



Медицински университет, гр. Варна,  
УМБАЛ „Света Марина“, гр. Варна,  
Българска академия на науките и изкуствата  
Клиника по Хепатогастроентерология



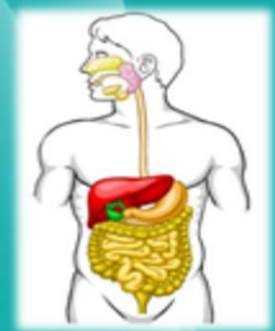
# “Летящият холандец” Изчезна ли пептичната язвена болест?

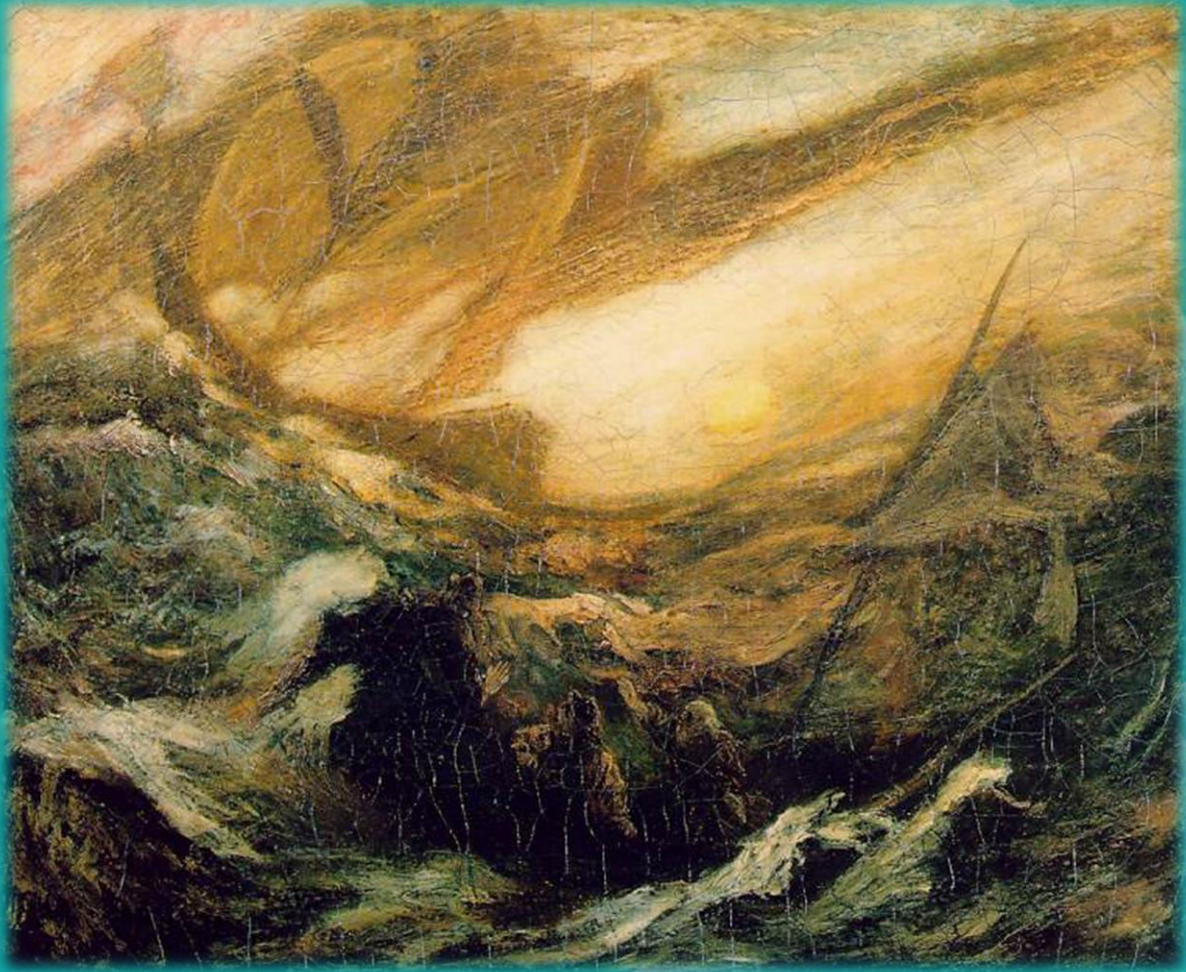
Миглена Стамболийска



к. к. „Слънчев ден“  
Хотел „Палас“

25–27 ноември 2016 г.  
гр. Варна





# Дефиниция

Пептичната язвена болест /ПЯБ/ е дефект в мукозата на стомаха и/или дуоденума, достига до мускуларис мукоза и въвлича всички слоеве на стената

- **ПЯБ се развива при дисбаланс между увреждащите агресивни фактори /НР, солна киселина, пепсин, НСПВС, исхемия, тютюнопушене и алкохол/ и протективните, защитни фактори/ бикарбонати, кръвоток, мукусен гелен слой, простагландини/**

# История на ПЯБ

## История на стомашно-киселата секреция

- Най-ранни идеи за стомашна секреция - 17 век
- 1-во описание на храносмилането -18 век, Вичов
- Доказателство, че стомашния сок съдържа киселина - ранния 18 век, Пронт
- 1-во описание на стомашните жлези и стом. стимулатори-средата на 19 век, Пуркинје и Голги

- Теорията за нервизма (нервно-рефлексна стимулация) - средата на 20 век, Pavlov
- Хистамин-медиаторната рецепция на стомашната секреция - средата на 20 век, Popieliski
- Данни за съчетаното действие на стомашната киселина и пепсина и значението за храносмилането-19 век, Schwann

# История на етиопатогенезата на ПЯБ

- Откриването на хистамина - най-мощният финализиращ стимулатор на осцинтичните клетки -19 век
- Откриването в етиопатогенезата на ПЯБ на мукозното увреждане и ролята на солната киселина, маркирано с постулат „**няма киселина няма язва**”, Schwarz-1910
- Въвеждане на термина стомашно лигавична бариера-1-во стъпало в мукозното увреждане - 20 век, Davenport

- Описание на термина „цитопротекция“ и ефекта на простагландините – 1970 г., Robert и Jacobson
- Първите проучвания за стомашната микробиология, последвано от откритието на бактерия *Campylobacter pylori* и връзката му с ПЯБ (*Helicobacter pylori*) -1983г, Warren Marshall
- Абсолютизиране ролята и значението на НР с постулата : “Няма НР няма язва”



# Исторически преглед на лечението на ПЯБ

- Прилагане на антиациди, алгинови антихолинергици и други гастропротективни агенти в лечението на ПЯБ
- Откриването ефекта на H<sub>2</sub> рецепторните антагонисти- 1970 г., Black и въвеждане в клиничната практика на 4-ригенерации( симетидин, ранитидин, фамотидин, низатидин)

- Откриването ефекта на ИПП с най-мощен киселинно- супресивен ефект на ниво  $H^+K^+$  помпа- 1980 г.
- Въвеждане в клиничната практика на 4-ри генерации ИПП ( Omeprazole, Lansoprazole, Pantoprazole, Rabeprazole , Esomeprazole )

- Промяна и ограничаване на хирургичния подход в лечението на ПЯБ с изоставяне на резекциите по Billroth с модерните ваготомии и дренажни процедури при строго индицирани случаи

□ **Откриването и идентифициране на Helicobacter pylori- 1983 г.**

➤ **Начало на широка АБ интервенция в третирането на ПЯБ**

➤ **Модерното комбинирано киселинносупресивно и антимикробно лечение**

# Епидемиология и значимост на ПЯБ

- 15,5 млн. хора по света са имали ПЯБ (2012)
- 669000 амбулаторни визити за 1 г.
- 358000 хоспитализации
- 2961 сл. смъртност (2013)
- В USA - 500000 нови случаи на ПЯБ годишно и 4 млн. рецидиви (2013)
- 5 млн. USA долари за лечение
- .
- **Ежегодната честота от ПЯБ е 1,8%**
- Честота на ПЯБ в ЕВропа (ДЯ-1-1,5%, СЯ-0,2-0,3)
- **Честота на ПЯБ в България-1,5-3% (Мечков и сътр.)**

# Честота и заболеваемост

- Около 4% от консултациите при GP в UK са заради диспептични с-ми
- 10% от тях до референтни изследвания
- **10-15% имат ДЯ и 5-10% СЯ**
- Съотношението по честота ДЯ/ СЯ са типични за развитите страни
- **ДЯ се среща 1,5 пъти по-често от СЯ**
- Мъжете боледуват 1,5:1 по-често

# Риск и заболеваемост

- ПЯБ е често срещано заболяване, въпреки, че случаите на заболеваемост и честота **намаляват през последните декади**
- Рискът на пациент с НР да развие ПЯБ през целия си живот е **от 3% до 25%**
- Общият риск е по-висок у пациенти с прием на НСПВС- 6,1% спрямо 4,8% ОР при тези без прием
- Рискът от ПЯБ е свързан с годината на раждане, **намалява за развитите страни, за всички поколения родени след началото на 20-ти век**
- Честота на ПЯБ е 10x по-висока при пациенти във **възрастта 75-84 г. /0,84%/** в сравнение с възрастта **от 0 до 35 г. /0,04%/**

# Оценка на честота на ПЯБ

- Глобална честота на ПЯ е 0,10%-0,19% - базирана на диагнози и е 0,03 -0,17%, по данни хоспитализации
- Годишна честота на ПЯ е 0,12 -1,50% на база диагноза
- Мета анализи/ 16 рандомизирани проучвания, 2014/ - Честота на ПЯБ сред св. популация е 0,1% до 4,7% и годишна честота - 0,3% до 0,19%
- **Честота на ДЯ е 0,04% в световната популация и е най-често заболяване на ГИТ в целия свят**



# Етиология на ПЯБ

## □ ПЯБ е мултифакторно заболяване

- Голям брой фактори, ендогенни и екзогенни повишават риска от развитие на ПЯ /улцерация/ чрез различни механизми.

## ❖ Ендогенни фактори = хиперсекреторни състояния:

- Гастронома
- Синдром на Zollinger Ellison
- Системна мастоцитоза
- ❖ Антрална G клетъчна хиперфункция
- Полицитемия вера
- Базофилна хронична миелогенна левкоза
- Хиперпариетализация на стомаха
- Хиперациден гастрит

# Други ендогенни рискови фактори:

- Кръвногрупова система 0
- ХОББ
- Цистична фиброза
- А1 антитрипсинов дефицит
- Чернодробна цироза

# Екзогенни рискови фактори за ПЯБ

- Два основни, главни рискови фактори в етиологията на ПЯБ:
  - ❖ Инфекцията с *Helicobacter pylori*
  - ❖ Употреба на НСПВС
- НСПВС(-)    НР(-)
- НСПВС(+)    НР(-)
- НСПВС(-)    НР(+)
- НСПВС(+)    НР(+)
- $\frac{1}{2}$  от вс. ПЯ са причинени от НР
- $\frac{1}{2}$  от вс. ПЯ са причинени от НСПВС
- В последните 10 години намалява пропорцията, причинена от НР и се увеличава тази от НСПВС

# Други екзогенни фактори

- Психологически стрес
- Тютюнопушене
- Алкохол
- Употреба на сол
- Травми, оперативни интервенции, изгаряния
- Употреба на др. медикаменти
- Военни режими, лагери

# Инфекцията с *Helicobacter pylori*

- НР инфекцията е основен етиологичен и рисков фактор за развитие на ПЯБ
- $\frac{1}{2}$  от всички с ПЯ са причинени от НР инфекция
- НР инфекцията е асоциирана с ДЯ и СЯ и при бл. 1 от 7 с НР(+) развиват ПЯБ
- НР инфекцията е идентифицирана в повече от 95% от случая с ПЯ
- **Честота на НР инфекцията у пациенти с ПЯБ варира от 36% до 73%** в зависимост от географски, етнически и социално икономически фактори
- НР инфекцията е свързана в 80% с ДЯ и в 60% със СЯ

# Инфекцията с *Helicobacter pylori*

- **Мета анализи:** пациенти с успешно третирана НР имат **сигнификантно по-нисък риск годишно от развитие на ПЯ така и от рецидив, за ДЯ /64%/ срещу 14% и за СЯ /40%/ c/y 21%/ у нетретираните**
- **Успешната НР ерадикация ускорява епителизерането на ПЯ, намалява риска от рецидив и усложнения /кървене/**
- **Ежегодната реинфекция след успешна НР ерадикация намалява и е ниска 1% -5%**
- **Препоръки:** Maastricht 1 и 2 консенсус са индикации за тестване и лечение на НР инфекцията
- **Използване на неинвазивни тестове /фекален НР антигенен тест и дихателни/ с висока специфичност и чувствителност**
-

# Резултати от успешна НР- ерадикация

- Реинфекция след лечение се среща рядко , по-малко от 1% годишно след успешна НР- ерадикация
- НР- ерадикацията подобрява епителизацията на ПЯ и редуцира риска от кървене
- Мета анализи - 24 рандомизирани проучвания
- /Leodulter 2014/
- **Язвената ремисия е 97% за СЯ и 98% за ДЯ у пациенти след успешна ерадикация** в сравнение с 61% ремисия за СЯ и 65% за ДЯ, в случаите на персистираща НР инфекция
- **Редуциране риска от рекървене след успешна ерадикация в 17%**
- Успешната НР -ерадикация редуцира риска от кървене в 4% в сравнение с продължително лечение с ИПП

# Употреба на НСПВС и ПЯБ

- Честотата на ПЯБ у приемаци НСПВС се оценява на **15%-25%** и около **2%-4%** годишно се развиват сериозно компликации **/кървене и перфорации/**, изискващи хоспитализации
- Повечето НСПВС ихибират ензима (COX1 и COX2) подтискат синтезата на простагландини /ПТ/
  - до намаление на мукусната продукция и бикарбонатна секреция
  - Токсичен ефект на НСПВС върху стомашна и дуоденална лигавица



# Употреба на НСПВС

- По-високата честота от остри компликации и смъртност, вторично от ПЯ, във възрастни, може би е част от влиянието на по-висока честота на НР инфекцията у приемащите НСПВС
- **Рискът е редуциран с по-новите класове НСПВС и по-слаб ефект в/у ПГ синтеза**
- **Рискови групи, свързани с ПЯ увреждания:**
  - Предшестваща история за ПЯБ
  - Възраст над 65г .
  - Конкомитантна употреба на антикоагуланти, друг НСПВС и аспирин
  - Ниска доза аспирин
  - Налична НР инфекция повишава риска от усложнения

## Препоръки:

- Тестване за НР инфекция и ерадикация
- Ко - терапия с ИПП след НР- ерадикацията

# Остро кървене от ГИТ, най.често усложнение на ПЯБ

- Острото ГИ кървене наброява 102 хоспитализации на 100хил. човека, което се равнява на 300хил. хоспитализации всяка година в USA
- Кървенето от ПЯБ е най-честото и е асоциирано със **смъртност от 5-10%**
- Мета анализи- 2014 г. /8946/, **честота на кървящата ПЯБ е 42%** и варира

# Намаляване честотата на ПЯБ

- В последните 15-20 години се наблюдава тенденция за намаляване честота на ПЯБ в западния свят
- Намаляването на разпространението от ПЯБ и най-вече **намаляване на ПЯБ асоциирана с НР инфекция**  
Това явление е резултат на усилията за успешна НР-ерадикация на инфекцията и широката употреба на ИПП.
- Лекарствено-индуцираните язви /НСПВС и аспирин/ зачестяват повече в сравнение с предишни декади

# НР инфекция асоциирана с ПЯБ

## Данни от 8 проучвания в Западна Европа 2015г.

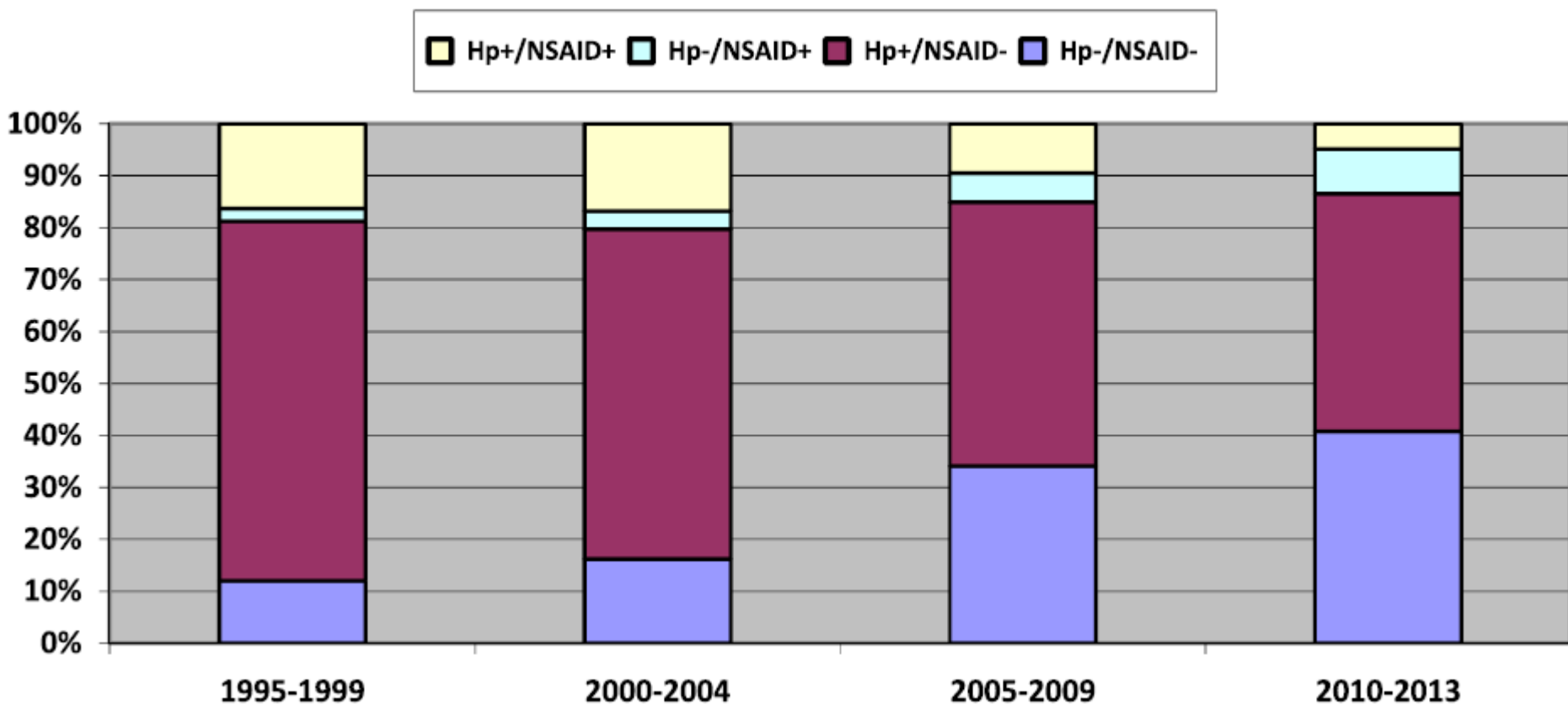
- Намаляване честота на ПЯБ във времето е за сметка намаляване на НР- асоциираната, ПЯ НР(+)
- За периода 1998-2005 г. броят на хоспитализациите е намалял с 21% /на 100 000
- По-малко от 1% от индивидите с НР инфекция и ПЯБ развиват стомашен рак

# Промени в честота на НР инфекцията и ПЯБ

- Представени са всички възможни варианти на развитие на ПЯ в зависимост от двата основни рискови фактори:
- НСПВС (-)    НР(-)
- НСПВС (+)    НР(-)    OR- 1,85
- НСПВС (-)    НР(+)    OR- 3,74
- **НСПВС (+)    НР(+)    OR- 5,46**
- Честота на НР инфекцията е най-много повлияна от ниския социално-икономически статус

Changing prevalence of *Helicobacter pylori* infection and peptic ulcer among Sardinian patients\* *Intern.Emerg.Med.*(2015)

# Честота на разпределение на ПЯБ, съобразно рисковите фактори в 4-ри различни периода



# Разпределение на НР инфекцията според “birth cohorts” ефект

**Table 3** Distribution of *H. pylori* infection among birth cohorts by the four time periods

Birth cohort	<i>H. pylori</i> positive/no. tested between years			
	1995–1999	2000–2004	2005–2009	2010–2013
1910–1919	47/85 (55.3 %)	31/48 (64.6 %)	10/17 (58.8 %)	2/3 (66.7 %)
1920–1929	177/269 (65.8 %)	151/248 (60.9 %)	107/258 (41.5 %)	18/99 (18.2 %)
1930–1939	284/411 (69.1 %)	305/496 (61.5 %)	296/591 (50.1 %)	105/405 (25.9 %)
1940–1949	234/319 (73.4 %)	311/506 (61.5 %)	355/747 (47.5 %)	171/659 (25.9 %)
1950–1959	162/239 (67.8 %)	223/393 (56.7 %)	327/682 (47.9 %)	171/603 (28.4 %)
1960–1969	123/215 (57.2 %)	218/400 (54.5 %)	312/732 (42.6 %)	153/533 (28.7 %)
1970–1979	53/130 (40.8 %)	121/347 (34.9 %)	169/563 (30.0 %)	104/421 (24.7 %)
1980–1989	2/12 (16.7 %)	29/89 (32.6 %)	67/299 (22.4 %)	50/275 (18.2 %)
1990–2000	0.0 (0 %)	1/5 (20.0 %)	3/31 (9.7 %)	8/65 (12.3 %)
>2000	0	0	0/2	0/2

# Промени в честота на НР инфекцията и ПЯБ

- Общата честота на **НР инфекцията е 43,8%**, сигнификантно по-висока у мъжете
- Наблюдава се тенденция за намаляване на НР инфекцията сред децата и младата възраст
- Отчита се силно намаляване на честота на НР инфекцията от 1-я до 4-я последен период
- Честота на НР инфекцията, сред тези родени през 1980 и 2000 година намалява от **18% на 12%**
- Честота на НР инфекцията е най-много повлияна от ниския социално-икономическия статус

Changing prevalence of *Helicobacter pylori* infection and peptic ulcer among Sardinian patients\* *Intern. Emerg. Med.* (2015)

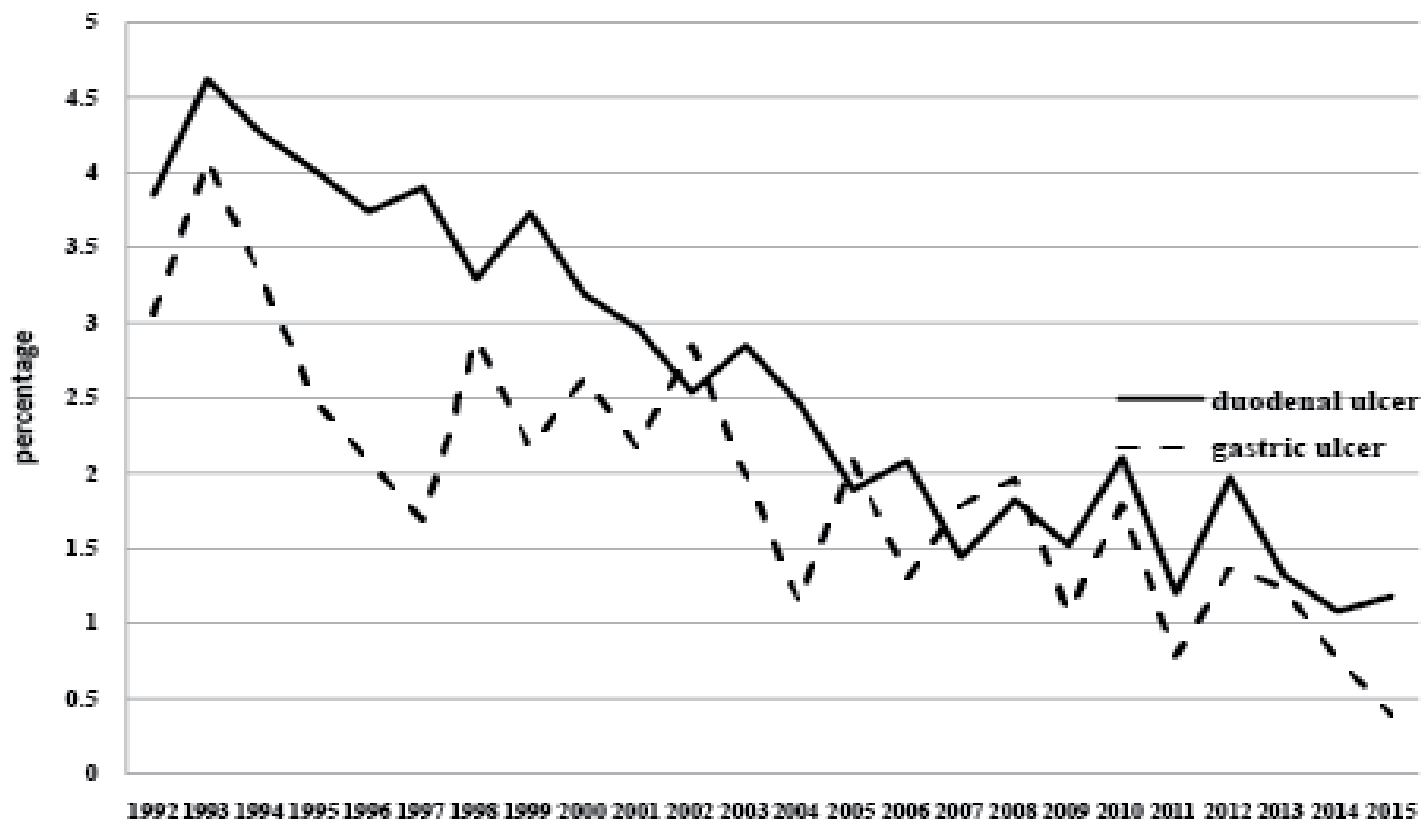


# ПЯБ- изчезващо заболяване??

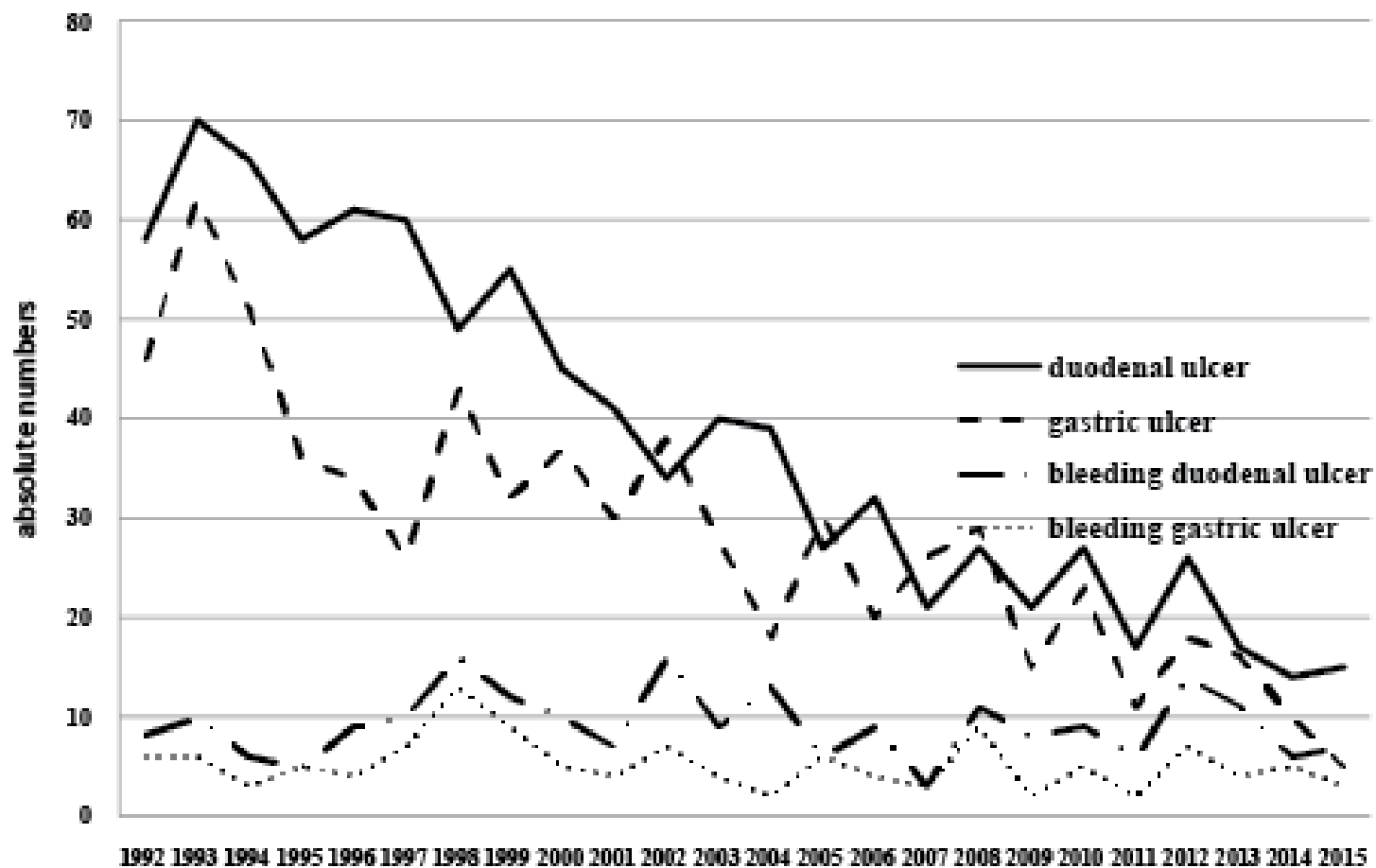
- 34396 ФГС изследвания
- 916 са с ДЯ /мъже:жени - 1,7:1/
- 683 са със СЯ /мъже:жени - 1,1:1/
- 24,9% с ДЯ са усложнени с кървене
- 18,3 % със СЯ са усложнени с кървене
- **За период от 24 г., сигнификантно намаление на ПЯ**
- **Намаление на ПЯ асоциирана с НР инфекция и основно намаление на ДЯ**
- **Завишаване леко за НСПВС-индуцираната ПЯ**
- **Намаляване и на ПЯ НР(-)**
- **Отчита се слабо повишаване на кървенето от ПЯ у възрастни**

J.Gastric Disorders and Therapy-2016)

# ПЯБ- изчезващо заболяване?



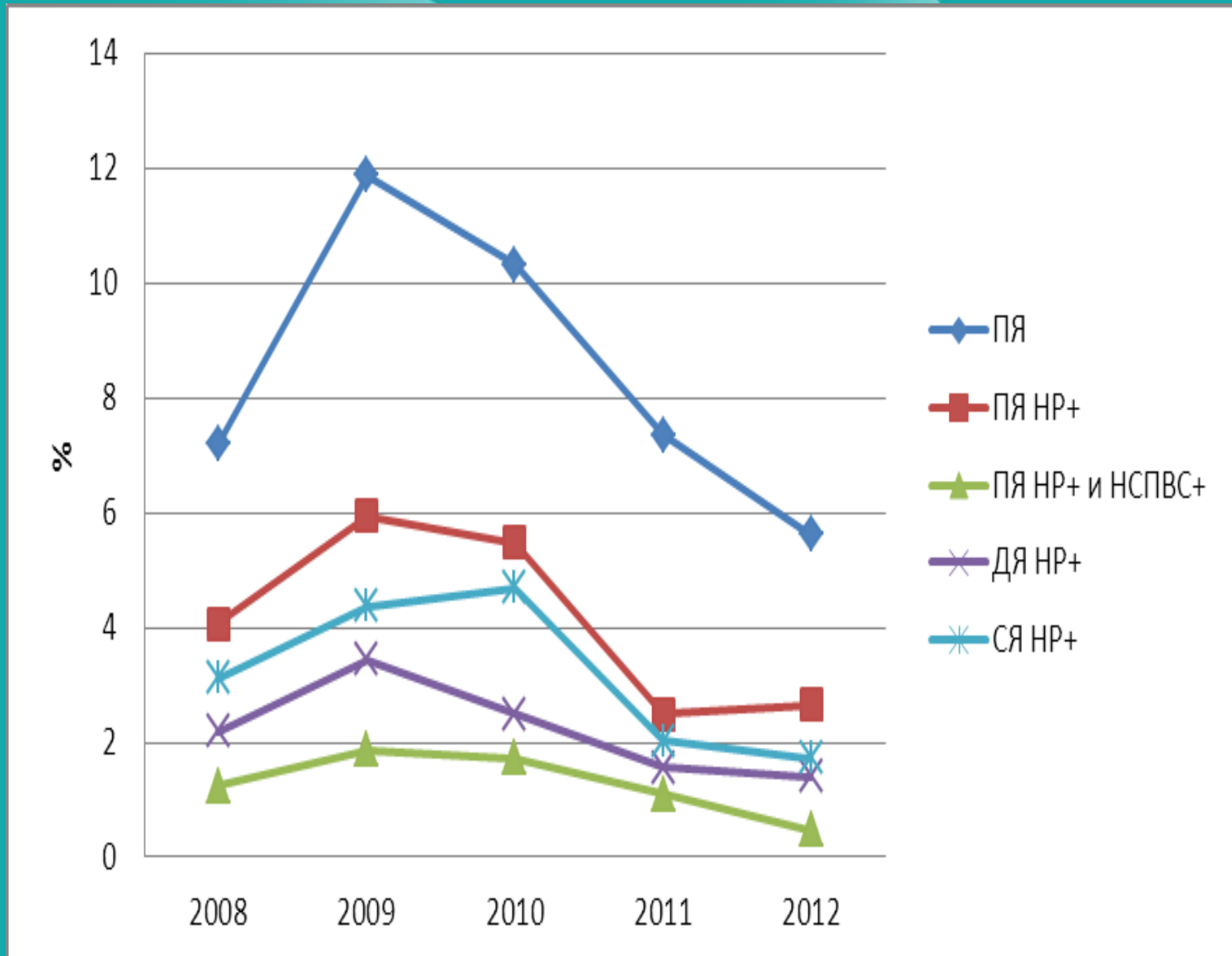
# ПЯБ- изчезващо заболяване



# Наши данни /2014/

- Честота на ПЯ за 5-годишен период
- 3433 ендоскопирани пациенти
- При 271 случаи от всички ендоскопирани (17,8%) се установи ПЯ
- Наличие на ПЯ свързана с НР се установи при 132 пациенти (25,7%)
- При 67 пациенти се установява ДЯ (50,75 %)
- Честота на инфекцията с *Helicobacter pylori* е 32.34%
- Наблюдава се стабилна тенденция за намаляване честота на ПЯ, както ПЯ с НР инфекция, както за ДЯ, така и за СЯ.

# Нашите резултати



# HP инфекция и ПЯБ Update

## ACG symposium- 2014

- HP инфекцията е най-често срещаната, засягаща 50% от световната популация
- Честота варира в зависимост от географските условия, етническа принадлежност и социално-икономически статус
- HP честота е по-висока в развиващите се страни-88% сред възрастното население в Индия и 80% в Южна Америка, Бразилия и Чили. В САЩ близо 30% от възрастните са инфектирани
- В развитите страни, както и сред имигрантски поток, HP инфекцията намалява
- Преобладава и се придобива в детската възраст и се заразяват от своите родители
- При възрастните в развитите страни, рядко контактната инфекция е под 1%
- HP честота нараства с възрастта, и е свързано с “birth cohort” ефекта и рефлектира с намаляване на HP инфекцията у децата в следващите декади

# Прогноза на ПЯБ

- Естествената еволюция на ПЯБ е типична, епизоди на обстрения, спонтанно оздравяване на язвата за 4-8 седмици, последвано от рецидив, по няколко пъти годишно
- НР инфекцията, веднъж придобита е хронична, може да персистира цял живот, ако не се третира
- Усложненията на ПЯБ вкл. кървене, перфорация, пенетрация и обструкция на изхода на стомаха. До 5% годишно са усложненията на ПЯ
- Целите на лечение на ПЯ са:
  - Оздравяване на язвата
  - Редуциране на симптомите
  - Избягване на усложненията

# Прогноза на ПЯБ

- НР ерадикацията се провежда с подходяща АБ терапия
- Обикновено е успешна и води до оздравяване на язвата и избягване на усложненията
- Реинфекция след успешна НР ерадикация е рядко в развитите страни
- Основното в лечението на ПЯБ са НР- ерадикация и супресия на стомашно киселинната секреция
- COX2 инхибиторите, могат да заменят старите COX1
- Лечението на ПЯБ е успешно и се дължи на големия арсенал от модерни и мощни киселинни инхибитори и гастропротектори
- Хирургичното лечение има ограничено значение, единствено в условията на спешни сериозни компликации



# ПЯБ - днес

- На лице е стабилна тенденция за намаляване честота на ПЯБ в световен мащаб с намаляване случаите на заболели годишно и на язвените усложнения
- Наблюдава се намаляване на общата честота на ПЯБ, с намаляване пропорцията на ПЯ НР(+) и ДЯ
- Отчита се и намаляване на НР инфекцията в развитите страни
- Отчита се слабо повишаване на кървенето от ПЯБ у възрастни, свързано с прием на антикоагуланти

# ПЯБ – днес

## Открити проблеми???

- Как да се лекува НР инфекцията, когато неуспехите от НР- ерадикацията са високи
- Как да се превентира развитието на рецидив на язва у пациенти с прием на НСПВС и аспирин
- **Как да се лекуват НСПВС (-) и НР(-) язви**
- Какъв избор на терапевтичен режим да се направи в случай на НР инфекция и насложени НСПВС-увреждания с установено **хиперсекреторно състояние**

# Връзката ЗД и усложнена ПЯБ

- ЗД увеличава риска от усложнена ПЯБ
- Диабетната ангиопатия, уврежда интегритета на лигавицата и води до тежки язви, усложнени с кървене
- ЗД –до освобождаване на проинфламаторни цитокини, отслабват ангиогенезата и подтискат оздравяването на язвата
- Мета анализи: д-ва- ЗД е свързан в 43% с повишена честота на случаите с ПЯБ и в 44% с повишен риск от смъртност от усложнена ПЯБ

Turk J. Gastroenterol,2016:17,304-11

**ПЯБ остава да се среща като  
заболяване, въпреки, че честота и  
е силно намаляла !!!!!**

**На прага сме на изчезването на  
Язвената болест!!!!**

**БЛАГОДАРЯ ЗА ВНИМАНИЕТО!**