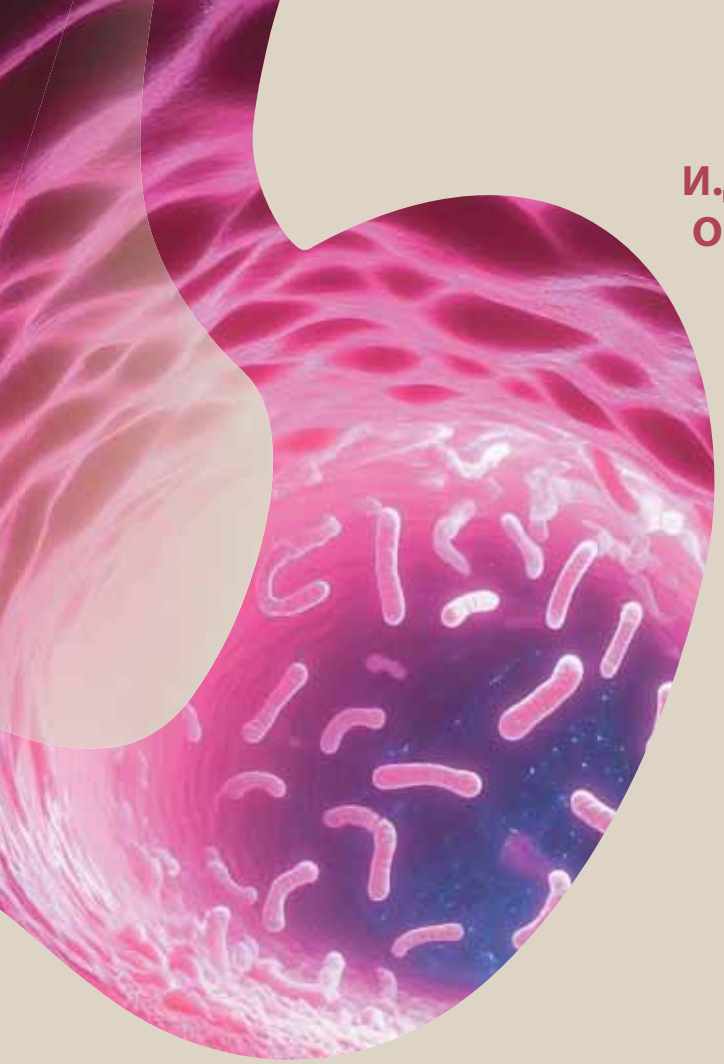
А.М. Осадчук
И.Д. Лоранская
О.В. Головенко



ХЕЛИКОБАКТЕРНАЯ ИНФЕКЦИЯ И ЗАБОЛЕВАНИЯ ЖЕЛУДКА

Москва, 2025

Министерство здравоохранения Российской Федерации
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
дополнительного профессионального образования
РОССИЙСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ НЕПРЕРЫВНОГО
ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ

А.М. Осадчук, И.Д. Лоранская, О.В. Головенко

УТВЕРЖДЕНО
Решением Учебно-методического
совета ФГБОУ ДПО РМАНПО
Минздрава России
«27» ноября 2025 г.
Протокол № 18

ХЕЛИКОБАКТЕРНАЯ ИНФЕКЦИЯ И ЗАБОЛЕВАНИЯ ЖЕЛУДКА

Учебное пособие

Москва, 2025

УДК [616.33/.34-002-022.7:579.84]-07-085(07)
ББК 54.133,14-4-5я7
О-72

Осадчук, Алексей Михайлович.
Хеликобактерная инфекция и заболевания желудка: учебное пособие / А.М. Осадчук, И.Д. Лоранская, О.В. Головенко; М-во здравоохранения Российской Федерации, Федер. гос. бюджетное образоват. учреждение доп. проф. образования «Российская мед. акад. непрерывного проф. Образования». – М.: Прима Принт, 2025. – 100 с.: ил. – ISBN 978-5-6053107-2-3.
I. Лоранская Ирина Дмитриевна.
II.Головенко Олег Владимирович.

Организация-разработчик – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ректор – академик РАН, профессор В.В. Фомин).

Хеликобактерная инфекция и заболевания желудка / А.М. Осадчук, И.Д. Лоранская, О.В. Головенко; ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования». – М.: ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, 2025.

Цель учебного пособия – систематизировать знания обучающихся по клинике, диагностике, дифференциальной диагностике и лечению заболеваний, ассоциированный с *H. pylori*-инфекцией: хронического гастрита, функциональной диспепсии, язвенной болезни и рака желудка.

Содержание учебного пособия соответствует содержанию основной профессиональной образовательной программы дополнительного профессионального образования по специальности «Гастроэнтерология», разделам «Болезни желудка и двенадцатиперстной кишки» и «Опухолевые заболевания органов пищеварения.

В настоящее время наблюдается постепенный рост резистентности *H. pylori* к антибиотикам, применяющихся в схемах эрадикации. Это побуждает поиск более эффективных методов лечения и профилактики болезней, ассоциированных с *H. pylori*. Применение антибиотиков у пациентов, страдающих *H. pylori*-ассоциированными болезнями, вызывают широкий круг побочных эффектов, что препятствует завершению полного курса лечения. Не менее важное направление научного поиска связано с оптимизацией схем эрадикационной терапии, сопровождающихся наименьшим числом побочных эффектов. Рассмотрению этих проблемных вопросов посвящена отдельная глава учебного пособия.

Учебное пособие предназначено гастроэнтерологам, терапевтам и врачам общей практики, а также ординаторам и слушателям циклов повышения квалификации и профессиональной переподготовки по специальности «Гастроэнтерология». Рубрикация по МКБ-10: Класс XI.

Данное учебное пособие разработано и подготовлено сотрудниками кафедры гастроэнтерологии в соответствии с системой стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу.

Авторы:
Осадчук Алексей Михайлович – д.м.н., профессор, профессор кафедры гастроэнтерологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Лоранская Ирина Дмитриевна – заслуженный врач Российской Федерации, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой гастроэнтерологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Головенко Олег Владимирович – д.м.н., профессор кафедры гастроэнтерологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Табл. 4. Рис. 2. Библиогр.: 46 назв.

Рецензенты:
Арабидзе Григорий Гурамович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии и подростковой медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.
Шептулин Аркадий Александрович – д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

УДК [616.33/.34-002-022.7:579.84]-07-085(07)
ББК 54.133,14-4-5я7

ISBN 978-5-6053107-2-3

© Коллектив авторов, 2025 г.

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ 4
ВВЕДЕНИЕ 4
ГЛАВА 1. ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ О *H. PYLORI* *6*
1.1. Исторические аспекты открытия *H. pylori* *6*
1.2. Эпидемиология *H. pylori* *8*
1.3. Морфология *H. pylori* *8*
1.4. Патоморфология *H. pylori* *9*
1.5. Общие вопросы патогенеза хеликобактерной инфекции 10
ГЛАВА 2. ДИАГНОСТИКА ИНФЕКЦИИ *H. PYLORI* *14*
2.1. Общие вопросы диагностики 14
2.2. Гистологический и иммуногистохимический метод 15
2.3. Культуральный метод 16
2.4. Цитологический метод 16
2.5. Молекулярный метод (метод ПЦР) 17
2.6. Биохимические методы 17
2.7. Серологические методы 18
2.8. Радионуклидный метод 19
2.9. Инновационные методы диагностики *H. pylori*-инфекции 19
ГЛАВА 3. ХРОНИЧЕСКИЙ ГАСТРИТ И *H. PYLORI* *21*
ГЛАВА 4. ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ДИСПЕПСИЯ 32
ГЛАВА 5. *H. PYLORI*-ИНФЕКЦИЯ И ЯЗВЕННАЯ БОЛЕЗНЬ 43
ГЛАВА 6. РАК ЖЕЛУДКА 60
ГЛАВА 7. ПРИНЦИПЫ ПРОВЕДЕНИЯ ЭРАДИКАЦИОННОЙ ТЕРАПИИ *H. PYLORI* И ПУТИ ЕЕ ОПТИМИЗАЦИИ 75
7.1. Общие вопросы эрадикационной терапии 75
7.2. Пробиотики и метабиотики в эрадикационной терапии 76
7.3. Пребиотики и синбиотики в эрадикационной терапии 78
7.4. Использование традиционных методов восточной медицины в эрадикационной терапии 81
7.5. Перспективы применения нанотехнологий в медицине 82
7.6. Перспективы применения бактериофагов в эрадикационной терапии ... 82
7.7. Перспективы применения фотодинамической терапии в схемах эрадикации 83
7.8. Использование вакцинации в эрадикации *H. pylori* *83*
7.9. Вещества натурального происхождения как перспективные альтернативные средства эрадикации *H. pylori* *84*
ЗАКЛЮЧЕНИЕ 85
КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ И ЗАДАНИЯ 87
Контрольные вопросы 87
Тестовые задания 88
Эталонные ответы к тестовым заданиям 94
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ 95

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

БУТ – быстрый уреазный тест
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
ИПП – ингибиторы протонной помпы
КЖК – короткоцепочечные жирные кислоты
КТ – компьютерная томография
МРТ – магнитно-резонансная томография
НПВП – нестероидные противовоспалительные средства
ПЦР – полимеразная цепная реакция
РЖ – рак желудка
СОЖ – слизистая оболочка желудка
УДХК – урсодезоксихолевая кислота
УЗИ – ультразвуковое исследование
ХГ – хронический гастрит
ХТ – химиотерапия
ФД – функциональная диспепсия
ФДТ – фотодинамическая терапия
ЭГДС – эзофагогастродуоденоскопия
ЭДС – эндоскопическая подслизистая диссекция
ЭРСО – эндоскопическая резекция слизистой оболочки
ЯБ – язвенная болезнь
ЯБЖ – язвенная болезнь желудка
H. pylori – *Helicobacter pylori*

ВВЕДЕНИЕ

До 1990 года соляная кислота, вырабатываемая обкладочными клетками фундального отдела желудка, представлялась врачам основной причиной возникновения почти всех пептических (гастродуоденальных) язв. Фраза «Нет кислоты – нет язвы» – казалась непоколебимой и бесспорной догмой в гастроэнтерологии. Однако в начале 80-х годов XX века двое австралийских врачей – Б. Маршалл и Дж. Уоррен, стали утверждать, что причиной большинства пептических язв скорее является специфическая бактериальная инфекция, вызванная *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), нежели кислотно-пептическая агрессия желудочного сока.

Их исследования, поначалу решительно оспоренные, в значительной мере подорвали представление о соляной кислоте как ведущем факторе ульцерогенеза. Это позволило, взамен принятых в то время схем терапии, предложить лучшее и более дешевое лечение одного из наиболее длительно текущих и часто встречающихся заболеваний.

Признание *H. pylori* причиной почти всех пептических язв привело к созданию схемы непродолжительной, эффективной, относительно недорогой лекарственной терапии, которая предполагает стойкое избавление от язвы без хирургического вмешательства, изменения привычного питания и стиля жизни, без длительного перманентного использования дорогих лекарственных препаратов. В дополнение к тому, что признание хеликобактерной этиологии язвообразования дало возможность страдающим язвенной болезнью (ЯБ) избежать опасных и болезненных операций, оно способствовало формированию жизненного уклада, свободного от приема лекарств. Это открытие представляет собой наиболее экономный в истории медицины подход к проблеме лечения данного заболевания.

Открытие *H. pylori* совершило настоящую революцию в гастроэнтерологии. Коренным образом изменились представления об этиологии и патогенезе многих заболеваний гастродуоденальной зоны. На сегодняшний день установлено, что *H. pylori* является основным этиологическим фактором не только ЯБ и хронического антрального гастрита, но и MALT-омы, полипов желудка. Рассматривается возможность ассоциации хеликобактерной инфекции с функциональной диспепсией (ФД), гастропатией, индуцированной нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), болезнью Менетрие и аутоиммунным гастритом. Согласно современным представлениям, *H. pylori*-ассоциированный гастрит запускает каскад событий, в дальнейшем приводящих к возникновению рака желудка (РЖ). К сожалению, антибиотикотерапия, применяемая в лечении *H. pylori*-инфекции не всегда эффективна за счет роста резистентности бактерии к ряду антибиотиков, используемых в схемах эрадикации. С другой стороны, эрадикационная терапия может сопровождаться нежелатель-

ными явлениями (например, аллергические реакции, диарея, диспепсический синдром), которые обусловливают прерывание курса лечения, что создает условия для сохранения и дальнейшей персистенции *H. pylori* на слизистой оболочке желудка (СОЖ). Таким образом, актуальной проблемой остается поиск путей наиболее эффективных схем эрадикации *H. pylori* с наименьшим числом побочных эффектов. Это тем более важно, что достижение эрадикации *H. pylori* позволяет рассчитывать на восстановление структуры слизистой оболочки гастродуоденальной зоны, предупредение развития осложнений и полное излечение ЯБ желудка и двенадцатиперстной кишки, MALT-лимфомы желудка, позволяет значительно снизить заболеваемость РЖ, в ряде случаев добиться стойкого устранения диспепсического синдрома при *H. pylori*-ассоциированной диспепсии.

ГЛАВА 1. ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ О *H. PYLORI*

1.1. Исторические аспекты открытия *H. pylori*

Предположения о роли микроорганизмов в возникновении хронического гастрита (ХГ) и ЯБ высказывались еще в XIX веке. В 1874 году G. Bottcher обнаружил спиралевидные бактерии в желудке собак, в 1906 году W. Rreinitz установил наличие подобных бактерий у человека. Уже в 1913 году J. Fibiger предполагал связь РЖ и бактериальной инфекции [3]. Ему удалось получить экспериментальную модель рака при введении бактерий в рацион мышей. Однако идея инфекционного генеза гастрита и ЯБ не была популярна на протяжении длительного времени. Содержимое желудка считалось стерильным, повышение кислотопродукции рассматривалось как основной фактор патогенеза ЯБ, что подтверждалось эффективностью терапии пептической язвы антисекреторными препаратами и антацидами. Эта точка зрения находила поддержку в исследованиях немецкого ученого К. Шварца (1910), указывающих на то, что пептические язвы постоянно обнаруживаются у людей в случае избытка кислоты в желудке. Он стал автором афоризма: «Нет кислоты – нет язвы» [37]. Концепция К. Шварца поддерживалась и расширялась на протяжении более 50 лет, что доказывалось эффективностью оральных антацидов (карбонат кальция или основные соли алюминия и магния), ослаблявших на несколько часов ведущие симптомы ЯБ.

В течение семидесятых годов XX столетия Дж. Уоррен, патолог Королевского госпиталя австралийского города Перт, собирал препараты пункционной биопсии язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, полученные во время эндоскопического исследования. С помощью молодого врача-стажера Б. Маршалла эти препараты были окрашены различными методами и тщательно исследованы под микроскопом. Дж. Уоррен и Б. Маршалл обратили внимание на то, что в биопсийных препаратах, где имелась язва, присутствуют видимые под микроскопом бактерии. В слабо окрашенных препаратах они просто ютились под слизистым слоем желудка. Эти бактерии неизменно находили в язвах, так же, как и в других частях антрального отдела желудка у больных с язвенной болезнью. У пациентов, не имеющих язвы желудка или двенадцатиперстной кишки, таких бактерий часто не обнаруживали.

Продолжая свою работу, Б. Маршалл и Дж. Уоррен обнаружили спиральные бактерии, выделяющие уреазу, которые были приняты за *Campilobacter pylori*. Последующее тестирование выявило, что эти бактерии принадлежат близкородственному виду – *H. pylori*. Исследователи разработали упрощенную методику выращивания бактерий в культуре, продолжая искать взаимосвязь между язвой желудка и двенадцатиперстной кишки и наличием в этих тканях *H. pylori*. Впервые работа Б. Маршалла и Дж. Уоррена была опубликована в 1982 году в журнале Lancet [46]. Итогом работы явилось выполнение основных постулатов инфекционного заболевания по Коху, причем у здоровых лиц данные микроорганизмы не выявлялись. У больных был найден возбудитель и выделена культура *H. pylori* из материала, взятого от больного. Для выполнения третьего постулата необходимо вызвать заболевание у здорового человека путем введения возбудителя. Барри Маршалл и его коллеги выпили раствор культуры *H. pylori*, после чего у всех их развились диспепсические симптомы, антральный гастрит, а у части из них – ЯБ. При этом диагноз гастрита и ЯБ болезни были подтверждены при выполнении фиброгастроскопии с гистологическим исследо-

ванием. Таким образом, было установлено, что *H. pylori* является причиной ЯБ и антрального гастрита. В противовес известному постулату К. Шварца «Без кислоты – нет язвы», появился другой афоризм, принадлежащий G. Tytgat (1995), «Нет *H. pylori* – нет *H. pylori*-ассоциированной ЯБ» [41].

1.2. Эпидемиология *H. pylori*

Доказанным резервуаром *H. pylori*-инфекции является человек; животные не играют большой роли в распространении хеликобактериоза, хотя возможность заражения от животных не исключена. Наибольшую опасность представляют рвотные массы больного, в меньшей степени – слюна и фекалии. Возможно заражение через плохо очищенную воду и сырые овощи.

H. pylori-инфекция широко распространена повсеместно. В последние 30 лет встречаемость *H. pylori*-инфекции у взрослых лиц снижается во всем мире, что связано с широким применением эрадикационных схем лечения. У детей же этот показатель остается стабильным и в среднем превышает 30%. По данным 2022 года, распространенность *H. pylori* в России у лиц без предшествующей эрадикационной терапии составляет 38,8%. При этом глобальная распространенность *H. pylori* в мире составляет 43,9%. В некоторых странах показатели распространенности ниже или около 15%: Гонконге (15,0%), Индонезии (14,4%), Хорватии (13,3%), Новой Зеландии (9,2%) и Финляндии (9,1%). В других – они остаются очень высокими: в Колумбии (83,1%), Никарагуа (83,3%), Эквадоре (85,7%), Гватемале (86,6%) и Иордании (88,6%) [19]. Распространенность инфекции выше в регионах с низким индексом человеческого развития. Инфицированность *H. pylori* снижается по мере улучшения социально-экономического статуса, в регионах с более чистым водоснабжением, лучшим состоянием санитарии и гигиены, а также расширением показаний для эрадикационной терапии. Есть исследования, свидетельствующие о том, что на распространенность *H. pylori* могут влиять национальные генетические особенности и даже специфика диеты.

1.3. Морфология *H. pylori*

H. pylori – грамотрицательная палочка спиралевидной формы, имеющая 2-6 жгутиков длиной 5-10 мкм, длина бактерии 2-6,5 мкм, диаметр 0,5-0,6 мкм. Клеточную стенку *H. pylori* составляют трехслойная внешняя мембрана, параплазматическое пространство и трехслойная цитоплазматическая мембрана. В центре бактериальной клетки находятся тонкофибриллярные нити ДНК, а по краям вдоль клеточной стенки – плотно упакованные рибосомы. Снаружи *H. pylori* покрывает слой гликокаликса, способствующий адгезии *H. pylori* на поверхности эпителиоцитов.

В слизистой оболочке *H. pylori* располагается на поверхности эпителиоцитов, под слоем слизи и в глубине ямок, но может находиться и внутри клеток СОЖ. Существуют сведения о проникновении отдельных клеток *H. pylori* в собственную пластинку слизистой желудка.

H. pylori может существовать при температуре от 37° до 42 °C и значении pH 4-6, размножение бактерий происходит при pH 6-8. В неблагоприятных условиях *H. pylori* переходит в кокковую форму. *In vitro H. pylori* выращивают в микроаэрофильной среде при температуре 35°-37 °C при pH 5,5-8,5. Чаще всего *H. pylori* обнаруживаются в пилороантральном отделе, но могут присутствовать и в фундальном отделе желудка, особенно при лечении антисекреторными препаратами, вызывая в нем воспалительные изменения. В луковице двенадцатиперстной кишки *H. pylori* обнаруживается только в очагах желудочной метаплазии, поскольку она не колонизирует кишечный эпителий.

1.4. Патоморфология *H. pylori*

H. pylori выделяет ряд ферментов. Уреаза, каталаза и супероксиддисмутаза выполняют защитные функции. Уреаза разлагает мочевину на углекислоту и аммиак, который нейтрализует соляную кислоту, тем самым, защищая *H. pylori* от ее бактерицидного воздействия. Проникая в париетальную клетку, аммиак нарушает кислотопродукцию. Помимо защиты от кислой среды, уреаза является фактором хемотаксиса моноцитов и лейкоцитов. На выявлении уреазной активности *H. pylori* основаны некоторые методы диагностики *H. pylori*-инфекции. Супероксиддисмутаза и каталаза предохраняют *H. pylori* от контакта с лейкоцитами и препятствуют фагоцитозу.

Другие ферменты *H. pylori*: фосфолипазы, сериновая протеаза, каталаза и глюкозофосфатаза оказывают токсическое действие на СОЖ, нарушают целостность эпителиального слоя и способствуют

внедрению *H. pylori* в слизистую. Некоторые штаммы *H. pylori* вырабатывают вакуолизирующий цитотоксин (VacA) и цитотоксин-ассоциированный белок (CagA).

Антигенная структура H. pylori. Поверхностный антиген *H. pylori* вызывает образование иммуноглобулинов класса А. Более сильным антигеном является CagA, способствующий образованию иммуноглобулинов класса G. VacA обладает слабыми антигенными свойствами. В настоящее время открыты и другие антигены *H. pylori* (IceA, BabA, dupA, SabA, AlpA, AlpB, OipA, Hop2, OMV, Fla). Кроме того, *H. pylori* содержит липополисахарид и О-полисахарид, индуцирующие развитие иммунных реакций и способствующие адгезии *H. pylori* [45].

1.5. Общие вопросы патогенеза хеликобактерной инфекции

Большая часть *H. pylori* свободно располагается в надэпителиальной слизи, и только 20% связаны с эпителиальными клетками. *H. pylori* подвергается адгезии исключительно на желудочном эпителии, в участках метаплазии двенадцатиперстной кишки и участках гетеротопии в толстой кишке. *H. pylori* является патогеном, приспособившимся к существованию в своей экологической нише – антральном отделе желудка. Равновесие между *H. pylori* и макроорганизмом устойчиво и сохраняется практически неизменным на протяжении многих лет. Это обстоятельство подчеркивается тем, что титры антихеликобактерных антител могут не меняться 20 и более лет.

Наиболее изученной детерминантой вирулентности *H. pylori* является «островок патогенности» – локус, содержащий около 30 генов. Наиболее важным геном является CagA. Он является специфичным для *H. pylori*, так как не обнаруживается ни в одной из бактерий других видов. Предполагают, что данный ген возник в связи с обитанием *H. pylori* в агрессивной среде желудка. При адгезии *H. pylori* к эпителиоцитам СОЖ им впрыскивается в мукоцит продукт гена CagA – CagA-протеин, посредством использования так называемого IV типа бактериальной секреции. Протеин CagA содержит радикалы тирозина, которые в эпителиальной клетке подвергаются фосфорилированию. Новый продукт транскрипции индуцирует эпителиоцит СОЖ к выработке интерлейкина 8, являющегося мощным хемоаттрактантом, привлекающего нейтрофилы, вызывающего активацию пролиферации и/или апоптоза, обеспечивающего изменение цитоскелета эпителиальной клетки, что приводит к более удобной адгезии бактерий – «феномен колибри». Изменение цитоскелета клетки возникает в результате взаимодействия Cag-протеина с фибриллярным F-актином, сопровождающееся формированием в апикальной части мукоцита ладьевидного вдавления, образующего возможность более тесного контакта с *H. pylori*. В результате повреждающего действия *H. pylori* на эпителиоциты вырабатываются цитокины, усугубляющие лейкоцитарную инфильтрацию. Кроме того, полипептид, выделяемый *H. pylori*, также обладает хемоаттракционным действием. В результате воспалительной реакции происходит нарушение микроциркуляции, дегрануляция тучных клеток, агрегация лейкоцитов и тромбоцитов, увеличивается проницаемость сосудов. Активные макрофаги, моноциты и нейтрофилы вырабатывают фактор активации тромбоцитов, лейкотриены, протеазы, активные метаболиты кислорода и вызывают деструкцию эпителия слизистой. Так как *H. pylori* – неинвазивный микроорганизм и проникает в собственную пластинку слизистой только при значительном угнетении иммунитета, фагоцитоз возможен лишь при выходе нейтрофилов в просвет желудка, где они быстро погибают, и фагоцитоз обычно не бывает завершен, чему способствует и система защиты *H. pylori*. *H. pylori* способна модулировать иммунный ответ, делая его неопасным ни для самого микроорганизма, ни для хозяина, тем самым вызывая длительную персистенцию инфекции. Отчасти персистенция обусловлена и тем, что *H. pylori* является слабым иммуногеном и обладает антигенной мимикрией. Под действием *H. pylori* происходит стимуляция пролиферации, однако избыточная пролиферация долгое время уравновешивается усилением апоптоза.

VacA – ген, также как и CagA, специфичен для *H. pylori* и обеспечивает ее выживание в конкретных условиях. Данный ген присутствует во всех штаммах *H. pylori*. Патогенетически значимые эффекты VacA обнаруживаются у штамма s1/m1, который получил название «вакуолярного». Данный штамм способен вызывать вакуолизацию цитоплазмы эпителиоцитов *in vitro*. Экспрессия данного гена приводит к синтезу соответствующего белка (VacA), приводя-

щего к формированию пор в эпителиальных клеточных мембранах, через которые выходят различные анионы и мочевина. Выход мочевины в просвет желудка принципиально важен для выживания *H. pylori* как вида. Это связано с тем, что при гидролизе мочевины происходит образование аммиака, защищающего микроорганизм от губительного воздействия ионов водорода. Доказано, что штаммы VacA s1/m1 тесно связаны с карциномой желудка, напротив, VacA s2 чрезвычайно редко обнаруживаются у пациентов с пептической язвой и РЖ. VacA разрушает латеральные контакты покровно-ямочного эпителия, обеспечивая доступ питательных веществ к бактериальным клеткам, расположенным в надэпителиальной слизи, блокирует созревание макросом в макрофагах, препятствует презентации антигенов лимфоцитам, подавляет их пролиферацию, что приводит к иммуносупрессии и созданию более комфортных условий для существования хеликобактера [12].

Белкам наружной мембраны OMVs и жгутиковым антигенам Fla *H. pylori* принадлежит роль в способности бактерии колонизировать слизистую оболочку желудка и создавать биопленки, препятствующие полноценному воздействию иммунной системы хозяина и антибиотиков на патогенный микроорганизм.

Считается, что генов, определяющих канцерогенность *H. pylori*, не существует. Разница между различными штаммами *H. pylori* только количественная, но не качественная [45]. Роль генов *H. pylori* BabA, CagA и VacA, DupA, IceA в развитии заболеваний верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) продолжает обсуждаться [12]. Существуют предположения о том, что штаммы *H. pylori,* позитивные по этим генам, имеют наибольшую способность к адгезии и вследствие этого наиболее всего способны индуцировать развитие РЖ. Штаммы, позитивные по DupA, вызывают развитие язвы двенадцатиперстной кишки. Однако эти положения остаются не столь однозначными [12].

Одним из основных патогенетических факторов *H. pylori*-инфекции является усиление кислотопродукции в результате гипергастринемии. К гипергастринемии и гиперсекреции соляной кислоты приводит ряд механизмов:

1. Увеличение выработки гастрина G-клетками под воздействием цитокинов, продуцируемых нейтрофилами;
2. Уменьшение продукции D-клетками соматостатина, оказывающего угнетающее влияние на G-клетки и тормозящего продукцию гастрина;
3. Увеличение pH слизистой под действием аммиака, образующегося с помощью уреазы *H. pylori*, приводит к нарушению обратной связи между продукцией гастрина и соляной кислоты.

Повышение кислотопродукции – не единственный фактор ульцерогенеза при *H. pylori*-инфекции. *H. pylori* вызывает уменьшение количества слизи и снижение ее защитных свойств. Под действием *H. pylori* ускоряется эвакуация, что вызывает попадание кислого содержимого желудка в двенадцатиперстную кишку. При *H. pylori*-инфекции в СОЖ изменяются процессы клеточного обновления эпителиоцитов: нарушается реэпителизация за счет торможения миграции и усиления апоптоза, отмечаются расстройства микроциркуляции и замедляется процесс рубцевания, понижаются защитные свойства регенерированного эпителия. Атрофия приводит к дисплазии и метаплазии СОЖ, а в последующем – к возможному возникновению РЖ.

Большое значение в формировании хеликобактер-ассоциированных заболеваний придается нарушению местного иммунитета. Доказано, что *H. pylori* способна к продукции γ-глутамилтранспептидазы – фактора, способного к подавлению пролиферативной активности Т-лимфоцитов в G1-фазе клеточного цикла. Иммуносупрессию вызывают растворимые компоненты бактериального пептидогликана. *H. pylori* способны к мимикрии. При этом происходит формирование мембранных антигенов, напоминающих Lewis-антигены эпителиоцитов. В результате этого Т-лимфоциты макроорганизма не способны к узнаванию бактерии, а хеликобактеру удается избежать их губительного влияния и заселить СОЖ.

В настоящее время предполагается, что патогенез возникновения заболеваний, ассоциированных с *H. pylori*, намного сложнее, чем это казалось ранее. Считается, что наряду с хеликобактером, в формировании заболеваний гастродуоденальной области могут участвовать и другие микрооранизмы. Так, только у 10% здоровых лиц СОЖ является стерильной. Наряду с *H. pylori* на слизистой желудка присутствуют различные микроорганизмы. Однако в настоящее

время считается, что все они транзиторные, а основная роль в этиологии болезней пилородуоденальной зоны принадлежит *H. pylori*.

Гетерогенность иммунного ответа и воспаления обусловливают развитие различных хеликобактер-ассоциированных заболеваний. Считается, что клинический диапазон проявлений *H. pylori*-инфекции обусловливается совокупностью аллельных полиморфизмов *H. pylori* и человека. Длительная персистенция воспаления после эрадикации *H. pylori* в рамках так называемого «эксхеликобактерного гастрита» доказывает доминирование генетического полиморфизма хозяина среди факторов риска возникновения заболеваний, ассоциированных с *H. pylori*.

При истощении париетальных клеток pH антрального отдела желудка повышается, и *H. pylori* заселяет тело желудка. Формируется пангастрит и паракринные влияния Th1-лимфоцитов и макрофагов, обусловленные выделением интерлейкина-1ß и интерферона-γ, оказывают угнетающий эффект на париетальные и энтерохромаффинные клетки. Доказано, что молекула интерлейкина-1ß обладает в 100 раз большим эффектом по сравнению с ингибиторами протонной помпы (ИПП) и в 6000 раз превосходит блокаторы H_2-гистаминовых рецепторов. Данный патогенетический эффект обусловливает развитие гипохлоргидрии и атрофии слизистой фундального отдела желудка [28].

ГЛАВА 2. ДИАГНОСТИКА ИНФЕКЦИИ *H. PYLORI*

2.1. Общие вопросы диагностики

Для диагностики *H. pylori*-инфекции применяются различные методы: гистологический, цитологический, бактериологический, биохимический, серологический, радионуклидный, иммунологический и молекулярный [6, 22, 39].

Методы диагностики *H. pylori* подразделяются на прямые и косвенные, а также на инвазивные и неинвазивные. С помощью *прямых методов* выявляется сам *H. pylori* (цитологическое, гистологическое исследование, бактериологический метод, иммуногистохимический, полимеразная цепная реакция – ПЦР); *косвенные методы* основаны на определении следов пребывания *H. pylori* в организме (уреазные тесты с гастробиоптатами, радионуклидный уреазный дыхательный тест, гелик-тест, серологические методы).

Инвазивные методы требуют проведения эндоскопии с прицельной биопсией (гистологический, цитологический, бактериологический, уреазный тест с гастробиоптатом, ПЦР с гастробиоптатом), для *неинвазивных методов* эндоскопия не нужна: для серологических исследований используется кровь, для дыхательного уреазного теста пробы выдыхаемого воздуха, зубной налет, слюна, кал для ПЦР.

Эндоскопия с биопсией СОЖ для быстрого уреазного теста и гистопатологического исследования остается стандартом для диагностики *H. pylori*.

2.2. Гистологический и иммуногистохимический метод

Гистологический метод является одним из наиболее часто используемых способов определения *H. pylori* [18]. Может использоваться окраска по Хименесу, гематоксилином и эозином и PAS-AB. Может также использоваться окраска по Романовскому–Гимзе. Гистологический метод является «золотым стандартом» для прямой диагностики *H. pylori*. Однако точность этого диагностического метода зависит от колонизации микроорганизмов образца, от места взятия биопсии из СОЖ и от характера окрашивания. Так, например, диагностическая точность окраски по Хименесу, гематоксилином и эозином и PAS-AB, составила 95,6%, 91,1% и 84,4% соответственно. При этом существуют данные, что окраска по Романовскому–Гимзе обладает наилучшей чувствительностью в 98%. Гистологический диагноз обычно подтверждается четырьмя биопсиями (двумя из углов желудка и двумя из тела желудка). Гистопатологическая оценка с использованием рутинного окрашивания гематоксилином и эозином показала чувствительность свыше 90% и ее можно увеличить с помощью специальных красителей, таких как Генте на основе серебра или путем иммуногистохимического окрашивания. Для гистологического метода разработана количественная оценка степени обсеменения СОЖ *H. pylori* при увеличении 630 раз: до 20 в поле зрения – слабая, до 50 – средняя, более 50 – высокая. Недостатками гистологического метода являются

необходимость наличия морфологической лаборатории, относительно высокая стоимость, а также возможность получения ложноотрицательных результатов.

Иммуногистохимический метод определяет наличие *H. pylori* в гастробиоптатах с помощью моноклональных антител, его специфичность приближается к 100%. Применяется в основном в научных исследованиях, поскольку сложен в применении и имеет высокую стоимость [44].

2.3. Культуральный метод

Бактериологический метод предполагает выделение чистой культуры *H. pylori*, позволяет определить штамм и чувствительность микроорганизма к антибиотикам, делает возможным хранение полученных культур, благодаря чему могут диагностироваться случаи рецидивирования, реинфицирования и суперинфицирования бактерией. Для бактериологического исследования используют гастробиоптаты, пробы желудочного сока или строчный тест (капсулированная нить). Полученные образцы необходимо немедленно поместить в специальные транспортные среды и в течение суток доставить в лабораторию. Затем производят посев на питательные среды и инкубируют в микроаэрофильных условиях при содержании кислорода не более 5% при температуре 37 °C в течение 5-10 суток. *H. pylori* образует мелкие, округлые, прозрачные колонии с гладкой поверхностью или сплошную прозрачную пленку. Существует методика полуколичественной оценки обсемененности слизистой *H. pylori* в зависимости от числа колоний микроорганизма: до 10 колоний в одной чашке (1+), 10-20 колоний (2+), 20-50 колоний (3+), более 50 (4+). Затем проводится микроскопическое и биохимическое исследование полученной культуры. Недостатки бактериологического метода: сложность, необходимость наличия микробиологической лаборатории и высокая стоимость, из-за чего данный метод применяется в основном в научно-исследовательской работе.

2.4. Цитологический метод

Для микроскопического выявления *H. pylori* могут использоваться мазки-отпечатки люминальной поверхности гастробиоптатов (touch cytology). Помимо отпечатков, применяют и другие варианты цитологического исследования: раздавленные препараты (crush cytology) и исследование слоя слизи с поверхности СОЖ, полученного с помощью специальной щеточки (brush cytology). Цитологический метод относительно недорогой, быстрый, не требует сложного оборудования, не менее чувствителен, чем гистологический. Он позволяет по клеточным элементам в препарате оценить, помимо наличия *H. pylori*, активность воспаления, метаплазию, дисплазию, но не дает представления о структуре слизистой оболочки. Наилучшие результаты дает brush cytology. Оптимальной является окраска по Граму, которая позволяет дифференцировать кокковые формы *H. pylori* от других кокков и не требует наличия люминесцентного микроскопа.

2.5. Молекулярный метод (метод ПЦР)

Молекулярный метод – ПЦР – позволяет идентифицировать *H. pylori*, определять штамм, чувствительность к антибиотикам без выделения чистой культуры. Материалом для исследования могут служить гастробиоптат, слюна, зубной налет, кал, желудочный сок. Достоинствами ПЦР являются высокая специфичность, возможность диагностики рецидивирования и реинфекции. Однако этот метод исследования в настоящее время не получил широкого распространения и применяется в основном в научных целях, что связано с его сложностью и высокой стоимостью.

2.6. Биохимические методы

Быстрый уреазный тест (БУТ) основан на выявлении уреазы, продуцируемой *H. pylori*. БУТ использует способность *H. pylori* продуцировать большое количество мочевины в качестве основы для диагностики инфекции. Биоптаты, полученные во время эндоскопии, помещают в среду, содержащую мочевину и индикатор pH. При наличии уреазы мочевина расщепляется на углекислый газ и аммиак, что повышает pH среды и вызывает последующее изменение цвета индикатора pH. БУТ дает результат в течение от нескольких минут до 24 часов, в зависимости от количества бактерий в биоптате. БУТ – недорогой, быстрый, широкодоступный и высокоспецифичный метод. Существуют различные уреазные тесты (кампи-тест, CLO-тест, Де-нол-тест и др.). К примеру, CLO-тест при наличии *H. pylori*-инфекции дает положительный результат через 20 минут в 75% случаев, через 24 часа – в 95% случаев. Результаты CLO-теста идентичны результатам дыхательного теста с мочевиной и морфологического исследования гастробиоптата. При положительном

ответе нет необходимости применения других методов выявления *H. pylori*. Недостаток БУТ в том, что во взятом для исследования гастробиоптате *H. pylori* может не определяться, что обусловливает получение ложноотрицательных результатов. Для повышения чувствительности рекомендуется брать два и более (до 4) фрагмента СОЖ. Возможны ложноположительные результаты, вызванные наличием в СОЖ других микроорганизмов, обладающих уреазной активностью. Чувствительность БУТ зависит от количества бактерий в биоптате; для положительного результата требуется не менее 10 000 клеток.

К неинвазивным методам, принцип действия которых основан на анализе аммиака в выдыхаемом воздухе, относятся такие дыхательные тесты, как «Аэротест» и «Гелик-тест». «Аэротест» оценивает фоновую концентрацию аммиака в выдыхаемом воздухе, которая, кроме *H. pylori*, зависит от множества других факторов. В связи с этим «Аэротест» имеет низкую чувствительность и специфичность. «Гелик-тест» – неинвазивный метод, основанный на оценке роста концентрации аммиака в воздухе ротовой полости после приема обычной мочевины, простой в применении, дешев, не требует применения сложного оборудования, имеет высокую чувствительность и специфичность.

2.7. Серологические методы

Серологические методы основаны на определении антител к *H. pylori* в крови и кале. Антитела выявляются с помощью реакций преципитации, латекс-агглютинации, экспресс-тестов на основе иммунопреципитации. Наиболее часто используется иммуноферментный анализ.

Серологические методы не требуют проведения эндоскопии, просты, сравнительно дешевы, они незаменимы при массовых обследованиях. К их недостаткам относится то, что на ранних стадиях инфицирования (2-3 недели) результат оказывается отрицательным, а после успешной эрадикации *H. pylori* антитела в крови сохраняются в течение длительного времени (от 3 до 6 месяцев), что делает серологические методы неприемлемыми для контроля эффективности эрадикации.

Однако в настоящее время существуют методики применения высокочувствительного иммуноферментного анализа для определения антигенов *H. pylori* в кале, позволяющие выявлять наличие бактерии уже через 4-6 недель после проведения эрадикационной терапии.

2.8. Радионуклидный метод

Радионуклидный метод (уреазный и дыхательный тесты, urea breath test) также основан на выявлении уреазной активности *H. pylori*. Пациенту дается препарат с мочевиной, меченной изотопами углерода (нерадиоактивный углерод-13). Уреаза, вырабатываемая хеликобактером, разлагает мочевину на углекислый газ и аммиак, а углекислота, меченная изотопами углерода, выводится с выдыхаемым воздухом. Материалом для исследования служат пробы выдыхаемого воздуха.

Радионуклидные тесты неинвазивны, редко дают ложноотрицательные результаты, так как позволяют судить обо всей СОЖ, а не об отдельном ее участке. Преимущество их, по сравнению с серологическими методами, состоит в выявлении присутствия *H. pylori* в слизистой желудка и двенадцатиперстной кишке, а не предшествовавшего инфицирования. В редких случаях возможны ложноположительные результаты, связанные с наличием других продуцентов уреазы. Ложноотрицательные результаты могут быть получены при применении антибиотиков и ИПП, в связи с чем прием данных лекарственных средств следует прекратить перед выполнением исследования: антибиотиков, препаратов висмута – за 4-6 недель, ИПП – за 2 недели.

2.9. Инновационные методы диагностики *H. pylori*-инфекции

В настоящее время разработаны инновационные методы диагностики *H. pylori*, однако они остаются малодоступными. К таким методам относятся молекулярные методы, такие как ПЦР с обратной транскрипцией. ПЦР с обратной транскрипцией, в частности, не только позволяет обнаружить *H. pylori*, но и облегчает характеристику потенциальной устойчивости к антибиотикам, что имеет решающее значение для эффективного лечения. Этот молекулярный подход основан на распознавании специфических биомолекул или маркеров, помогающих ранней диагностике инфекции *H. pylori*. Эти маркеры включают 16S рРНК, 16S рДНК и факторы вирулентности CagA и VacA. Времяпролетная масс-спектрометрия с матрично-активированной лазерной десорбцией/ионизацией (MALDI-TOF MS) является мощным аналитическим методом для идентификации и характери-

стики биомолекул, включая белки, пептиды и микроорганизмы. Этот метод произвел революцию в области микробиологии, обеспечив быструю, точную и экономически эффективную идентификацию широкого спектра патогенов, включая бактерии, грибы и вирусы. Преимущество MALDI-TOF MS заключается в том, что он предоставляет результаты в течение нескольких минут или часов, что значительно быстрее традиционных методов, основанных на культурах. MALDI-TOF MS стал бесценным инструментом в клинической микробиологии, обеспечивая быструю и точную идентификацию широкого спектра патогенов, особенно в случае бактерий *H. pylori*. Биосенсорные технологии представляют собой значительный шаг вперед в диагностике инфекции *H. pylori*, предлагая быструю, чувствительную и неинвазивную альтернативу традиционным методам диагностики. По мере развития технологий биосенсоры могут стать стандартным инструментом в диагностике *H. pylori* и других инфекционных заболеваний, улучшая результаты лечения и оптимизируя диагностические алгоритмы. Биосенсор – аналитическое устройство, сочетающее в себе элемент биологического распознавания и физико-химический преобразователь для обнаружения и количественного определения определенных биологических молекул. Существуют различные типы биосенсоров для диагностики инфекции *H. pylori*: электрохимические, оптические, тепловые, пьезоэлектрические. Методы секвенирования нового поколения произвели революцию в геномике, позволив проводить быстрый и комплексный анализ генетического материала. Такие методы позволяют одновременно секвенировать миллионы фрагментов генетического материала, обеспечивая беспрецедентную скорость, производительность и точность. Эти технологии широко применяются в медицинских исследованиях, диагностике, персонализированной медицине и многих других областях. Тем не менее эти методики остаются малодоступными из-за высокой стоимости [20, 36].

В соответствии с отечественными клиническими рекомендациями и Маастрихтом VI (2022) для диагностики *H. pylori*-инфекции рекомендуется только часть из них [6, 15]. Оптимальными методами первичной диагностики *H. pylori*-инфекции являются дыхательный тест с мочевиной, меченной ^{13}C, и моноклональное определение антигена *H. pylori* в кале лабораторным способом. Верификация

антигена *H. pylori* в кале может проводиться двумя способами: иммуноферментным анализом и иммунохроматографическим анализом с использованием антител. Чувствительность ^{13}C-дыхательного теста составляет 94%, определение антигена *H. pylori* в кале – 83%; специфичность обоих методов составляет 90%. Пациентам, имеющим показания для проведения эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС), в качестве метода первичной диагностики могут быть рекомендованы БУТ со взятием биоптата из антрального отдела и тела желудка или ПЦР с биоптатом желудка. Для получения адекватного результата следует осуществлять по крайней мере забор 2 биоптатов из тела желудка и 1 – из антрального отдела. Чувствительность БУТ составляет 85-95%, специфичность 95-100%. Следует учитывать, что применение препаратов висмута, антибиотиков и ИПП может привести к получению ложноотрицательных результатов, так как эти препараты угнетают жизнедеятельность *H. pylori*. Поэтому требуется отменить антибиотики и препараты висмута, по крайней мере, за 4 недели до проведения диагностических процедур, а ИПП – не менее чем за 2 недели. При недавнем приеме препаратов, снижающих колонизацию СОЖ *H. pylori*, и при ряде клинических состояний, сопровождающихся возможным уменьшением обсемененности *H. pylori* СОЖ (недавнее желудочное кровотечение или выраженный атрофический гастрит), для первичной диагностики инфекции следует применять серологическое исследование с определением антител класса IgG к *H. pylori*. Серологический метод не должен применяться с целью контроля эффективности эрадикации. При отсутствии референсных методов диагностики целесообразно комбинировать доступные диагностические тесты [6, 15].

ГЛАВА 3. ХРОНИЧЕСКИЙ ГАСТРИТ И *H. PYLORI*

Определение. Хронический гастрит (ХГ) – группа хронических заболеваний, которые морфологически характеризуются воспалительными и дистрофическими изменениями СОЖ продолжительностью свыше 6 месяцев.

Код по МКБ-10

К29 Гастрит и дуоденит

Эпидемиология. Гастрит обнаруживается у 40-80% населения [5]. Его распространение зависит от региона. Несмотря на рост заболеваемости гастритом в мире, доля *H. pylori*-ассоциированного гастрита снижается и зависит от региона. В последние годы, *H. pylori*-ассоциированный гастрит стал уступать пальму первенства реактивному типу гастрита, связанному с рефлюксом, приемом лекарств, алкоголем. Полноценных исследований, касающихся распространенности *H. pylori*-ассоциированного гастрита, в мире не проводилось. Однако, как считается, в России на *H. pylori*-ассоциированный гастрит приходится значительная часть гастритов (порядка 36,7%). Достаточно большое количество гастритов приходится на постэрадикационные и атрофические. Изучение отдельных зарубежных литературных источников позволяет сделать вывод, что на их долю приходится 30-40% от всех случаев гастритов. В России в 2019 году зарегистрировано более 538 тысяч случаев первичного установления диагноза «гастрит и дуоденит» среди взрослых, а заболеваемость составила 462,0:100 000. Всего в мире выявляется около 30 млн человек в год с таким диагнозом. В 2019 году по обращаемости взрослого населения зарегистрировано более 700 тысяч случаев с диагнозом «гастрит и дуоденит». Заболеваемость ХГ с возрастом увеличивается. У пожилых пациентов преобладает атрофическая форма хеликобактер-ассоциированного гастрита. Хронический аутоиммунный гастрит составляет 1-5% от числа случаев хронических гастритов и чаще встречается у женщин. На лимфоцитарный гастрит приходится порядка 1-2% всех случаев гастрита [5, 14, 30].

Классификация. Классификация гастритов, предлагаемая МКБ-10, несмотря на свою обязательность в использовании, не отвечает современным принципам развития гастроэнтерологии, так как в ней не представлено понимание гастрита как инфекционного заболевания, несмотря на то что данный вид гастрита самый распространенный. Наиболее современная и полная классификация гастритов – этиологическая классификация, предложенная Киотским глобальным консенсусом в 2015 году [9]. Ее необходимость обусловлена развитием высокоточных методов эндоскопической

диагностики гастритов, а также желанием разработать классификацию гастритов, основанную на универсальном принципе с учетом достигнутых в настоящее время теоретических знаний.

Киотская этиологическая классификация гастритов:

- *Аутоиммунный гастрит*.
- *Инфекционный гастрит*:
  - гастрит, вызванный *H. pylori*;
  - бактериальный гастрит (*Helicobacter heilmannii, Enterococcus, Mycobacteria*, вторичный сифилитический гастрит);
  - флегмона желудка;
  - вирусный гастрит (энтеровирус, цитомегаловирус, вирус Эпштейна–Барр);
  - микотический гастрит (микормикоз, кандидоз, гистоплазмоз);
  - паразитарный гастрит (*Cryptosporidium, Strongyloides stercorale*).
- *Гастрит, вызванный внешними причинами:*
  - гастрит, вызванный лекарствами;
  - алкогольный;
  - радиационный;
  - химический, вызванный билиарным рефлюксом;
  - вызванный другими определенными внешними причинами.
- *Гастрит, вызванный специальными причинами:*
  - лимфоцитарный;
  - болезнь Менетрие;
  - аллергический;
  - эозинофильный.
- *Гастрит, обусловленный другими классифицированными заболеваниями:*
  - при саркоидозе;
  - при васкулите;
  - при болезни Крона.

В 2005 году международные эксперты гастроэнтерологи и патологи разработали систему для определения стадии ХГ – OLGA-system (Operative Link for Gastritis Assessment). В ее основу взят протокол отбора проб биопсийного материала, определенный в Хьюстоне (1994): забор двух биоптатов из антрального отдела, двух – из тела и одного – из угла желудка. Далее, в соответствии с визуально аналоговой шкалой Сиднейской классификации

гастритов (1990), модифицированной в 1994 году, рассчитывается степень атрофии / кишечной метаплазии слизистой оболочки для каждого отдела желудка (антральный отдел и тело желудка). Определение степени атрофии и кишечной метаплазии необходимо для диагностики стадии гастрита. Всего существуют 3 степени атрофии слизистой оболочки и 4 стадии гастрита. Для определения стадии гастрита используются шкалы OLGA (учитывает тяжесть атрофии) и OLGIM (учитывает тяжесть кишечной метаплазии). В соответствии с Сиднейской классификацией и модифицированной шкалой OLGA на основе выраженности воспалительных изменений слизистой оболочки желудка рассчитывается степень гастрита. Всего выделяют 4 степени тяжести гастрита [9]. В практическом плане выделение степеней тяжести гастрита на основе воспалительных изменений слизистой имеет меньшее значение, чем верификация стадий, так как степень гастрита не отражает прогноз заболевания и не влияет на проводимую терапию.

Этиология и патогенез. В этиологии гастрита играют роль различные факторы, указанные в киотской классификации. Патогенез гастрита сводится к дисбалансу между факторами агрессии и защиты. Так, колонизация слизистой оболочки желудка *H. pylori* и выделение продуктов жизнедеятельности микроорганизмов (протеолитические ферменты, липаза) сопровождаются повреждением слизистого слоя и снижением защитных свойств СОЖ. Выделение токсинов vac и cag, а также эндотоксина способно напрямую повреждать клетки эпителия. Липополисахарид *H. pylori* способствует запуску иммунного воспаления. Уреаза обеспечивает ощелачивание содержимого желудка и по принципу обратной связи формирует гипергастринемию и увеличение продукции соляной кислоты, что сопровождается усилением факторов агрессии. В этиологии гастрита могут участвовать и другие, кроме *H. pylori*, инфекционные факторы. Но они гораздо более редкие.

При воздействии НПВП происходит снижение выработки простагландинов, обладающих цитопротективным эффектом, что связано с ингибированием циклооксигеназы 1-го типа. Снижение гастропротективной функции СОЖ сопровождается ее повреждением кислотой и пепсином и формированием различного по тяжести воспалительного процесса.

При химическом гастрите основным травмирующим слизистую оболочку желудка фактором служит желчь.

При аутоиммунном гастрите повреждающим агентом выступают антитела к микроворсинкам секреторных канальцев париетальных клеток.

Клиника. Ранее предполагали, что ХГ, ассоциированный с *H. pylori*, не имеет каких-либо клинических проявлений. Однако в настоящее время установлено, что у одного из девяти больных, инфицированных *H. pylori*, может возникать синдром диспепсии, исчезающий через 6-12 мес. после эрадикации хеликобактера. Такая диспепсия получила название хеликобактер-ассоциированной; она обусловлена воспалительным процессом в СОЖ. При атрофическом мультифокальном хеликобактерном гастрите могут возникать чувство быстрого насыщения или переполнения, тошнота, вздутие живота. Возможно также развитие железодефицитной и/или B_{12}-дефицитной анемии. При длительном течении аутоиммунного гастрита также возможно диагностировать B_{12}-дефицитную / железодефицитную анемию и синдром диспепсии. Окончательный диагноз ХГ возможен только после проведения гистологического исследования СОЖ.

Диагностика. ХГ не имеет специфических симптомов. Если не проводилось гистологическое исследование СОЖ, то синдром диспепсии у пациента, инфицированного *H. pylori*, следует интерпретировать как хеликобактер-ассоциированную диспепсию. У пациентов с аутоиммунным ХГ могут быть выявлены витамин-B_{12}-дефицитная анемия, сахарный диабет 1-го типа, аутоиммунный тиреоидит или карциноидный синдром. Диагностике аутоиммунного гастрита помогает анализ антител к париетальным клеткам, фактору Касла, которые при этом заболевании повышаются. При химическом гастрите обнаруживается заброс желчи из двенадцатиперстной кишки в желудок, однако для установления диагноза этого недостаточно, так как рефлюкс-гастрит требует проведения pH-импедансометрии и манометрии пилорического сфинктера.

В настоящее время диагноз ХГ основывается на морфологическом исследовании СОЖ, в котором верифицируется воспалительный и/или атрофический процесс. Определенное значение в диагностике ХГ имеют лабораторные методы исследования:

– общий анализ крови;
– при подозрении на аутоиммунный гастрит определение антител к париетальным клеткам и фактору Касла.
– в качестве скринингового метода для верификации тяжелого атрофического гастрита рекомендуется определение пепсиногена I, пепсиногена II и гастрина-17 в сыворотке крови.

Методы определения *H. pylori*:
– быстрый уреазный тест с мочевиной, меченной ^{13}C;
– моноклональное определение антигена *H. pylori* в кале лабораторным способом;
– при наличии показаний к ЭГДС, быстрый уреазный тест со взятием биоптата из антрального отдела и тела желудка или ПЦР с биоптатом желудка;
– при недавнем лечении антибиотиками, приеме ИПП, перенесенном кровотечении из верхних отделов ЖКТ может рекомендоваться серологическое исследование антител класса IgG к *H. pylori*.

Инструментальные методы:
– ЭГДС (позволяет исключить органическую патологию);
– гистологическое исследование для диагностики стадии гастрита и *H. pylori*-инфекции.

Дифференциальный диагноз. Для постановки диагноза хронического *H. pylori*-ассоциированного антрального поверхностного гастрита прежде всего необходимо подтверждение признаков антрального гастрита при эндоскопическом, морфологическом исследовании СОЖ и верификация инфицирования *H. pylori*.

Хронический атрофический мультифокальный гастрит характеризуется распространенным поражением антрального отдела и тела желудка, наличием гистологических признаков воспаления и атрофией слизистой оболочки. При этом, как правило, при исследованиях обнаруживают кишечную метаплазию, гипохлоргидрию, ахлоргидрию, инфицирование *H. pylori*.

Хронический рефлюкс-гастрит сопровождается избыточным забросом желчи в желудок, в результате чего происходит повреждение слизистой желудка желчными кислотами и их солями. Около 75% случаев рефлюкс-гастрита ассоциированы с резекцией желудка и 12-13% случаев с холецистэктомией [43]. Специфической

клинической и эндоскопической картины для рефлюкс-гастрита не существует. Стандарта диагностики этого заболевания не существует. Основное значение в его диагностике придается манометрии пилорического сфинктера и суточной pH-импедансометрии.

ЯБ диагностируют прежде всего по наличию язвенного дефекта слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки или желудка, верифицируемого при эндоскопическом вмешательстве. При этом в соответствии с протоколом необходимо взять на биопсию материал из СОЖ и краев язвы.

Аутоиммунный ХГ не имеет специфической клинической картины. Как правило, диагностика заболевания связана с выявлением дефицита витамина B_{12}. Нередко аутоиммунному гастриту сопутствуют другие аутоиммунные заболевания, например, сахарный диабет 1-го типа или аутоиммунный тиреоидит. При ЭГДС обнаруживают признаки атрофии слизистой оболочки тела желудка при относительно сохранной слизистой оболочки антрального отдела желудка. Постановка диагноза аутоиммунного гастрита требует морфологического исследования слизистой оболочки тела желудка, определение антител к париетальным клеткам и фактору Касла.

Гранулематозный гастрит встречается очень редко (не более 0,2-0,3% от общего числа гастритов) и ассоциируется с различными заболеваниями (болезнь Крона, туберкулез, саркоидоз, целиакия). Диагноз всегда подтверждается результатами гистологического исследования биоптатов СОЖ [32].

Эозинофильный гастрит встречается редко. Нередко эозинофильный гастрит сопровождается болью в эпигастрии, тошнотой, рвотой, которая может быть с кровью. У части пациентов выявляется пилоростеноз. Нередко эозинофильное поражение ЖКТ сочетается с системными васкулитами. В 1/3 случаев у пациента с эозинофильным гастритом верифицируется бронхиальная астма или атопический дерматит. Достаточно часто выявляется аллергия на пищевые белки. Основное значение в диагностике эозинофильного гастрита принадлежит гистологическому методу. При этом при исследовании биоптата обнаруживают эозинофильную инфильтрацию слизистой желудка (более 20 эозинофилов в поле зрения) [14].

Гипертрофический гастрит (болезнь Менетрие) является очень редким заболеванием. В настоящее время в мире описано около

1000 случаев болезни Менетрие [18]. Проявляется болями в эпигастральной области и тошнотой. У части больных может отмечаться снижение массы тела вследствие поноса и синдрома мальабсорбции. Существует ассоциация болезни Менетрие с цитомегаловирусным гастритом (у детей), злокачественными новообразованиями (острый лимфолейкоз, аденокарцинома желудка), *H. pylori*, язвенным колитом. Имеются семейные случаи заболевания. Патогенетически болезнь связана с гиперэкспрессией трансформирующего фактора роста альфа.

При рентгенологическом и эндоскопическом исследованиях находят гигантские гипертрофированные складки слизистой, напоминающие извилины головного мозга. Гистопатологическое исследование обнаруживает фовеолярную гиперплазию, значительное уменьшение количества париетальных клеток, расширение желез, увеличение эозинофилов и плазматических клеток, отек и гиперплазию гладких мышц.

Лимфоцитарный гастрит клинически протекает малосимптомно. Встречается в 1-2% случаев среди других гастритов [14]. Выявлена ассоциация лимфоцитарного гастрита с целиакией, *H. pylori*, лечением тиклопидином, НПВП, иммунотерапией, микроскопическим колитом, СПРУ, аутоиммунными заболеваниями, паразитарными и вирусными инфекциями. Лимфоцитарный гастрит может быть связан с ранней стадией болезни Менетрие, лимфомой желудка. Основное значение в диагностике заболевания принадлежит гистологическому методу. Для диагностики лимфоцитарного гастрита в биоптате слизистой оболочки желудка требуется обнаружение не менее 25 лимфоцитов на 100 эпителиальных клеток желудка.

Пример формулировки диагноза

Хронический аутоиммунный пангастрит с преобладанием тяжелой атрофии в фундальном отделе и минимальной активностью воспаления.

Хронический антральный гастрит, ассоциированный с *H. pylori*. Стадия 2.

Лечение. Больные гастритом нуждаются в мероприятиях общемедицинского характера: регулярном сбалансированном питании, нормализации режима труда и отдыха, нивелировании стрессовых ситуаций бытового и производственного плана.

Больным с ХГ с синдромом диспепсии рекомендуется такая же диета, как и при ФД (см. главу, посвященную ФД). Пациентам с ХГ в стадии ремиссии может рекомендоваться санаторно-курортное лечение. Санаторно-курортное лечение противопоказано для пациентов с болезнью Менетрие, новообразованиями желудка. Больным с ХГ со сниженной секреторной функцией желудка назначают питьевые средне- и высокоминерализованные хлоридно-натриевые, гидрокарбонатные натриевые воды (курорты Бобруйск, Горячий ключ, Ессентуки, Нальчик, Старая Русса). Пациентам с ХГ с повышенной секреторной функцией желудка назначают питьевые слабо- и среднеминерализованные углекислые гидрокарбонатные, натриево-кальциевые, сульфатные кальциево-магниево-натриевые воды.

Больные с гастритом, ассоциированным с *H. pylori,* должны получать эрадикационную терапию (см. главу 7).

Для лечения редких форм гастритов отдельных клинических рекомендаций не существует.

Лечение пациентов с аутоиммунным гастритом направлено на терапию дефицита витамина B_{12}. При его выявлении назначают цианокобаламин (витамин B_{12}) по 200-500 мкг/сут внутримышечно. При нормализации показателей гемоглобина продолжают поддерживающую терапию цианокобаламином (витамином B_{12}) в дозе 100-200 мкг внутримышечно 1 раз в месяц, длительно. Своевременное проведение эрадикационной терапии у пациентов с *H. pylori* замедляет прогрессирование гастрита.

При наличии клинической симптоматики для лечения лимфоцитарного гастрита требуется назначение ИПП. Терапия лимфоцитарного гастрита также требует лечения сопутствующих заболеваний (например, целиакии) и эрадикации *H. pylori*, отмены препаратов, возможно явившихся триггером развития заболевания.

Лечение эозинофильного гастрита нуждается в назначении элиминационной диеты, топических стероидов (будесонид капсулы кишечнорастворимые, 3-9 мг в сутки), а в тяжелых случаях – системной терапии стероидами (преднизолон 0,5-1 мг/кг в сутки). В лечении эозинофильного гастрита находят применение стабилизаторы тучных клеток (кромогликат натрия, кетотифен), ингибиторы лейкотриенов (монтелукаст), цитостатики (азатиоприн), ИПП, биологи-

ческие генноинженерные препараты (омализумаб – антитела к IgE, антитела к интерлейкину-5 – меполизумаб, антитела к ФНО-альфа – инфликсимаб, адалимумаб), внутривенный иммуноглобулин интерферон-альфа, ингибитор цитокина Th2 (суплатаст тозилат). В хирургическом лечении нуждаются до 40% пациентов с эозинофильным гастритом, главным образом вследствие пилоростеноза. Всем пациентам с эозинофильным гастритом требуется проведение эрадикации *H. pylori*.

Для лечения рефлюкс-гастрита, кроме ИПП, находят применение препараты висмута, сукральфат, препараты урсодезоксихолевой кислоты, секвестранты желчных кислот, ребамипид, прокинетики (итоприд, домперидон), хирургические методы лечения.

Для терапии болезни Менетрие используются антитела IgG1, направленные против рецептора эпидермального фактора роста, октреотид, проводится лечение цитомегаловирусной и *H. pylori* инфекций. Резекция желудка при болезни Менетрие рекомендуется при значительной потере белка.

Особенности лечения хронического гастрита у беременных. У беременных эрадикацию *H. pylori* не проводят. При наличии синдрома диспепсии для его устранения можно использовать альгинаты или антациды.

Показания для госпитализации. При ХГ нет показаний для госпитализации. Госпитализация может потребоваться при наличии «симптомов тревоги».

Динамическое наблюдение. Первичная профилактика хеликобактер-ассоциированного гастрита связана с мерами по предупреждению инфицирования *H. pylori*. Вторичная профилактика хеликобактер-ассоциированного гастрита направлена на выполнение эрадикационной терапии. Для оценки качества эрадикации необходимы неинвазивные исследования не ранее чем через 4 недели после завершения лечения. Своевременно выполненная эрадикационная терапия предупреждает прогрессирование гастрита и уменьшает риск возникновения рака желудка (РЖ). При аутоиммунном гастрите профилактика направлена на своевременное выявление и лечение витамин-B_{12}-дефицитной анемии. Семейный анамнез РЖ должен быть принят во внимание при наблюдении за пациентами с предраковыми состояниями желудка.

Атрофический гастрит и/или кишечная метаплазия требуют эндоскопического наблюдения. У пациентов с тяжелым атрофическим гастритом и/или кишечной метаплазией не реже 1 раза в 3 года рекомендовано проводить ЭГДС с гистологической оценкой диспластических изменений СОЖ. При наличии легкой дисплазии, по данным гистологического исследования, необходимо выполнять контрольную ЭГДС с гистологическим исследованием СОЖ не реже 1 раза в год. При эндоскопических признаках дисрегенерации целесообразна резекция слизистой с ее последующим гистологическим исследованием. При высокой степени дисплазии необходимо немедленно повторить эндоскопию с гистологическим исследованием слизистой оболочки; в случае повторного обнаружения тяжелой дисплазии показана эндоскопическая или хирургическая резекция этого образования. Если же это невозможно, то частота выполнения ЭГДС с гистологическим исследованием СОЖ выполняется 1 раз в 6 месяцев.

Прогноз. Прогноз для жизни и трудовой деятельности при ХГ благоприятен. Инфекция *H. pylori* – канцероген первого порядка. Риск РЖ коррелирует с тяжестью атрофического гастрита. Все остальные известные канцерогенные факторы (активное курение, высокий уровень контакта с пылью, углем, кварцем, цементом) вторичны по отношению к *H. pylori*. Хронический хеликобактер-ассоциированный гастрит в течение жизни при отсутствии лечения прогрессирует до РЖ у 1-2% больных. При этом РЖ встречается более чем в 4 раза чаще у лиц с атрофическим гастритом [31]. При наличии дисплазии СОЖ риск возникновения рака желудка колеблется от 0,1% (при легкой степени дисплазии) до 6% и более (при тяжелой степени дисплазии) в год [42]. Эрадикация *H. pylori* сопровождается излечением хронического хеликобактерного гастрита и улучшением регенераторных процессов в слизистой даже при наличии атрофии. При наличии тяжелого атрофического гастрита риск развития РЖ сохраняется даже после эрадикации *H. pylori*.

Экспертиза временной нетрудоспособности. Пациенты с ХГ сохраняют трудоспособность. Возможная нетрудоспособность определяется появлением симптомов «тревоги», которые требуют исключения более тяжелой патологии.

ГЛАВА 4. ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ДИСПЕПСИЯ

ФД (неязвенная, идиопатическая, эссенциальная) – заболевание, патологическое состояние, существенно влияющее на обычные виды деятельности пациента и характеризующееся более чем одним из следующих симптомов:

– чувством постпрандиального переполнения;
– преждевременной сытостью;
– болью и жжением в эпигастрии.

При ФД эти симптомы присутствуют в течение последних 3 месяцев при их общей продолжительности не менее 6 месяцев и не находят объяснения даже в результате рутинного клинического обследования.

Диагностические критерии ФД, предложенные Римским консенсусом IV (2016), включают один или несколько симптомов:

– беспокоящее чувство переполнения после еды;
– беспокоящее чувство раннего насыщения;
– беспокоящее чувство боли в эпигастрии;
– беспокоящее чувство эпигастрального жжения.

При этом признаки органического заболевания, выявляемые при выполнении различных методов исследования и способные объяснить указанные симптомы, отсутствуют.

Классификация. В соответствии с Римским консенсусом IV (2016) ФД подразделяют на [7, 11]:

– постпрандиальный дистресс-синдром;
– синдром эпигастральной боли.

Код по МКБ-10

K30. Диспепсия.

K31. Функциональные расстройства желудка.

Эпидемиология. Распространенность симптомов диспепсии в Северной Америке, Европе и Австралии составляет 7-41%, в среднем – 25%. Ежегодная заболеваемость синдромом диспепсии составляет около 1%. При этом на долю ФД приходится 50-70% случаев диспепсии. В настоящее время считают, что распространенность ФД среди мужчин и женщин существенно не различается [7, 11].

Этиология и патогенез. ФД относят к заболеваниям с неизвестной этиологией. Выделяют несколько факторов, имеющих значение в развитии ФД [7, 11, 30].

– Наследственный фактор. Показано, что полиморфизмы генов GNB3 C825T, HTR3Ac и другие генетические полиморфизмы ассоциируются с развитием ФД.
– Диетический фактор не считают существенным в плане развития ФД. Тем не менее страдающие ФД пациенты хуже переносят ряд продуктов (кофе, шоколад, газированные напитки, цитрусовые, лук, орехи, красный перец, майонез).
– Фактор курения повышает вероятность развития ФД в 2 раза.
– Инфекционный фактор, связанный с пищевой токсикоинфекцией. Считают, что у 17-20% больных ФД это заболевание постинфекционной природы. Данный вид ФД обусловлен нарушением двигательной функции фундального отдела желудка, связанной с изменением активности NO-зависимых нейронов.
– Психосоциальный фактор. У пациентов с наличием психотравмирующих факторов отмечают повышенный уровень тревожности, депрессии и соответственно более частое развитие ФД.
– Висцеральная гиперчувствительность.
– Кислотно-пептический фактор. У части пациентов с ФД повышена базальная и стимулированная секреция соляной кислоты. Предполагают, что это может способствовать нарушению моторики желудка и двенадцатиперстной кишки.
– Наличие минимальных воспалительных изменений в слизистой оболочке желудка и двенадцатиперстной кишки. Предполагают, что пищевые аллергены, курение, стресс, инфекционные агенты могут индуцировать развитие минимального воспалительного процесса и обусловливать нарушение моторики желудка и двенадцатиперстной кишки.
– Синдром повышенной эпителиальной проницаемости.
– Инфильтрация слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки эозинофилами (дуоденальная эозинофилия).

Патогенез ФД сводится к изменению чувствительности рецепторов желудка и двенадцатиперстной кишки к физиологическим стимулам, повышенной желудочной секреции, нарушению моторики желудка и двенадцатиперстной кишки.

Клиническая картина. Клиническая картина соответствует представленным выше диагностическим критериям ФД и характеризуется нестабильностью и быстрой динамикой жалоб (табл. 1).

У многих больных отмечают суточные колебания интенсивности симптомов.

Таблица 1. Характеристика симптомов, входящих в синдром функциональной диспепсии

Симптомы	Определение
Боль в подложечной области	Боли субъективно воспринимаются как неприятные ощущения между мечевидным отростком грудины и пупочной областью, ограниченной двумя срединно-ключичными линиями
Жжение в эпигастральной области	Неприятное чувство жжения в области эпигастрия
Раннее насыщение	Ощущение, что желудок переполняется сразу после еды независимо от объема принятой пищи, в результате чего прием пищи не может быть завершен
Чувство переполнения после еды	Неприятное ощущение задержки пищи в желудке

При синдроме эпигастральной боли основной симптом – боль или жжение в эпигастральной области различной интенсивности. Данные симптомы могут быть постоянными или периодическими. Прием пищи может индуцировать их возникновение, но они также могут возникать и натощак. Для постановки диагноза эпигастральная боль должна беспокоить пациента в среднем 1 и более раз в неделю. При постпрандиальном дистресс-синдроме в клинической картине доминируют раннее насыщение и чувство переполнения. Эти симптомы должны появляться 3 и более раз в неделю.

Симптомы ФД, независимо от клинического варианта, не меняются на протяжении длительного времени. Как и для других функциональных заболеваний, для ФД не характерны прогрессирование, смена обострений и ремиссий. ФД могут сопутствовать тошнота, метеоризм, отрыжка и другие симптомы. Однако они могут свидетельствовать о других заболеваниях, которые есть у больного.

Диагностика. У пациентов с ФД при физикальном обследовании можно определить болезненность при пальпации в эпигастральной области. При этом специфических симптомов не обнаруживается. Первый этап в постановке диагноза – выявление соответствия диагностическим критериям ФД.

Диагностический критерий постпрандиального дистресс-синдрома – наличие одного или обоих симптомов, возникающих не менее 3 раз в неделю:

– беспокоящее чувство переполнения после еды (достаточно выраженное, чтобы влиять на обычную активность);
– беспокоящее чувство раннего насыщения (достаточно выраженное, чтобы препятствовать есть пищу обычного объема).

Дополнительные признаки постпрандиального дистресс-синдрома:

– постпрандиальная эпигастральная боль или жжение;
– эпигастральное вздутие;
– чрезмерная отрыжка и тошнота;
– наличие рвоты должно настораживать в плане другого расстройства;
– изжога не является диспепсическим симптомом, но может сопутствовать постпрандиальному дистресс-синдрому;
– нет улучшения симптомов после дефекации или отхождения газов.

С постпрандиальным дистресс-синдромом могут сосуществовать симптомы или синдромы, связанные с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью или синдромом раздраженного кишечника.

Диагностический критерий синдрома эпигастральной боли – наличие одного или обоих симптомов, возникающих не менее 1 раза в неделю:

– беспокоящее чувство боли в эпигастрии;
– беспокоящее чувство эпигастрального жжения.

Дополнительные признаки синдрома эпигастральной боли:

– боль может возникать после приема пищи, натощак или вне связи с приемом пищи;
– боль может сочетаться с постпрандиальным вздутием, тошнотой или отрыжкой;
– персистирующая рвота, как правило, свидетельствует о другой патологии;
– изжога не является симптомом диспепсии, но часто ей сопутствует;
– боль не отвечает критериям функциональной желчной боли;
– улучшение симптомов не связано с эвакуацией кала или отхождением газов.

С синдромом эпигастральной боли могут ассоциироваться симптомы или синдромы, связанные с ГЭРБ или синдромом раздраженного кишечника.

При обследовании больного рекомендовано обращать внимание также на психический статус: тревожность и депрессия часто ассоциируются с ФД.

У пациентов с синдром диспепсии применяются основные методы *лабораторной диагностики*:

– общий и биохимический анализы крови (аспартатаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза, γ-глутамил-трансфераза, щелочная фосфатаза, билирубин, глюкоза, креатинин);
– общий анализ кала;
– анализ кала на скрытую кровь;
– определение *H. pylori* с помощью дыхательного уреазного теста с ^{13}C, быстрого уреазного теста, определения антигена *H. pylori* в кале или антител IgG к *H. pylori*.

Основными методами *инструментальных исследований* при синдроме диспепсии для исключения органических заболеваний являются:

– ЭГДС;
– ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости.

Дополнительные исследования можно проводить при наличии «симптомов тревоги». Они включают:

– рентгенологическое исследование желудка при невозможности выполнения ЭГДС;
– электрогастрографию;
– сцинтиграфию желудка (для исключения гастропареза);
– суточную pH-метрию или pH-импедансометрию (для исключения ГЭРБ);
– компьютерную томографию (КТ) и/или магнитно-резонансную томографию (МРТ) органов брюшной полости.

При наличии показаний можно назначать и другие исследования (например, определение гормонов щитовидной железы).

Дифференциальная диагностика

При проведении дифференциальной диагностики большое значение придают исключению «симптомов тревоги». К «симптомам тревоги» относят:

– лихорадку;
– снижение массы тела (более чем на 5% от исходной за 6 месяцев);

– наличие крови в кале;
– дисфагии;
– периодическая рвота, рвота с кровью;
– анемия;
– увеличение СОЭ;
– лейкоцитоз;
– тромбоцитоз;
– появление симптомов диспепсии у пациентов старше 45-50 лет;
– короткий анамнез заболевания (менее 6 мес);
– гепатоспленомегалию или желтуху при физикальном обследовании;
– изменение биохимических показателей (повышение аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, γ-глутамилтрансферазы, щелочной фосфатазы, билирубина, глюкозы, креатинина);
– появление симптомов диспепсии у пациентов, находящихся в первом уровне родства с человеком, имеющим подтвержденный РЖ.

На органическую природу диспепсии указывает ночной и прогрессирующий характер симптомов. Для ФД характерно отсутствие признаков патологии при лабораторных и инструментальных исследованиях.

Необходимо помнить, что симптомы диспепсии могут появляться не только при органической патологии ЖКТ или ФД, но и при употреблении ряда препаратов (НПВП, антибиотики, цитостатики, препараты железа и т.д.), беременности, сахарном диабете, почечной недостаточности, депрессии.

Диагноз ФД предполагает исключение органических заболеваний, протекающих со сходными симптомами (органическая диспепсия): язвенной болезни, ГЭРБ, РЖ, желчнокаменной болезни, хронического панкреатита, хронического холецистита, ХГ. Только при отсутствии инфекции *H. pylori* у пациента с диспепсическим синдромом может быть поставлен диагноз «функциональная диспепсия».

На амбулаторном этапе в диагностике ФД определяющее значение имеет тщательный сбор жалоб и анамнеза заболевания. Так как несмотря на то, что ФД является диагнозом исключения, он является в первую очередь клиническим. На ФД будут указывать:

– значительная длительность заболевания (более 6 месяцев);
– изменчивость жалоб и непостоянная локализация болей;
– отсутствие значительного снижения массы тела;
– отсутствие четкой связи болевого синдрома со временем приема пищи и ее характером
– отсутствие ночной симптоматики заболевания;
– частое сочетание с другими функциональными расстройствами;
– повышенная тревожность и сниженный фон настроения.

У подавляющего большинства больных первое обращение к врачу по поводу боли в животе приходится на детский, подростковый или молодой возраст. Появление любых «симптомов тревоги» требует исключения органических заболеваний (табл. 2).

Таблица 2. Особенности клинической картины и анамнеза заболевания при функциональной и органических диспепсиях

Клинико-анамнестические признаки	Функциональная диспепсия	Органические заболевания
Длительность заболевания	Значительная	Небольшая
Выраженность жалоб	Чаще изменчивая	Постоянная
Характер боли	Диффузный, изменчивый	Ограниченный, постоянный
Необъяснимое снижение массы тела	–/+	++
Связь возникновения жалоб со стрессовыми ситуациями	+++	–/+
Связь со временем приема пищи и ее качеством	–/+	++
Жалобы, нарушающие ночной сон	–	+
Жалобы, связанные с функциональными расстройствами других органов ЖКТ	+++	–

Примечание. Знаком «+» обозначена незначительная степень признака; знаком «++» – умеренная; знаком «+++» – выраженная; знаком «–/+» – отсутствие или недостоверные клинические проявления признака; знаком «–» – отсутствие клинического признака.

Примерная формулировка диагноза

Функциональная диспепсия. Синдром эпигастральной боли. Фаза обострения.

Показания к госпитализации. Симптомы, требующие углубленного обследования, выполнение которых невозможно в амбулаторных условиях.

Лечение. Рациональная терапия больных с ФД основана на установлении доверительных отношений между врачом и пациентом, разъяснении больному причин заболевания, диетических рекомендациях, коррекции режима и образа жизни, психотерапевтическом воздействии и лекарственном обеспечении. Объем лечебных мероприятий определяется клиническим вариантом течения синдрома ФД. Больные должны придерживаться следующих рекомендаций:

– отказ от вредных привычек: курения, алкоголя;
– соблюдение дробного (4-5-разового) питания с уменьшением содержания насыщенных жирных кислот, острой пищи, кофе, газированных напитков;
– отказ от употребления НПВП;
– достаточная физическая активность.

При синдроме эпигастральной боли необходимо назначить антисекреторные средства. Наиболее эффективная группа препаратов – ИПП. При этом приоритетными считают препараты нового поколения – рабепразол и эзомепразол, которые можно назначать в половинной суточной дозе (соответственно, 10 и 20 мг), в том числе в режиме «по требованию». В настоящее время создан новый класс препаратов калий-конкурентных ИПП (вонопразан), с которым связываются надежды на более эффективное лечение кислотозависимой патологии, так как они не метаболизируются системой цитохрома р450 [26]. Менее эффективными средствами, чем ИПП, в терапии ФД считаются антациды и блокаторы H_2-гистаминовых рецепторов. При этом не существует опыта безопасного применения антацидов в течение длительного времени.

При наличии диспепсии, ассоциированной с *H. pylori*, появление эпигастральной боли связывают с хроническим хеликобактерным гастритом; в этом случае рекомендована эрадикационная терапия по классической тройной схеме или квадротерапия с препаратами висмута в течение 14 сут. Считается, что эрадикационная терапия позволяет купировать симптомы диспепсии у одного из девяти пациентов. Оценку клинического эффекта проводят не ранее чем через 6 мес. после успешно выполненной эрадикации *H. pylori*, так как это минимальное время, необходимое для купирования так называемого постэрадикационного гастрита.

Наиболее эффективные средства лечения постпрандиального дистресс-синдрома – прокинетики. Первенство в купировании симптомов диспепсии принадлежит акотиамиду – антагонисту ингибиторных мускариновых рецепторов 1-го и 2-го типа и обратному ингибитору активности ацетилхолинэстеразы. Кроме акотиамида, для длительного применения может использоваться итоприд гидрохлорид – антагонист дофаминовых рецепторов и блокаторов ацетилхолинэстеразы. Для лечения постпрандиального дистресс-синдрома данные препараты можно назначать на длительный срок (1-2 мес. и более). При этом домперидон из-за возможного кардиотоксического эффекта не рекомендуется назначать более чем на 7 суток, и он может применяться в режиме «по требованию». Также есть рекомендации о возможности длительного применения комплексного препарата, содержащего домперидон и омепразол (фиксированная комбинация омепразола 20 мг и домперидона 30 мг) для однократного применения в день, так как доза домперидона в значительной степени уменьшена (30 мг в день против 90 мг в день) и риск развития кардиотоксического эффекта нивелируется. Перспективным препаратом для лечения синдрома эпигастральной боли является ребамипид, обладающий гастропротективной и противовоспалительной активностью. Есть рекомендации по назначению тримебутина (агонист опиоидных к-, μ-, δ-рецепторов) у пациентов с постпрандиальным дистресс-синдромом. Назначение однотипной терапии при рецидиве заболевания считается оправданным при том условии, если она была эффективна ранее.

При отсутствии эффекта от лечения пациента с ФД можно направить на консультацию к психотерапевту с последующим применением психотерапевтических методик. При необходимости больных с ФД можно направить к психиатру. Для лечения пациентов с синдромом эпигастральной боли при недостаточном эффекте антикислотной и прокинетической терапии в качестве препаратов второй линии можно использовать трициклические антидепрессанты (амитриптилин), ингибиторы обратного захвата серотонина (пароксетин) с оценкой эффекта через 4-6 нед. Лечение анксиолитиками приводит к худшим результатам по сравнению с антидепрессантами.

В настоящее время имеются сведения о взаимосвязи синдрома диспепсии с развитием дуоденогастрального рефлюкса, химического гастрита и билиарной дисфункции. В связи с этим, появляется все большее число исследований, подтверждающих эффективность использования препаратов урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) в лечении синдрома диспепсии [29].

УДХК – это вторичная нетоксичная желчная кислота, синтезирующаяся в печени из 7-кетолитохолевой кислоты, являющейся продуктом бактериального окисления хенодезоксихолевой кислоты. Недавние экспериментальные исследования показали, что вторичные желчные кислоты и, в том числе УДХК, играют важную роль в поддержании качественного и количественного баланса кишечной микрофлоры, подавляя жизнедеятельность бактерий, обладающих провоспалительными свойствами. Доказывается, что УДХК успешно подавляет воспалительный процесс в тонкой кишке за счет уменьшения бактериальной транслокации, повышения продукции муцина и ингибирования индуцированного липополисахаридом увеличения кишечной проницаемости и апоптоза энтероцитов на модельных животных. УДХК оказывает прямое и опосредованное модулирующее действие на состав кишечной микробиоты, корригирующее дисбиотические изменения кишечника [29]. Помимо этого, УДХК считается одним из базисных средств для лечения функциональных заболеваний билиарной системы, нередко сочетающихся с ФД. Это осуществляется за счет стимуляции гепатобилиарной секреции, снижения литогенности желчи, холеретического действия и противовоспалительного эффекта по отношению к слизистой и мышечному слою желчевыводящих путей (снижение инфильтрации иммунокомпетентными клетками, редукция активности циклооксигеназы 2-го типа). При пероральном использовании УДХК происходит конкурентное замещение в общем пуле желчных кислот токсичных гидрофобных желчных кислот на гидрофильную УДХК, что значительно снижает индуцированный гидрофобными желчными кислотами апоптоз эпителиоцитов и оказывает цитопротективное действие этой молекулы. Следует отметить, что описанный механизм цитопротекции УДХК носит универсальный характер, целиком и полностью реализуя потенциал молекулы в слизистых двенадцатиперстной кишки и желудка при дуоденогастральном рефлюксе. Показано, что прием УДХК в дозе 13-15 мг/кг в течение 6 месяцев оказывает цитопро-

тективное действие на вызываемые гидрофобной желчной кислотой повреждения ДНК и активацию NF-κB в метаплазированном эпителии у пациентов с пищеводом Баррета [17]. Таким образом, УДХК может рассматриваться как средство для коррекции синдрома избыточного бактериального роста, билиарной дисфункции, дуоденогастрального рефлюкса и лечения синдрома диспепсии. Возможность достижения клинического эффекта у пациентов с синдромом диспепсии было подтверждено в пилотном рандомизированном контролируемом исследовании. В этом исследовании было показано, что через 2 месяца терапии препаратом УДХК по 100 мг 3 раза в сутки пациентов с ФД, ассоциированной с синдромом избыточного бактериального роста, было достигнуто статистически значимое улучшение диспепсических симптомов. Помимо этого, в группе пациентов получающих УДХК, снизилось количество лиц с синдромом избыточного бактериального роста с 40% до 10%. В группе контроля столь значимых улучшений не произошло. К настоящему времени на фармацевтическом рынке в России УДХК представлена большим разнообразием коммерческих препаратов. Важно отметить, что оптимальным препаратом УДХК, представленным в нашей стране, является препарат Урсофальк®. Такой статус препарата базируется на качестве субстанции, обширной доказательной базе, а также скорости достижения максимального эффекта в оптимальные сроки. По данным исследований, применение Урсофалька обеспечивает более высокую концентрацию УДХК в желчи и в печени, чем другие препараты УДХК. Чем выше концентрация УДХК в печени и желчи, тем выше эффективность терапии: возможно применение меньших доз препарата, а также отмечается более быстрое наступление клинического эффекта [7, 11].

Показания к госпитализации – симптомы, требующие углубленного обследования, выполнение которого невозможно в амбулаторных условиях.

Динамическое наблюдение. Документов, регламентирующих диспансеризацию пациентов с ФД, не существует. Тем не менее в связи с хроническим течением заболевания пациентам с ФД необходимы повторные курсы лечения в амбулаторных условиях.

Прогноз. Прогноз для жизни при ФД благоприятный. Риск развития органических заболеваний ЖКТ у пациентов с ФД не выше, чем в популяции. Тем не менее прогноз для выздоровления сомнительный. Заболевание носит хронический рецидивирующий характер.

ГЛАВА 5. *H. PYLORI*-ИНФЕКЦИЯ И ЯЗВЕННАЯ БОЛЕЗНЬ

Определение. Язвенная болезнь (ЯБ) (пептическая язва) – хроническое рецидивирующее заболевание, характеризующееся чередованием периодов обострения и ремиссии, основное проявление которого – образование дефекта (язвы) в стенке желудка и двенадцатиперстной кишки, проникающего (в отличие от эрозий) в подслизистый слой.

Код по МКБ-10. К25 Язва желудка. К26 Язва двенадцатиперстной кишки.

Эпидемиология. В течение жизни 11-14% мужчин и 8-11% женщин могут заболеть ЯБ. ЯБ с локализацией в двенадцатиперстной кишке (ДПК) встречается в 4 раза чаще, чем ЯБ с локализацией в желудке. Среди пациентов с дуоденальными язвами мужчины преобладают над женщинами, тогда как среди пациентов с язвами желудка соотношение мужчин и женщин оказывается примерно одинаковым. В последние десятилетия заболеваемость ЯБ снизилась в 1,5-2 раза. Отмечается снижение числа осложнений ЯБ. Так, с 2000 по 2017 год абсолютное число пациентов с перфоративной язвой желудка и ДПК уменьшилось с 37,6 до 19,1 тыс. чел. При этом абсолютное число пациентов с желудочно-кишечными кровотечениями, в том числе язвенной этиологии, за анализируемый период также уменьшилось, хотя и не столь значительно [8].

Классификация. Общепринятой классификации ЯБ не существует. С точки зрения нозологической самостоятельности различают ЯБ и симптоматические гастродуоденальные язвы, а также ЯБ, ассоциированную и не ассоциированную с *H. pylori*.

По локализации выделяют язвы желудка (субкардиального и кардиального отделов, пилорической части и пилорического

канала, малой и большой кривизны), двенадцатиперстной кишки (луковицы и постбульбарного отдела).

По количеству язвенных дефектов: одиночные и множественные.

В зависимости от размеров язвенного дефекта: язвы малые (до 0,5 см в диаметре), средние (0,5-2 см), большие (2-3 см) и гигантские (более 3 см).

По течению различают:

– острое течение: впервые выявленная ЯБ;
– легкое течение: обострение язвы не более 1 раза в 1-3 года. Заживление пептического дефекта заканчивается к 5-6-й неделе от начала проводимой терапии. Выраженность болевого и диспепсического синдромов умеренная;
– средней тяжести: рецидивирование не менее 2 раз в год. Эпителизация язвы наступает в течение 7-12 недель. Заметная выраженность болевого и диспепсического синдромов;
– тяжелое течение: периоды ремиссии не превышают 3-4 месяцев. Кроме выраженного болевого синдрома, имеются осложнения пептического дефекта.

В настоящее время классификация ЯБ по характеру течения считается устаревшей, так как это заболевание редко обостряется после эрадикации *H. pylori*. Однако последние исследования свидетельствуют о том, что около 2,5-10% всех язв могут быть трудно рубцующимися, а до 20% – рецидивируют после выполнения эрадикационной терапии. Трудно рубцующиеся и рефрактерные к лечению ИПП язвы, как правило, являются *H. pylori*-негативными [13].

Фаза заболевания:

– обострение: проявляется в виде рецидива язвы;
– ремиссия: полная (в клиническом, рентгенологическом, эндоскопическом и функциональном аспектах); неполная (с сохранением функциональных или структурных нарушений в гастродуоденальной зоне).

В зависимости от сроков рубцевания принято выделять трудно рубцующиеся (длительно незаживающие – рефрактерные) язвы, сроки рубцевания которых превышают 12 нед. непрерывного лечения или они быстро обостряются.

При формулировке диагноза указывают осложнения язвенной болезни: кровотечение, прободение, пенетрация, перигастрит, перидуоденит, рубцово-язвенный стеноз привратника), в том числе и анамнестические, а также перенесенные операции по поводу ЯБ.

Этиология. Ведущими факторами риска возникновения ЯБ являются наследственная предрасположенность и *H. pylori*-инфекция. В формировании язв желудка и двенадцатиперстной кишки могут иметь значение прием ульцерогенных препаратов, заболевания, сопровождающиеся развитием гипоксии, вредные привычки, стрессовый фактор и даже метаболический синдром.

Патогенез. Язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, ассоциированные с *H. pylori,* выявляются наиболее часто. Они появляются как осложнение гастрита, индуцированного *H. pylori*. Хотя инфекция представляет собой необходимое звено в возникновении данной группы язв, она не всегда определяет их развитие. Действительно, только у 15% людей, инфицированных *H. pylori*, в течение жизни разовьется ЯБ. В связи с этим врачам необходимо учитывать факторы, способствующие язвообразованию у людей, инфицированных *H. pylori*, такие как курение, употребление алкоголя, прием ульцерогенных препаратов, отягощенная наследственность, наличие заболеваний, повышающих риск развития ЯБ (сердечная недостаточность, анемия, хроническая обструктивная болезнь легких, сахарный диабет, метаболический синдром, цирроз печени, почечная недостаточность) [12, 13].

Сама бактерия и продукты ее жизнедеятельности способны повреждать эпителий желудка и двенадцатиперстной кишки, а также способствуют разрушению слизи и гиперпродукции соляной кислоты. Так, продукция уреазы *H. pylori* обеспечивает его защиту от воздействия желудочного сока. Это происходит по простой реакции катализации, в результате которой образуется аммиак и нейтрализуется соляная кислота. Тем не менее аммиак способен разрушать желудочную слизь, повреждать эпителий, вызывать воспалительную реакцию. В ответ на нейтрализацию желудочного сока возникает гипергастринемия и гиперпродукция соляной кислоты. Избыточное количество соляной кислоты, попадая в просвет двенадцатиперстной кишки, в условиях относительного дефицита панкреатических бикарбонатов способствует прогрессированию дуоденита, обусловливает образование в двенадцатиперстной кишке участков желудочной метаплазии (перестройки эпителия

дуоденальной слизистой оболочки по желудочному типу), быстро заселяемых *H. pylori*. В дальнейшем, при сочетании способствующих факторов с хеликобактерной инфекцией в участках метаплазированной слизистой оболочки формируется язвенный дефект. Кроме уреазы, *H. pylori* выделяют фосфолипазы, протеазы, муциназы и цитотоксины, способные непосредственно повреждать СОЖ. Наиболее вирулентными считаются CagA- и VacA-позитивные штаммы *H. pylori*.

H. pylori-негативные язвы выявляются у 11-44% лиц. Как правило, это пациенты с язвами желудка и реже – с язвами в двенадцатиперстной кишке. Наиболее часто *H. pylori*-негативные язвы ассоциируются с приемом НПВП. Однако в 10-13% случаев причина ЯБ остается не ясной [13].

Клиническая картина. Клиническая картина ЯБ определяется совокупностью признаков:

– хроническим течением болезни уже с момента ее появления;
– наличием признаков обострения и ремиссии заболевания;
– заживлением дефекта слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки только с образованием рубца.

Язвенная боль обычно локализуется в эпигастрии. Большинство больных чаще сообщают о «волнообразной, выматывающей» боли, реже – об обычной. Боль, иррадиирующая в среднюю треть грудной клетки, более характерна для рефлюкс-эзофагита. Боль может сопровождаться тошнотой и рвотой. Ведущим клиническим признаком служит боль в животе. Как правило, боль в верхней половине живота (чаще всего в эпигастральной области) заставляет больного обратиться к врачу.

По характеру болевого синдрома порой невозможно разграничить хронический бактериальный гастрит с синдромом диспепсии или ФД с ЯБ. Боль в эпигастральной области натощак, преимущественно весной и осенью, может встречаться как при ЯБ, так и при хроническом бактериальном антральном гастрите или дуодените. Купирование болевого синдрома пищевыми и лекарственными антацидами происходит и при хроническом бактериальном гастрите с синдромом диспепсии, и при ЯБ. Лишь наличие боли в эпигастральной области по ночам с большой долей вероятности позволяет предположить наличие ЯБ двенадцатиперстной кишки.

Рвота при ЯБ бывает относительно редко. Она становится ведущим симптомом лишь при пилородуоденальном стенозе или у неуравновешенных больных с выраженной вегетативной лабильностью. Рвотные массы при этом состоят исключительно из желудочного сока с примесью слюны. Рвота практически всегда приносит облегчение и уменьшает болевой синдром.

Тошнота значительно чаще встречается при ХГ с синдромом диспепсии и язве желудка и очень редко – при дуоденальной язве. Запоры, особенно у молодых пациентов, нередко сопутствуют хронической язве двенадцатиперстной кишки.

Осложнения ЯБ можно условно разделить на две группы: острые, угрожающие жизни больного (перфорация, массивное кровотечение), и имеющие хроническое течение (стеноз привратника, пенетрация, перивисцериты – перигастриты и перидуодениты, малигнизация).

Наиболее частым осложнением ЯБ является *кровотечение* (у 20% больных). Частота его возникновения и тяжесть проявлений в последние годы увеличивается. Кровотечение чаще развивается в периоде обострения и приводит к состоянию, угрожающему жизни больного. Причиной острой геморрагии чаще всего становится эрозированный артериальный сосуд, в связи с чем самопроизвольная остановка кровотечения практически не встречается. Явления адаптации к кровопотери индивидуальны, причем у больных пожилого возраста они значительно снижены.

Гастродуоденальное кровотечение относится к грозным и часто встречающимся осложнениям язвы желудка или двенадцатиперстной кишки. В подавляющем числе наблюдений оно возникает на фоне обострения язвенного процесса. В то же время у 30% больных появление симптомов кровотечения является дебютом ЯБ. При этом геморрагия развивается неожиданно, как бы среди полного здоровья. У таких пациентов не удается выявить даже косвенных признаков желудочной патологии. Нередко в самом начале развития осложнения пациенты отмечают появление общей слабости, головокружения, тахикардии, сердцебиения. Кожные покровы и видимые слизистые становятся бледными. Большинство больных в первые часы, иногда и сутки, заболевания не могут найти объяснения указанным явлениям. Наконец, во время физической нагруз-

ки или акта дефекации некоторые пациенты внезапно кратковременно теряют сознание и падают. В это же время, иногда несколько позже, появляются кровавая рвота – haematemesis – и жидкий кал черного цвета – maelena, которые считаются абсолютными признаками кровотечения. В подобных ситуациях поставить диагноз гастродуоденального кровотечения несложно. Рвотные массы могут иметь различный вид: от жидкой крови до содержимого цвета «кофейной гущи». Эта окраска связана с образованием в желудке солянокислого гематина из гемоглобина под влиянием желудочного сока. Примечательно, что кровавая рвота более характерна для заболеваний с источниками кровотечения, локализующимися в пищеводе и желудке. При функциональных и органических поражениях привратника гематомезис может также сопутствовать и дуоденальной геморрагии. Повторная кровавая рвота служит несомненным свидетельством пищеводной или желудочной патологии.

Попадания крови в количестве 50 мл в верхний отрезок пищеварительного канала достаточно для образования дегтеобразного кала. Такая окраска каловых масс обусловлена образованием сернокислого железа из гемоглобина потерянной крови под влиянием протеаз кишечника. Появление этого симптома обычно запаздывает к началу кровотечения. Лишь при профузных кровотечениях возможно одновременное возникновение как кровавой рвоты, так и мелены. Регистрация повторного черного жидкого кала на фоне нестабильной гемодинамики может свидетельствовать о продолжающемся кровотечении.

Клиническая картина язвенного кровотечения зависит от количества излившейся в ЖКТ крови, темпа ее потери, а также индивидуальной реакции организма больного в ответ на эту кровопотерю.

Прободная язва относится к опасным для жизни осложнениям. Она встречается приблизительно у 2-5% больных язвой желудка и двенадцатиперстной кишки. Установлено, что прободные язвы одинаково часто диагностируются в любое время года и суток. Клинически прободение проявляется внезапной резкой болью в брюшной полости. Характерными особенностями считаются отсутствие рвоты, нормальная температура тела и брадикардия. При объективном исследовании выявляются симптомы острого

живота: положительный симптом Блюмберга, исчезновение печеночной тупости при перкуссии [8].

Все больные с прободной язвой желудка и двенадцатиперстной кишки нуждаются в оперативном лечении (ушивание перфоративного отверстия или резекция желудка).

Прободение гастродуоденальной язвы, неожиданно осложняющее течение ЯБ, создает непосредственную угрозу для жизни пациента. Это напрямую связано с поступлением того или иного количества содержимого желудка или двенадцатиперстной кишки в свободную брюшную полость. Вместе с тем возникновение названного осложнения сразу же причисляет больного к разряду хирургического, так как для спасения его жизни необходима экстренная операция, способная устранить развивающийся перитонит и причину, его вызвавшую, то есть перфоративную язву.

Клиническая картина перфорации в значительной степени зависит от локализации язвенного дефекта. Часто на фоне умеренной боли в верхнем отделе живота, отмечающейся у пациента в течение какого-либо времени, внезапно возникает интенсивная, нестерпимая боль, способная вызвать развитие шока. Редко удается выявить предшествующую прободению предперфорационную симптоматику, характеризующуюся значительным усилением боли в подложечной области и тошноты, появлением рвоты. Названные симптомы являются свидетельством обострения воспалительного процесса в зоне язвенного дефекта. Данное обстоятельство предрасполагает к возникновению прободения. Способствующим этому осложнению обстоятельством служит повышение внутрижелудочного давления, обусловленное рвотой и физическим напряжением. Примерно у 1/3 больных клиническая картина прободения регистрируется среди полного благополучия. Подобное течение характерно в случаях перфорации так называемой немой язвы, как правило – у лиц молодого возраста.

Клинические симптомы, наблюдаемые у пациента после возникновения прободения, весьма напоминают таковые у больных, находящихся в шоке. Объяснением указанного сходства служит химический ожог соляной кислотой значительной поверхности париетальной и висцеральной брюшины, содержащей большое количество болевых рецепторов со всеми вытекающими последствиями.

У худощавых пациентов при осмотре можно отметить возникновение поперечных бороздок по ходу резко напряженных и хорошо контурирующихся прямых мышц живота. В подобных наблюдениях говорят о положительном симптоме Дзабановского–Чугуева.

У большинства пациентов во время клинического осмотра удается обнаружить проявления пневмоперитонеума: во время перкуссии обнаруживается уменьшение размеров или полное исчезновение печеночной тупости. Этот признак описан в литературе как симптом Спижарного.

К одному из ярких проявлений прободения гастродуоденальной язвы в свободную брюшную полость относится возникновение доскообразного напряжения мышц передней брюшной стенки, выявляемого при поверхностной пальпации. В первые часы после перфорации живот напряжен до такой степени, что иногда невозможно продавить его пальцами. Широко описанный в литературе положительный симптом Щеткина–Блюмберга при этом осложнении язвы вызывает определенное сомнение. Известно, что для вызова этого симптома необходимо погрузить пальцы в брюшную стенку, а затем их резко отнять. При резчайшем напряжении брюшных мышц первая часть определения названного симптома практически невозможна. Следовательно, говорить о симптоме Щеткина–Блюмберга в большинстве наблюдений прободной гастродуоденальной язвы не очень правильно и корректно. Вместе с тем пальпация живота пациента резко болезненна во всех его отделах.

Рентгеновское исследование у 70% больных обнаруживает присутствие свободного газа в брюшной полости. Предпочтительно обнаружение его под правым куполом диафрагмы, так как слева правильной интерпретации данных мешает газовый пузырь желудка. Иногда для уточнения диагноза используется внутрижелудочное введение водорастворимого контрастного вещества: через перфоративное отверстие наблюдается вытекание его за пределы желудочной или дуоденальной стенки. В определенных диагностических ситуациях можно прибегнуть к лапароскопическому исследованию, позволяющему обнаружить признаки перитонита и даже само перфорационное отверстие. Однако своеобразная и яркая клиническая картина прободения гастродуоденальной язвы позволяет поставить диагноз без существенных затруднений и предпринять своевременное хирургическое вмешательство.

Пенетрация язвы возникает как следствие прогрессирующей деструкции стенки желудка и двенадцатиперстной кишки. При этом в результате развития спаечного процесса дно язвы фиксируется к прилегающему органу. Гастродуоденальные пенетрации отмечаются чаще всего в печень, сальник, поджелудочную железу, печеночно-дуоденальную связку.

Осматривая больного с длительным язвенным анамнезом, тем более отмечающего иррадиацию болей в спину, подреберья или в область сердца, следует подумать о развитии пенетрации гастродуоденальной язвы. Наиболее часто пенетрация происходит в головку или тело поджелудочной железы, в печеночно-двенадцатиперстную связку, в малый сальник, желчный пузырь, брыжейку поперечно-ободочной кишки, реже – в ее стенку. Данное осложнение язвенного процесса характерно для длительно текущих каллезных язв. Процесс пенетрации растянут во времени и не сопровождается столь ярко выраженной картиной развития острого живота, присущей перфоративной язве. Уместно подчеркнуть, что пенетрирующие язвы довольно часто являются источником профузного кровотечения. При дальнейшем прогрессировании деструктивных процессов в пенетрирующей язве может наступить прорыв ее в полый орган, например – в поперечно-ободочную кишку. В подобных случаях образуется желудочно-кишечный свищ, быстро приводящий пациента к истощению.

При возникновении пенетрации изменяется характер боли, обычно сопровождающей течение ЯБ. Боль теряет прежнюю зависимость от употребления пищи и практически становится постоянной. Заметное уменьшение интенсивности боли во время голодания приводит больного к необходимости ограничения пищи и, естественно, к похудению. Появляются симптомы поражения органа, в который пенетрировала язва. При пенетрации язвы в поджелудочную железу появляются симптомы, типичные для панкреатита: опоясывающие боли, жидкий стул, рвота, не приносящая облегчения, потеря массы тела, повышенное содержание амилазы в крови и моче. Пенетрация в печень сопровождается возникновением признаков активного гепатита. При язвах, проникающих

в брюшную полость, могут образовываться больших размеров инфильтраты, симулирующие злокачественную опухоль. Клиническая картина пенетрирующих язв характеризуется постоянным, с трудом купирующимся анальгетиками болевым синдромом, рвотой, не уменьшающей страдания больного. При объективном исследовании определяется постоянная резистентность в эпигастральной области, сопровождающаяся выраженной перкуторной и пальпаторной болезненностью. У большинства больных отмечаются потеря массы тела, субфебрильная температура, лейкоцитоз и повышенная СОЭ.

Ведущим методом лечения пенетрирующих язв остается радикальное хирургическое вмешательство, имеющее своей основной целью устранение язвенного дефекта как потенциального источника малигнизации и кровотечения.

Псевдостеноз и истинный стеноз желудка и двенадцатиперстной кишки. Стенозирующие пилородуоденальные язвы встречаются чаще у мужчин. При этом длительность язвенного анамнеза при формировании стеноза не имеет определяющего значения. Псевдостеноз (пилороспазм, перемежающийся стеноз, временное нарушение эвакуаторно-моторной функции желудка) возникает при пилородуоденальных язвах. При этом нарушение эвакуации из желудка зависит не только от пилоростеноза, но и, главным образом, от воспалительной инфильтрации пилорического канала или луковицы двенадцатиперстной кишки. При ликвидации признаков воспаления, в фазе ремиссии язвы явления пилоростеноза уменьшаются или исчезают.

Клиническая картина псевдостеноза не отличается от симптоматики начальных этапов органического стеноза пилородуоденальной области. Только рентгенологическое и эндоскопическое исследование ЖКТ, проводимое на фоне введения спазмолитиков (атропиновый тест), позволяет дифференцировать различные проявления нарушений эвакуаторно-моторной функции желудка.

Органический пилоростеноз имеет прогрессирующее течение. В своем развитии он проходит три фазы: компенсированный, субкомпенсированный и декомпенсированный стеноз. В начальной стадии больной предъявляет жалобы на чувство полноты и тяжести в эпигастральной области после приема пищи, мучительную изжогу, кислую отрыжку. Вторая стадия стеноза привратника имеет очерченную клиническую симптоматику. Больные отмечают похудение, чувство распирания в эпигастральной области, усиливающееся к вечеру, рвоту натощак. В рвотных массах обычно содержится пища, съеденная накануне. При объективном осмотре определяются усиленная перистальтика в подложечной области или «шум плеска», низкое стояние нижней границы желудка. Рентгенологическое исследование выявляет значительное количество жидкости натощак, снижение тонуса желудка и замедление эвакуации пищевого химуса и бария. Остатки пищи могут обнаруживаться в желудке через 12-24 часа после предыдущего рентгенологического обследования. Декомпенсированная стадия стеноза проявляется в виде резкого похудения, доходящего до степени кахексии, снижения тургора кожи, жажды, олигурии, периодического жидкого стула, постоянного ощущения распирания в брюшной полости, неприятного запаха изо рта, систематической рвотой пищей, съеденной накануне или даже за 2-3 дня. У части больных развиваются симптомы нарушения водно-солевого обмена (желудочная тетания), характеризующиеся судорогами, анемией, нарушением сознания. Наступление смерти отмечается при явлениях почечной недостаточности и общей интоксикации.

Не подлежащим сомнению фактом является то, что при рубцовом пилородуоденальном стенозе язвенной этиологии не существует альтернативы хирургическому методу лечения.

При возникновении *перивисцеритов (перигастрита, перидуоденита)* в воспалительный процесс вовлекаются поджелудочная железа, печень, желчный пузырь, толстая кишка. В зависимости от того, какой орган реактивно воспаляется, появляется соответствующая симптоматика. При этом боли утрачивают свою периодичность и связь с приемом пищи. Они становятся постоянными, очень интенсивными, зависят от положения тела, резко усиливаются при физическом напряжении, часто иррадиируют. При объективном исследовании можно отметить субфебрилитет, резкую болезненность при пальпации живота. Для лечения перивисцеритов применяется хирургическая тактика при отсутствии эффективности от консервативного лечения.

Диагностика и дифференциальный диагноз. При неосложненном течении ЯБ в общем анализе крови изменения отсутствуют. При присоединении осложнений в анализах крови появляются признаки анемии (при кровотечении, декомпенсированном стенозе привратника), лейкоцитоз при вовлечении в патологический процесс брюшины (пенетрация, перивисцерит).

Всем пациентам с ЯБ с целью исключения скрытых язвенных кровотечений рекомендуется проведение исследования кала на скрытую кровь.

Гастродуоденоскопия является наиболее надежным методом диагностики ЯБ. Исследование не только выявляет язвенный дефект, но и обеспечивает надежный контроль за его заживлением. Прицельная биопсия при ЯБЖ позволяет оценить характер изменений слизистой оболочки в периульцерозной зоне и гарантирует точность диагноза на морфологическом уровне. При невозможности применения для диагностики ЯБ эндоскопического метода может быть использовано рентгенологическое исследование. При рентгенологическом исследовании пептическая язва представляет собой «нишу» – депо бариевой взвеси. Частота диагностических ошибок при рентгенологическом исследовании составляет в среднем 18-40%.

Дифференциальная диагностика ЯБ проводится в три этапа. На первом этапе врач при первом контакте в качестве ведущего синдрома определяет боль в эпигастральной области или верхней половине живота. На втором этапе происходит замена ведущего клинического синдрома на совокупность инструментальных признаков, полученных в результате эндоскопического или рентгенологического исследований. На третьем этапе главным синдромом выступает совокупность морфологических признаков. Логическая замена ведущего синдрома в процессе проведения дифференциального диагноза представляет собой основную идеологию современной клинической медицины. По ведущему клиническому синдрому ЯБ необходимо дифференцировать со многими заболеваниями, протекающими с болями в верхней половине живота: с обострением ХГ, ФД, хроническим холециститом, панкреатитом, грыжей пищеводного отверстия диафрагмы, РЖ, раком головки поджелудочной железы, с симптоматическими язвами-изъязвлениями при болезни Крона, саркоидозе, амилоидозе, васкулитах и другими симптоматическими язвами.

Симптоматические язвы – это язвенные поражения СОЖ, реже – двенадцатиперстной кишки, развивающиеся вторично при патологии других внутренних органов и физиологических систем организма.

Причины и механизмы возникновения симптоматических язв различны. Основную роль играют расстройства микроциркуляции, гипоксия, дистрофические изменения слизистой оболочки, снижение слизеобразования, усилении обратной диффузии ионов водорода. Разрешающим фактором чаще всего становится протеолиз в зоне локальной ишемии, дистрофии, воспаления.

К клиническим особенностям, отличающим симптоматические гастродуоденальные язвы от классической ЯБ, можно отнести:

- частое возникновение в пожилом и старческом возрасте;
- одинаковая частота среди мужчин и женщин;
- отсутствие наследственной предрасположенности;
- нередко атипичные клинические проявления;
- малосимптомное или бессимптомное течение;
- часто маскируются симптомами другого (основного) заболевания;
- острое начало, нет длительного язвенного анамнеза;
- часто наблюдаются клинические проявления другого, основного заболевания (например, обширный ожог тела, инфаркт миокарда, легочно-сердечная недостаточность, сахарный диабет, цирроз печени) или заболевания, по поводу которого проводилась длительная терапия стероидными препаратами или НПВП и некоторыми другими ульцерогенными лекарствами;
- отсутствие сезонности обострения или возникновения;
- преимущественная локализация в желудке;
- множественность (часто 2-3 и более) язв, нередкое сочетание с эрозиями слизистой оболочки;
- высокая (до 40-70%) частота осложнений: кровотечения, перфорация;

– возможность рубцевания и рецидив язвы в значительной степени зависят от эффективности лечения основного заболевания.

В постановке диагноза решающее значение имеют данные анамнеза, физикального исследования, результаты гистологического исследования биоптатов из язвы и околоязвенной зоны, а также результаты параклинической диагностики, свидетельствующие о наличии основного заболевания, одним из симптомов которого является язвенный дефект слизистой оболочки гастродуоденальной области.

Пример формулировки диагноза. Язвенная болезнь в фазе обострения. Рецидивирующая язва пилорического канала диаметром 6 мм, ассоциированная с *H. pylori*. Рубцово-язвенная деформация привратника.

Показания к госпитализации. Показаниями к плановой госпитализации пациентов с ЯБ служат резко выраженная клиническая картина заболевания с упорным (более 7 дней) болевым синдромом, наличие в желудке изъязвлений, требующих дифференциального диагноза между доброкачественными язвами и РЖ, обострение ЯБ с наличием осложнений в анамнезе, ЯБ с тяжелой сопутствующей патологией. Показанием к экстренной госпитализации является наличие признаков желудочного кровотечения, перфорации и пенетрации язвы.

Показания к выписке из стационара. Купирование болевого синдрома, эндоскопическое подтвержденное заживление язвенного дефекта.

Лечение. Современные подходы к диетотерапии при ЯБ характеризуются отказом от строгих рационов. Это связано с тем, что чрезмерно щадящая диета тягостно переносится больными. При этом эффективность лечения заболевания существенно не увеличивается. В связи с этим представляется интересным высказывание C. Palmer о «диетической инвалидизации» больных ЯБ. Он полагает, что назначение диеты имеет смысл только при наличии осложнений, проявляющихся стенозом привратника и кровотечением.

В периоде обострения ЯБ необходимо строго соблюдать дробность в питании (от 4 до 6 раз в сутки с малым объемом каждой порции пищи, принимаемой в определенные часы). Пищевые продукты должны обладать достаточными буферными свойствами и содержать достаточное количество белка (120-140 г).

Упорный болевой синдром и его ожидание обусловливают появление у больных ЯБ психоневротических реакций функционального происхождения. Психотерапия имеет существенное значение для их купирования или уменьшения. Основная роль при этом отводится врачам стационара и поликлиники. Они должны внушить больному мысль об излечимости заболевания, о возможности скорого возвращения к трудовой деятельности, о вредном воздействии нервно-психического напряжения на течение патологического процесса в гастродуоденальной зоне.

Установлено, что язва двенадцатиперстной кишки заживает за 4 недели в 100% случаев, если поддерживается интрагастральный pH выше 3 на протяжении 18-20 часов в течение суток. Несмотря на то, что у больных ЯБЖ, как правило, отмечаются умеренные показатели желудочной секреции, антисекреторная терапия обязательна и для них. Язва желудка характеризуется более медленным заживлением, чем дуоденальная, поэтому применение антисекреторных препаратов должно быть более продолжительным (6-8 недель). Добиться такого контроля кислотной секреции удалось благодаря применению ИПП. Продолжительность лечения определяют на основании результатов эндоскопического контроля с интервалом в 2-4 недели. При противопоказаниях к использованию ИПП для терапии ЯБ могут быть использованы блокаторы H_2-гистаминовых рецепторов.

Отсутствие принципиальных различий к лечению язв желудка и двенадцатиперстной кишки – важный момент в современной фармакотерапии ЯБ. После подтверждения доброкачественного характера язв желудка лечение больных проводят точно так же, как и лечение больных с дуоденальными язвами.

К мероприятиям, повышающим эффективность лечения больных с часто рецидивирующим течением ЯБ, можно отнести:

– проведение эрадикации *H. pylori*, снижающей при ее успешном завершении вероятность рецидивов язв в течение года с 70% до 4-5% и уменьшающей риск повторных язвенных кровотечений;

– назначение длительной поддерживающей терапии антисекреторными средствами (ИПП) в случае трудно рубцующихся язв, *H. pylori*-негативных язв, при синдроме Золлингера–Эллисона;
– замена неселективных НПВП парацетамолом или селективными блокаторами циклооксигеназы-2, а также прием НПВП под «прикрытием» ИПП;
– повышение приверженности больных к лечению (прекращение курения, приема алкоголя, снижение массы тела);
– назначение цитопротективной терапии ребамипидом.

Достижение высокого индекса кооперации и выбор адекватного метода лечения язв желудка и двенадцатиперстной кишки позволяют добиться рубцевания большинства рефрактерных язв.

В качестве основного метода противорецидивного лечения ЯБ рассматривают проведение эрадикационной антихеликобактерной терапии. У пациентов с ЯБ при сохранении клинических симптомов или наличии тяжелой сопутствующей патологии целесообразно пролонгировать прием ИПП на 2-5 недель после завершения эрадикационной терапии. Алгоритм терапевтического вмешательства при ЯБ представлен на рисунке 1.

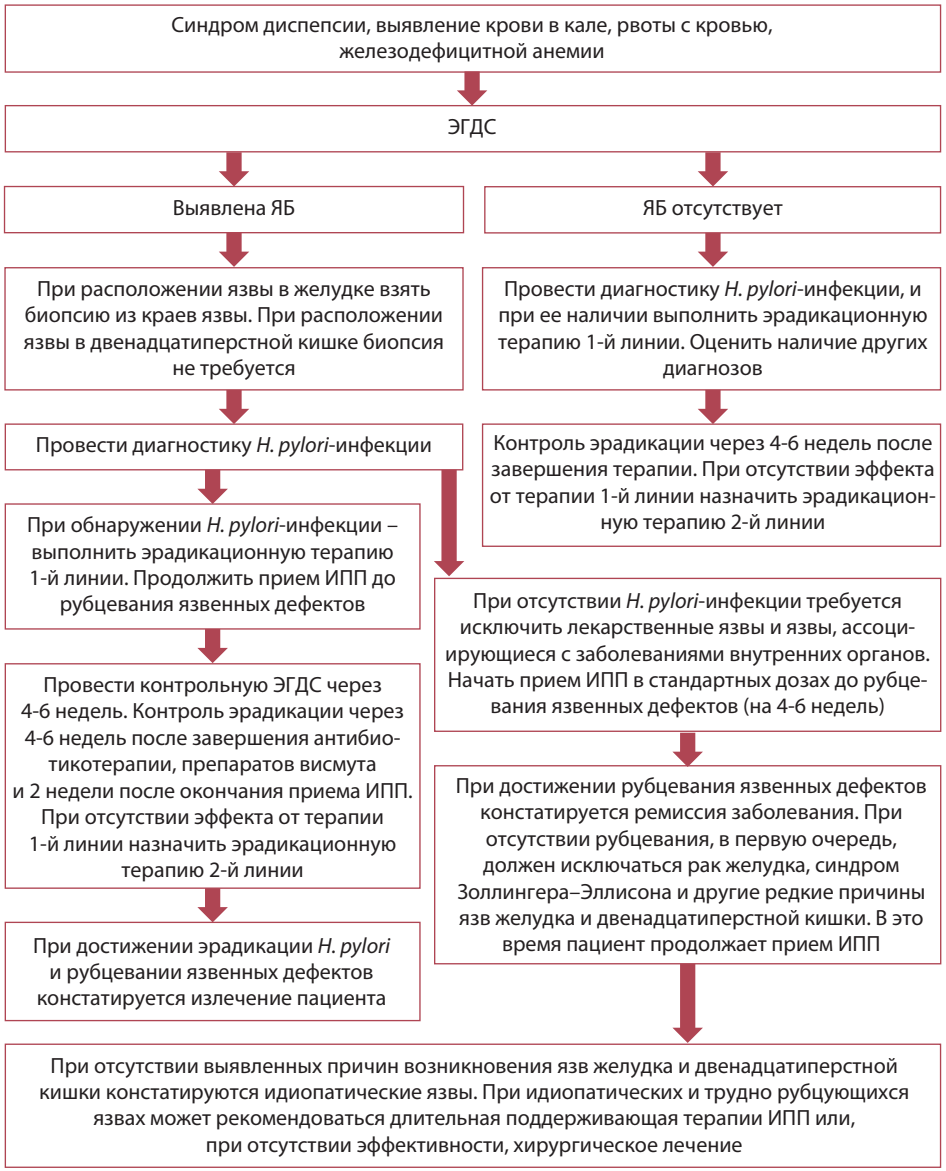
Эндоскопическое лечение ЯБ используется с целью остановки кровотечения из язвы или его профилактики. При неэффективности эндоскопического гемостаза, рецидивах язвенного кровотечения может выполняться транскатетерная ангиографическая эмболизация артерий желудка и ДПК.

Хирургическое лечение. Проводится при осложнениях ЯБ (перфорация, пенетрация язвы, развитие рубцово-язвенного стеноза привратника, малигнизация язвы, кровотечение, не останавливающееся другими способами). Хирургическое лечение может рекомендоваться при рефрактерных к проводимой консервативной терапии язвах желудка и двенадцатиперстной кишки. При выборе способа хирургического лечения предпочтение отдают органосохраняющим операциям.

Примерные сроки нетрудоспособности. При неосложненной форме заболевания пациент нетрудоспособен в среднем 14-18 дней, при осложненной – сроки нетрудоспособности значительно выше, определяются характером осложнений и возможностью их устранения. При упорном болевом синдроме свыше 7 дней пациент с ЯБ должен лечиться стационарно. В среднем сроки стационарного лечения такой неосложненной язвы составляют 10 дней.

Прогноз. Успешная эрадикация *H. pylori* определяет стойкость ремиссии ЯБ.

Рисунок 1. Алгоритм ведения пациентов с язвенной болезнью



ГЛАВА 6. РАК ЖЕЛУДКА

Определение. Рак желудка (РЖ) – гетерогенная группа злокачественных эпителиальных опухолей, исходящих из клеток слизистой оболочки желудка, которая встречается в двух гистологических формах: кишечной и диффузной.

Эпидемиология. Несмотря на то, что в последние десятилетия заболеваемость РЖ снижается, он остается одной из распространенных злокачественных опухолей человека и занимает 5-е место в структуре заболеваемости в Российской Федерации и 3-е в структуре смертности от злокачественных новообразований. Распространенность РЖ сильно варьирует в различных регионах мира. Наиболее часто РЖ регистрируется в Японии, России, Чили, Корее, Китае. Минимальный уровень заболеваемости наблюдается в США, Австралии, Новой Зеландии. Мужчины заболевают на 30% чаще, чем женщины. Подавляющее число пациентов старше 60 лет [2, 33].

Этиология. РЖ является полиэтиологичным заболеванием. РЖ обычно носит спорадический характер, но в 5-10% случаев он имеет семейную или генетическую связь [2, 33]. Основные факторы риска развития рака желудка включают:

H. pylori-инфекцию. Наиболее значимый канцерогенный фактор развития РЖ. Однако на его реализацию влияют продолжительность персистенции *H. pylori* в организме человека, наличие других канцерогенов, возраст, наличие тяжелого атрофического гастрита [21].

Вирус Эпштейна–Барр все чаще ассоциируется с развитием рака проксимального отдела желудка [25].

Факторы окружающей среды могут увеличивать риск возникновения РЖ. Они включают значительное потребление соли (консервированные солью продукты), значительное потребление N-нитрозосоединений, курение, употребление алкоголя, диету с низким содержанием витаминов А и С, высокое потребление копченых или вяленых продуктов, употребление горячей пищи, загрязненная питьевая вода, воздух, контакт с кремниевой пылью, тальком, углем, асбестом, тяжелыми металлами, радиацией, проживание в высокогорных районах, диета с большим содержанием красного мяса, стрессовый фактор и нарушение сна [25].

Ожирение. Высокий индекс массы тела увеличивает риск развития рака проксимального отдела желудка и гастроэзофагеального перехода [33].

Гастроэзофагеальный рефлюкс. Хронический рефлюкс связан с более высокой частотой развития аденокарциномы гастроэзофагеального соединения. Кроме того, рефлюкс желчи в желудок, наблюдаемый у пациентов после некоторых операций на желудке, увеличивает риск развития РЖ [33].

Факторы хозяина. У людей с группой крови А риск развития РЖ примерно на 20% выше, чем у людей с группами крови О, В или АВ. Пернициозная анемия и хронический атрофический гастрит увеличивают риск развития РЖ кишечного типа до 6 раз. Язва желудка, полипы, болезнь Менетрие являются факторами риска [33].

Генетические ассоциации. Некоторые виды РЖ связаны с генетическими синдромами, в том числе:

- при наследственном неполипозном раке толстой кишки риск РЖ в течение жизни составляет 13%;
- при семейном аденоматозном полипозе риск РЖ составляет 10%;
- при синдроме Пейтца–Егерса риск РЖ составляет 29%;
- при синдроме ювенильного полипоза риск РЖ составляет 21%;
- риск РЖ увеличивают синдром Ли–Фраумени, наследственный синдром рака молочной железы и яичников, синдром гамартомы (синдром Каудена) [2, 33].

Классификация. В соответствии с МКБ-10 РЖ классифицируется под рубрикой С16 – злокачественное новообразование желудка (ЗНО) на:

- С16.1 – ЗНО дна желудка;
- С16.2 – ЗНО тела желудка;
- С16.3 – ЗНО преддверия привратника;
- С16.4 – ЗНО привратника;
- С16.5 – ЗНО малой кривизны желудка неуточненной части;
- С16.8 – ЗНО большой кривизны желудка неуточненной части;
- С16.8 – Поражение желудка, выходящее за пределы вышеуказанных областей;
- С16.9 – ЗНО желудка неуточненной локализации.

В соответствии с гистологической классификацией инвазивного РЖ по Лаурену (1965) РЖ подразделяется: на кишечный, диффузный, смешанный и неклассифицируемый.

В соответствии с эндоскопическими характеристиками выделяют: «ранний» РЖ (T1N0–3M0).

Тип 0 – поверхностные плоские опухоли;

Тип 0-I – возвышенный (высота опухоли в 2 и более раза превышает толщину слизистой оболочки);

Тип 0-II – поверхностный;

– 0-IIa – приподнятый тип;

– 0-IIb – плоский тип;

– 0-IIc – углубленный.

Тип 0-III – изъязвленный (язвенный дефект слизистой оболочки).

Распространенный РЖ:

Тип I – грибовидный или полиповидный;

Тип II – язвенный с четко очерченными краями (блюдцеобразный);

Тип III – язвенно-инфильтративный;

Тип IV– диффузно-инфильтративный;

Тип V – неклассифицируемые опухоли.

Классификация РЖ по системе TNM и группировка по стадиям согласно 8-й редакции Американского объединенного комитета по раку (2017) (табл. 3, 4).

Клиническая картина. Ранние формы РЖ, как правило, бессимптомны, поэтому заболевание выявляется на поздних стадиях, и таким образом, прогноз его нередко неблагоприятный. Клиника РЖ появляется при достижении опухолью значительных размеров. Клинические симптомы РЖ могут быть разделены на общего характера (общая слабость, прогрессирующее похудение, ухудшение аппетита, тошнота, анемия, боли в эпигастральной области) и симптомы, обусловленные локализацией, формой роста опухоли, метастазированием. РЖ имеет различные проявления в зависимости от локализации опухолевого процесса. Так, при раке выходного отдела клиническая картина проявляется признаками стеноза: рвота большими массами содержимого, визуализируемая перистальтика, шум плеска. При этой форме может наблюдаться обезвоживание, признаки уремии, гипохлоремической азотемии. При развитии рака в области большой кривизны отмечается длительное бессимптомное течение. Преимущественно опухоль проявляется на поздних стадиях «малыми призна-

Таблица 3. TNM-классификация AJCC (8-е изд., 2017)

Классификация TNM	
T – характеристика первичной опухоли, т.е. максимальная глубина инвазии опухоли в стенку желудка	
Tx	Первичная опухоль не может быть оценена
T0	Данных о наличии первичной опухоли не выявлено
Tis	Карцинома in situ (опухоль в пределах слизистой оболочки без инвазии собственной пластинки) / тяжелая дисплазия
T1	Опухоль захватывает собственную пластинку или мышечную пластинку слизистой оболочки, подслизистый слой
T1a	Опухоль захватывает собственную пластинку или мышечную пластинку слизистой оболочки
T1b	Опухоль захватывает подслизистый слой
T2	Опухоль захватывает мышечный слой
T3	Опухоль захватывает субсерозную оболочку без инвазии в висцеральную брюшину или прилежащие структуры; к опухолям этой группы относятся также опухоли с инвазией желудочно-ободочной и желудочно-печеночной связки, большого и малого сальников без поражения висцеральной брюшины, покрывающей эти структуры; при наличии опухолевой перфорации брюшины, покрывающей связки желудка или сальник, опухоль классифицируется как T4
T4	Опухоль распространяется на серозную оболочку (висцеральная брюшина) или соседние структуры (интрамуральное распространение опухоли на 12-перстную кишку или пищевод не считается распространением на соседние структуры, но используется для характеристики «T» в случае максимальной глубины инвазии в любой из этих областей)
T4a	Опухоль распространяется на серозную оболочку (висцеральная брюшина)
T4b	Опухоль распространяется на соседние структуры, такие как селезенка, поперечная ободочная кишка, печень, диафрагма, поджелудочная железа, передняя брюшная стенка, надпочечник, почка, тонкая кишка, забрюшинное пространство
N – характеристика состояния регионарных лимфатических узлов (для точной оценки pN необходимо иссечение и исследование не менее 16 лимфоузлов)	
Nx	Регионарные лимфатические узлы не могут быть оценены
N0	Нет метастазов в регионарных лимфатических узлах
N1	Поражение 1-2 регионарных лимфатических узлов
N2	Поражение 3-6 регионарных лимфатических узлов
N3	Поражение 7 и более регионарных лимфатических узлов: • N3a: поражение 7-15 регионарных лимфатических узлов • N3b: поражение 16 и более регионарных лимфатических узлов
M – характеристика отдаленных метастазов	
Mx	Наличие отдаленных метастазов установить невозможно
M0	Отдаленные метастазы отсутствуют
M1	Наличие отдаленных метастазов или наличие опухолевых клеток в смывах/биоптатах с брюшины

Таблица 4. Группировка РЖ по стадиям в соответствии с системой TNM (8-я редакция, 2017 г.)

0 стадия	Tins: Рак «на месте», отсутствие инвазии собственной пластинки, внутриэпителиальная опухоль	N0: нет метастазов в регионарных лимфатических узлах	M0: нет отдаленных метастазов
IA стадия	T1: Инвазия собственной пластинки, мышечной оболочки слизистой или подслизистой	N0: нет метастазов в регионарных лимфатических узлах	M0: нет отдаленных метастазов
IB стадия	T2: Инвазия собственно мышечной оболочки	N0: нет метастазов в регионарных лимфатических узлах	M0: нет отдаленных метастазов
	T1: Инвазия собственной пластинки, мышечной оболочки слизистой или подслизистой	N1: метастазы в 1-2 регионарных лимфатических узлах	M0: нет отдаленных метастазов
IIA стадия	T3: Опухоль проникает в субсерозную соединительную ткань без инвазии висцеральной брюшины или соседних структур	N0: нет метастазов в регионарных лимфатических узлах	M0: нет отдаленных метастазов
	T2: Инвазия собственно мышечной оболочки	N1: метастазы в 1-2 регионарных лимфатических узлах	M0: нет отдаленных метастазов
	T1: Инвазия собственной пластинки, мышечной оболочки слизистой или подслизистой	N2: метастазы в 3-6 регионарных лимфатических узлах	M0: нет отдаленных метастазов
IIB стадия	T4a: опухоль прорастает серозную оболочку (висцеральную брюшину)	N0: нет метастазов в регионарных лимфатических узлах	M0: нет отдаленных метастазов
	T3: Опухоль проникает в субсерозную соединительную ткань без инвазии висцеральной брюшины или соседних структур	N1: метастазы в 1-2 регионарных лимфатических узлах	M0: нет отдаленных метастазов
	T2: Инвазия собственно мышечной оболочки	N2: метастазы в 3-6 регионарных лимфатических узлах	M0: нет отдаленных метастазов
	T1: Инвазия собственной пластинки, мышечной оболочки слизистой или подслизистой	N3a: поражение 7-15 регионарных лимфатических узлов	M0: нет отдаленных метастазов
IIIA стадия	T4a: опухоль прорастает серозную оболочку (висцеральную брюшину)	N1: метастазы в 1-2 регионарных лимфатических узлах	M0: нет отдаленных метастазов
	T3: Опухоль проникает в субсерозную соединительную ткань без инвазии висцеральной брюшины или соседних структур	N2: метастазы в 3-6 регионарных лимфатических узлах	M0: нет отдаленных метастазов
	T2: Инвазия собственно мышечной оболочки	N3a: поражение 7-15 регионарных лимфатических узлов	M0: нет отдаленных метастазов
	T1: Инвазия собственной пластинки, мышечной оболочки слизистой или подслизистой	N3b: поражение 16 и более регионарных лимфатических узлов	M0: нет отдаленных метастазов
IIIb стадия	T4b: Опухоль распространяется на соседние структуры, такие как селезенка, поперечная ободочная кишка, печень, диафрагма, поджелудочная железа, передняя брюшная стенка, надпочечник, почка, тонкая кишка, забрюшинное пространство	N1: метастазы в 1-2 регионарных лимфатических узлах	M0: нет отдаленных метастазов
IIIb стадия	T4a: опухоль прорастает серозную оболочку (висцеральную брюшину)	N2: метастазы в 3-6 регионарных лимфатических узлах	M0: нет отдаленных метастазов
	T3: Опухоль проникает в субсерозную соединительную ткань без инвазии висцеральной брюшины или соседних структур	N3a: поражение 7-15 регионарных лимфатических узлов	M0: нет отдаленных метастазов
	T2: Инвазия собственно мышечной оболочки	N3b: поражение 16 и более регионарных лимфатических узлов	M0: нет отдаленных метастазов
IIIC стадия	T4b: Опухоль распространяется на соседние структуры, такие как селезенка, поперечная ободочная кишка, печень, диафрагма, поджелудочная железа, передняя брюшная стенка, надпочечник, почка, тонкая кишка, забрюшинное пространство	N1-2: метастазы в 1-6 регионарных лимфатических узлах	M0: нет отдаленных метастазов
	T4a: опухоль прорастает серозную оболочку (висцеральную брюшину)	N3a: метастазы в 7-15 регионарных лимфатических узлах	M0: нет отдаленных метастазов
	T4b: Опухоль распространяется на соседние структуры, такие как селезенка, поперечная ободочная кишка, печень, диафрагма, поджелудочная железа, передняя брюшная стенка, надпочечник, почка, тонкая кишка, забрюшинное пространство	N3a: метастазы в 7-15 регионарных лимфатических узлах	M0: нет отдаленных метастазов
	T4a: опухоль прорастает серозную оболочку (висцеральную брюшину)	N3b: поражение 16 и более регионарных лимфатических узлов	M0: нет отдаленных метастазов
	T4b: Опухоль распространяется на соседние структуры, такие как селезенка, поперечная ободочная кишка, печень, диафрагма, поджелудочная железа, передняя брюшная стенка, надпочечник, почка, тонкая кишка, забрюшинное пространство	N3b: поражение 16 и более регионарных лимфатических узлов	M0: нет отдаленных метастазов
IV стадия	Любое T	Любое N	M1: наличие отдаленных метастазов

ками». Постепенно развивается анемия смешанного характера (интоксикация и хроническая кровопотеря). В ряде случаев, при физикальном осмотре пальпируется в эпигастрии и левом подреберье плотная бугристая опухоль. Для рака кардиального отдела желудка характерны проявления дисфагии, срыгивание только что съеденной пищей и водой, слюнотечение, боль за грудиной по ходу пищевода при проглатывании пищи. Это приводит к относительно быстрому развитию нутритивной недостаточности, вплоть до кахексии [2, 33].

Физикальное обследование рекомендуется пациентам с предполагаемым диагнозом РЖ. Оно должно включать оценку общего состояния по шкале ECOG, оценку нутритивного статуса пациента по шкале NRS-2002 с целью определения тактики сопроводительной терапии и программы нутритивной поддержки. Физикальные признаки появляются при поздних стадиях РЖ. При пальпации может прощупываться бугристое новообразование в проекции желудка. Физикальные методы могут выявлять расширение и переполнение желудка, указывающее на обструкцию выходного отдела. Можно выявить узел Вирхова (левая надключичная лимфаденопатия), узел Сестры Марии Джозеф (околопупочный узел) и ирландский узел (левый подмышечный узел). Метастазы в брюшной полости могут проявляться в виде опухоли Крукенберга (объемное образование яичника), метастаз Шницлера (объемное образование в области прямокишечно-маточного или мочепузырно-прямокишечного кармана), асцита (канцероматоз брюшины) и гепатомегалии, что может указывать на метастатическое поражение печени. Паранеопластические проявления редки и неспецифичны для РЖ и проявляются дерматологической патологией (диффузный себорейный кератоз, черный акантоз), гематологическими изменениями (микроангиопатическая гемолитическая анемия, развитие тромбофилии, известное как синдром Труссо), поражением почек (мембранозная нефропатия), аутоиммунные заболевания (узелковый полиартериит).

Рекомендуется проведение пациентам с РЖ общего анализа крови, биохимического анализа крови, коагулограммы, общего анализа мочи, так как изменения в них могут повлиять на выбор тактики лечения [2, 33].

Инструментальные методы исследования. Верхняя эндоскопия является наиболее важным методом диагностики РЖ. При ее выполнении рекомендуется биопсия опухоли из 6-8 участков с целью определения локализации первичной опухоли в желудке и получения морфологической верификации диагноза. Эффективность верхней эндоскопии возрастает при использовании современных технологий эндоскопической визуализации (увеличительной эндоскопии, узкоспектральной визуализации, хромоэндоскопии, флуоресцентной диагностики).

Рекомендовано ЭГДС дополнить эндосонографией с целью определения дистальной и проксимальной границы опухоли, индекса T и N. Считается, что рентгенологическое исследование может быть важным для диагностики опухолевого стеноза и в установлении границ роста опухоли, что важно для выбора объема хирургического вмешательства. Рентгенологическое исследование обладает высокой эффективностью при диффузно-инфильтративном РЖ, когда гистологическая идентификация опухоли может быть затруднена.

Пациентам с РЖ с целью первичной оценки распространенности опухоли рекомендуется выполнять УЗИ надключичных зон, шеи; рекомендуется выполнять КТ грудной клетки, брюшной полости и малого таза с внутривенным и пероральным контрастированием для оценки распространенности опухолевого процесса и планирования лечения. Рентгенологическое исследование грудной клетки менее информативно, чем КТ.

Пациентам с диагнозом РЖ IB–III стадией рекомендуется выполнять диагностическую лапароскопию с забором смывов с брюшины для цитологического исследования (определения) свободных опухолевых клеток в лаваже и забором материала, обнаруженных изменений, для патологоанатомического исследования с целью выявления перитонеальной диссеминации и свободных опухолевых клеток в смыве с брюшины. Во время диагностической лапароскопии у 40% пациентов может быть канцероматоз брюшины, выявленный с помощью прямой биопсии или цитологического исследования смывов из брюшины, который может не выявляться другими методами визуализации.

У пациентов с РЖ при выявлении по данным КТ или МРТ очагов, подозрительных на метастатические, рекомендуется выполнить

их биопсию под контролем УЗИ/КТ, если их подтверждение может существенно менять тактику лечения или очаг является единственным проявлением болезни. У пациентов с РЖ рекомендуется выполнить позитронно-эмиссионную томографию при подозрении на их наличие по данным КТ или МРТ, когда их подтверждение может значительно изменить показания к хирургическому лечению или лучевой терапии.

После хирургического вмешательства рекомендуется проводить гистологическую оценку операционного материала, что может представлять важный диагностический материал (например, определить степень прорастания стенки органа опухолью, определить степень злокачественности, распространение).

По показаниям на этапе подготовки к хирургическому лечению могут проводиться дополнительные обследования, необходимые для оценки состояния пациента в конкретной клинической ситуации.

Сывороточные маркеры, включая раковый эмбриональный антиген, раковый антиген 125, углеводный антиген 19-9 и раковый антиген 72-4, имеют ограниченную диагностическую ценность, так как могут повышаться из-за других состояний [2].

Дифференциальный диагноз при РЖ проводиться с острым гастритом, атрофическим гастритом, бактериальным гастроэнтеритом, ХГ, раком пищевода, стриктурой пищевода, эзофагитом, неходжкинской лимфомой, болезнью Менетрие, ЯБ, вирусным гастроэнтеритом и другими заболеваниями.

Лечение РЖ включает эндоскопическую резекцию, хирургическое вмешательство, химиотерапию (ХТ), лучевую терапию и таргетную терапию. Часто эти методы комбинируют в зависимости от локализации опухоли, стадии заболевания, индивидуальных особенностей больного. Эндоскопические методы применяются при опухолях, ограниченных слизистой оболочкой или подслизистой оболочкой, без факторов высокого риска. Большинству пациентов с опухолями размером более Т2 или при наличии признаков поражения лимфатических узлов следует провести периоперационную ХТ с последующим хирургическим вмешательством. Пациентам с запущенными или нерезектабельными опухолями ХТ должна проводиться с паллиативной целью. Лучевая терапия обычно применяется в качестве паллиативной терапии или при неэффективности хирургического метода лечения [2].

Эндоскопическая резекция при «раннем» РЖ включает эндоскопическую резекцию слизистой оболочки (ЭРСО) и эндоскопическую подслизистую диссекцию (ЭДС). Эти минимально инвазивные процедуры используются при раке, ограниченном слизистой или подслизистой оболочкой без поражения лимфатических узлов. ЭРСО включает удаление очага поражения с помощью петлевого устройства, оснащенного электрокоагулятором. ЭРСО обычно используется для опухолей диаметром менее 2 см, ограниченных слоем слизистой оболочки. Процедура обеспечивает диагностические и терапевтические преимущества, позволяя удалить и немедленно оценить поражение. ЭДС является более сложной процедурой. Эта техника удаляет более крупные поражения с большей глубиной инвазии. ЭДС может применяться при размере поражения менее 2 см в диаметре, при умеренно или хорошо дифференцированном раке, что указывает на меньшую вероятность агрессивного течения заболевания; края резецируемого образца не должны содержать раковых клеток, что гарантирует полное удаление опухоли; отсутствие признаков высокого риска метастазирования (лимфоваскулярная или перineвральная инвазия) [2].

Резекция желудка. Интеграция периоперационной или неоадъювантной ХТ перед хирургической резекцией значительно улучшила показатели выживаемости у пациентов с местно-распространенным РЖ. В настоящее время эксперты рекомендуют ее большинству пациентов с этой стадией заболевания. Для пациентов с РЖ Т1a и Т1b, когда эндоскопическая резекция невозможна, стандартным подходом остается резекция желудка. При опухолях на стадии Т2 или выше часто используется диагностическая лапароскопия для оценки поражения брюшины, включая биопсию брюшины и цитологическое исследование. Затем следует периоперационная ХТ, а хирургическая резекция выполняется по завершении курса ХТ. Выбор и продолжительность курса ХТ индивидуальны и зависят от индивидуальных особенностей пациента.

Стандартный объем операции при лечении «раннего» РЖ аналогичен объему при распространенном раке. Он включает субтоталь-

ную резекцию желудка или гастрэктомию с лимфаденэктомией. Лапароскопическая дистальная субтотальная резекция при «раннем» РЖ не приводит к увеличению частоты послеоперационных осложнений и летальности и не ухудшает прогноз, поэтому может быть рекомендована для лечения таких больных. Рекомендуется выполнять хирургическое вмешательство при РЖ T1b–4N любое M0. Характер операции зависит от локализации опухоли. Так, дистальная субтотальная резекция желудка должна выполняться при раке антрального отдела, нижней части тела желудка. При условии отсутствия очагов тяжелой дисплазии и рака in situ в остающейся части желудка. С другой стороны, при раке кардиоэзофагеального перехода, а также при небольших опухолях кардиального отдела или дна желудка экзофитной или смешанной формы роста рекомендуется выполнение проксимальной субтотальной резекции. При резектабельном РЖ диффузно-инфильтративного типа, недифференцированных формах рака, синдроме наследственного диффузного РЖ рекомендуется выполнять гастрэктомию. При выполнении субтотальной резекции рекомендуется пересечение органа на расстоянии не менее 5 см от макроскопически определяемого края опухоли при I-II типе рака и не менее 6-7 см при раке язвенно-инфильтративного и диффузного типов (III-IV тип). Радикальность операции должна подтверждаться выполнением срочного морфологического исследования краев резекции. При резекциях желудка при РЖ требуется выполнение стандартного протокола лимфодиссекции [2, 33].

Лучевая терапия. Адъювантная химиолучевая терапия может рекомендоваться в качестве метода выбора для пациентов, которым не проводилась предоперационная ХТ или при нерадикальном хирургическом вмешательстве (например, при <D2) [2, 33].

Неоадъювантная и адъювантная терапия местно-распространенного резектабельного РЖ. Хирургическая резекция сама по себе потенциально способна излечить РЖ на ранней стадии: 5-летняя общая выживаемость составляет 75% при I стадии, значительно снижаясь до 35% при II стадии и до 25% или менее при III стадии [40]. Большинство пациентов, у которых после операции происходит рецидив рака, страдают отдаленными метастазами, что послужило причиной изучения неоадъювантной

(предоперационной) и адъювантной (послеоперационной) ХТ. Периоперационная ХТ сочетает в себе ХТ до и после проведения операции.

Периоперационная ХТ. Периоперационная ХТ направлена на снижение объема первичных опухолей и метастатического поражения регионарных лимфатических узлов, увеличивая вероятность долгосрочных радикальных резекций. Пациентам с высоким риском (например, с объемными опухолями T3/T4, поражением перигастральных лимфатических узлов, диффузном типе РЖ или канцероматозом брюшины) рекомендуется избегать хирургического вмешательства при появлении метастазов. Считается, что при проведении периоперационной ХТ выживаемость пациентов увеличивается на треть по сравнению с хирургическим лечением. При этом предоперационное лечение вносит основной вклад в улучшение безрецидивной выживаемости больных. У пациентов, получивших периоперационную ХТ, наблюдается остановка прогрессирования заболевание после завершения 3-4 циклов ХТ. При отсутствии признаков прогрессирования заболевания проводится хирургическое вмешательство. Далее пациентам должна рекомендоваться послеоперационная ХТ еще в течение 3-4 циклов, назначение которой зависит от ее переносимости и восстановления состояния здоровья пациента после операции. Считается, что схема FLOT, включающая доцетаксел, оксалиплатин, лейковорин и фторурацил, является наиболее эффективной и наименее токсичной при проведении периоперационной ХТ [2, 33].

Адъювантная ХТ рекомендуется после операции пациентам, не получавшим предоперационную терапию. Доказывается, что проведение адъювантной ХТ с применением курсового приема фторпиримидина в ежедневной дозе 80-120 мг в течение 4 недель, повторяемого каждые 6 недель в течение 1 года, увеличивает 5-летнюю выживаемость пациентов после резекции D2 с РЖ II или III стадии [2, 33].

Паллиативная терапия при местнораспространенном неоперабельном и распространенном метастатическом заболевании.

Лечение неоперабельного местнораспространенного РЖ обычно включает схемы лечения, применяемые при распростра-

ненном метастатическом заболевании. Основные цели медикаментозной терапии при распространенном РЖ – паллиативные: облегчение симптомов, улучшение качества жизни и умеренное увеличение выживаемости. Эффективны несколько химиотерапевтических препаратов, включая фторпиримидины (например, фторурацил и капецитабин), антрациклины (например, эпирубицин), соединения платины (например, цисплатин, оксалиплатин), таксаны (например, паклитаксел и доцетаксел), иринотекан, а также таргетные препараты, такие как трастузумаб для HER2 – позитивных опухолей и рамуцирумаб – антитело к фактору роста эндотелия сосудов 2. Комбинированные схемы лечения характеризуются более высоким уровнем ответа (до 65%), чем монотерапия (до 40%).

Пациентам, подходящим для ХТ, следует пройти обследование на предмет гиперэкспрессии HER2. Пациентам с положительным статусом HER2 можно назначать трастузумаб в сочетании с ХТ (обычно фторпиримидином и препаратами платины). Пациентам с отрицательным статусом HER2 в хорошем состоянии здоровья рекомендуется двухкомпонентная терапия, а не трехкомпонентная, в связи с более высокой токсичностью последней, которая показана отдельным пациентам с хорошим общим состоянием. Пациентов пожилого возраста или пациентов с плохим общим состоянием можно лечить отдельными препаратами, такими как фторурацил, капецитабин, иринотекан или таксаны в низких дозах. Доцетаксел и иринотекан продемонстрировали эффективность во второй линии ХТ, но оптимального стандарта лечения не существует.

Комбинированные исследования на основе фторурацила продемонстрировали преимущества добавления антрациклинов, препаратов платины или таксанов по сравнению с традиционными методами лечения. Были предложены схемы, включающие фторурацил, лейковорин, препараты платины (цисплатин, оксалиплатин) для проведения паллиативной ХТ, позволяющей увеличить продолжительность жизни пациентов с РЖ. Также в схемах терапии может быть использован доцетаксел. Считается, что схема, содержащая препараты платины, фторурацил, доцетаксел, достаточно токсична даже у пациентов с хорошим общим состоянием. И ее альтернативой может служить схема, содержащая эпирубицин, оксалиплатин и капецитабин. Если пациенты не переносят терапию препаратами платины, то оптимальной схемой в этих случаях является FOLFIRI (фторурацил, лейковорин, иринотекан). Она обладает меньшей токсичностью и достаточной эффективностью.

В настоящее время проводится терапия метастатического рака таргетными препаратами, такими как трастузумаб, демонстрирующими эффективность. Доказано, что при добавлении трастузумаба к ХТ у пациентов с HER2-положительным статусом улучшало медиану общей выживаемости без прогрессирования, без существенных различий в токсичности.

Ингибиторы ангиогенеза дали неоднозначные результаты. Показано, что бевацизумаб улучшил выживаемость без прогрессирования и общую частоту ответов, но не общую выживаемость. В то же время применение рамуцирумаба в ХТ второй линии продемонстрировало умеренное улучшение выживаемости. Однако добавление рамуцирумаба к ХТ первой линии не дало положительных результатов. После неэффективности ХТ первой линии в качестве второй линии ХТ могут использоваться иринотекан или паклитаксел, способные улучшить общую выживаемость пациентов. Лучевая терапия может обеспечить уменьшение клинических симптомов, но редко используется самостоятельно. К новым препаратам, находящимся в стадии исследования, относятся олапариб, показывающий значительные преимущества в сочетании с паклитакселом, и пембролизумаб, антитело к белку программируемой смерти-1, демонстрирующее многообещающие результаты при опухолях, положительных по лиганду программируемой смерти-1. Другие перспективные препараты включают апатиниб и регорафениб, демонстрирующие улучшение выживаемости пациентов с РЖ [2, 33].

Прогноз при РЖ тесно связан с распространением опухоли, включая поражение лимфатических узлов и прямую инвазию опухоли за пределы стенки желудка. Степень злокачественности опухоли также в определенной степени может влиять на прогноз. Более 50% пациентов с локализованным дистальным РЖ могут быть излечены. Однако ранняя стадия заболевания составляет приблизительно 10-20% всех случаев РЖ [2].

У большинства пациентов наблюдается метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов или отдаленные метастазы. Общая 5-летняя выживаемость значительно варьирует: от практически 0% у пациентов с диссеминированным раком до примерно 50% у пациентов с дистальным резектабельным локализованным раком. У пациентов с локализованным проксимальным РЖ 5-летняя выживаемость составляет всего 10-15%. Хотя лечение диссеминированного РЖ может обеспечить облегчение симптомов заболевания и несколько продлить жизнь, длительные ремиссии достаточно редки [2].

Осложнения. Осложнения РЖ разнообразны. Осложнения, связанные с первичной опухолью, включают кровотечение, обструкцию, перфорацию и образование свищей в окружающие органы. Метастатическое заболевание может проявляться различными симптомами в зависимости от места метастазирования. К осложнениям хирургического вмешательства относятся кровотечение, инфекции в области операции и в органном пространстве, несостоятельность анастомозов, повреждение окружающих структур, таких как селезенка и двенадцатиперстная кишка, а также долгосрочные осложнения, такие как послеоперационные грыжи.

Профилактика РЖ. РЖ является часто встречающимся заболеванием у лиц обоих полов. Хроническая инфекция *H. pylori*, курение, ожирение, диета, содержащая канцерогены, являются корригируемыми факторами риска, о которых следует знать пациентам. Необходимо своевременно обращать внимание на симптомы «тревоги», требующие срочного обследования с помощью верхней эндоскопии, включающие признаки кровотечения (рвота с кровью, кал с кровью), быструю потерю веса более, чем на 5% от исходной массы тела, дисфагию. Людям с отягощенным семейным анамнезом РЖ следует начинать скрининг с помощью верхней эндоскопии в молодом возрасте. Пациенты с предраковыми состояниями и изменениями СОЖ нуждаются в цикличном наблюдении с исполнением имеющегося протокола выполнения ЭГДС со взятием биопсийного материала и гистологического анализа текущих изменений (см. главу, посвященную ХГ) [2, 33].

ГЛАВА 7. ПРИНЦИПЫ ПРОВЕДЕНИЯ ЭРАДИКАЦИОННОЙ ТЕРАПИИ *H. PYLORI* И ПУТИ ЕЕ ОПТИМИЗАЦИИ

7.1. Общие вопросы эрадикационной терапии

Показаниями для назначения эрадикационной терапии служит выявление хеликобактерной инфекции при помощи современных методов исследования. Неэффективность эрадикации *H. pylori* в основном обусловлена резистентностью микроорганизма к используемым антибиотикам. Несмотря на то, что Маастрихтский консенсус VI рекомендует выполнение тестов на чувствительность *H. pylori* к применяемым в схемах эрадикации антибиотикам для оптимизации первой линии терапии, эта стратегия в большинстве случаев не может быть применена из-за ее недоступности, поэтому отечественные клинические рекомендации базируются на эмпирическом выборе эффективного режима эрадикационной терапии. Это тем более важно, что существуют исследования, свидетельствующие о том, что эмпирический подбор схем эрадикации не уступает по эффективности схемам, назначенным после определения чувствительности *H. pylori* к антибиотикам. Из-за относительно низкой резистентности к кларитромицину (менее 15%) российской популяции стартовая эрадикационная терапия может начинаться со стандартной тройной терапии, включающей стандартную дозу ИПП 2 раза сутки, кларитромицин 500 мг 2 раза в сутки и амоксициллин по 1000 мг 2 раза в сутки на 14 дней. Данную схему рекомендуется дополнять препаратами висмута (240 мг 2 раза в сутки или 120 мг 4 раза в сутки 2 недели), что позволяет добиться рекомендуемого уровня эрадикации (не менее 90% случаев). Кроме препаратов висмута для повышения эффективности могут использоваться ребамипид, пробиотики, пребиотики и синбиотики. В качестве схемы первой линии могут применяться квадротерапия с висмутом, включающая ИПП 2 раза в сутки, тетрациклин 500 мг 4 раза в сутки, метронидазол 500 мг 3 раза в сутки и препараты висмута 120 мг 4 раза в сутки в течение 2 недель или сопутствующая терапия (квадротерапия без висму-

та), включающая ИПП 2 раза в сутки, амоксициллин 100 мг 2 раза в сутки, кларитромицин 500 мг 2 раза в сутки и метронидазол по 500 мг 3 раза в сутки в течение 2 недель. При неудаче эрадикационной терапии первой линии схема второй линии также подбирается эмпирически с учетом того, что одна и та же схема не может назначаться дважды. В качестве нее могут использоваться квадротерапия с висмутом или тройная терапия с левофлоксацином (ИПП 2 раза в сутки, левофлоксацин 500 мг 2 раза в сутки, амоксициллин 1000 мг 2 раза в сутки 2 недели), в том числе, усиленная препаратами висмута (240 мг 2 раза в сутки 2 недели).

Считается, что рабепразол и эзомепразол могут быть более эффективными в схемах эрадикации, чем остальные ИПП, так как их метаболизм в меньшей степени зависит от системы цитохрома р450, что может иметь важное значение у быстрых и ультрабыстрых метаболизаторов. По этим же причинам назначение калий-конкурентного ИПП вонопразана является более эффективным, чем ИПП, так как его метаболизм не зависит от системы цитохрома р450.

7.2. Пробиотики и метабиотики в эрадикационной терапии

Пробиотики – это класс микроорганизмов, полезных для здоровья человека. К распространенным пробиотикам относятся лактобактерии, бифидобактерии, стрептококки и дрожжи. Пробиотические препараты в сочетании с антибиотиками могут эффективно облегчать клинические симптомы у пациентов с инфекцией *H. pylori*, повышать эффективность эрадикации *H. pylori* и снижать частоту побочных реакций на лекарства. Теоретическая основа ингибирования *H. pylori* пробиотиками в основном включает следующие факторы: выделение антимикробных веществ: пробиотики вырабатывают антимикробные вещества, в том числе перекись водорода, бактериоцины и короткоцепочечные жирные кислоты (КЖК), снижающие уровень pH в желудке, подавляя активность уреазы и изменяя морфологию *H. pylori*, тем самым препятствуя колонизации; конкурентная адгезия: пробиотики могут выделять вещества, препятствующие адгезии, и вырабатывать факторы адгезии. Они конкурентно ингибируют *H. pylori*, связываясь с рецепторами эпителиальных клеток СОЖ, тем самым предотвращая адгезию *H. pylori*. Кроме того, пробиотики и их активные вещества плотно прилегают к поверхности СОЖ, образуя биохимический барьер. Пробиотики оказывают противовоспалительный эффект: стимулируют активацию и пролиферацию $CD4^+$ и $CD8^+$ клеток в собственной пластинке слизистой оболочки, вызывают клеточный иммунный ответ, увеличивают выработку секреторного иммуноглобулина А и способствуют пролиферации эпителиальных клеток, ускоряя восстановление и регенерацию слизистой оболочки. Кроме того, пробиотики могут повышать экспрессию ингибиторов передачи сигналов цитокинов, чтобы блокировать передачу сигналов *H. pylori*. Назначение пробиотиков в схемах терапии может способствовать повышению приверженности больного к лечению за счет снижения частоты диареи, тошноты, боли в животе, запоров, вздутия и других побочных реакций, что повышает эффективность эрадикации. В Маастрихте VI и отечественных клинических рекомендациях в целом рекомендуется применение пробиотиков в схемах эрадикации. Однако в них указывается, что только определенные пробиотические штаммы могут обладать эффективностью при определенных условиях. Например, эти штаммы должны быть кислотоустойчивыми или находится в кислотоустойчивой оболочке, содержать штаммы *Lactobacillus acidophilus LA-5* и *Bifidobacterium animalis subsp. lactis BB-12, Saccharomyces boulardii*. При этом каждого штамма должно быть не менее 10^9 КОЕ. С другой стороны, пробиотики, содержащие лактобактерии *L. paracasei CNCM I-1518, I-3689* и *L. rhamnosus CNCM I-3690*, не снижали частоту развития антибиотико-ассоциированной диареи и желудочно-кишечных симптомов у молодых пациентов с 14-дневным курсом эрадикации. Существуют многочисленные исследования, ставящие под сомнение эффективность пробиотиков в схемах эрадикации. Также остается под вопросом целесообразность применения пробиотиков в схемах при проведении эрадикационной терапии. Например, в IV Испанском консенсусе (2016) свидетельствуется о том, что пробиотическая терапия часто не улучшает результаты стандартной тройной эрадикационной терапии. Кроме того, пробиотическая терапия может оказаться малоэффективна в схемах с препаратами висмута, поскольку в недавних исследованиях была показана способность висмута к эли-

минации или инактивации пробиотических штаммов. Поэтому часть региональных консенсусов (Тайпейский, Испанский, Американской гастроэнтерологической ассоциации) не содержат указания на применение пробиотиков в эрадикации, так как они недостаточно эффективны. И при общей эффективности схемы эрадикации, превышающей порог 80%, добавление пробиотических штаммов не приводит к увеличению результата лечения. При этом внедрение пробиотических штаммов в четырехкомпонентные схемы эрадикации не имеет достаточной доказательной базы. В V Испанском консенсусе (2021) добавление к эрадикационной терапии пробиотиков не обсуждалось [24].

Возможность применения метабиотиков (инактивированные бактерии, их компоненты и продукты микробного метаболизма, обладающие активностью в отношении организма человека) указана в последних Российских клинических рекомендациях по ведению пациентов с гастритом, дуоденитом и язвенной болезнью. При этом в Маастрихтском консенсусе VI отсутствуют рекомендации использовать метабиотики в схемах эрадикации [15].

7.3. Пребиотики и синбиотики в эрадикационной терапии

КЖК участвуют в регуляции энергетического обмена клеток, поддержании целостности кишечного барьера, предотвращении микробной транслокации и уменьшении воспаления. Лечение *H. pylori*-инфекции снижает экспрессию КЖК в кишечнике, ограничивая микробное разнообразие. В свою очередь, бутират натрия, основной компонент КЖК, способен ингибировать рост *H. pylori* и уменьшить воспаление, вызванное *H. pylori*, что указывает на то, что бутират натрия может быть эффективным метаболитом, влияющим на прогрессирование заболеваний, связанных с *H. pylori [16]*. Введение в схемы эрадикации препарата масляной кислоты (Закофальк® Др. Фальк Фарма ГмбХ, Германия) способно повысить эффективность элиминации *H. pylori* на 24,5%, что достигается снижением побочных эффектов эрадикационной терапии (диарея, вздутие живота, горечь во рту) и, как следствие этого, улучшение показателей приверженности пациентов к проводимой антибактериальной терапии [1, 10]. Горечь во рту – частый симптом во время эрадикационной терапии, снижающий переносимость лечения и приверженность пациентов. Снижение

частоты и интенсивности данного побочного эффекта при приеме масляной кислоты (Закофальк®) создает дополнительные преимущества для повышения эффективности эрадикации *H. pylori*. Активность масляной кислоты в препарате Закофальк® усиливается присутствием инулина, обладающего способностью стимулировать рост физиологической кишечной флоры, что вносит позитивный вклад в эндогенную продукцию масляной кислоты. Такое взаимное потенцирование пребиотических эффектов особенно актуально, учитывая тот факт, что эрадикация приводит к дисбиотическим изменениям микробиома кишечника, уменьшая абсолютное количество бутиратпродуцирующих микроорганизмов [27]. Схемы эрадикации с Закофальком превосходят по эффективности схемы, содержащие пробиотики (практически на 10%) за счет потенцирующего эффекта на рост числа бутиратпродуцирующей микрофлоры. Подобный эффект отсутствовал при назначении пробиотиков [4]. Также повышение эффективности эрадикации *H. pylori* при использовании препарата масляной кислоты и инулина Закофалька превосходит таковой при назначении витаминов и ребамипида [4].

Доказывается, что негативные последствия изменений микробиоты, вызванных антибиотиками, такие как потеря видового разнообразия, нарушение численности видов бактерий и функционального потенциала, были менее выражены в группе пациентов, получающих биодобавку с масляной кислотой и инулином. Механизмы, лежащие в основе положительного влияния добавок масляной кислоты и инулина на микробиоту кишечника, остаются неясными. Сам бутират не обнаруживается в периферической крови, что указывает на его быстрый метаболизм в стенке толстой кишки и/или печени. Бутират, находящийся исключительно в пищеварительном тракте, может действовать напрямую, стимулируя пролиферацию клеток и обновление поврежденных клеток или косвенно, улучшая функцию нейроэндокринной и иммунной систем. Бутират также участвует в снижении вирулентности бактерий, вероятно, посредством прямого воздействия на экспрессию генов вирулентности и/или воздействия на пролиферацию клеток хозяина. Бутират стимулирует полезную флору и подавляет рост патогенов. К этим патогенам относятся *Proteobacteria*, числен-

ность которых в основном увеличилась после эрадикационной терапии. Показано, что применение бутирата связано со снижением соотношения *Firmicutes/Bacteroidetes* и уровней ряда бактерий, ассоциирующихся с развитием воспалительного процесса в кишечнике, при одновременном увеличении численности пробиотических видов *Bifidobacterium*. Известно, что инулин может снижать численность *Bacteroidetes* и повышать уровни *Bifidobacterium spp., Anaerostipes spp., Enterococcus faecalis* и *Lactobacillus spp*. Известно, что инулин способствует увеличению численности родов *Phascolarctobacterium, Blautia, Akkermansia* и *Ruminococcus*, а также семейства *Lachnospiraceae*, ответственных за продукцию КЖК [35]. В случае эрадикационной терапии *H. pylori* с добавлением масляной кислоты и инулина наблюдаются менее выраженные изменения таксономического состава, функционального потенциала кишечной микробиоты и ее резистома (предотвращает развитие антибиотикорезистентности) сразу после и через месяц после завершения эрадикационной терапии. В течение периода наблюдения после эрадикации отмечено быстрое возвращение показателей микробиома к исходному состоянию. Таким образом, комбинация пребиотика (инулин) и инкапсулированного метабиотика (масляная кислота) может служить эффективной альтернативой традиционным пробиотикам благодаря способности данной комбинации, помимо повышения эффективности эрадикационной терапии, восстанавливать гомеостаз кишечной микробиоты после приема антибиотиков [34]. Закофальк® (кальция бутират 307 мг, что соответствует 250 мг масляной кислоты + инулин 250 мг) назначается 2 таблетки в сутки (однократно или раздельно по 1 таблетке утром и вечером) до еды с первого дня эрадикационной терапии 14 дней и более. Закофальк® NMX не содержит лактозы, казеина и глютена, поэтому хорошо переносится больными с непереносимостью глютена и лактозы. Следует отметить, что Закофальк® является метапребиотиком и не имеет ограничений по длительности применения в отличие от пробиотиков, период назначения которых строго лимитирован. С другой стороны, в схемах эрадикации Закофальк® может назначаться в дополнение к пробиотикам, тем самым потенцируя эффект проводимой терапии живыми штаммами бактерий [10, 35]. Как указывалось выше, у пациентов с *H. pylori* инфекцией изначально снижено количество и разнообразие бутиратпродуцирующих бактерий, а эрадикация приводит к еще большему усугублению метаболического дисбиоза и дефициту масляной кислоты в кишечнике. Поэтому у пациентов с высоким риском развития нежелательных явлений антибиотикотерапии (наличие в анамнезе курсов антибиотиков, антибиотикоассоциированной диареи, повторная эрадикация, пожилой возраст) представляется целесообразным курсовое назначение Закофалька 1 таблетка 3 раза в день в течение 14 дней *до начала предполагаемой эрадикационной терапии (как подготовка к лечению, преабилитация)*, а пробиотики назначаются уже непосредственно в схемах эрадикации. Такой подход может повысить эффективность и переносимость лечения инфекции *H. pylori* , снижая негативное влияние антибиотиков на кишечный микробиом.

7.4. Использование традиционных методов восточной медицины в эрадикационной терапии

В традиционной китайской медицине для лечения гастрита используются такие активные компоненты, как алкалоиды, полифенолы, флавоноиды и терпеноиды. Алкалоиды, в частности, обеспечивают защиту СОЖ благодаря противовоспалительному, антиоксидантному, антиапоптотическому, противомикробному действию. Берберин и пальматин – алкалоиды, содержащиеся в таких растениях, как коптис китайский. Флавоноиды (кверцетин, кемпферол и байкалин) обладают антиоксидантным, противовоспалительным и иммуномодулирующим действием. Гинзенозид Rg1, содержащейся в Женьшене, обладает противоопухолевым и противовоспалительным эффектом. Астрагал и солодка широко используются в качестве антиоксидантов антиапоптотических средств. Основные фармакологические эффекты лекарственных растений включают подавление размножения *H. pylori*, снижение экспрессии уреазы, бактерицидный эффект, подавление экспрессии факторов вирулентности и ингибирование активации сигнальных белков бактерии.

Африканская традиционная медицина остается одной из древнейших культурных практик, и многие натуральные продукты рекомендуются для лечения ЯБЖ, вызванной *H. pylori*. Среди них

экстракт чашечек Hibiscus sabdariffa L. и экстракт корня Terminalia macroptera Guill. & Perr., обладающие выраженной противомикробной активностью. Кроме того, было обнаружено, что южноафриканские сорта меда обладают превосходным антибактериальным действием. Согласно иранской традиционной медицине, экстракты Sambucus ebulus и Rheum ribes эффективно подавляют уреазу, что помогает улучшить показатели pH желудка, активируют иммунную систему организма, что позволяет ей естественным образом уничтожать *H. pylori* [38, 46].

7.5. Перспективы применения нанотехнологий в медицине

Разрушение антибиотиков в кислой среде желудка может снижать эффективность проводимого лечения. Для защиты антибиотиков от агрессивной желудочной среды и лучшей их доставки в тонкую кишку предлагается использовать наноматериалы. Такие наноматериалы обладают небольшими размерами, хорошей проницаемостью, а лекарства их содержащие, как правило, выпускаются в форме капсул. Они также позволяют загружать несколько препаратов для синергетической терапии и обладают такими преимуществами, как активное нацеливание, обнаружение опухолей, снижение побочных эффектов, улучшенное удержание, высокая лекарственная емкость, контролируемое высвобождение и легкое проникновение в ткани. Доступные наноматериалы включают графен, наночастицы золота, наночастицы на основе металлов, наночастицы диоксида кремния, полимерные наночастицы и липосомы. Однако необходимы дополнительные исследования их биоразлагаемости, биосовместимости и потенциальной токсичности. Кроме того, металлические наночастицы, квантовые точки и другие наноматериалы не поддаются биоразложению, что приводит к их длительному присутствию в организме после введения и усилению цитотоксичности [38, 46].

7.6. Перспективы применения бактериофагов в эрадикационной терапии

Фаготерапия может быть перспективным направлением терапии *H. pylori*-инфекции, особенно в свете растущей устойчивости этой бактерии к антибиотикам. Использование бактериофагов имеет преимущества по сравнению с лечением антибиотиками,

включая высокую специфичность, безопасность и способность быстро адаптироваться к бактериальной резистентности. Проведенные исследования показали, что бактериофаги способны противостоять воздействию желудочного сока, сохранять свою способность заражать и уничтожать клетки *H. pylori*. Антибактериальная активность фагов и устойчивость их к кислой среде желудка может быть усилена при использовании с защитными носителями, такими как лактоферрин, адсорбированный на наночастицах гидроксиапатита. Тем не менее лечение *H. pylori* бактериофагами еще далеко от внедрения на практике, что связано с отсутствием исследований, имеющих достаточную доказательную базу, подтверждающих их эффективность [38, 46].

7.7. Перспективы применения фотодинамической терапии в схемах эрадикации

Фотодинамическая терапия (ФДТ) стала многообещающим альтернативным методом лечения инфекций *H. pylori*, решая растущую проблему устойчивости к антибиотикам. При этом фотосенсибилизирующие агенты и свет используются для генерации активных форм кислорода, инактивирующих бактерии. Исследования in vitro показали, что фиолетовый свет (405 нм) сам по себе высоко эффективен в уничтожении *H. pylori*, даже без использования дополнительных фотосенсибилизаторов. Это говорит о том, что светоиндуцированная ФДТ может быть неинвазивным и высоко эффективным методом лечения. Клинические испытания показали, что ФДТ может снизить количество *H. pylori* в желудке, причем наибольший эффект наблюдается в антральном отделе желудка, наиболее часто поражаемого *H. pylori*. Новые разработки, такие как создание проглатываемых капсул, значительно улучшили доставку ФДТ для лечения инфекций *H. pylori*. Считается, что такой метод лечения может иметь эффективность 96%. Тем не менее необходимы дальнейшие исследования для оптимизации протоколов ФДТ, повышения безопасности и установления ее долгосрочной эффективности в качестве основного варианта эрадикационной терапии [38, 46].

7.8. Использование вакцинации в эрадикации *H. pylori*

Исследования вакцины против *H. pylori* стали заметным и активным направлением в рамках терапии, заменяющей анти-

биотики. Существует два основных подхода к созданию вакцины: использование цельной бактерии и рекомбинантного препарата, содержащего антигены бактерии и иммунные адъюванты. Различные иммунные адъюванты, такие как BabA, SabA, OipA, CagA и VacA, повышают эффективность вакцины против *H. pylori*. Перспективной стратегией лечения является воздействие на внеклеточные матриксные белки, при этом белки *H. pylori* HopB и HopC являются потенциальными мишенями для вакцины. Белки HopV, HopW, HopX и HopY являются стабильными иммуногенами. Нарушение взаимодействия BabA и SabA со слизистой оболочкой может повысить терапевтический эффект антибиотиков в отношении *H. pylori*. Так, например, рамногалактуронаны могут ингибировать SabA и BabA, соответственно, и тем самым нарушать адгезию *H. pylori*. Кроме того, OipA является перспективным кандидатом для пероральной вакцины. OMV могут выступать в качестве адъювантов вакцины, вызывая иммунный ответ без развития заболевания из-за их неспособности к репликации. Прогресс в терапии, направленной на CagA, связан с изучением системы секреции CagA с использованием ингибиторов АТФазы CagA. Несмотря на некоторый прогресс в разработке вакцин, нацеленных на факторы вирулентности *H. pylori*, до клинического внедрения безопасных, нетоксичных и эффективных вакцин еще далеко. По-прежнему необходимы дальнейшие исследования и эксперименты, подтверждающие эффективность такого лечения [38, 46].

7.9. Вещества натурального происхождения как перспективные альтернативные средства эрадикации *H. pylori*

Натуральные продукты стали перспективной многоцелевой стратегией борьбы с *H. pylori*, особенно в условиях растущей резистентности к антибиотикам. Различные фитохимические вещества, включая фенолы, терпеноиды, флавоноиды, алкалоиды, молекулы пчелиного происхождения, эфирные масла продемонстрировали выраженное противобактериальное действие, способность разрушать биопленки *H. pylori*, защищающие бактерию от иммунного воздействия организма хозяина и антибиотиков, нарушать адгезию *H. pylori* к клеткам желудка и противовоспалительный эффект [38, 46].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Успешная эрадикация *H. pylori* в эпоху роста резистентности к противомикробным препаратам требует комплексного подхода. Клиницисты должны в первую очередь учитывать региональные особенности антибиотикорезистентности, отдавая приоритет квадротерапии с препаратами висмута в условиях высокой резистентности к кларитромицину (>15%) и используя стандартную тройную терапию там, где резистентность к кларитромицину остается низкой. Генотипические методы по определению устойчивости *H. pylori* к антибиотикам могут улучшить результаты эрадикационной терапии. Дополнительное использование пробиотиков, особенно содержащих *Lactobacillus plantarum, Saccharomyces boulardii,* или многоштаммовых формул, позволяет повысить показатели эрадикации и уменьшить частоту желудочно-кишечных побочных эффектов, тем самым улучшая приверженность терапии. Данный эффект пробиотиков может быть потенцирован применением пребиотиков, содержащих инулин и масляную кислоту (Закофальк®). Это тем более важно, что в ряде исследований пробиотики показали недостаточную эффективность в повышении качества эрадикационной терапии, а применение пребиотической терапии (Закофальк®) оказывалось более эффективным, чем изолированное лечение пробиотическими штаммами. С другой стороны, применение Закофалька может быть успешным для коррекции кишечной микробиоты в периоде после проведения эрадикационной терапии. Для повышения эффективности эрадикационной терапии могут также использоваться ребамипид, препараты висмута и агенты, разрушающие биопленку бактерий. В случаях множественной лекарственной устойчивости новые методы, такие как системы доставки лекарств с помощью наночастиц, терапия вакцинами или бактериофагами предлагают многообещающие возможности, хотя и требующие дальнейшей клинической апробации с последующем внедрением в систему здравоохранения при положительных результатах исследований. По мере роста резистентности к антибиотикам во всем мире будут все больше требоваться новые и дополнительные методы лечения. Имеющиеся на сегодняшний день знания по проведению эрадикационной терапии *H. pylori* могут быть представлены в пошаговом принципе на рисунке 2.

Рисунок 2. Схемы проведения эрадикационной терапии H. pylori

* Прием Закофалька пролонгируется до 30 дней

Контрольные вопросы и задания, сформулированные по каждому из разделов учебного пособия, отражают ключевые положения данной темы и способствуют не только закреплению пройденного материала, но и расширению представлений об обсуждаемых в пособии патологических процессах.

Кафедра реализует программы дополнительного профессионального образования по рассматриваемой тематике.

КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ И ЗАДАНИЯ

КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ

1. Перечислите факторы вирулентности *H. pylori*.
2. Какие пути передачи *H. pylori* существуют?
3. Какие методы исследования *H. pylori* следует применить для первичной диагностики инфекции?
4. Какие методы исследования *H. pylori* следует применить для контроля качества проведенной эрадикации?
5. Какие этиологические факторы гастритов существуют, кроме *H. pylori*?
6. Назовите особенности диспансерного наблюдения при хроническом гастрите.
7. Назовите особенности диагностики и дифференциальной диагностики при функциональной диспепсии и хроническом гастрите.
8. Перечислите принципы лечения синдрома диспепсии.
9. Укажите критерии постановки диагноза язвенной болезни.
10. Как проводится лечение язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки?
11. Расскажите, как осуществляется дифференциальный диагноз и лечение симптоматических язв желудка и двенадцатиперстной кишки.
12. Перечислите принципы профилактики рака желудка.
13. Расскажите принципы классификации, диагностики и лечения рака желудка.
14. Назовите схемы эрадикации *H. pylori*.
15. Какие методы повышения качества эрадикационной терапии *H. pylori* существуют?

ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ

Инструкция: на каждое задание выберите один правильный ответ

1. Гастрин (17) стимулирует секрецию:
а) HCl обкладочными клетками желудка;
б) пепсина главными клетками желудка;
в) бикарбонатов и ферментов поджелудочной железы;
г) желчи;
д) слизи.

2. Основным этиологическим фактором антрального активного гастрита является:
а) травма, инородное тело;
б) инфекция *Helicobacter pylori*;
в) ацетилсалициловая кислота;
г) нестероидные противовоспалительные препараты;
д) острая пища.

3. Основным критерием диагностики функциональных расстройств желудка (функциональной диспепсии) является:
а) симптомы желудочной диспепсии;
б) молодой возраст пациента;
в) отсутствие эмоционального фактора;
г) отсутствие органических изменений в желудке;
д) пол пациента.

4. Основным методом исследования, позволяющим верифицировать диагноз хронического гастрита, является:
а) анализ желудочного сока;
б) рентгеноскопия;
в) гастроскопия;
г) гистологическое исследование прицельных биоптатов слизистой оболочки желудка;
д) pH-метрия.

5. Основным признаком активности хронического гастрита является:
а) атрофия;
б) инфильтрация нейтрофилами эпителия собственной пластинки слизистой оболочки;
в) метаплазия;
г) дисплазия;
д) гипергастринемия.

6. Причиной функционального стеноза пилородуоденальной зоны при язвенной болезни является:
а) воспалительный отек слизистой;
б) пролапс слизистой желудка в 12-перстную кишку;
в) рубцово-язвенная деформация луковицы 12-перстной кишки;
г) гипертрофия мышц привратника;
д) гиперсекреция соляной кислоты.

7. У больного 62 лет, страдающего язвенной болезнью желудка, в последнее время изменился характер жалоб, появились: слабость, тошнота, потеря аппетита, постоянные боли в эпигастральной области, похудение. В данном случае можно думать о:
а) стенозе выходного отдела желудка;
б) злокачественной язве;
в) пенетрации язвы;
г) микрокровотечениях из язвы;
д) перфорации язвы.

8. Основными отличиями симптоматических язв от язвенной болезни являются:
а) локализация язвы;
б) величина язвы;
в) отсутствие рецидивирующего течения;
г) кровотечение;
д) часто пенетрируют.

9. К язвам Курлинга относятся язвы при:
а) ожоговой болезни;
б) травме;
в) инфаркте миокарда;
г) сепсисе;
д) циррозе печени.

10. Для контроля эффективности проведенной эрадикационной терапии оптимальным является выполнение:
а) гистологического метода;
б) культурального метода;
в) серологического метода;
г) цитологического метода;
д) уреазного дыхательного теста с ^{13}C.

Инструкция: выбрать правильный ответ по схеме:

А) – если правильные ответы 1, 2 и 3;
Б) – если правильные ответы 1 и 2;
В) – если правильные ответы 2 и 4;
Г) – если правильный ответ 4;
Д) – если правильные ответы 1, 2, 3, 4 и 5.

11. Постпрандиальный дистресс-синдром включает симптомокомплекс:
1. переполнение в подложечной области после еды;
2. чувство быстрого насыщения;
3. тошноту;
4. отрыжку;
5. метеоризм.

12. Для синдрома эпигастральной боли характерны:
1. боль и жжение в эпигастральной области, как правило, не имеющие связи с приемом пищи;
2. улучшение или исчезновение болей после приема антацидных препаратов или препаратов, подавляющих выработку соляной кислоты;
3. изжога;
4. отрыжка;
5. снижение аппетита.

13. Причины развития функциональных расстройств желудка:
1. нарушение гастродуоденальной моторики;
2. повышенная чувствительность рецепторного аппарата желудка;
3. нарушение нейроэндокринной регуляции;
4. наследственная предрасположенность;
5. психическая дезадаптация.

14. Общие принципы лечения функциональных расстройств желудка включают:
1. дробное питание;
2. психотерапевтическое лечение;
3. физиотерапевтическое лечение;
4. лечебную физкультуру;
5. общеукрепляющее лечение.

15. Морфологическую основу хронического гастрита составляет:
1. воспаление;
2. атрофия;
3. кишечная метаплазия по тонкокишечному типу (полная);
4. кишечная метаплазия по толстокишечному типу (неполная);
5. дисплазия.

16. К микробным этиологическим факторам гастрита относят:
1. *Helicobacter pylori*;
2. *Helicobacter heilmannii*;
3. цитомегаловирус;
4. вирус герпеса;
5. грибковую флору.

17. Основу хеликобактерного хронического гастрита составляет:
1. воспаление с инфильтрацией собственной пластинки слизистой оболочки желудка нейтрофилами, лимфоцитами и плазмоцитами;
2. очаговая атрофия эпителия и желез;
3. метаплазия;
4. колонизация слизистой оболочки микробами;
5. влияние цитотоксинов.

18. К особым формам гастритов относят:
1. гранулематозные;
2. эозинофильные;
3. лимфоцитарные;
4. острый гастрит;
5. неатрофический гастрит.

19. В эрадикационную 14-дневную схему тройной терапии входят:
1. амоксициллин, кларитромицин;
2. ингибиторы протонной помпы;
3. препараты висмута;
4. фуразолидон;
5. антацидные препараты.

20. Наиболее значимые факторы развития язвенной болезни включают:
1. наследственную предрасположенность;
2. инфекцию *Helicobacter pylori*;
3. нарушения питания;
4. вредные привычки;
5. нейропсихические факторы.

21. Частыми осложнениями язвенной болезни с локализацией в луковице 12-перстной кишки являются:
1. кровотечения;
2. перфорация;
3. стенозы;
4. малигнизация;
5. пролапс слизистой желудка в 12-перстную кишку.

22. Сопутствующая схема эрадикационной терапии (квадротерапия без препаратов висмута) включает:
1. ингибитор протонной помпы;
2. амоксициллин + кларитромицин;
3. метронидазол;
4. препараты висмута;
5. альгинаты;

23. Эрадикационная терапия второй линии (4-компонентная схема) включает:
1. ингибитор протонной помпы;
2. препараты висмута;
3. метронидазол + тетрациклин;
4. тетрациклин + амоксициллин;
5. фуразолидон.

24. Контроль наличия *Helicobacter pylori* после эрадикационного лечения осуществляется:
1. сразу после окончания курса;
2. через 2 нед.;
3. через 2 мес.;
4. через 4-6 нед.;
5. через 6 мес.

25. Противопоказанием для санаторно-курортного лечения язвенной болезни является:
1. обострение заболевания;
2. суб- и декомпенсированный стенозы;
3. состояние после желудочно-кишечного кровотечение в течение 6 мес.;
4. подозрение на малигнизацию;
5. непрерывно рецидивирующее течение.

26. Медикаментозные язвы образуются при приеме:
1. нестероидных противовоспалительных препаратов;
2. ацетилсалициловой кислоты;
3. преднизолона;
4. антибиотиков;
5. антигистаминных препаратов.

27. Основным критерием диагностики синдрома Золлингера–Эллисона является определение уровня:
1. пепсина;
2. соляной кислоты;
3. кальция;
4. гастрина;
5. гистамина.

28. Для повышения эффективности эрадикационной терапии в дополнение к терапии ИПП и антибиотиками могут применяться:
1. препараты висмута;
2. ребамипид;
3. пребиотики и пробиотики;
4. антациды;
5. витамины.

Инструкция: установить соответствие

29. Симптомы:
А. «голодные», ночные боли в эпигастральной области;
Б. боли в области сердца, за грудиной;
В. тяжесть, тупые боли, «дискомфорт» после еды;
Г. признаки B_{12} дефицитной анемии.

Заболевания:
1. аутоиммунный гастрит;
2. язвенная болезнь с локализацией язвы в кардиальном отделе желудка;
3. язвенная болезнь с локализацией язвы в луковице 12 п. к.;
4. гастроптоз.

30. Боли при язвенной болезни:
А. уменьшаются
Б. усиливаются

При назначении:
1. омепразола;
2. альгинатов;
3. ибупрофена;
4. фамотидина;
5. диклофенака.

Эталонные ответы к тестовым заданиям

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
А	Б	Г	Г	Б	А	Б	В	А	Д
11	**12**	**13**	**14**	**15**	**16**	**17**	**18**	**19**	**20**
Б	Б	Д	Д	Д	Д	Д	А	Б	А
21	**22**	**23**	**24**	**25**	**26**	**27**	**28**	**29**	**30**
А	А	А	Г	Д	А	В	А	1 Г, 2 Б, 3 А, 4 В	1 А, 2 А, 3 Б, 4 А, 5Б

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А., Маев И.В. Эффективность включения масляной кислоты в схемы эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori*: метаанализ контролируемых исследований. Терапевтический архив. 2021; 93(1): 32-37.
2. Бесова Н.С., Болотина Л.В., Гамаюнов С.В. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака желудка. Практические рекомендации RUSSCO, часть 1. Злокачественные опухоли, 2023 (том 13), #3s2, стр. 405-424.
3. Бордин Д.С., Шенгелия М.И., Иванова В.А., Войнован И.Н. История открытия бактерии *Helicobacter pylori*. Терапевтический архив. 2022; 94(2): 283-288.
4. Буторова Л.И., Ардатская М.Д., Осадчук М.А. и соавт. Сравнение клинико-метаболической эффективности пре- и пробиотиков при проведении оптимизированных протоколов эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori*. Терапевтический архив. 2020; 92(4): 68-73.
5. Гастрит и дуоденит. Клинические рекомендации. Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2024.
6. Ивашкин В.Т., Лапина Т.Л., Маев И.В. и соавт. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации, Научного сообщества по содействию клиническому изучению микробиома человека, Российского общества профилактики неинфекционных заболеваний, Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии по диагностике и лечению *H. pylori* у взрослых. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2022; 32(6): 72-93.
7. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Шептулин А.А. и соавт. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению функциональной диспепсии. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2017; 27(1): 50-61.
8. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Царьков П.В. и соавт. Диагностика и лечение язвенной болезни у взрослых (Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российского общества колоректальных хирургов, Российского эндоскопического общества и Научного сообщества по содействию клиническому изучению микробиома человека). Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2024; 34(2): 101-131.
9. Ливзан М.А., Бордин Д.С., Гаус О.В., Лисовский М.А., Мозговой С.И., Кононов А.В. Классификация хронического гастрита: исторический экскурс и современное состояние вопроса. Терапевтический архив. 2024; 96(2): 153-158.
10. Лялюкова Е.А., Чернышева Е.Н. Повышение эффективности эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori*. Лечащий Врач. 2024; 12(27): 2-6.
11. Маев И.В., Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А. Функциональная диспепсия с позиций современной медицины: пособие для врачей, М.: Прима Принт, 2021, 36 с.
12. Осадчук А.М., Давыдкин И.Л., Гриценко Т.А., Осадчук М.А. Общие и частные вопросы этиопатогенеза язвенной болезни и рака желудка: современное состояние проблемы. Терапевтический архив. 2020; 92 (2): 97-103.
13. Осадчук М.А., Осадчук А.М., Сибряев А.А. *H. pylori*-негативная язвенная болезнь: современное состояние проблемы. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2014; 24(1): 4-9.

14. Тертычный А.С., Лапина Т.Л., Нагорная Д.П. и соавт. Спектр хронических гастритов по результатам морфологического исследования гастробиоптатов. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2024; 34(2): 45-56.
15. Шептулин А.А. Основные положения согласительного совещания «Маастрихт-VI» (2022) по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori*. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2022; 32(5): 70-74.
16. Abdulkhakov S., Markelova M., Safina D. et al. Butyric Acid Supplementation Reduces Changes in the Taxonomic and Functional Composition of Gut Microbiota Caused by *H. pylori* Eradication Therapy. Microorganisms. 2024 Feb 3; 12(2): 319.
17. Banerjee B., Shaheen N.J., Martinez J.A., Hsu C.H., Trowers E., Gibson B.A., Della'Zanna G., Richmond E., Chow H.H. Clinical Study of Ursodeoxycholic Acid in Barrett's Esophagus Patients. Cancer Prev Res (Phila). 2016 Jul; 9(7): 528-533.
18. Barros A.R., Monteiro S., Silva J. Ménétrier disease: A clinical review. World J Gastroenterol. 2025 Aug 28; 31(32): 108401.
19. Bordin D., Morozov S., Plavnik R., Bakulina N., Voynovan I., Skibo I., Isakov V., Bakulin I., Andreev D., Maev I. *Helicobacter pylori* infection prevalence in ambulatory settings in 2017-2019 in RUSSIA: The data of real-world national multicenter trial. Helicobacter. 2022 Oct; 27(5): e12924.
20. Ghazanfar H., Javed N., Reina R. et al. Advances in Diagnostic Modalities for *Helicobacter pylori* Infection. Life. 2024; 14: 1170.
21. Chen Y.C., Malfertheiner P., Yu H.T. et al. Global Prevalence of *Helicobacter pylori* Infection and Incidence of Gastric Cancer Between 1980 and 2022. Gastroenterology. 2024 Apr; 166(4): 605-619.
22. Costa L.C.M.C., das Graças Carvalho M., La Guárdia Custódio Pereira A.C. et al. Diagnostic Methods for *Helicobacter pylori*. Med Princ Pract. 2024; 33(3): 173-184.
23. Garza-González E., Perez-Perez G.I., Maldonado-Garza H.J., Bosques-Padilla F.J. A review of *Helicobacter pylori* diagnosis, treatment, and methods to detect eradication. World J Gastroenterol. 2014 Feb 14; 20(6): 1438-1449.
24. Gisbert J.P., Alcedo J., Amador J. et al. Clinical Practice Guidelines. V Spanish Consensus Conference on *Helicobacter pylori* infection treatment. Rev Esp Enferm Dig. 2021; 113(10): 740-764.
25. He P., Li X., Zou D. et al. Environmental factors inducing gastric cancer: insights into risk and prevention strategies. Discov Onc. 2025; 16(1): 25.
26. Hu Y., Xu X., Ouyang Y.B. et al. Altered Gut Microbiota and Short-Chain Fatty Acids After Vonoprazan-Amoxicillin Dual Therapy for *Helicobacter pylori* Eradication. Front Cell Infect Microbiol. 2022 Jun 2; 12: 881968. DOI: 10.3389/fcimb. 2022.881968.
27. Huang Y., Ding Y., Xu H. et al. Effects of sodium butyrate supplementation on inflammation, gut microbiota, and short-chain fatty acids in *Helicobacter pylori*-infected mice. Helicobacter. 2021 Apr; 26(2): e12785.
28. Hwang I.R., Kodama T., Kikuchi S., Sakai K., Peterson L.E., Graham D.Y., Yamaoka Y. Effect of interleukin 1 polymorphisms on gastric mucosal interleukin 1beta production in *Helicobacter pylori* infection. Gastroenterology. 2002 Dec; 123(6): 1793-1803.
29. Kim B.T., Kim K.M., Kim K.N. The Effect of Ursodeoxycholic Acid on Small Intestinal Bacterial Overgrowth in Patients with Functional Dyspepsia: A Pilot Randomized Controlled Trial. Nutrients. 2020 May 14; 12(5): 1410.
30. Kourikou A., Karamanolis G.P., Dimitriadis G.D. et al. Gene polymorphisms associated with functional dyspepsia. World J Gastroenterol. 2015 Jul 7; 21(25): 7672-7682.

31. Li J., Pan J., Xiao D. et al. Chronic atrophic gastritis and risk of incident upper gastrointestinal cancers: a systematic review and meta-analysis. J Transl Med. 2024 May 6; 22(1): 429.
32. Liang Y., Cui S., Polydorides A.D. Clinicopathological characteristics and aetiological factors of granulomatous gastritis. Histopathology. 2021 Dec; 79(6): 1040-1050.
33. Machlowska J., Baj J., Sitarz M. et al. Gastric Cancer: Epidemiology, Risk Factors, Classification, Genomic Characteristics and Treatment Strategies. Int. J. Mol. Sci. 2020; 21: 4012.
34. Muttiah B., Wahid W., Sukri A. et al. Towards Effective *Helicobacter pylori* Eradication: Emerging Therapies in the Wake of Antibiotic Resistance. Int. J. Mol. Sci. 2025; 26: 6064.
35. Pourmasoumi M., Najafgholizadeh A., Hadi A. et al. The effect of synbiotics in improving *Helicobacter pylori* eradication: A systematic review and meta-analysis. Complement Ther Med. 2019 Apr; 43: 36-43.
36. Priyadarshini M.M., Manjunatha Y.A., Choudhary S. et al. Comparative study using routine stains and Immunohistochemistry staining techniques for detection of *Helicobacter pylori*. Trop J Path Micro. 2018; 4(3): 288-294.
37. Schwarz K. Ueber penetrierende Magen- und Jejunalgeschüre. Beiträge zur Klinischen Chirurgie. 1910; 67: 96-128.
38. Shadvar N., Akrami S., Mousavi Sagharchi S.M. et al. A review for non-antibiotic treatment of *Helicobacter pylori*: new insight. Front Microbiol. 2024 May 7; 15: 1379209.
39. Sun M., Liu E., Yang L., Cao H., Han M. A scoping review of worldwide guidelines for diagnosis and treatment of *Helicobacter pylori* infection. Syst Rev. 2025 May 9; 14(1): 107.
40. Tajul Islam Mamun, Sabrina Younus, Md. Hashibur Rahman. Gastric cancer – Epidemiology, modifiable and non-modifiable risk factors, challenges and opportunities: An updated review, Cancer Treatment and Research Communications. 2024; 41: 100845.
41. Tytgat G.N. No *Helicobacter pylori*, no *Helicobacter pylori*-associated peptic ulcer disease. Aliment Pharmacol Ther. 1995; 9 Suppl 1: 39-42.
42. Quach D.T., Hiyama T., Gotoda T. Identifying high-risk individuals for gastric cancer surveillance from western and eastern perspectives: Lessons to learn and possibility to develop an integrated approach for daily practice. World J Gastroenterol 2019; 25(27): 3546-3562.
43. Vere C.C., Cazacu S., Comănescu V., Mogoantă L., Rogoveanu I., Ciurea T. Endoscopical and histological features in bile reflux gastritis. Rom J Morphol Embryol. 2005; 46(4): 269-274.
44. Yadav R., Sagar M. Comparison of Different Histological Staining Methods for Detection of *Helicobacter pylori* Infection in Gastric Biopsy. Cureus. 2022 Jul 26; 14(7): e27316.
45. Yi M., Chen S., Yi X. et al. *Helicobacter pylori* infection process: from the molecular world to clinical treatment. Front. Microbiol. 2025; (16): 1541140.
46. Warren J.R., Marshall B. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. Lancet. 1983; i: 1273-1275.

Библиотека литературы по функциональной гастроэнтерологии
https://GastroScan.ru/literature/

Реализуемые программы дополнительного профессионального образования по рассматриваемой тематике:

Амбулаторная гастроэнтерология: принятие клинических решений (36 ч.).
Форма очная: очная.
Контингент обучающихся: гастроэнтерологи, гериатры, диетологи, врачи, прошедшие аккредитацию после специалитета «лечебное дело», врачи общей врачебной практики (семейные врачи), врачи, закончившие обучение по программе специалитета «Педиатрия» и прошедшие аккредитацию, педиатры, терапевты.

Программа аккредитована порталом НМФО.

Клинические рекомендации по кислотозависимой патологии органов пищеварения (36 ч.)
Форма очная: очная.
Контингент обучающихся: гастроэнтерологи, гериатры, кардиологи, клинические фармакологи, врачи общей врачебной практики (семейные врачи), пульмонологи, терапевты.

Программа аккредитована порталом НМФО.

Гастроэнтерология (144 ч.)
Форма очная: очная.
Контингент обучающихся: гастроэнтерологи, диетологи, инфекционисты, кардиологи, врачи общей врачебной практики (семейные врачи), педиатры, врачи, закончившие обучение по программе специалитета «педиатрия» и прошедшие аккредитацию, пульмонологи, врачи, прошедшие аккредитацию после специалитета «Лечебное дело», терапевты, эндокринологи.

Программа аккредитована порталом НМФО.

Гастроэнтерология (576 ч.)
Форма очная: очная.
Контингент обучающихся: гастроэнтерологи, детские эндокринологи, диетологи, нефрологи, врачи общей врачебной практики (семейные врачи), педиатры, врачи, закончившие обучение по программе специалитета «педиатрия» и прошедшие аккредитацию, терапевты, эндокринологи.

Программа аккредитована порталом НМФО.

Программы циклов повышения квалификации реализует профессорско-преподавательский состав кафедры гастроэнтерологии (заведующий кафедрой – заслуженный врач РФ, д.м.н. профессор И.Д. Лоранская) – специалисты высокого профессионального уровня и международных компетенций, занимающиеся ежедневной клинической практикой в ведущих лечебных учреждениях г. Москвы.

По всем вопросам обращайтесь на кафедру гастроэнтерологии по адресу: 125445, Москва, улица Беломорская, дом 19/38, учебный корпус РМАНПО, комната 508, электронная почта: gastrormanpo@mail.ru.

Учебное издание

Осадчук Алексей Михайлович
Лоранская Ирина Дмитриевна
Головенко Олег Владимирович

ХЕЛИКОБАКТЕРНАЯ ИНФЕКЦИЯ И ЗАБОЛЕВАНИЯ ЖЕЛУДКА

Учебное пособие

Сдано в набор 05.11.2025
Подписано в печать 30.11.2025
Бумага мелованная, 115 г/м^2
Гарнитура Myriad Pro. Печать офсетная
Тираж 3000 экз. Заказ ДФ702

Оригинал-макет подготовлен ООО «Прима Принт»

Российская медицинская академия
непрерывного профессионального образования
ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России
ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1, Москва, 123242
Электронный адрес www.rmapo.ru
E-mail: rmapo@rmapo.ru