999	2000–2016
Greenland	41.4	–	37.9–44.9	–	2	–	756	–
United States of America	42.2	26.6	22.9–61.5	19.0–34.1	2	3	7 950	7 781
UN Northern America	42.7	26.6	32.7–52.6	19.0–34.1	4	3	8 706	7 781

* Number of individuals included in analysis

Динамика распространённости некоторых гастроэнтерологических заболеваний 2005-2014



Кровотечение из верхних отделов желудочно-кишечного тракта

- Кровотечение из в/о ЖКТ — самое частое неотложное состояние в гастроэнтерологии.
- ЖК-кровотечение — 7-й по частоте диагноз в США в графе «основное заболевание» (диагноз при выписке пациента)
- Прирост с 2000 г — 22%
- 10-я по частоте причина смерти среди всех заболеваний ЖК-тракта и печени.

Причины кровотечений из в/о ЖКТ по данным эпидемиологических исследований

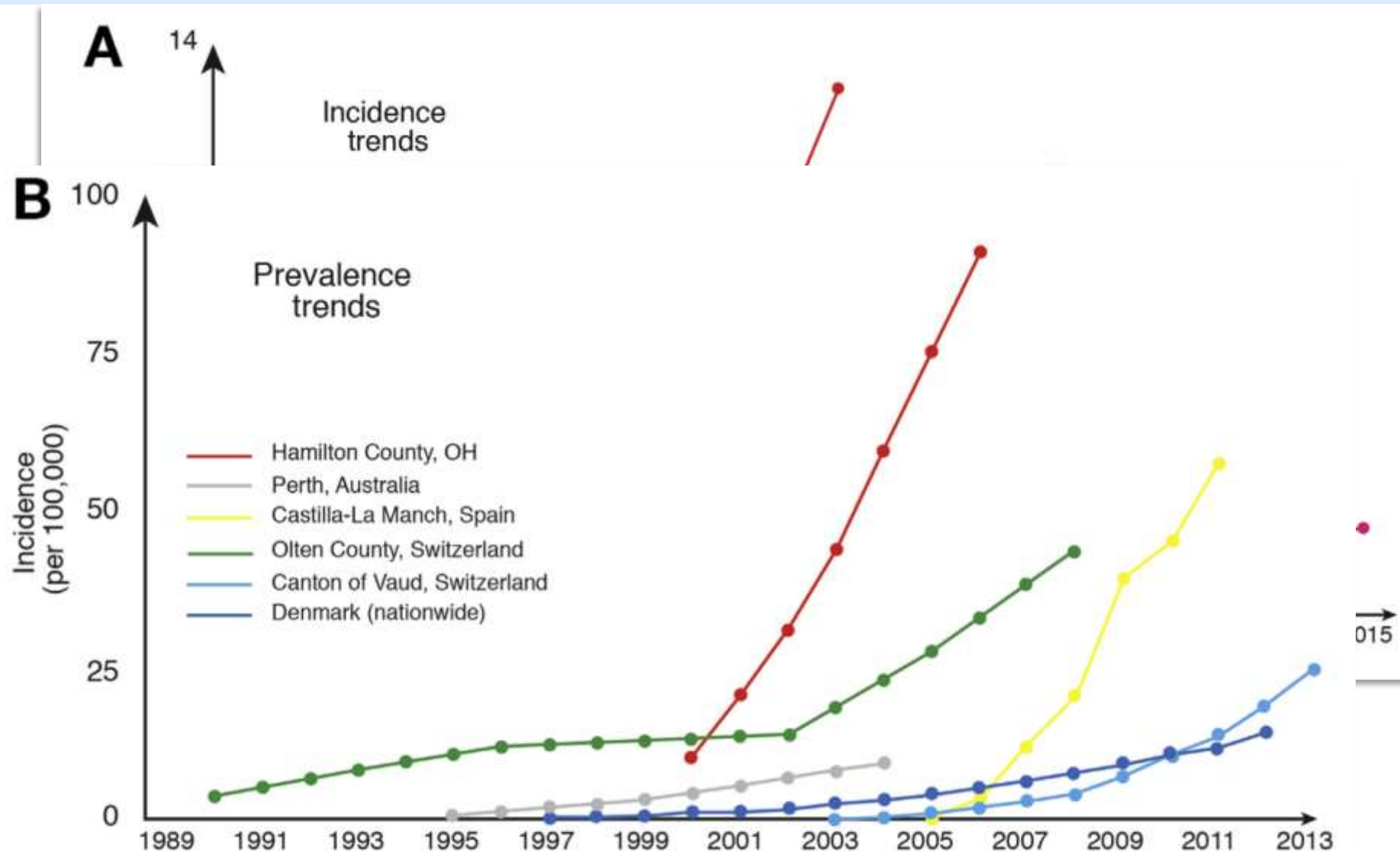
Причина	%%
Пептическая язва	31–67
Эрозии	7–31
Варикозные вены пищевода	4–20
Эзофагит	3–12
С-м Мэллори-Вейсса	4–8
Злокачественные опухоли	2–8
Сосудистые мальформации	2–8
Причина не установлена	3–19

*Loperfido S, Baldo V, Piovesana E, et al. 2009.
Marmo R, Koch M, Cipolletta L, et al, 2008.
Barkun A, Sabbah S, Enns R, et al. 2004.
Hearnshaw SA, Logan RF, Lowe D, et al. 2011.
Nahon S, Hage `ge H, Latrive JP, et al, 2012.
Holster IL, Kuipers EJ. 2012.*

Влияние ГЭРБ на смертность (исследование HUNT)

- Популяционное исследование Nord-Trøndelag health study (HUNT) в Норвегии: выявление пациентов с ГЭР (4758 пациентов) и без (51 381 группа контроля) в 1995–1997 и 2006–2008, наблюдение — до 2014
- Не наблюдалось достоверной разницы по общей смертности
- Риск по смертности, связанной с аденокарциномой пищевода составил 6.09, (95%-ДИ 2.33 —15.93) для мужчин, смертность 0.27 на 1000 чел/лет.
- Риск по смертности, связанной с аденокарциномой пищевода составил 3.68, (95%-ДИ 0.88 —15.27) для женщин, смертность 0.13 на 1000 чел/лет.

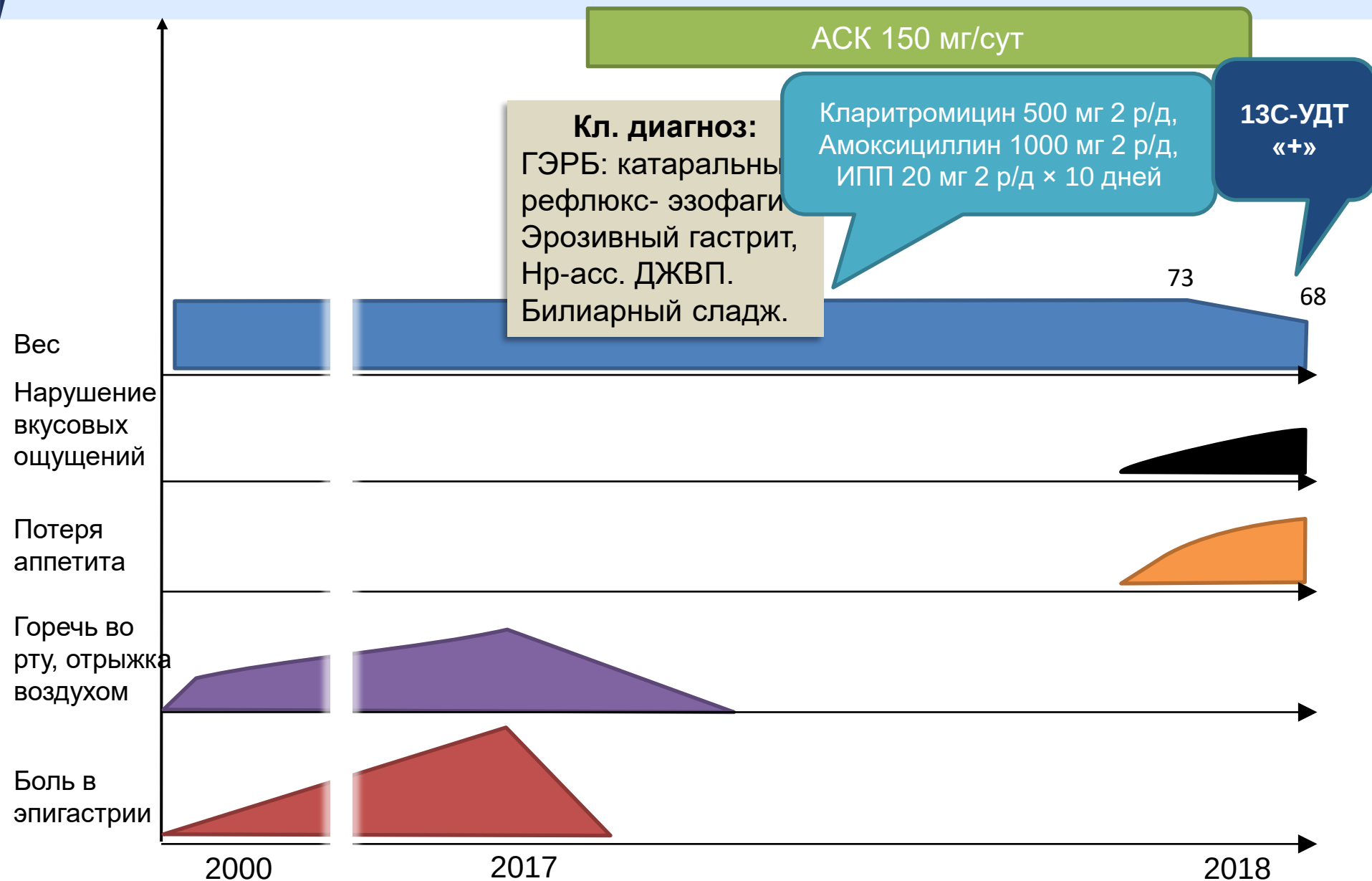
Динамика заболеваемости и распространённости эозинофильного эзофагита



Жалобы при поступлении:

- дискомфорт в правом подреберье после еды
- потеря аппетита
- «нарушение» вкусовых ощущений
- похудание на 5 кг за 2 недели

История заболевания



История жизни:

- Родился в 1940 году
- Образование: высшее. Работает преподавателем физики в ТСХА-РГАУ
- Вредные привычки:
 - Курение - отрицает
 - Алкоголь: 1 раз месяц
- Аллергологический анамнез: не отягощен
- Перенесенные заболевания: В 1953 году туберкулезный менингит; 1988 год - операция по поводу парапроктита; ИБС: стенокардия напряжения, Пароксизм фибрилляции предсердий (принимает панангин и кардиомагнил); аденома предстательной железы; в 13 лет гепатит А.
- Наследственный анамнез:
 - мать: умерла в 86 лет (язвенная болезнь желудка)

Status praesens

Состояние отн. удовл.

Рост 176 см, вес 68 кг, ИМТ 23,4 кг/м²

Кожные покровы чистые, умеренной влажности

Дыхание везикулярное, хрипы не выслушиваются. ЧДД 17 в минуту

Тоны сердца приглушены, ритм правильный, систолический шум на верхушке. ЧСС 68 в минуту. АД 130/80 мм рт.ст.

Живот при пальпации мягкий, болезненный в эпигастрии

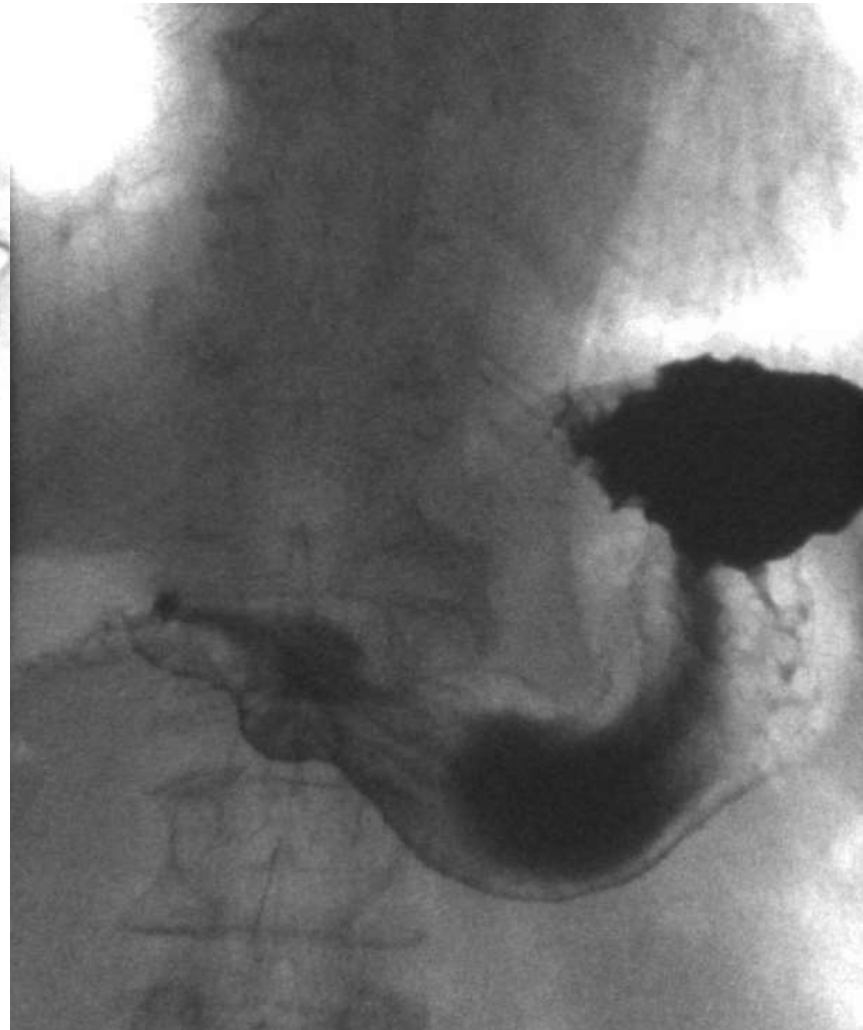
Печень, селезенка не увеличены

Симптом поколачивания по поясничной области отрицательный с обеих сторон

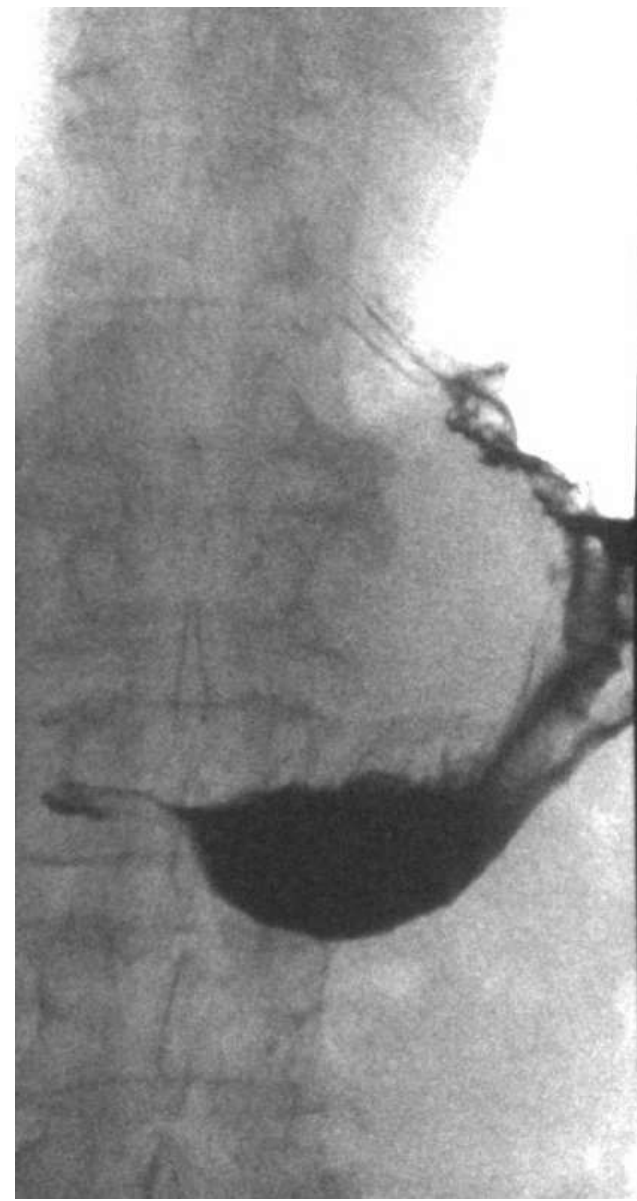
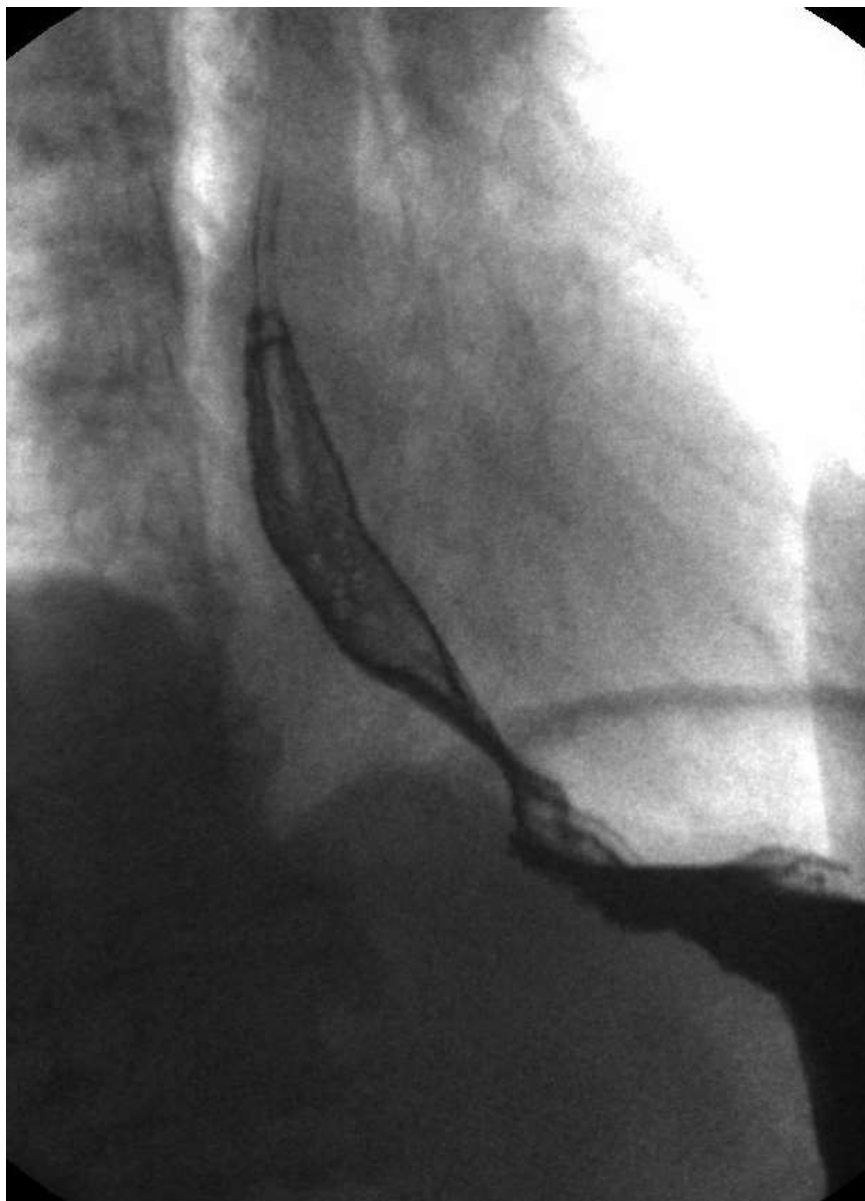
Отеков нет



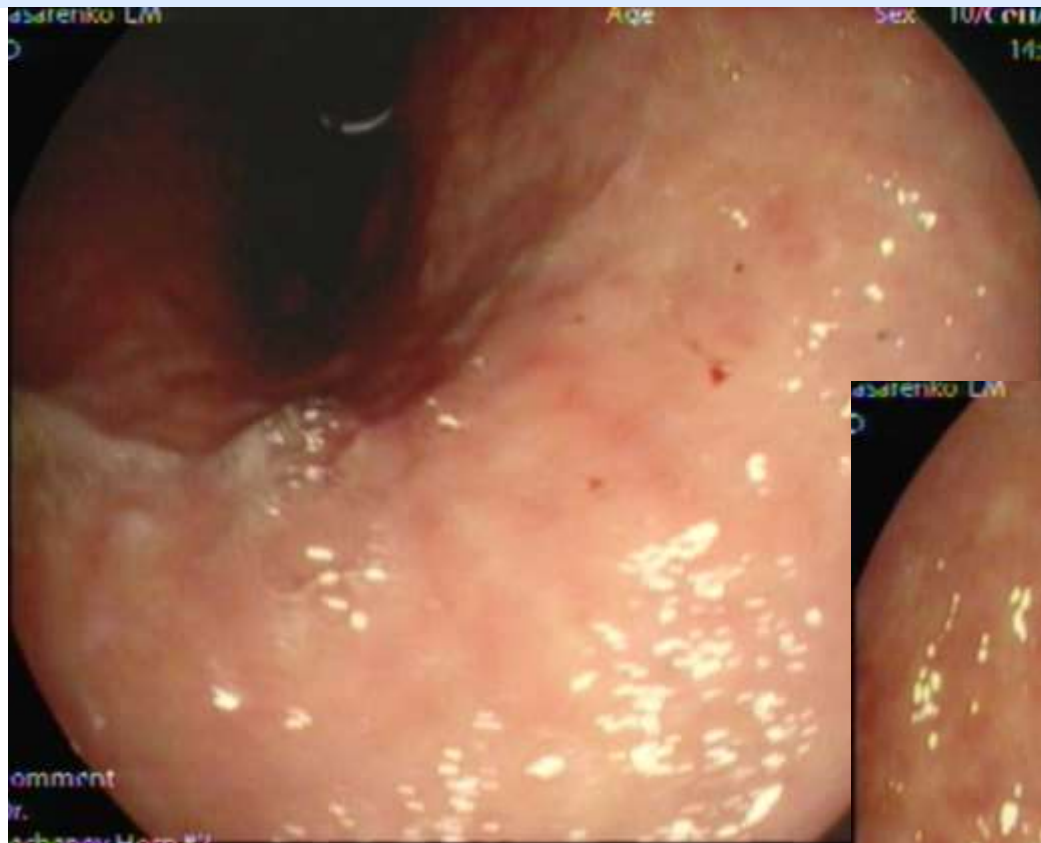
Лимфоцитарный гастрит на фоне приёма НПВС



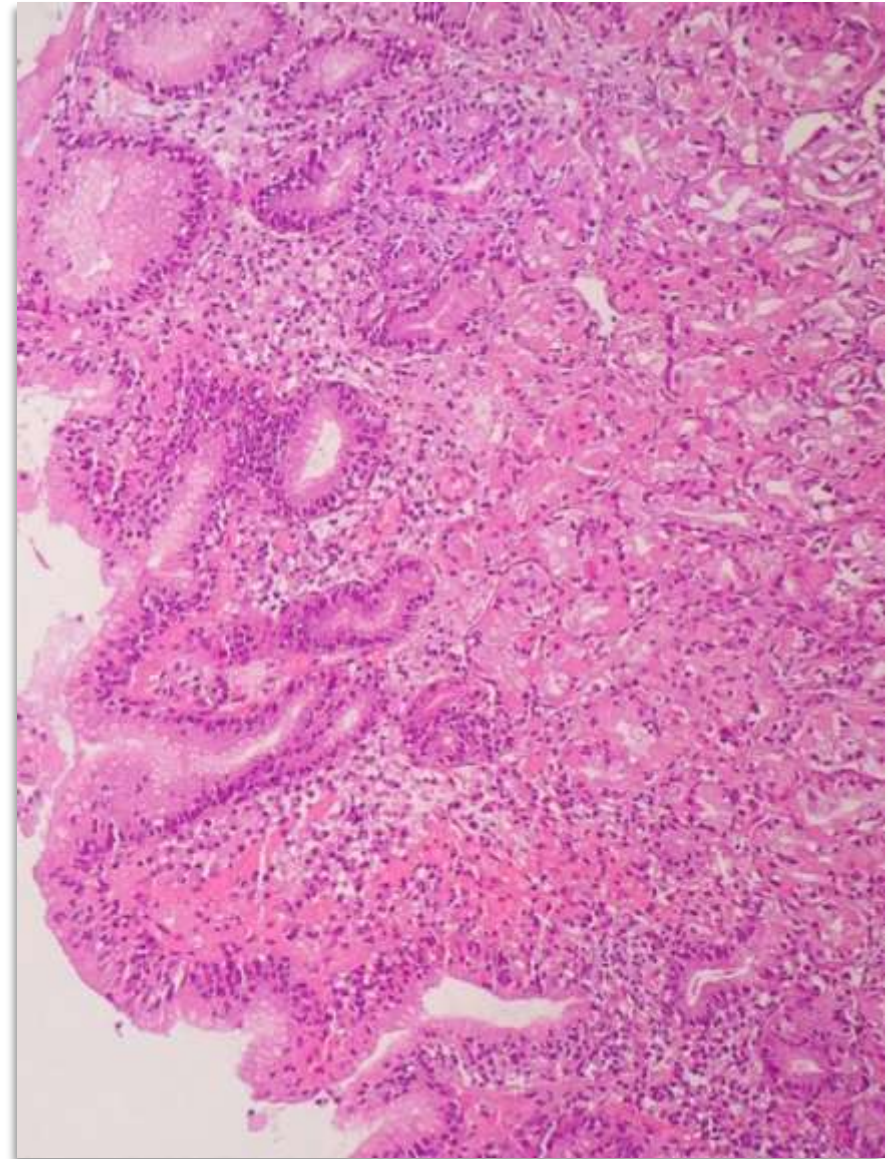
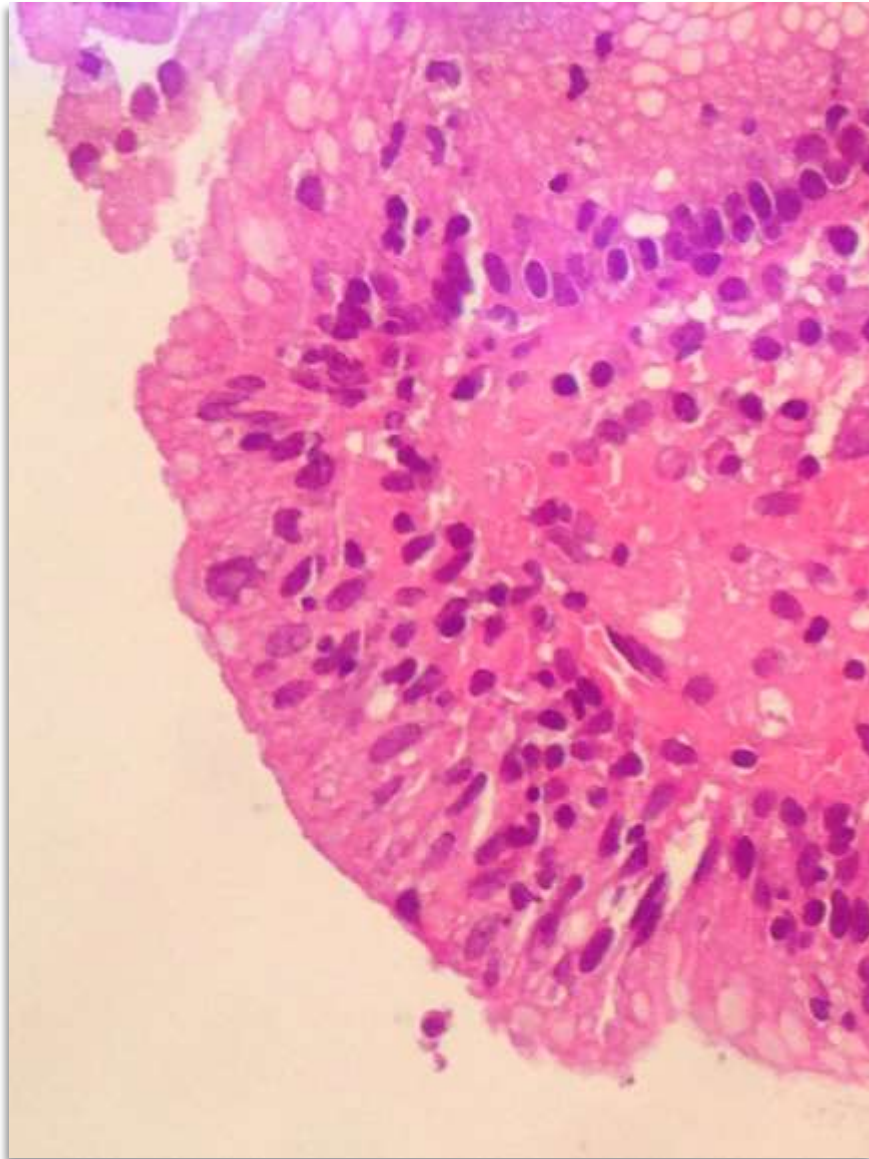
Лимфоцитарный гастрит на фоне приёма НПВС



Лимфоцитарный гастрит на фоне приёма НПВС



Лимфоцитарный гастрит на фоне приёма НПВС



Сочетание лимфоцитарного гастрита с инфекцией Нр и целиакией

- При выполнении ЭГДС ЛГ обнаруживают в 1–4% случаев (*Iacobuzio-Donahue C, Montgomery E., 2005*)
- Диагностический критерий ЛГ: ≥ 25 интраэпителиальных лимфоцитов на 100 эпителиальных клеток слизистой желудка (*Bhatti TR et al., 2011*), критерий хр. активного гастрита — 4–7 интраэпителиальных лимфоцитов на 100 эпителиальных клеток слизистой желудка (*De Giacomo Cet al., 1994; Dixon MF et al., 1996*).



Состояния, которые сочетаются с лимфоцитарным гастритом

- инфекция *H.pylori*
- целиакия (46–52% случаев ЛГ и 10–33% всех случаев целиакии)
- болезнь Крона
- сифилис
- инфекция ВИЧ
- болезнь Менетрие
- приём лекарственных препаратов (напр. тиклопидин и НПВС)
- общий переменный иммунодефицит и др. аутоиммунные заболевания (аутоиммунная энтеропатия, аутоиммунный гастрит)
- идиопатический (20%)

Glickman JN, Antonioli DA. Gastritis. Gastrointest Endosc Clin N Am. 2001;11:717–740

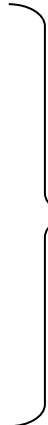
Weinstein WM. Emerging gastritides. Curr Gastroenterol Rep. 2001;3:523–527

Torbenson M, Abraham SC, Boitnott J, Yardley JH, Wu TT. Autoimmune gastritis: distinct histological and immunohistochemical findings before complete loss of oxyntic glands. Mod Pathol. 2002;15:102–109.

Wu TT, Hamilton SR. Lymphocytic gastritis: association with etiology and topology. Am J Surg Pathol. 1999;23:153–

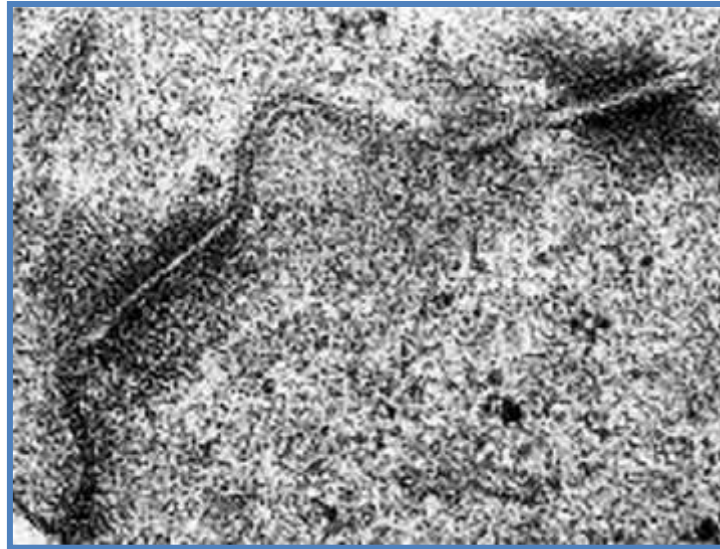
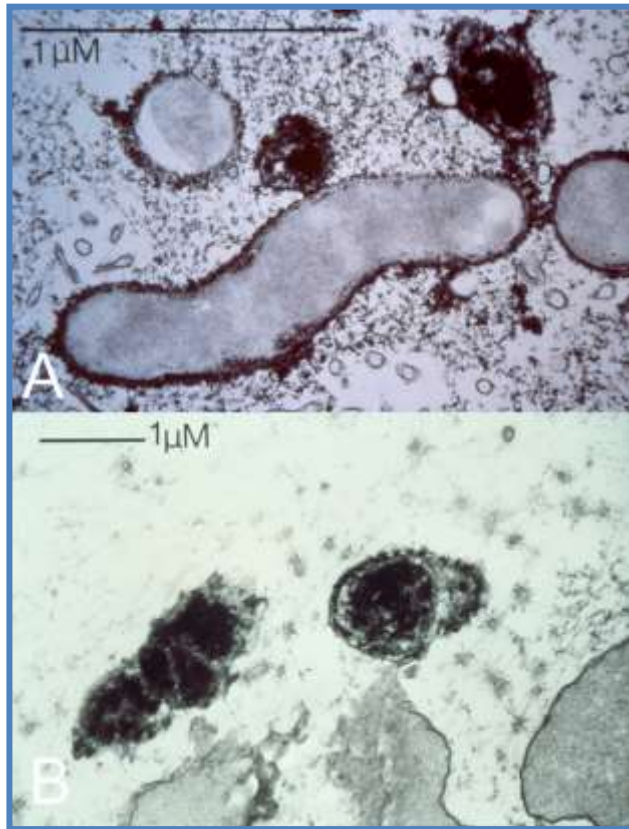
Лечение

- отмена препаратов ацетилсалициловой кислоты
- Эманера 40 мг × 2 р/д
- Тетрациклин 500 мг × 4 р/д
- Метронидазол 500 мг × 3 р/д
- Улькавис 120 мг × 4 р/д



14 дней

Эффект висмута в отношении *H.pylori*

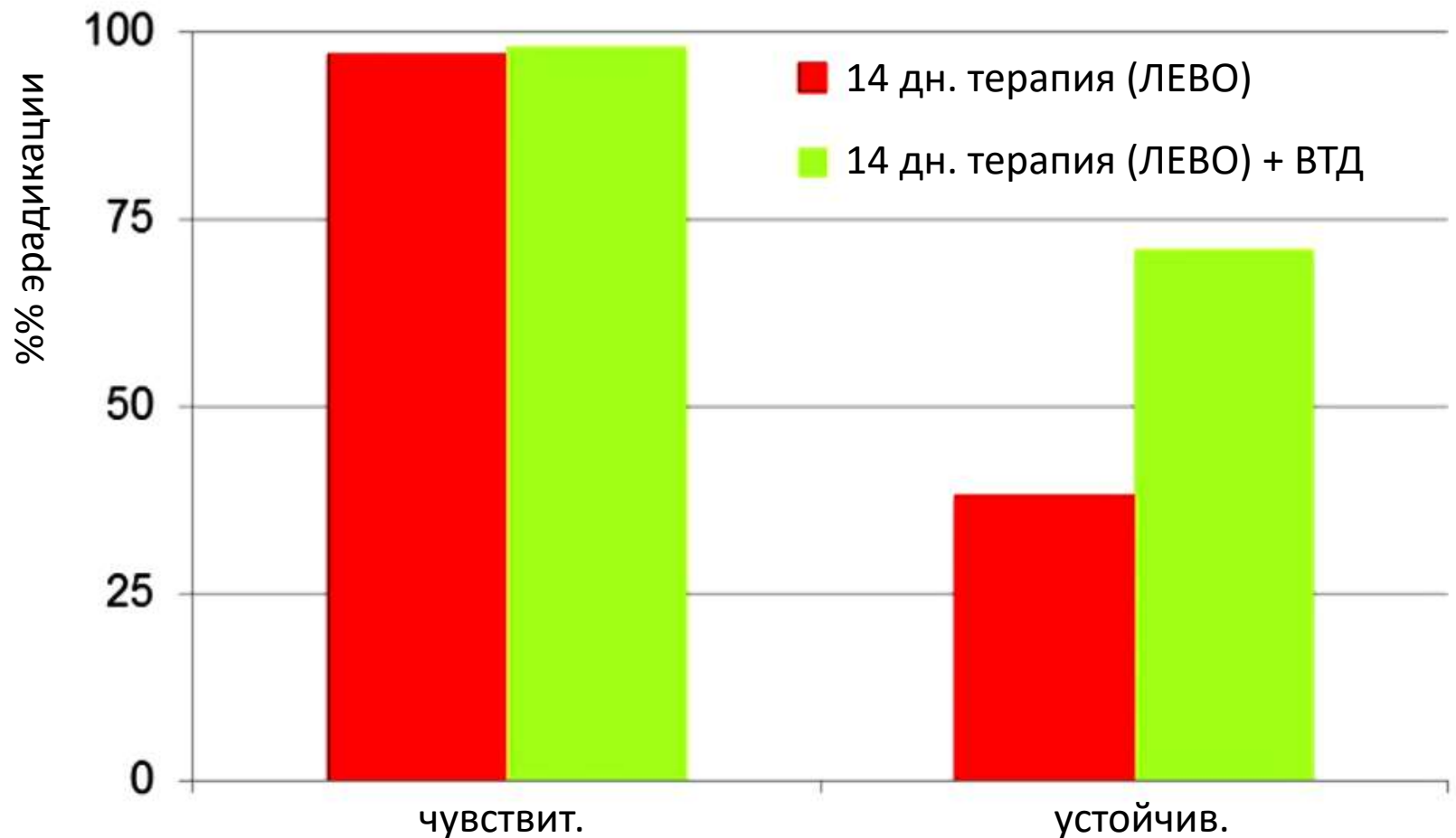


- Преципитация на мембране
- Нарушение проницаемости
- Цитолиз

Marshall B.J. et al. Digestion 1987;37 (Suppl. 2):16-30.

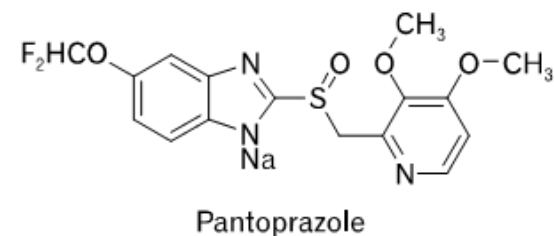
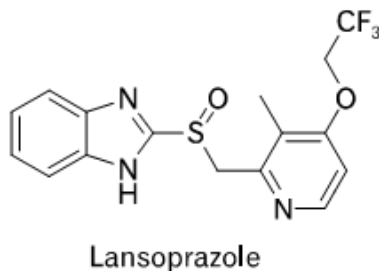
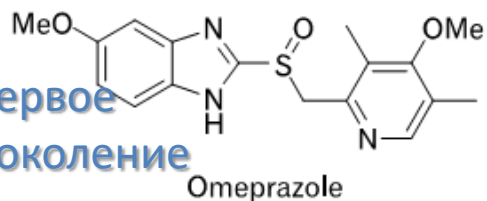
Исаков В.А., Домарадский И.В.. Хеликобактериоз. Медпрактика-М. Москва, 2003, стр. 342-356

Эффективность тройной терапии при добавлении препаратов висмута

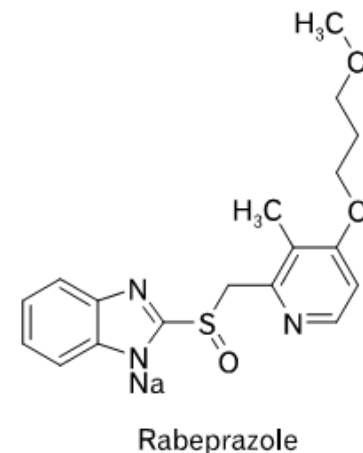
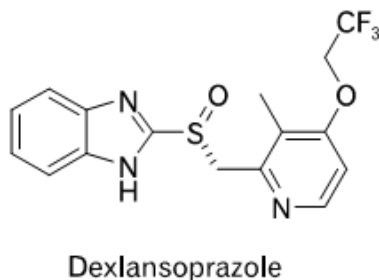
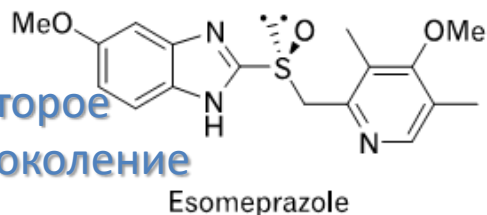


Спектр ингибиторов протонной помпы

первое
поколение



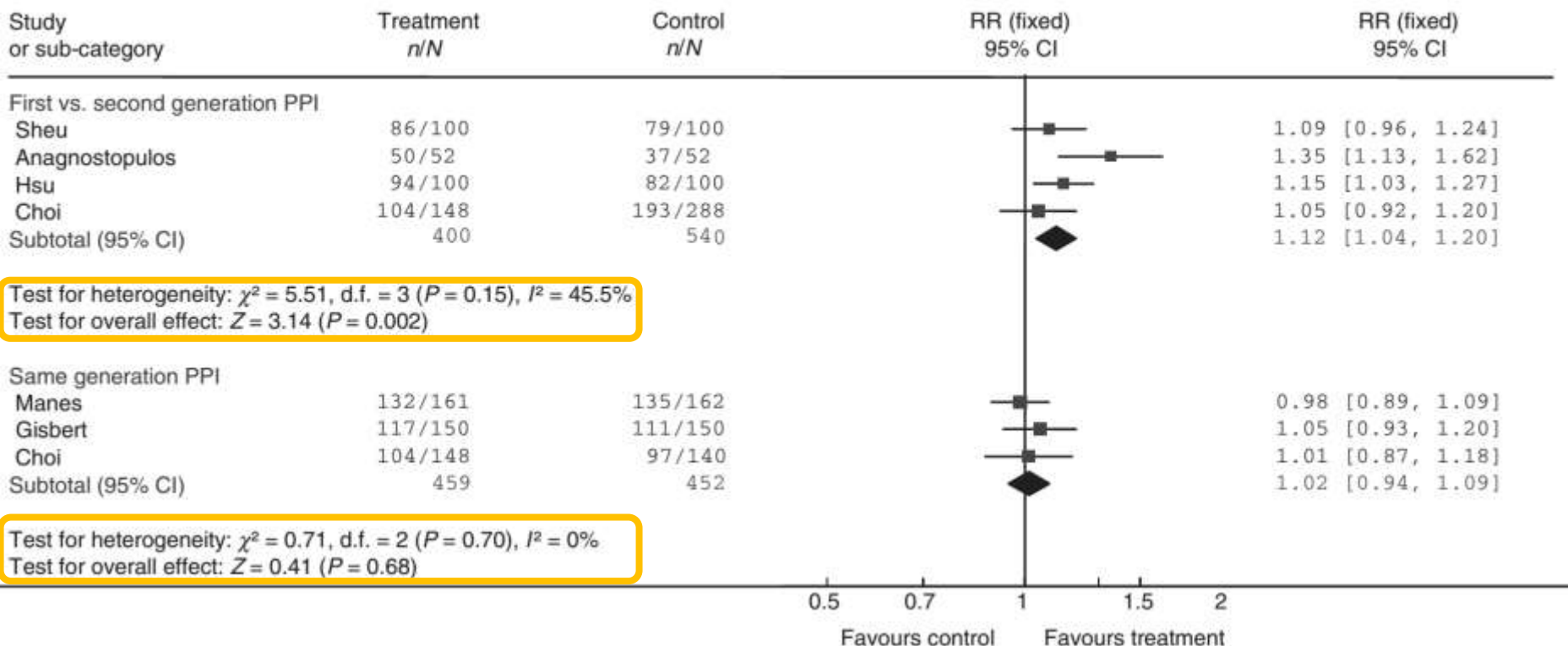
второе
поколение





Повышение эффективности стандартной терапии: сравнение эффективности ИПП разных поколений

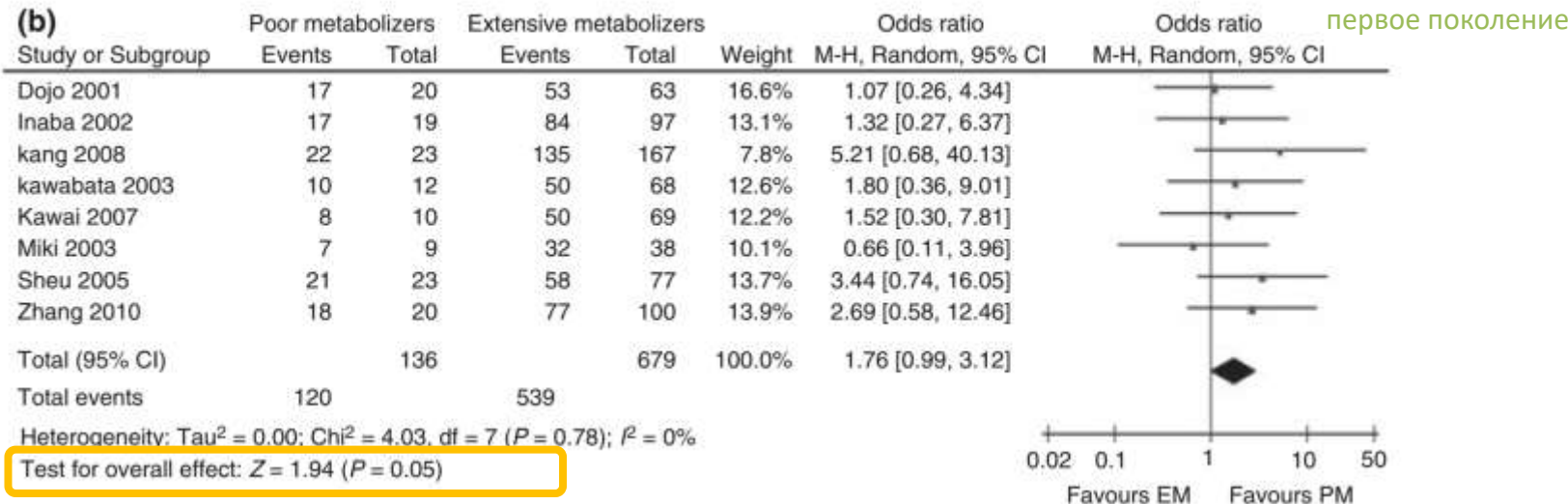
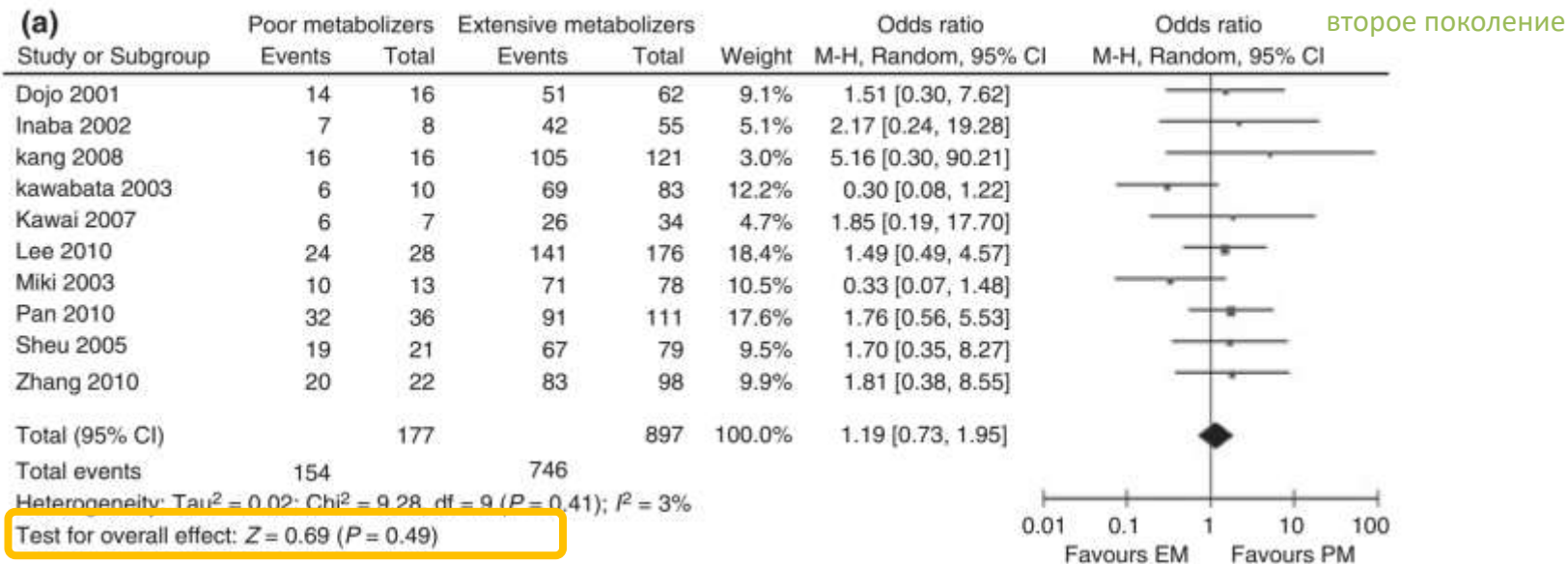
Review: High dose PPI
Comparison: ITT cure rates
Outcome: ITT cure rate in studies comparing first to second generation and in studies comparing same generation PPI



Villoria A, Garcia P, Calvet X, Gisbert JP, Vergara M. Meta-analysis : high-dose proton pump inhibitors vs. standard dose in triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. Aliment Pharmacol Ther 2008; 28: 868-877

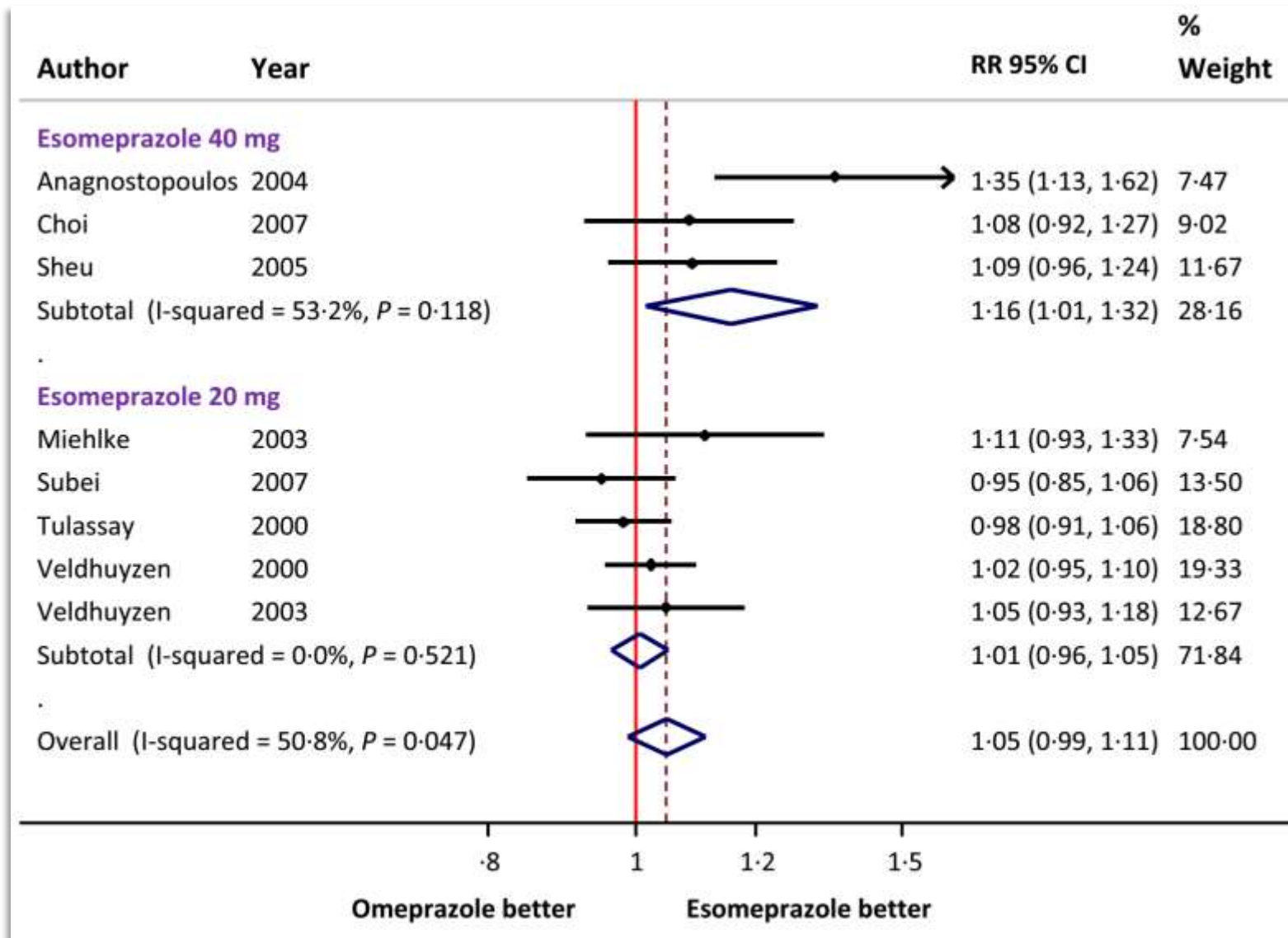
Зависимость эффективности от эрадикации от типа метаболизма в печени: сравнение ИПП первого и второго поколения

McNicholl AG, Linares PM, Nyssen OP, Calvet X, Gisbert JP.
Meta-analysis: esomeprazole or rabeprazole vs. first-generation pump inhibitors in the treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012 Sep;36(5):414-25



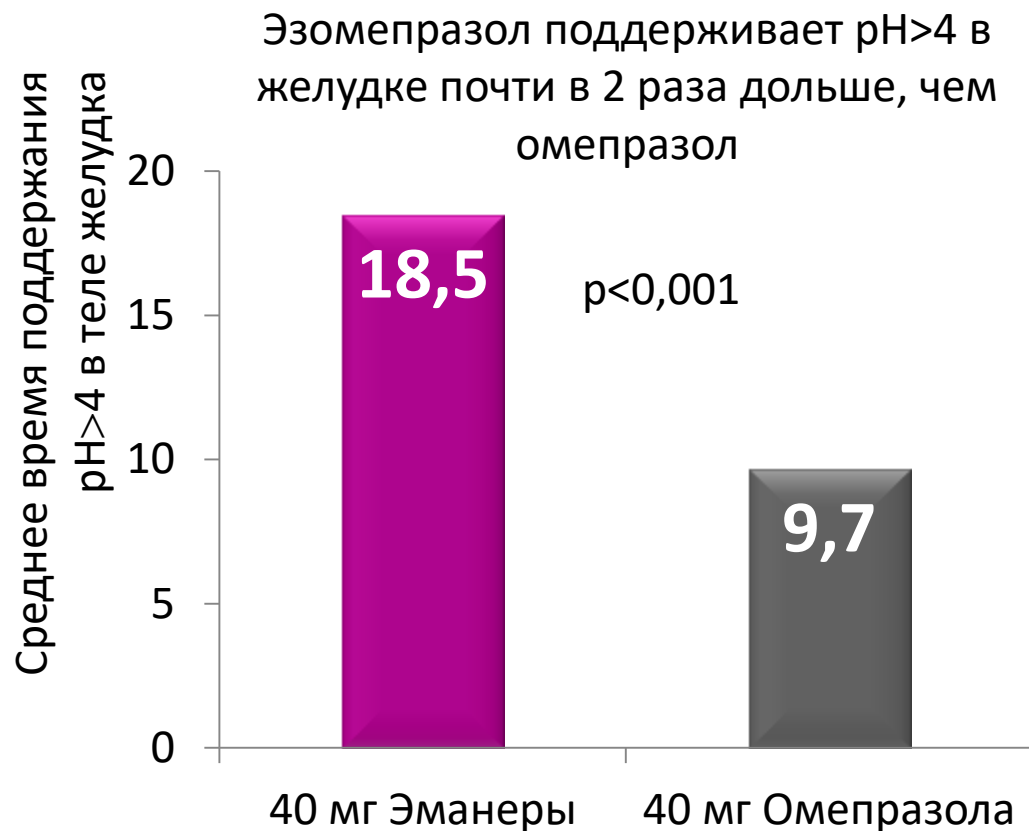
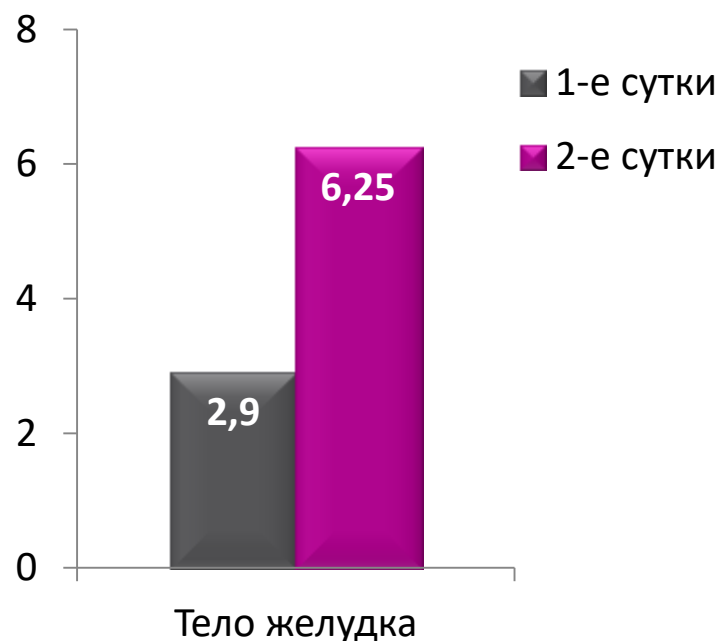
Сравнение эффективности эзомепразола и омепразола в эрадикационных схемах

Teng M, Khoo AL, Zhao YJ et al., Meta-analysis of the effectiveness of esomeprazole in gastroesophageal reflux disease and *Helicobacter pylori* infection. J Clin Pharm Ther. 2015 Aug;40(4):368-75



После приема 40 мг Эманеры медиана среднесуточного pH увеличилась более чем в 2 раза

Медиана среднесуточного pH после приема Эманеры



Лучший эрадикационный эффект в отношении *H.pylori* достигается при поддержании среднесуточного pH > 6, при котором *H.pylori* активно реплицируют и становятся более чувствительными к а/б препаратам¹

1. Курилович С.А. и соавт., «Антисекреторная активность препарата Эманера® у пациентов с кислотозависимыми заболеваниями», Врач, 2015, №8, с. 1-4.

Рекомендации по использованию НПВС в зависимости от гастроэнтерологических и кардиологических факторов риска

	высокий ЖК-риск	средний ЖК-риск	низкий ЖК-риск
высокий СС-риск	напроксен + ИПП или н/д целекоксиб + ИПП	напроксен + ИПП или н/д целекоксиб + ИПП	напроксен или н/д целекоксиб
низкий СС-риск	целекоксиб + ИПП	НПВС + ИПП	НПВС



Bhatt DL, Scheiman J, Abraham NS et al. ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. J Am Coll Cardiol, 52(18), 1502-1517 (2008)

Заключение-1

- в последнее время наблюдаются разнородные тенденции: снижение частоты инфекции *H.pylori* и заболеваний, ассоциированных с этой инфекцией, другой стороны — рост потребления лекарственных препаратов и лекарственных поражений желудка
- возникла тенденция к росту заболеваний, опосредованных иммунной системой – ВЗК, эозинофильного эзофагита, лимфоцитарного гастрита
- повышается частота клостридиальной инфекции

Заключение-2

- Для профилактики НПВС-гастропатий следует использовать минимальные эффективные дозы препаратов.
- Следует устранить другие факторы, в т.ч. провести эрадикационную терапию.
- Прием ИПП показан как для профилактики (средние дозы), лечения язв (в т.ч. на фоне продолжающегося приема НПВС), а также при язвенных кровотечениях.



Спасибо за внимание !