



ФГБОУ ВО Московский государственный
медико-стоматологический университет им А.И.Евдокимова
Кафедра пропедевтики внутренних болезней
и гастроэнтерологии (зав. - академик РАН, проф. Маев И.В.)

Лечение хронического гастрита и пути активации защитных механизмов слизистой оболочки желудка

**Лебедева Екатерина Геннадиевна
Нижний Новгород, 5 декабря 2018**

Больной Л., 59 лет

Жалобы на боли в подложечной области ноющего характера, без четкой связи с приемом пищи, редко возникающие изжогу, отрыжку воздухом, пониженный фон настроения.

Больной Л., 59 лет.

Anamnesis morbi.

- Считает себя больным с 19 - летнего возраста, когда во время срочной службы в армии стали беспокоить ощущения дискомфорта в верхних отделах живота, возникающие после еды, частая изжога.
- К врачу не обращался. Ситуационно принимал гастрофарм с положительным клиническим эффектом

Больной Л., 59 лет.

Anamnesis vitae.

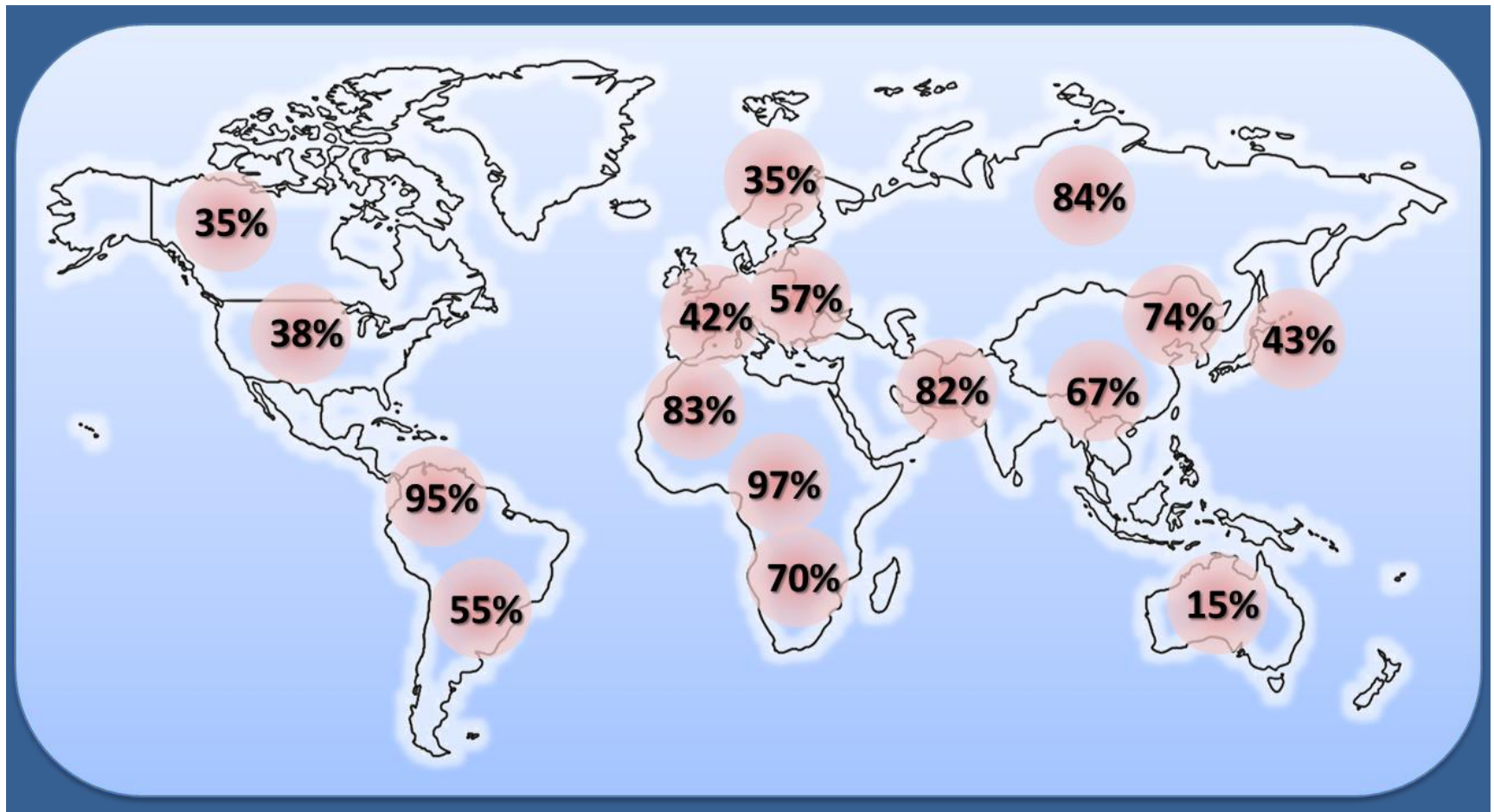
- Много лет питался главным образом на предприятиях общепита, так как после демобилизации из армии проходил обучение сначала на рабфаке, потом на дневном отделении медицинского вуза.
- В последующем трудился участковым врачом терапевтом, в настоящее время — врач общей практики.

Больной Л., 59 лет.

- Указывает на стрессовую ситуацию в семье (1992 г. – беременность супруги, протекавшая с осложнениями, рождение ребенка)
- Впервые обратился к врачу в связи с усугублением выраженности болевого абдоминального синдрома, а также с потерей массы тела, осенью 1992 г. В течение 2 месяцев принимал омепразол 20 мг в сутки, с кратковременным положительным эффектом.
- Была проведена ЭГДС со взятием биоптата для морфологического исследования (со слов больного, хронический неатрофический гастрит, подтверждено наличие инфекции *H.Pylori*)

Распространенность инфекции *H.pylori* в мире

Наиболее распространенная бактериальная инфекция человека
(>50% популяции)



Распространенность инфекции *H.pylori* у врачей (1)

Обследовано 187 человек (гор. Москва и Казань)

- ✓ 138 врачей разных специальностей (возраст 23-76 лет) – основная группа
- ✓ 49 студентов медицинского вуза (возраст 18-31 год) – контрольная группа

Диагностика инфекции *H.pylori* проводилась ^{13}C – уреазным дыхательным тестом

H.pylori выявлен:

Основная группа – 53,6%

- Мужчины – 48,5%
- Женщины – 55,2%

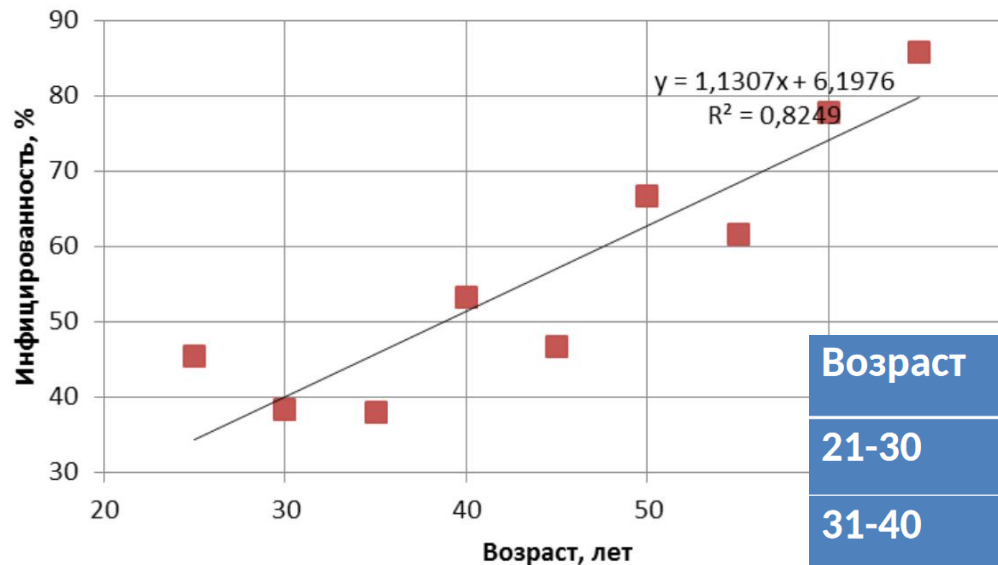
Контрольная группа – 34,7%

- ✓ Москва 49,8%
- ✓ Казань 67,0%

**Только 61,4% HP-положительных врачей
хотели бы пройти
эрадикационную терапию**

Bordin D.S., Plavnik R.G., Nevmerzhitskiy V.I., Butorova L.I., Abdulkhakov R.A., Abdulchakov S.R., Voynovan I.N. Helicobacter 2017; 22 (Suppl.1), P06-19

Распространенность инфекции *H.pylori* у врачей (2)



Возраст	N	HP+
21-30	37	40,5%
31-40	36	44,4%
41-50	30	56,7%
51-60	22	68,2%
61+	7	85,7%

Bordin D.S., Plavnik R.G., Nevmerzhiyskiy V.I., Butorova L.I., Abdulkhakov R.A., Abdulchakov S.R., Voynovan I.N.
Helicobacter 2017; 22 (Suppl.1), P06-19

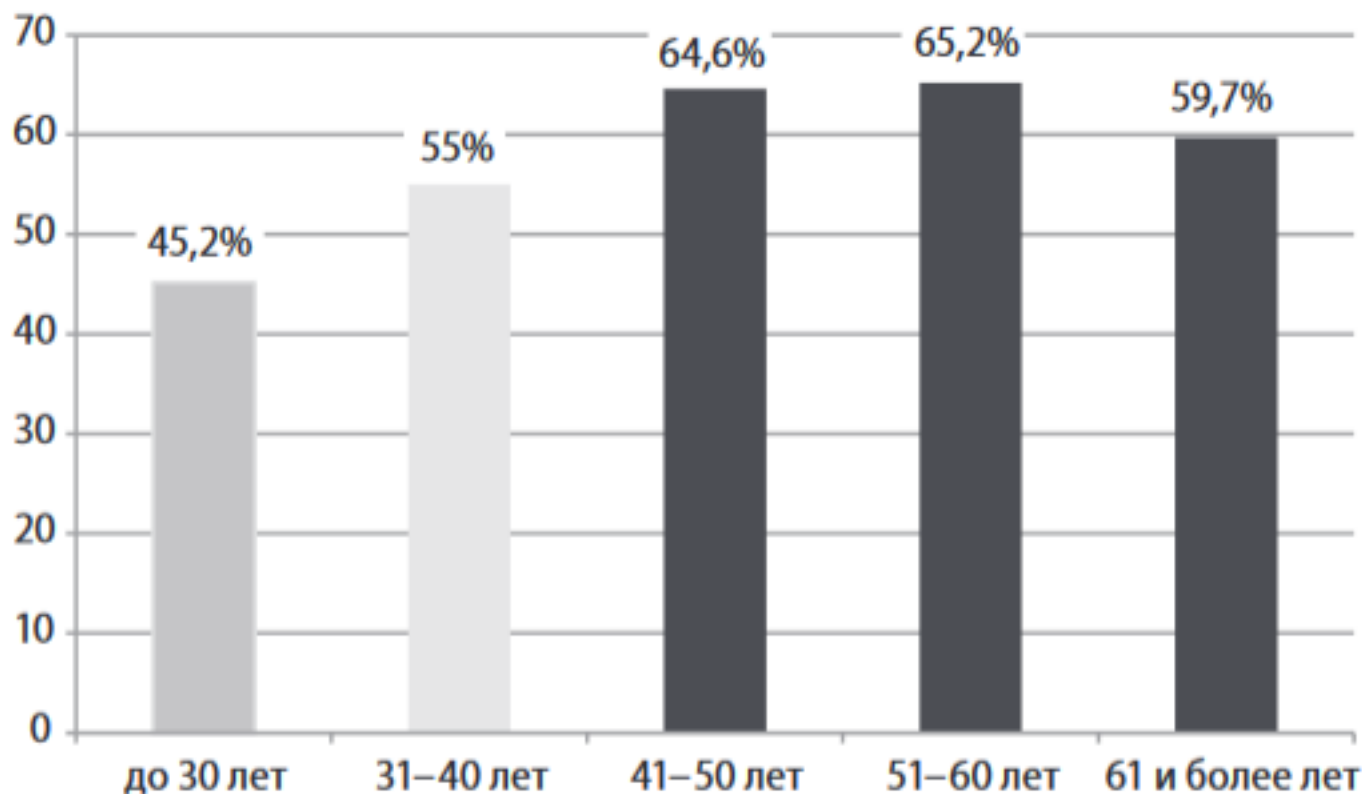
Инфицированность *H.pylori* среди врачей РФ

Город	N, чел.	¹³ C-УДТ(+), всего чел.	¹³ C-УДТ(-) без Э, чел.	После эрадикации		Частота инфици- рования, %
				¹³ C-УДТ(-), чел.	¹³ C-УДТ(+), чел.	
Саратов	13	5	8	0	0	38,5
Ульяновск	26	13	12	1	0	53,8
Казань	74	38	34	2	2	54,1
Н. Новгород	45	22	20	3	0	55,6
Москва	127	61	55	11	4	56,7
Санкт-Петербург	448	227	189	32	11	57,8
Уфа	101	54	41	6	7	59,4
Екатеринбург	20	8	8	4	0	60
Челябинск	48	23	18	7	2	62,5
Оренбург	14	8	5	1	2	64,3
Самара	62	32	20	10	4	67,7
Новосибирск	26	17	8	1	1	69,2
Пермь	24	17	7	0	0	70,8
Краснодар	21	13	5	3	3	76,2
Итого	1049	538	430	81	36	59,0

Бакулина Н.В., Симаненков В.И., Бакулин И.Г, Ильчишина Т.А.

Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. Выпуск 148. № 12. 2017. С. 20-24.

Распределение инфицированных врачей в возрастные группы



Бакулина Н.В., Симаненков В.И., Бакулин И.Г, Ильчишина Т.А. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. Выпуск 148. № 12. 2017. С. 20-24.

Сравнительные данные о частоте инфекции *H.pylori* в различных популяциях Санкт-Петербурга

	Частота инфицирования,%	Прошли курс эрадикации, человек	Эффективность эрадикации,%
Пациенты, 4181 человек	61,0	903	81,0
Врачи, 448 человек	57,8	43	74,4

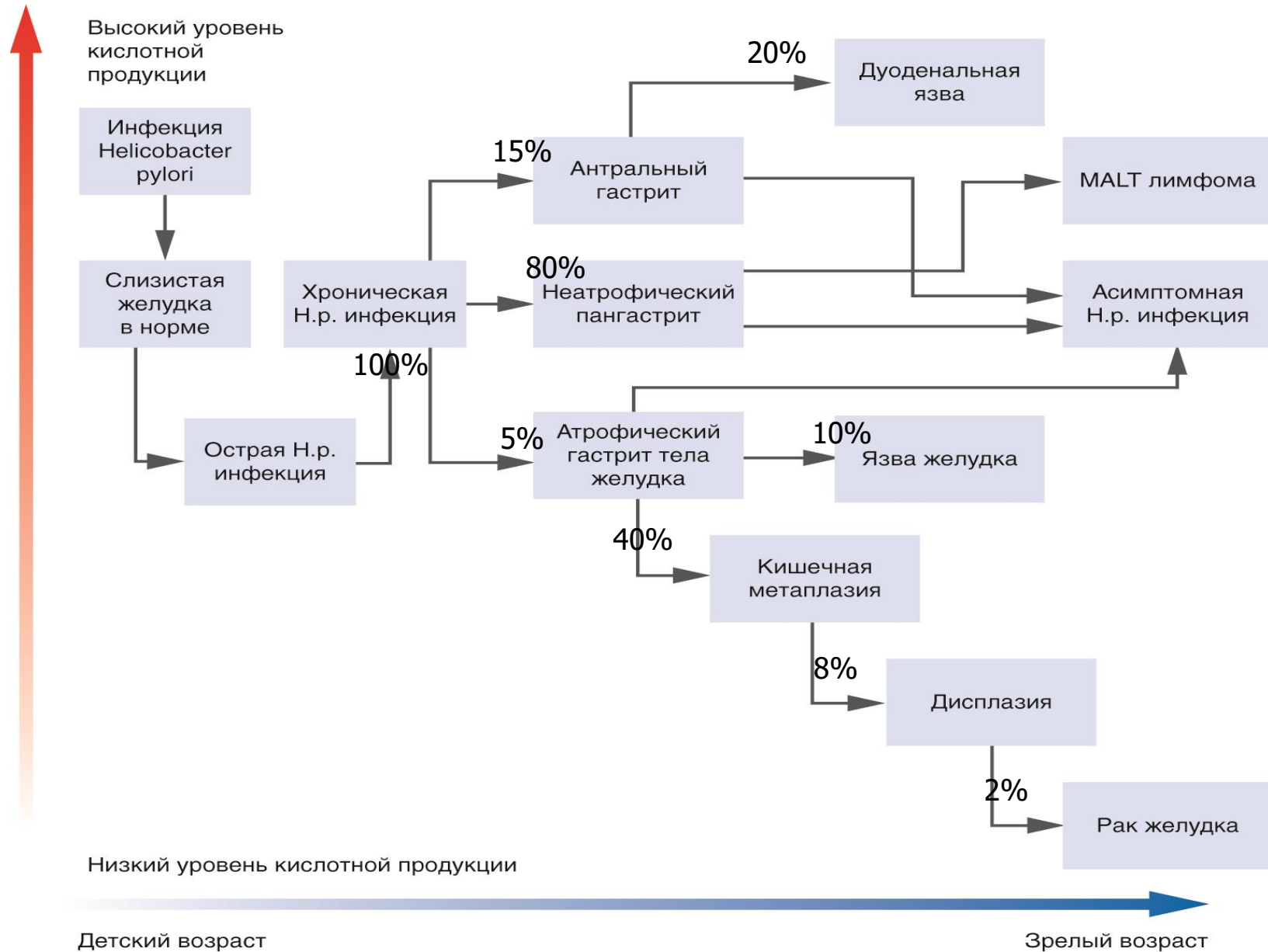
Бакулина Н.В., Симаненков В.И., Бакулин И.Г, Ильчишина Т.А.
Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. Выпуск 148. № 12. 2017. С. 20-24.

Больной Л., 59 лет.

Anamnesis vitae.

- Единственный сын в семье
- Не курит
- Алкоголь не употребляет («никогда, даже по праздникам»)
- Из семейного анамнеза известно, что дед больного по линии матери умер от рака желудка в возрасте 70 лет.
- Мать больного страдала язвенной болезнью желудка и 12-перстной кишки, с формированием стеноза привратника (оперативное лечение в возрасте 36 лет). Умерла в возрасте 81 года (инфаркт миокарда).

Естественное течение инфекции *H.pylori*



H. Pylori – основной фактор риска некардиального рака желудка

- ✓ Международное агентство по изучению рака желудка классифицировали *H.pylori* как канцероген I типа у людей
- ✓ Снижение по От 60 до 80% некардиального рака желудка возникает на фоне хронического хеликобактерного гастрита
- ✓ В крупном п выявлено, что пациентов было анных лиц и ни в одном случ
- ✓ Несколько и демонстрировали значимую св и риском рака желудка, с в сравнении с серонегативными лицами

Больной Л., 59 лет.

- От курсового медикаментозно лечения воздерживался, периодически беспокоили боли в эпигастральной области, ситуационно принимал антациды (альмагель) и омепразол с кратковременным положительным эффектом
- В 2015 г – смерть двоюродного брата в возрасте 48 лет (Cr желудка IV ст.)

Больной Л., 59 лет.

Обследование (декабрь 2015 г)



интеллектуальная
лабораторная
диагностика

107023, Москва, ул. Малая Семеновская, д.3А, стр.2
Тел.: +7 (495) 589-14-03 | www.analyz24.ru
Лицензия № ЛО-77-01-008777 от 13 августа 2014 г.

Пациент: Л [REDACTED]
Направление: 81125A1895
Организация: ЛПУ 0127 **ЧАСТНОЕ ЛИЦО**
Пол: **муж.**
Возраст/дата рождения: **12.02.1959**

Дата поступления: **03.12.2015**

Определение *Helicobacter pylori* (ПЦР)

Исследование	Результат	Норма
кал <i>Helicobacter pylori</i>	ОБНАРУЖЕН !	не обнаружено



Подпись врача:

Больной Л., 59 лет.

Обследование (декабрь 2015 г)



интеллектуальная
лабораторная
диагностика

107023, Москва, ул. Малая Семеновская, д.3А, стр.2
Тел.: +7 (495) 589-14-03 | www.analyz24.ru
Лицензия № ЛО-77-01-008777 от 13 августа 2014 г.

Пациент: Л. [REDACTED]
Направление: JBR0000A1897
Организация: ЛПУ 0127 ЧАСТНОЕ ЛИЦО
Пол: муж.
Возраст/дата рождения: 12.02.1959

Дата поступления: 03.12.2015

Серодиагностика инфекционных заболеваний

Исследование	Результат	Норма
Helicobacter pylori IgG	8,64	<0,9 Ед/мл - отрицательный 0,9-1,1 Ед/мл - сомнительный >1,1 Ед/мл - положительный



Подпись врача:

Больной Л., 59 лет.

ЭГДС (декабрь 2015)

Что видит эндоскопист?

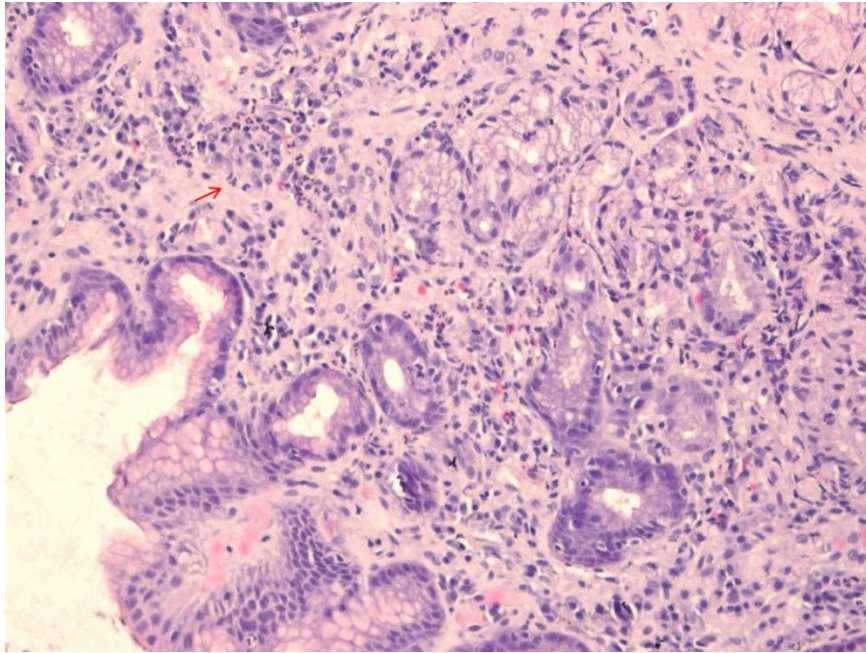
Пищевод свободно проходим, слизистая его не изменена. Кардия смыкается полностью смыкается. Желудок натощак содержит небольшое количество светлой прозрачной жидкости с примесью слюны и слизи. Слизистая желудка с очагами гиперемии, преимущественно в нижних отделах. Складки продольно извитые, среднего калибра. Рельеф сохранен. Перистальтика активная. Угол желудка острый.

В нижней трети тела по большой кривизне и антральном отделе желудка множественные острые эрозии. В средней трети тела желудка по большой кривизне – участок гиперплазии слизистой до 0,2 см в диаметре. При инструментальной пальпации и взятии биопсии слизистая мягкая, эластичная.

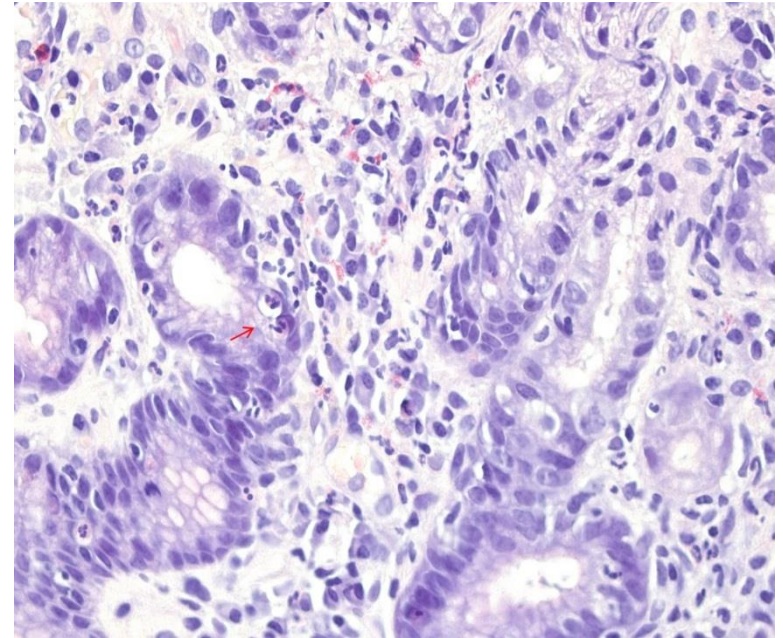
Привратник свободно проходим. Луковица 12 п.к. не деформирована, слизистая не изменена. Постбульбарный отдел не изменен.

Заключение: Эрозивный гастрит.

Что видит морфолог ?



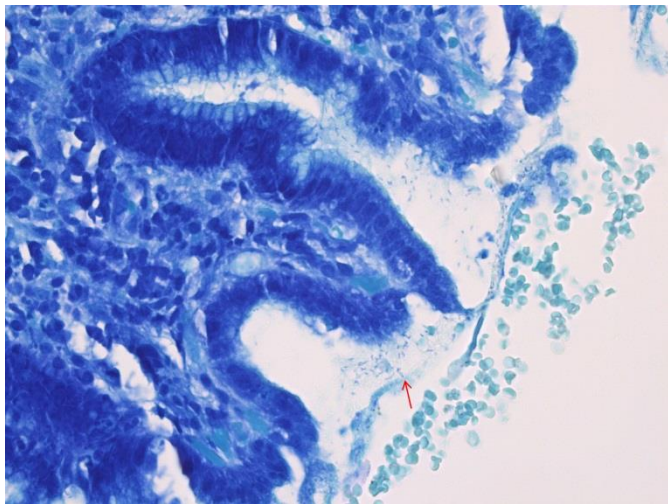
Окраска гематоксилином и
эозином. X200



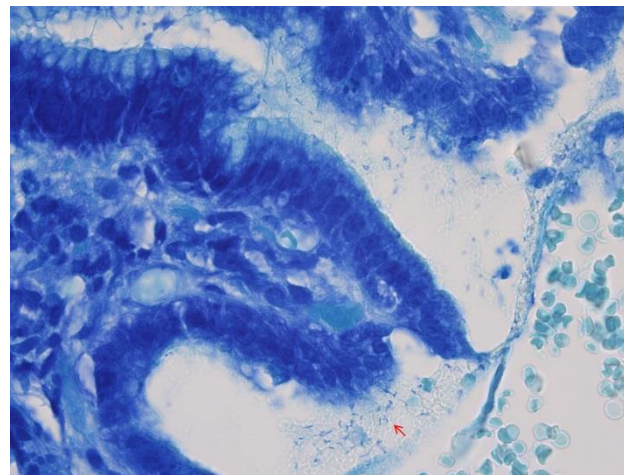
Окраска гематоксилином и
эозином. X400

- Фрагмент слизистой оболочки тела желудка с выраженной дистрофией покровно-ямочного эпителия, умеренной деформацией и сглаженностью валиков. В собственной пластинке отек, полнокровие и диффузная, выраженная лимфоцитарно-плазмоцитарная инфильтрация, с примесью многочисленных гранулоцитов, проникающих в эпителий ямок, с формированием интраэпителиальных абсцессов (указано стрелкой).

Что видит морфолог ?



Окраска Гимза. X400



Окраска Гимза. X1000

Выявлено выраженное обсеменение *H. Pylori* на поверхности покровно-ямочного эпителия и в просвете желёз (3+, бациллярные формы).

Что видит морфолог?

Фрагмент слизистой оболочки антрального отдела желудка, с дистрофией покровно-ямочного эпителия, неравномерно выраженной деформацией валиков; в собственной пластинке отмечаются отёк, диффузная, от умеренной до выраженной, инфильтрация мононуклеарными клетками и сегментоядерными лейкоцитами, проникающими местами в железистый и покровный эпителий, с формированием множественных микроабсцессов. Обсеменение *H. Pylori* 3+ (бациллярные формы).

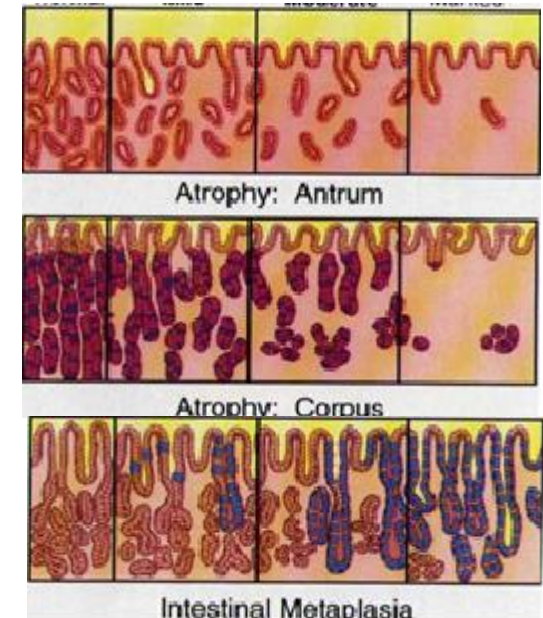
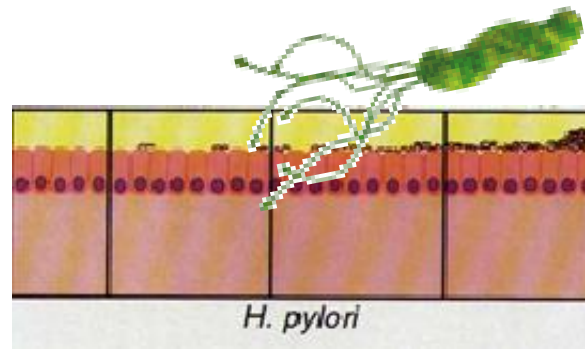
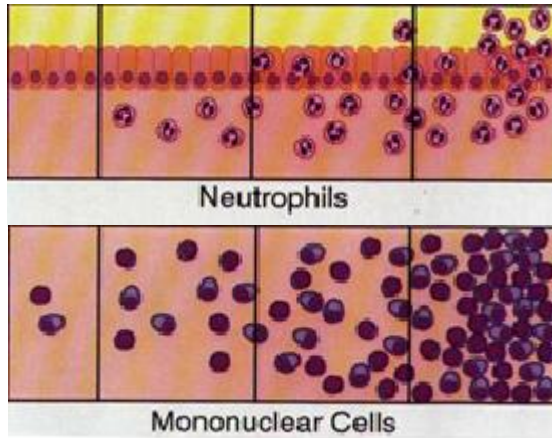
Заключение морфолога:

Хронический
поверхностный гастрит
тела и антрального
отдела желудка,
высоко активный,
ассоциированный
с *H. Pylori*



Морфологическая диагностика:

- визуально-аналоговая шкала выраженности ХГ,
- *OLGA staging system* (*Operative Link for Gastritis Assessment*)

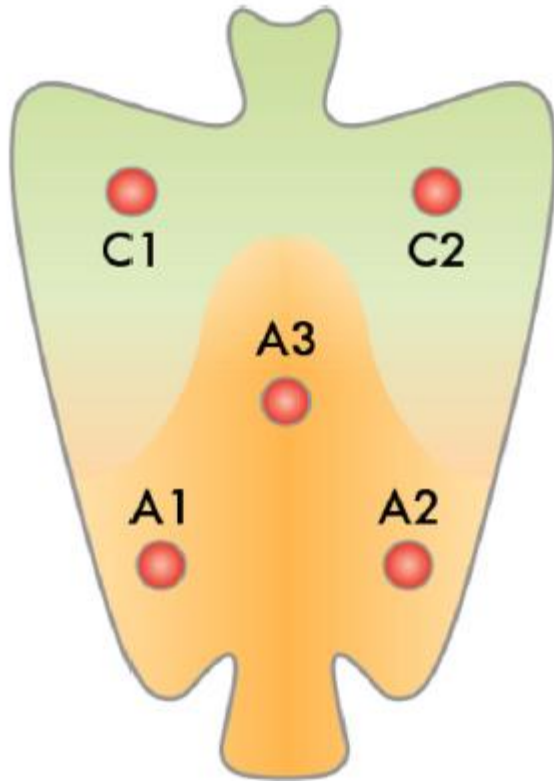


Степень интенсивности инфильтрации собственной пластинки СОЖ воспалительными клетками (лимфоцитами, плазматическими клетками и нейтрофильными L)

Стадия – интегральный показатель атрофических изменений всей СОЖ.

С нарастанием стадии атрофии увеличивается риск рака желудка кишечного типа.

Классификация OLGA (Operative Link for Gastritis Assessment) для стратификации риска рака желудка



Различные классификации гастрита подразумевают обследование слизистой тела желудка и антрального отдела. Классификация OLGA предполагает обследование в 5 точках:

- Малая и большая кривизны дистального антрума (A1-A2 – мукозосекретирующий эпителий)
- Малая кривизна incisura angularis (A3)
- Передняя и задняя стенки проксимальной части тела (C1-C2)

Протокол биопсии слизистой желудка

Больной Л., 59 лет.

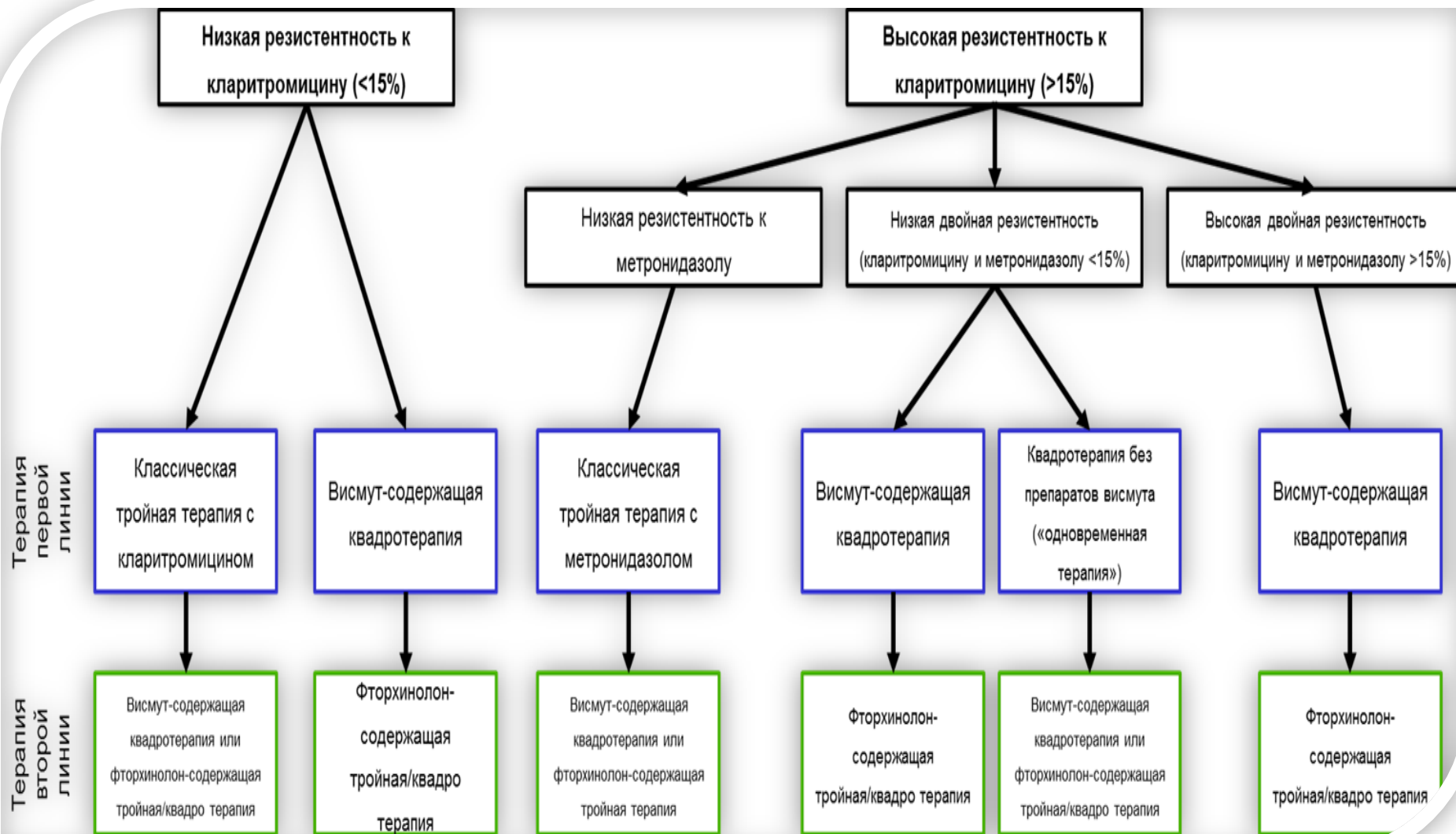
Лечение (декабрь 2015)

- ✓ Рабепразол 20 мг 2 раза в день
- ✓ Амоксициллин (Флемоксин Солютаб®) 1000 мг 2 раза в день
- ✓ Джозамицин (Вильпрафен® Солютаб®) 1000 мг 2 раза в день
- ✓ Висмута трикалия дицитрат (Де-нол®) 240 мг 2 раза в день

Курс 14 дней

Далее была продолжена терапия препаратом
ВТД 240 мг 2 раза в день до 1 месяца

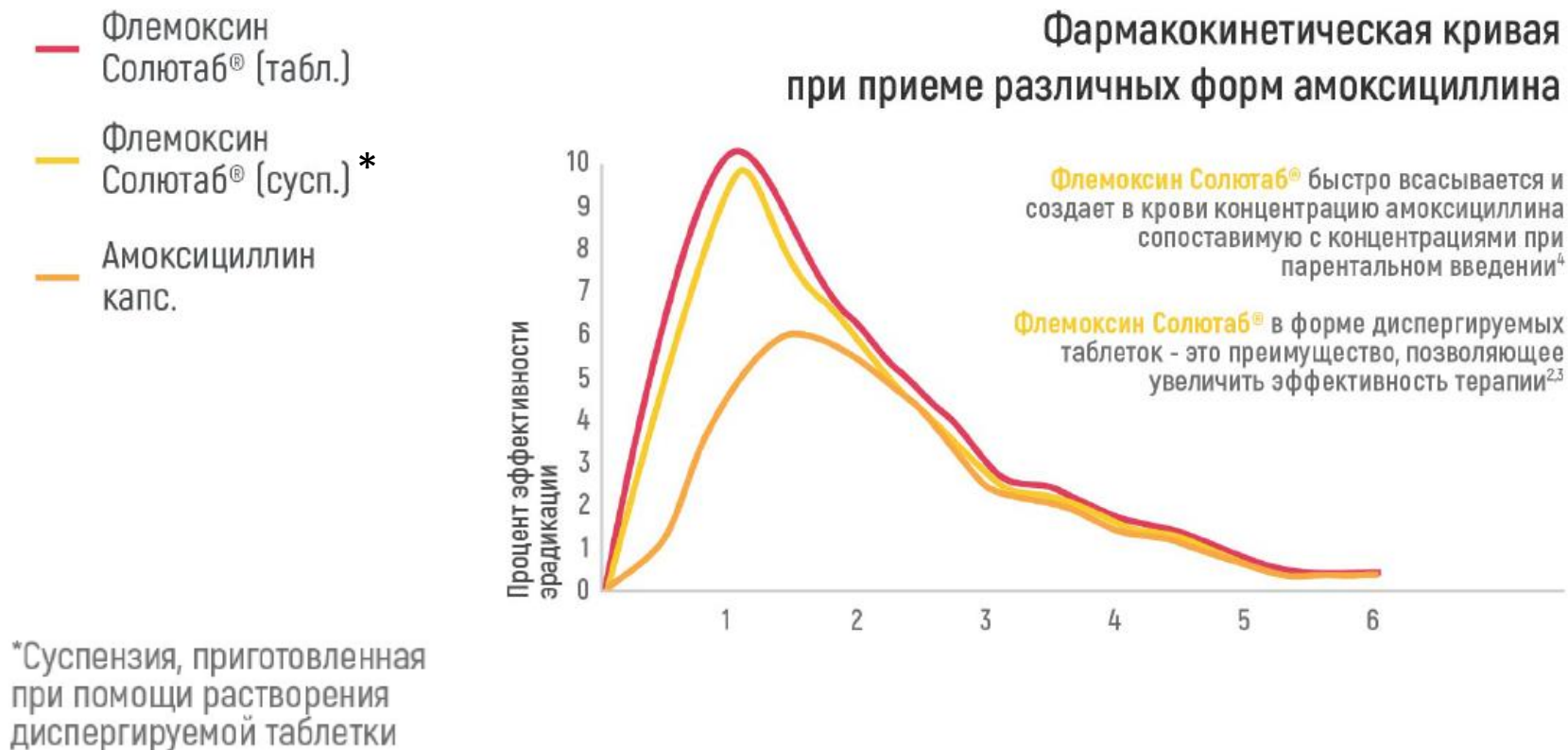
Схемы эрадикационной терапии инфекции *H. pylori*, регламентированные консенсусом Маастрихт V



- Амоксициллин - ключевой компонент в схемах эрадикации инфекции *H.pylori* первой линии
- Какой амоксициллин выбрать



Антибиотики действуют на *H. pylori* системно, поэтому преимущество имеет тот антибиотик, биодоступность у которого выше¹



1. Philip Sutton. *Helicobacter pylori* in the 21st Century. 2010. F. Mégraud. Antimicrobial Resistance and Approaches to Treatment 45. 2010; 45
2. С.К. Зырянов, Ю.Б. Белоусов, А.В. Камаев, А.А. Лелишенцев; Препараты амоксициллина: как сделать правильный выбор?; Лечащий Врач; №4 2015 стр. 87-89
3. Рафальский В.В. Рекомендации Маастрихт-4: выбор схемы эрадикации в эру роста антибиотикорезистентности *H. Pylori*. Вестник практического врача 2012. Спецвыпуск 1: 29-35
4. Cortvriendt W.R., et al. Drug Res 1987;37(8):977-979.

Почему был выбран Джозамицин



Маастрихт V

(раздел: Лечение)

Положение 1. Резистентность *H. pylori* к антибактериальным препаратам имеет тенденцию к росту во всех регионах мира.

Уровень доказательности: умеренный. Класс рекомендаций: сильный.

Распространенность резистентности *H. pylori* к антибактериальным препаратам в различных регионах мира за 2010-2015 гг. (обобщенные данные крупных исследований)

Препарат	Африка	Азия	Европа	Северная Америка	Латинская Америка
Амоксициллин	17,8%	0,7-1,9%	0,5%	0-2,2%	4%
Кларитромицин	13,4%	12,6-21,0%	11,1% -17,5%	16,4-29,3%	12%
Метронидазол	86,2%	29,9-38,1%	17,0% - 34,9%	20,3-44,1%	53%
Левифлоксацин	н/д	14,0-18.2%	14,1% - 24,1%	31,3%	н/д
Тетрациклин	43,9%	0,2-2,4%	2,1%	0,8%	6%

Резистентность к кларитромицину в России



- ✓ Проведенные в последние годы исследования свидетельствуют о том, что распространенность резистентных к кларитромицину штаммов *Нр* в разных регионах России отличается и составляет по различным источникам от 7,6 до 40%.

НАЦИОНАЛЬНЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ
КИСЛОТОЗАВИСИМЫХ И АССОЦИИРОВАННЫХ С *HELICOBACTER PYLORI*
ЗАБОЛЕВАНИЙ (V МОСКОВСКИЕ СОГЛАШЕНИЯ, 2013)

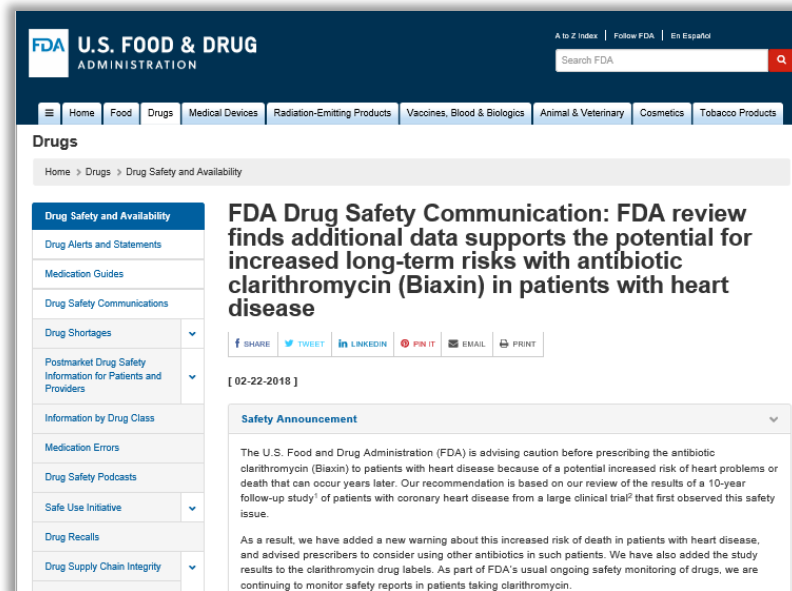
- ✓ Данные о регионарной резистентности к кларитромицину в РФ весьма противоречивы, т.к. были использованы различные методики, но, тем не менее, чрезвычайно низкие показатели противоречат общим тенденциям.

VI НАЦИОНАЛЬНЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ
КИСЛОТОЗАВИСИМЫХ И АССОЦИИРОВАННЫХ С *HELICOBACTER PYLORI*
ЗАБОЛЕВАНИЙ (VI МОСКОВСКИЕ СОГЛАШЕНИЯ, 2016)

FDA Предупреждение по безопасности: обзор FDA дополнительных данных об увеличении долгосрочных рисков у пациентов с заболеваниями сердца, связанных с антибиотиком кларитромицин [1]

[22 февраля 2018]

- ✓ U.S. FDA рекомендует проявлять осторожность при выписке антибиотика кларитромицин пациентам с заболеваниями сердца **в связи с возможным увеличением риска проблем с сердцем или смертью**, которые могут произойти годами позже. Рекомендации основаны на данных из 10-летнего исследования CLARICOR [2,3].
- ✓ Врачам следует знать об этих значительных рисках и взвешивать пользу и риски применения кларитромицина перед выпиской его любым пациентам, в особенности пациентам с заболеваниями сердца, даже на короткий период, **рассматривая возможность назначения других антибиотиков**.
- ✓ В большом клиническом исследовании CLARICOR [3] наблюдалось внезапное увеличение числа смертей среди пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, получавших 2-недельный курс кларитромицина, которые наблюдались в течение года и более. Нет ясного объяснения, каким образом кларитромицин мог бы приводить к большему количеству смертей, чем плацебо.



1. FDA Drug Safety Communication [02-22-2018] <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm597289.htm>
2. Winkel P, Hilden J, Fischer Hansen J, et al, Clarithromycin for stable coronary heart disease increases all-cause and cardiovascular mortality and cerebrovascular morbidity over 10 years in the CLARICOR randomised, blinded clinical trial. International Journal of Cardiology 2015; 182:459-465.
3. Jespersen CM, Als-Nielsen B, Damgaard M, et al. Randomised placebo controlled multicenter trial to assess short term clarithromycin for patients with stable coronary heart disease: CLARICOR trial. BMJ 2006;332:22-7.

Джозамицин

Результаты клинического исследования у 27 000 пациентов¹



- ✓ Минимальное влияние на систему цитохрома Р-450 и метаболизм других препаратов в печени ^{2,3}
- ✓ Высокий профиль безопасности
- ✓ Отсутствие стимулирующего влияния на моторику кишечника ^{3,4}
- ✓ Практически не действует на нормальную 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®
Регистрационный номер: ЛС-001632 от 23.08.2010 (<http://grls.rosminzdrav.ru/>, дата обращения 11.09.2018)

Джозамицин обладает меньшим спектром частых побочных эффектов в сравнении с кларитромицином ^{3,4}



Частые нежелательные эффекты макролидов, применяемых в схемах эрадикации (>1/100, <1/10)^{3, 4}

	Пищеварительная система	Аллергические реакции	Нервная система	Кожные покровы	Органы чувств	Лабораторные показатели
Джозамицин	 Дискомфорт в желудке, тошнота	 Нет	 Нет	 Нет	 Нет	 Нет
Кларитромицин	 Диарея, рвота, диспепсия, тошнота, боль в области живота	 Сыпь	 Головная боль, бессонница	 Интенсивное потоотделение	 Дисфагия, извращение вкуса	 Отклонение в печеночной пробе

Благоприятный профиль безопасности
Частота развития нежелательных явлений менее 5% ^{1,2}

1. И. В. Маев, Ю. А. Кучерявый, Д. Н. Андреев; Журнал Лечащий врач, Апрель 2014, №4

2. Georgopoulos A., Buxbaum A. Josamycin - das bessere Makrolid? Antibiotika monitor. 2004;4.

3. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения препарата Клацид® 500 mg per.номер ЛС-000679-29082014 (<http://grls.rosminzdrav.ru>)

4. Инструкция по медицинскому применению препарата Вильпрафен® Солютаб® ЛС-001632-020811 – 7ссылка

Джозамицин рекомендован к применению в первой линии эрадикации *H. pylori*

Протокол №2, Приложение 2
Президент НОГР
д.м.н. проф. Л.Б. Лазебник

УТВЕРЖДЕНЫ
XVI Съездом НОГР
Москва, 24–25 ноября 2016 г.

VI НАЦИОНАЛЬНЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ КИСЛОТОЗАВИСИМЫХ И АССОЦИИРОВАННЫХ С *HELICOBACTER PYLORI* ЗАБОЛЕВАНИЙ (VI МОСКОВСКИЕ СОГЛАШЕНИЯ)

Л.Б. Лазебник, Е.И. Ткаченко, Д.И. Абдулганиева, Р.А. Абдулхаков, Е.Б. Авалуева, М.Д. Ардатская, В.А. Ахмедов, Д.С. Бордик, С.Г. Бурков, М.А. Бутов, Е.В. Голованова, В.Ю. Голофеевский, В.Б. Гриневич, Г.С. Джулай, В.П. Добрица, Е.Ю. Еремина, А.Б. Жебрун, Т.Н. Жигалова, И.О. Иваников, В.А. Исаков, А.Н. Казюлин, А.В. Калинин, И.В. Козлова, И.А. Комиссаренко, Е.А. Корниенко, Н.В. Корочанская, С.А. Курилович, Ю.А. Кучерявый, Е.Д. Ли, И.А. Ли, С.В. Левченко, М.А. Ливзан, А.Ф. Логинов, И.Д. Лоранская, И.В. Маев, В.А. Максимов, Д.А. Миллер, О.Н. Минушкин, А.А. Низов, Л.С. Орешко, М.Ф. Осипенко, А.И. Пальцев, В.Д. Пасечников, В.Г. Радченко, М.Н. Рустамов, О.А. Саблик, В.Э. Сагынбаева, Р.Г. Сайфутдинов, А.А. Самсонов, А.С. Сарсенбаева, П.В. Селиверстов, В.И. Симаненков, С.И. Ситкин, Б.Д. Старостин, А.Н. Суворов, Л.В. Тарасова, А.В. Ткачев, Ю.П. Успенский, О.В. Хлынова, Н.М. Хомерики, С.Г. Хомерики, В.В. Цуканов, В.В. Черкин, А.Л. Чернышев, О.О. Шархун, П.Л. Щербakov, Э.П. Яковенко.



ПЕРВАЯ ЛИНИЯ АНТИХЕЛИКОБАКТЕРНОЙ ТЕРАПИИ*

ПЕРВЫЙ ВАРИАНТ	ВТОРОЙ ВАРИАНТ
ИПП** + амоксициллин 1000 мг 2 раза в сутки + кларитромицин 500 мг 2 раза в сутки или джозамицин 1000 мг 2 раза в сутки, или нифуроксазид 400 мг 2 раза в сутки	ИПП* + амоксициллин 1000 мг 2 раза в сутки + кларитромицин 500 мг 2 раза в сутки или джозамицин 1000 мг 2 раза в сутки, или нифуроксазид 400 мг 2 раза в сутки + висмута трикалия дицитрат 120 мг 4 раза в сутки или 240 мг 2 раза в сутки
В течение 14 дней, если эффективность 10-дневной терапии не доказана локальными исследованиями.	
** Ингибиторы протонной помпы в стандартной дозе	

* Адаптировано: VI Национальные рекомендации по диагностике и лечению кислотозависимых и ассоциированных с *Helicobacter pylori* заболеваний (VI Московские соглашения). Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2017, 2(138), 3–21

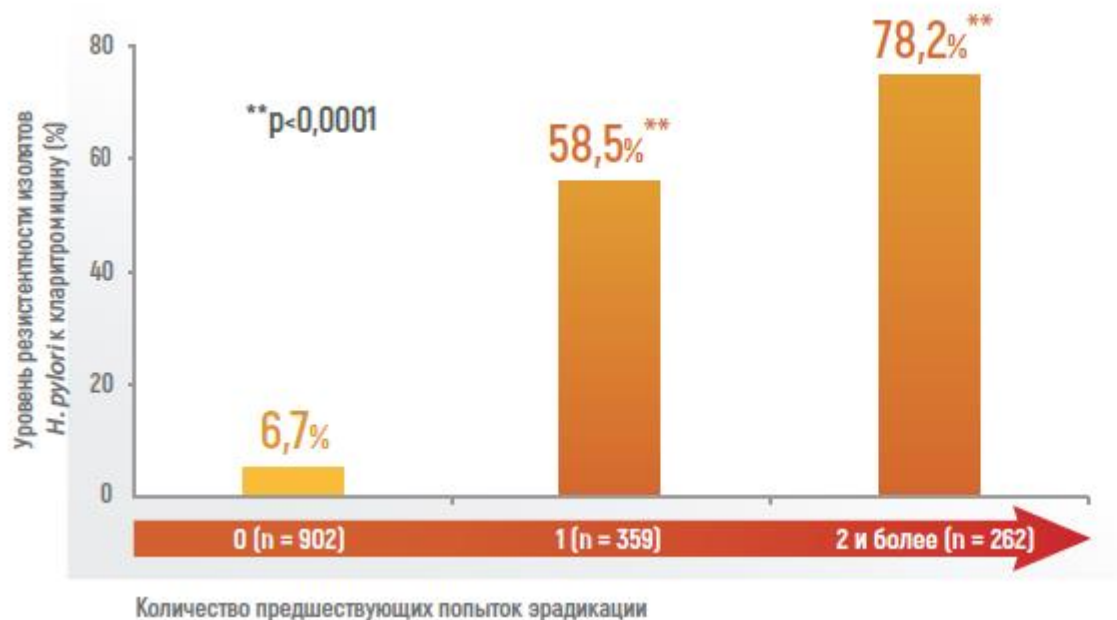
В последние годы обращено внимание на низкую эффективность последовательной терапии и квадротерапии без препаратов висмута (ИПП + амо + кла + метр) в регионах с высокой частотой устойчивости *H. Pylori* к метронидазолу, к которым в том числе относится и Россия

Клинические рекомендации РГА по диагностике и лечению язвенной болезни. -РЖГГК. – 2016. - № 26 (6). – С.51.

Эффективность стандартной тройной терапии* сегодня 68–72%

Неудачная попытка эрадикации *H. pylori* способствует развитию резистентности²

Резистентность *H. pylori* зависит от количества предшествующих эрадикаций
и достоверно выше у пациентов, проходивших эрадикацию 1 и более раз²



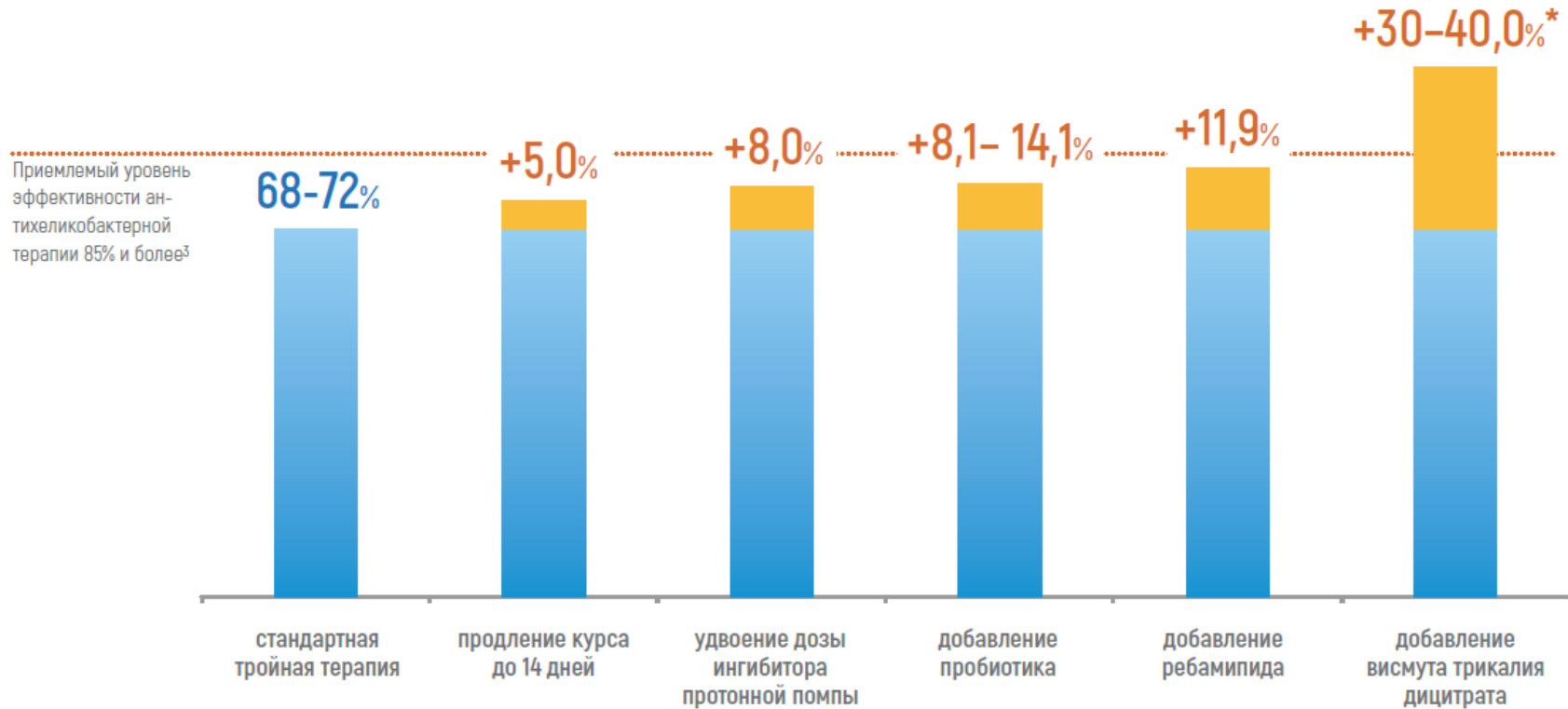
«Российская Гастроэнтерологическая Ассоциация рекомендует назначать стандартную тройную терапию, применяя различные меры, повышающие ее эффективность...»¹

Ивашкин В.Т. и соавт. «Обзор литературы и резолюция Экспертного совета Российской гастроэнтерологической ассоциации» 19.05.2017

*Согласно данным отечественных исследователей, в разных группах пациентов эффективность 10-дневной стандартной тройной терапии составила 68 и 72% (ITT)

1. Ивашкин В. Т., Маев И. В., Лапина Т. Л., Шептулин А. А., Трухманов А. С., Абдулхаков Р. А., Апексеенко С. А., Дехнич Н. Н., Козлов Р. С., Кляритская И. Л., Курилович С. А., Осипенко М. Ф., Симаненков В. И., Хлынов И. Б. Лечение инфекции *Helicobacter pylori*: мейнстрим и новации (Обзор литературы и резолюция Экспертного совета Российской гастроэнтерологической ассоциации 19.05.2017 г.) / Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2017. N 4. С. 4–21
2. Wypenhhorst N. et al. Prospective multicentre study on antimicrobial resistance of *Helicobacter pylori* in Germany. J Antimicrob Chemother. 2014 Nov; 69 (11): 3127–33

Пути повышения эффективности эрадикационной терапии инфекции *H. pylori*¹



«Присоединение висмута трикалия дицитрата к эрадикационной терапии *H. pylori* служит универсальным методом повышения ее эффективности...»²

*в случае резистентных штаммов *H. pylori*

1. Маев И.В и соавт. Современные схемы эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori*: стратегия дифференцированного применения: эффективность и безопасность. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2017;140(4):103-110
2. Ивашкин В. Т., Маев И. В., Лапина Т. Л., Шептулин А. А., Трухманов А. С., Абдулхаков Р. А., Аpekceенко С. А., Дехнич Н. Н., Козлов Р. С., Кляритская И. Л. Курилович С. А., Осипенко М. Ф., Симаненков В. И., Хлынов И. Б. Лечение инфекции *Helicobacter pylori*: мейнстрим и новации (Обзор литературы и резолюция Экспертного совета Российской гастроэнтерологической ассоциации 19 мая 2017 г.) / Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2017. N 4. С. 4–21;
3. Graham DY, Lee YC, Wu MS. Rational *Helicobacter pylori* therapy: evidence-based medicine rather than medicine-based evidence. Clin Gastroenterol Hepatol. 2014;12:177–86.

Меры, повышающие эффективность терапии*

Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых

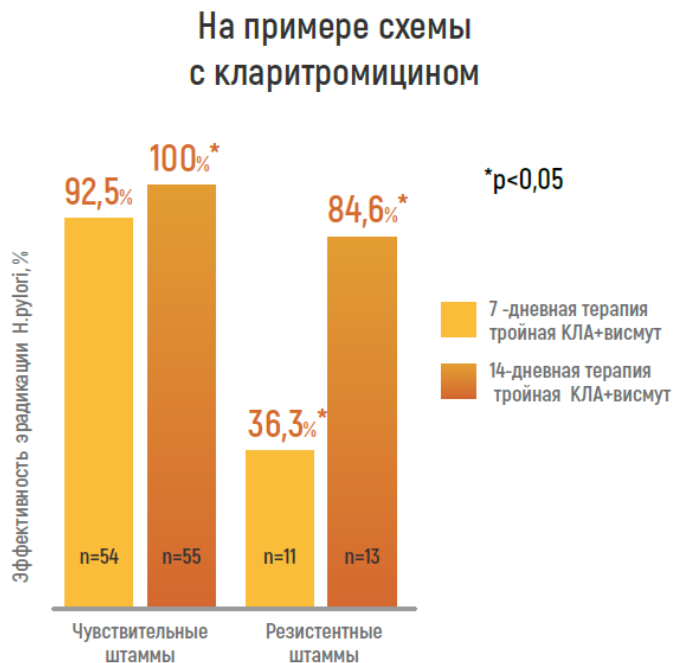
В.Т. Ивашкин¹, И.В. Маев², Т.Л. Лапина¹, А.А. Шептулин¹, А.С. Трухманов¹, Е.К. Баранская¹, Р.А. Абдулхаков³, О.П. Алексеева⁴, С.А. Алексеенко⁵, Н.Н. Дехнич⁶, Р.С. Козлов⁷, И.Л. Кляритская⁸, Н.В. Корочанская⁹, С.А. Курилов^{10,11}, М.Ф. Осипенко¹¹, В.И. Симаненков¹², А.В. Ткачев¹³, И.Б. Хлынов¹⁴, В.В. Цуканов¹⁵

Включение висмута трикалия дицитрата в состав эрадикационной терапии инфекции *H. pylori*

Добавление к стандартной тройной терапии висмута трикалия дицитрата в дозе 240 мг 2 раза в сутки или 120 мг 4 раза в сутки служит мерой повышения ее эффективности (**УДД 2, УУР В**) [1, 8], которая основана на бактерицидном эффекте висмута трикалия дицитрата по отношению к *H. pylori*, а также цитопротективных свойствах этой соли висмута [78–80].

*Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых // РЖГТК. 2018. № 28(1). С. 55–77

Добавление висмута трикалия дицитрата к схеме эрадикации инфекции *H.pylori* повышает эффективность лечения даже при наличии резистентных к антибиотикам штаммов¹



При резистентности *H.pylori* к кларитромицину эффективность 14-дневной схемы с висмутом 84,6%



При резистентности *H.pylori* к левофлоксацину прирост эффективности 14-дневной схемы с висмутом + 33%

Висмут имеет синергетический эффект с антибиотиками и преодолевает резистентность *H.pylori* к кларитромицину и левофлоксацину¹

Механизм действия висмута трикалия дицитрата

Гастропротективное действие

Местное защитное действие

- Снижает активность пепсина
- Связывает соли желчных кислот
- Образует защитную пленку, закрывающую язву и эрозию от воздействия агрессивных факторов

Местное цитопротективное действие

Стимулирует образование простагландинов

Усиливает секрецию слизи и бикарбонатов

Улучшает микроциркуляцию

Аккумулирует эпидермальный фактор роста

Стимулирует регенерацию

Антимикробное действие

- Ингибирует адгезию *H. pylori* на эпителиальных клетках
- Нарушает целостность клеточной оболочки *H. pylori*

Преимущества висмут-содержащих схем эрадикационной терапии

- Хорошая переносимость
- Возможность применения при непереносимости пенициллинов
- Высокая эффективность (более 90%)
- Отсутствие резистентных к висмуту штаммов
- Способность влиять на кокковые формы путем снижения адгезии к эпителиоцитам желудка
- Возможность применения при предполагаемой резистентности к кларитромицину, метронидазолу

Пациент Л., 59 лет

ЭГДС после лечения (февраль 2016)

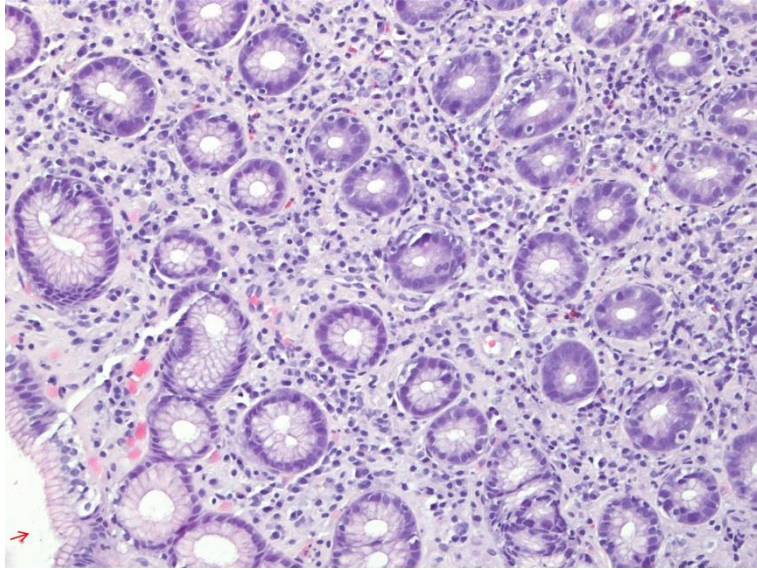
Что видит эндоскопист:

По сравнению с исследованием до лечения – положительная динамика – эпителизация эрозивных дефектов в антральном отделе и теле желудка. Участок гиперплазии не обнаружен.

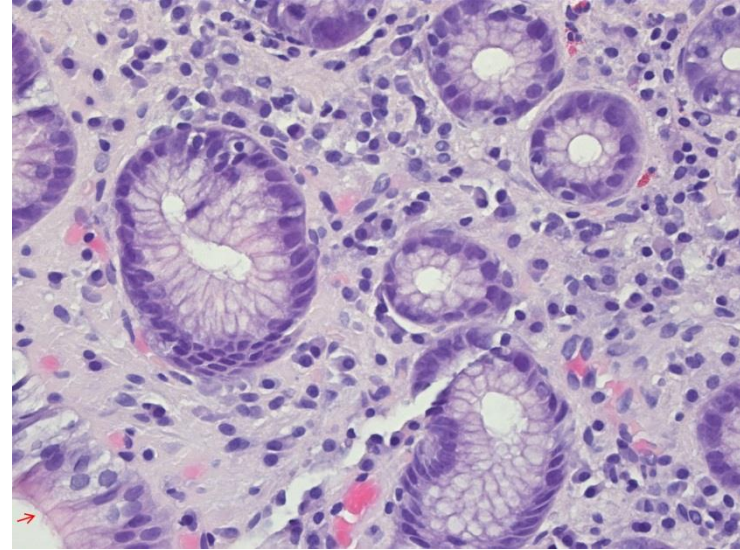
Визуально картина неизменной слизистой.

Пациент Л., 59 лет

Что видит морфолог?



Окраска гематоксилином и эозином.
X200

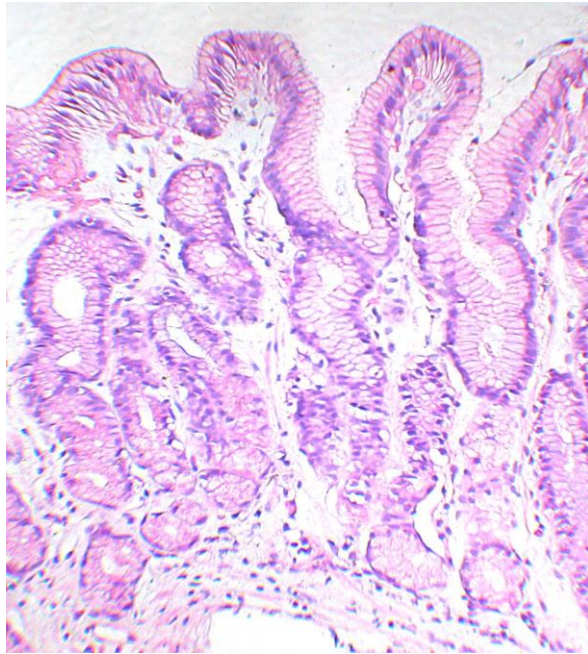


Окраска гематоксилином и эозином.
X400

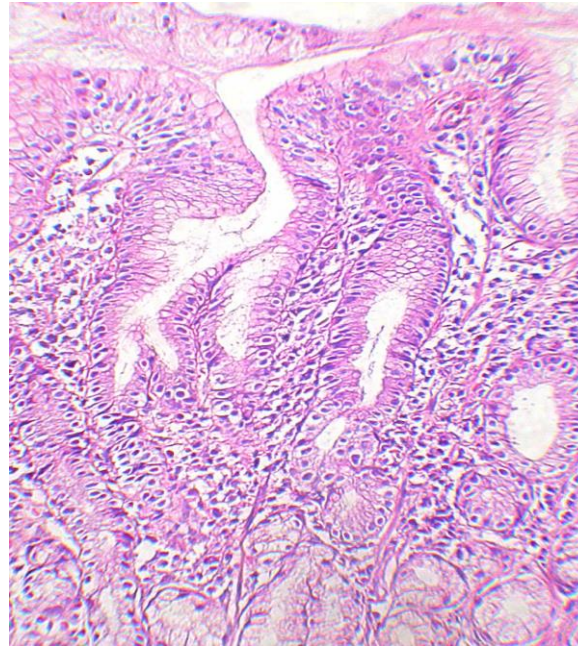
Фрагмент слизистой оболочки тела желудка с сохранением архитектоники валиков, без признаков дистрофии покровно-ямочного эпителия. В собственной пластинке определяются единичные лимфоидные элементы, без воспалительной инфильтрации.

Обсеменение *H. Pylori* не выявлено.

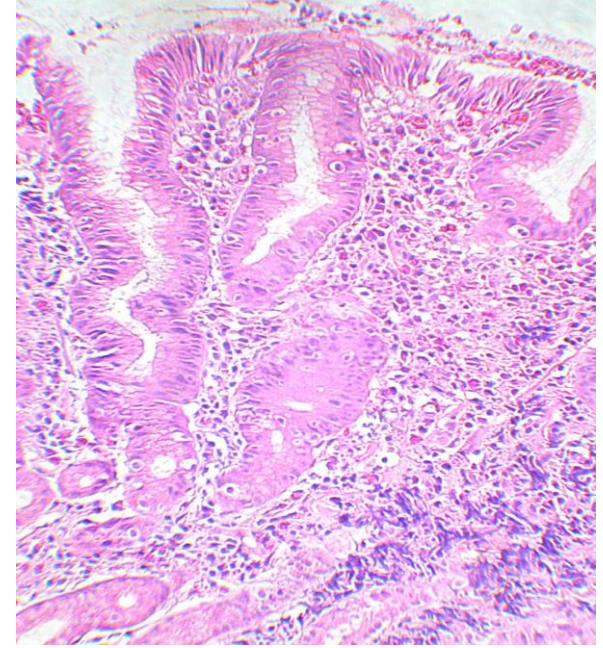
Динамика воспалительных изменений слизистой оболочки желудка через 1 год после эрадикации *H.pylori*¹



Полная редукция
воспалительных изменений
- 24 пролеченных
13,2%



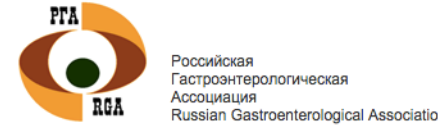
Частичный регресс
воспалительных
изменений - 106 больных
58,6%



Сохранение
выраженности
воспалительных изменений
- 51 пациент
28,2%

Сохранение выраженности воспалительных изменений в слизистой оболочке желудка через год после успешной эрадикационной терапии и элиминации возбудителя зафиксировано у 51 (28,2%) пациента¹

Особые указания



- ✓ В целях улучшения качества послеязвенного рубца и скорейшей редукции воспалительного инфильтрата показана пролонгированная терапия висмута трикалия дицитратом до 8 недель, а также ребамипид 100 мг 3 раза в сутки до 8 недель

VI Московские соглашения, 2016

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

Рекомендации РГА по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых, 2012

Оптимизация схем эрадикации

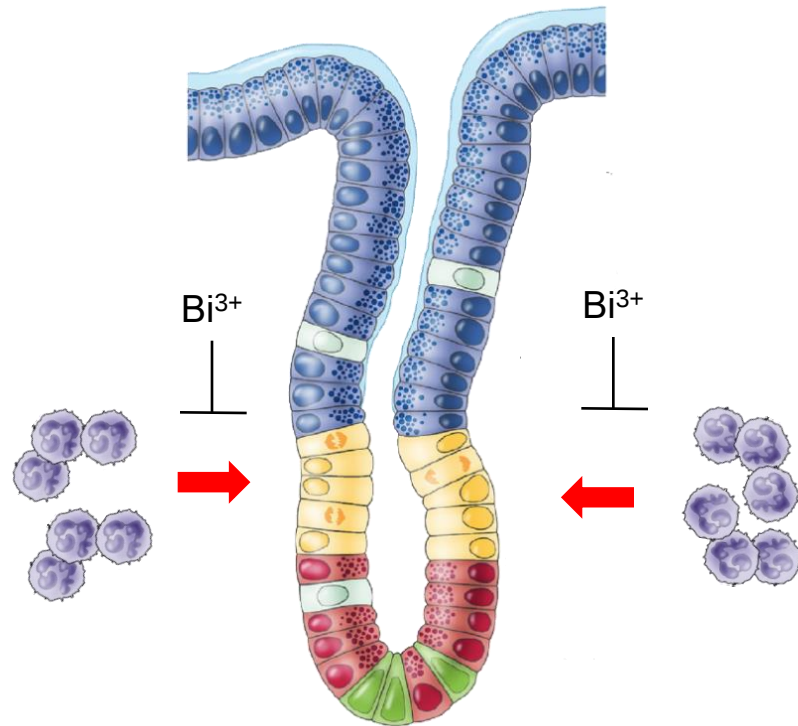
Метод оптимизации ЭТ	Повышение эффективности протокола, %	Влияние на частоту побочных явлений	Минусы/ограничения
Пролонгация курса	3–5	Повышение	Снижение комплаентности; негативное влияние на фармакоэкономические показатели
Использование двойных доз ИПП	8	—	Ситуация «off label»
Использование ИПП последних поколений в схемах ЭТ	4,1-4,7	—	—
Добавление ВТД четвертым компонентом в схему	30-40	—	Нежелательно применение препарата более 8 недель
Использование адьювантной терапии с применением пробиотиков	8,1–13	Снижение	Ограниченный выбор препаратов с доказанной эффективностью на территории России
Использование адьювантной терапии с применением витаминов	До 5	—	Низкий уровень доказательности
Использование ребамипида в схемах ЭТ	11,9	—	—

Обзор современных рекомендаций по лечению инфекции НР

	Маастрихт V, 2015	Торонтский консенсус, 2016	ACG, 2017
Кому назначать	Всем инфицированным пациентам	Всем инфицированным пациентам	Всем инфицированным пациентам
Выбор схемы	В зависимости от региональной резистентности	В зависимости от региональной резистентности	В зависимости от региональной резистентности
Длительность терапии	14	14	10-14
Назначение тройной терапии с кларитромицином	Только в районах с низкой резистентностью (менее 15%)	Только в районах с низкой резистентностью (менее 15%)	Только в районах с низкой резистентностью (менее 15%)
Использование квадротерапии с висмутом	В качестве терапии первой или второй линии	В качестве терапии первой или второй линии	В качестве терапии первой или второй линии

Fallone CA et. Al, 2017; Malfertheiner P. et al, 2017

Последствия длительно существующего воспаления слизистой оболочки желудка



- ❖ Нейтрофилы воспалительного инфильтрата продуцируют активные формы кислорода (АФК)
- ❖ АФК индуцируют перекисное окисление липидов мембран эпителиальных клеток и могут вызывать двунитевые разрывы ДНК, ассоциированные с нелетальными мутациями и индукцией опухолевого роста
- ❖ Ионы Bi обладают способностью блокировать свободные кислородные радикалы, ослабляя повреждения клеток желудка
- ❖ Клеточная «мишень» висмута трикалия дицитрата – ДНК клеток генеративной зоны желез желудка
- ❖ Висмут защищает ДНК от повреждения активными формами кислорода

Обосновано применение висмута трикалия дицитрата в течение 4-8 недель после проведения эрадикации *H.pylori*

Больной Л., 59 лет

Можно сделать заключение
о наличии у больного хронического гастрита,
ассоциированного с инфекцией НР,
и успешной эрадикационной терапии в
декабре 2015 г.

На что нужно обратить внимание при ведении данного пациента?

1. Анамнез, наличие родственников с раком желудка 1 линии
2. Морфологическая диагностика - проведение с учетом современных рекомендаций (OLGA – взятие биоптата из 5 точек)
3. Использование дополнительных методов исследования (24-часовое мониторирование pH в пищеводе и желудке, Гастропанель), современных методик эндоскопического исследования (например, хромоэндоскопия, узкоспектральная эндоскопия с увеличением и без него – для улучшения диагностики предраковых состояний и изменений слизистой)
4. Адекватный контроль за успешностью эрадикации (сроки, методы исследования)

Проблемы лечения инфекции НР

- ✓ Рост резистентных штаммов в популяции
- ✓ Вариативная эффективность классических схем эрадикации (полиморфизм гена CYP2C19)
- ✓ Нерациональная терапия (использование лекарственных средств и схем и, не утвержденных международными и национальными рекомендациями)
- ✓ Низкая частота контроля эрадикации

Morgan D.R. et al., 2017

Спасибо за внимание!

