

# Квинтэссенция гастроэнтерологии

Издание 3

Волков Кирилл Николаевич

(последние обновления в телеграм-канале [https://t.me/dedication\\_medicine](https://t.me/dedication_medicine))

Киров – 2021г.

## Оглавление

Предисловие	3
Список сокращений	3
Глава 1 ГЭРБ	5
Глава 2 Пищевод Баррета	8
Глава 3 Эозинофильный эзофагит	9
Глава 4 Функциональная диспепсия	12
Глава 5 Язвенная болезнь + инфекция <i>H. pylori</i>	15
Глава 6 Гастрит (острый, хронический)	18
Глава 7 Хронический панкреатит	20
Глава 8 Желчнокаменная болезнь	26
Глава 9 Функциональные заболевания ЖП, желчевыводящих путей, сфинктера Одди	30
Глава 10 Постхолецистэктомический синдром	32
Глава 11 Аутоиммунный гепатит	33
Глава 12 НАЖБП	39
Глава 13 Алкогольная болезнь печени	44
Глава 14 Цирроз печени и его осложнения	48
Глава 15 Целиакия. Аллергия на пшеницу. Нецелиакийная чувствительность к глютену	68
Глава 16 СРК	73
Глава 17 Воспалительные заболевания кишечника	77
Глава 18 Дивертикулёз, дивертикулярная болезнь толстой кишки	96
Глава 19 Антибиотик-ассоциированная диарея и <i>Cl. difficile</i> -ассоциированная болезнь	100
Глава 20 Запор у взрослых	103
Глава 21 Синдром кома в горле	106
Глава 22 Синдром жжения во рту	108
Глава 23 Синдром запаха изо рта	111
Глава 24 Синдром желтухи	113
Глава 25 Синдром цитолиза, холестаза	117
Глава 26 Синдром тошноты, рвоты	121
Глава 27 Синдром хронической диареи	128
Глава 28 Синдром боли в животе	133
Глава 29 Грыжа пищеводного отверстия диафрагмы	138
Список важнейших препаратов в гастроэнтерологии, дозы, названия	140
Сравнительная таблица антидепрессантов в лечении функциональных расстройств	143
Low FODMAP диета	143

### Предисловие

Не секрет, что система здравоохранения в РФ достаточно своеобразна, это накладывает определённые сложности в поиске и реализации последних научных достижений в различных медицинских специальностях. Данное краткое методическое пособие по гастроэнтерологии написано врачом-терапевтом на основании клинических рекомендации как Российской гастроэнтерологической ассоциации, так и зарубежных (WGO, ACG, AGA), UpToDate, Medscape, иностранных монографий. Ссылки на тезисы не предусмотрены, так как сборник не является коммерческим товаром и официально не реализуется как академическое средство для обучения медицинских кадров. Автор предпринял максимум усилий, чтобы обеспечить точность представленной информации, в том числе патогенетических аспектов, дозировок ЛС. Учитывая постоянные изменения, происходящие в медицинской науке, рекомендуется уточнять дозы по соответствующим инструкциям. Сборник конспектов предназначен для врачей-терапевтов, врачей общей практики, врачей-гастроэнтерологов в целях улучшения качества оказываемой медицинской помощи; для студентов, ординаторов медицинских ВУЗов при подготовке к зачёту/экзамену для быстрого освежения основных моментов по заболеваниям желудочно-кишечного тракта, ввиду опущения базовых знаний по этой дисциплине. Пациенты не могут использовать эту информацию для диагностики и самолечения. Информация актуальна на момент написания конспекта.

3-ое издание содержит наиболее встречаемые заболевания, синдромы.

Все претензии, найденные ошибки рассматриваются в телеграм-канале, страничке ВК.

Распространяется бесплатно.

### Список сокращений

ААД – антибиотик-ассоциированная диарея	ГПП – главный панкреатический проток
АБП – алкогольная болезнь печени	ГПОД – грыжа пищеводного отверстия диафрагмы
АЖ – асцитическая жидкость	ГРС – гепаторенальный синдром
АЗА – азатиоприн	ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь
АКП – аденокарцинома пищевода	ГЭР – гастроэзофагеальный рефлюкс
АЛТ - аланинаминотрансфераза	ДГЭР – дуоденогастроэзофагеальный рефлюкс
АПК – антигенпрезентирующие клетки	ДПП – деамидированные пептиды глина
АР – аллергический ринит	ДПК – 12-ти перстная кишка
АСГ – алкогольный стеатогепатит	ЖКБ – желчнокаменная болезнь
АСТ – аспаратаминотрансфераза	ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
АХАТ – ацилКоА:холестеролацилтрансфераза	ЗФТ – заместительная ферментная терапия
БА – бронхиальная астма	ИЛФ – идиопатический лёгочный фиброз
ББ – бета блокаторы	ИМТ – индекс массы тела
БДС – большой дуоденальный сосочек	ИПП – ингибиторы протонной помпы
БК – болезнь Крона	КОК – комб. оральные контрацептивы
ВГ – висцеральная гиперчувствительность	ЛАГ – лёгочная артериальная гипертензия
ВЗК – воспалительные заболевания кишечника	МЕС – месалазин
ВРВ – варикозно-расширенные вены	МРХПГ – МР-холангиопанкреатография
В.Г.Н. – верхняя граница нормы	МС – метаболический синдром
ГАМК – гамма-аминомасляная кислота	МТ – метотрексат
ГТП – гамма-глутамилтранспептидаза	МХБ-1 – моноцитарный хемотаксический белок
ГИБП – генно-инженерные биологические препараты	НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени
ГКС – глюкокортикостероиды	НАСГ – неалкогольный стеатогепатит
ГМ – головной мозг	НБ – непрямо билирубин
ГПС – гепатопульмональный синдром	НПС – нижний пищеводный сфинктер

НТГ – нитроглицерин	ХБП – хроническая болезнь почек
НЭРБ – неэрозивная рефлюксная болезнь	ЧТХ – чрескожная транспеченочная холангиография
ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения	ЩФ – щелочная фосфатаза
ОП – острый панкреатит	ЭГДС – эзофагогастродуоденоскопия
ПБ – пищевод Баррета	ЭМГ – электромиография
ПБЦ – первичный билиарный цирроз	ЭоЭ – эозинофильный эзофагит
ПЖ – поджелудочная железа	ЭРХПГ – эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография
ПОД – пищеводное отверстие диафрагмы	ЭФР – эпидермальный фактор роста
ПОЛ – перикисное окисление липидов	ЯБ – язвенная болезнь
ППГ – портопультмональная гипертензия	ЯК – язвенный колит
ППДС – постпрандиальный дистресс-синдром	6-МП – 6-меркаптопурин
ПРНПС – преходящие расслабления нижнего пищеводного сфинктера	5-НТ – серотонин
ПРЕД – преднизолон	CGRP – кальцитонин ген-связанный пептид
ПСХ – первичный склерозирующий холангит	HLA – human leukocyte antigens
ПТВ – протромбиновое время	PDGF – тромбоцитарный фактор роста
ПХЭС – постхолецистэктомический синдром	TIPS – трансъюгулярное внутривенное портокавальное шунтирование
ПЭГ – полиэтиленгликоль	TSLP – тимический стромальный лимфопоэтин
ПЭ – печёночная энцефалопатия	TSLPR – рецептор тимического стромального лимфопоэтина
РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система	
РГА – российская гастроэнтерологическая ассоциация	
РК – римские критерии	
РЭ – рефлюкс эзофагит	
СБП – спонтанный бактериальный перитонит	
СБЭ – синдром болей в эпигастрии	
СД – сахарный диабет	
СЖК – свободные жирные кислоты	
СИБР – синдром избыточного бактериального роста	
СИОЗС – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина	
СОЭ – скорость оседания эритроцитов	
СОАС – синдром обструктивного апноэ сна	
СРБ – с-реактивный белок	
СО – слизистая оболочка	
СКВ – системная красная волчанка	
ТБД – трахеобронхиального дерева	
тТТГ – тканевая транскляминаза	
ТМТ – тиопурин метилтрансфераза	
ТФР – трансформирующий фактор роста	
ТЦА – трициклические антидепрессанты	
УДКХ – урсодезоксихолевая кислота	
ФД – функциональная диспепсия	
ФДЭ – фосфодиэстераза	
ФХ – фосфатидилхолин	

## ГЭРБ

ГЭРБ – хроническое рецидивирующее заболевание, обусловленное нарушением моторно-эвакуаторной функции органов гастроэзофагеальной зоны, характеризующееся рефлюксом содержимого желудка, а иногда и ДПК, что приводит к появлению клинических симптомов, повреждению СО дистального отдела пищевода.

### Основные факторы патогенеза\*

1. Патологическая высокая частота и/или длительность эпизодов заброса содержимого желудка в пищевод (увеличение количества и длительности ПРНПС).
2. Патологический рефлюкс возникает вследствие недостаточности НПС, т.е. ГЭРБ – заболевание с исходным нарушением двигательной функции верхних отделов ЖКТ.
3. Нарушение клиренса пищевода, вследствие ослабления перистальтики грудного отдела пищевода, снижения секреции слюны и муцина.
4. Высокий градиент давления между желудком и пищеводом, например, из-за нарушения эвакуации содержимого желудка, повышения внутрибрюшного давления.

\* Нужно понимать, что некоторые рефлюксы являются физиологичными (выведение избытка газа) и возникают постпрандиально, они кратковременны, бессимптомны и редко беспокоят во время сна.

### Классификация

1. Гастроэзофагеальный рефлюкс без эзофагита
2. Гастроэзофагеальный рефлюкс с эзофагитом (РЭ)

Лос-Анджелесская классификация РЭ	Эндоскопическая картина
А	Одно (или более) поражение слизистой оболочки (эрозия или изъязвление) длиной $\leq 5$ мм, ограниченное пределами складки слизистой оболочки.
В	Одно (или более) поражение слизистой оболочки длиной $> 5$ мм, ограниченное пределами складки слизистой оболочки.
С	Поражение слизистой оболочки распространяется на 2 и более складки слизистой оболочки, но занимает менее 75% окружности пищевода.
Д	Поражение слизистой оболочки распространяется на 75% и более окружности пищевода.

### Клиническая картина

Пищеводные проявления	Внепищеводные проявления*	
изжога некардиальная боль в груди (из-за вторичного эзофагоспазма, купируется НТГ)	<u>Бронхолёгочные</u> (из-за микроаспирации желудочного содержимого в ТБД и/или из-за раздражения вагусной рефлекторной дуги, вызывающей бронхоконстрикцию)	кашель
		обострение БА
		развитие пневмонии
отрыжка кислым, регургитация (возвращение содержимого рефлюкса в глотку)	<u>Кардиальные</u>	рефлекторные аритмии
		<u>Оториноларингологические</u>
дисфагия	<u>Стоматологические</u>	осиплость голоса, боль в горле
ощущение кома за грудиной		средний отит
		кариес, периодонтит, афтозный стоматит

\*при наличии необходима консультация соответствующих специалистов

Диагностика

Исследования	Возможности
ЭГДС <sup>1</sup> + биопсия	Дает возможность определить наличие рефлюкс-эзофагита, оценить степень его выраженности, исключить ПБ, АК пищевода, эозинофильный эзофагит.
пищеводная манометрия высокого разрешения <sup>2</sup>	Оценка давления НПС, кол-ва ПРНПС, количественные показатели совокупной перистальтической активности пищевода, эзофагоспазм, диагностика синдрома супрагастральной отрыжки + оценка положения для проведения рН-метрии .
внутрипищеводная суточная рН-метрия	Позволяет определить наличие аномального воздействия пищеводной кислоты, частоту и длительность рефлюкса, ассоциацию симптомов с эпизодами рефлюкса + диф.диагноз с функциональной изжогой.
рН-импедансометрия (основана на измерении сопротивления, которое оказывает электрическому току содержимое желудка, попадающее в просвет пищевода)	Позволяет определять эпизоды рефлюксов в пищевод независимо от значения рН рефлюктанта (особенно важно при смешанном рефлюксе (ГЭР+ДГЭР), а также физическое состояние (газ, жидкость) и клиренс болюса, попавшего в пищевод во время рефлюкса.
рентгенологическое исследование пищевода и желудка <sup>3</sup> .	Позволяет обнаружить ГПОД, диффузный эзофагоспазм, стриктуры пищевода и заподозрить короткий пищевод у тех пациентов, которым требуется хирургическое лечение.
тестирование на <i>H.pylori</i> <sup>4</sup> (методы см.в главе Язвенная болезнь + инфекция <i>H.pylori</i> )	ИПП связаны с ухудшением гистологической картины желудка при наличии гастрита, ассоциированного с <i>H. pylori</i> , сопровождаемой учащением развития атрофии слизистой желудка. Этот риск атрофии слизистой желудка и кишечной метаплазии не наблюдается, когда ИПП назначаются неинфицированным пациентам, или пациентам с ранее проведенной успешной эрадикационной терапией, законченной до начала длительного использования ИПП.

<sup>1</sup> - в амбулаторных условиях достаточно ЭГДС, остальные исследования показаны при рефрактерном течении и наличии осложнений.

<sup>2</sup> - оценивается по Чикагской классификации.

<sup>3</sup> - не применяется для диагностики ГЭРБ.

<sup>4</sup> - *H.pylori* не влияет прямым образом на возникновение или ухудшение течения ГЭРБ, поэтому тестирование на её наличие рекомендовано при назначении ИПП на длительный срок.

*Рефрактерное течение ГЭРБ* – отсутствие убедительной клинической и эндоскопической ремиссии в течение 4-8 нед. проведения терапии ИПП в стандартной дозе.

*Осложнения ГЭРБ*: стриктуры, кровотечения, пищевод Баррета, АК пищевода.

Дифференциальная диагностика:

1. ИБС

2. Заболевания пищевода: инфекционный и эозинофильный эзофагит, ахалазия, опухоли, стриктуры пищевода при склеродермии, БК; функциональная изжога

3. БА, ХОБЛ

Немедикаментозное лечение

Снижение массы тела, отказ от курения, избегать переедания, прекращать приём пищи за 2 часа до сна; избегать ситуаций, повышающих внутрибрюшное давление: ношение тугих поясов, корсетов и бандажей, поднятие тяжестей, работы, сопряжённые с наклоном туловища, физические упражнения, связанные с перенапряжением мышц брюшного пресса. При ночных симптомах – более высокие подушки.

Диетические мероприятия: сократить/исключить приём кислых фруктовых соков, алкогольных

напитков, газированных напитков, очень горячей или холодной пищи, томатов; продуктов, усиливающих газообразование (например, FODMAP).

Медикаментозное лечение<sup>1</sup>

Группа	Схема терапии	Характеристика
ИПП <sup>5</sup>	<i>Основной курс 4 нед.</i> с использованием стандартной дозы <sup>2</sup> за 30 мин до еды <i>Поддерживающий курс</i> после основного минимум 16-24нед., вплоть до 52 нед.	при НЭРБ и РЭ 1-ой стадии (А-класс)
	<i>Основной курс 8 нед.</i> с использованием стандартной дозы <sup>2</sup> 30 мин до еды <i>Поддерживающий курс</i> после основного минимум 16-24нед., вплоть до 52 нед.	при РЭ выше 2-4 стадии (В-D класс)
Алгинаты (антацид в сочетании с солями альгиновой кислоты)	Гевискон: в табл. (2-4шт) и сусп. (10-20мл) 3-4 раза в день через 30 мин после еды и 1 раз на ночь до стойкого купирования симптомов заболевания, а затем – в режиме «по требованию»	формируют защитный барьер (гель алгината) на поверхности желудочного содержимого со значением рН, близким к нейтральному, тем самым способствуя уменьшению ГЭР и ДГЭР. Уменьшают «кислотный карман» <sup>3</sup> и нейтрализуют кислоту в области пищеводно-желудочного перехода.
Антациды	<i>Жевательные таблетки или суспензии 4-6 раз в сутки после еды:</i> алюминия фосфат, алюминия гидроксид, магния гидроксид, кальция карбонат, магния гидроксикарбонат	для быстрого купирования симптомов, особенно тех, которые связаны с несоблюдением рекомендованного образа жизни
Адсорбенты	<i>Диоктаэдрический смектит</i> 3гр x 3р/сут.	нейтрализуют соляную кислоту желудочного сока, дают адсорбирующий эффект компонентов ДПК при ДГЭР
Прокинетики <sup>4</sup>	<i>Итоприда гидрохлорид</i> 50 мг 3 р/сут до еды в течение 1 месяца.	уменьшают количество ПРНПС, повышают тонус НПС. Модулируют антро-дуоденальную координацию, пропульсивную способность желудка.

<sup>1</sup> - самый высокий процент эффективного лечения обострений ГЭРБ и сохранения ремиссии достигается при комбинированном применении ИПП, прокинетиков, альгинатов/антацидов/ адсорбентов.

<sup>2</sup> - возможно удвоение дозы ИПП через 4 недели лечения в стандартной дозе при отсутствии должного эффекта до 12 нед. (такая дозировка не утверждена в инструкциях по применению препаратов)

<sup>3</sup> - слой кислоты (средний рН 1.6), образующийся на поверхности желудочного содержимого после приёма пищи

<sup>4</sup> - к прокинетикам в данном случае относится Итоприда гидрохлорид, т.к. он в большей степени влияет на двигательную функцию верхних отделов пищеварительного тракта

<sup>5</sup> - все люди делятся на «ультрабыстрые, быстрые, медленные, промежуточные» «метаболизаторы» в отношении метаболизма ИПП (на основании мутации аллелей CYP2C19). Если у пациента имеется быстрый метаболизм, то ИПП могут действовать менее эффективно и приводить к рефрактерной ГЭРБ, поддерживая более низкий рН в течение суток. Учитываем это при выборе препарата.

Хирургическое лечение показано при осложнённом, длительном рефрактерном к медикаментозной терапии течении или неосложнённом течении, при невозможности проведения консервативной терапии.

Proton pump inhibitor (PPI)	Cytochrome P450 metabolism	Interaction potential
Omeprazole	Major: CYP2C19 Minor: CYP3A4	High
Esomeprazole	Major: CYP2C19 Minor: CYP3A4	Moderate
Pantoprazole	Major: CYP2C19 Minor: CYP3A4	Low
Lansoprazole	CYP2C19 CYP3A4	Moderate
Rabeprazole	Major: Non-enzymatic Minor: CYP2C19 Minor: CYP3A4	Low

**Пищевод Баррета** – замещение плоского эпителия железистым цилиндрическим метаплазированным в СО дистального<sup>1</sup> отдела пищевода (длинной более 1см), выявляемое при эндоскопическом исследовании и подтверждённое наличием кишечной метаплазии при гистологическом исследовании биоптата, в ряде случаев повышающее риск развития АКП. (встречается в 5-30% случаев эзофагита). Согласно современным данным риск развития АКП при наличии ПБ составляет 0,5 - 2,1% в год.

<sup>1</sup> - случаи выявления кишечной метаплазии эпителия СО кардиального отдела желудка или кардиоэзофагеального перехода не следует характеризовать как ПБ.

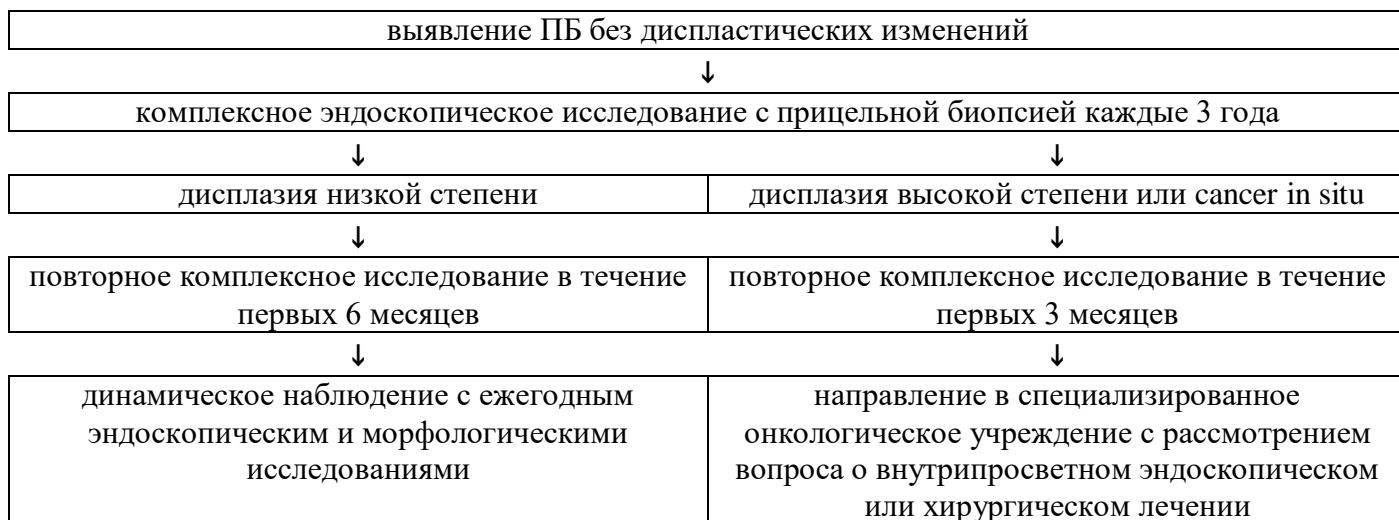
При длительном воздействии кислоты и компонентов желчи на слизистую оболочку пищевода стволовые эпителиальные клетки, расположенные по ходу базальной мембраны плоского эпителия и протоков эзофагеальных желез, могут дифференцироваться не в характерный для пищевода многослойный плоский эпителий, а в более устойчивый к воздействию НС1 и желчных кислот цилиндрический эпителий.

**Факторы риска ПБ\*:**

1. Длительность ГЭРБ  $\geq$  5 лет;
2. Возраст  $\geq$  50;
3. Грыжа ПОД;
4. Ожирение;
5. Ночной рефлюкс;
6. Употребление табака (как в прошлом, так и настоящем); Родственник первой линии с ПБ или АК пищевода

\*подлежат скринингу на ПБ

Скрининговые мероприятия должны включать ЭГДС + прицельную биопсию (при наличии участков подозрительных на ПБ). Перед взятием биопсии врач должен назначить курс антисекреторной терапии ИПП для уменьшения степени воспалительных изменений в СО пищевода, затрудняющих диагностику дисплазии.



**Лечение**

Необходима постоянная антисекреторная терапия ИПП в дозах, достаточных для стабилизации эндоскопической и морфологической картины в пищеводе и купирование симптомов.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> - при неэффективности данной терапии стоит вспомнить, что рефлюктат имеет преимущественно кислотный характер лишь у 50% больных ГЭРБ, тогда как в 40% - смешанный характер (кислотный, желчный) и в 10% - чисто желчный, поэтому таким пациентам необходима рН-импедансометрия для уточнения характера рефлюктата и коррекция, индивидуализации терапии (сочетание ИПП с прокинетики, УДХК, холестирамин, сукральфатом)<sup>2</sup>.

<sup>2</sup> - при неэффективности медикаментозной терапии необходима антирефлюксная хирургия, эндоскопическое лечение (например, аргон-плазменная коагуляция патологически-изменённой слизистой без дисплазии; различные варианты резекции при высокой степени дисплазии) на фоне продолжения приёма ИПП.

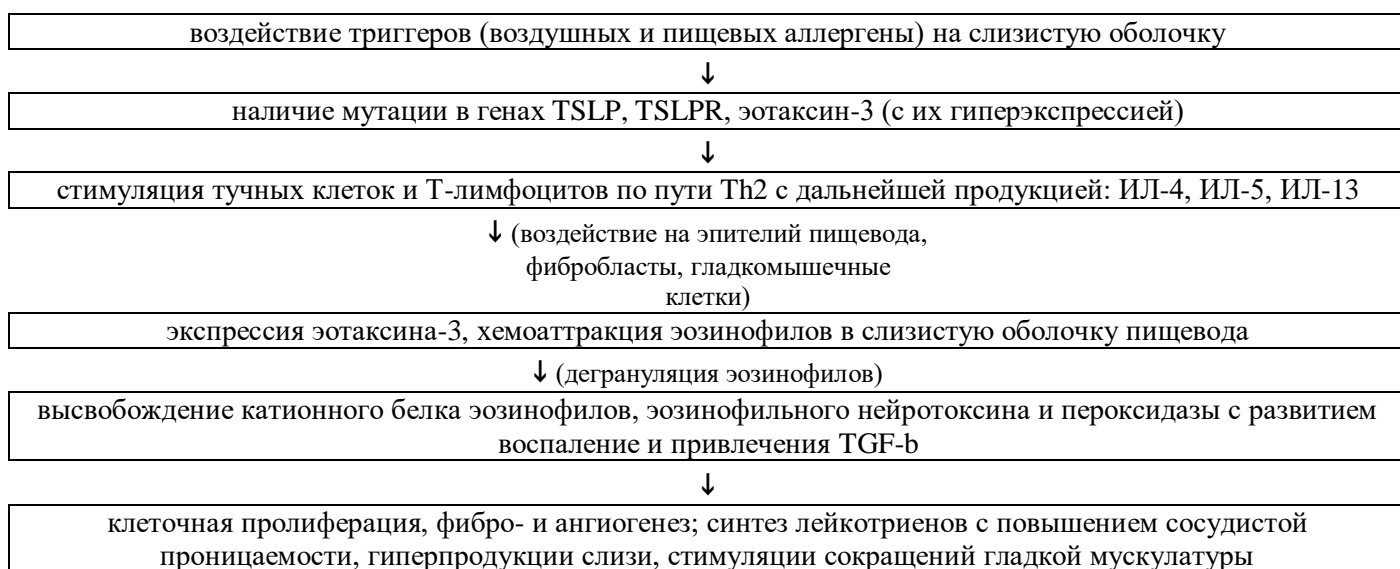
### Эозинофильный эзофагит

ЭоЭ – хроническое иммуноопосредованное заболевание, характеризующееся симптомами эзофагеальной дисфункции, эозинофильной инфильтрацией слизистой оболочки пищевода с дальнейшим развитием фиброза. Из-за схожести патофизиологических аспектов носит сленговое название «астма пищевода».

#### Эпидемиология

В странах Европы и Северной Америки ЭоЭ – второе по распространённости заболевания пищевода после ГЭРБ. ЭоЭ часто протекает на фоне других атопических заболеваний (БА, АР, экзема). До 86% взрослых и 93% детей, больных ЭоЭ, имеют аллергическое заболевание на момент обращения. На сегодняшний день стоит помнить, что главной причиной дисфагии у лиц молодого возраста является именно ЭоЭ.

#### Этиология и патогенез



#### Клиническая картина

Взрослые	Дети
Дисфагия, эпизоды вклинения пищевого комка (эпизод задержки только что проглоченной пищи)	Отказ от пищи, регургитация, длительное пережёвывание пищи, обильное питьё во время еды
Стремление к элиминации из рациона твёрдых продуктов	Избирательный подход к еде
Длительное пережёвывание пищевого комка	Срыгивание, тошнота и рвота
Симптомы ГЭРБ	Изжога
Боль в груди, которая часто находится в центре и не реагирует на антациды	Боль в животе
Страх приёма пищи в обществе	Задержка физического развития

#### Диагностика

1. ЭГДС<sup>1</sup> с проведением множественной биопсии, в соответствии с предложенным набором признаков и степени их выраженности ЭоЭ определяется и стадировается эндоскопически с использованием критериев EREFS. Такой подход к стадированию ЭоЭ позволяет, во-первых, оценивать тяжесть течения ЭоЭ, а во-вторых, оценивать эффективность проводимой терапии.
2. Лабораторно: эозинофилия и повышение общего IgE в сыворотке крови (неспецифично).

Признак	Стадирование
<b>Е.</b> белесоватый эксудат <sup>2</sup>	0 — отсутствие налета
	1 — незначительное количество участков (менее 10% поверхности слизистой оболочки пищевода)
	2 — значительное количество участков (более 10% поверхности слизистой оболочки пищевода)
<b>Р.</b> Множественные фиксированные концентрические сужения пищевода (не исчезающие при прохождении перистальтической волны)	0 — отсутствие сужений
	1 — незначительные сужения
	2 — умеренные сужения, не мешающие проведению стандартного видеоэндоскопа
<b>Е.</b> Отек СО пищевода (наиболее эффективна для выявления отёка при ЭоЭ NBI-эндоскопия)	3 — выраженные сужения, не позволяющие провести эндоскоп в желудок
	0 — отсутствие отека (капилляры слизистой оболочки пищевода четко видны)
	1 — слабый отек (потеря четкости визуализации капилляров слизистой оболочки пищевода)
<b>Е.</b> Отек СО пищевода (наиболее эффективна для выявления отёка при ЭоЭ NBI-эндоскопия)	2 — выраженный отек (отсутствие видимых капилляров слизистой оболочки пищевода)
	0 — отсутствие
	1 — неглубокие борозды
<b>Ф.</b> Продольная линейная исчерченность (продольные борозды)	2 — борозды с четко определяемой глубиной
	0 — отсутствие
<b>С.</b> Рубцовые стриктуры (терминальный вариант фиброза СО)	1 — наличие

<sup>1</sup> - рекомендуется проведение после приёма ИПП в течение 2 мес.

<sup>2</sup> - подобные проявления ЭоЭ зачастую принимаются за признаки грибкового или бактериального эзофагита

Диагноз устанавливается при наличии:

1. Типичных симптомов
2. Эозинофильной инфильтрации СО пищевода – концентрация эозинофилов  $\geq 15$  в п.зр. микроскопа при большом увеличении (x400) по крайней мере в одном из биоптатов (около 60 эозинофилов в  $1\text{мм}^2$ )
3. Исключение заболеваний, ассоциированных с эозинофилией пищевода (см.ниже).

*Заболевания, ассоциированные с эозинофилией пищевода:*

ГЭРБ, ЭоЭ; эозинофильный гастрит, гастроэнтерит или колит с поражением пищевода; целиакия, БК с поражением пищевода, инфекционное поражение пищевода (грибковое, вирусное), гиперэозинофильный синдром, ахалазия, лекарственный эзофагит, системные васкулиты; синдром Марфана, Нетертона; системные заболевания соединительной ткани; болезнь «трансплантат против хозяина».

## Лечение

Вид терапии	Препарат, доза		Характеристика
ИПП	Стандартные дозы ИПП 1 раз в сутки в течение 8 нед., при отсутствии эффекта (клиническом, гистологическом) – стандартные дозы ИПП 2 раза в сутки  Как правило, при прекращении лекарственной терапии после установления ремиссии ЭоЭ в течение 3–6 месяцев развивается рецидив симптоматики и эозинофильная инфильтрация СО пищевода, поэтому оптимальная тактика поддерживающей терапии: постепенное снижение ИПП до уровня, позволяющего обеспечить безрецидивное течение.		Применение ИПП позволяет добиться гистологической ремиссии у 50% и регресса клинической картины у 60% пациентов. ИПП восстанавливают барьерную функцию СО пищевода, что препятствует глубокому проникновению антигенов внешней среды в толщу СО. ИПП также обладают противовоспалительной активностью.
Топические ГКС	Флутиказона пропионат	880-1760 мкг/сут (впрыск-глоток)	В течение 30-60 минут после применения топических ГКС не рекомендовано принимать пищу.  Вначале курс для индукции ремиссии (4-12 нед), затем оценка симптоматики, гистологического ответа и назначение поддерживающей терапия.
	Будесонид	2-4 мг/сут (густая суспензия)	
Диетические мероприятия	Эмпирическое исключение групп продуктов, наиболее часто вызывающих пищевую аллергию (коровье молоко, пшеница, яйца, соя, орехи, рыба и морепродукты).		
Хирургическое лечение	Эндоскопическая дилатация пищевода. Показана пациентам с сужением пищевода, применяется при неэффективности медикаментозной терапии.		

### Функциональная диспепсия

ФД – причиняющий беспокойство комплекс симптомов, отмечаемый пациентом в течение 3 последних месяцев (при их общей продолжительности не менее 6 мес. до постановки диагноза) и которые не могут быть объяснены органическими заболеваниями (вторичная диспепсия).

Клинические варианты ФД	Характеристика (по РК IV пересмотра)
СБЭ (основной патогенетический фактор: гиперсекреция HCl)	Причиняющие беспокойство боль и чувство жжения в эпигастрии по меньшей мере 1 раз в неделю. + возможные дополнительные признаки (тошнота и рвота). Симптомы могут появляться после еды, исчезать после приёма пищи или отмечаться натощак.
ППДС (основной патогенетический фактор: изменение моторики)	Причиняющие беспокойство чувство переполнения в эпигастрии и ранее насыщение более 3 раз в неделю + возможные дополнительные признаки (тошнота и рвота). Возникают только после приёма пищи.

#### Патофизиология, компоненты:

- Наследственность.** Риск развития ФД при наличии гена GN-b3-CC оказывается в 2 раза выше, чем у людей с генотипами GN-b3-TT(ТС). Обусловлено это нарушением чувствительности рецепторов к нейротрансмиттерам, стимулирующим двигательную активность, например 5-НТ<sub>4</sub>.
- Моторика.** ФД была связана с умеренной задержкой, быстрым опорожнением желудка, антральной гипомоторностью, желудочными дисритмиями (тахи-, брадигастрия) и нарушением аккомодации (способностью расслабляться) желудка в ответ на приём пищи.
- ВГ,** которая характеризуется пониженным порогом для индукции болевого синдрома при наличии нормальной комплаентности желудка. Как механорецепторная дисфункция, так и aberrантная обработка афферентного входа в спинном/головном мозге играют определённую роль в генезе ВГ.
- H.pylori.** H.pylori может вызывать дисфункцию гладкой мускулатуры вследствие индукции воспалительного ответа, но в некоторых исследованиях показано, что две группы (с «+» и «-» инфекцией) не имели различий в восприятии механически индуцированной растяжимости желудка.
- Изменённый микробиом кишечника.** Данная гипотеза подтверждается наблюдением о том, что диспептические симптомы чаще возникают после эпизода гастроэнтерита и продолжаются в течение нескольких лет. Было также предположено, что эффективность эрадикационной терапии H.pylori в улучшении симптомов ФД обусловлена воздействием на микробиом кишечника, а не элиминацией H.pylori.
- Воспаление ДПК низкой степени активности.** Была зарегистрирована ассоциация между ФД и эозинофильной инфильтрацией ДПК.
- Психосоциальная дисфункция.** ФД может быть следствием сложного взаимодействия психосоциальных и физиологических факторов, диспепсия была связана с генерализованным тревожным расстройством, соматизацией и депрессией.

#### Дифференциальный диагноз

Приведённые критерии в РК IV могут встречаться при многих заболеваниях, поэтому требуется тщательное обследование с обязательным исключением симптомов тревоги:

*возраст ≥ 45 лет, лихорадка, выраженное похудание (≥ 10%), желтуха, наличие крови в кале, анемия, лейкоцитоз, повышение СОЭ, использование НПВП, дисфагия, кровавая рвота.*

В первую очередь исключаются: ЯБ, лекарственный анамнез (НПВП, ГКС, антибиотики, препараты железа), злокачественные опухоли желудка, ПЖ и хронический панкреатит, идеопатический гастропарез.

Синдром диспепсии может наблюдаться у пациентов с целиакией, СД (диабетический гастропарез), системной склеродермией, инфильтративным поражением (б Менетрие, БК, амилоидозе, саркоидозе), ХСН (конгестивная гастропатия), гипер- и гипотериозом, гиперпаратиреозом, хронической надпочечниковой недостаточностью, постваготомическими расстройствами, а также у беременных.

ФД часто сочетается с ГЭРБ, СРК (до 40%), функциональными изжогой, метеоризмом, запором и диареей. Нередко встречается комбинация ФД с различными «негастроэнтерологическими» функциональными синдромами: фибромиалгия, головная боль напряжения, болями в груди некардиального генеза.

### Диагностика

Основные методы (используются у всех пациентов)	Дополнительные (применяют по специальным показаниям)
Клинический и биохимический анализ крови	Рентгенологическое исследование желудка и ДПК
Анализ кала	Внутрижелудочная рН-метрия
ЭГДС <sup>1</sup>	Суточное мониторирование рН в пищеводе и желудке
УЗИ органов брюшной полости	Методы исследования двигательной функции желудка (сцинтиграфия, электрогастрография, манометрия желудка)
Тестирование на <i>H.pylori</i> (методы см. в главе Язвенная болезнь + инфекция <i>H.pylori</i> )	КТ, МРТ

<sup>1</sup> - при соответствии клинических симптомов диагностическим критериям ФД и отсутствии симптомов тревоги в РК III и РК IV рекомендовано отказаться от ЭГДС, однако такой подход может привести к серьёзным диагностическим ошибкам, так как ряд заболеваний, например, рак желудка на ранних стадиях может протекать под маской ФД.

### Лечение

Общие мероприятия: разъяснение патофизиологических моментов ФД, анализ «пищевого дневника». Отказ от курения, употребления алкоголя и приёма НПВП без назначения врача. Консультация психотерапевта.

Вариант лечения	Схемы	Характеристика
ИПП	Стандартные дозы в течение 8 нед. Далее в зависимости от переносимости подбирается доза и срок поддерживающей терапии	Индекс NNT = 7. ИПП эффективны главным образом при СБЭ (особенно при ночных болях), сочетании ФД и ГЭРБ, у больных с избыточной массой тела, но мало помогают при ППДС.
Прокинетики	<i>Итоприда гидрохлорид</i> 50 мг 3 р/сут за 30 мин до еды в течение 1-2 мес. <i>Метоклопрамид</i> 10мг 3 р/сут за 30 мин до еды в течение 1 мес. <i>Домперидон</i> 10 мг 3 р/сут за 30 мин до еды в течение 1 мес.	Индекс NNT = 4. Эффективность метоклопрамида и домперидона подтверждена в ряде работ, но в настоящее время их рекомендовано рассматривать при неэффективности/противопоказаниях к итоприду из-за более выраженных побочных эффектов.
Эрадикация <i>H.pylori</i> <sup>1</sup>	см. в главе Язвенная болезнь + инфекция <i>H.pylori</i> .	
Средства растительного происхождения (STW-5) <sup>2</sup>	Иберогаст® 20 капель 3 раза в сутки, основной курс 1 мес.	Комбинированный растительный препарат.
ТЦА	Амитриптилин 10 мг на ночь, повышение дозы через 2 недели. Средняя терапевтическая дозировка	Рекомендуется при резистентности к стандартной терапии ИПП, прокинетиками.

	<p>20-30 мг. При положительном ответе на ТЦА рекомендован приём в течение 6мес.</p>	
<p>Другие группы препаратов: агонисты 5-НТ1- рецепторов (буспирон, суматриптан), улучшающие аккомодацию желудка после приема пищи, агонисты мотилиновых рецепторов (алемцинал, митемцинал, атилмотин и др.), мотилиноподобный пептид грелин (агонист грелиновых рецепторов), аналог гонадотропин-рилизинг-гормона леупролид, агонисты k-рецепторов (федотоцин, азимадолин), снижающие висцеральную чувствительность, в настоящее время находятся на стадии клинического изучения.</p>		

<sup>1</sup> - при положительном тестировании; если после эрадикации H.pylori симптомы ФД исчезли, то диагноз должен звучать следующим образом: Диспепсия, ассоциированная с инфекцией, обусловленной H.pylori

<sup>2</sup> - рекомендованы в РК IV

**Язвенная болезнь + инфекция *H. pylori***

ЯБ – хроническое рецидивирующее заболевание, протекающее с чередованием периодов обострения и ремиссии, ведущим проявлением которого служит образование дефекта (язвы) в стенке желудка и двенадцатиперстной кишки\*. В последние годы отмечена чёткая тенденция к снижению заболеваемости ЯБ.

\* - определение РГА

Патогенез ЯБ сводится к нарушению равновесия между факторами защиты и агрессии:

<b>Факторы защиты</b>	Секреция слизи, простагландинов, факторов роста (ЭФР, а ТФР), бикарбонатов, адекватная перфузия и венозный отток, клеточное обновление
<b>Факторы агрессии</b>	Наследственность (обычно обусловлена ↑ массы обкладочных клеток); Кислота, пепсин, желчные кислоты, панкреатические ферменты, некоторые лекарственные препараты (напр., НПВП), курение, нарушение эвакуации пищи из желудка
	<i>H. pylori</i> . <i>Факторы вирулентности</i> : жгутики, уреазы, система секреции IV типа, VacA, CagA, BabA, OipA.

Классификация + в диагнозе указывается характер оперативных вмешательств (при их наличии):

<b><i>H. pylori</i></b>	ЯБ ассоциированная/не ассоциированная с <i>H. pylori</i>
<b>По происхождению</b>	Эссенциальная ЯБ и симптоматические язвы (лекарственные, «стрессовые», при эндокринной патологии)
<b>По локализации</b>	ЯБ желудка (кардиальный, субкардиальный отделы, тело желудка, антральный отдел, пилорический канал); малая/большая кривизна
	ЯБ ДПК (луковица, постбульбарный отдел); передняя/задняя стенка
<b>По числу язвенных поражений</b>	Одиночные, множественные
<b>По размеру язвенного дефекта</b>	Малые (диаметр до 0.5см), средние (0.6-1.9см), большие (2.0-3.0см), гигантские (≥3.0см)
<b>Стадия</b>	Обострение, заживление, рубцевание (эндоскопически подтверждённая стадия «красного» и «белого» рубца) и ремиссия
<b>Осложнения</b>	Кровотечения, перфорации, пенетрации, рубцово-язвенный стеноз, малигнизация

Клиническая картина:

- Боли в эпигастрии* с возможной иррадиацией в левую половину грудной клетки, левую лопатку, грудной или поясничный отделы позвоночника. Сроки возникновения болей зависят от локализации язв.
- Тошнота, отрыжка кислым, рвота кислым содержимым.*
- Проявления осложнений*

Диагностика

<b>Исследование</b>	<b>Характеристика</b>
Клинический анализ крови	Возможна анемия, свидетельствующая о явных или скрытых кровотечениях
Анализ кала на скрытую кровь иммунохимическим методом	При интерпретации результатов необходимо помнить, что положительная реакция является «красным флагом» и встречается при многих других заболеваниях, что требует их обязательного исключения

Тестирование <i>H.pylori</i> <sup>1</sup>	<sup>13</sup> C-дыхательный уреазный тест (пригоден для контроля эрадикации минимум через 4 недели после завершения терапии)
	Определение антигена <i>H.pylori</i> в кале (пригоден для контроля эрадикации минимум через 4 недели после завершения терапии)
	Быстрый уреазный тест (показан первой линией, когда показана ЭГДС)
	Серологический: определение IgG к <i>H.pylori</i> только для первичной диагностики инфекции
	Бактериологический метод применяется для определения индивидуальной чувствительности <i>H.pylori</i> к АБ
Уровень гастрина в сыворотке крови	Рекомендуется определять у пациентов с рефрактерным течением ЯБ для исключения синдрома Золлингера-Эллисона
Серологическая оценка пепсиногена (P <sub>g</sub> )	Является наиболее полезным неинвазивным тестом для оценки состояния слизистой (атрофия, без атрофии). Отношение P <sub>g</sub> I/P <sub>g</sub> II нельзя использовать как биомаркёр рака желудка.
ЭГДС	Оценка стадии язвенного процесса по классификации Sakita и Miwa. Рекомендуется проводить множественную щипцовую биопсию из краёв язвенного дефекта с последующим гистологическим исследованием. По окончании курса консервативного лечения требуется повторная ЭГДС с биопсией.
Рентгенография желудка и ДПК	Проводится у пациентов с подозрением на ЯБ при невозможности эндоскопической диагностики. Определяются: признак «ниша», «указывающего перста»,
КТ органов брюшной полости	Пациентам с подозрением на перфорацию язвы. Данный метод позволяет определить наличие свободного газа в брюшной полости, объём и характер выпота, локализовать патологические изменения.
УЗИ органов брюшной полости	При невозможности проведения КТ

<sup>1</sup> - за 2 недели до предполагаемого тестирования необходимо прекратить приём ИПП, за 4 недели антибиотики и препараты висмута во избежание ложноотр. результатов.

### Лечение

При неосложнённом течении – консервативное лечение, в основном амбулаторное.

1. Отказ от алкоголя, курения, избегать продуктов, вызывающих диспептические проявления.
2. Стандартные дозы ИПП в течение минимум 4-6 нед., продолжительность лечения определяется результатами эндоскопического контроля, который проводится с интервалом 2-4 нед. (при неэффективности и/или наличии противопоказаний к ИПП, рекомендованы блокаторы H<sub>2</sub>-гистаминовых рецепторов в течение 4-6 нед.) Существует «правило Burget», которое гласит: язвы желудка и ДПК рубцуются почти во всех случаях, если в течение суток удаётся поддерживать pH внутрижелудочного содержимого > 3 около 18 часов в сутки.
3. Эрадикация *H.pylori* при её наличии.

### Показания для эрадикации *H.pylori*:

1. Язвенная болезнь
2. Рак желудка
3. MALT-ома желудка
4. Атрофический гастрит
5. Диспепсия
6. Длительный приём ИПП, НПВП
7. Лица, имеющие родственников (1-й степени родства, страдающих, оперированных или умерших от рака желудка)
8. ЖДА неясного генеза
9. Желание пациента



**Гастрит (острый, хронический), гастропатия**

Гастрит – воспалительный процесс, в то время как «гастропатия» означает расстройство слизистой оболочки желудка с минимальным или полным отсутствием воспаления. Термин «гастрит» часто используют для описания эндоскопических или рентгенологических характеристик слизистой оболочки, определённого симптомокомплекса, а не конкретных гистологических находок, что при регенерации эпителиальных клеток с минимальным или отсутствием воспаления более правильно называть «гастропатия». Существует слабая связь между гистологическим гастритом и симптомами, у многих он протекает бессимптомно.

Этиологическая классификация гастропатий и гастритов

<b>Гастропатия</b>	<b>Гастрит</b>
<b>Реактивная (химическая) гастропатия</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Рефлюкс желчи</li> <li>• Алкоголь</li> <li>• НПВП</li> <li>• Соли железа</li> <li>• Другие агенты (например, Алендроновая кислота, Фосфат натрия)</li> </ul>	<b>Инфекционный гастрит</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• НР-ассоциированный</li> <li>• гастрит, обусловленный другими бактериями (ассоциированный с <i>Helicobacter heilmannii</i>, энтерококковый, микобактериальный, сифилитический)</li> <li>• флегмонозный</li> <li>• вирусный (ЦМВ, энтеровирусный)</li> <li>• грибковый (муколомикоз, кандидоз, гистоплазмоз)</li> <li>• паразитарный (нематодные инфекции, криптоспоридии, стронгилоидоз)</li> </ul>
<b>Сосудистая гастропатия</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Портальная гипертензия (застойная) гастропатия</li> <li>• Желудочная антральная сосудистая эктазия</li> </ul>	
<b>Ишемическая гастропатия</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Травма, пролапс</li> <li>• Ожоги</li> <li>• Сепсис</li> <li>• Гиповолемия</li> </ul>	<b>Гастрит, обусловленный др. агентами</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• лекарственный</li> <li>• алкогольный</li> <li>• радиационный</li> <li>• химический</li> <li>• рефлюкс желчи</li> <li>• обусловленный др. экзогенными агентами</li> </ul>
	<b>Гастрит, обусловленный др. факторами</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• аллергический</li> <li>• лимфоцитарный</li> <li>• болезнь Менетрие</li> <li>• эозинофильный</li> </ul>
	<b>Гастрит, обусловленный гранулематозными болезнями</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• болезнь Крона</li> <li>• саркоидоз</li> <li>• васкулиты</li> </ul>

**Острый гастрит** характеризуется плотной инфильтрацией желудка нейтрофильными лейкоцитами, встречается редко. Большинство форм острого гастрита обусловлены инфекционными инвазивными организмами.

Отдельно стоит выделить флегмонозный гастрит (летальность до 70%) – инфекцию подслизистой оболочки желудка и мышечной ткани, часто щадящую слизистую оболочку. Пациенты обычно предъявляют жалобы на интенсивную эпигастральную боль, лихорадку, гипотензию, отмечаются перитонеальные симптомы. Были идентифицированы многие типы инвазивных организмов, включая грамотрицательный бациллы, анаэробы, грамположительные кокки, грибы (муколомикоз). Пищевод при данном гастрите также может быть вовлечён в процесс и/или являться источником инфекции. Инфекция может распространяться на соседние органы (печень, селезёнку) с образованием абсцессов.

Острый флегмонозный/некротизирующий гастрит часто связан с различными состояниями, включая большое потребление алкоголя, инфекцию дыхательных путей, СПИД и другие иммунокомпрометированные состояния (например, трансплантация печени). Особенно тяжелой формой флегмонозного гастрита является эмфизематозный, обусловленный желудочными газообразующими микроорганизмами (*Cl. Perfringes*, *E. Coli*, *S. Aureus*) – газ можно увидеть по рентгенограмме, КТ, УЗИ. Факторы риска данного вида гастрита включают недавнюю гастродуоденальную хирургию, приём внутрь агрессивных агентов, гастроэнтериты, инфаркт ЖКТ. Лечение заключается в дренировании, резекции и эмпирической АБ-терапии (ванкомицин или пиперациллин/тазобактам).

**Хронический гастрит** встречается гораздо чаще, чем острый. Существует также термин «хронический активный» гастрит, где нейтрофилы могут присутствовать наряду с хроническими воспалительными клетками (лимфоцитами, плазматическими клетками, макрофагами). Основное значение связано с тем, что хронический гастрит является фактором риска развития новообразований желудка (аденокарцином, гиперплазии энтерохромаффиновых клеток, карциноидом), мальабсорбции. Большинство форм хронического гастрита обусловлены НР-инфекцией (см. предыдущую главу).

Отдельно выделяем хронический атрофический гастрит. При хроническом воспалении желудка скорость потери клеток может превышать способность стволовых клеток замещать утраченные клетки, и слизистая оболочка истончается. Это часто сопровождается метаплазией этого эпителия, полученного из стволовых клеток, расположенных в перешейке желёз. Это истончение слизистой оболочки и сопутствующая метаплазия (чаще всего кишечная, но иногда псевдопилорическая, панкреатическая, плоскоклеточная или реснитчато-клеточная), если они связаны с хроническим воспалением, называются хроническим атрофическим гастритом.

Выделяют 2 основных типа атрофического гастрита:

- **EMAG (мультифокальный атрофический гастрит)**, основная причина – *H. Pylori* и другие средовые факторы. Но стоит помнить, что со временем бактерия может исчезнуть из желудка, поскольку желудочный эпителий заменяется метапластическим кишечным. В воспалительный процесс вовлекаются тело, антральный и пилорический отделы.
- **AMAG (диффузный атрофический гастрит)**, основная причина – аутоиммунные процессы. В воспалительный процесс вовлекается, как правило, тело желудка. Часто наблюдается у пациентов с аутоиммунным тиреоидитом, тиреотоксикозом, болезнью Аддисона, СД 1 типа, целиакией. *H. Pylori* путём антигенной мимикрии может приводить к аутоиммунным процессам.

### Диагностика

Уровень Fe, B<sub>12</sub>, гастропанель, определение антител к париетальным клеткам и внутреннему фактору в крови, ЭГДС с биопсией (или в NBI-режиме – узкоспектральная визуализация), тестирование на *H. Pylori* и специфические тесты на инфекционную природу. Пациенты с атрофическим гастритом должны регулярно (каждые 3-5 лет подвергаться ФГДС)

### Лечение атрофического гастрита<sup>1</sup>

- эрадикация НР или другого выявленного инфекционного агента
- коррекция нутриционной недостаточности
- лечение анемии
- коррекция сопутствующих заболеваний и выявленных причин

<sup>1</sup> – многих интересует вопрос о специфическом лечении атрофического гастрита, задайте себе вопрос: точно ли это атрофия, ведь ФГДС в 99% делают без биопсии (например, ЦМВ-гастрит, ставится только по гистологии ткани); и если это всё-таки атрофия, то ищите причину, тогда и будет специфическое лечение.

### Хронический панкреатит

ХП – прогрессирующий воспалительный процесс поджелудочной железы, характеризующийся фиброзом, что со временем приводит к экзокринной и эндокринной недостаточности.

Распространённость 25-50 на 100тыс. населения.

#### Этиология (система TIGAR-O)

1. Токсический/метаболический (злоупотребление алкоголем, табакокурением, гиперкальциемия, гипертриглицеридемия, ХБП; СД; муковисцидоз; приём некоторых ЛС)
2. Протоковая непроходимость (стеноз сфинктера Одди, травма, псевдокисты, камни, опухоли)
3. Аутоиммунный ХП (I тип, связанный с системными аутоиммунными заболеваниями, например, болезнь Шегрена, ВЗК, СКВ или II тип – изолированный)
4. Наследственная форма ХП (мутации PRSS1, CFTR, SPINK1, CLDN2, CPA1; дефицит  $\alpha_1$ -антитрипсина)
5. Идеопатический ХП

#### Патогенез

Предполагается, что при ХП повышается секреция панкреатических белков, вызывающих образование протеиновых пробок в условиях гипосекреции бикарбоната, также отмечается изменение соотношения трипсиногена к ингибиторам трипсина, с уменьшением последних, что предрасполагает к внутрипротоковой активации ферментов. Белковые пробки могут выступать в качестве очага кальцификации, приводя к образованию камней в системе протоков. Происходит повреждение эпителия протоков, выход ферментов в паренхиму с дальнейшей их активацией и индукцией воспаления, фиброза. Алкоголь сам по себе может снижать уровень литостатина (вещества, который предотвращает осаждение карбоната кальция). Независимо от этиологии ХП фиброгенез ПЖ является типичным ответом на травму. При повреждении ПЖ локальная экспрессия и высвобождение TGF- $\beta$  стимулирует рост клеток мезенхимального происхождения и усиливает синтез белков внеклеточного матрикса (аоллгены, фибронектин).

#### Классификация

<b>По этиологии</b>	Алкогольный, дисметаболический, билиарнозависимый, инфекционный, лекарственный, аутоиммунный, идеопатический
<b>По клиническим проявлениям</b>	Болевой, диспепсический, сочетанный, латентный
<b>По степени тяжести</b>	Бальная система M-ANNHEIM; Кембриджская классификация по данным КТ, УЗИ.
<b>По морфологии</b>	Паренхиматозный, фиброзно-склеротический, гиперпластический, кистозный
<b>По характеру течения</b>	Редко/часто рецидивирующий
<b>Осложнения</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• нарушение оттока желчи, желтуха с риском развития вторичного билиарного цирроза печени</li> <li>• сдавление и тромбоз селезёночной, верхней брыжеечной и воротной вен; портальная гипертензия (подпечёночная)</li> <li>• эндокринная нарушения (панкреатогенный СД; гипогликемические состояния)</li> <li>• воспалительные изменения (абсцессы, псевдокисты, парапанкреатит, «ферментативный» холецистит, пневмония, экссудативный плеврит, паранефрит)</li> <li>• протоковая аденокарцинома</li> <li>• нутритивная недостаточность</li> </ul>

Клинические корреляции

- Боль в эпигастрии обычно тупая, ноющая, иррадирует в спину, иногда связана с тошнотой. Часто усиливается через 15-30 мин после еды. Частота приступов с течением времени возрастает вместе с их интенсивностью, формируется хронический болевой синдром. Боль вероятно возникает из-за повышения внутрипротокового давления, воспалительного повреждения оболочки нервов ПЖ. В 20% случаев отмечается «безболевого панкреатит»

- Недостаточность экзокринной функции\* проявляется клинически при снижении функциональной активности ПЖ более чем на 90%. Мальабсорбция жира и стеаторея, метеоризм предшествуют нарушению всасывания белков и креаторее. Нарушение всасывания углеводов редко является клинической проблемой, так как возникает только при практически полном угнетении секреции ферментов ПЖ. Возникает нарушение трофологического статуса (снижение ИМТ, гипо-, авитаминозы).

\* - в отличие от пациентов с синдромом мальабсорбции вследствие патологии тонкого кишечника, пациенты с экзокринной недостаточностью ПЖ, имеют небольшой объём стула, т.к. абсорбция воды и электролитов обычно сохраняется. Мальабсорбция углеводов отсутствует или незначительно выражена, редко развивается дефицит витаминов, минералов. Однако при ХП может возникнуть дефицит В<sub>12</sub>, поскольку для расщепления комплекса витамина В<sub>12</sub> требуются протеазы ПЖ, только после этого В<sub>12</sub> связывается с фактором Кастла и абсорбируется.

- Недостаточность эндокринной функции. У 70% пациентов с ХП со временем нарушается толерантность к глюкозе. Панкреатогенный СД отличается от диабета 1 и 2 типа более высоким риском развития гипогликемии и сниженной частотой кетоацидоза, вследствие поражения альфа-клеток и ухудшения секреции глюкагона и сопутствующего нарушения функции печени у лиц с алкогольной этиологией ХП.

Диагностика

Метод	Возможные изменения
<b>Клинический и биохимический анализы крови</b>	Уровень амилазы <sup>1</sup> , липазы при ХП, как правило, не повышен. Измерение уровня амилазы и липазы в сыворотке крови должно быть зарезервировано для диагностики ОП. Клинический анализ крови, электролитов, функциональные тесты печени, как правило, в норме. Повышение ПБ, ЩФ свидетельствует о сдавлении внутрипанкреатической части желчного протока.
<b>Оценка трофологического статуса</b>	Лабораторную оценку трофологического статуса проводят на основании простых общеклинических показателей: уровня общего белка, альбумина, гемоглобина, абсолютного количества лимфоцитов в периферической крови. Определения концентраций ретинолсвязывающего белка, витамина В <sub>12</sub> , В <sub>9</sub> , трансферрина, Mg, Zn позволяет детально оценить пищевой статус больного ХП. Пациенты с неконтролируемой внешнесекреторной недостаточностью ПЖ и/или длительным анамнезом ХП (более 5 лет) нуждаются в ежегодном скрининге на предмет выявления дефицита жирорастворимых витаминов. ХП у алкоголиков также может сопровождаться дефицитом витамина В <sub>1</sub> , В <sub>2</sub> , В <sub>6</sub> . При необходимости показано их парентеральное введение.
<b>Определение содержания жира в кале</b>	72-часовое количественное определение фекального жира является золотым стандартом стеатореи. Тест проводится на фоне соблюдения в течение 5 дней диеты с высоким (100гр) содержанием жира в отсутствие ЗФТ. В норме коэффициент абсорбции жира составляет не менее 92%. Если пациент теряет более 15% принятого жира, стеаторею считают доказанной. В связи со сложностями проведения теста данный вид диагностики проводится крайне редко.
<b>Дыхательный тест</b>	Дыхательный тест заключается в пероральном приеме <sup>13</sup> C-меченного субстрата (смесь триглицеридов), который гидролизуется в просвете кишки в степени, пропорциональной активности панкреатической липазы. Выдыхаемый <sup>13</sup> CO <sub>2</sub> определяется путем масс-спектрометрии или методом

	инфракрасной спектроскопии. Отсутствие разрешенного к применению на территории России субстрата ( <sup>13</sup> C-смешанные триглицериды) пока делает это невозможным.
<b>Эластаза-1 в кале иммуноферментным методом</b>	Эластаза-1 сохраняет относительную стабильность по сравнению с другими ферментами ПЖ при прохождении по ЖКТ, результаты теста не зависят от проведения заместительной терапии. Снижение содержания эластазы в кале свидетельствует о первичной экзокринной недостаточности ПЖ (0–100 мкг/г — тяжелая; 101–200 — средняя или легкая), что является показанием для пожизненной, чаще всего для так называемой высокодозной ЗФТ.
<b>Маркёры аутоиммунного ХП</b>	Повышение СОЭ, IgG4 ( $\geq 2$ верхних границ нормы), Ig к антигенам карбоангидразы II, лактоферрина; ANA, AMA, ревматоидный фактор, пАНЦА, aSMA, антитела к тиреоглобулину.
<b>Трансабдоминальное УЗИ (не способно выявить ХП на ранних стадиях)</b>	Псевдокисты, кальцификация и вирусангиолитиаз, выраженная дилатация ГПП в сочетании с уплотнением его стенок. Диффузные изменения ПЖ, изменения контуров и размеров <u>не являются надёжными признаками ХП</u> .
<b>ЭндоУЗИ<sup>2</sup> (метод сопоставим с КТ по чувствительности)</b>	Диагностические критерии Rosemont. Критерии ещё не валидизированы, но в любом случае их появление повышает надёжность исследования. <ul style="list-style-type: none"> <li>• 5 паренхиматозных признаков: ячеистость, гиперэхогенные очаги с тенью, гиперэхогенные очаги без тени, кисты, тяжистость</li> <li>• 5 протоковых признаков: дилатация ГПП, расширение боковых ветвей, неравномерность ГПП, гиперэхогенность стенок протока, наличие конкрементов</li> </ul>
<b>МСКТ (метод выбора для первичной диагностики ХП)</b>	Данные, указывающие на ХП: атрофия железы, наличие конкрементов в протоках, дилатация ГПП, интра- или перипанкреатические кисты, утолщение перипанкреатической фасции и тромбоз селезёночной вены. Снижение интенсивности сигнала характерно для фиброза. МСКТ с в/в контрастированием позволяет обнаружить зоны некроза ПЖ.
<b>МРТ и МРХПХГ</b>	Динамическая МРХПХГ с секретинным тестом — основной неинвазивный метод идентификации начальных морфологических изменений системы протоков ПЖ, жидкостных стриктур, а также для оценки внешнесекреторного резерва ПЖ. Однако на сегодняшний день секретин не производится на территории РФ и не лицензирован для импорта. Проведение МРТ без контрастирования и МРХПХГ без стимуляции секретинном не имеет преимуществ в диагностике ХП по сравнению с МСКТ
<b>ЭРХПГ</b>	Инвазивная процедура с риском осложнений, обеспечивает наиболее точную визуализацию протоковой системы позволяет выявить изменения структуры протоков, псевдокисты, достоверно установить диагноз ХП. ЭРХПГ дает возможность обнаружить изменения ГПП и его ветвей (нерегулярное расширение протоков — «цепь озер»). Она может быть наиболее ценной при отсутствии ЭУЗИ или сомнительных результатах МРХПГ.

<sup>1</sup>- внепанкреатические источники гиперамилаземии и гиперамилазурии: макроамилаземия; болезни слюнных желёз (эпидемический паротит, сиалолитиаз); пневмония; «опухольная» гиперамилаземия (рак лёгкого, пищевода, яичников); черепно-мозговая травма; ожоги; диабетический кетоацидоз; беременность; ХБП; болезни органов брюшной полости (вся абдоминальная хирургия).

<sup>2</sup>-критерии Rosemont (табл. ниже).

Определённый ХП: один А признак +  $\geq 3$  доп. признака; или один А признак + В признак

Предположительный ХП: один А признак +  $< 3$  доп. признаков; или один В признак +  $\geq$  доп. признаков; или  $\geq 5$  доп. признаков (любых)

Неопределённый ХП: 3-4 доп. признака + отсутствие главных признаков; один В признак +  $< 3$  доп. признаков (необходимо проведение дополнительных методов визуализации или проведение функциональных тестов, которые крайне ограничены на территории РФ)

Нормой является: отсутствие главных (А.В) признаков; < 2 доп. признаков (за исключением кист, дилатации ГПП, гиперэхогенных очагов без тени, дилатации боковых протоков).

Критерии Rosemont по результатам Эндо-УЗИ

Паренхиматозные признаки ХП					
Признак	Определение	Критерии		Баллы	Гистологическая корреляция
		главные	дополнительные		
Гиперэхогенные очаги с тенью	Эхогенные структуры $\geq 2$ мм в длину и ширину с тенью	А		1	Кальциноз паренхимы
Дольчатость	Хорошо отграниченные структуры размером $\geq 5$ мм с гиперэхогенным ободком и относительно гипоэхогенным центром			2	Неизвестно
С ячеистостью	Наличие смежных $\geq 3$ долек	В			
Без ячеистости	Наличие несмежных долек		+		
Гиперэхогенные очаги без тени	Эхогенные структуры фокусы $\geq 2$ мм в длину и ширину без тени		+	3	Неизвестно
Кисты	Анэхогенные, закруглённой/эллиптической структуры, с или без перемычек		+	4	Псевдокиста
Тяжистость	Гиперэхогенные тяжи $\geq 3$ мм в длину, по крайней мере в двух различных направлениях относительно плоскости изображения		+	5	Неизвестно
Протоковые признаки					
Конкременты в ГПП	Эхогенные структуры в ГПП с акустической тенью	А		1	Конкременты
Неравномерность контура ГПП	Неровность или нерегулярность контура и тенденция к расширению		+	2	Неизвестно
Расширение боковых протоков	$\geq 3$ анэхогенных структур цилиндрической формы, каждая $\geq 1$ мм в ширину, идущих от ГПП		+	3	Расширение боковых протоков
Расширение ГПП	$\geq 3.5$ мм в теле или $> 1.5$ мм в хвосте		+	4	Расширение ГПП
Гиперэхогенность стенки ГПП	Эхогенные структуры с чёткими границами $> 50\%$ ГПП в теле и хвосте		+	5	Фиброз протоков

Кембриджская классификация ХП по данным КТ и УЗИ:

Тяжесть	Изменения
Норма	ГПП < 2мм
	Нормальный размер и форма ПЖ
	Гомогенность паренхимы
Сомнительный	Один признаки из следующих: - ГПП 2-4мм - небольшое увеличение (до 2 норм) - гетерогенность паренхимы
Лёгкий	Необходимы два и более признаков: - ГПП 2-4мм

	- небольшое увеличение (до 2 норм) - гетерогенность паренхимы
<b>Умеренно тяжёлый</b>	Мелкие полости < 10 мм
	Неравномерность диаметра протоков
	Очаговый острый панкреатит
	Повышенная эхогенность стенки протоков
	Неровность контуров
<b>Тяжёлый</b>	См. выше + один и более признаков - большие полости > 10 мм - значительное увеличение железы (> 2 норм) - дефекты наполнения внутри протоков или камни - обструкция протоков, стриктуры или выраженная неравномерность диаметра - поражение соседних органов

## Лечение

### **5 основных задач:**

*1. полный отказ от курения, приёма алкоголя независимо от этиологии заболевания!*

Данные мероприятия уменьшают выраженность симптомов, в том числе болевой синдром, в то время как продолжающееся употребление алкоголя способствует прогрессированию заболевания.

*2. нутритивная поддержка*

Научно обоснованной диеты при ХП нет. Белково-энергетическая недостаточность часто встречается у пациентов с ХП и связана с ограничением количественного и качественного состава питания из-за имеющегося болевого синдрома, мальабсорбции, нарушении перистальтики кишечника, сопутствующего алкоголизма и СД.

Все принципы здорового питания здорового человека проецируются и на больных ХП, не рекомендуется отказ от какого-либо макро-, микронутриента. Купирование стеатореи достигается не за счёт ограничения жиров, а посредством назначения адекватной ЗФТ.

*3. определение причины боли в животе и попытка снижения её интенсивности*

Применяется консервативная терапия:

- Назначение ЗФТ (вероятно препараты панкреатина могут стимулировать рецепторы в проксимальном отделе тонкой кишки и запускать механизм отрицательной обратной связи, который подавляет базовую панкреатическую секрецию, что ведет к снижению внутрипротокового давления и уменьшению болей; кроме того ЗФТ способствует устранению нарушения моторики толстой кишки, возникшего из-за мальабсорбции)
- Парацетамол 1000 мг 3 раза в сут (длительность постоянной терапии не более 3 мес.), после исчезновения боли возможен приём «по требованию» или НПВП (Целекоксиб, Ибупрофен, Напроксен, Диклофенак, Кеторолак).
- Трамадол 800мг в сут или Комбинация Парацетамол + Трамадол (Залдиар)<sup>1</sup> при неэффективности Парацетамола.
- Антидепрессанты (ТЦА, СИОЗС) в низких дозировках (например, amitриптилин 10 мг на ночь) для потенцирования эффекта анальгетиков и коррекции хронического болевого синдрома, сопутствующей депрессии.
- Противосудорожное средство (Прегабалин 75мг 2 раза в сутки, с постепенным повышением до 300мг 2 раза в сутки) имеет хорошие результаты по купированию упорной панкреатической боли, обладает кроме того противотревожным действием. Рекомендуется рассматривать при недостаточной эффективности терапии другими анальгетиками.
- Антиоксиданты (селен, бета-каротин, витамин С, токоферол, метионин). РГА рекомендует в составе комплексной терапии при болевом синдроме, UpToDate указывает на то, что нет достаточных доказательств о пользе данной терапии, т.к. 2 РКИ показали противоречивые

результаты.

- Одной из причин хронической тяжести, на которую жалуется пациент при ХП, может быть СИБР, который корректируется АБ.

- Медикаментозная блокада целиакического сплетения (Бупивакаин + Триамцинолон)

При неэффективности консервативной терапии в течение 3 мес показана консультация хирурга и эндоскописта. Нередкими причинами боли являются крупные псевдокисты, стеноз холедоха, двенадцатиперстной кишки, выраженная протоковая обструкция за счет внутрипротоковых конкрементов и стриктур. В том случае, если клиничко-инструментальное обследование подтверждает подобные находки и обоснована их связь с наличием упорной абдоминальной боли, на первом этапе необходимо использовать эндоскопические и хирургические методы лечения.

<sup>1</sup>-Medscape рекомендует комбинировать опиоидные анальгетики с Парацетамолом при неэффективности изолированного приёма Парацетамола. PGA о возможностях подобной терапии ничего не сообщает.

#### 4. лечение экзокринной недостаточности ПЖ

Клинические показания для проведения ЗФТ:

- верифицированная стеаторея (неоформленный стул, с жирным блеском, зловонный, в большом количестве)
- хроническая диарея, полифекалия
- нутритивная недостаточность (потеря в весе, гипотрофия мышц, остеопороз, признаки гиповитаминоза)
- перенесённый панкреонекроз, тяжёлый ХП (кальцификация паренхимы ПЖ или внутрипротоковые кальцинаты в сочетании с расширением ГПП)
- перенесённые оперативные вмешательства на ПЖ с нарушением нормального пассажа пищи (классическая панкреатодуоденальная резекция; латеральная панкреатоеюностомия с петлёй, выключенной по Ру)

Для ЗФТ используются микропланкетки и минимикросферы (т.к. это позволяет ферментному препарату проходить желудок с такой же скоростью, что и химус), покрытые кишечнорастворимой оболочкой, препарат назначается во время или сразу после еды.

Эффективность терапии оценивается по снижению выраженности симптомов, нормализации ИМТ, нормализации уровня витаминов и минералов в крови.

Минимальная доза для начальной терапии 25-40 тыс. ед. липазы на основной приём пищи и 10-25 тыс. ед. на промежуточный (важно понимать, что ферменты не следует принимать с продуктами, не содержащими жиры, например, соки, фрукты); при неэффективности ЗФТ в начальных дозировках – её следует удвоить; пациентам с сохраняющимися симптомами несмотря на приём высоких дозировок ферментов, покрытых кишечнорастворимой оболочкой следует назначить ИПП в стандартных дозах, т.к., во-первых, из-за пониженного pH ферменты инактивируются в дистальной части тонкой кишки, во-вторых, из-за низкого pH происходит инактивация ферментов.

Длительность курса терапии индивидуальна, кроме случаев со сниженной эластазой-1 кала (менее 200мкг/г), когда ЗФТ применяется пожизненно.

#### 5. выявление и лечение эндокринной недостаточности ПЖ

Большинству пациентов с панкреатогенным СД требуется назначение инсулина. Целевой уровень HbA1c в соответствии с действующими клиническими рекомендациями по СД.

### Желчнокаменная болезнь

Желчнокаменная болезнь (ЖКБ, холелитиаз) – хроническое заболевание, при котором наблюдается образование камней в желчных путях (важно различать холецистолитиаз, холедохолитиаз, внутripечёночный холелитиаз).

#### Эпидемиология

Распространённость ЖКБ широко варьируется в зависимости от географического региона, в РФ, Европе она составляет примерно 10-15% населения; в Африке, регионах Восточной Азии – 3.5-5%, достигая 30% в Мексике и выше у некоторых народов Северной Америки.

#### Факторы риска, этиопатогенез:.

<b>Существует 2 вида желчных камней</b>		
↓		↓
<b>Холестериновые конкременты (75%)</b>		<b>Пигментные конкременты (25%)</b>
<p>В норме ХС находится в растворённом состоянии из-за достаточного количества конъюгированных солей желчных кислот (СЖК – дезокси-, хенодезоксид-, лито-, холиевые кислоты) и фосфатидилхолина (ФХ - лецитин), которые образуют мицеллярный раствор, препятствующий осаждению кристаллов ХС.</p> <p>При ↑ХС и ↓ФХ, СЖК происходит нуклеация кристаллов моногидрата ХС из-за повышения предела его растворимости</p>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Чёрные</i> (50% кальция билирубината + карбонат и фосфат кальция)</li> <li>• <i>Коричневые</i> (50% кальция билирубината + эфиры стеариновой и пальмитиновой кислот, холестерин)</li> </ul> <p>Основная причина образования пигментных камней – увеличение концентрации НБ.</p>
<b>Факторы</b>	<b>Патофизиологические механизмы</b>	<b>Этиопатофизиологические моменты</b>
Ожирение, СД, ГБ, гиперлипидемия, метаболический синдром	↑ секреции ХС в желчь, ↓ моторики ЖП из-за снижения чувствительности к холецистокинину, диабетической нейропатии	<i>Избыточное образование НБ: гемолиз любой этиологии, глюкоронидаза печени не успевает связывать НБ</i>
Похудание на фоне низкокалорийной диеты	↓ энтерогепатической циркуляции СЖК; мобилизация ХС из тканей с ↑ его секреции в желчь.	<i>Сниженная конъюгационная способность печени, например при циррозе печени</i>
Женский пол, беременность, приём гормональных препаратов (эстрогенов)	Прогестерон мобилизует ХС из тканей, угнетает АХАТ (препятствует этерификации ХС), из-за чего большее его кол-во идёт в желчь. Эстроген ↑ захват ХС печенью из-за стимуляции печёночных ЛП-рецепторов; угнетается секреция СЖК в желчь	<i>Неферментативное деконъюгирование (особенно моноглюкуроната) билирубина в желчи, вследствие чего он становится менее растворимым</i>
Снижение моторики ЖП вследствие: парентерального питания, голодание, беременности, влияния лекарств (напр., октреотид)	↓ опорожнения ЖП, нарушение энтерогепатической циркуляции СЖК	<i>Ферментативное деконъюгирование (посредством b-глюкозидазы) билирубина в желчи бактериями и паразитами. Бактерии также деконъюгируют СЖК (способствуют образованию холестериновых камней), а также посредством фосфолипазы А<sub>2</sub> высвобождают эфиры пальмитиновой и стеариновой кислот</i>
Приём фибратов	↑ секреции ХС в желчь	
Снижении секреции СЖК: ПБЦ, поражение терминального отдела	↓СЖК в желчи	

тонкой кишки (например, резекция из-за б.Крона), экзокринная недостаточность ПЖ		(формируются коричневые конкременты)
Смешанные нарушения (высококалорийное питание, повреждение спинного мозга)	↑ секреции ХС в желчь, ↓ содержания СЖК в желчи, ↓ опорожнения ЖП	
Демографические, генетические, дефекты генов СУР7А1, MDR3, ABCG5/G8	↑ секреции ХС в желчь и ↓ секреции ФХ	

### Стадии ЖКБ

1. Литогенное состояние (физико-химическая стадия)
2. Бессимптомное (латентное) камненосительство
3. Симптомное камненосительство (эпизоды билиарной колики)
4. Осложнённая ЖКБ (острый холецистит, холангит, желчнокаменный панкреатит, перфорация, эмпиема ЖП, свищи, желчный перитонит, синдром Мириззи, рак ЖП)

### Клиническая картина

Желчные камни могут присутствовать в ЖП в течение десятилетий, не вызывая никаких симптомов. Боль, называемая билиарной коликой, возникает тогда, когда конкременты вклиниваются в шейку ЖП или общий желчный проток во время сокращения ЖП, нарушают опорожнение желчевыводящих путей, увеличивается давление на стенки, что и воспринимается характерным болевым синдромом. *Билиарная колика* – интенсивный, тупой дискомфорт, расположенный в правом подреберье, эпигастрии, с возможной иррадиацией с спину (особенно правую лопатку). Боль часто ассоциируется с тошнотой, рвотой, не приносящими облегчения, потоотделением. Несмотря на название, боль обычно постоянная, а не коликообразная. Болевой синдром возникает постпрандиально, не усугубляется движениями и не облегчается опорожнением кишечника, флатуленцией. Длится, как правило, не менее 30 минут, затем плато в течение нескольких часов, далее боль постепенно утихает. Желчная колика – висцеральная боль, поэтому при физикальном осмотре не определяются признаки раздражения брюшины и другие эпонимичные симптомы, тем не менее дефанс передней брюшной стенки может встречаться в зависимости от тяжести боли.

В том случае. Если приступ билиарной колики продолжается более 6 часов, становится более разлитым, присоединяется лихорадка с ознобом, желтуха следует заподозрить развитие осложнений. *Атипичные симптомы:* отрыжка, ощущение переполнения после еды, ранее насыщение, вздутие, эпигастральное жжение, боль в груди.

### Дифференциальная диагностика:

Язвенная болезнь, ФД, ГЭРБ, СРК, панкреатит, гепатит, абсцесс печени, опухоли ЖП, ПЖ, желчных протоков; метастазы в печень, ПСХ, аппендицит, пневмония, ИБС

### Диагностика

<b>Клинический анализ крови</b>	Норма при неосложнённой ЖКБ. Лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево (при развитии осложнений), при холангите обычно выше $15 \times 10^9$ .
<b>Биохимический анализ крови</b>	Повышение уровня билирубина, ЩФ, ГГТП, АЛТ, АСТ – возможно при наличии камней в общем желчном или внутривенных протоках. Повышение ПТВ у пациентов с длительной обструкцией общего желчного протока, из-за снижения всасывания витамина К. Повышение амилазы, липазы возникает при одновременной обструкции панкреатического протока камнем в ампуле БДС.
<b>Трансабдоминальное УЗИ и эндо-УЗИ</b> (проводится после трансабдоминального при наличии расширенного общего желчного протока; обладает преимуществами у лиц с выраженным метеоризмом, ожирением по сравнению с трансабдоминальным УЗИ)	Эхогенные очаги в ЖП, они свободно двигаются и бросают акустическую тень. Когда ЖП полностью заполнен конкрементами, они могут быть не видны на УЗИ, однако близко расположенные двойные эхогенные линии могут быть заметны (одна от стенки ЖП, вторая от конкрементов); У пациентов с типичной желчной коликой, но отсутствием конкрементов рекомендуется повторное УЗИ через несколько недель. <b>УЗИ-признаки острого холецистита:</b> выраженная болезненность при компрессии датчиком непосредственно в проекции ЖП («ультразвуковой симптом Мерфи»), наличие жидкости вокруг ЖП, утолщение его стенки (4 мм и более).
<b>Обзорная рентгенография органов брюшной полости</b>	Холестериновые и пигментные камни видны на рентгенограммах только в 10-30% случаев, в зависимости от степени их кальцификации.
<b>КТ</b>	Позволяет оценить состав камней путём оценки плавучести (относ. физ. плотность) и плотность изображения КТ в единицах Хаунсфилда. КТ менее чувствительно, чем УЗИ для обнаружения конкрементов в ЖП, но превосходит УЗИ для демонстрации конкрементов в дистальном отделе общего желчного протока.
<b>МРХПГ</b> (метод выбора при наличии расширенного общего жёлчного протока по данным УЗИ и/или ↑ печёночных ферментов)	Характеризуется высокой эффективностью в распознавании холедохолитиаза (90–95%), однако камни размером менее 3 мм не всегда удается обнаружить. Это исследование нельзя проводить пациентам с кардиостимуляторами/дефибрилляторами.
<b>ЭРХПГ и ЧЧХГ (метод выбора, если ЭРХПГ затруднена)</b>	ЭРХПГ обычно не применяется как диагностическое исследование из-за сложности проведения и возможных осложнений.
<b>Пероральная холецистография</b>	Позволяет оценить количество камней, их размер, плавучесть, проходимость протока ЖП и концентрирующую способность ЖП, косвенно можно оценить моторную функцию; обладает меньшей чувствительностью и специфичностью по сравнению с трансабдоминальным УЗИ.
<b>Билиосцинтиграфия с иминодиуксусными кислотами, мечеными Tc</b>	Не используется при диагностике ЖКБ, но полезна при исключении острого холецистита. Если и проводится, то при недоступности пероральной холецистографии.

### Лечение

Для купирования желчной колики применяются НПВП (при непереносимости или наличии противопоказаний к НПВП возможно применение опиоидов), спазмолитики (Гиосцина бутилбромид 10-20 мг внутрь «по требованию» или курсом 10-20 мг 3 р/сут в течение 10-30 дней; Мебеверин 200мг «по требованию» или курсом 200мг 2 р/сут за 20 мин до еды в течение 10-30 дней)  
Для купирования диспептических явлений, часто сопутствующих ЖКБ («плохая переносимость жирной и обильной пищи»), применяют спазмолитики, пеногасители, например, Альверин +

Симетикон 60мг + 300мг внутрь «по требованию» или курсом 1 табл. 2-3 раза в день до еды в течение 14-30 и более дней; Гимекромон «по требованию» 200-400 мг внутрь или курсом 200-400 мг 3 раза в сутки за 30 мин до еды в течение 14-30 и более дней.

#### *Хирургическое лечение ЖКБ*

Плановая лапароскопическая холецистэктомия рекомендуется всем пациентам с типичными желчными коликами и наличием конкрементов в ЖП для профилактики будущих приступов желчных колик и осложнений. Основными осложнениями холецистэктомии являются кровотечение, образование абсцесса, повреждение желчевыводящих путей, кишечника и постхолецистэктомическая диарея, наблюдаемая у 5-12% пациентов (обычно проходит самостоятельно в течение нескольких недель-месяцев), дисфункция сфинктера Одди (см. следующую тему)

#### *Нехирургическое лечение ЖКБ*

Большинство пациентов с бессимптомными (случайными) камнями в ЖП не нуждаются в лечении<sup>1</sup>, выбираем выжидательную тактику. Кандидатами на нехирургическое лечение могут быть пациенты с симптоматической ЖКБ, но неспособные или нежелающие подвергнуться холецистэктомии.

Нехирургическое лечение обладает 3 недостатками: оно длительное, подходит для лечения преимущественно холестериновых камней и обладают высокой частотой рецидивов.

<sup>1</sup> - кандидатами на холецистэктомию при бессимптомном течении являются пациенты с повышенным риском развития рака ЖП, критерии: аномальный протоковый дренаж ПЖ (при котором проток ПЖ сливается в общий желчный проток), полипами ЖП (если по данным УЗИ полип более 10мм или 6-9 мм на широком основании и локальном утолщении стенки более 4мм, рост 3мм и более за 6мес или в нём имеется кровоток;) – контроль УЗИ каждый год, крупными конкрементами в ЖП (особенно более 3см), «фарфоровый ЖП». Также плановая холецистэктомия рекомендуется пациентам с серповидно-клеточной анемией, наследственным микросфероцитозом при наличии бессимптомных конкрементов в ЖП, если у них проводится абдоминальная операция по любой другой причине.

Показания для нехирургического лечения:

- размер камней менее 1 см
- минимальное обызвествление и высокое содержание холестерина
- малосимптомное течение
- проходимость желчных протоков

Применяется пероральная терапия УДХК в суточной дозировке 10мг/кг, которую необходимо делить на 2-3 приёма. УЗИ-мониторинг проводится каждые 3-6 мес., важно отметить, что камни обычно растворяются изнутри наружу, поэтому динамику уменьшения размеров по УЗИ можно заметить не всегда, эффективность данной терапии около 10%.

Экстракорпоральная ударно-волновая литотрипсия обладает высоким показателем желчных колик и высокой частотой рецидивов.

Пациентам с атипичными симптомами, которые не могут быть объяснены какой-либо причиной рекомендуется эмпирическая терапия УДХК в течение 3 мес., если терапия эффективна – то разумной альтернативой является холецистэктомия, если неэффективна – то отменяется УДХК и проводится терапия расстройств, более соответствующих симптомам, например, ФД, СРК.

#### Профилактика

- 1) соблюдение принципов правильного питания
- 2) регулярная физическая активность
- 3) нормализация ИМТ, снижение веса не более 1.5кг за месяц
- 4) имеются данные одного метаанализа, показывающие протективную роль кофе
- 5) приём УДХК у пациентов после бариатрической операции без профилактического удаления желчного пузыря
- 6) приём статинов по показаниям

### Функциональные заболевания ЖП, желчевыводящих путей, сфинктера Одди

Существует огромная путаница в терминологии данной группы заболеваний, в качестве синонимов использовались (-ются): дисфункция ЖП, дискинезия ЖП, желчевыводящих путей, спазм ЖП, хронический акалькулезный холецистит, папиллярный стеноз, склерозирующий папиллит, дискинезия желчевыводящих путей и постхолецистэктомический синдром (по ПХЭС см. следующую главу).

#### Эпидемиология

Встречается редко по сравнению с другими функциональными заболеваниями (вклад в их общую структуру около 0,2-0,5%)

#### Патогенез

Предполагается, что ключевую роль играет висцеральная гиперчувствительность (подробнее в главе 15) и дисмотильность ЖП на фоне перенасыщения желчи холестерином, в результате чего происходит инфильтрация стенок желчевыводящих путей кристаллами холестерина, провоцируется воспаление. Дисфункция сфинктера Одди часто встречается после холецистэктомии (10-40% случаев), вероятно это связано с нарушением иннервации вследствие операционной травмы, из-за изменения синхронизации поступления желчи с пищей, удалённый ЖП возможно ранее служил резервуаром для распределения повышенного давления в желчевыводящей системе.

#### Римские критерии IV пересмотра предусматриваются чёткие критерии<sup>1</sup> билиарной боли:

- Боль локализуется в эпигастрии и/или правом подреберье
- Эпизоды боли продолжительностью 30 минут и более
- Рецидивирующие симптомы, возникающие через разные промежутки времени (не ежедневно)
- Боль нарастает до устойчивого уровня (плато)
- Боль достаточно сильная, способна прервать повседневную деятельность пациента
- Боль незначительно (< 20%) облегчается изменением позы или подавлением кислоты в желудке
- Боль незначительно (< 20%) связана с сокращением кишечника

<sup>1</sup> – для выполнения РК IV у пациента должны иметься все критерии; пациенты, не выполнившие эти критерии, должны быть оценены на предмет альтернативных причин болей в животе.

Подтверждающие признаки:

- 1) боль связана с тошнотой, рвотой
- 2) боль может иррадиировать в спину, правую подлопаточную область снизу
- 3) может возникать во время пробуждения

Патология	Критерии
Функциональное расстройство ЖП	1. Имеются все критерии билиарной боли 2. Отсутствие камней в ЖП или других структурных патологий  Вспомогательные критерии: 1. нормальный уровень АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТП, ПБ, амилазы/липазы 2. низкая фракция выброса при скинтиграфии ЖП
Функциональное расстройство (дисфункция) билиарного сфинктера	1. Имеются все критерии билиарной боли 2. Отсутствие камней в ЖП или других структурных патологий 3. Повышение ферментов печени или расширение желчных протоков, но не оба признака  Вспомогательные критерии: 1. нормальный уровень амилазы/липазы 2. аномальные данные манометрии сфинктера Одди 3. отклонения при гепатобилиарной скинтиграфии

Функциональное расстройство (дисфункция) сфинктера ПЖ	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Документально подтверждённые рецидивы ОП (типичные боли с повышением амилазы/липазы &gt;3 верхних границ нормы и/или визуализирующие признаки острого панкреатита)</li> <li>2. Исключена другая этиология ОП</li> <li>3. Отрицательная картина по эндо-УЗИ</li> <li>4. Аномальные данные манометрии сфинктерной манометрии</li> </ol>
---	---

Дифференциальный диагноз необходимо проводить с ГЭРБ, СРК, ФД, ЖКБ, острым холециститом и панкреатитом.

### Диагностика<sup>1</sup>

1. Клинический анализ крови
2. БХ-крови (печёночные ферменты – АЛТ, АСТ, ЩФ, ОБ, ПБ; ферменты ПЖ – амилаза, липаза)
3. ЭГДС
4. Трансабдоминальное УЗИ, эндо-УЗИ (следует не отказываться от повторного УЗИ, если при первичном исследовании изменения не обнаружены)
5. МСКТ, МРХПГ, ЭРХПГ
6. Холецистокинин-стимулированная холецистография с оценкой фракции выброса ЖП
7. Манометрия сфинктера Одди<sup>2</sup>

<sup>1</sup> - инвазивной диагностике следует подвергать пациентов только после полного соответствия билиарной боли РК IV и проведения неинвазивной диагностики.

<sup>2</sup> - пациентов с аномальными данными манометрии, как правило, делят на 2 группы: пациенты со структурными изменениями сфинктера Одди (стеноз) и пациенты с функциональными нарушениями (дискинезия), ключевое отличие: в обоих случаях повышено базальное давление сфинктера Одди, но при дискинезии оно быстро нормализуется после приёма гладкомышечных спазмолитиков.

### Лечение функционального расстройства ЖП

1. Холецистэктомия. Холецистэктомия рекомендуется пациентам с типичной билиарной болью, низкой фракцией выброса (<40%), если симптомы выражены и повторяются более трёх месяцев. Следует избегать раннего хирургического вмешательства, т.к. симптомы могут разрешаться спонтанно. У пациентов с типичной билиарной болью и нормальной фракцией выброса холецистэктомия также может быть рассмотрена, если другие вероятные диагнозы были исключены и эмпирическая терапия других расстройств (например, кислотно-супрессивная терапия) была неудачной. Пациенты с атипичными симптомами (метеоризм, диспептические симптомы) вряд ли ответят на оперативное вмешательство.
2. При нормальной фракции выброса ЖП – коррекция ВГ (антидепрессанты), противовоспалительные средства (НПВП), модификаторы состава желчи (УДХК).
3. Эмпирическая терапия других функциональных расстройств.

### Лечение дисфункции сфинктера Одди

Для выбора тактики терапии пациентов с дисфункцией сфинктера Одди делят на 4 типа:

<b>I тип</b>	Боль билиарного типа + аномальные печёночные пробы + расширение общего желчного протока → рекомендовано эндоскопическое/хирургическое лечение без предварительной манометрии
<b>II тип</b>	Боль билиарного типа + либо аномальные печёночные тесты, либо расширенный общий желчный проток → данной группе пациентов необходимо проведение манометрии сфинктера Одди и при наличии стеноза проведение сфинктеротомии
<b>III тип</b>	Боль билиарного типа, но нормальные печёночные тесты и общий диаметр желчных протоков → данные пациенты, как правило, обходятся без эндоскопического и хирургического вмешательства, им необходима терапия НПВП, УДХК, коррекция ВГ.
<b>IV тип</b>	Пациенты с рецидивирующим панкреатитом → необходимо провести манометрию сфинктера Одди и оценить необходимость сфинктеротомии.

1. Медикаментозное лечение: УДХК 300мг х 2 раза в сутки неопределённо длительный срок, НПВП, антидепрессанты для коррекции висцеральной гиперчувствительности.
2. Эндоскопическое лечение: сфинктеротомия во время проведения ЭРХПГ. Успех данной терапии зависит от тщательного подбора пациентов. Установка панкреатического стента после билиарной сфинктеротомии может снизить частоту развития панкреатита.
3. Хирургическое лечение. Билиарная и панкреатическая сфинктеротомия может быть выполнена трансдуоденальным хирургическим доступом, что имеет 2 преимущества по сравнению с эндоскопическим лечением: повышает точность выполнения сфинктеротомии, уменьшает вероятность повторного стеноза.

### Постхолецистэктомический синдром

ПХЭС – собирательное понятие, в которое включают любые абдоминальные клинические проявления, возникшие после холецистэктомии. Зачастую в один синдром загоняют множество патологии, не разобравшись в точной причине (очень часто это проблема лечебного учреждения, т.к. нет возможности полноценно дообследовать пациента), но стоит максимально рано отказываться от данной дифиниции. Следует заметить, что в 95% случаев причина ПХЭС может быть обнаружена. Выделяют:

<b>Ранние формы:</b>	Остаточные камни в пузырном протоке или общем желчном, холангит, последствия интраоперационного повреждения желчных протоков, истечение желчи
<b>Отсроченные формы:</b>	Рецидив образования конкрементов в протоках, стриктуры, воспаление культы пузырного протока/ЖП, стеноз БДС, дискинезию сфинктера Одди, образование невриномы, а также проявления заболеваний соседних органов (например, ГЭРБ, ХП, СРК).

Диагностика аналогична ЖКБ, см. главу 7

Лечение: т.к. ПХЭС является временным диагнозом, то тактика терапии зависит от окончательного диагноза (органическое или функциональное). Например, при постхолецистэктомической диарее возможно применение Колестирамина, при рецидиве конкрементов – повторное хирургическое вмешательство.

### Аутоиммунный гепатит

– хронический гепатит, характеризующийся гиперглобулинемией, наличием циркулирующих аутоантител, связью с HLA DR3/DR4, воспалительными изменениями на гистологическом уровне печени и благоприятным ответом на иммуносупрессию.

#### Эпидемиология

АИГ – редкое заболевание, распространённость в Европе составляет 15-25 случаев на 100000 жителей (на Аляске до 43:100000), чаще встречается у женщин (3:1), возрастные особенности носят бимодальный характер (первый пик в детском и подростковом возрасте, второй пик между 40-60 годами), этническая принадлежность играет меньшую роль.

#### Патогенез

Механизмы аутоиммунных заболеваний имеют очень схожие механизмы (нарушение гомеостатических механизмов, поддерживающих иммунную толерантность к собственным антигенам). При АИГ происходит активация CD4+ Т-хелперов из-за представления АПК гомологичных чужеродных и собственных антигенов на молекуле МСН-II. Активированные Th CD4+ далее дифференцируются по цитокиновым путям в антитело-продуцирующие плазматические клетки, в печень-инфильтрирующие CD8+ цитотоксические Т-клетки, которые несут FasL-лиганд и способны связываться с рецепторами Fas на поверхности гепатоцитов, активировать каспазы и способствовать внешнему апоптозу, в Th17-лимфоциты (ингибируют регуляторные Т-клетки и нарушают их способность подавлять внешний апоптоз). Апоптотические тельца могут служить в качестве неоантигенов и стимулировать повторно активацию CD4+ Т-хелперов, активировать звёздчатые клетки и способствовать фиброзу печени, изменять проницаемость митохондриальных мембран и запускать внутренний (митохондриальный) апоптоз.

#### Клиническая картина

АИГ может быть представлен широким спектром симптомов, начиная от бессимптомного течения до фульминантного гепатита.

До 70% пациентов имеют стёртое начало без каких либо проявлений, либо имеют неспецифические клинические данные: утомляемость, усталость, сонливость, отсутствие аппетита, снижение массы тела, тошнота, сыпь, периодическую желтуху, полиартралгия мелких суставов без артрита, тяжесть в правом подреберье, аменорея. При физикальном осмотре часто встречается гепатомегалия, в запущенных случаях – признаки хронического поражения печени и портальной гипертензии. В 14-44% случаев встречаются другие аутоиммунные заболевания (целиакия, РА, СКВ, б Грейвса, СД 1 типа, псориаз, идеопатическая тромбоцитопеническая пурпура). У 1/3 пациентов на момент установления диагноза АИГ уже имеется ЦП независимо от наличия симптомов.

#### Классификация

<b>АИГ 1-типа</b>	более частый тип АИГ (около 90 % случаев); определяются ANA, SMA или анти-SLA/LP; ассоциация с HLA DR3, DR4 и DR13; любой возраст на момент появления клинических и гистологических проявлений различной тяжести; редко неэффективность лечения, однако имеется вариабельная частота рецидивов после отмены препаратов и различная потребность в длительной поддерживающей терапии
<b>АИГ 2-типа</b>	до 10 % случаев АИГ; определяются анти-LKM1, анти-LC1, редко анти-LKM3; ассоциация с HLA DR3 и DR7; начинается обычно в детстве и молодом взрослом возрасте; клинически и гистопатологически обычно характеризуется острым тяжелым течением; лечение часто оказывается неэффективным; часто возникают рецидивы после отмены препаратов; очень часто требуется длительное поддерживающее лечение
<b>АИГ 3-типа</b>	SLA/LP-позитивный, в остальном сходен с АИГ-1; часто определяются антитела Ro52. Может протекать более тяжело, чем предыдущие 2 типа.

Осложнения

ГЦК на фоне АИГ развивается реже, чем при других заболеваниях печени. Она четко связана с циррозом, что обуславливает необходимость диспансерного наблюдения всех пациентов с циррозом на фоне АИГ. Осложнения, связанные с лечением, также играют значимую роль почти у 25 % пациентов. Чаще всего они связаны с длительным приемом кортикостероидов либо токсическим действием азатиоприна и/или непереносимостью лекарственных средств.

В целом АИГ дает такие же осложнения, как и любое другое острое или хроническое прогрессирующее заболевание печени. При острых проявлениях преобладает риск поражения печени и инфекционных осложнений, которые могут усиливаться на фоне иммуносупрессивной терапии.

Диагностика

<b>Лабораторные данные</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Часто можно заметить повышение АЛТ, АСТ, <math>\gamma</math>-глобулина, которые отражают тяжесть воспаления печени и являются преобладающими признаками АИГ.</li> <li>• <math>\uparrow</math> сывороточного IgG, тогда как IgM и IgA в пределах нормы.</li> <li>• <math>\uparrow</math> Билирубина отмечается у 83%, но обычно менее чем в 3 раза вгн.</li> <li>• <math>\uparrow</math> ЩФ отмечается у 67%, но, как правило, ниже 2 вгн, если уровень ЩФ превышает 4 раза вгн, то диагноз ставится под сомнение.</li> <li>• <math>\uparrow</math> ГГТП</li> <li>• <math>\uparrow</math> ферритина в сочетании с другими нарушениями гомеостаза железа, включая повышение СЖ, насыщение трансферрина железом.</li> </ul>		
<b>Серологическое исследование</b>	<b>Аутоантитело</b>	<b>Антигенный таргет</b>	<b>Особенности</b>
	ANA (АТ к ядерным антигенам)	Множественные ядерные антигены	Присутствует у 80% пациентов с АИГ 1 типа Одновременное присутствует с SMA у 43% пациентов с АИГ 1-го типа Диагностическая точность составляет 56% в качестве единственного маркера
	SMA (АТ к гладкой мускулатуре)	Актин F и G	Присутствует у 63% пациентов с АИГ 1-го типа Диагностическая точность составляет 61% в качестве единственного маркера Диагностическая точность составляет 74% при наличии ANA
	Anti-LKM1 (АТ к микросомам печени и почек)	СYP2D6	Отличительная черта АИГ 2 типа ANA и SMA, как правило, отсутствуют Одновременное присутствие с анти-LC1 у 32% пациентов с АИГ В основном присутствует у детей Связанный с HLA DRB1*07
	Anti-SLA (АТ к растворимому антигену печени)	Рибонуклеопротеиновый трансфер	Высокая диагностическая специфичность для АИГ (99%) Связанный с HLA DRB1*0301 Обычно одновременно с анти-Ro/SSA (96%) Ассоциируется с тяжелым заболеванием и рецидивом Может быть единственным маркером АИГ
	Atypical pANCA (атипичные антинейтрофильные цитоплазматические АТ)	В-тубулин 5 изотоп	Присутствует у 50% -92% пациентов с АИГ 1 типа Отсутствует при 2 типе АИГ Ассоциирован с ПСХ и ЯК Может быть единственным маркером АИГ

			Может быть, это результатом реактивности кишечника
	Anti-actin (антиактиновые АТ)	Актин F и G	Присутствует у 86% SMA-позитивных пациентов с АИГ Одновременное применение с анти- $\alpha$ -актинином ассоциировано с тяжелым течением заболевания
	Anti-LC1 (АТ к цитоплазматическому антигену печени)	Формиминотрансфераза циклодеаминаза	Часто одновременно с анти-LKM1 (32%) В основном присутствует у молодых пациентов (возраст $\leq 20$ лет)
<b>Морфологическое исследование</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Типичная гистология: Перипортальный гепатит, лимфоцитарный/лимфоплазмоцитарный инфильтраты в портальных трактах и распространяющийся на дольки, эмпериполез (активное проникновение одной клетки в более крупную клетку без повреждения последней) и формирование гепатоцитарных розеток.</li> <li>• Гистологическая картина, соответствующая АИГ: хронический гепатит с лимфоцитарной инфильтрацией без всего остального комплекса проявлений, считающихся типичными.</li> <li>• Нетипичная картина — наличие признаков другого заболевания, например стеатогепатита.</li> </ul>		

#### Пересмотренные оригинальные критерии АИГ

Категория	Варианты	Баллы
Пол	Женский	+ 2
АЛТ/АСТ	> 3	- 2
	< 1.5	+ 2
Уровень $\gamma$ -глобулина/IgG	> 2.0 вгн	+ 3
	1.5-2.0 вгн	+ 2
	1.0-1.5 вгн	+ 1
	< 1.0 вгн	0
Титр ANA, SMA или anti-LKM1	> 1:80	+ 3
	1:80	+ 2
	1:40	+ 1
	< 1:40	0
АМА	Положительный	- 4
Вирусные маркеры	Положительные	- 3
	Отрицательные	+ 3
Лекарственный анамнез	Да	- 4
	Нет	+ 1
Приём алкоголя	< 25 г/сут	+ 2
	> 60 г/сут	- 2
HLA	DR3 или DR4	+ 1
Сопутствующие аутоиммунные заболевания	Например, тиреоидит, язвенный колит, синовит	+ 2
Другие аутоантитела	Anti-SLA, anti-actin, anti-LC1, atypical pANCA	+ 2
Гистологическая картина	Типичный АИГ	+ 3
	Плазмоцитарный инфильтрат	+ 1
	«Розетки»	+ 1

	Ничего из вышеперечисленного	- 5
	Изменения желчевыводящих путей	- 3
	Другие проявления	- 3
Эффект лечения	Полный	+ 2
	Рецидив	+ 3
<b>Оценка перед лечением:</b> Установленный АИГ > 15 баллов Вероятный АИГ 10-15 баллов <b>Оценка после лечения</b> Установленный АИГ > 17 баллов Вероятный АИГ 12-17 баллов		

#### Упрощённые диагностические критерии IAING

Признак	Дискриминатор	Баллы
ANA или SMA+	≥ 1:40	+1
ANA или SMA+	≥ 1:80	+2
Anti-LKM+	≥ 1:40	+2
Anti-SLA/LP+	Любой титр	+2
Уровень IgG или γ-глобулинов	> ВГН	+1
	> 1,1 × ВГН	+2
Гистология печени (наличие гепатита — необходимый признак)	Соответствует АИГ (см. выше)	+1
	Типична для АИГ (см. выше)	+2
	Нетипична (см. выше)	0
Отсутствие вирусного гепатита	Нет	0
	Да	+2
<b>Аутоиммунный гепатит ≥ 7 баллов.</b> <b>Вероятно аутоиммунный гепатит ≥ 6 баллов</b>		

#### Дифференциальный диагноз

1. Другие аутоиммунные заболевания печени (ПБЦ; ПСХ, включая первичный склерозирующий холангит мелких протоков)
2. Хронические вирусные гепатиты
3. Холангиопатия вследствие ВИЧ-инфекции
4. АБП, НАСГ
5. Лекарственное поражение печени (сложная связь, иногда приходится прибегать к эмпирической терапии ГКС 0.5-1мг/кг, при ответе на ГКС снижают дозу вплоть до полной отмены – если есть рецидив – подтверждается АИГ, если нет рецидива – вероятно это лекарственное поражение печени)
6. Гемохроматоз, болезнь Вильсона
7. Дефицит α1-антитрипсина
8. Целиакия
9. СКВ

#### Вариантные («Overlap») синдромы

Вариант	Диагностические критерии	Эмпирическая терапия
АИГ с ПБЦ (8-10%)	<u>АИГ компоненты:</u> Морфологически типичный АИГ + 1 из 2 функций:	<b>Основная:</b> • Преднизолон или преднизолон (30 мг в сут, с переходом на 10 мг в день) и

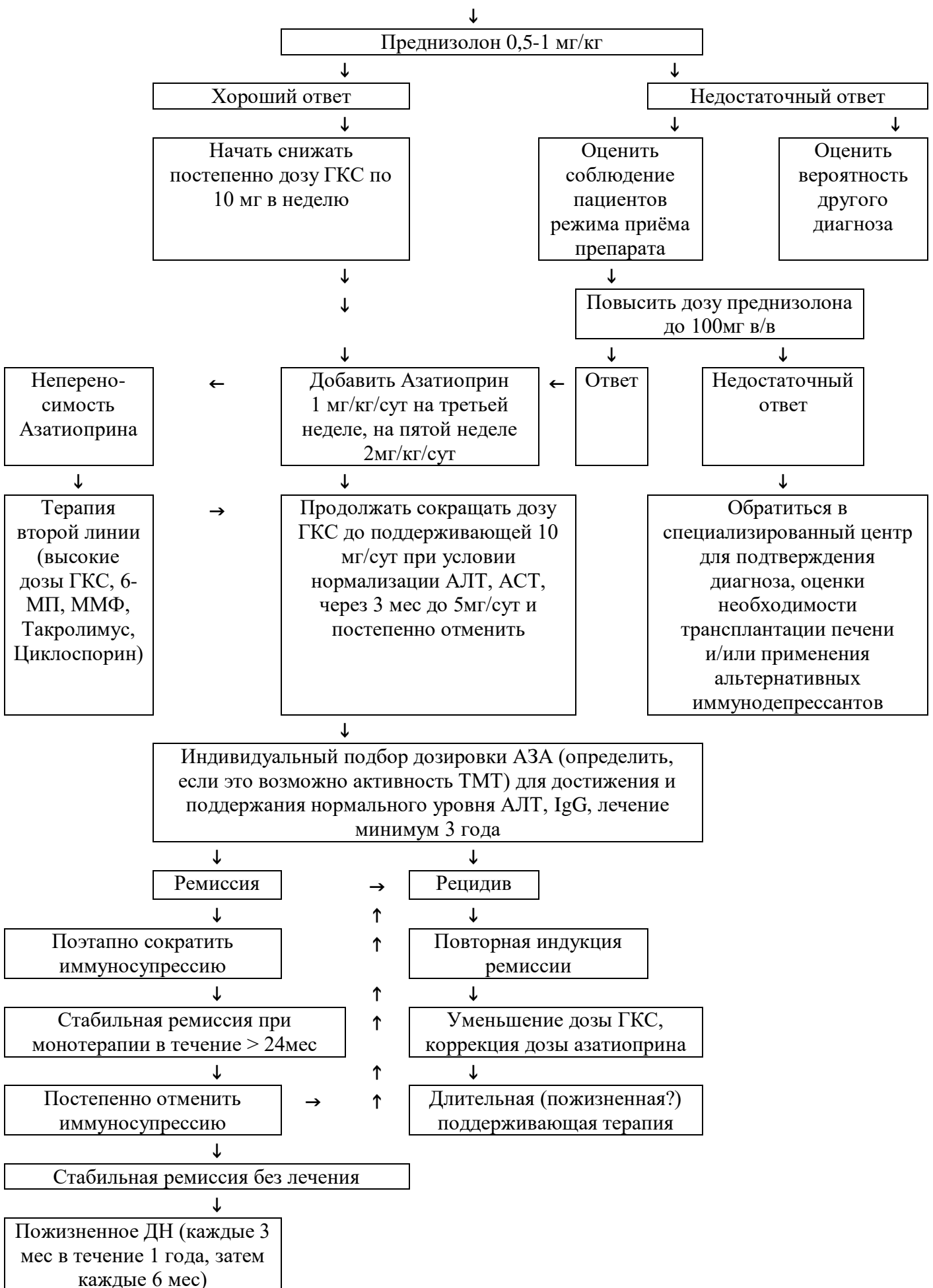
	<p>АЛТ <math>\geq 5</math> вгн IgG <math>\geq 2</math> вгн или «+» SMA</p> <p><u>ПБЦ компоненты (2 из 3):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ЩФ <math>\geq 2</math> вгн или ГГТП <math>\geq 5</math> вгн</li> <li>• «+» АМА</li> <li>• поражения протоков по гистологии, характерное для ПБЦ</li> </ul>	<p>Азатиоприн (50 мг в сут) + УДХК (13-15 мг/кг в сут)</p> <p><b>Другие варианты:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Будесонид (9 мг в сут) и Азатиоприн (50 мг в сут) плюс УДХК (13-15 мг/кг ежедневно)</li> <li>• Будесонид (6 мг в сут) плюс УДХК (10-15 мг/кг в сут)</li> <li>• Циклоспорин (3 мг/кг ежедневно)</li> <li>• Микофенолат Мофетил (1-3 г в сут)</li> <li>• Только УДХК (13-15 мг/кг ежедневно)</li> <li>• Преднизолон (10 мг в сут) плюс Азатиоприн (50 мг в сут)</li> </ul>
<p>АИГ с ПСХ (7-14%)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Характерные черты АИГ</li> <li>• АМА отсутствует</li> <li>• Очаговые стриктуры и дилатации желчных протоков при холангиографии</li> <li>• повреждение желчных протоков, портальный отек и фиброзный облитерирующий холангит при гистологическом исследовании</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• УДХК (13-15 мг/кг ежедневно) и преднизолон или преднизолон (0,5 мг/кг ежедневно, с переходом на 10-15 мг ежедневно) плюс Азатиоприн (50-75 мг ежедневно)</li> <li>• Преднизолон (20-80 мг в сут, с переходом на 7,5-10 мг в сут) плюс Азатиоприн (75-150 мг в сут)</li> </ul>
<p>АИГ с необъяснимыми холестатическими признаками</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Характерные черты АИГ</li> <li>• АМА отсутствует</li> <li>• Нормальная холангиография</li> <li>• Повреждение или потеря желчных протоков при гистологическом исследовании</li> <li>• Вероятно ПСХ малого протока или АМА-негативный ПБЦ</li> </ul>	<p>Преднизолон или (10 мг в сут) и Азатиоприн (50 мг в сут) + УДХК (13-15 мг/кг в сут)</p>

### Лечение

Цель – достижение полной ремиссии заболевания и предотвращение прогрессирования поражения печени, для этого необходима практически постоянная поддерживающая терапия или индукция устойчивой ремиссии с последующей отменой лечения (достижимо у меньшей части пациентов).

Предпочтительной схемой лечения является Преднизолон (0,5-1 мг/сут) в комбинации с Азатиоприном, которая отличается наиболее благоприятными характеристиками (см ниже), сочетая в себе высокую эффективность и минимальные побочные эффекты, особенно у пациентов в постменопаузе, остеопорозе, СД, лабильной гипертензии, ожирении. Азатиоприн следует применять осмотрительно у пациентов со злокачественными новообразованиями, цитопенией, дефицитом тиопуринометилтрансферазы (ТМТ), а также у беременных.

АИГ



## НАЖБП

НАЖБП – хроническое заболевание печени, включающее в себя демонстрацию стеатоза, неалкогольного стеатогепатита, фиброза с помощью визуализации или биопсии, при отсутствии вторичных причин стеатоза, например, употребление чрезмерного количества алкоголя, при отсутствии сосуществующих хронических заболеваний печени. Важным критерием, позволяющим отличить НАЖБП от АБП, служит отсутствие употребления алкоголя в гепатотоксичных дозах (40г/сут этанола. для муж. и 20г/сут. для жен.)

Группа причин стеатоза	Конкретные этиологические факторы
Приобретённые нарушения	Сахарный диабет, дислипидемия, квашиоркор, ожирение, голод
Цитотоксические препараты и др. токсины	Этанол, блеомицин, цисплатин, 5-фторурацил, метотрексат, тетрациклин, азациитидин, амиодарон, антиретровирусные препараты, ГКС, эстрогены, «китайские» травы, НПВП, тамоксифен, вальпроевая кислота
Металлы	Сурьма, соли бария, хроматы, ртуть, фосфор, таллий, урановые соединения
Врождённые нарушения обмена веществ	Абеталипопротеинемия, семейный гепатостеатоз, галактоземия, болезнь накопления гликогена, наследственная непереносимость фруктозы, гомоцистинурия, тирозинемия, Sd. Вебера-Кристиана, б. Вильсона.
Прочие	ВЗК, дивертикулёз тощей кишки с СИБР, шунтирование тощей кишки, обширная резекция тонкой кишки, билиопанкреатическое шунтирование

### Эпидемиология

Глобальная эпидемия ожирения резко повысила распространённость НАЖБП, сделав её самым частым заболеванием печени в промышленно развитых странах (72% по данным РФ). В США исследования сообщают о распространённости НАЖБП среди населения 10-46%, в мире этот показатель оценивается в 6-35%.

### Этиология

НАЖБП считается печёночным проявлением метаболического синдрома и имеет сильную ассоциацию с СД 2 типа, СОАС и ССЗ, хотя в 10-30% случаев эта связь прослеживается и без ожирения.

Критерии МС (IDF 2006) (основной +  $\geq 2$  дополнительных):

1. Основной: центральный (абдоминальный) тип ожирения – ОТ  $\geq 94$  см (у муж.) и  $\geq 80$  см (у жен.)
2. Дополнительные:
  - АД  $\geq 130/85$  мм.рт.ст. или медикаментозное лечение АГ
  - глюкоза натощак  $\geq 5,6$  ммоль/л (кап.) или  $\geq 6,1$  ммоль/л (пл.вен) или диагностированный СД
  - ТАГ  $\geq 1,7$  ммоль/л или медикаментозное лечение высоких триацилглицеридов
  - ЛПВП  $< 1,0$  ммоль/л (у муж.) и  $< 1,3$  ммоль/л (у жен.)

### Патогенез

- В основе патогенеза лежит накопление избыточное количество ТАГ, вследствие нарушения баланса между импортом и экспортом СЖК в печени на фоне ожирения, избытка жиров, углеводов в рационе, быстрого уменьшения массы тела, синдрома мальабсорбции, наследственности (полиморфизм генов адипонутрина PNPLA3, PPAR-  $\alpha$ , CETR, SREBF-2 ), дефектов синтеза или секреции ЛПОНП. Основным источником ТАГ являются жирные кислоты, хранящиеся в жировой ткани или образующиеся в печени в результате липогенеза.
- Основное звено принадлежит инсулинорезистентности. Гиперинсулинемия, повышенный уровень лептина (который также индуцирует дефосфорилирование субстрат-рецептора инсулина-1 (IRS-1)) стимулируют СНС, приводят к усилению липолиза в жировой ткани с высвобождением большого количества СЖК, в то время как в печени снижается скорость их окисления → **формирование**

**стеатоза.** Увеличенный приток СЖК к печени способствует активации  $\beta$ -пероксисомного и  $\omega$ -микросомального окисления с участием субъединиц P450 (CYP2E1, CYP4A), что сопровождается накоплением активных форм кислорода, истощением антиоксидантной системы (глутатион, витамин E, C;  $\beta$ -каротин). Роль митохондриального окисления в этом случае  $\downarrow$ , что приводит к дефициту АТФ в клетке, это создаёт предпосылки к активации ПОЛ  $\rightarrow$  накопление малонового диальдегида, развитие окислительного стресса.

• Жировая ткань способна синтезировать ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6, фактор хемотаксиса моноцитов, ТФР-  $\beta$ . Данные вещества в условиях вышеописанного процесса усиливают апоптоз и вызывают некроз гепатоцитов с развитием нейтрофильной инфильтрации. Доказана также роль кишечной микрофлоры, которая опосредованно, вследствие эндогенного синтеза этанола, ацетальдегида, попадания ЛПС в портальный кровоток, активирует неспецифический иммунный ответ (воспаление и продукция фиброзного матрикса)  $\rightarrow$  **формирование НАСГ и прогрессирование фиброза.**

#### Клинические корреляции

На первый план выходят симптомы метаболического синдрома: признаки нарушения углеводного обмена, дислипидемия, АГ, висцеральное ожирение. Стадия стеатоза, как правило, протекает бессимптомно. Слабость, недомогание, тяжесть в правом подреберье, гепатомегалия характерны для НАСГ; ладонная эритема, телеангиэктазии, асцит и другие симптомы печёночной недостаточности, портальной гипертензии – для ЦП.

#### Диагностика

1. Выявление анамнеза потенциальных причин стеатоза: значительное употребление алкоголя, голодание, употребление ЛС (амиодарон, метотрексат, тамоксифен ГКС, вальпроаты, антиретровирусные препараты), беременность, вирусные гепатиты. Исключение вирусных гепатитов, аутоиммунного гепатита, гемохроматоза, б. Вильсона-Коновалова, заболеваний ЩЖ, дефицита  $\alpha$ 1-антитрипсина, синдрома Бадда-Киари, HELLP синдрома.
2. Клинический анализ крови (липидный профиль, уровень глюкозы, HbA1c;  $\uparrow$  АСТ, АЛТ (кф. де Ритиса  $< 1.3$ );  $\uparrow$  ЩФ, ГГТП (обычно в 2-3 раза и менее); уровень билирубина, ПТВ, сывороточного альбумина обычно в норме, за исключением пациентов с ЦП);  $\uparrow$  ферритина и насыщение трансферрина; низкие титры ANA ( $< 1:320$ ). Степень повышения уровня аминотрансфераз не предсказывает степень воспаления или фиброза печени, а нормальный уровень не исключает значимого гистологического повреждения.
3. Тест ФиброМакс (более подробно см. главу «Цирроз печени и осложнения».)
4. УЗИ: гиперэхогенная текстура, неоднородность структуры, дистальное затухание сигнала из-за диффузной жировой инфильтрации КТ имеет низкую чувствительность при высокой специфичности, а МРТ наоборот, необходимость этих исследований определяется индивидуально.
5. Эластометрия. Проводится на аппарате «FibroScan» и позволяет судить об изменении эластических свойств печени на основании отраженных вибрационных импульсов и их последующего компьютерного анализа. Применение эластометрии возможно на всех стадиях фиброза (F0—F4). К преимуществам также относятся: неинвазивность, больший, чем при биопсии, объём оцениваемой ткани, быстрота и удобство, возможность обследования детей.
6. Биопсия печени является золотым стандартом диагностики НАЖБП, является единственным способом подтвердить или исключить диагноз НАСГ, определить тяжесть заболевания. Но во многих случаях предполагаемый диагноз может быть установлен на основе анамнеза, лабораторных и визуализирующих методов исследования. Uptodate рекомендует выполнять биопсию лишь при соблюдении следующих критериев:
  - неясные данные рентгенографической, УЗИ-визуализации
  - другие причины заболевания печени не были исключены
  - у пациента есть признаки и симптомы ЦП

- пациент с высоким риском выраженного фиброза или ЦП (например, пациенты старше 45 лет, которые страдают ожирением, СД, имеют уровень ферритина > в 1,5 раза верхней границы нормы).

Минимальный критерии гистологической диагностики НАЖБП – более 5% стеатозных гепатоцитов в срезе ткани печени, диагностика НАСГ требует наличия печёночного стеатоза в сочетании с дегенерацией гепатоцитов и печёночно-дольковым воспалением. Фиброз не является обязательным диагностическим признаком.

Оценка активности и эффективности лечения НАЖБП проводится по шкале NAS (NAFLD activity score), результаты оценки по шкале NAS-CRN интерпретируются следующим образом:

- NAS 0-2 – диагноз НАСГ маловероятен;
- NAS 3-4 – «серая зона», возможно наличие НАСГ у пациента;
- NAS  $\geq 5$  – вероятный диагноз НАСГ

Стеатоз (%)	Лобулярное воспаление <sup>1</sup>	Баллонная дистрофия
< 5 (0 баллов)	Отсутствует (0 баллов)	Отсутствует (0 баллов)
5-33 (1 балл)	< 2 фокусов в поле зрения (1 балл)	Слабая (1 балл)
34-66 (2 балла)	2-4 фокуса (2 балла)	Умеренная/выраженная (2 балла)
Фиброз печени (стадии)	<b>1a,b:</b> зона 3 ацинуса <b>1c:</b> портальный фиброз <b>2:</b> зона 3 ацинуса + портальный/перипортальный фиброз <b>3:</b> фиброзные септы <b>4:</b> ложные дольки, нарушение архитектоники ткани печени (цирроз)	

<sup>1</sup> – наличие скоплений клеток воспалительного инфильтрата при увеличении x20

Принципиальный вопрос в тактике ведения пациентов с НАЖБП — выявление продвинутой стадии заболевания — выраженного фиброза или цирроза печени. С этой целью в настоящее время используют два расчетных показателя.

1) Шкала оценки стадии фиброза при НАЖБП (NAFLD fibrosis score). Показатель рассчитывают по формуле (онлайн калькулятор <http://www.naflscore.com>). Значение NAFLD fibrosis score 1,455 и выше позволяет исключить наличие выраженного фиброза печени, показатель ниже 0,676 свидетельствует в пользу фиброза стадии F3.

2) Шкала BARD (0–4 балла) состоит из 3 показателей:

- соотношение АсАТ/АлАТ  $\geq 0,8$  = 2 балла;
- ИМТ  $\geq 28$  кг/м<sup>2</sup> = 1 балл;
- наличие СД = 1 балл.

При несоответствии каждому из перечисленных критериев показатель равен 0. Количество баллов 0–1 с высокой вероятностью свидетельствует об отсутствии выраженного фиброза печени (прогностическая ценность отрицательного результата 96%)

### Дифференциальный диагноз

<b>АБП</b>	Употребление гепатотоксичных доз алкоголя, наличие стигм систематического употребления алкоголя (см. след. главу), кф де Ритиса обычно более 2, ↑ ГГТП более чем в 5-10 раз в.г.н, нехарактерно повышение ЩФ, ↑ углевод-дефицитного трансферрина в крови, анемия, ↑ MCV. Положительные опросники CAGE, AUDIT
------------	--

<b>Вирусные гепатиты</b>	«+» HbsAg, anti-HCV IgM
<b>АИГ и ПБЦ</b>	Оценка уровня $\gamma$ -глобулинов при электрофорезе белков сыворотки крови, IgG, антинуклеарного фактора (ANA), антител к микросомам печени и почек 1-го типа (antiLKM-1), антител к гладкой мускулатуре (ASMA) и соответственно уровня сывороточных IgM и антимиохондриальных антител (AMA-M2)
<b>Гемохроматоз</b>	Определение уровня сывороточного железа, процента насыщения трансферрина железом/общей железосвязывающей способности сыворотки и ферритина, генетическое исследование — мутации в гене HFE, окраска на железо по Перлсу при морфологическом исследовании ткани печени
<b>Лекарственное поражение</b>	Необходимо тщательно проанализировать возможную связь признаков заболевания печени с предшествующим приемом лекарств и помнить о возможности отсроченных реакций — 2 мес и более от момента приема лекарства, полезной оказывается <b>шкала CIOMS/RUCAM</b>
<b>Болезнь Вильсона</b>	Определение уровня сывороточного церулоплазмينا, суточной экскреции меди с мочой, осмотр офтальмологом с целью выявления кольца Кайзера–Флейшера, генетическое исследование — мутации в гене ATP7B
<b>Недостаточность <math>\alpha</math>1-антитрипсина</b>	Уровень $\alpha$ -глобулинов при электрофорезе белков сыворотки крови, сывороточного $\alpha$ 1-антитрипсина, проведение изоэлектрической фокусировки белков сыворотки, генетическое исследование — мутации в гене A1AT
<b>Дефицит кислой лизосомальной липазы</b>	Определение активности кислой лизосомальной липазы в сыворотке крови путем оценки специфического ингибитора, молекулярное секвенирование

### Лечение

1. Отказ от алкоголя
2. Снижение массы тела минимум на 5%-10% со скоростью не более 1кг в неделю (изменение образа жизни, медикаментозное лечение, бариатрические операции). Потеря веса может привести к улучшению биохимических тестов печени, гистологии печени, уровня инсулина в сыворотке крови и качество жизни у пациентов с НАЖБП
3. Вакцинация от гепатита А,В пациентам без серологических доказательств иммунитета. Всем рекомендуется вакцинация от пневмококковой инфекции, гриппа, дифтерии, столбняка.
4. Модификация сердечно-сосудистых факторов риска (лечение гиперхолестеринемии, АГ, гипергликемии)
5. Витамин Е в дозировке 800 ЕД в сутки пациентам с НАСГ со стадией фиброза  $\geq 2$ , без сахарного диабета, а также он не рекомендуется лицам мужского пола с наследственностью по раку предстательной железы. Витамин Е улучшает гистологическую картину, но в дозировке  $> 400$  ЕД повышает риск смерти от всех причин, поэтому подход строго индивидуальный.
6. У пациентов с НАСГ + СД препаратом выбора для сахароснижающей терапии является Пиоглитазон и Лираглутид, которые улучшают лабораторные и гистологические показатели печени.
7. Терапия эссенциальными фосфолипидами, адеметионином, УДКХ и прочими препаратами не рассматривается ни UpToDate, ни АСГ.
8. Терапия «будущего» (т.е. находятся на фазах клинических испытаний):
  - а) агонисты фарнезоидного-Х рецептора (FXR): Обетихоловая кислота, Альдафермин
  - б) антифибротические препараты: Cenicriviroc, Emricasan, Selonsertib, GR-MD-02
  - в) PPAR- $\alpha/\delta$  агонист: Элафибранор

*Лабораторный мониторинг:* рекомендуется определение сывороточных аминотрансфераз каждые 3-6 месяцев после операции, изменения образа жизни у пациентов после достижения целевого ИМТ. Если аминотрансферазы не возвращаются к нормальному уровню с потерей веса или если они увеличиваются, то рекомендуется оценка альтернативных причин заболевания печени.

*Мониторинг фиброза:* пациенты без гистологически подтверждённого НАСГ не подвергаются неинвазивной оценке фиброза. Пациенты с доказанным гистологически НАСГ, которые не достигли целевого ИМТ, рекомендуется неинвазивная оценка фиброза каждые 3 года, пациентам, которые достигли целевого ИМТ – каждые 5 лет.

Если неинвазивная оценка показывает повышенный балл фиброза высокого риска ( $\geq F2$ ), мы обсуждаем с пациентом получение последующей биопсии печени для оценки фиброза. Если биопсия не показывает цирроза печени, мы продолжаем наблюдение за пациентом с помощью неинвазивной визуализации с интервалами, описанными выше. Если биопсия печени показывает цирроз, дальнейшее лечение включает профилактику и выявление осложнений цирроза.

### Алкогольная болезнь печени

АБП — клинико-морфологическое понятие, включающее несколько вариантов повреждения паренхимы печени вследствие злоупотребления алкоголем от стеатоза (с особенной формой sd. Циве) до алкогольного стеатогепатита, приводящего к развитию последовательных стадий — фиброза, цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы.

Употребление более 2 стандартных единиц алкоголя в сутки (расчёт по формуле  $AE = V \times K \div 1000$ , где, AE – алкогольная единица, V – объём в мл, K – крепость алкоголя в %) серьёзно повышает риски АБП.

ВОЗ: «Безопасных доз алкоголя не существует».

#### Факторы, повышающие риск АБП:

Факторы	Объяснение
Пол	Женщины более чувствительны к токсическому действию алкоголя, что объясняется меньшей активностью АДГ, обуславливающей печёночный метаболизм этанола. Также имеются данные о роли эстроген-связанных рецепторов, как транскрипционных регуляторов печеночных СВ1 рецепторов, управляющих алкоголь-индуцированным окислительным стрессом и печеночной травмой в результате индукции микросомальной монооксигеназы CYP2E1.
Генетический полиморфизм ферментов	Риск АБП повышен у лиц с высокой активностью алкогольдегидрогеназы и низкой активностью ацетальдегиддегидрогеназы.
Питание	Этанол нарушает кишечную абсорбцию и депонирование питательных веществ, а также приводит к снижению аппетита за счет высокой собственной калорийности. В результате возникает хронический дефицит белка, витаминов и минералов. Дефицит питания способствует прогрессированию АБП, однако полноценное питание не предотвращает алкогольное повреждение печени.
Инфекции	Инфицирование вирусами гепатитов В и С, нередко наблюдающееся у лиц, злоупотребляющих алкоголем, ведет к прогрессированию поражения печени.
ЛС	Злоупотребление алкоголем ведет к усилению гепатотоксического действия антибиотиков (например, тетрациклинового ряда), противогрибковых, противотуберкулезных, слабительных средств, амиодарона, метатрексата, стероидов, эстрогенов, тамоксифена, противосудорожных, психотропных, нестероидных противовоспалительных препаратов (ацетилсалициловой кислоты, индометацина, ибупрофена, парацетамола), анестетиков, антидепрессантов.

#### Патогенез

1. Прямой механизм. Этанол, как слабо поляризованный растворитель, действует на фосфолипиды мембран митохондрий и гепатоцитов в целом, разрушая их. Повреждение мембран митохондрий лежит в основе жировой дистрофии печени, т. к. последние теряют способность метаболизировать триглицериды. Критическое воздействие на клеточную стенку гепатоцита ведёт к повышению проницаемости мембран, нарушению трансмембранного транспорта, функционирования клеточных рецепторов и мембраносвязанных ферментов, и, в конечном счёте, к гибели (некрозу) печёночной клетки. Вызывая дисбиотические изменения кишечной микрофлоры, этанол способствует интенсификации производства аммиака уреазопродуцирующей флорой кишечника, что способствует гиперактивности звездчатых клеток печени и ускорению развития фиброза.

2. Косвенный механизм. Накопление ацетальдегида приводит к усилению перекисного окисления липидов, продукты которого нарушают работу электронно-транспортной цепи митохондрий (развитие гипоксии), активируют фибробласты (фиброз); потенцируют прямое воздействие этанола на фосфолипиды мембран (цитокиногенез ИЛ1, ИЛ6, ФНО-а), подавляют репарацию ДНК (запуская

апоптоз); вызывают нарушение продукции НАДФ\*Н, снижая уровень глутатиона, усиливая окислительное повреждение ткани.

### Клиническая картина и формы АБП

1. Алкогольный стеатоз (60-70%). Протекает, как правило, бессимптомно и обнаруживается случайно при обследовании. Иногда пациенты указывают на тошноту, дискомфорт в правом п/р. При пальпации печени увеличенная, гладкая, с закруглённым краем. Биохимические показатели без существенных отклонений от нормы, по УЗИ – гиперэхогенная структура паренхимы.

Разновидностью алкогольного стеатоза является синдром Циве, для которого характерно выраженное нарушение липидного обмена, гемолиз крови и повышение уровня билирубина.

2. Острый и хронический алкогольный гепатит (20-30%).

*Нередко острый алкогольный гепатит* развивается после тяжёлого алкогольного эксцесса.

Выделяют формы:

- латентная (повышение трансаминаз)
- желтушная (слабость, диспептический синдром, похудание, желтуха, лихорадка, печень увеличена и плотная)
- холестатическая (выраженный зуд, желтуха, обесцвечивание кала, потемнение мочи)
- фульминантная (быстро прогрессирует желтуха, геморрагический синдром, ПЭ, почечная недостаточность).

*Хронический алкогольный гепатит* проявляется нерезко выраженным цитолитическим и иммуновоспалительным синдромом.

3. Алкогольный ЦП (10%).

### Диагностика

1. Сбор анамнеза.

2. Анкетирование по опроснику «CAGE» 4 вопроса (Cut – ощущение необходимости сокращать количество алкоголя, Annoyed – чувство раздражения при критике, Guilty – ощущение вины после приёма алкоголя, Eye-opener – трудности вставать с утра). Набранные 2 и более балла свидетельствуют о скрытом или явном пристрастии к алкоголю.

3. При положительном тесте «CAGE», рекомендуется проведение теста «AUDIT» (Alcohol use disorders identification test)

4. Физикальный осмотр: **признаки систематического злоупотребления алкоголем:** ожирение или дефицит массы тела, транзиторная АГ, тремор, полинейропатия, мышечная атрофия, расширение сосудов носа и склер, увеличение размеров носа и его отёчность, ринофима, багровый оттенок кожи лица, увеличение в объёме и уплотнение век, сглаженность морщин, телеангиоэктазии и пальмарная эритема (покраснение ладоней и подошв), у мужчин – феминизация (гинекомастия и атрофия яичек), а у женщин – маскулинизация, увеличение объёма околоушных желёз, контрактура Дюпюитрена.

5. Лабораторные особенности. Кф де Ритиса обычно более 2, ↑ ГГТП более чем в 5-10 раз в.г.н (но обычно быстро снижается на фоне абстиненции), нехарактерно повышение ЩФ, анемия и ↑ MCV (из-за дефицита В12 и Вс), ↑ углевод-дефицитного трансферрина в крови. Неинвазивный тест «ФиброМакс»)

6. Инструментальные методы (УЗИ, эластография, КТ, МРТ, биопсия)

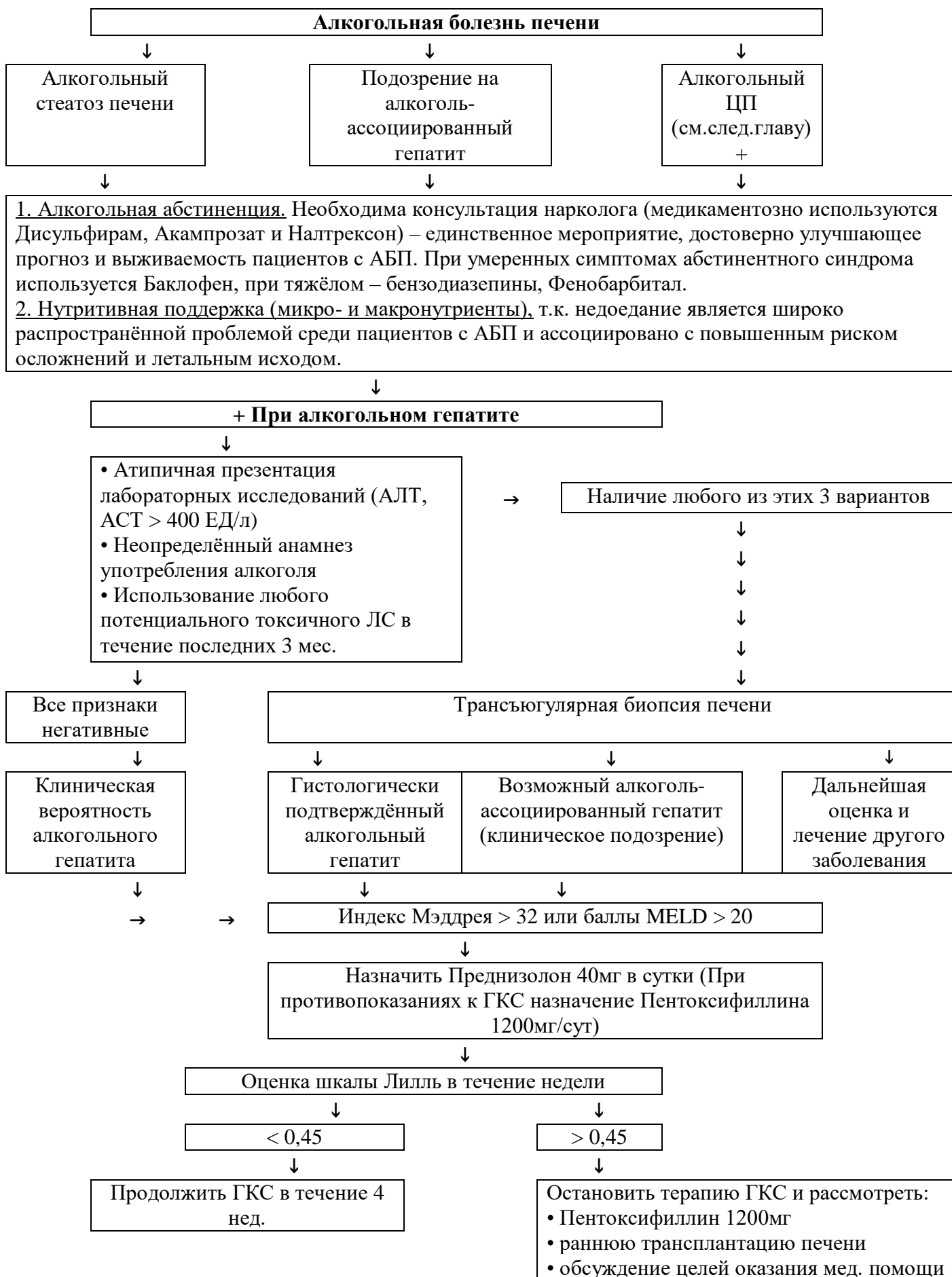
Показания к биопсии:

- Любой пациент с повышением уровня сывороточных аминотрансфераз, которое сохраняется в течение  $\geq 6$  месяцев без четкого объяснения, даже если пациент бессимптомен.
- Пациенты с повышенным уровнем аминотрансфераз и признаками клинически значимой печеночной дисфункции (например, аномальное протромбиновое время, гипоальбуминемия). При наличии коагулопатии трансъюгулярная биопсия обычно безопаснее чрескожной биопсии.
- Пациенты, у которых диагноз алкогольной болезни печени является неопределённым на основании клинических и лабораторных данных.

- Пациенты, у которых может быть более одного типа заболеваний печени (таких как алкоголь и гепатит С), у которых биопсия печени может помочь определить относительный вклад этих факторов.
- Пациенты, у которых требуется более детальное понимание прогноза.

<b>Критерии установки диагноза АБП</b>		
<b>Блок</b>	<b>Критерий</b>	<b>Баллы</b>
Блок 1. Оценка хронического приёма алкоголя в гепатотоксических дозах:	• наличие «прямых» маркёров наличия алкоголя в крови, моче, волосах (PEth, EtG, FAEE)	3
	• CAGE >2 или AUDIT ≥ 20 баллов, или CDT ≥ 1,7%	2
	• «алкогольный» анамнез, или алкогольные «стигмы», или AUDIT = 8-20 баллов, или CDT = 1,3-1,6	1
Блок 2. Общие маркёры печёночной патологии	• признаки фиброза печени по результатам эластографии, неинвазивных фибротестов (FibroTest®, FibroSpect®, Hepascore®, Fibrometer®, AshTest®, индекс PGAA); признаки стеатоза, стеатогепатита, фиброза, цирроза печени по результатам биопсии; признаки цирроза по результатам УЗИ печени	3
	• усиление эхогенности по результатам УЗИ печени, АСТ/АЛТ ≥ 2, АСТ или ГГТП ≥ 5 норм	2
	• повышение АСТ или ГГТП до 5 норм, макроцитоз, повышение уровня прямого билирубина, IgA в сыворотке крови	1
<p>Интерпретация результатов:                      5-6 баллов – высокая степень вероятности наличия АБП;                      3-4 баллов – средняя степень вероятности наличия АБП;                      1-2 балла - низкая степень вероятности наличия АБП.</p>		

Примерная тактика при АБП



### Цирроз печени и его осложнения

ЦП – это диффузное заболевание печени, при котором в ней практически одновременно развиваются воспаление, некроз, фиброз, узловая регенерация, а также сосудистые анастомозы с трансформацией нормальной структуры органа. Скорость прогрессирования заболеваний печени до ЦП довольно вариабельна, начиная от нескольких недель (при полной билиарной непроходимости) до десятилетий (у пациентов с хроническим вирусным гепатитом С).

#### Этиология

1. Токсический: АБП, тяжёлые металлы
2. Метаболический: НАЖБП и НАСГ, дефицит  $\alpha$ -1 антитрипсина, гемохроматоз, б. Вильсона-Коновалова, галактоземия
3. Инфекционный: HBV, HCV, HDV, бруцеллёз, сифилис, эхинококкоз
4. Аутоиммунный: АИГ, ПБЦ, ПСХ
5. Билиарный: атрезия, конкременты, опухоли
6. Васкулярный: синдром Бадда-Киари, правожелудочковая сердечная недостаточность
7. Ятрогенный: метотрексат, изониазид, высокие дозы вит. А, повреждение желчевыводящих путей
8. Наследственный: дефицит лизосомальной кислой липазы

#### Патогенез

Основные факторы, повреждающие клетки печени: дефицит АТФ (обусловлен нарушением обмена энергии в клетке), увеличение образования активных форм кислорода, недостаток антиоксидантов (глутатион) и/или повреждение защитных ферментов (глутатионпероксидаза, супероксиддисмутаза). Под воздействием этиологических факторов происходит повреждение клеток печени. Из погибших гепатоцитов выделяются лизосомальные ферменты, способствующие высвобождению цитокинов из внеклеточного матрикса. Цитокины и фрагменты погибших клеток активируют Купферовские клетки (лежащие аблюминально к синусоидальному пространству) и привлекают гранулоциты, лимфоциты и моноциты.

Купферовские клетки и привлечённые клетки воспаления выделяют различные факторы роста и цитокины, тем самым превращают печёночные звёздчатые клетки (Ито) печени в миофибробласты, мигрировавшие моноциты – в активные макрофаги и запускают процесс пролиферации фибробластов. Процесс пролиферации усиливается повышенным синтезом звёздчатыми клетками МХБ-1 и ТФР- $\beta$  под влиянием ФНО- $\alpha$ , ИЛ, PDGF.

В результате этих реакции миофибробласт  $\uparrow$  образование внеклеточного матрикса, что ведёт к отложению коллагенов (I, III, IV типов), протеогликанов (декорин, бигликан, люмикан, агрекан) и гликопротеидов (фибронектин, ламинин, тенасцин, ундулин) в пространстве Диссе. Дефенестрация синусоидальных эндотелиальных клеток и фиброз пространства Диссе приводят к нарушению обмена веществ между кровью, протекающей по синусоидам, и гепатоцитами, а также способствует увеличению сопротивления току крови в синусоидах.

Избыток матрикса может расщепляться (металлопротеиназами), а гепатоциты способны регенерировать. Если некроз ограничен центральными участками долек печени возможно полное восстановление структуры печени, однако при распространении некрозов за пределы периферических отделов долек формируются соединительнотканые перемишки, в результате полная функциональная регенерация невозможна, формируются узлы (цирроз). Цирроз всегда сопровождается холестазом, портальной гипертензией, и печёночной недостаточностью.

#### Диагностика

<b>Симптомы</b>	Потеря аппетита, снижение веса, слабость, недомогание, лихорадка, судороги, гематомы, желтуха, потемнение мочи, зуд, гематошизис, мелена, вздутие живота, диарея, отёк нижних конечностей, спутанность сознания, нарушение сна, ановуляция (аменорея, олигоменорея, метроррагия), гипогонадизм (импотенция, бесплодие, $\downarrow$ либидо).
-----------------	--

<b>Объективные данные</b>	Гепатомегалия, спленомегалия, телеангиэктазии, пальмарная эритема, гипертрофическая остеоартропатия, контрактура Дюпюитрена (возможно связана с образованием свободных радикалов, генерируемых окислительным метаболизмом гипоксантина), ногти Мюрке, Терри (из-за выраженной гипоальбуминемии), гинекомастия; выпадение волос на груди, в подмышечных впадинах у мужчин; атрофия яичек, «голова медузы», асцит, астерикисис, «печёночный запах». Белково-калорийная недостаточность может приводить к сиаладенозу. По мере прогрессирования ЦП у пациентов отмечается снижение АД (это способствует развитию гепаторенального синдрома).
<b>Лабораторные данные</b>	<p>↑ АЛТ, АСТ (кф. де Ритиса обычно &gt; 1), ↑ ЩФ (обычно менее 2-3 в.г.н), ↑ ГГТП, тромбоцитопения, лейкопения, анемия, ↓ сывороточного альбумина, ↑ глобулинов (это может быть вызвано шунтированием бактериальных антигенов в поратальной венозной крови; выраженное повышение IgG может свидетельствовать о наличии АИГ; ↑ IgM наблюдается у 90-95% с ПБЦ), ↑ ПТВ, ↑ билирубина за счёт прямого и непрямого, гипонатриемия (из-за высокого уровня АДГ). Признаки СД наблюдаются у 15-30% больных с ЦП.</p> <p>Для неинвазивной лабораторной оценки фиброза существует десяток методов, наиболее исследованным и используемым в клинической практике является метод <u>ФиброМакс</u>, включающий в себя, следующие тесты:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ФиброТест (FibroTest) – расчётный алгоритм, предназначенный для количественной оценки фиброза</li> <li>• СтеатоТест (SteatoTest) – расчётный алгоритм, предназначенный для количественной оценки стеатоза</li> <li>• АктиТест (ActiTest) – расчётный алгоритм, предназначенный для количественной оценки некрвоспалительной активности при вирусных гепатитах В и С</li> <li>• НэшТест (NashTest) – расчётный алгоритм для диагностики НАСГ</li> <li>• ЭшТест (AshTest) – расчётный алгоритм для диагностики АСГ</li> </ul> <p>Также доступен простой тест APRI = (АЛТ/тромбоциты) x 100</p>
<b>Инструментальные данные</b>	<p><b>УЗИ:</b> поверхностная узловатость и нерегулярно появляющиеся участки повышенной эхогенности. Обычно наблюдается атрофия правой доли и гипертрофия хвостатой или левой доли. Данные о портальной гипертензии (увеличение диаметра воротной вены, наличие коллатеральных вен и снижение кровотока в пределах портального кровообращения при доплеровской визуализации. УЗИ также полезно для выявления спленомегалии, асцита и тромбоза воротной вены.</p> <p><b>КТ:</b> обычно не используется для диагностики и оценки ЦП, т.к. даёт практически аналогичную информацию по УЗИ.</p> <p><b>МРТ:</b> роль в диагностике неясна, некоторые авторы сообщают, что МРТ может диагностировать ЦП и обеспечить корреляцию с его тяжестью. МРТ является более чувствительным методом чем УЗИ для диагностики осложнений ЦП, например, тромбоза воротной вены.</p> <p><b>УЗИ-эластография:</b> неинвазивный инструментальный метод диагностики фиброза печени. Существует 2 основных метода УЗИ-эластографии: эластография сдвиговой волны и эластография деформации. В обоих случаях используется механическое возбуждение паренхимы печени с контролем результирующей тканевой реакции, фиброзная ткань отличается от здоровой тем, что в ней сдвиговые волны распространяются быстрее, а при сжатии она показывает меньшее напряжение. Эластография обладает всеми преимуществами и недостатками УЗИ-диагностики.</p>

	<p><b>МРТ-эластография:</b> более дорогой метод оценки фиброза, по некоторым данным превосходит УЗИ-эластографию в диагностической точности, т.к. не зависит от акустического окна.</p>
	<p><b>Биопсия печени:</b> является золотым стандартом диагностики ЦП, образец получают чрескожным, трансъюгулярным, лапароскопическим или рентгенологически направленным тонкоигольным доступами с дальнейшей интерпретацией по различным шкалам. Однако биопсия печени не требуется, если клинические, лабораторные и рентгенологические данные убедительно свидетельствуют о наличии ЦП и, если результаты биопсии не изменят тактику ведения (например, пациент с анамнезом хронического злоупотребления алкоголем, у которого асцит + тяжёлая коагулопатия + сморщенная узловатая печень по данным УЗИ). Биопсия печени в дополнение иногда может предложить этиологию ЦП, особенно это касается метаболических причин.</p>

Для оценки активности и стадии фиброза на основании гистологии применяется Шкала METAVIR

Стадия фиброза		Активность	
F0	фиброза нет	A0	отсутствие активности
F1	портальный фиброз без перегородок	A1	минимальная
F2	портальный фиброз с небольшим количеством перегородок	A2	умеренная
F3	портальный фиброз с многочисленными перегородками без ЦП	A3	высокая
F4	портальный фиброз с многочисленными перегородками и циррозом		

Для оценки тяжести состояния больных ЦП применяется шкала Чайлд-Тюркотт-Пью

Показатель	Баллы		
	1	2	3
Асцит	нет	Мягкий (есть ответ на диуретическую терапию)	Напряжённый (рефрактерный к диуретикам)
Энцефалопатия	нет	1-2 степень	3-4 степень
Уровень билирубина	< 34,2 мкмоль/л	34.2-51,3 мкмоль/л	> 51,3 мкмоль/л
Уровень альбумина	> 35 г/л	28-35 г/л	< 28 г/л
Удлинение ПТВ или уменьшение ПТИ или увеличение МНО	< 4 сек выше контроля > 60%	4-6 сек выше контроля 40-60%	> 6 сек выше контроля < 40%
	< 1,7	1,7-2,2	> 2,2

Общее количество баллов	Класс
5-6	A
7-9	B
10-15	C

ЦП традиционно классифицируется как компенсированный (отсутствие осложнений), и декомпенсированный (наличие осложнений, особенно кровотечение из варикозно-расширенных вен, асцит, энцефалопатия, желтуха, гепатоцеллюлярная карцинома)

### Общие подходы к тактике у пациентов с ЦП

1. Замедление или реверсия фиброза (поиск и лечение основного заболевания), лечение осложнений
2. Отказ от алкоголя, курения, снижение веса (потеря веса ассоциирована со ↓ портального давления)
3. Скрининг на ГЦК каждые 6 мес. (УЗИ + α-фетопротеин), скрининг варикозного расширения вен пищевода (ЭГДС), определение целесообразности и сроков проведения трансплантации
4. Иммунизация против HBV, гриппа, пневмококковой инфекции. Живые аттенуированные вакцины не противопоказаны пациентам с ЦП.
5. Пациентам с ЦП из АБ противопоказаны аминогликозиды. При декомпенсации рекомендуется отказаться от АСК и других НПВП. Ацетаминофен разрешён в дозах до 2г/сут.
6. У пациентов с ЦП в сочетании с СД пероральные гипогликемические средства могут быть использованы при компенсации, но у при декомпенсации рекомендован переход на инсулин.
7. Проблемы, возникающие у пациентов с ЦП, для которых нет чётких управленческих решений: усталость, мышечные судороги, сексуальная дисфункция (часто оказываются неэффективны ингибиторы ФДЭ). Усталость является одним из основных факторов в снижении качества жизни пациентов, может быть скрытым проявлением энцефалопатии (необходим поиск других причин, например, анемии, гипотиреоза, ХБП, пороки сердца и аритмии, хронические инфекции, злокачественные новообразования, аутоиммунные заболевания, недоедание, депрессия). При депрессии являются безопасными и эффективными СИОЗС.
8. В ближайшем будущем ожидается целый спектр терапевтических стратегий при фиброзе.

### Трансплантация печени

Наличие необратимого заболевания печени с прогнозом жизни менее 12 мес., прогрессирующее заболевание с ожидаемой продолжительностью жизни меньше, чем в случае трансплантации, отсутствие других методов лечения или диагноз хронического заболевания печени, значительно снижающего качество жизни и трудоспособности человека является показаниями для трансплантации.

Дополнительные показания: выраженная утомляемость, заметное похудание и упорный кожный зуд.

Данный метод показан практически всем пациентам с заболеваниями печени, осложнённых кровотечением из ВРВ, асцитом, ГРС, ПЭ, СБП.

Основные противопоказания:

- внепечёночные злокачественные заболевания
- метастатические поражения
- активная ВИЧ-инфекция
- тяжёлые сопутствующие заболевания, не корригирующиеся трансплантацией
- активный алкоголизм, наркомания
- внепечёночный сепсис
- тяжёлые заболевания ССС
- психологическая и социальная несостоятельность пациента

### Основные осложнения ЦП

1. Портальная гипертензия
2. Малигнизация (холангиокарцинома, гепатоцеллюлярная карцинома)
3. Бактериальные инфекции
4. Сердечно-лёгочные (гидроторакс, гепатопульмональный синдром, портопульмональная гипертензия, цирротическая кардиомиопатия)
5. Гастроинтестинальные (жкт-кровотечение, белок-теряющая энтеропатия, портальный тромбоз)
6. Почечные (гепаторенальный синдром)
7. Метаболические расстройства (надпочечниковая недостаточность, гипогонадизм у мужчин (нарушается функция печени в деградации эстрогена и 17-кетостероидов, например,

андростендинона), потеря веса, остеопороз, дилуционная гипонатриемия)

8. Нервно-психиатрические (печёночная энцефалопатия, депрессия)

9. Гематологические (анемия, гиперспленизм, нарушения свёртывающей системы крови)

### Клинико-патогенетические подходы к некоторым осложнениям

**1. Портальная гипертензия.** Определяется как повышение градиента печёночного венозного давления  $\geq 6$  мм.рт.ст., клинические проявления возникают в основном при  $> 10$  мм.рт.ст. ПГ обусловлена увеличением портального венозного кровотока (спланхническая вазодилатация, т.к.  $\uparrow$  экстрапечёночный синтез NO), повышением портальной резистентности, вследствие динамической вазоконстрикции ( опосредованной  $\downarrow$  внутripечёночного синтеза NO и  $\uparrow$  эндотелина-1 – активность эндотелина-1 вероятно связана с повышением уровня ТФР- $\beta$ ), вследствие сдавления синусоидов фиброзом, регенераторными узлами.

ПГ проявляется асцитом, кровотечением из варикозно-расширенных вен пищевода, хроническим ЖКТ-кровотечением, гиперспленизмом, энцефалопатией, СБП, ГРС, ГПС, ППГ, печёночным гидротораксом, цирротической кардиомиопатией.

Для подтверждения диагноза используется измерение градиента печёночного венозного давления (HVPG), для его определения через кубитальную, внутреннюю яремную или бедренную вену в одну из ветвей печёночной вены вводят до упора катетер, раздувают расположенной на его конце баллон, препятствуя оттоку крови и измеряют печёночное венозное давление заклинивания (WHPV), после этого баллон распускают и устанавливают уровень свободного давления печёночных вен (FHPV).  
 $HVPG = WHPV - FHPV$

Дифференциальная диагностика портальной гипертензии			
Тип ПГ	WHPV	FHPV	HVPG
Предпечёночная <sup>1</sup>	N	N	N
Пресинуоидальная <sup>2</sup>	N	N	N
Синуоидальная <sup>3</sup>	$\uparrow$	N	$\uparrow$
Постсинуоидальная <sup>4</sup>	$\uparrow$	N	$\uparrow$
Постпечёночная <sup>5</sup> :			
СН	$\uparrow$	$\uparrow$	N
Синдром Бадда-Киари	–	Печёночная вена не катетеризируется	–

<sup>1</sup> – Предпечёночная – тромбоз портальной вены, тромбоз селезёночной вены, спланхнические артерио-венозные фистулы

<sup>2</sup> – Пресинуоидальная – идеопатическая ПГ, ПБЦ, ПСХ, гранулематозы (саркоидоз, шистосомоз, туберкулёз), б. Вильсона-Коновалова, Гемохроматоз, б. Рандю-Ослера

<sup>3</sup> – Синуоидальная – все случаи ЦП, алкогольный, вирусные гепатиты, НАЖБП, болезнь Гоше, амилоидоз, мастоцитоз

<sup>4</sup> – Постсинуоидальная – синдром синуоидальной обструкции, лучевая болезнь, интоксикация вит. А, ангиосаркома, саркоидоз

<sup>5</sup> – Постпечёночная: синдром Бадда-Киари, констриктивный перикардит, обструкция нижней полой вены, правожелудочковая СН, тяжёлая трикуспидальная регургитация

По УЗИ можно обнаружить признаки асцита, спленоmegалии, узловатость печени, среднюю скорость портального потока  $< 12$  см/сек, инверсию потока по воротной вене, портосистемные коллатерали, диаметр воротной вены  $> 13$  мм, тромбоз вен.

По ЭГДС часто визуализируются варикозно-расширенные вены пищевода, желудка (тогда рекомендуется проведение ЭГДС каждые 1-2 года), при отсутствии ВРВ необходим скрининг ЭГДС каждые 2-3 года.

Лечение ПГ направлено на:

1)  $\downarrow$  портального кровотока:

• неселективные  $\beta$ -блокаторы (Пропранолол, Надолол, Тимолол, Карведилол). Контроль терапии

обычно оценивается по снижению ЧСС, используются также для профилактики кровотечений из варикозно расширенных вен.

- Соматостатин и его аналоги (Октреотид, Ланреотид, Вапреотид) – уменьшают портальный и коллатеральный кровоток путём ингибирования высвобождения глюкагона.
- Вазопрессин (вызывает спланхническую вазоконстрикцию и снижает венозный приток; может приводить к некрозу кишечника, обладает прямыми отрицательными ино-, хронотропными эффектами, повышает постнагрузку на сердце) и Терлипрессин (имеет меньше системных побочных эффектов).

2) ↓ печёночного сопротивления:

- нитраты (Изосорбида мононитрат), редко применяются в качестве монотерапии
- хирургическое создания портосистемного шунта.
- α-адреноблокаторы (Празозин).
- БРА.

## 2. Кровотечение из варикозно-расширенных вен пищевода, желудка.

ВРВ наблюдается примерно у 40% пациентов с ЦП, является проявлением ПГ. Обнаруживаются при ЭГДС и классифицируются по степени выраженности:

- I степень – диаметр вен 2-3 мм
- II степень – диаметр вен 3-5 мм
- III степень – диаметр вен > 5 мм

При выполнении ЭГДС также оценивается наличие и выраженность васкуло- и гастроопатии – совокупность макроскопических проявлений, наблюдаемых в слизистой оболочке при ПГ, связанных с эктазией и дилатацией сосудов. Выделяют 3 степени:

- лёгкая – небольшие участки розового цвета, окружённые белым контуром
- средняя – плоские красные пятна в центре розовой ареолы
- тяжёлая – сочетание с точечными кровоизлияниями

Классификация степени кровопотери			
Показатель	Степени кровопотери		
	Лёгкая	Средняя	тяжёлая
Гемоглобин г/л	> 100	80-100	< 80
ЦВД, см.вод.ст.	5-15	< 5	0
ЧСС	< 100	< 110	> 110
сАД, мм.рт.ст.	Норма	> 90	< 90
Диурез, мл/мин	1-1,2	< 0,5	< 0,2
Дефицит ОЦК, %	< 20	20-30	> 30

Лечение и задачи терапии:

- остановка кровотечения
- возмещение кровопотери
- лечение коагулопатии
- предотвращение рецидивов кровотечения
- предотвращение ухудшения функции печени и осложнений, обусловленных кровотечением (инфекции, ПЭ).

Алгоритм при кровотечении из ВРВ представлен далее:

Кровотечение из ВРВ

- 1) введение вазоактивных препаратов (Терлипрессин в/в 2мг каждые 4 часа в течение 48ч, далее по 1 мг каждые 4 часа в течение 2-5 дней или Октреотид болюсно 50мкг<sup>1</sup>, затем путём длительной инфузии 50мкг/ч 2-5 дней<sup>2</sup> или Соматостатин болюсно 250мкг<sup>1</sup>, затем капельно 250-500мкг/ч 2-5 дней<sup>2</sup>)
- 2) Введение свежемороженой плазмы, эритроцитарной массы до значения НСТ 24%, НГВ > 80 г/л
- 3) Введение АБ: Цефтриаксон в/в 1г/сут, Норфлоксацин 400мг 2 раза в сут в течение 5-7 дней
- 4) ИПП: в/в Омепразол, Эзомепразол

Проведение ЭГДС с последующим эндоскопическим гемостазом:

- склеротерапия
- лигирование, клипирование
- криокоагуляция
- электро-, диатермокоагуляция
- радиоволновая коагуляция
- лазерная коагуляция
- аргоно-плазменная коагуляция

→

При массивном кровотечении, и отсутствии эндоскопических возможностей, невозможность остановки кровотечения, его быстрые рецидивы после первичного гемостаза, – установка зонда Блэкмора, Линтона-Нахласа на срок не > 24ч

Контроль кровотечения

↓ да

- класс по Чайлд-Пью В или С
- шк. MELD > 18
- потребность в > 4 ед. Ег-массы за 24ч

↓ нет

Повтор ЭГДС и терапии

↓ да

↓ нет

↓

↓

↓

Контроль кровотечения

→ нет

↓

↓

↓ да

↓

TIPS, транссекция пищевода

Продолжить медикаментозную терапию 2-5 дней + вторичная профилактика

TIPS, транссекция пищевода

<sup>1</sup> – при неконтролируемом кровотечении возможно повторное болюсное введение в течение часа в такой же дозировке  
<sup>2</sup> – при отсутствии эффекта решить вопрос о проведении TIPS.

Профилактика кровотечения из ВРВ:

Первичная	Вторичная
<p>Проводится у пациентов с ЦП и ВРВ пищевода/желудка 1-й степени выраженности или портальной гипертензионной гастропатии. Применяются β-блокаторы (иногда в комб. с нитратами), препараты целесообразно назначать в дозе, снижающей пульс в покое на 25%, либо при исходно низком пульсе – до 55 ударов в минуту. При 2-3-й степени ВРВ необходимо дополнительно провести энд. лигирование.</p>	<p>1) если пациент не получал первичную профилактику – назначение β-блокаторов (можно комбинировать с нитратами) или дополнительное назначение эндоскопического лигирования                  2) если пациент получал β-блокаторы, то он подвергается эндоскопическому лигированию с 6-х суток от момента первого кровотечения. При неэффективности – TIPS</p>

**3. Печёночная энцефалопатия** – комплекс потенциально обратимых нервно-психических нарушений, возникающих из-за снижения детоксицирующей функции печени (накопление аммиака, высвобождаемого из аминокислот бактериальными уреазамы – вызывает отёк и воспаление в астроцитах; повышение в крови содержания ароматических аминокислот (фенилаланина, тирозина, триптофана), которые затем превращаются в ложные нейромедиаторы), портокавальным шунтированием, что ведёт к проникновению токсичных продуктов кишечного происхождения в головной мозг, что ухудшается повышением проницаемости ГЭБ из-за длительного воспаления, повышения вазоактивных медиаторов.

#### Триггерные факторы ПЭ

Группа факторов	Причина
Повышение поступления белка	Повышение белка в рационе (7-10%) ЖКТ-кровотечение (25-30%)
Повышение катаболизма белка	Дефицит альбумина, обширные гематомы, лихорадка, хирургические вмешательства, инфекции, гиперглюкогемия
Факторы, снижающие детоксицирующую функцию печени	Алкоголь, некоторые ЛС, экзо- и эндотоксины, запор, инфекция (10-18%)
Повышение уровня ФНО-α	Алкогольный гепатит, бактериальная транслокация
Связывание ГАМК-рецепторов	Производные бензодиазепина, барбитуровой кислоты, фенотиазина (10-15%)
Метаболические нарушения	Ацидоз, азотемия (25-30%), гипогликемия
Электролитные нарушения	↓ K, Na, Mg и ↑ Mn
Циркуляторные нарушения	Гиповолемия, гипоксия
Подавление синтеза мочевины	Диуретики (25-30%), ацидоз, ↓ Zn

#### Формы ПЭ в зависимости от причины

- А) ПЭ в результате острой печёночной недостаточности
- Б) ПЭ в результате портокавального шунтирования в отсутствие ЦП
- В) ПЭ у больных с ЦП

#### Формы ПЭ при хронических заболеваниях печени

- 1) *Минимальная*. Характеризуется отсутствием субъективной и объективной клинической симптоматики, а также отсутствием изменений при ЭЭГ. Своевременное распознавание данной формы важно по двум причинам: частота достигает 32-85% вне зависимости от этиологии, минимальная ПЭ опасна неадекватной реакцией пациента в экстремальных условиях, создавая повышенный риск аварийных ситуаций.
- 2) *Хроническая персистирующая*. Наблюдается редко, преимущественно у пациентов с выраженными портокавальными коллатеральными, в том числе созданными в результате хирургического вмешательства. У пациентов с такой формой ПЭ, помимо типичной психоневрологической симптоматики, отмечаются постепенно проявляющиеся симптомы миелопатии – атаксия, хореоатетоз, параплегия. Эти нарушения обычно необратимы и ведут к церебральной атрофии и деменции.
- 3) *Рецидивирующая*. Чаще всего служит причиной госпитализации пациентов с ЦП, в 90% случаев в возникновении очередного эпизода ПЭ участвуют триггерные факторы, перечисленные выше в таблице.

#### Начальные клинические проявления ПЭ

Нарушение зрительного восприятия, снижение внимания и памяти, замедление процессов мышления,

нарушение концентрации внимания, снижение работоспособности, снижение скорости реакции, раздражительность.

### Стадии ПЭ

Стадия	Сознание	Интеллектуальный статус, поведение	Неврологический статус
Минимальная (латентная)	Не изменено	Не изменены	Изменения выявляются при проведении психометрических тестов (связи чисел, число-буква, линии, арифметические уравнения, пересказ текста)
Стадия 1 (лёгкая)	Сонливость, нарушение ритма сна	Снижение внимания, трудность концентрации, забывчивость	Мелкоразмашистый тремор, изменение почерка
Стадия 2 (средняя)	Летаргия, апатия	Дезориентация, неадекватное поведение	Астериксис, атаксия
Стадия 3 (тяжёлая)	Сомноленция, дезориентация	Дезориентация, агрессия, глубокая амнезия	Астериксис, повышение рефлексов, спастичность
Стадия 4 (кома)	Отсутствие сознания и реакции на боль	Отсутствует	Арефлексия, потеря тонуса

### Общие принципы лечения ПЭ

- 1) Устранение этиологического фактора
- 2) Устранение триггерных и отягощающих факторов ПЭ
- 3) Диета. Белок в рационе должен быть представлен преимущественно растительного происхождения и лактальбумином в виду лучшей переносимости. Для предотвращения процессов катаболизма количество поступающего белка должно быть не менее 60г/сут (на 2-3й стадиях ПЭ). После ликвидации признаков ПЭ суточное количество белка должно быть увеличено до 80-100г/сут (1-1,5г/кг).
- 4) Неабсорбируемые дисахариды. Лактулоза 30-45 мл 3 раза в сутки (дозы для поддерживающей терапии подбираются таким образом, чтобы в сутки у человека было 2-3 мягких акта дефекации). Лактулоза приводит к высвобождению ионов водорода ( $\downarrow$ pH) в кишечнике, в этой ситуации NH<sub>3</sub> превращается в NH<sub>4</sub>, который выводится с калом.
- 5) Пероральные АБ. Рифаксимин в суточной дозировке 1200мг (длительность от 10 дней до нескольких месяцев) для коррекции микрофлоры, снижения pH кишечного содержимого и усиления выведения NH<sub>4</sub>.
- 6) L-орнитин, L-аспартат в/в капельно 20-30г в течение 7-14 дней с последующим переходом на пероральный приём 9-18г/сут. Орнитин и аспартат играют основную роль в превращении аммиака в мочевины.
- 7) Другие. Ингибитор  $\alpha$ -глюкозидаз (Акарбоза) подавляет абсорбция углеводов в тонкой кишке и приводит к их усиленной доставке в толстую, в результате соотношение сахаролитической и протеолитической бактериальной флоры повышается, что влечёт за собой снижение NH<sub>3</sub> в крови.

**4. Асцит** – скопление жидкости в брюшной полости, обычно это транссудат, встречается более чем у 50% пациентов с 10-летней историей заболевания печени. При ЦП асцит обусловлен: портальной гипертензией ( $\uparrow$  гидростатического давления), гипоальбуминемией ( $\downarrow$  онкотического давления), вторичный гиперальдостеронизм (из-за снижения сердечного выброса и активации РААС, а также снижение метаболизма альдостерона печенью). Ключевым механизмом является задержка Na в

почках, в результате активации РААС и СНС из-за спланхической вазодилатации. Асцит повышает риск развития спонтанного бактериального перитонита. Этиологическая структура Цирроз 81%, онкология 10%, СН 3%, туберкулёз 2%, диализ 1%, болезни ПЖ 1%, прочее 2%. Редкими являются инфекционные, гематологические причины.

#### Диагностика и клиническая картина

Прогрессирующее увеличение объёма живота, дискомфорт в животе, вздутие, одышка, увеличение веса, ранее насыщение. При большом скоплении жидкости при перкуссии на боку можно обнаружить притупление.

Дифференциальный диагноз включает абдоминальное ожирение, гигантскую кисту яичника или брыжейки, непроходимость кишечника.

На начальном этапе обычно используется лабораторная и УЗИ-диагностика (подтверждение наличия жидкости, определение возможной этиологии). Для поиска специфической патологии всем пациентам с впервые выявленным асцитом проводится парацентез с исследованием асцитической жидкости. Если больному с асцитом ранее уже был установлен диагноз ЦП, то показаниями к проведению диагностического парацентеза являются:

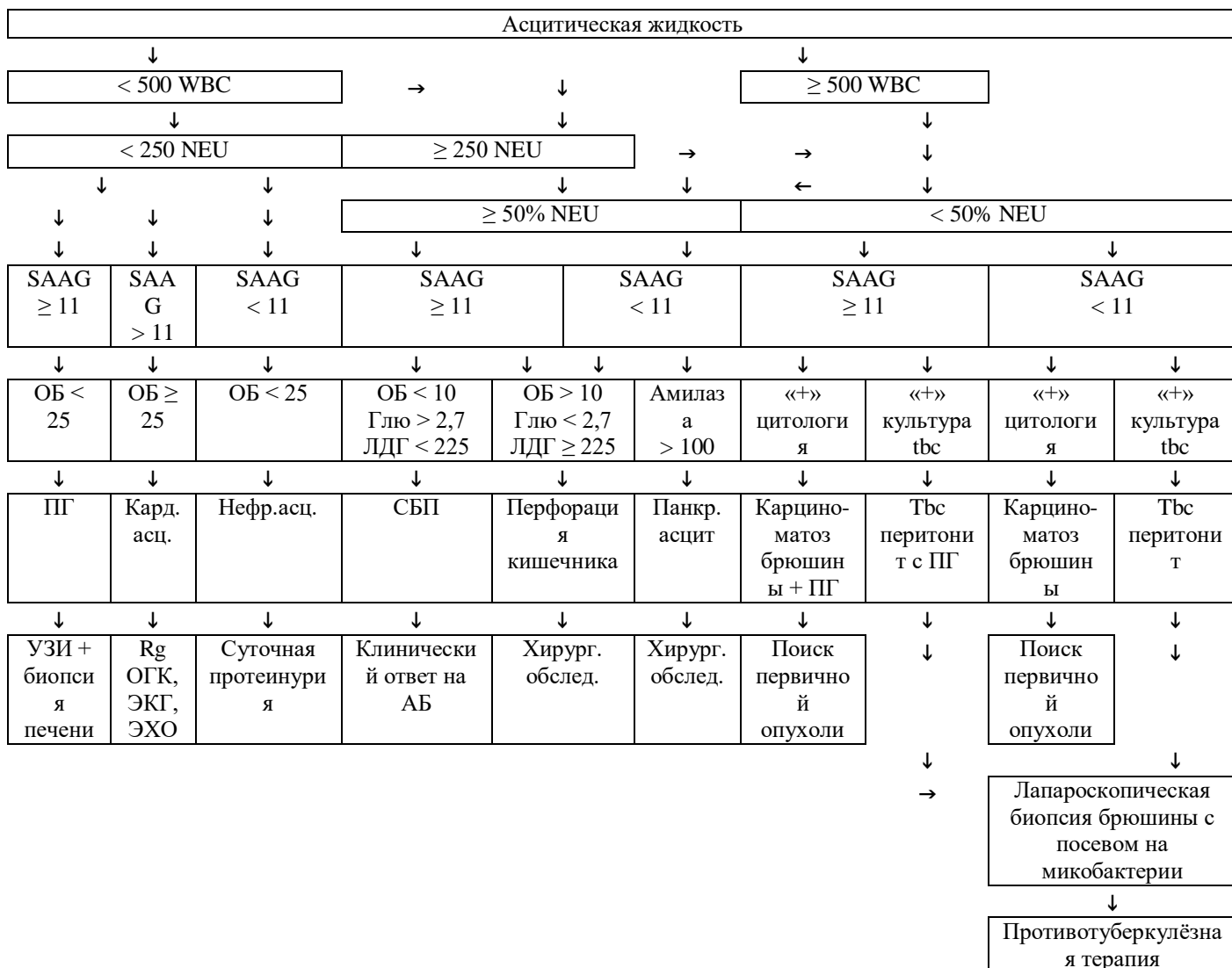
- а) новый приступ асцита
- б) факт госпитализации пациента
- в) клиническое ухудшение: лихорадка, боль в животе, изменение психического статуса, кишечная непроходимость, гипотония
- г) лабораторные отклонения, которые могут указывать на инфекцию (лейкоцитоз, ацидоз, ухудшение функции почек)
- д) ЖКТ-кровотечение

Лабораторные тесты при исследовании асцитической жидкости	
Обязательные	Дополнительные <sup>1</sup>
Оценка внешнего вида АЖ (прозрачная, желтоватая – при ЦП; кровавая – злокачественности, травматическом парацентезе; мутная – при инфекции; молочная – при хилёзном асците – ЦП, злокачественность; коричневая (если конц. билирубина > 40% от сывороточного значения, то вероятно это разрыв желчного пузыря, протоков или перфорация ДПК)	Концентрация глюкозы (глюкоза в асц. жидкости аналогична конц. глюкозы в сыворотке, если только глюкоза не потребляется лейкоцитами, злокачественными клетками, бактериями)
	Билирубин (перфорация желчного пузыря, протоков, ДПК)
	Амилаза (панкреатит, перфорация кишечника)
	ЛДГ (при неосложнённом асците соотношение ЛДГ асц. жидкости: плазмы = 0,4). При СБП соотношение обычно = 1, при перфорации, инфекции, опухолях > 1
Определение градиента альбумина сыворотки крови к АЖ (специфичность 97% для ПГ – наличие градиента > 11 г/л (1,1 г/дл)	ТАГ (при ЦП, злокачественности асцитическая жидкость может превышать концентрацию ТАГ в сыворотке – хилёзный асцит)
Определение альбумина и общего белка АЖ (если концентрация общего белка > 2,5 – АЖ можно классифицировать как экссудат, и трансудат – общий белок < 2,5)	ЩФ
Определение количества лейкоцитов, с подсчётом нейтрофилов <sup>2</sup>	Цитологическое исследование, РЭА (злокачественность)
Посев АЖ на стерильность, для исследования на аэробную и анаэробную культуру АЖ следует немедленно «у постели» поместить во флаконы с питательной средой и отправить в лабораторию	Окраска по Грамму. Для обнаружения окрашивания требуется около 10 <sup>5</sup> бактерии/мл, что наблюдается при перфорации кишечника

<sup>1</sup> – дополнительные тесты могут быть выполнены при первоначальном парацентезе, если имеются клинические подозрения на конкретную этиологию асцита, или они могут быть выполнены при повторном парацентезе на основе результатом первоначального тестирования

<sup>2</sup> – количество нейтрофилов > 250 кл/мм<sup>3</sup> (0,25x10<sup>9</sup>/л) является критерием СБП при отсутствии перфорации или воспаления органов брюшной полости.

Величина градиента альбумина сыворотка : АЖ	
> 11 г/л (портальная гипертензия)	< 11 г/л (отсутствие портальной гипертензии)
ЦП, алкогольный гепатит, СН, констриктивный перикардит, тромбоз портальной вены, синдром Бадда-Киари, метастазы в печень	Карциноматоз брюшины, туберкулёзный перитонит, панкреатический асцит, билиарный асцит, нефротический синдром, серозит



SAAG – serum ascites albumin gradient (гридиент альбумина сыворотка : асцитическая жидкость)

ОБ – общий белок

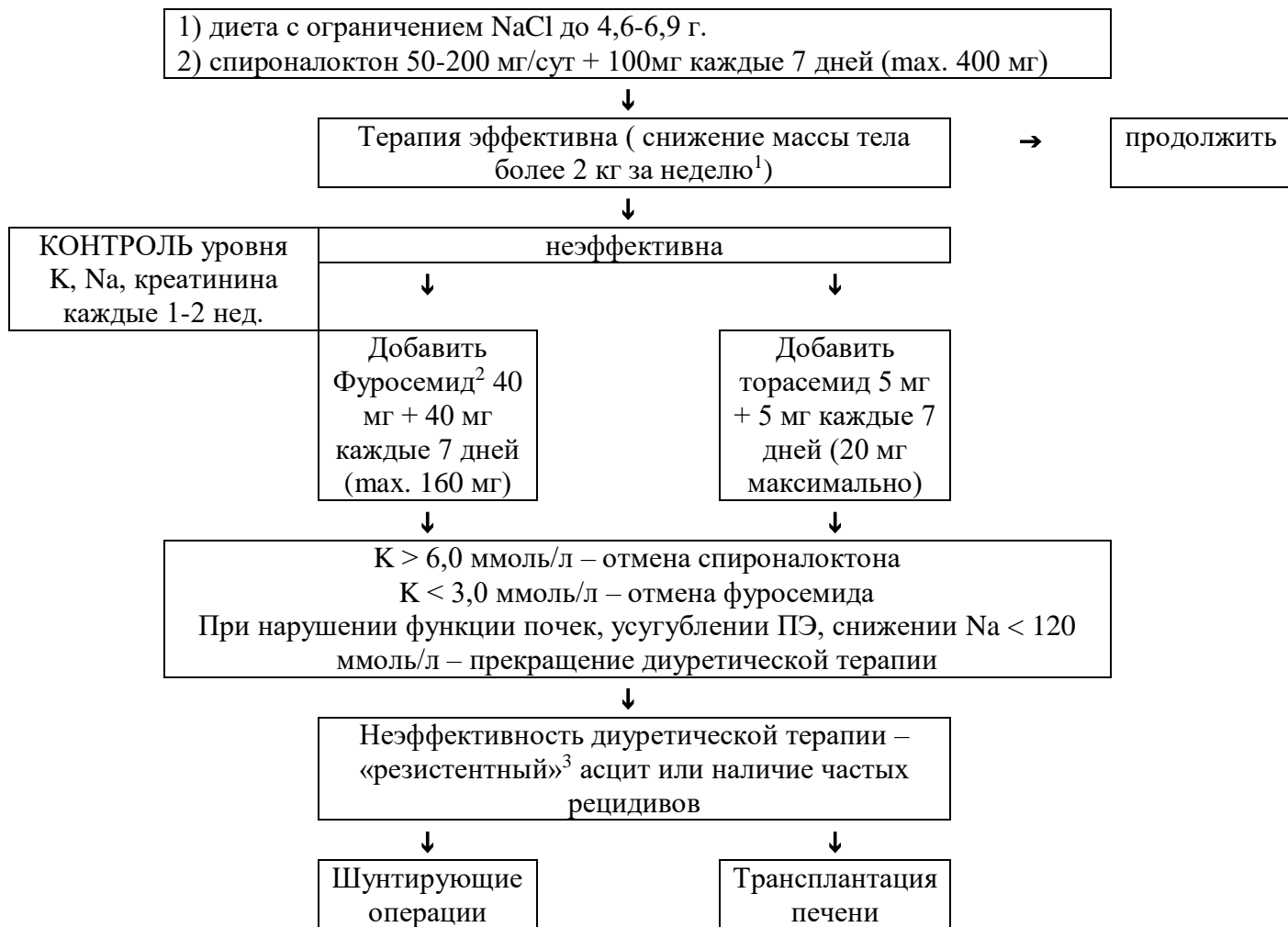
Uptodate относит к бесполезным тестам определение в асцитической жидкости рН, лактата, фибронектина, холестерина

### Классификация

- 1-ая степень – жидкость в брюшной полости определяется только по УЗИ
- 2-ая степень – проявляется симметричным увеличением живота
- 3-я степень – напряжённый асцит

### Лечение:

- 1 степень асцита: пациенты не нуждаются в лечении, назначении диеты с ограничением соли
- 2 степень асцита:



<sup>1</sup> – максимальное уменьшение массы тела для пациентов без периферических отёков – 0,5 кг в сут., с периферическими отёками – 1 кг в сут. (риск почечной недостаточности и гипонатриемии).

<sup>2</sup> – спиронолоктон и петлевые диуретики обладают функциональным антагонизмом, поэтому рекомендуется назначать препараты с разницей в 3 часа.

<sup>3</sup> – диагностические критерии резистентного асцита: а) интенсивная терапия диуретиками в max. дозах в течение 1 недели при соблюдении диеты с содержанием соли до 5,2 г/сут; б) отсутствие ответа на лечение – снижение массы тела менее 0,8 кг каждые 4 дня в) ранний рецидив – возврат асцита 2-3й степени в течение 4 недель от начала терапии г) развитие осложнений, связанных с приёмом диуретиков: портосистемная энцефалопатия, почечная недостаточность (↑ креатинина в 2 раза от исходного со значением выше 177 мкмоль/л у пациентов, которые ответили на лечение диуретиками), развитие гипонатриемии (↓ Na более чем на 10ммоль/л до уровня < 125 ммоль/л), гипокалиемия ( K < 3,5 ммоль/л), гиперкалиемия (K > 5,5 ммоль/л)/

• 3 степень асцита: аналогичная диета и диуретическая поддерживающая терапия + лечебный парацентез с назначением 20% р-ра альбумина 8 г. на каждый удалённый литр асцитической жидкости (если объём удаляемой жидкости меньше 5л, то альбумин можно заменить на другие коллоидные растворы). Эвакуация асцитической жидкости осуществляется с помощью мягкого катетера, который входит в специальный стерильный набор для выполнения парацентеза. Катетер вводят на 2 см ниже пупка по срединной линии тела либо на 2-4 см медиальнее и выше передней верхней ости подвздошной кости.

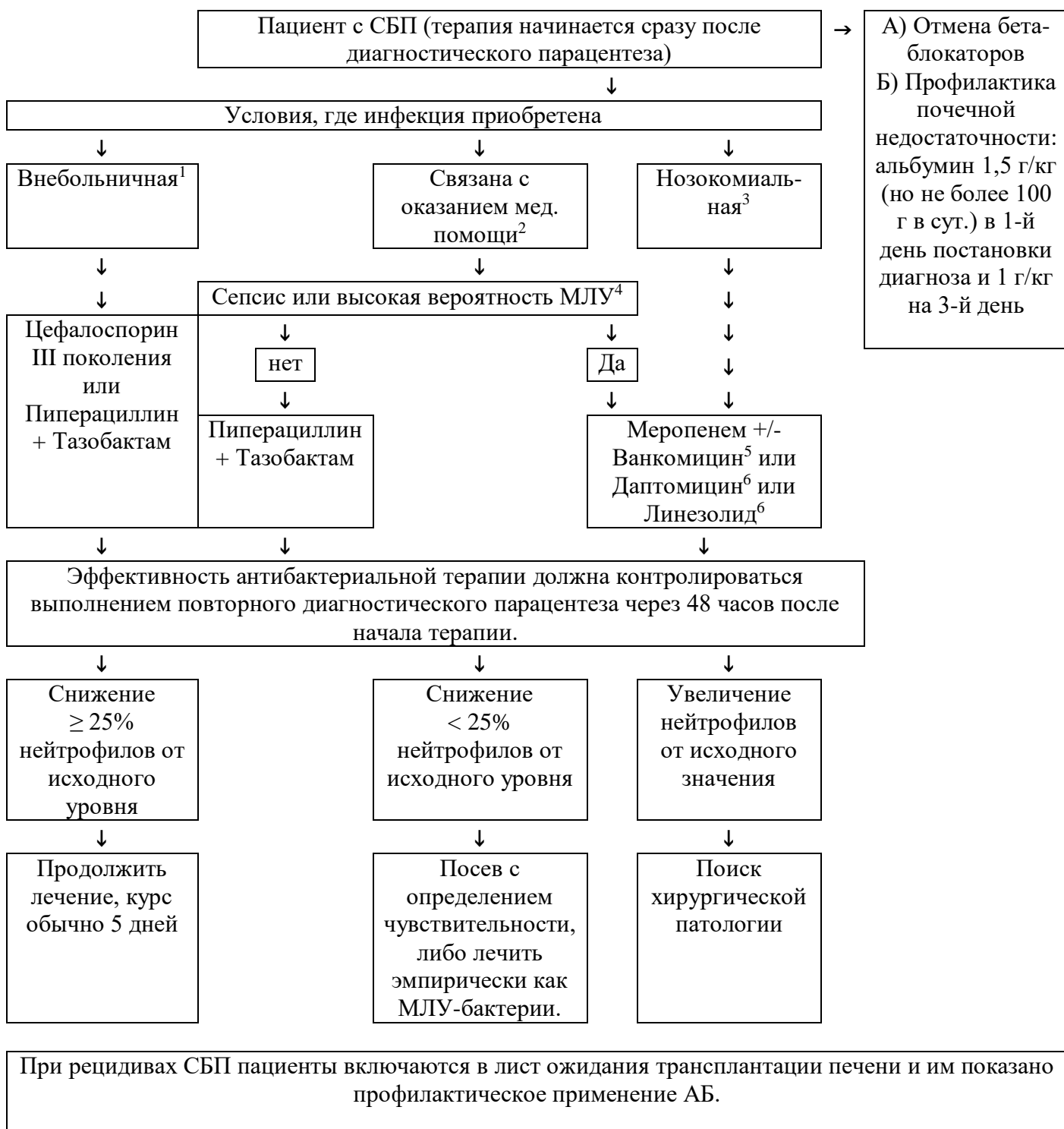
**5. Инфекционные осложнения.** Бактериальные инфекции у больных с ЦП присутствуют на момент госпитализации в 25-46% случаев. К наиболее частым относятся: спонтанный бактериальный перитонит, мочевые инфекции, пневмония, инфекция мягких тканей и бактериемия (для каждого из них имеются свои схемы терапии).

Наиболее характерным осложнением является СБП (встречается у 7-31% пациентов с асцитом). Патологически связан с повышением бактериальной транслокации (из-за структурных изменений слизистой оболочки – застойные явления, воспаление; из-за иммунных нарушений, СИБР).

Вегетативная дисфункция и повышение NO у этих пациентов ассоциированы с понижением перистальтики. Клиническая картина представлена болью в животе различной интенсивности, без чёткой локализации, лихорадка, рвота, диарея, и нарастающая печёночная энцефалопатия, у 8-10% отмечаются симптомы раздражения брюшины. Иногда заболевание манифестирует септическим шоком.

Количество нейтрофилов  $> 250$  кл/мм<sup>3</sup> ( $0,25 \times 10^9$ /л) является критерием СБП при отсутствии перфорации или воспаления органов брюшной полости, результата посева АЖ «+/-». В некоторых случаях наблюдается  $< 250$  кл/мм<sup>3</sup> нейтрофилов, но «+» культура, такое состояние называется бактериальный асцит и может протекать бессимптомно, но является важным фактором риска СБП. У таких пациентов при наличии лихорадки, лейкоцитоза рекомендуется эмпирическая терапия.

Лечение



<sup>1</sup> – внебольничная инфекция – диагноз установлен в первые 48-72 ч от момента госпитализации пациента, при отсутствии других госпитализации в предшествующие 6 месяцев

<sup>2</sup> – связанная с оказанием мед. помощи – диагноз установлен в первые 48-72 ч от момента госпитализации, при наличии не менее 2 дней госпитализации за предшествующие 6 месяцев

<sup>3</sup> – нозокомиальная – диагноз установлен после 48-72 ч от момента госпитализации

<sup>4</sup> – **МЛУ** – приобретённая резистентность микроорганизма к  $\geq 1$  препарату в  $\geq 3$  группах. Факторы риска: наличие инфекции, вызванной МЛУ-штаммами в течение предыдущих 6 мес., применение бета-лактамов на протяжении 3 предыдущих мес., длительный профилактический приём фторхинолонов

**ШЛУ** – резистентность к  $\geq 1$  препарату в  $\leq 2$  группах

**Полирезистентность** – устойчивость ко всем препаратам во всех категориях

<sup>5</sup> – Ванкомицин применяется в районах с выс. распр. MRSA и чувствительных к ванкомицину энтерококках.

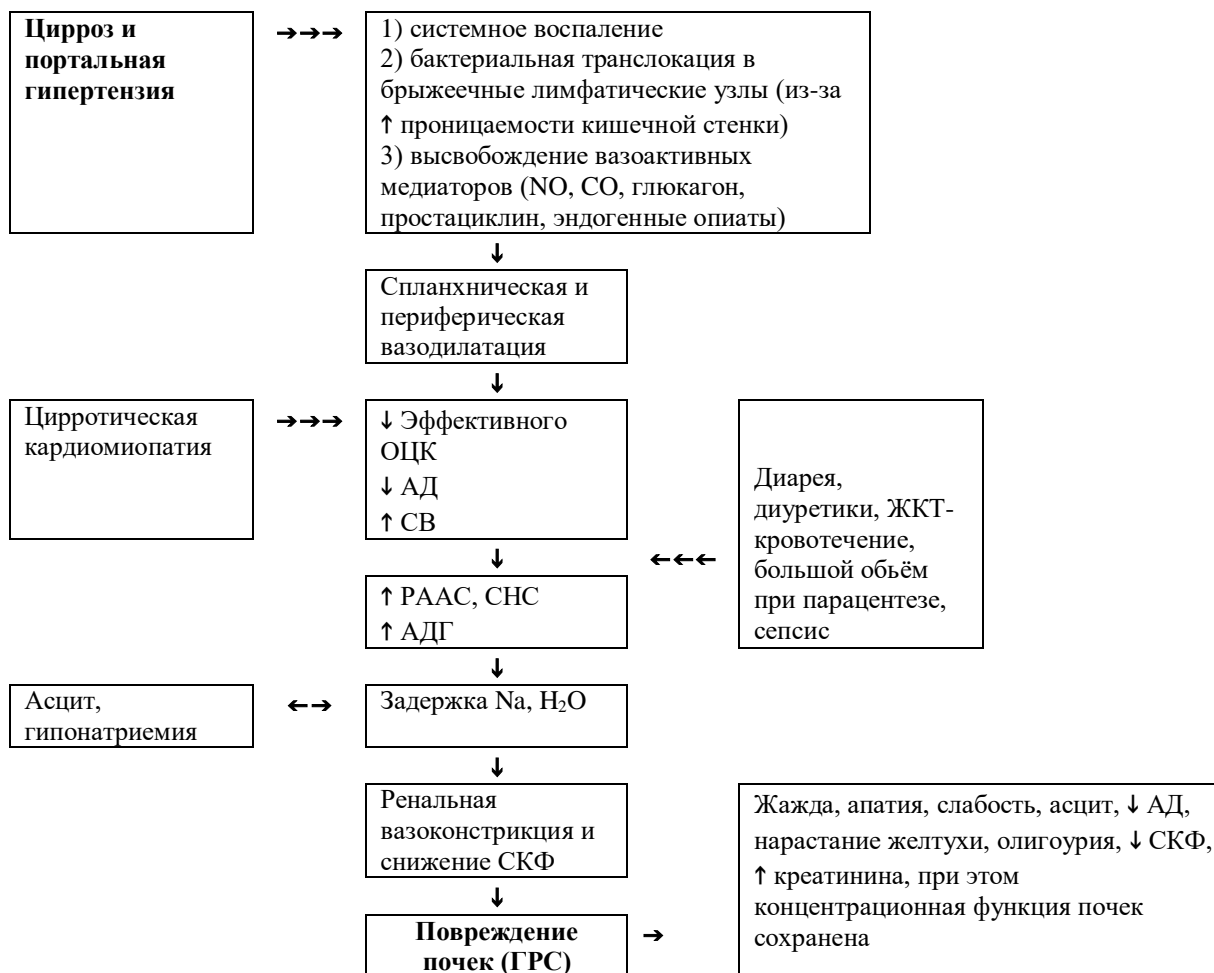
<sup>6</sup> – Даптомицин или Линезолид следует применять в районах с высокой распространённостью резистентных к ванкомицину энтерококках.

### Профилактика СБП

• Первичная. Критерии: ЦП с асцитом, белок АЖ  $< 15$  г/л, по Чайлд-Тюркотт-Пью  $\geq 9$  баллов, уровень сывороточного билирубина  $\geq 51$  мкмоль/л, креатинин  $\geq 106$  мкмоль/л, гипонатриемия  $< 130$ . Препараты: Норфлоксацин 400мг/сут или Ципрофлоксацин 500мг/сут или Триметоприм + Сульфаметоксазол. Отмена терапии после разрешения асцита, стойкого улучшения состояния при ЦП. Для госпитализированных пациентов с ЖКТ-кровотечением применяется в/в Цефтриаксон 1г/сут в течение 7 дней.

• Вторичная. Критерии: все пациенты с эпизодом СБП в анамнезе. Препараты: Норфлоксацин 400мг/сут или Триметоприм + Сульфаметоксазол, продолжительность точно не определена.

**6. Гепаторенальный синдром** – одна из многих потенциальных причин острого повреждения почек (ОПП), связанное с острым или прогрессирующим хроническим заболеванием печени. Патофизиология ГРС представлена на схеме ниже.



Диагностические критерии ГРС (должны быть все):

- Хронич. или острое заболевание печени с прогрессирующей печёночной недостаточностью и ПП
- Креатинин сыворотки крови > 1,5 мг/дл (133мкмоль/л)
- Отсутствие какой-либо другой видимой причины<sup>1</sup> ОПП, включая шок, текущее или недавнее лечение нефротоксическими препаратами, а также отсутствие УЗИ-признаков непроходимости или паренхиматозного поражения почек.
- Экскреция Ег с мочой менее 50 клеток в п/зр (при отсутствии мочевого катетера) и протеинурия менее 0,5 г/сут
- Отсутствие улучшения функции почек после в/в введения альбумина (1г/кг массы тела в сутки до 100г/сут) в течение не менее двух дней и отмены диуретиков

<sup>1</sup> – наличие спонтанного бактериального перитонита не должно исключать диагноз ГРС

Формы ГРС (исходя из скорости и степени снижения функции почек)

- ГРС 1 типа – уровень креатинина в сыворотке увеличивается по крайней мере в 2 раза до значения 2,5 мг/дл (221мкмоль/л) в течение периода менее двух недель. Этот синдром чаще возникает на фоне спонтанного бактериального перитонита, алкогольного гепатита или выполнения объёмного парацентеза без последующего восполнения альбумином. Некоторые источники предлагают к 1 типу относить 2-ую и 3-ю степень тяжести ОПП. Пациенты имеют крайне неблагоприятный прогноз.
- ГРС 2 типа – менее быстро прогрессирующее заболевание, почечная недостаточность менее выражена (креатинин обычно не превышает 1,5-2,5мг/дл (133-221 мкмоль/л))

Степени тяжести <sup>1</sup> ОПП по данным Интернационального общества асцита <sup>2</sup>	
Тяжесть	Креатинин сыворотки
1	↑ в 1,5-1,9 раз от исходного <sup>3</sup> или ↑ на 0,3 мг/дл (26,5 мкмоль/л) в течение 48 ч
2	↑ в 2,0-2,9 раз от исходного
3	↑ в 3 раз от исходного или Начало ЗПР или

<sup>1</sup> – пациенты с ГРС могут иметь почечную дисфункцию, которая значительно тяжелее, чем предполагает уровень креатинина, т.к. мочевины и креатинина могут существенно снижаться из-за заболевания печени, снижения мышечной массы тела, снижения потребления белка

<sup>2</sup> – почему не KDIGO? ключевое отличие критериев ОПП при ЦП от критериев ОПП без ЦП в том, что снижение диуреза не считается диагностическим признаком, т.к. у пациентов с ЦП очень часто наблюдается олигоурия и повышенная задержка натрия, хотя они поддерживают относительно нормальную СКФ

<sup>3</sup> – исходным можно назвать значение креатинина сыворотки крови, полученное в предыдущие 3 месяца., у пациентов без предшествующего определения сывороточного креатинина в качестве исходного значения используется значение при поступлении

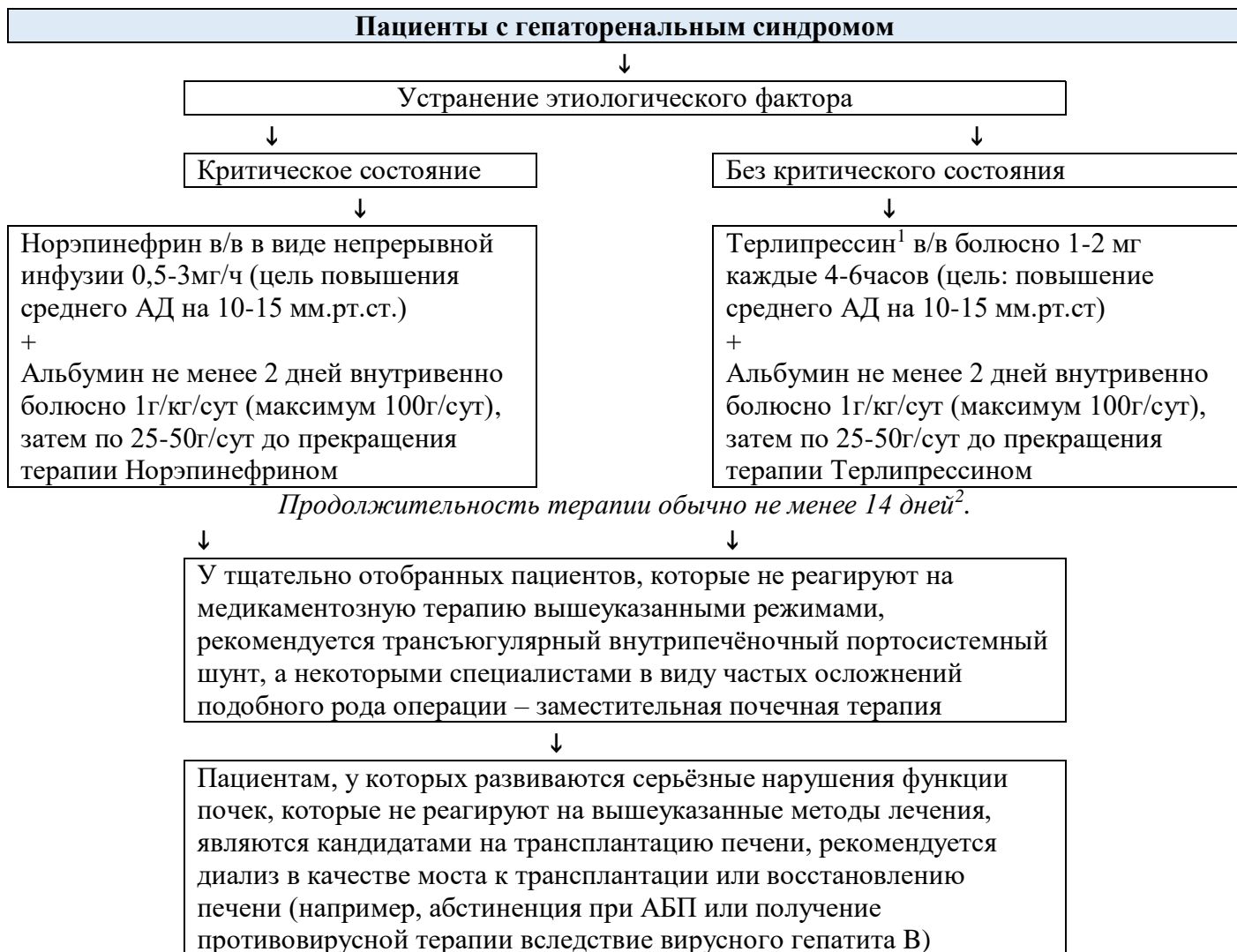
Дифференциальный диагноз

Диагноз ГРС устанавливается после исключения других потенциальных причин ОПП. По некоторым данным в структуре ОПП у госпитализированных пациентов с ЦП гепаторенальный синдром составляет 13%, уступая ОПП, связанному с инфекцией (сепсис, спонтанный бактериальный перитонит) – 46%, преренальному ОПП – 32%, паренхиматозные заболевания почек – встречаются у 9% госпитализированных, например, пациенты с заболеваниями печени часто страдают СД (диабетическая нефропатия).

Острый канальцевый некроз у больных с ЦП может развиваться после эпизода сепсиса, курса аминогликозидной терапии, введения радиоконтрастного вещества, кровотечения со снижением АД. ГРС трудно отличить от преренальной азотемии, которая может быть вызвана потерей желудочно-кишечной жидкости, кровотечением, диуретической терапией или приёмом НПВП (т.к. почечные

вазодилатирующие простагландины поддерживают почечную перфузию в этих условиях). Таким образом, диагноз ГРС требует, чтобы не было никакого улучшения функции почек после прекращения приёма потенциальных нефротоксинов и восполнения эффективного ОЦК.

### Лечение ГРС



<sup>1</sup> – Терлипрессин (Реместип) – синтетический аналог вазопрессина, повышает тонус гладких мышц сосудистой стенки, вызывает сужение артериол, вен, венул (особенно в брюшной полости). Уменьшает кровоток в гладкомышечных органах и печени, понижает давление в портальной системе.

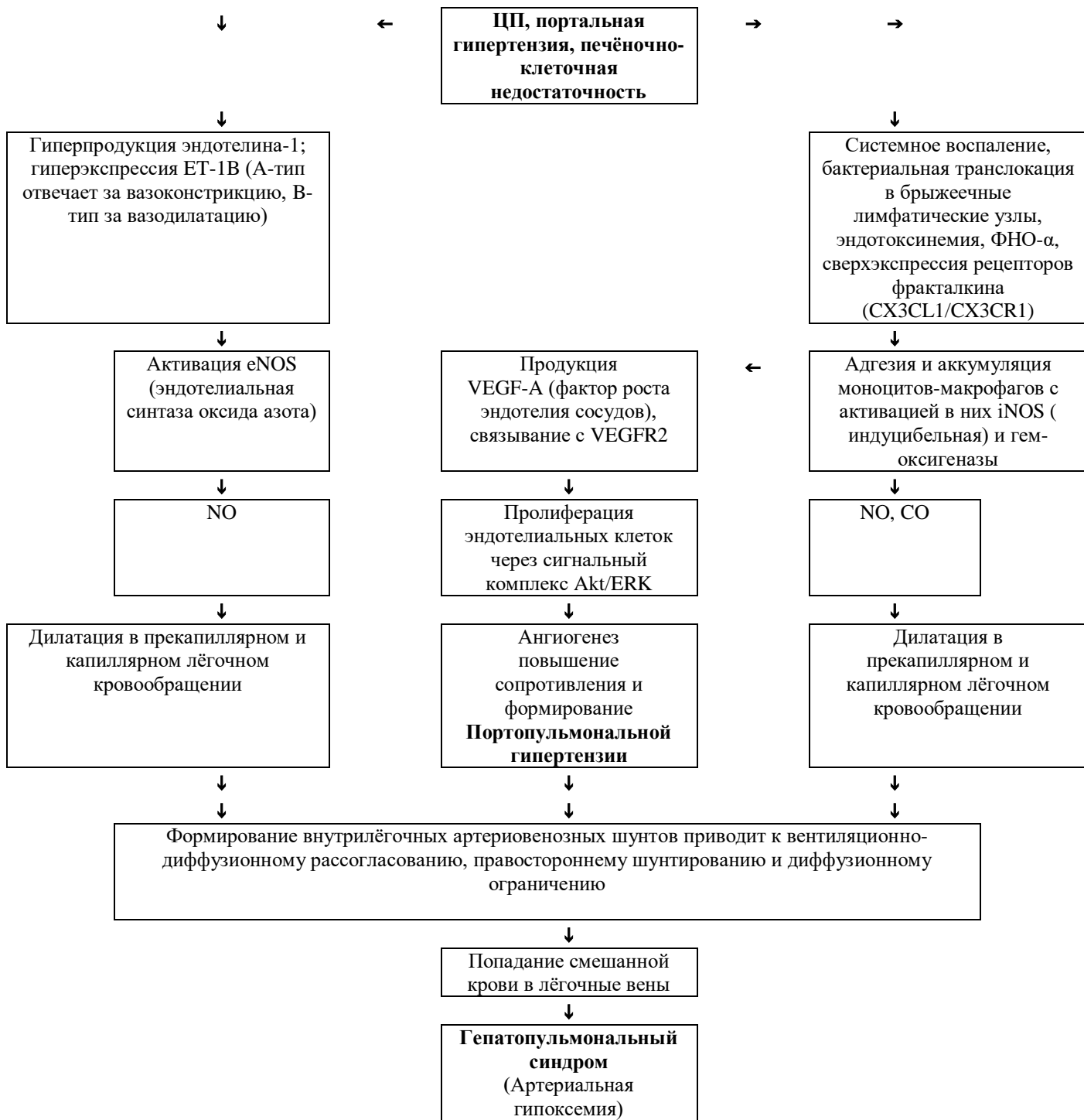
<sup>2</sup> – при отсутствии Норэпинефрина и Терлипрессина возможно применение Мидодрин (перорально, начиная с 7,5 мг и повышая дозу каждые 8 часов до не более 15 мг 3 раза в сутки) + Октреотид (либо в виде непрерывной в/в инфузии 50мкг/час или подкожно 100-200мкг 3 раза в сутки), не забывая о терапии альбумином по той же схеме

### Профилактика ГРС

1) Пациентам со спонтанным бактериальным перитонитом рекомендуется в/в введение альбумина (1,5г/кг) в момент диагностики инфекции и ещё одна доза альбумина (1г/кг) на 3-й день антибактериальной терапии.

2) У отдельных пациентов (варикозное кровотечение, эпизоды спонтанного бактериального перитонита в анамнезе, концентрация белка в асцитической жидкости < 1 г/л с ЦП и асцитом) рекомендуется длительная терапия антибиотикопрофилактика Норфлоксацином 400мг/сут, Ципрофлоксацином 500мг/сут

**7. Гепатопульмональный синдром** – одно из тяжёлых осложнений ЦП, признаками которого являются артериальная гипоксемия, внутрилёгочная сосудистая дилатация, обусловленная неадекватным синтезом и/или метаболизмом локальных вазоактивных веществ. Распространённость варьируется от 4 до 47% среди пациентов с хроническими заболеваниями печени.



Клинические проявления и диагностика

<p><b>Клинические признаки ГПС</b></p>	<p>Проявления хронического заболевания печени и кислородной недостаточности. У большинства пациентов с ГПС одышка развивается после нескольких лет заболевания печени. Однако одышка является неспецифичным симптомом (встречается при печёночном гидротораксе, портопупульмональной гипертензии, анемии, асците, истощении дыхательной мускулатуры и хроническом сердечно-лёгочном заболевании), более специфичными являются:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Платипноэ – усиление одышки в вертикальном положении и облегчение в горизонтальном</li> <li>• Ортодеоксия – снижение сатурации более чем на 5% при переходе из горизонтального в вертикальное положение</li> </ul>
--	--

	Оба симптома вызваны непропорционально возросшей дилатацией внутрилёгочных сосудов в нижних сегментах лёгких, когда пациент находится в вертикальном положении. Данные симптомы могут встречаться при артериовенозных мальформациях (лёгочных и внелёгочных), рецидивирующих лёгочных эмболах, дефектах межпредсердной и межжелудочковых перегородок.
<b>Определение сатурации крови</b>	скрининговый показатель < 96% обнаруживается у всех пациентов с $PaO_2$ ниже 70 мм.рт.ст). Измерение сатурации вначале проводится в СИДЯЧЕМ ПОЛОЖЕНИИ!
<b>Определение газового состава крови</b>	интерпретацией степеней тяжести ГПС: - $PaO_2 > 80$ мм.рт.ст → лёгкая - $PaO_2 60-79$ мм.рт.ст → умеренная - $PaO_2 50-59$ мм.рт.ст → тяжёлая - $PaO_2 < 50$ мм.рт.ст → крайне тяжёлая
<b>Обзорная рентгенография ОГК</b>	иногда встречаются признаки интерстициального заболевания, что может быть неверно истолковано
<b>КТ ОГК</b>	расширение периферических лёгочных сосудов, увеличение соотношения лёгочной артерии к бронху
<b>ФВД</b>	помогает в дифференциальной диагностике, при ГПС пациенты имеют нормальные показатели функции внешнего дыхания (при отсутствии сопутствующих заболеваний)
<b>Контрастная ЭХО-КГ</b>	ключевой метод диагностики, самый чувствительный тест (особенно в вертикальном положении) для выявления внутрилёгочного шунтирования. В качестве контрастного препарата используется раствор, образующий микропузырьки размером более 15мкм. (чтобы превысить диаметр нормальных капилляров). Ингаляция 100% $O_2$ помогает отличить функциональное шунтирование ( $PaO_2$ резко ↑ до > 600 мм.рт.ст.) от анатомического шунтирования (прирост $PaO_2 < 150-300$ мм.рт.ст.). Контрастный препарат вводится в/в, после чего пузырьки вещества визуализируются в правых камерах сердца, в случае внутрилёгочной вазодилатации, артериовенозного шунтирования или наличии внутрисердечных шунтов микропузырьки попадают в левые отделы сердца. Визуализация контрастного вещества в левых камерах сердца в течение: • 1 сердечного цикла после введения препарата свидетельствует о внутрисердечном шунтировании • 1-3 сердечного цикла после введения препарата свидетельствует о неопределённом расположении шунта • 3-8 сердечных сокращений от момента в/в введения препарата указывает на внутрилёгочное шунтирование крови в рамках ГПС (при исключении септальных пороков сердца)
<b>Сцинтиграфия макроагрегированного альбумина, меченого <math>^{99}Tc</math></b>	Является менее чувствительным методом и используется лишь при недостаточных данных после контрастной ЭХО-КГ или невозможности её проведения

### Лечение ГПС

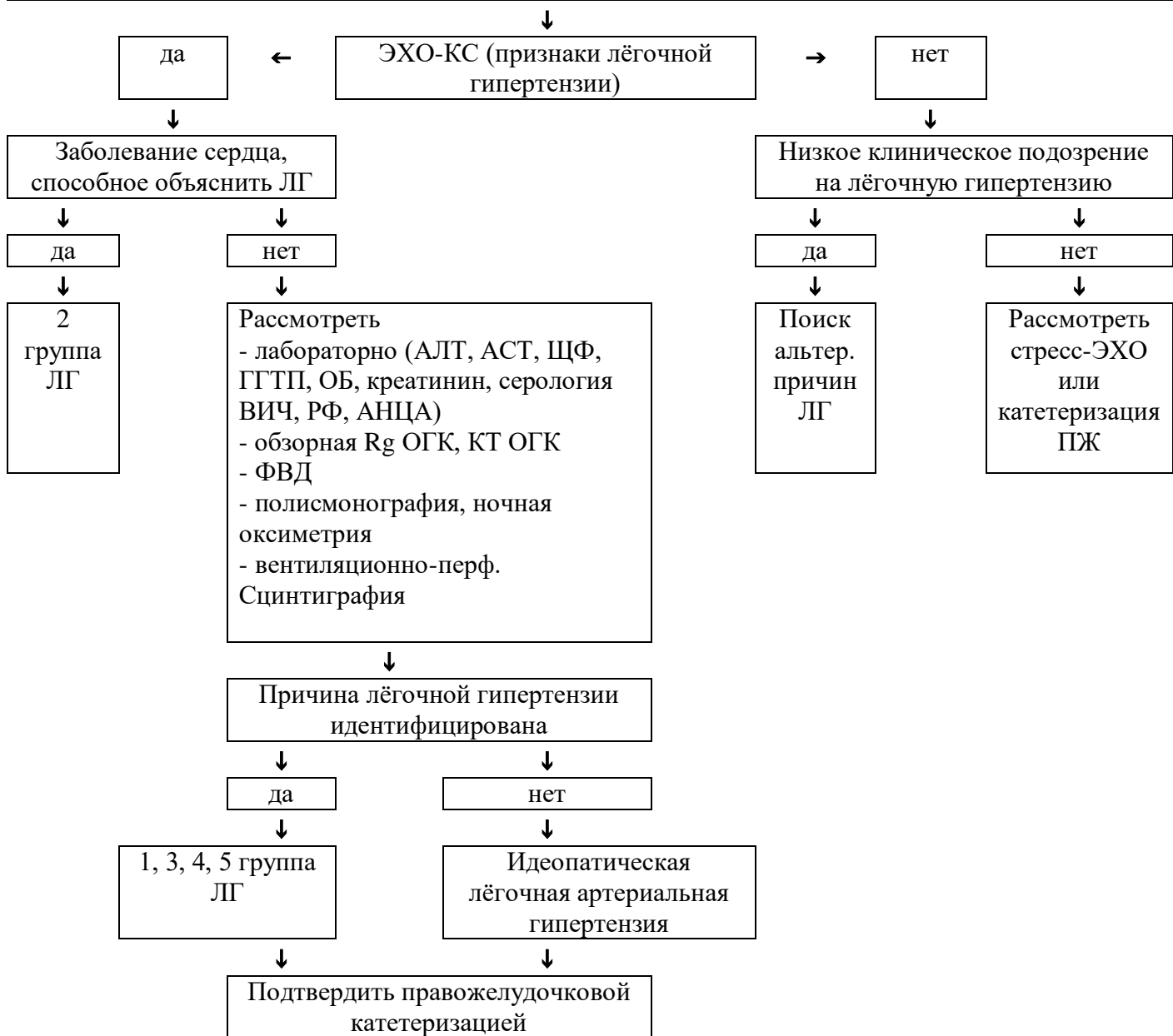
Нет доказанных медикаментозных методов лечения, показавших достаточную эффективность, поэтому у пациентов с достаточно сохранённой синтетической функцией печени (у кого есть гипоксемия лёгкой и умеренной степени), как правило, лечат симптоматически и мониторировать (каждые 6-12 мес.) газовый состав до тех пор, пока оксигенация не ухудшится достаточно для трансплантации печени (тяжёлая и крайне тяжёлая степени). Трансплантация печени способна

обратить вспять ГПС у 80% пациентов, хотя смертность, хотя смертность после трансплантации, по-видимому, выше у пациентов с ГПС, чем у пациентов без ГПС.

**8. Портопальмональная гипертензия** – встречается у 5% пациентов с ЦП, представляет собой лёгочную артериальную гипертензию (ср.  $P_{\text{лёгочной артерии}} > 25 \text{ мм.рт.ст}$  в покое и  $> 30 \text{ мм.рт.ст.}$  при нагрузке или  $\uparrow$  лёгочного сосудистого сопротивления  $> 240$ ), связанную с портальной гипертензией, при отсутствии альтернативных причин ЛАГ. Распространённость у пациентов с ЦП 0,7-16%. Относится к 1 группе лёгочных гипертензии, выделяемых ВОЗ.

Клинические проявления и диагностика

Признаки портальной гипертензии + одышка, слабость, головокружение, обморок, боли в груди, кровохарканье, ортопноэ, акцент II тона и диастолический шум над ЛА, систолический шум над трёхстворчатым клапаном (усиливается на вдохе), правожелудочковый III тон. Признаки ХСН.



Лечение

Варианты лечения ППГ экстраполированы из лечения идеопатической лёгочной артериальной гипертензии (Uptodate не рекомендует применение блокаторов кальциевых каналов):

1) Антикоагулянты (т.к. данные пациенты подвержены риску тромбоза лёгочных сосудов из-за венозного застоя, замедленного лёгочного кровотока, увеличения правых отделов сердца). Целевое МНО на Варфарине 1,5

2) Диуретическая терапия

3) Антагонисты эндотелиновых рецепторов: Амбризентан, Мацитентан. Препараты являются селективными ингибиторами «А-типа» эндотелиновых рецепторов, не затрагивая «В-тип» по сравнению с Бозентаном)

4) Простаноиды: Илопрост, Трепростинил, Селексипаг. Способствуют вазодилатации, ингибируют пролиферацию сосудов и агрегацию тромбоцитов.

5) Ингибиторы ФДЭ-5 (Силденафил, Тадалафил, Варденафил).

Для лечения ППГ можно использовать комбинированную терапию из 2-3 групп препаратов (антагонисты эндотелиновых рецепторов, простаноиды, ингибиторы ФДЭ-5).

Противопоказаны И-АПФ, сартаны, ББ, ивабрадин, трансъюгулярные внутривенные портосистемные шунты.

Трансплантация печени противопоказана при умеренной (45-59мм.рт.ст) и тяжёлой (> 60мм.рт.ст) ППГ, приемлимым исключением являются пациенты, которые отвечают на медикаментозную терапию с конечным понижением Р<sub>лёгочная артерия</sub> < 35 мм.рт.ст.

**9. Дилуционная гипонатриемия.** Представляет собой клинический синдром и диагностируется на основании: снижения уровня  $Na \leq 130$  ммоль/л, увеличения внеклеточного объёма жидкости, наличии асцита и/или периферических отёков. Встречается у 30-35% госпитализированных с ЦП, предрасполагающие факторы: приём НПВП, выполнение объёмного парацентеза без последующего введения плазмозамещающих растворов. Дилуционную гипонатриемию следует отличать от истинной гипонатриемии, которая развивается при уменьшении ОЦК из-за передозировки диуретиков у пациентов без асцита и отёков.

Клинически проявляется тошнотой, рвотой, апатией, анорексией, летаргией, судорогами, дезориентацией, головной болью (часто приходится дифференцировать с ПЭ).

Лечение: ограничение введения жидкости до 1 л и отмена диуретиков, но соблюдение бессолевой диеты.

### Целиакия. Аллергия на пшеницу. Нецелиакийная чувствительность к глютену

Целиакия (глютен-чувствительная энтеропатия, нетропическая спру) – хроническая генетически детерминированная аутоиммунная Т-клеточно-опосредованная энтеропатия, характеризующаяся стойкой непереносимостью глютена (специфических белков эндосперма зерна некоторых злаковых культур) с развитием атрофической энтеропатии и связанного с нею синдрома мальабсорбции.

Белок пшеницы существует в нескольких формах, разделённых по характеристикам растворимости: проламины (растворимы в этаноле), глютенины (растворимы в кислоте и щелочах), глобулины (в 10% NaCl) и альбумины (растворимые в воде). Токсичными являются проламины и глютенины. Под «глютенном» подразумеваются проламины пшеницы – глиадин, ржи (секалин), ячменя (хордеин).

#### Эпидемиология

Целиакия является достаточно частым заболеванием, в странах Европы и Северной Америки распространённость достигает 1%, самая высокая в Финляндии (2,4%). В клинической картине в настоящее время преобладают малосимптомные и скрытые формы заболевания, что существенно затрудняет процесс постановки диагноза.

#### Этиопатогенез

Основным фактором развития целиакии является генетическая предрасположенность к аутоиммунному воспалению (гаплотип HLA DQ2 выявляется у 90-95% пациентов, HLA-DQ8 – у остальных 5-10%)<sup>1</sup> в ответ на попадание белковых компонентов клейковины некоторых злаковых. Доминантным эпитопом, ответственным за активацию Т-клеток считается α-глиадин, состоящий из 56-75 аминокислот, идентифицированный как инициатор иммуновоспалительного ответа, его гомологи присутствуют во всех зерновых, токсичных при целиакии, и отсутствуют в нетоксичных злаках (рис, кукуруза, пшено, гречиха, амарант, киноа, сорго, просо, у некоторых пациентов овёс). Центральным событием патогенеза является связывание вышеуказанного пептида с АПК (несущими HLA-DQ2/DQ8), которые презентуют антиген CD4+ Т-лимфоцитам. Важную роль в модификации пептидов глиадина играет тканевая трансглутаминаза-2 (ТТГ), фермент, катализирующий реакцию деамидирования аминокислот с заменой глутамина на глутаминовую кислоту. Под действием тканевой трансглутаминазы в молекуле глиадина формируются отрицательно заряженные эпитопы, что повышает сродство (аффинность) пептидов к соответствующим связывающим участкам молекул DQ2 и DQ8 и способствует прочному соединению HLA молекулы с рецепторами Т лимфоцитов. В результате этих процессов активированные CD4+ клетки продуцируют (IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$ , TNF $\beta$ , IL10, IL1 $\beta$ , TGF $\beta$ ), повреждающие эпителиоциты слизистой оболочки кишечника, а также стимулируют В-лимфоциты к продукции **антител к глиадину, тканевой трансглутаминазе** и структурам слизистой оболочки тонкого кишечника (**эндомизию**). Образующиеся иммунные комплексы могут быть выявлены как в слизистой оболочке тонкой кишки, так и в других органах и тканях, включая печень, головной мозг и периферические нервы, лимфатические узлы, почки, кожу, что обуславливает многообразие (системность) клинических проявлений целиакии.

Из-за хронического воспаления возникает атрофия<sup>2</sup> нарушение всасывания питательных веществ (мальабсорбция) и нарушение переваривания (мальдигестии) из-за снижения количества дисахаридаз, пептидаз. У некоторых пациентов требуется от нескольких месяцев до нескольких лет, чтобы слизистая оболочка полностью восстановилась после исключения глютена (возможно из-за непреднамеренного поглощения глютена).

<sup>1</sup> – отсутствие в генотипе типичных для целиакии аллелей делает развитие заболевания невозможным

<sup>2</sup> – термин «атрофия» не совсем точен, т.к. целиакия стадийный процесс и в одном исследовании подсчитано, что слизистая оболочка кишечника у пациентов с целиакией на начальных этапах производит в 6 раз больше клеток в час на крипту, чем делает нормальная тонкая кишка, а время клеточного цикла сокращается вдвое. Происходит токсическое воздействие на созревающие энтероциты, что приводит к их укорочению и преждевременной потере в просвете кишечника и компенсаторному увеличению репликации криптальных энтероцитов.

Классификация и клинические проявления

Ранее целиакию делили на *типичную* (преобладают гастроинтестинальные симптомы) и *атипичную* (преобладают внекишечные проявления). В настоящее время данное разделение нецелесообразно, т.к. «атипичные» формы заболевания встречаются гораздо чаще «типичных».

Принято выделять симптомные и бессимптомные формы, последние случаи могут быть выявлены путём скрининга родственников пациента с целиакией или путём скрининга пациентов с такими заболеваниями как СД 1 типа, аутоиммунных заболеваний ЩЖ, sd. Дауна, гематологические (ЖДА) или биохимические нарушения (например, ↑ сывороточных аминотрансфераз). Ассоциированные расстройства (см. ниже) также могут привести к постановке диагноза целиакия.

<b>Ассоциированные с целиакией заболевания</b>	
Эндокринные заболевания	<ul style="list-style-type: none"> <li>• СД 1 типа</li> <li>• Аутоиммунные заболевания ЩЖ</li> <li>• Болезнь Аддисона</li> <li>• Нарушения репродуктивной функции</li> </ul>
Неврологические заболевания	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Мозжечковая атаксия</li> <li>• Нейропатия</li> <li>• Эпилепсия</li> </ul>
Заболевания сердечно-сосудистой системы	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Дилатационная кардиомиопатия</li> <li>• Аутоиммунные миокардит</li> </ul>
Заболевания гепатобилиарной системы	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ПБЦ</li> <li>• Аутоиммунный гепатит</li> <li>• Аутоиммунный холангит</li> </ul>
Хромосомные аномалии	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Синдром Дауна,</li> <li>• Синдром Шершевского-Тернера</li> <li>• Синдром Вильямса</li> </ul>
Другие	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ревматоидный артрит</li> <li>• Синдром Шегрена</li> <li>• БК, ЯК</li> <li>• Селективный дефицит IgA</li> </ul>

У детей раннего возраста классическими проявлениями являются диарея, стеаторея, схваткообразные боли в животе, вздутие, рвота, иногда запоры, нарушения аппетита, которые появляются в любое время после введения злаков в рацион. Классически ребёнок не «процветает», апатичен, раздражителен, имеет задержку физического развития, мышечное истощение, гипотонию.

<b>Клинические проявления целиакии у взрослых и детей старшего возраста<sup>1</sup></b> (в клинической картине целиакии не имеется ни одного симптома, который бы встречался у 100% пациентов, что может привести к диагностическим ошибкам)	
Гастроинтестинальные симптомы (из-за поражения слизистой оболочки: снижается выработка секретина, холецистокинина, дисахаридаз, протеаз)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• диарея (менее чем у 50% пациентов)</li> <li>• стеаторея (отсутствует у пациентов с изолированным поражением проксимального отдела тонкой кишки)</li> <li>• рецидивирующие боли в животе</li> <li>• вздутие живота</li> <li>• тошнота</li> <li>• запоры</li> <li>• повышение печеночных трансаминаз</li> <li>• лимфома кишечника</li> </ul>
Изменения со стороны кожи и слизистых	<ul style="list-style-type: none"> <li>• экхимозы и петехии (дефицит витамина К, тромбоцитопения)</li> <li>• отёки (гипопротеинемия)</li> <li>• герпетиформный дерматит (↑ тканевой транслютаминазы)</li> <li>• фолликулярный гиперкератоз (дефицит витамина А,В)</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• алопеция</li> <li>• витилиго</li> <li>• атопический дерматит</li> <li>• афтозный стоматит, хейлиты</li> </ul>
Эндокринные нарушения	<ul style="list-style-type: none"> <li>• невысокий рост, задержка полового созревания, аменорея, импотенция (гипоталамо-гипофизарная недостаточность)</li> <li>• вторичный гиперпаратиреоз (дефицит Ca<sup>2+</sup> и витамина D)</li> </ul>
Изменения со стороны костной системы	<ul style="list-style-type: none"> <li>• боли в костях</li> <li>• остеопороз, остеомалация, повторные переломы</li> <li>• артриты, боли в суставах</li> <li>• множественный кариес, дефект зубной эмали</li> <li>• низкий рост</li> </ul>
Неврологические проявления	<ul style="list-style-type: none"> <li>• головные боли</li> <li>• нарушения сна</li> <li>• депрессия</li> <li>• полинейропатия (дефицит витамина B12 и B1)</li> <li>• атаксия</li> <li>• мышечная слабость (дефицит белка и гипокалиемия)</li> </ul>
Нарушения репродуктивной функции	<ul style="list-style-type: none"> <li>• задержка полового развития</li> <li>• женское и мужское бесплодие</li> <li>• привычное невынашивание беременности, спонтанные аборт, мертворождения</li> </ul>
Гематологические проявления	<ul style="list-style-type: none"> <li>• рефрактерная к терапии ЖДА или B12 дефицитная анемия</li> <li>• кровотечения</li> </ul>
Неспецифические симптомы	<ul style="list-style-type: none"> <li>• хроническая усталость (не только из-за анемии)</li> <li>• слабость, утомляемость 10</li> <li>• раздражительность</li> </ul>

<sup>1</sup> – в прошлом целиакия считалась исключительно детским заболеванием, но в настоящее время диагноз чаще устанавливается именно у взрослых, 5-6-ая декада самый распространённый возраст для манифестации заболевания.

Целиакия повышает в 10раз риск развития некоторых злокачественных новообразований ЖКТ, в 40-70 раз повышает риск развития неходжкинской лимфомы.

### Диагностика

Диагностика целиакии – комплексный процесс, основывается на совокупности клинических, серологических, морфологических данных и на основе генетического типирования.

Группа диагностических маркёров	Описание
<b>Серологические</b> (диагностически значимым является выявление антител класса IgA, образующихся в слизистой оболочке кишечника, но необходимо учитывать, что у пациентов в 5-10% случаев имеется селективный дефицит IgA, поэтому при первичной диагностике обязательно должен определяться общий уровень IgA, в случае низкого уровня общего IgA, дальнейшее серологическое обследование строится на определении специфических антител класса IgG) <b>ОБЯЗАТЕЛЬНЫМ</b> требованием является	<b>Антитела к тТТГ</b> IgA специфичность 98%, чувствительность 98% IgG специфичность 70%, чувствительность 95%
	<b>Антитела к эндомиозию</b> (специфичность 85%, чувствительность 90%)
	<b>Антитела к ДПГ</b> IgA специфичность 88%, чувствительность 95% IgG специфичность 80%, чувствительность 98%
	<b>Антитела к глиадину</b> (не рекомендуется в настоящее время, т.к. представляет низкие диагностические данные (определяются у пациентов с ВЗК, пищевыми аллергиями)

проведение диагностики на фоне глютеносодержащей диеты!)	IgA специфичность 85%, чувствительность 90% IgG специфичность 85%, чувствительность 80%
<u>Морфологические</u> (как минимум 4 биоптата из луковицы, нисходящего отдела ДПК) <b>ОБЯЗАТЕЛЬНЫМ</b> требованием является проведение диагностики на фоне глютеносодержащей диеты!)	Положительные результаты серологического исследования должны подкрепляться результатами гистологического исследования биоптатов слизистой оболочки тонкой кишки. <b>Микроскопические признаки:</b> ↑ количества межэпителиальных лимфоцитов, различная степень атрофии ворсинок и гиперплазия крипт. В настоящее время используется морфологическая классификация по Marsh-Oberhuber (1999) с выделением 3 степеней изменений. Выявление при микроскопическом исследовании 2, 3а-с типов является достаточным основанием для диагностики целиакии у серопозитивных пациентов, даже при отсутствии клинических проявлений. 1 тип по Marsh-Oberhuber может встречаться при пищевой аллергии, лямблиозе, вирусных кишечных инфекциях, аутоиммунных заболеваниях, ВЗК. <b>Макроскопические признаки (иногда она в норме):</b> уплощение или исчезновение циркулярных складок слизистой ДПК, появление поперечной исчерченности складок, ячеистый рисунок, микронодулярная структура слизистой.
<u>Генетические</u>	Генетическое тестирование на HLA DQ2/DQ8 Как указывалось выше, почти все пациенты с целиакией являются положительными этими гаплотипами. Примерно 35% лиц европейской популяции являются DQ2 или DQ8 положительными, однако, положительный результат имеет мало диагностической ценности без серологических, морфологических и клинических данных. HLA-тестирование может быть полезно для исключения целиакии в конкретных клинических условиях.
Другие	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Анемия</li> <li>• Дефицит витамина В<sub>с</sub>, В<sub>12</sub>, D, железа, цинка</li> <li>• ↑ АЛТ, АСТ в 1.5-2 раза</li> <li>• Тельца Гейнца</li> </ul>

### Дифференциальный диагноз

Перечень заболеваний, сопровождающихся аналогичными симптомами и необходимых для исключения достаточно большой: СПК, непереносимость лактозы, фруктозы, экзокринная недостаточность ПЖ, муковисцидоз, холестатические болезни печени, аутоиммунная энтеропатия, врождённая лимфангиоэктазия кишечника (синдром Вальдмана), α-бета-липопротеинемия, резекция тонкой кишки, СИБР, микроскопический колит (лимфоцитарный, коллагеновый), болезнь Уиппла, паразитарные инфекции (стронгилоидоз, кокцидиоз, анкилостомоз), вирусные инфекции кишечника.

### Лечение

Единственным методом лечения целиакии и профилактики её осложнений в настоящее время является строгая безглютеновая диета, включение очищенного овса в диету должно проводиться под строгим контролем. Пациенты с впервые установленным диагнозом должны быть обследованы и получать лечение в отношении дефицитов микронутриентов.

ГКС зарезервированы для тяжёлого течения целиакии, сопровождающейся сильной диареей, обезвоживанием, потерей веса, ацидозом, гипокальциемией, гипопроteinемией, но пациенты редко извлекают пользу без исключения глютена.

У пациентов с целиакией и отсутствием ответа на аглютеновую диету могут применяться ГКС,

иммуносупрессивные препараты (небольшие неконтролируемые исследования). Будесонид 1-2 капсулы, покрытый кишечнорастворимой оболочкой, часто оказывается эффективным при лечении персистирующих симптомов и предпочтительнее системной ГКС-терапии. АЗА и 6-МП могут применяться в качестве ГКС-сберегающего средства при дозе 10 мг и более преднизолона в сутки для поддержания состояния пациентов.

«Безответная» целиакия – клинический диагноз, который определяется персистенцией симптомов, лабораторными отклонениями и атрофией ворсинок в течение 12 месяцев, несмотря на приверженность к аглютеновой диете, около 10% после установления диагноза не реагируют на диету, как правило, это связано со скрытым наличием глютена в рационе. Такие пациенты должны обязательно вестись диетологом, часто приходится проводить повторную дифференциальную диагностику.

#### Диспансерное наблюдение

- Срок наблюдения: пожизненно.
- Ведение больного осуществляет гастроэнтеролог и сертифицированный диетолог.
- Кратность наблюдения: после установки диагноза в течение первых двух лет – 1 раз в 6 месяцев, с 3-го года наблюдения при условии установления стойкой ремиссии и регулярных достаточных весоростовых прибавок – 1 раз в год.
- Обследование в ходе диспансерного наблюдения: опрос, осмотр, измерение роста и массы, копрограмма, клиническое исследование крови, биохимическое исследование крови (общий белок, печеночные пробы, глюкоза, кальций, фосфор, железо, холестерин, триглицериды); УЗИ органов пищеварения и щитовидной железы, у девочек старше 12 лет УЗИ органов малого таза, денситометрия поясничного отдела позвоночника; серологическое обследование. По показаниям проводится ЭГДС с биопсией СОТК, консультации специалистов (эндокринолога, стоматолога, остеолога, психолога и пр.).
- Серологическое исследование (IgG, IgA, анти-ТТГ, АГА) рекомендуется повторять ежегодно с целью объективного контроля за соблюдением БГД.
- Эндоскопическое/гистологическое обследование проводится при первом поступлении, в активном периоде заболевания и через 12-18 месяцев после первого обследования в случае клинической ремиссии, а также при ухудшении состояния больного. В случае стойкой ремиссии при установленном диагнозе целиакии, подтвержденном морфологически/гистологически, проведение повторных ЭГДС/биопсий является необоснованным.
- Родственникам больного рекомендуется провести серологическое исследование, а в случае выявления повышенных уровней специфических антител – провести полный комплекс обследования, включая эндоскопическое и гистологическое исследования.

Аллергия на пшеницу – обратимая иммунологическая реакция, опосредованная IgE, на различные пшеничные продукты. Возможно поражение ЖКТ (вздутие, диарея, боли), кожных покровов (крапивница), дыхательных путей (профессиональная БА). Для диагностики достаточно вести пищевой дневник, иногда применяется прик-тест и определение специфических IgE в крови.

Нецелиакийная чувствительность к глютену – неаллергическое заболевание, устанавливаемое пациентам, которые испытывают облегчение желудочно-кишечных симптомов при переходе на безглютеновую диету и при исключении у них целиакии. Важно отметить, что при этом расстройстве имеется дозозависимый эффект.

## СРК

СРК – функциональное расстройство ЖКТ, проявляющееся рецидивирующей болью в животе, возникающей по меньшей мере 1 раз в неделю, которая характеризуется следующими признаками (двумя или более): связана с дефекацией, сочетается с изменением её частоты и/или формы кала на протяжении последних 3 мес. при общей продолжительности не менее 6 мес., а также при отсутствии специфической уникальной органической патологии. (РК IV пересмотра). К общему сведению добавлю, что СРК является второй причиной «отгулов» на работе (временной нетрудоспособности).

### Эпидемиология

Распространённость СРК составляет примерно 10-20% с широкими вариациями в зависимости от географического региона, пола и возраста. 30-50% объёма работы гастроэнтеролога занимает СРК, часто ассоциируемый с другими состояниями, например, с функциональными диспепсией, билиарными расстройствами, мигренью, фибромиалгией, некардиальной болью в груди, дизурией, диспареунией, психическими расстройствами.

### Патофизиология

Патогенез СРК до сих пор является сложной многогранной проблемой, привлекающей внимание многих специалистов. Концепция, что СРК не имеет под собой никакой органической природы, устарела. Современная модель патогенеза СРК носит название «биопсихосоциальная». Болевые ощущения при функциональных расстройствах совершенно реальны: нервный импульс от гиперчувствительной энтеральной нервной системы проводится теми же структурами, что и при органических заболеваниях. Традиционно выделяются следующие факторы патогенеза, которые можно представить в виде порочного круга:

!**ВАЖНО** запомнить, что процесс может начаться с любого из этих звеньев.

<p><b>Висцеральная гиперчувствительность (аномальная ноцицепция)</b></p>	<p>ВГ – повышенная чувствительность в ответ на различные периферические стимулы (механические, химические, термические). Большинство пациентов с функциональными нарушениями, по-видимому, имеют неадекватное восприятие физиологических событий и измененные рефлекторные реакции в различных областях ЖКТ. Развитие хронической гипералгезии в желудочно-кишечном тракте можно объяснить повышенной возбудимостью нейронов дорсального рога в ответ на раздражение периферических тканей или на нисходящие воздействия со стороны головного мозга. При СРК в первую очередь нарушено локальное восприятие боли на уровне энтеральной нервной системы, являющееся результатом стимуляции различных рецепторов. Пациенты с СРК, проходившие баллонные исследования растяжения толстого кишечника, демонстрировали осознание растяжения и боли при давлении и объемах, которые были значительно ниже, чем у контрольных испытуемых, а повторное вздутие сигмовидной кишки может индуцировать гиперчувствительность (не сравнимую со здоровыми лицами), предполагая аномальную сенсбилизацию в рогах спинного мозга или в ЦНС. К предполагаемым нейромедиаторам, ответственным за ВГ, относится 5-НТ, субстанция Р, CGRP. Также определённую роль в существовании ВГ играет увеличение плотности ваниллоидных рецепторов 1 типа (рецептор капсаицина). В конечном итоге происходит усиление и закрепление рефлекса в ЦНС, порочный круг замыкается.</p>
<p><b>Нарушенное центральное восприятие боли, генетическая предрасположенность, сопутствующее</b></p>	<p>Острые и хронические стрессы, негативный жизненный опыт, психосоматические нарушения способны активировать гипоталамо-гипофизарную ось, что приводит к повышению уровня кортизола, активации ВНС, повышенной циркуляции ФНО-а, ИЛ-6, ИФ-гамма; воздействовать на моторику ЖКТ, снижать тормозную обратную связь на цепь эмоционального возбуждения, которая важна для ВНС. Центральная обработка сенсорной информации является аберрантной у некоторых индивидуумов, а степень этих изменений</p>

<b>тревожное расстройство</b>	коррелирует с длительностью и тяжестью симптомов, предполагая <u>структурные и функциональные изменения мозга в ответ на эти стимулы</u> . Также наблюдается повышенная вовлечённость областей мозга, которые связаны с поведенческими реакциями на симптомы СРК, повышенное их осознание и внимание к ним, с параллельным уменьшением активности в областях коры ГМ, которые должны подавлять подобный ответ.
<b>Изменение моторики ЖКТ</b>	Наблюдаемые аномалии включают повышенную частоту и неравномерность люминальных сокращений; усиленный желудочно-кишечный рефлекс, длительное транзитное время и снижение ректальных ощущений при запорах, а также увеличение двигательной реакции на холецистокинин, приём пищи и ректальная гиперчувствительность при диарее. Моторные нарушения способны приводить к изменению микробиоты.
<b>Изменение микробиоты кишечника</b>	Существование постинфекционного СРК привело к исследованию потенциальной роли изменений в кишечной микробиоте. При СРК снижается разнообразие и меняется состав кишечной микрофлоры. До 80% пациентов имеют СИБР в тонкой кишке, который объясняет частые вздутия. Микрофлора отвечает за образование сигнальных молекул (нейротрансмиттеров), стимуляцию местного иммунитета, обеспечивает цитопротекцию, выполняет трофические и энергетические функции и т.д. Основными метаболитами кишечной микрофлоры являются короткоцепочечные жирные кислоты. Например, дефицит масляной кислоты приводит к провоспалительному эффекту, повышению проницаемости слизистой оболочки кишечника и нарушению регенерации колоноцитов.
<b>Малоактивное воспаление в кишечнике</b>	При СРК наблюдается повышенный уровень провоспалительных цитокинов, повышение кол-ва тучных клеток в зоне нервного сплетения ЖКТ. Это приводит к активации иммунной системы, накоплению В-лимфоцитов, которые выделяют NO, гистамин, сериновые протеазы, способные стимулировать энтеральную нервную систему, повышать проницаемости кишечника (повышение бактериальной транслокации в стенку к-ка) и снижать целостность эпителиального барьера. При хроническом воспалении происходит гиперплазия энтерохромафинных клеток, которые выделяют 5-НТ. Всё это приводит к нарушению моторных и висцеральных реакций в кишечнике. Малоактивное воспаление в киш-ке ответственно за усиление и/или развитие ВГ.

#### Клинические проявления

1. Боль в животе: локализация и характер боли могут варьировать в широких пределах, чаще левая подвздошная область. Боль возникает до, во время или после дефекации (именно поэтому в критериях употребляется словосочетание «связана с дефекацией»). Эмоциональный стресс, приём пищи также способны усугублять боль. У женщин часто ассоциирована с менструацией. Отсутствует ночью. Характерен преходящий характер, нежели постоянная боль.
2. Диарея обычно характеризуется как частый жидкий стул небольшого или умеренного объёма (6-7 тип по Бристольской шкале). Дефекация, как правило, происходит во время бодрствования, чаще утром после еды. Обычно этому предшествуют боли в нижней части живота, ощущение спазма. Склонность к ощущению неполной эвакуации кишечника, тенезмам.
3. Запор. Важно понимать, что к запору относится не только стул реже 3 раз в неделю, а также форма кала по Бристольской шкале 1-2 типов, сильное натуживание при дефекации, использование мануальных пособий. При СРК с преобладанием запоров характерны тенезмы.
4. Ощущение распирания, вздутия живота, увеличение газообразования. Около 50% пациентов СРК-3 предъявляют жалобы на вздутие живота, которое нарастает в течение дня, усиливается после приёма пищи, менее выражено в утренние часы.
5. Пациенты сообщают о серьёзном снижении качества жизни (систематический обзор пришёл к выводу, что тяжёлый СРК сопоставим по снижению качества жизни с терминальной ХБП),

социальной стигматизации, очень часто сопутствует высокий уровень тревоги или даже депрессия. По одному исследованию пациенты с СРК готовы принять препарат с 1% вероятностью летального исхода, если этот препарат избавит их от симптоматики с 99% вероятностью. У 75-100% пациентов имеются тревожные, депрессивные эпизоды, характерна ипохондрия.

### Подтипы СРК

Должны быть установлены в соответствии с консистенцией стула в дни болевого синдрома с помощью Бристольской шкалы. Для клинических испытаний рекомендуется типирование, основанное по крайней мере на 2-х недельных ежедневных дневниковых данных, с использованием «правила 25%», также оценка должна проводиться в период отказа пациентом от лекарств.

1. СРК с преобладанием запора (СРК-З): более 25% испражнений соответствуют 1-2 типу и менее 25% испражнений 6-7 типов. Для эпидемиологии и клинической практики допустимой альтернативой является указание пациента на болевой синдром в сочетании с описанной выше характеристикой запора.
2. СРК с преобладанием диареи (СРК-Д): более 25% испражнений соответствуют 6-7 типу и менее 25% испражнений 1-2 типов, для клинической практики и эпидемиологии также достаточно связи болевого синдрома и классических проявлений диареи.
3. СРК смешанный вариант (СРК-С): более 25% испражнений соответствуют 6-7 типу и более 25% испражнений 1-2 типов. Альтернатива для эпидемиологии к клинической практике: пациент сообщает, что болевой синдром может быть связан как с диареей, так и с запором.
4. СРК неклассифицированный (СРК-Н): пациенты, которые соответствуют РК IV, но их болевой синдром сложно классифицировать в одну из трёх вышеизложенных подтипов.

### Дифференциальный диагноз

Диарея	Запор
Лекарственная диарея, кишечные инфекции (вирусные, бактериальные, паразитарные), болезнь Уиппла, амилоидоз, СИБР, ВИЧ, целиакия, лактазная недостаточность, экзокринная недостаточность ПЖ, ВИП-секретирующая опухоль ПЖ, гастринома, ВЗК, лимфоцитарный или коллагенозный колит (микроскопические колиты), радиационный (постлучевой) колит, дивертикулит, рак толстого кишечника, синдром короткой кишки, гипертиреоз.	Лекарственный запор, употребление недостаточного количества пищи/воды, опухоль толстого кишечника, других органов таза/брюшной полости; трещины, геморрой, абсцесс, стриктуры, дивертикулит, меланоз кишечника, мегаколон, диссинергическая дефекация гипотиреоз, гиперпаратиреоз, сахарный диабет, порфирия, неврологические заболевания (рассеянный склероз, инсульт, б. Паркинсона), ревматологические заболевания (склеродермия, дерматомиозит).

### Диагностика

Систематизированные обзоры рекомендуют избегать всего разнообразия диагностических мероприятий для подтверждения СРК при полном соответствии РК IV и отсутствии симптомов тревоги:

- возраст начала заболевания > 50 лет
- кровь в стуле, признаки анемии
- ночная дефекация
- необъяснимая потеря веса, рвота, лихорадка
- прогрессирующая дисфагия
- семейный анамнез ВЗК или рака кишечника
- недавнее изменение симптомов
- лимфаденопатия или пальпируемое образование

Диагностические мероприятия:

- 1) Клинический анализ крови, СОЭ, СРБ

- 2) Гормоны ЩЖ
- 3) Ig A к тканевой трансглутаминазе и эндомиозию
- 4) Копрограмма, микроскопия на яйца и паразитов
- 5) Скрытая кровь в кале иммунохимическим методом
- 6) Фекальный кальпротектин, лактоферрин (при СРК часто отмечается повышенный уровень)
- 7) ФГДС с биопсией из дистальной части ДПК
- 8) Дыхательный водородный тест
- 9) При стойкой диарее, значительно повышенном фекальном кальпротектине рекомендована колоноскопия, желательна с биопсией, т.к. микроскопический колит (особенно в возрасте старше 50 лет, сопутствующих аутоиммунных заболеваниях) может имитировать СРК-Д

#### Немедикаментозное лечение

- Пациентам рекомендуется регулярный приём пищи, избегать длительных периодов голодания, достаточный приём жидкости.
- Использование Low FODMAP диеты (см. приложение). Цель и тактика диеты: помощь пациентам в контроле над симптомами, что достигается уменьшением продуктов из списка FODMAP на несколько недель, после чего проводится пищевая провокация (постепенное включение продуктов в рацион) и оценивается симптоматика, желательно вести дневник. Важно понимать, что у каждого отдельного человека, список исключений и допущений будет индивидуальным.
- Увеличение физической активности
- Инструменты управления стрессом (йога, релаксация, медитация)
- Когнитивно-поведенческая психотерапия

#### Медикаментозное лечение

Цель терапии – разорвать порочный круг.

1. Спазмолитики (Гиосцина бутилбромид, Панаверия бромид, Альверина цитрат, Мебеверин). В РФ не зарегистрировано, но широко применяется за рубежом для лечения болевого синдрома при СРК Масло перечной мяты (капсулы 3-4 раза в сутки по 200мг за 30 мин до еды или в виде капель). В терапевтических дозах спазмолитики в течение 1 мес., далее «по требованию».
2. ТЦА, СИОЗС. Первой линией из данных групп препаратов стоит выбрать Амитриптилин в дозировке 10-25мг на ночь, Эсциталопрам, Пароксетин, Сертралин. Причём стоит заметить, что такие низкие дозировки аналогично эффективны при СРК высоким. Положительный эффект развивается примерно через 1 мес., минимальная длительность терапии 6 мес.
3. Контроль симптомов диареи: Лоперамид 2мг 1-2раза в сутки, Алосетрон (нет в РФ), Элюксадолин (нет в РФ). При длительном упорном течении диареи мы вправе назначить Колестирамин 4-8гр. 1-2 раза в сутки (т.к. избыточное количество желчных кислот способно развить СИБР и усилить симптомы СРК).
4. Контроль запора: приём пищевых волокон с едой или препаратами (Мукофальк), Макрогол (ПЭГ) 17-34г/сут, стимулятор серотониновых рецепторов Прукалоприд, Лубипристон, Линаклотид (нет в РФ), Плеканатид (нет в РФ)
5. Коррекция СИБР: Неабсорбируемый антибиотик Рифаксимин 1200 мг x 14 дней, пробиотики (работают ли они? – ответ «Должны работать» (WGO подчёркивает, что разница между пробиотиками есть, она определяется видовым составом, количеством бактерий, видом оболочки и дозировкой; штаммы и дозы см. в «Рекомендации по применению пробиотиков» РГА), в качестве примера Пробиолог СРК.
6. Закофальк (Масляная кислота) 3-4 табл в сутки в течение минимум 1 мес. (в РФ зарегистрирован как БАД).
7. STW-5. Иберогаст по 20 капель x 3 раза в сутки в течение минимум 1 мес., препарат способен оказывать противовоспалительный эффект в кишечнике, модулировать тонус гладкой мускулатуры.

### Воспалительные заболевания кишечника

ВЗК включают в себя состояния, характеризующиеся хронической или рецидивирующей иммунной активацией и воспалением в ЖКТ. БК и ЯК – две основные формы ВЗК. Менее распространёнными, но набирающими актуальность являются микроскопические колиты: коллагеновый, лимфоцитарный колиты. Другие хронические воспалительные заболевания имеют некоторые общие с ВЗК особенности проявления и патогенеза, но они имеют идентифицированную этиологию: дивертикулярный колит, инфекцию (кишечный туберкулёз), лучевой колит, лекарственный колит.

БК и ЯК имеют много общих клинических и эпидемиологических характеристик, что позволяет предположить общность этиологии, хотя методы лечения и прогноз различны. Примерно в 10% случаев БК и ЯК нельзя отличить.

#### Эпидемиология

Заболеваемость БК и ЯК находится в диапазоне 5-30 случаев на 100 000 человек, распространённость до 322 и 505 на 100 000 человек соответственно и продолжает расти. Австралия, Канада, Скандинавские страны имеют самую высокую зарегистрированную распространённость (0,75% населения страны) и прогнозируют до 1% к 2030 году. ВЗК может быть диагностирован в любом возрасте, хотя наиболее распространёнными возрастными группами являются подростковый и детский возраст.

#### Патогенез

В здоровом состоянии барьерная функция поддерживается слизистым слоем и эпителиальными клетками. Кишечный эпителий и IgA-димеры регулируют и отделяют люменальную микробиоту от иммунной системы слизистых оболочек. Кишечный эпителий также содержит специализированные клетки, такие как клетки Панета, которые производят антимикробные пептиды и М-клетки, которые взаимодействуют с люменальными антигенами. М-клетки находятся в тесном контакте с антигенпрезентирующими клетками, включая дендритные клетки (ДК). Дендритные клетки являются активными участниками поддержания иммунологической толерантности в кишечнике, непрерывно отбирая содержимое просвета через подоциты. Они представляют антиген Т-клеткам, чтобы индуцировать толерантный фенотип.

Заболевание развивается в результате сочетания нескольких факторов, включающих генетическую предрасположенность, дефекты врожденного и приобретенного иммунитета (дефекты NOD2, ATG16L1, IRGM, которые связаны с дефектной аутофагией, снижение продукции дефенсинов), кишечную микрофлору и различные факторы окружающей среды. Данный генетический фон предрасполагает к изменениям врожденного иммунного ответа, аутофагии, механизмов распознавания микроорганизмов, эндоплазматического ретикулоцитарного стресса, функций эпителиального барьера и адаптивного иммунного ответа. Ключевым дефектом иммунитета, предрасполагающим к развитию ВЗК являются нарушения распознавания бактериальных молекулярных маркеров (паттернов) дендритными клетками, что приводит к гиперактивации сигнальных провоспалительных путей. При наличии указанных микробиологических и иммунологических изменений ВЗК развивается под действием пусковых факторов, к которым относят курение, нервный стресс, дефицит витамина D, питание с пониженным содержанием пищевых волокон и повышенным содержанием животного белка, рафинированных сахаров, кишечные инфекции, особенно инфекцию *C.difficile*, приём КОК, НПВП

Результатом взаимного влияния данных факторов риска является активация Th1- и Th17-клеток, T-хелперов второго типа, гиперэкспрессия провоспалительных цитокинов (ФНО-α; ИЛ12 и 23). Итогом этих реакций становится лимфоплазмоцитарная инфильтрация слизистой оболочки толстой кишки с развитием характерных макроскопических изменений и симптомов ЯК. Каскад гуморальных и клеточных реакций при БК приводит к трансмуральному воспалению кишечной стенки с образованием характерных для БК, но не для язвенного колита (ЯК), саркоидных гранулем, состоящих из эпителиоидных гистиоцитов без очагов некроза и гигантских клеток.

**Язвенный колит**

- хроническое заболевание толстой кишки, характеризующееся иммунным воспалением ее слизистой оболочки.

Монреальская классификация ЯК по протяжённости

<b>Проктит</b>	Поражение ограничено прямой кишкой
<b>Левосторонний колит</b>	Поражение распространяется до левого изгиба толстой кишки (включая проктосигмоидит)
<b>Тотальный колит</b>	Поражение распространяется проксимальнее левого изгиба толстой кишки (включая субтотальный колит, а также тотальный ЯК с ретроградным илеитом)

Классификация по характеру течения

<b>Острое течение</b>	Менее 6 мес от дебюта заболевания
<b>Хроническое непрерывное течение</b>	Отсутствие более чем 6-месячных периодов ремиссии на фоне адекватной терапии
<b>Хроническое рецидивирующее течение</b>	Наличие более чем 6-месячных периодов ремиссии

Классификация по тяжести атаки Truelove-Witts

	<b>Лёгкая</b>	<b>Среднетяжёлая</b>	<b>Тяжёлая</b>	<b>Сверхтяжёлая</b>
Частота дефекации с кровью	<4	≥4, если:	≥6, если:	В клинической практике нередко встречается так называемая «сверхтяжелая» или «крайне тяжелая» атака ЯК, характеризующаяся диареей более 10-15 раз в сутки, нарастающим падением гемоглобина, лихорадкой выше 38°C, тяжелой гипопропротеинемией и электролитными сдвигами, высоким уровнем СРБ
Пульс	Нормальные значения	≤90 уд/ми	>90 уд/мин или	
Температура		≤37,5°C	>37,5°C или	
Гемоглобин		≥105 г/л	<105 г/л или	
СОЭ		≤30 мм/ч	>30 мм/ч	
Контактная ранимость слизистой оболочки толстой кишки		Нет	Есть	

Классификация ЯК по ответу на ГКС

<b>Гормональная резистентность</b>	1) В случае тяжелой атаки – отсутствие положительной динамики со стороны клинических и лабораторных показателей, несмотря на применение системных ГКС в дозе, эквивалентной 2 мг/кг массы тела преднизолона в сутки, в течение более чем 7 дней;
------------------------------------	--

	2) В случае среднетяжелой атаки – сохранение активности заболевания при пероральном приеме ГКС в дозе, эквивалентной 1 мг/кг массы тела преднизолона, в течение 2 недель.
<b>Гормональная зависимость</b>	1) Увеличение активности болезни, возникшее при уменьшении дозы ГКС после достижения исходного улучшения в течение 3 месяцев от начала лечения;
	2) Возникновение рецидива болезни в течение 3 месяцев после окончания лечения ГКС.

### Клиническая картина

Эпизоды диареи (характерна ночная дефекация, часто отсутствует при проктитах и проктосигмоидитах), примесь крови в кале, тенезмы (сочетаются иногда с запорами), потеря массы тела, лихорадка, анемия, внекишечные симптомы (см.ниже.). Боль при ЯК, в отличие от БК, менее характерна и носит умеренный (спастический) характер, чаще перед актом дефекации.

<b>Аутоиммунные, связанные с активностью заболевания<sup>1</sup></b>	<b>Аутоиммунные, не связанные с активностью заболевания<sup>2</sup></b>	<b>Обусловленные длительным воспалением и метаболическими нарушениями</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Артропатии (артралгии, артриты)</li> <li>• Поражение кожи (узловатая эритема, гангренозная пиодермия)</li> <li>• Поражение слизистых (афтозный стоматит)</li> <li>• Поражение глаз (увеит, ирит, иридоциклит, эписклерит)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Анкилозирующий спондилит</li> <li>• Серонегативный РА</li> <li>• ПСХ</li> <li>• Остеопроз, остеомалация</li> <li>• Псориаз</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Холелитиаз</li> <li>• Стеатоз печени, стеатогепатит</li> <li>• Тромбоз периферических вен, ТЭЛА</li> <li>• Амилоидоз</li> </ul>

<sup>1</sup> – появляются вместе с основными кишечными симптомами обострения и исчезают вместе с ними на фоне лечения.

<sup>2</sup> – имеют тенденцию к прогрессированию независимо от фазы основного заболевания и часто определяют негативный прогноз болезни

### Осложнения ЯК

Кишечное кровотечение, токсическая дилатация, перфорация толстой кишки, колоректальный рак.

### Диагностика

1. Клинический анализ крови (анемия, лейкоцитоз, тромбоцитоз)
2. Биохимическое исследование крови (электролитные нарушения, гипопропротеинемия, ↑ ЩФ – ПСХ?)
3. СРБ
4. Коагулограмма
5. Исследование фекального кальпротектина при первичной дифференциальной диагностике, а также неинвазивной оценки активности воспалительного процесса в кишечнике на фоне лечения
6. У всех пациентов с ЯК (при первой атаке) рекомендовано выполнить бактериологическое и микроскопическое исследование кала для исключения ОКИ
7. Как при дебюте заболевания, так и при обострениях рекомендуется исследование кала на токсины *C. Difficile*
8. Пациентам при среднетяжелой и тяжелой атаках ЯК, а также в случае гормональной резистентности или гормональной зависимости, резистентности к терапии иммуносупрессорами или препаратами биологической терапии, потере эффекта на терапии иммуносупрессорами или препаратами биологической терапии показано проведение исследования ДНК цитомегаловируса в биоптате из пораженных участков толстой кишки методом ПЦР (диагностически значимый титр > 5000 копий/10<sup>5</sup>) – назначение Ганцикловира 5мг/кг 2 раза в сутки в течение 14-21 дней.
9. pANCA (+ при ЯК, АИГ, ПСХ), ASCA (+ при БК, при туберкулезе) иногда могут помочь при дифференциальной диагностике данных ВЗК в сложных ситуациях.

10. Исследование активности тиопурин метилтрансферазы перед назначением азатиоприна (при возможности), т.к. у 1% людей имеется дефицит этого фермента.

11. Диагностика ЯК преимущественно основана на инструментальных методах исследования:

- обзорная Rg органов брюшной полости при тяжёлой атаке для исключения токсической дилатации и перфорации толстой кишки
- УЗИ брюшной полости и забрюшинного пространства всем пациентам
- колоноскопия с илеоскопией (обязательно для установления диагноза, а также решения вопроса о колэктомии в случае гормональной зависимости/резистентности)
- биопсия слизистой оболочки толстой кишки при первичной постановке диагноза (из прямой кишки и не менее 4 биоптатов из других участков толстой, а также тонкой кишки), при сомнениях в правильности ранее выставленного диагноза, при длительном анамнезе ЯК (более 7-10 лет) – ступенчатая биопсия (из каждого отдела толстой кишки) для исключения дисплазии эпителия.
- при необходимости дифференциальной диагностики: МРТ или КТ с контрастированием кишечника, трУЗИ, ирригоскопия с двойным контрастированием, ФГДС, капсульная эндоскопия, одно- или двухбалонная энтероскопия.

<b>Эндоскопическая картина ЯК</b>	Непрерывное воспаление, ограниченное слизистой оболочкой, начинающееся в прямой кишки и распространяющееся проксимальнее с чёткой границей. Контактная ранимость, отсутствие сосудистого рисунка и наличие эрозии, изъязвлений.
<b>Микроскопическая картина ЯК</b>	Деформация крипт, разветвлённость, разнонаправленность, появление крипт разного размера, уменьшение плотности крипт, «укорочение». Уменьшение числа бокаловидных клеток, базальный плазмцитоз, инфильтрация собственной пластинки слизистой оболочки, наличие крипт-абсцессов и базальных лимфоидных скоплений.

#### Дифференциальная диагностика

При подозрении на ЯК необходимо исключить воспалительные заболевания толстой кишки, которые не относятся к ВЗК, это инфекционные, сосудистые, медикаментозные, токсические и лучевые поражения, дивертикулит. На следующем этапе проводится верификация между ЯК и БК.

Таким образом, дифференциальная диагностика ЯК и БК проводится с: ОКИ (шигеллёз, сальмонеллёз, кампилобактериоз, иерсиниоз, амёбиаз), глистными инвазиями, паразитозами, антибиотико-ассоциированными поражениями кишечника, туберкулёзом кишечника, системным васкулитом, дивертикулитом, микроскопическими колитами, лучевым колитом.

#### Лечение

Лечебные мероприятия при ЯК включают в себя назначение лекарственных препаратов, хирургическое лечение, психосоциальную поддержку и диетические рекомендации. Выбор вида лечения определяется тяжестью атаки, наличием внекишечных проявлений, длительностью анамнеза, эффективностью и безопасностью ранее проводившейся терапии, а также наличием осложнений.

Целью терапии является достижение и поддержание бесстероидной ремиссии (прекращение приёма ГКС в течение 12 недель после начала терапии), профилактика осложнений ЯК, предупреждение операции, а при прогрессировании процесса или развитии опасных осложнений – своевременное хирургическое лечение. Полное излечение ЯК достигается только путём колпроктэктомии, поэтому при достижении ремиссии неопрированный пациент должен оставаться на постоянной поддерживающей терапии (**ГКС нельзя применять в качестве противорецидивной терапии**). Обратить внимание на оболочку препаратов Месалазина (т.к. они требуют разный уровень рН для высвобождения!!!)

Длительность поддерживающей терапии: неоперированные пациента после достижения ремиссии должны оставаться на постоянной поддерживающей (противорецидивной) терапии 5-АСК и/или иммуносупрессорами, ГИБТ.

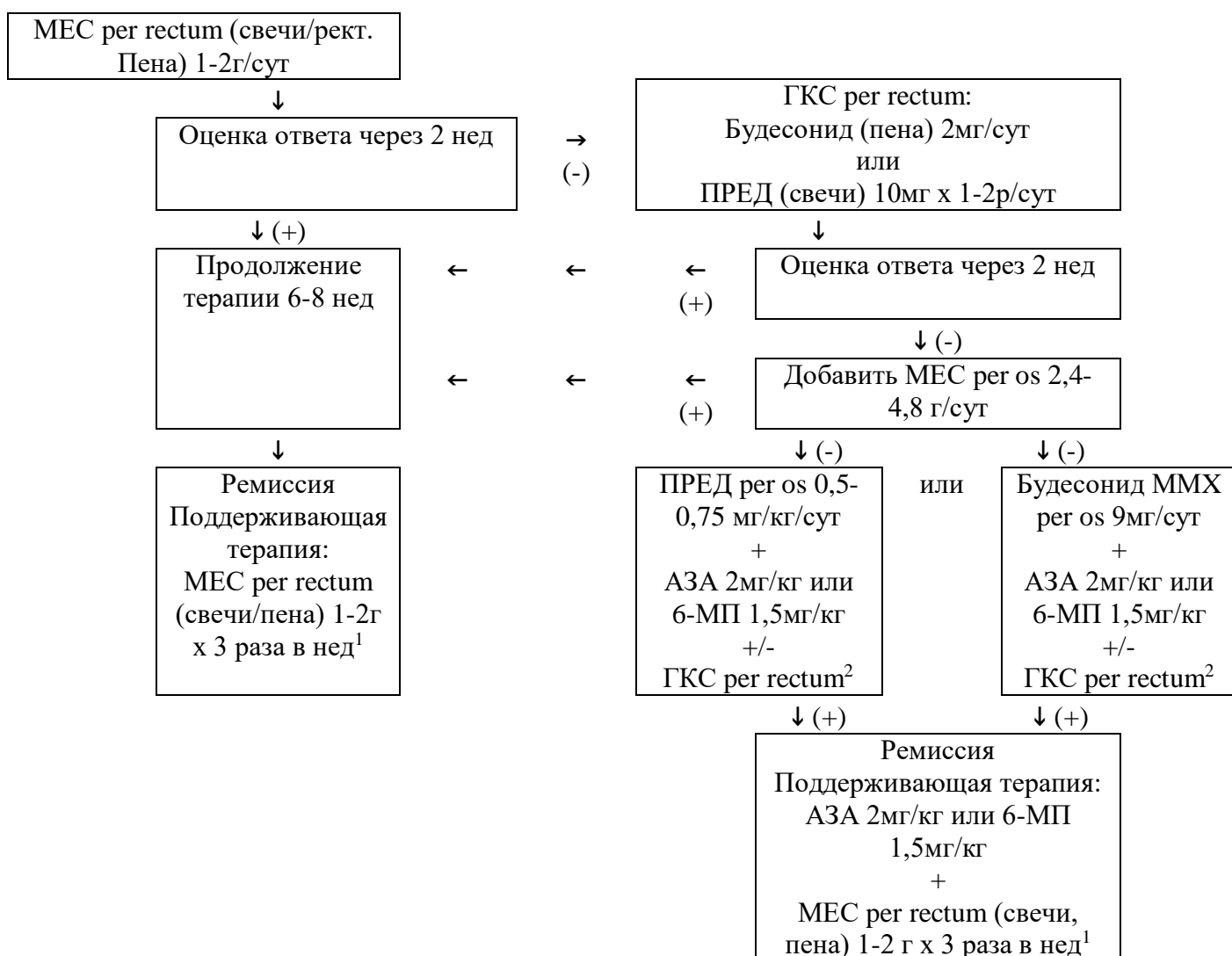
Различают:

- а) клиническую ремиссию – отсутствие примеси крови в стуле, отсутствие императивных позывов при частоте дефекаций не боле 3 раз в сутки
- б) эндоскопическую ремиссию – отсутствие видимых макроскопических признаков воспаления при эндоскопическом исследовании толстой кишки
- в) гистологическую ремиссию – отсутствие микроскопических признаков воспаления

Обязательным является сопутствующий приём препаратов кальция, витамина Д, ИПП. В период лечения необходим регулярный контроль уровня глюкозы в крови.

### Проктит

1. Лёгкая и среднетяжёлая атака.



<sup>1</sup> – регулярное применение, терапия по требованию или «терапия выходного дня»

<sup>2</sup> – возможно совмещение с местной терапией ГКС на усмотрение лечащего врача



**Левосторонний и тотальный колит**

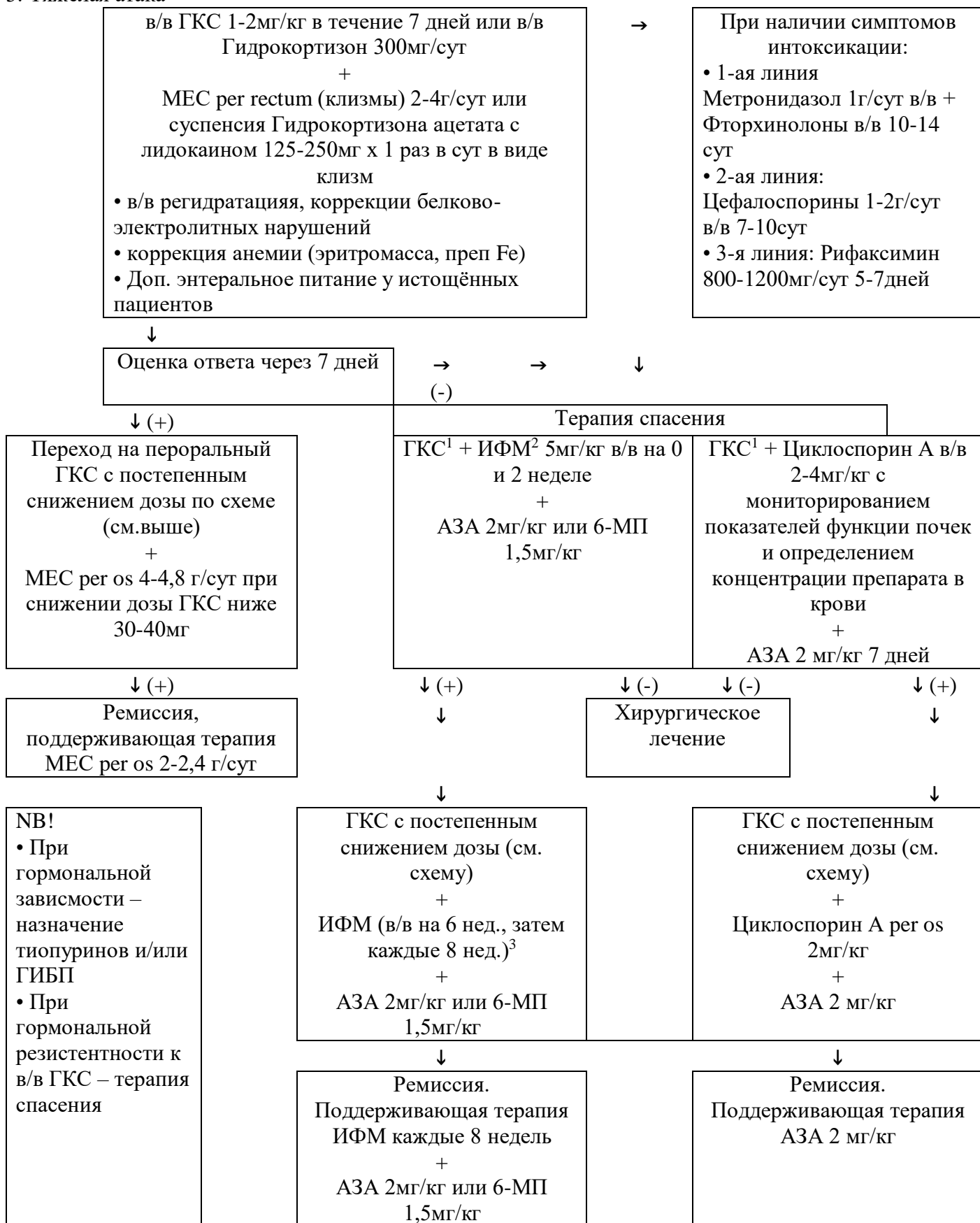
1. Лёгкая атака



<sup>1</sup> – регулярное применение, терапия по требованию или «терапия выходного дня»



3. Тяжёлая атака



<sup>1</sup> – Переход с ГКС в/в на ГКС per os осуществляется так же, как при тяжелой атаке (таб.2), кроме первых двух суток (8 и 9 день терапии), в которые Преднизолон вводится последовательно в дозе 100 мг и 75 мг с последующим переходом на таблетированный препарат. При наличии гормональной резистентности продолжение гормональной монотерапии или увеличение дозы ГКС не показано

<sup>2</sup> – Другие анти-ФНО-препараты и ведолизумаб в качестве «терапии спасения» не используются.

<sup>3</sup> – При невозможности длительного назначения ИФМ оставить АЗА 2 мг/кг

## Сверхтяжёлая атака любой протяжённости

- в/в ГКС 2 мг/кг + ГКС per rectum (клизмы с суспензией Гидрокортизона-ацетата с лидокаином или ПРЕД в микроклизмах)
- Обзорная Rg брюшной полости для исключения осложнений
- Эндоскопическое исследование проводится без подготовки, поскольку она повышает риск развития токсической дилатации



Оценка ответа через 4-7 дней  
Внутривенная терапия ГКС может быть пролонгирована, но не более 14 дней



<p>Хирургическое лечение при неэффективности консервативной терапии (гормональная резистентность, неэффективность биологической терапии) или невозможность ее продолжения (гормональная зависимость), кишечные осложнения ЯК (токсическая дилатация, перфорация кишки, кишечное кровотечение), а также рак толстой кишки или высокий риск его возникновения<sup>1</sup></p>	<p>При положительном ответе или при отсутствии непосредственной угрозы жизни больного или при отсутствии тяжёлых осложнений, требующих немедленного оперативного вмешательства рекомендована «терапия спасения» (см.выше)</p>
---	---

<sup>1</sup> – а) длительность анамнеза ЯК: риск колоректального рака составляет 2% при 10-летнем, 8% – при 20-летнем и 18% – при 30-летнем анамнезе; б) начало заболевания в детском и подростковом возрасте, хотя этот фактор может лишь отражать длительность анамнеза и не являться независимым предиктором колоректального рака; в) протяженность поражения: риск наиболее повышен у пациентов с тотальным ЯК, в то время как у пациентов с проктитом риск не отличается от среднего в популяции; г) наличие первичного склерозирующего холангита; д) семейный анамнез колоректального рака; е) тяжелые обострения ЯК в анамнезе или непрерывное течение ЯК. Последствием высокой активности ЯК может являться воспалительный полипоз, также являющийся фактором риска развития коло-ректального рака.

### Диспансерное наблюдение

- Колоноскопия должна выполняться не реже, чем каждые 3 года (при высоком риске колоректального рака скрининговая колоноскопия проводится каждые 1-2 года, а при низком риске – каждые 3-4 года).
- При длительности анамнеза более 7 лет – выполнение поэтажной биопсии или хромоэндоскопии для исключения дисплазии.
- Для оценки эндоскопической ремиссии каждые 6 месяцев выполнять исследование кала на уровень фекального кальпротектина и/или ректороманоскопию.
- Диспансерное наблюдение при ЯК проводится пожизненно и может быть прервано только при удалении толстой кишки.
- Рекомендована вакцинация, минимумом является НВV, пневмококковая инфекция, грипп. Для женщин до 26 лет, при отсутствии ВПЧ на момент скрининга, рекомендована вакцинация против ВПЧ.
- В период терапии иммуносупрессорами рекомендуется ежемесячный контроль уровня лейкоцитов и печёночных ферментов (в начале лечения раз в две недели, далее раз в месяц в течение первых 6 месяцев терапии, далее раз в три месяца).
- Пациентам перед проведением биологической терапии и далее каждые 6 месяцев, согласно приказу Минздрава России, обязательно рекомендуется консультация врача-фтизиатра и скрининг на туберкулез (квантифероновый тест, а при невозможности проведения – проба Манту, диаскин-тест)
- Пациентам до назначения иммуносупрессивной терапии, включая ГИБП и на фоне лечения рекомендуется проводить скрининг на наличие маркеров вирусных гепатитов В (HBsAg, анти-НВс, ДНК качественным методом), С (анти-НСV) и иммунодефицита человек (анти-ВИЧ), а также сифилиса.

## Болезнь Крона

Болезнь Крона – хроническое, рецидивирующее заболевание ЖКТ неясной этиологии, характеризующееся трансмуральным, сегментарным, гранулематозным воспалением с развитием местных и системных осложнений. При БК могут поражаться любые отделы желудочно-кишечного тракта – от полости рта до ануса. Тем не менее, в подавляющем большинстве случаев БК поражает илеоцекальный отдел, поэтому клиническая картина в острых случаях имеет сходство с острым аппендицитом. БК, в отличие от язвенного колита (ЯК), не может быть излечена ни терапевтическими, ни хирургическими методами лечения.

### Классификация

<b>Монреальская классификация по локализации поражения</b>	
Терминальный илеит: болезнь ограничена терминальным отделом подвздошной кишки или илеоцекальной областью (с вовлечением или без вовлечения в процесс слепой кишки)	+/- поражение верхних отделов ЖКТ: поражение проксимальнее терминального отдела
Колит: любая локализация воспалительного очага в толстой кишке между слепой кишкой и анальным сфинктером, без вовлечения тонкой кишки или верхнего отдела ЖКТ	
Илеоколит: терминальный илеит (с вовлечением или без вовлечения слепой кишки) в сочетании с одним или несколькими очагами воспаления между слепой кишкой и анальным сфинктером.	
<b>По распространённости поражения выделяют:</b>	
1. Локализованную БК: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Поражение протяжённостью менее 30 см. Чаще используется для описания изолированного поражения илеоцекальной зоны</li> <li>• Возможно изолированное поражение небольшого участка толстой кишки</li> </ul> 2. Распространённую БК: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Поражение протяжённостью более 100 см (сумма всех поражённых участков)</li> </ul>	
<b>По характеру течения выделяют:</b>	
1. Острое течение (менее 6 месяцев от дебюта заболевания): с фульминантным или постепенным началом 2. Хроническое непрерывное течение (отсутствие более чем 6-ти месячных периодов ремиссии на фоне адекватной терапии) 3. Хроническое рецидивирующее течение (наличие более чем 6-ти месячных периодов ремиссии): <ul style="list-style-type: none"> <li>• Редко рецидивирующее (1 раз в год или реже)</li> <li>• Часто рецидивирующее (2 и более раз в год)</li> </ul>	
<b>В зависимости от фенотипического варианта:</b>	
1. Нестриктурирующий, непенетрирующий тип – без осложнений (в англ. литературе luminal) 2. Стриктурирующий тип (сужение просвета кишки по данным лучевых, эндоскоп. методов) 3. Пенетрирующий тип (возникновение интраабдоминальных свищей, инфильтратов с абсцессом) 4. Периаанальный тип (свищи, анальные трещины, периаанальные абсцессы) может дополнять любой из указанных фенотипических вариантов, так и быть самостоятельным типом.	
<b>В зависимости от ответа на гормональную терапию (как при ЯК):</b>	
Гормональная резистентность. <ol style="list-style-type: none"> <li>1) В случае тяжелой атаки – отсутствие положительной динамики со стороны клинических и лабораторных показателей, несмотря на применение системных ГКС в дозе, эквивалентной 2 мг/кг массы тела преднизолона в сутки, в течение более чем 7 дней;</li> <li>2) В случае среднетяжелой атаки – сохранение активности заболевания при пероральном приеме ГКС в дозе, эквивалентной 1 мг/кг массы тела преднизолона, в течение 2 недель.</li> </ol>	
Гормональная зависимость <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Увеличение активности болезни, возникшее при уменьшении дозы ГКС после достижения исходного улучшения в течение 3 месяцев от начала лечения;</li> <li>2) Возникновение рецидива болезни в течение 3 месяцев после окончания лечения ГКС.</li> </ol>	

Тяжесть заболевания определяется тяжестью текущей атаки (тяжесть атаки по критериям Общества по изучению ВЗК при АКР), наличием внекишечных проявлений и осложнений, рефрактерностью к лечению.

Критерий	Степень тяжести атаки		
	Лёгкая	Среднетяжёлая	Тяжёлая
Средняя частота стула в сутки за последние 3 дня	Менее 4	4-6	7 и более
Боль в животе	Отсутствует/незначительная	Умеренная	Сильная
Лихорадка	Отсутствует	< 38	> 38
Тахикардия	Отсутствует	< 90	> 90
↓ Массы тела	Отсутствует	< 5%	> 5%
Гемоглобин	> 100 г/л	90-100 г/л	< 90 г/л
СОЭ	Норма	< 30 мм/час	> 30 мм/рт
Лейкоцитоз	Отсутствует	Умеренный	Высокий с изм формулы
СРБ	Норма	< 10 г/л	> 10 г/л
Гипопротеинемия	Отсутствует	Незначительная	Выраженная
Внекишечные проявления (любые)	Нет	Есть	Есть
Кишечные осложнения (любые)	Нет	Есть	Есть

Тяжесть атаки БК по индексу активности (СDAI; индекс Беста)

Критерий	Система подсчета	Кф
Частота жидкого или кашицеобразного стула	Учитывается сумма дефекаций за 7 дней	x2
Боль в животе 0 - отсутствие 1 - слабая 2 - умеренная 3 - сильная	Учитывается сумма баллов за 7 дней	x5
Общее самочувствие 0 - хорошее 1 - удовлетворительное 2 - плохое 3 - очень плохое 4 - ужасное	Учитывается сумма баллов за 7 дней	x7
Другие симптомы (внекишечные или кишечные осложнения) - артрит или атралгия - ирит или увеит - узловая эритема - гангренозная пиодермия - афтозный стоматит - анальные поражения (трещины, свищи, абсцессы) - другие свищи	Каждый из существующих пунктов умножается на коэффициент	x20
Лихорадка $\geq 37,5$	Сумма эпизодов лихорадки за 7 дней	x20
Применение лоперамида (других опиатов) для купирования диареи 0 - нет 1 - да		x30
Напряжение мышц живота (или пальпируемый инфильтрат) 0 - отсутствует 2 - сомнительно 5 - отчетливо	Оценка производится однократно в момент осмотра	x10
Гематокрит 47 минус показатель больного (М) 42 минус показатель больного (Ж)	Учитывается разница между нормальным уровнем и показателем больного (с учетом знака «+» или «-«)	x6
Масса тела в кг	1 – (фактическая масса: идеальная масса)	x100
<b>&lt; 150 баллов – неактивная БК (клиническая ремиссия),                      150-300 баллов – легкая атака,                      301-450 баллов – среднетяжелая атака,                      &gt; 450 –тяжелая атака.</b>		

Клиническая картина

К наиболее частым клиническим симптомам болезни Крона относятся хроническая диарея (более 6 недель), боль в животе, потеря массы тела, лихорадка и анемия неясного генеза, кишечная непроходимость, а также перианальные осложнения (хронические анальные трещины, рецидивирующие после хирургического лечения, парапроктит, свищи прямой кишки).

У больных БК с поражением верхних отделов ЖКТ могут наблюдаться и другие гастроэнтерологические жалобы. Так, при поражении пищевода отмечаются жалобы на боли в грудной клетке, изжогу и срыгивание (напоминающие таковые при ГЭРБ), в более тяжелых случаях – на дисфагию и одиофагию, рвоту. При БК с поражением желудка и двенадцатиперстной кишки больные могут предъявлять жалобы на боли, тяжесть и переполнение в подложечной области, тошноту, снижение аппетита.

Внекишечные симптомы – аналогичны ЯК.

Осложнения БК

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Наружные свищи (кишечно-кожные)</li> <li>• Внутренние свищи (межкишечные, кишечно-пузырные, ректо-вагинальные)</li> <li>• Инфильтрат брюшной полости</li> <li>• Межкишечные или интраабдоминальные абсцессы</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Стриктуры ЖКТ</li> <li>• Кишечная непроходимость</li> <li>• Анальные трещины</li> <li>• Парапроктит (при аноректальном поражении)</li> <li>• Кишечное кровотечение</li> </ul>
---	--

Диагностика

Алгоритм аналогичен диагностике ЯК (см.выше). Ключевым звеном установления диагноза БК является эндоскопическая, рентгенологическая и морфологическая картина.

<b>Эндоскопические критерии</b>	Регионарное (прерывистое) поражение слизистой оболочки, симптом «булыжной мостовой» (сочетание глубоких продольно ориентированных язв и поперечно направленных язв с островками отечной гиперемированной слизистой оболочкой), линейные язвы (язвы-трещины), афты, а в некоторых случаях - стриктуры и устья свищей.
<b>Рентгенологические проявления</b>	Регионарное, прерывистое поражение, стриктуры, «булыжная мостовая», свищи и межкишечные или интраабдоминальные абсцессы.
<b>Морфологические признаки</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Глубокие щелевидные язвы, проникающие в подслизистую основу или мышечный слой;</li> <li>• Саркоидные гранулемы (скопления эпителиоидных гистиоцитов без очагов некроза и гигантских клеток), которые обычно обнаруживаются в стенке резецированного участка и только в 15–36 % случаев – при биопсии слизистой оболочки);</li> <li>• Фокальная (дискретная) лимфоплазмозитарная инфильтрация собственной пластинки слизистой оболочки;</li> <li>• Трансмуральная воспалительная инфильтрация с лимфоидной гиперплазией во всех слоях кишечной стенки;</li> <li>• Поражение подвздошной кишки со структурными изменениями ворсин, мукоидной или псевдопилорической метаплазией крипт и хроническим активным воспалением;</li> <li>• Прерывистое поражение – чередование пораженных и здоровых участков кишки (при исследовании резецированного участка кишки).</li> </ul> <p>В отличие от ЯК, крипт-абсцессы при БК формируются редко, а секреция слизи остается нормальной.</p>

Дифференциальная диагностика аналогична ЯК (см.выше)

### Лечение

Лечебные мероприятия при БК включают в себя назначение лекарственных препаратов, хирургическое лечение, психосоциальную поддержку и диетотерапию. Выбор вида консервативного или хирургического лечения определяется тяжестью атаки, протяженностью и локализацией поражения ЖКТ, наличием внекишечных проявлений и кишечных осложнений, длительностью анамнеза, эффективностью и безопасностью ранее проводившейся терапии, а также риском развития осложнений БК.

При выборе тактики необходимо обратить внимание на наличие у пациента факторов неблагоприятного прогноза заболевания на момент установления диагноза: возраст < 40 лет, распространённое > 100 см поражение тонкой кишки, ранняя потребность в назначении системных стероидов, наличие перианального поражения, пенетрирующая форма, вовлечение верхних отделов ЖКТ, отсутствие заживления слизистой оболочки при достижении клинической ремиссии, статус курильщика, наличие эпителиоидных гранулём, наличие сопутствующих аутоиммунных заболеваний.

Цель терапии: индукция ремиссии и её поддержание без ГКС, профилактика осложнений, предупреждение операции, а при развитии опасных для жизни осложнений – своевременное хирургическое лечение.

Обязательным является отказ от курения, сопутствующий приём препаратов кальция, витамина Д, ИПП. В период лечения необходим регулярный контроль уровня глюкозы в крови.

### **БК с поражением илеоцекальной области, лёгкая атака**

- Будесонид капсулы в течение 10 нед по 9мг/сут, затем снижение дозы по 3 мг каждую неделю до полной отмены или
- Будесонид гранулы в виде саше в течение 16 нед по 9мг/сут, затем снижение дозы: приём по 9 мг через день в течение 2 нед.



Оценка ответа через 2-4 нед

↓ (+)

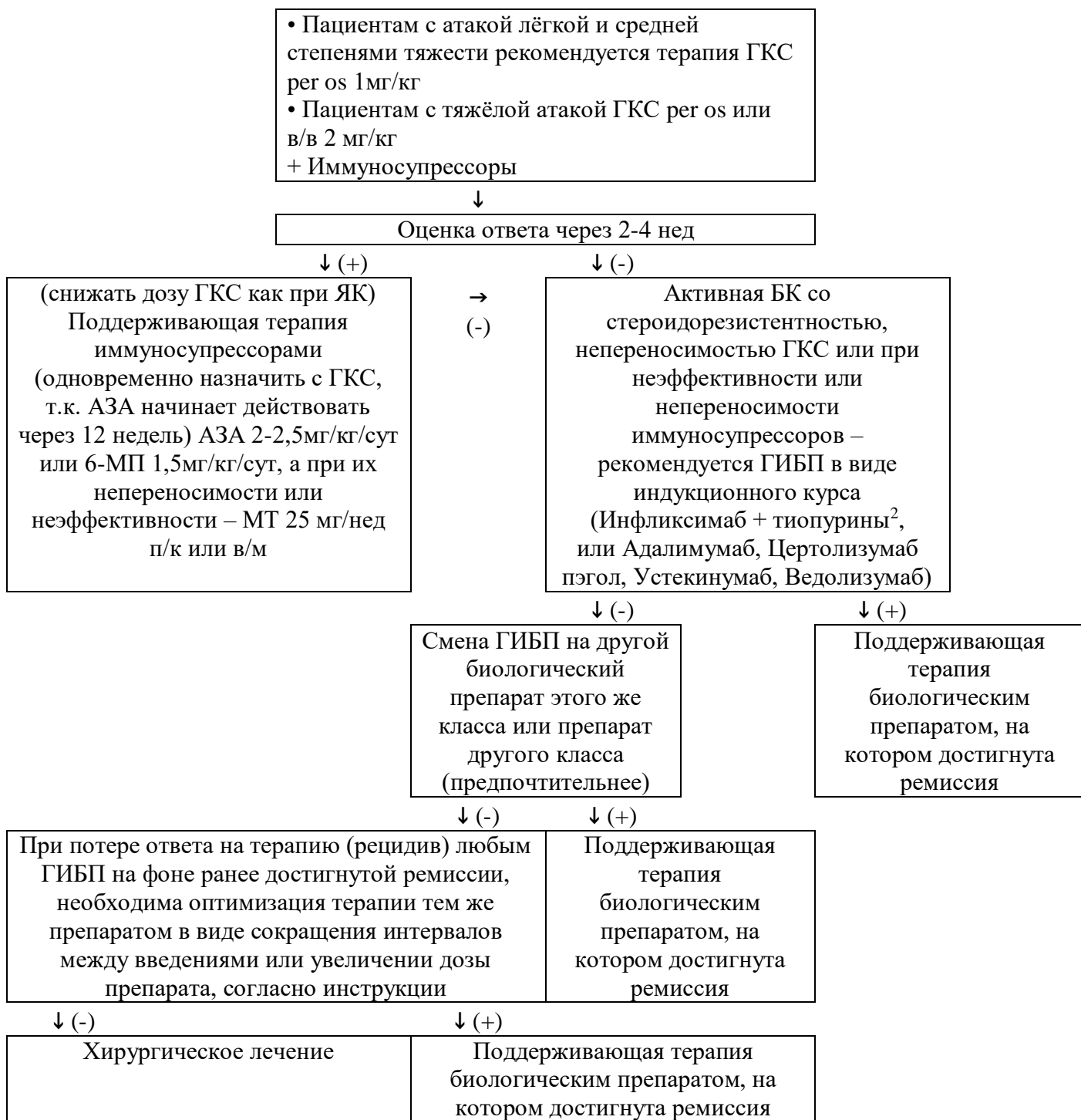
↓ (-)

Положительный эффект, поддерживающая терапия иммуносупрессорами (одновременно назначить с Будесонидом, т.к. АЗА начинает действовать через 12 недель) АЗА 2-2,5мг/кг/сут или 6-МП 1,5мг/кг/сут, а при их непереносимости или неэффективности – МТ 25 мг/нед п/к или в/м

Нет эффекта, тактика как при средней степени тяжести



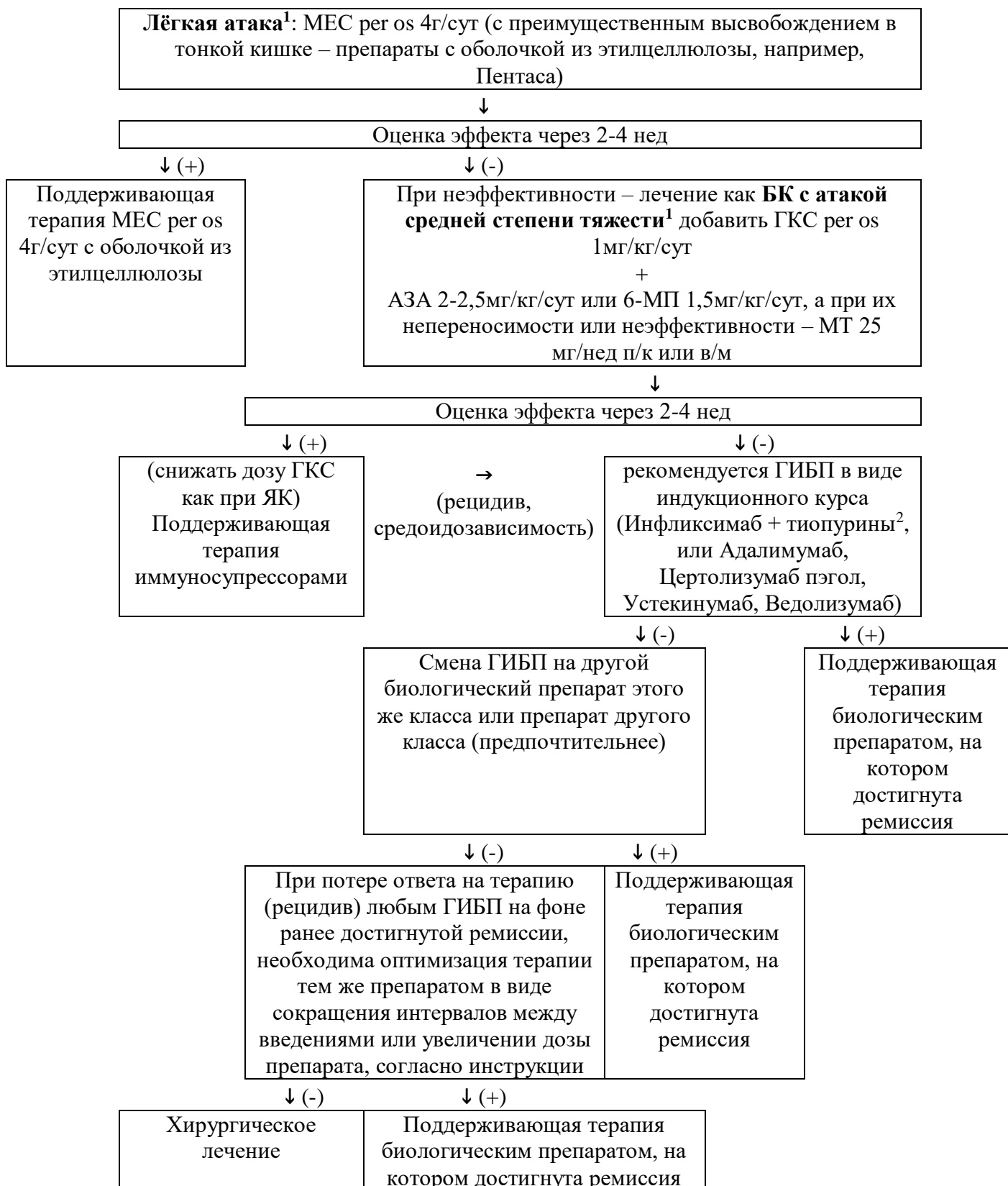
**БК толстой кишки любой локализации<sup>1</sup>**



<sup>1</sup> – При признаках активного системного воспаления и/или наличия инфильтрата, и/или гнойных осложнений рекомендовано назначение метронидазола 1 г/день + фторхинолонов 1 г/день 10–14 дней перорально или парентерально.

<sup>2</sup> – Пациентам с активной БК при назначении инфликсимаба рекомендуется комбинировать его с тиопуринами для повышения эффективности лечения, для других ГИБП целесообразность такой терапии не доказана

**БК тонкой кишки (кроме терминального илеита)**



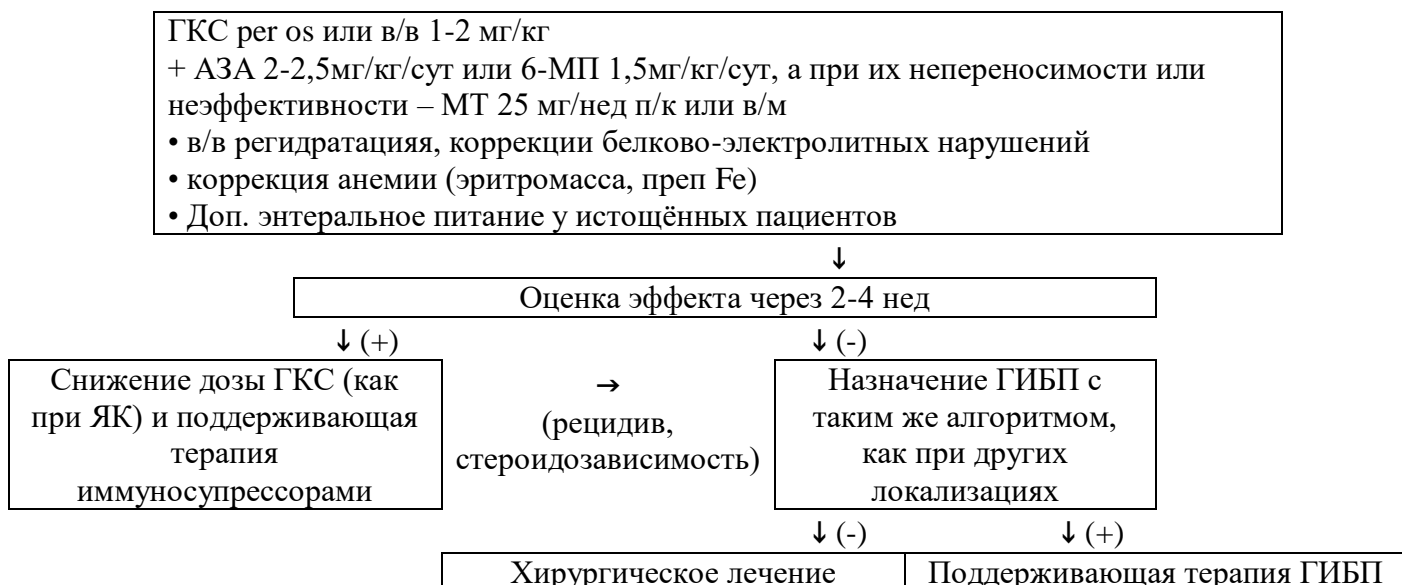
<sup>1</sup> – При признаках активного системного воспаления и/или наличия инфильтрата, и/или гнойных ослож. рекомендовано назначение метронидазола 1 г/день + фторхинолонов 1 г/день 10–14 дней перорально или парентерально.

**БК с поражением пищевода, желудка и ДПК<sup>1</sup>**



<sup>1</sup> – При признаках активного системного воспаления и/или наличия инфильтрата, и/или гнойных ослож. рекомендовано назначение метронидазола 1 г/день + фторхинолонов 1 г/день 10–14 дней перорально или парентерально.

**БК тяжёлая атака любой локализации<sup>1</sup>**



<sup>1</sup> – При признаках активного системного воспаления и/или наличия инфильтрата, и/или гнойных ослож. рекомендовано назначение метронидазола 1 г/день + фторхинолонов 1 г/день 10–14 дней перорально или парентерально.

**БК с перианальными поражениями**

Перианальные проявления при БК исключают возможность применения препаратов 5-АСК для поддержания ремиссии и требуют назначения иммуносупрессоров (а при неэффективности – ГИБП + назначение МБ (Метронидазол 1 г/сут и/или Ципрофлоксацин 1г/сут длительно до 6 мес или появления побочных эффектов, подключение Метронидазола в виде свечей/мазей).

Наличие трещин анального канала не требует хирургического лечения

Простые свищи, не сопровождающиеся симптомами, не требуют хирургического лечения, при наличии симптомов – фистулотомия и адекватное дренирование

Ректовагинальные свищи – требуют хирургического лечения под «прикрытием» илеостомы.

Мониторинг эффективности и диспансерное наблюдение

БК характеризуется прогрессирующим поражением кишечника. На момент установления диагноза осложнения (стриктуры, свищи) обнаруживаются лишь у 10-20% пациентов, в то время как в течение 10 лет подобные осложнения развиваются у >90% пациентов. В течение 10 лет хирургическое вмешательство в связи с осложнениями и/или неэффективностью консервативной терапии выполняется у половины пациентов с БК, а у 35-60% в течение 10 лет после операции развивается рецидив заболевания. Гормональная зависимость при БК в течение 10 лет хотя бы раз констатируется у 30% пациентов.

Необходимо:

- Исследование уровня фекального кальпротектина 1 раз в 3 месяца
- Пациентам при нарастании уровня маркёров воспаления (СРБ, фекального кальпротектина) рекомендуется выполнять илеоколоноскопию для оценки активности заболевания
- Эндоскопическое исследование через 6-9 мес после назначения терапии. Рутинное ежегодное исследование при отсутствии клинических показаний (сомнения в диагнозе, необходимость исключения сопутствующих состояний, нарастания клинических проявлений, подозрений на осложнения) не требуется!
- Пациентам, получающим иммуносупрессоры, рекомендовано ежемесячно выполнять исследование уровня эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов крови, свободного и связанного билирубина, креатинина, мочевины, АЛТ, АСТ, ЩФ, амилазы.
- УЗИ кишечника каждые 6 мес
- Рентгенологическое или МР-исследование кишечника для исключения стриктурирующих и иных осложнений ежегодно
- Местный осмотр перианальной области, пальцевое исследование прямой кишки для исключения перианальных осложнений ежегодно, при необходимости – трУЗИ.
- Пациентам, получающим иммуносупрессоры или ГИБП, рекомендована вакцинация против НВV, пневмококковой инфекции, против гриппа, и ВПЧ у женщин моложе 26 лет, при отсутствии вируса на момент скрининга.
- Пациентам перед проведением биологической терапии и далее каждые 6 месяцев, согласно приказу Минздрава России, обязательно рекомендуется консультация врача-фтизиатра и скрининг на туберкулез (квантифероновый тест, а при невозможности проведения – проба Манту, диаскин-тест)
- Пациентам до назначения иммуносупрессивной терапии, включая ГИБП и на фоне лечения рекомендуется проводить скрининг на наличие маркеров вирусных гепатитов В (HBsAg, анти-НВс, ДНК качественным методом), С (анти-НСV) и иммунодефицита человек (анти-ВИЧ), а также сифилиса.

### Дивертикулёз, дивертикулярная болезнь толстой кишки

Дивертикулёз – это наличие множественных дивертикулов (это грыжевидное выпячивание стенки полого органа, типичный размер 3-10мм.) полого органа.

Дивертикулярная болезнь — заболевание, характеризующееся клиническими проявлениями воспалительного процесса и его возможными осложнениями — абсцедированием, перфорацией дивертикулов, образованием свищей, перитонитом, а также кровотечением. Клинические, морфологические и функциональные проявления заболевания определяются патологическими изменениями, как минимум, одного из дивертикулов.

Классификация по строению	
Истинные	прослеживаются все слои полого органа
Ложные	состоят из «грыж» слизистой и подслизистой оболочек в толщу мышечной оболочки
По происхождению	
Врождённые (преимущественно истинные)	
Приобретённые (преимущественно ложные)	
По морфофункциональным особенностям	
Пульсионные дивертикулы	возникающие в результате действия внутрипросветного давления на стенку полого органа
Тракционные дивертикулы	формирующиеся в результате фиксации органа и деформации его стенки

Дивертикулёз ободочной кишки – это состояние, при котором в толстой кишке имеется хотя бы один дивертикул. При дивертикулёзе ободочной кишки дивертикулы по происхождению приобретённые, по строению – ложные, по морфофункциональным особенностям – пульсионные. Преимущественная локализация дивертикулов – ободочная кишка, в прямой кишке дивертикулы образуются крайне редко.

<b>«Западный» дивертикулёз</b>	При «западном» типе в первую очередь поражаются левые отделы ободочной кишки. В 95% дивертикулы располагаются в сигмовидной и нисходящей ободочной кишке. Наибольшее количество и высокая плотность их расположения отмечаются в сигмовидной кишке. Эти показатели снижаются в проксимальном направлении, однако нередким бывает сегментарное поражение, когда дивертикулы, например, определяются в сигмовидной и поперечной ободочной кишке, а в других отделах их нет. Преимущественная географическая распространенность «западного» типа дивертикулёза — США, Канада, Европа, Россия, Австралия
<b>«Восточный» дивертикулёз</b>	«Восточный» тип характерен для стран Дальнего Востока и Юго-Восточной Азии. При этом дивертикулы локализуются в слепой и восходящей ободочной кишке. Распространенность данного типа в десятки и сотни раз ниже по сравнению с «западным» вариантом.

#### Эпидемиология

Поскольку большинство людей с дивертикулёзом протекают бессимптомно, истинная частота и распространённость этого состояния до сих пор остаются неопределёнными: до 10% у лиц моложе 40 лет и до 66% у лиц 80 лет и старше. Статистические данные свидетельствуют о том, что примерно 2/3 взрослых имеют это заболевание к 90 годам. Растущее использование колоноскопии с каждым годом всё больше подтверждает это представление, ведь дивертикулы встречаются в 42,8% случаев при эндоскопическом исследовании и у 71,4% пациентов старше 80 лет. По некоторым данным дивертикулярная болезнь является самым частым диагнозом госпитализированных пациентов с ЖКТ-симптомами.

Факторы, ассоциированные с развитием дивертикулярной болезни

Алкоголь, НПВП, диета с повышенным количеством красного мяса, недостаток клетчатки, старший возраст, ожирение, низкая физическая активность, курение, дефицит витамина Д, этническая принадлежность, генетика.

Патогенез

Патогенез дивертикулёза многофакторен и недостаточно изучен. Наибольшее значение представляют анатомические особенности, изменения в стенке толстой кишки с возрастом, аномальной подвижности, влияние окружающей среды и наследственные факторы.

- В толстой кишке с дивертикулумом как продольные, так и круговые мышечные слои заметно утолщены и укорочены (но гистологически нормальные мышечные клетки), содержат более чем 2-кратное увеличение эластина между мышечными клетками, который откладывается в сжатом виде, что приводит к укорочению тени и «сгущению» круговой мышцы, описывается увеличение синтеза коллагена III типа, сверхэкспрессия тканевого ингибитора металлопротеиназ, это снижает растяжимость и вязкоупругие свойства соединительной ткани, делает её более плотной и хрупкой.

Матриксные металлопротеиназы регулируют отложение белков внеклеточного матрикса, поэтому ↑ тканевого ингибитора вероятно объясняет увеличение отложения эластина и коллагена.

- Моторика. Исследования с использованием толстокишечной манометрии показали более высокое люминальное давление в покое, постпрандиальное и стимулированное неостигмином у пациентов с дивертикулёзом по сравнению с контролем. Пейнтером была предложена теория сегментации, которая постулирует о том, что сокращение толстой кишки в гаустральных складках заставляет перистальтировать толстую кишку не как непрерывную «трубку», а как ряд дискретных элементов, которые приводят к чрезмерно высокому давлению внутри каждого сегмента. Западная диета, с характерным для неё дефицитом клетчатки, допускает усиленную гиперсегментацию, тем самым способствуя развитию дивертикулов. Кроме того, были обнаружены более высокие показатели моторики, ретропропагирование сократительных волн в дивертикулярных сегментах, уменьшение количества интерстициальных клеток Кахала (пейсмейкеры моторики, «кишечный кардиостимулятор»), нейронов в интрамуральных ганглиях. Таким образом, моторика кишечника у данных пациентов представляется аномальной как по подвижности, повышенному внутрипросветному давлению, так и по направлению.

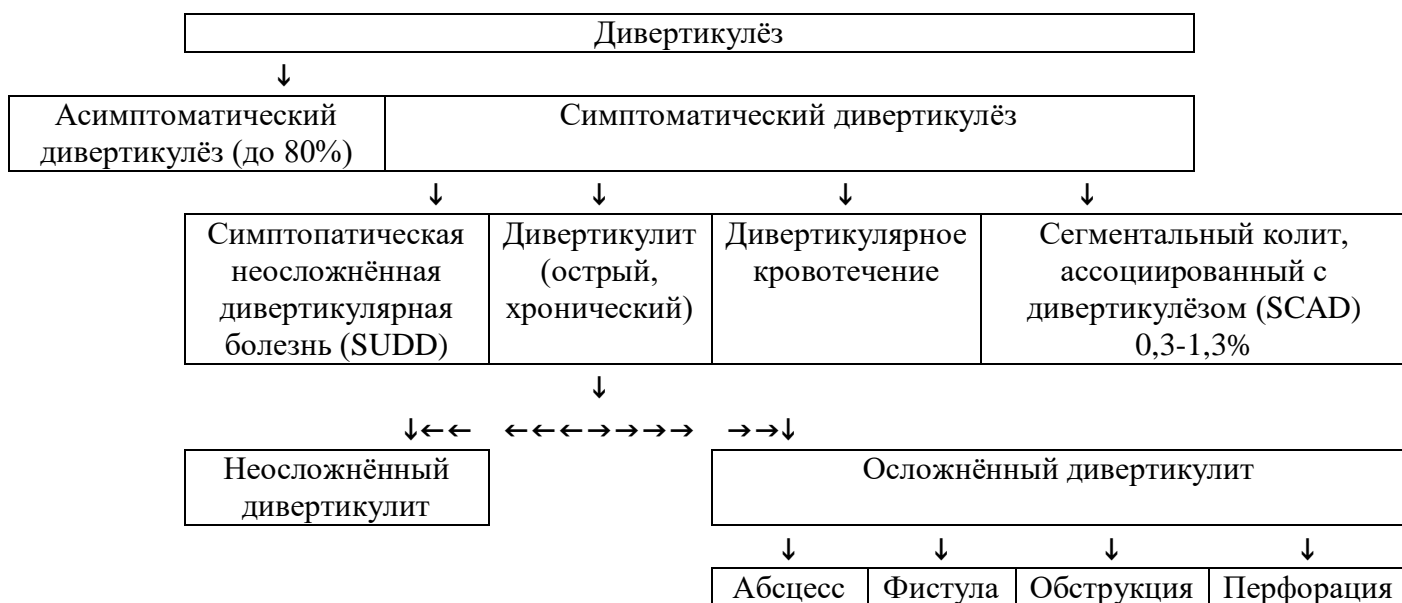
- В основе развития дивертикулита лежат воспалительные изменения в стенке дивертикулов. Задержка эвакуации содержимого из тела дивертикула через его узкую шейку приводит к образованию плотного комка, называемого фекалитом. При полной обструкции шейки дивертикула в его теле развиваются процессы воспаления, а в просвете накапливается экссудат, нарушая дренирование. Закупорка дивертикула предрасполагает к увеличению нормальной бактериальной флоры, уменьшению венозного оттока с локальной ишемией и развитием дефектного CD-2 индуцированного апоптоза, что, возможно, приводит к усилению регуляции иммунного ответа, подобно ВЗК. В зависимости от реактивных свойств организма и вирулентности инфекционного агента воспаление может варьировать от незначительного отека окружающей кишку жировой клетчатки до перфорации дивертикула с развитием перитонита.

- После стихания процессов острого воспаления структурная целостность стенки дивертикула полностью не восстанавливается. Дефекты стенки при этом заполняются грануляционной тканью, которая находится в постоянном контакте с агрессивным содержимым толстой кишки при высокой концентрации в нем микроорганизмов. Так как мышечный и подслизистый слои в дивертикуле отсутствуют, при разрушении базальной мембраны и собственной пластинки слизистой содержимое кишки контактирует не со стенкой кишки, а с околотолстокишечной клетчаткой, создавая условия для перехода процесса в хроническую форму и развития рецидивов дивертикулита.

- Механизм развития кровотечения из дивертикула состоит в том, что при эвакуации фекалита через шейку в ее узкой части происходит повреждение рыхлой отечной слизистой. Именно в этом месте шейку дивертикула обвивают конечные ветви vasa recta.

## Классификация

Общепринятой классификации дивертикулёза нет, поэтому в данном пособии представляю наиболее логичную на мой взгляд (взято из Gastrointestinal and Liver Disease Feldman 11ed, 2021).



### Асимптоматический дивертикулёз

Бессимптомный дивертикулёз обычно является случайной находкой у пациентов, проходящих обследование по другим показаниям. Нет четких указаний на какую-либо специфическую терапию или специальное наблюдение за пациентами с бессимптомным дивертикулёзом, и можно спорить о том, является ли само наличие дивертикулёза в стареющей популяции даже болезнью или просто связанным со старением физиологическим вариантом.

### Симптопатическая неосложнённая дивертикулярная болезнь (SUDD)

Некоторые пациенты обращаются к врачу по поводу неспецифических абдоминальных жалоб и обнаруживают дивертикулёз, если предполагается, что клинические признаки возникают из дивертикулярного источника и нет никаких признаков осложнений дивертикулярной болезни (дивертикулит, кровотечение), болезнь может быть определена как SUDD, которая имеет сходство с СРК, протекает длительно и доброкачественно (имеет низкую частоту осложнений). Некоторые авторы считают, что SUDD является поздним следствием СРК.

Клинические проявления: боль в животе, усиливающаяся при приёме пищи, уменьшается после дефекации или флатуленции. Некоторые отмечают вздутие живота, запор, диарею.

Лечение аналогично СРК.

### Дивертикулит

Дивертикулит уже давно воспринимается как наиболее распространенное осложнение дивертикулёза, встречающееся примерно у 10-25% пациентов. Клинически он проявляется либо острым, либо хроническим процессом, отсутствием или наличием осложнений.

1. Неосложнённый дивертикулит, характеризуется наличием локализованного воспаления толстой кишки с образованием или без образования небольшого абсцесса, который ограничен стенкой толстой кишки. Это наиболее распространенное проявление дивертикулита, и встречается примерно у 80% пациентов, поступивших с первым приступом.

Клинические проявления: боль в нижних квадрантах живота, прерывистая или постоянная, часто ассоциирована с диареей, запором. Иногда присутствуют тошнота, рвота. Дизурические расстройства могут быть результатом раздражения мочевого пузыря, выванного соседней воспалённой сигмовидной кишкой («симпатический цистит»). При пальпации иногда отмечается локализованная болезненность в нижних отделах живота, в некоторых случаях возможно пропальпировать мягкий цилиндрический инфильтрат.

- Лабораторно иногда обнаруживается лейкоцитоз, повышение СРБ > 50 мг/л.
- УЗИ и рентгенологическая оценка часто играет ключевую роль в диагностике, выявлении осложнений. КТ с водорастворимым контрастом, вводимым перорально, ректально, а также внутривенно является тестом выбора (чувствительность и специфичность 97%). Находки включают в себя утолщение стенки кишечника, скручивание периколического жира, периколической жидкости и небольшие абсцессы, ограниченные стенкой толстой кишки, а также экстравазиваронный контраст.
- Эндоскопию, как правило, следует избегать у пациентов с подозрением на острый дивертикулит из-за риска перфорации.

#### Лечение

Применяется симптоматическая терапия, у некоторых избирательных пациентов следует рассмотреть антибактериальную терапию (ранее применяли у всех): фторхинолоны или сульфаниламидные антибиотики в комбинации с ментронидазолом или амоксициллин-клавуланатом в течение 10 дней. Хирургическое лечение применяется при частых рецидивах.

## 2. Осложнённый дивертикулит

Примерно у 15-20% всех пациентов с дивертикулитом развиваются значительные осложнения, которые очень часто требуют хирургической тактики: абсцессы, флегмоны, перфорации, перитонит, стеноз, фистулы.

### **Сегментальный колит, ассоциированный с дивертикулёзом (SCAD)**

первоначально считался редкой формой болезни Крона в сегменте толстой кишки, содержащем дивертикулы. SCAD может имитировать клинические проявления ВЗК и в первую очередь поражает сигмовидную кишку.

Симптомами, как правило, являются спастическая боль, диарея и ректальное кровотечение. Эндоскопически слизистая оболочка сигмовидной кишки характеризуется эритемой, рыхлостью различной степени и эрозиями слизистой оболочки только в пределах сегмента толстой кишки, несущего дивертикул. Образцы биопсии могут показать хроническое лимфоцитарное заболевание. инфильтрация, криптит, абсцессы крипт и даже гранулемы; многие случаи гистологически неотличимы от ВЗК или ишемического колита. Пациента с SCAD, как правило, чувствительны к 5-АСК.

### **Дивертикулярное кровотечение**

Дивертикулярное кровотечение, возможно, является наиболее распространенной причиной значительного кровотечения из нижних отделов ЖКТ у взрослых и составляет примерно от 30% до 66% таких случаев.

При толстокишечном кровотечении проводят гемостатическую терапию как и при другом варианте желудочно-кишечного кровотечения, а также отменяют прием антиагрегантных, антикоагулянтных и нестероидных противовоспалительных препаратов. При эндоскопической верификации источника кровотечения необходимо выполнить остановку кровотечения путем инъекции адреналина, электрокоагуляции, клипирования кровоточащего сосуда. В случае недостижения эффекта желательнее выполнить селективную ангиографию с эмболизацией.

Хирургическое вмешательство при остром толстокишечном кровотечении показано в следующих ситуациях:

- 1) рецидивирующее или продолжающееся кровотечение при неэффективности других методов его остановки;
- 2) необходимость большого объема гемотрансфузии (не менее 4 доз в течение 24 часов);
- 3) нестабильная гемодинамика, некорректируемая при проведении интенсивной терапии.

### **Антибиотик-ассоциированная диарея (ААД) и Clostridioides difficile-ассоциированная болезнь**

Одним из распространённых (2-25%) побочных эффектов антибиотикотерапии является диарея. Частота случаев варьируется в зависимости от используемого антибиотика, например, лечение Ампициллином вызывает ААД в 5-10% случаев, Амоксициллин-клавуланатом 10-25%, Цеффиксимом 15-20%, фторхинолонами 1-2%. Механизм ААД, как правило, не связан с каким-то конкретным патогеном и фактически не является результатом инфекции. Считается, что диарея вызвана нарушением нормальной микробиоты толстой кишки. Возникает во время приёма АБ, сразу после окончания и в течение 10 недель после приёма АБ.

#### Патофизиология

- а) Изменения в деградации неабсорбированных углеводов приводят к осмотической диарее
- б) Снижение деконъюгации желчных солей бактериями, приводящее к стимуляции секреции жидкости слизистой оболочкой толстой кишки
- в) Снижение бактериальной деструкции желчных солей, которые усиливают проницаемость слизистой оболочки, увеличивают цАМФ, активируют тучные клетки и стимулируют секрецию хлоридов в толстую кишку
- г) В некоторых случаях причиной является St.Aureus, Sal.Enterica, Cl. Difficile

Большинство случаев ААД протекают в лёгкой форме, самоограничиваются и не сопровождаются лихорадкой, псевдомембранозный колит отсутствует, а осложнения встречаются редко.

#### Лечение и профилактика ААД

1. Тщательный подбор АБ-препарата. Прекращение применения провоцирующего антибиотика.
2. Применение пробиотиков, содержащих Saccharomyces boulardii, L.Rhamnosus

**Clostridioides difficile** составляет менее 10% случаев амбулаторной ААД, но является важным патогеном для идентификации, поскольку требует специфической антимикробной терапии и может привести к опасным для жизни осложнениям. Cl. Difficile является наиболее частой причиной внутрибольничной диареи (до 47%), приводящей к значительному числу летальных исходов. Наиболее скомпрометированы клиндамицин, цефалоспорины 3 пок., пенициллины и фторхинолоны.

При этом бессимптомное носительство Cl. Difficile среди здоровых взрослых лиц, госпитализированных пациентов и больных, длительно находящихся в стационаре, составляет 3–15, 20–30 и 50% соответственно, основной путь передачи – фекально-оральный.

Споры бактерии могут выживать в неблагоприятных условиях внешней среды, а также при применении распространенных методов стерилизации. Кроме того, споры устойчивы к воздействию антибиотиков, могут сохраняться в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) человека длительное время и в дальнейшем привести к рецидиву заболевания даже после эрадикации вегетативных форм инфекции. Созревание спор до вегетативных форм происходит в анаэробной среде толстой кишки за счет воздействия солей желчных кислот. Прием антибиотиков или другие негативные факторы приводят к нарушению состава микробиома толстой кишки, что снижает колонизационную резистентность и обеспечивает формирование «ниши» для колонизации Cl. Difficile.

Псевдомембранозный энтероколит – энтероколит, как правило, вызванный токсинпродуцирующими штаммами Cl. Difficile. Основными факторами вирулентности являются токсины А (TcdA) и В (TcdB), вызывающие повреждение кишечной стенки и воспаления в ней, вследствие нарушения кишечного эпителиального барьера, индукции провоспалительных цитокинов, апоптоза и некроза эпителиоцитов.

#### Факторы риска:

- пожилой возраст (>65лет), наличие сопутствующих заболеваний (ВЗК, СД), госпитализация
- антибактериальная терапия
- снижение рН желудочного сока

- хирургическое вмешательство на органах ЖКТ
- энтеральное питание, в том числе через назогастральный зонд
- лечение иммуносупрессивными препаратами

Течение заболевания	Критерии
Лёгкое/умеренной тяжести	Диарея в сочетании с болью в животе
Тяжёлое	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Водянистая диарея с кровью</li> <li>• Гипоальбуминемия <math>&lt; 30</math> г/л в сочетании с одним из следующих симптомов:               <ol style="list-style-type: none"> <li>а) лейкоцитоз <math>&gt; 15 \times 10^9</math></li> <li>б) болезненность при пальпации живота</li> </ol> </li> </ul>
Осложнённое	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Водянистая диарея с кровью</li> <li>• Один из нижеперечисленных симптомов:               <ol style="list-style-type: none"> <li>а) гипотензия</li> <li>б) лихорадка <math>\geq 38.5</math>С</li> <li>в) илеус</li> <li>г) изменение сознания</li> <li>д) лейкоциты <math>&gt; 25 \times 10^9</math> или <math>&lt; 2 \times 10^9</math>/л</li> <li>е) органная недостаточность (необходимость в ИВЛ, почечная недостаточность)</li> </ol> </li> </ul>
Рецидив болезни	Повторное развитие менее чем через 8 недель после окончания терапии

### Диагностика

1. Анализ характерных симптомов
2. Определение токсинов *C. Difficile* или токсигенных штаммов бактерии в испражнениях методов ИФА.
3. Исследование глутаматдегидрогеназы (фермент, продуцируемый как токсигенными, так и нетоксигенными штаммами).
4. Тест ПЦР для токсигенного штамма
5. Колоноскопия. Классическая эндоскопическая картина псевдомембранозного колита (ПМК) представлена очаговыми плотно спаянными с подлежащей слизистой оболочкой желто-зелеными или желтоватыми наложениями, между которыми отмечаются участки с гиперемированной слизистой. При попытках удаления пленок, обнажаемая поверхность кровоточит. Часто наложения описываются как бляшки, имеющие диаметр от нескольких миллиметров до 1–2 см. При прогрессировании процесса наложения сливаются и полностью покрывают поверхность слизистой оболочки, которая подвергается некрозу и при отторжении экссудата становится изъязвленной.
6. Морфологическое исследование. Следует отметить, что гистологическое исследование биоптатов не служит необходимым условием для установления диагноза при *C. difficile*-ассоциированной болезни, однако может быть крайне важным для дифференциальной диагностики. При первой стадии ПМК определяются скопления фибрина, муцина и нейтрофилов на участках между криптами. При второй стадии поверхностная часть крипт оказывается включенной в мембрану. Эпителий нижних отделов крипт сохранен, а просвет их расширен. При третьей стадии ПМК слизистая оболочка и подслизистый слой некротизированы, замещены массами фибрина со скоплениями нейтрофилов, видны многочисленные кровоизлияния в слизистую оболочку; в более глубоких отделах (мышечный слой) обнаруживаются полнокровные сосуды, кровоизлияния, лимфоцитарная инфильтрация преимущественно очагового характера.

## Лечение

<b>Лёгкое/средней тяжести течение</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Отмена провоцирующего антибиотика<sup>1</sup></li> <li>• Метронидазол 500мг 3 раза в сутки 10 дней.</li> <li>• Сорбенты, пробиотики</li> <li>• Трансплантация фекальной микробиоты.</li> </ul> <p>Если к 5-7дню терапии не удаётся добиться улучшения в самочувствии пациента, показана смена на Ванкомицин 125 мг 4 раза в сутки 10 дней. Беременных и кормящим начинают сразу с Ванкомицина.</p>
<b>Тяжёлое течение заболевания</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ванкомицин 125 мг 4 раза в сутки в сочетании с Метронидазолом 500мг 3 раза в сутки в течение 10 дней.</li> <li>• Сорбенты, пробиотики</li> <li>• Трансплантация фекальной микробиоты.</li> </ul>
<b>Осложнённое течение</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ванкомицин 125 мг 4 раза в сутки в сочетании с Метронидазолом 500мг 3 раза в сутки + Ванкомицин per rectum 500мг 4 раза в сутки в течение 10 дней.</li> <li>• Инфузионная терапия, гемотрансфузия</li> <li>• Сорбенты, пробиотики</li> <li>• Трансплантация фекальной микробиоты.</li> <li>• Субтотальная колэктомия с временной илеостомией при перфорации кишки, развитии синдрома системной воспалительной реакции, отсутствие улучшения самочувствия, несмотря на проводимое консервативное лечение в течение 5 дней, развитие токсического мегаколона, илеуса, симптомов «острого живота»<sup>2</sup>.</li> </ul>
<b>Первый рецидив заболевания</b>	<p>После первого эпизода <i>C. difficile</i>-ассоциированной болезни вероятность рецидива в последующие 8 недель составляет 10–20%. Лечение при первом рецидиве в зависимости от степени его тяжести проводится так же, как при первом эпизоде заболевания.</p>
<b>Последующие рецидивы заболевания</b>	<p>После первого рецидива возможность дальнейших рецидивов достигает 40–65%. При повторных эпизодах рецидива легкого течения и течения средней тяжести рекомендован ванкомицин в начальной дозе 500–1000 мг с постепенным ее снижением до 125 мг в сутки на протяжении 19–25 дней или ванкомицин в дозе 500 мг в течение 10–14 дней. Затем прием препарата продолжается каждые 3 дня в течение 3 недель по 125–500 мг</p>

<sup>1</sup> – пациенты, у которых антибактериальная терапия должна быть продолжена, режим антибиотикотерапии должен быть изменен, если это необходимо, на препараты с относительно низкой вероятностью обострения диареи *C. difficile*; например, парентеральные аминогликозиды, триметоприм или эритромицин

<sup>2</sup> – данное мероприятие имеет высокую послеоперационную смертность (до 42%), в одном исследовании сообщалось о другом хирургическом подходе, при котором при лапароскопии выполнялась петлевая илеостомия, а затем выполняется интраоперационный промыв толстой кишки с 8л подогретого ПЭГ раствора, а в послеоперационном периоде раствор Ванкомицина 500мг в 500мл р-ра Рингера вводили в илеостому каждые 8 часов в течение 10 дней, смертность составила 19%.

### Запор у взрослых

Под термином «запор» пациенты понимают совершенно разнообразные ситуации: для одних стул может быть слишком твёрдым или «недостаточным» по объёму, для других – дефекация слишком трудна или редка, для третьих запор представляет дискомфорт в животе, вздутие. АСГ определяет запор как неудовлетворительную дефекацию, характеризующуюся нечастым стулом (реже 3 раз в неделю), затруднением прохождения стула (дискомфорт в животе, вздутие живота, чрезмерное напряжение во время дефекации, ощущение неполной эвакуации или закупорки, твёрдый стул). Для стандартизации определения были разработаны РК IV пересмотра по функциональному запору.

#### Функциональный запор (РК IV пересмотра):

1. Должно включать в себя 2 или более из следующих элементов:

- менее 3 испражнений в неделю
- напряжение во время более чем 25% актов дефекации
- комковатый или твёрдый стул (1-2 тип по Бристольской шкале) более чем 25% дефекации
- ощущение неполной эвакуации в течение более чем 25% дефекации
- ощущение аноректальной обструкции/блокады при более чем 25% дефекации
- мануальные пособия (пальцевая эвакуация, поддержка тазового дна) для облегчения более чем 25% актов дефекации

2. Жидкий стул редко присутствует без применения слабительных средств

3. Недостаточные критерии для СРК

#### Эпидемиология

Симптомы запора встречаются примерно у 15% населения, в пожилом возрасте 24-50%.

Факторы риска:

- пожилой возраст (снижение потребления пищи, подвижности, ослабление мышц брюшной и тазовой стенок, психологические факторы и приём некоторых ЛС)
- женский пол (в основном в лютеиновую фазу МЦ, избыточная экспрессия прогестерона ассоциирована с уменьшением уровня транспортёра серотонина, высоким уровнем 5-НТ)
- недостаточное употребление клетчатки
- низкий уровень физической активности

#### Этиология и патогенез

С учётом оценки времени транзита содержимого по кишечнику, состояния мышц тазового дна могут быть выделены следующие механизмы:

1. Запор, связанный с замедлением транзита
2. Запор, связанный с нарушением акта дефекации (диссинергическая дефекация)
3. Запор с нормальным транзитом (например, СРК-3)

<b>Первичный (идеопатический) – функциональный запор</b>	
<b>Вторичный (запор как симптом):</b>	
<b>Препятствие нормальному прохождению каловых масс</b>	Колоректальные опухоли, опухоли брюшной полости и тазовых органов, ВЗК, дивертикулярная болезнь, псевдообструкция кишечника, мегаколон, долихосигма, ректоцеле, сигмоидоцеле, геморрой, синдром опущения промежности, ослабление ректальной чувствительности, ректальный пролапс, синдром солитарной язвы прямой кишки
<b>Эндокринные и метаболические нарушения</b>	СД, гипотиреоз, пангипопитуитаризм, гиперпаратиреоз, феохромоцитома, нарушение электролитного обмена при заболеваниях надпочечников/почек (ХБП), порфирия, беременность
<b>Неврологические заболевания</b>	Автономная нейропатия, б. Паркинсона, заболевания спинного мозга, ОНМК, рассеянный склероз
<b>Психические расстройства</b>	Анорексия, депрессия

<b>Ревматологические заболевания и др.</b>	Дерматомиозит, системная склеродермия, амилоидоз
<b>Особенности питания</b>	Низкое содержание в рационе клетчатки, употребление термически обработанной пищи, нарушение режима питания (приём пищи 1-2 раза в день)
<b>Приём медикаментов</b>	Диуретики, блокаторы кальциевых каналов, антидепрессанты, антигистаминные препараты, спазмолитики, противосудорожные, алюминиевые антациды, НПВП, парацетамол, препараты железа. Длительный приём слабительных средств (стимулирующих перистальтику) способен вызвать атонию кишечника. Длительный приём антрахиновых слабительных (сенна, каскара) ассоциирован с меланозом кишечника, который может проявляться запором.
<b>Острая хирургическая патология</b>	Обтурации, завороты, ущемления, странгуляции, перфорации кишечника, перитонит

Нарушение эвакуации прямой кишки, возникающее из-за неспособности опорожнить прямую кишку эффективно, из-за нарушения координации работы мышц брюшной полости, прямой кишки и тазового дна, носит название «диссинергическая дефекация», синонимы: анизм, обструктивная дефекация. Данное расстройство, вероятно, приобретается в детстве (являясь самой частой причиной запора у детей, часто сопровождается энкопрезом), оно может быть усвоенным поведением, связанным с социальными причинами, с болью из-за прохождения большого, жёсткого стула или при попытке дефекации в условиях активной анальной трещины, воспалённого геморроя. В некоторых случаях именно диссинергическая дефекация является причиной запора у пациентов, не отвечающих на стандартную терапию.

#### Критерии функционального расстройства дефекации (РК IV):

1. Соответствие диагностическим критериям функционального запора и/или СРК-3
2. При попытках испражниться должны быть следующие особенности (минимум 2):
  - ненормальный результат теста с изгнанием баллона
  - ненормальная картина аноректальной эвакуации с помощью манометрии или поверхностной ЭМГ
  - нарушение ректальной эвакуации с помощью визуализации

#### Диагностика

<b>Анамнез:</b>	Определить, что пациент понимает под запором, его длительность и динамика, кол-во актов дефекации, консистенция кала, ощущение препятствия при дефекации, чувство неполного опорожнения, необходимость дополнительного натуживания, необходимость мануальных пособий, сопутствующие симптомы. «Поиск красных флагов», например, длительная лихорадка, непреднамеренная потеря веса, ректальное кровотечение, изменение калибра стула, сильные боли в животе, отягощённый семейный анамнез по онкологии. Оценка пищевого дневника. Особенно важен акушерский и хирургический анамнез.
<b>Объективный осмотр</b>	Направлен на поиск вторичной причины запора (признаки гипотиреоза, поражения нервной системы). Крайне эффективным оказывается пальцевое ректальное исследование. Оно может идентифицировать ректоцеле, трещины, геморрой, которые могут быть вызваны запором или же наоборот приводить к добровольной задержке стула из-за болезненности. Зияющие или ассиметричное анальное отверстие может свидетельствовать о неврологическом расстройстве.

*Дальнейшее диагностическое тестирование, как правило, не требуется для большинства пациентов, которые жалуются на лёгкие симптомы, особенно подростки, молодые люди и те, у кого нет «красных флагов». Дополнительные исследования могут применяться по следующим причинам:*



### Синдром кома в горле

Ком в горле (globus sensation) – функциональное заболевание пищевода, характеризующееся ощущением комка/инородного тела, стеснением в горле, симптомы обычно более выражены при глотании слюны и менее заметны при глотании твёрдых веществ или жидкостей.

#### Эпидемиология

Ощущение комка в горле считается обычным явлением, в одном исследовании до 45% опрошенных отмечали данный симптом хотя бы 1 раз в жизни, на его долю приходится 4% посещений оториноларинголога. Симптом одинаково распространён среди женщин и мужчин.

#### Этиопатогенез

1. Висцеральная гиперчувствительность. В одном исследовании была обнаружена гиперчувствительность к раздуванию баллона по сравнению с контрольной группой.
2. Дисфункция верхнего пищеводного сфинктера по гипертоническому типу.
3. ГЭРБ. Атипичные проявления гастроэзофагеального рефлюкса могут включать в себя ощущения глобуса.
4. Психологические отклонения. Пациенты с ощущением кома в горле набирали более высокие баллы по показателям тревоги, депрессии, невротизма, интроверсии, однако так называемые «истерические» черты личности, по-видимому, не являются распространёнными среди пациентов, поэтому термин globus hystericus является неправильным и не должен использоваться.

#### Диагностика

Окончательный диагноз кома в горле требует выполнение всех следующих критериев:

- стойкое или прерывистое, не вызывающее боли ощущение кома или инородного тела в горле без каких-либо структурных повреждений, выявленных при физикальном осмотре, ларингоскопии или эндоскопии
- симптомы наблюдаются последние 3 месяца с появлением симптомов не менее 6 месяцев до постановки диагноза
- возникновение симптомов между приёмами пищи
- отсутствие дисфагии, одинофагии
- отсутствие доказательств того, что причиной симптомов является ГЭРБ или ЭоЭ
- отсутствие основных двигательных нарушений пищевода (ахалазия, непроходимость, диффузный спазм пищевода)

<b>Анамнез и физикальный осмотр</b>	Продолжительность, интенсивность, прогрессирование симптомов, влияние на качество жизни. Оценка симптомов изжоги, регургитации. Следует искать факторы злокачественных новообразований. Обязателен осмотр шеи, ротоглотки, пальпация ЩЖ.
<b>Назоэндоскопия</b>	Оториноларингологическое исследование с трансназальной волоконно-оптической ларингоскопией или трансназальной гибкой ларингоэзофагоскопией – позволяет детально исследовать ротоглотку, гипофарингию, гортань, проксимальный отдел пищевода с целью исключения структурных поражений.
<b>Видеофлюороскопия</b>	Помогает выявить функциональные и структурные нарушения глотки, выявляет и оценивает степень дисфункции ротоглотки и тяжесть аспирации.
<b>Манометрия пищевода</b>	Обеспечивает количественную оценку давления и относительного времени, участвующих в сокращении глотки + оценка моторики.
<b>pH-импедансометрия</b>	Рекомендуется у пациентов, которые не реагируют на эмпирическую терапию ИПП. Служит для определения наличия увеличения кислотного или некислотного рефлюкса и корреляции его с ощущением кома в горле.
<b>Верхняя эндоскопия</b>	Исключение структурных заболеваний, включая ГЭРБ, ЭоЭ
<b>УЗИ ЩЖ</b>	В рамках комплексной диагностики

### Лечение

Эффективное лечение глобуса ещё не определено, это объясняется отсутствием убедительных доказательств в рандомизированных исследованиях. Первоначально пациенты должны быть убеждены, что ощущение кома в горле является доброкачественным заболеванием.

1. Эмпирически пациентам рекомендована терапия ИПП (стандартная доза) в течение 6-8 недель. Примерно 1/3 пациентов положительно реагируют на кислотоподавляющую терапию.
2. Пациентам с персистирующими симптомами, которые не отвечают на ИПП, добавляют ТЦА (Амитриптилин 25мг 1 раз в сутки).

### Синдром жжения во рту

Синдром жжения во рту (burning mouth syndrome) – идеопатическое состояние, характеризующееся непрерывным ощущением жжения слизистой оболочки рта, как правило, с участием языка, иногда с вовлечением губ, слизистой оболочки рта. Классически синдром жжения во рту сопровождается дизгевзией, парагевзией, субъективной ксеростомией.

BMS – клинический диагноз, устанавливаемый путём исключения всех других причин, никакие общепринятые диагностические критерии, лабораторные тесты, визуализационные исследования не позволяют окончательно диагностировать или исключить данный синдром.

#### Эпидемиология

Распространённость BMS составляет примерно 4%, женщины в 3-7 раз чаще чем мужчины испытывают симптомы жжения во рту, особенно в постменопаузальном периоде.

#### Классификация

<b>Первичный (истинный) BMS</b>	Идеопатический
<b>Вторичный BMS</b>	Поскольку синдром жжения во рту является диагнозом исключения, важно выявить симптомы или историю болезни, которые могут быть согласованы с другими расстройствами: использование зубных протезов, изжога, кашель, одышка, головокружение, усталость, приливы жара, перепады настроения, раздражительность, потеря/набор веса, изменение кожи и ногтей, полиурия, полидипсия, онемение или покалывание в другой области тела, лихорадка, лимфаденопатия, приём иАПФ/сартанов, антиретровирусных препаратов, употребление алкоголя, табака.

<b>BMS 1 типа</b>	Пациенты не имеют никаких симптомов после пробуждения, они прогрессируют в течение дня. Ночные симптомы изменчивы. Дефицит питательных веществ и СД могут вызывать схожую картину.
<b>BMS 2 типа</b>	Пациенты имеют непрерывные симптомы в течение дня и часто бессимптомны ночью. Этот тип связан преимущественно с тревожным расстройством.
<b>BMS 3 типа</b>	Пациенты имеют прерывистые симптомы в течение дня и дни без симптомов, в качестве потенциального механизма предполагается пищевая аллергия.

#### Этиология

Единого мнения относительно окончательной причины не существует, скорее всего BMS имеет многофакторное происхождение. Многие из предполагаемых в настоящее время этиологий описывают вторичный, а не первичный BMS.

1. Эндокринная. Менопауза (хирургическая/физиологическая) связана с повышенным риском BMS. Дефицит эстрогенов может привести к атрофическим изменениям слизистой полости рта, тем самым изменяя стимуляцию нервных окончаний в эпителии. Периферическая нейропатия, возникающая на фоне СД, является причиной вторичного BMS.

2. Иммунологический механизм синдрома жжения во рту был предложен из-за повышения сывороточного СОЭ и слюнного IgA у некоторых пациентов. Аллергия нечасто выявляется у пациентов с BMS, но однако предложена, как этиологический фактор при 3 типе. Среди пищевых аллергенов наиболее часто отмечаются арахис, каштан, корица, сорбиновая кислота. Из других раздражителей – стоматологические материалы, ртуть (присутствует в амальгаме), метилметакрилат, хлорид кобальта, цинк, пропиленгликоль.

3. Нутритивная. Дефицит витаминов B1,2,6,12, а также цинка, фолиевой кислоты, железа были предложены в качестве причин вторичного BMS.

4. Психоневрологическая. Тревожное расстройство обычно считается усугубляющим фактором, а не

причиной, дефицит серотонина был предложен в качестве возможного механизма сенсорных изменений при синдроме жжения во рту из-за его роли в нисходящем торможении боли.

5. Инфекционная. Некоторые микроорганизмы наиболее распространены у пациентов с BMS без видимых поражений слизистой оболочки (*Candida*, *Enterobacter*, *Fusospirochetals*, *H.pylori*, *Klebsiella*).

6. Ятрогенная. В редких случаях иАПФ и БРА являются причиной BMS, это вероятно связано с повышенным уровнем брадикинина, что может вызывать воспалительную реакцию.

Антиретровирусные препараты, топиромат также являются препаратами, способными вызвать симптомы. Синдром жжения во рту может отмечаться у пациентов с зубными протезами, местные травмы, парафункциональные привычки

### Патофизиология

На данный момент единого патофизиологического мнения на BMS нет. Первоначально данный синдром считался психогенным заболеванием, однако в последнее время предпочтение отдается нейропатическому механизму. Это основано на объективно измеренных аномалиях физиологических реакций тройничного нерва у пациентов с BMS, имеются также данные о гистопатологических изменениях в ноцицептивных волокнах.

Некоторые исследования обнаружили неврологические различия между пациентами между пациентами с BMS и контрольной группой: объём серого вещества в вентромедиальной префронтальной коре (ВМК) был меньше у лиц с BMS, в то время как функциональная связь между миндалиной и ВМК была наоборот выше. Исследователи отмечают, что данные нарушения прогрессируют с длительностью синдрома.

Одно небольшое исследование показало, что односторонняя гиподисфункция барабанной хорды (вкусовой) приводит к гиперфункции языкового нерва, путём нарушения центрально-опосредованного равновесия между ними. Наблюдения в этих условиях показали, что, когда сенсорная цепь теряет афферентные сигналы, гиперактивность может привести к галлюцинаторным ощущениям. Примеры этого феномена включают фантомное ощущение конечности после ампутации и шум в ушах при потере слуха.

Ксеростомия, скорее всего, связана с нейропатией, а не железистой дисфункцией.

### Клиническая картина

Классические проявления включают двусторонний дискомфорт во рту (жжение, покалывание, онемение, боль), вовлекающий передние 2/3 языка; симптомы присутствуют не менее 4-6 мес., ксеростомия, дисгевзия (ощущение горького, металлического вкуса, пониженное или наоборот усиленное восприятия сладких и кислых вкусов), облегчается или усугубляется употреблением алкоголя/еды.

### Дифференциальный диагноз

Кандидоз, синдром Шегрена, склеродермия, ГЭРБ, анемия, СД, гипотиреоз, дефицит витаминов/минералов, рассеянный склероз, тревожное расстройство, ротовое дыхание, жидкости для полоскания рта на спиртовой основе, лекарственная реакция, радиационно-индуцированный стоматит, лейкоплакия, афтозный стоматит, контактный стоматит, эрозивный плоский лишай, пемфигоид, пузырчатка, географический язык, неоплазия.

### Диагностика

При истинном (идеопатическом) BMS не должно быть никаких клинически выраженных поражений в полости рта.

- Стоматологическое обследование может выявить повреждение эмали или изношенные зубы (признак бруксизма/стискивания) или выпячивание передних зубов/неправильный прикус (признак высовывания языка).
- Пальпация челюсти, мышц жевания, шеи, плеча и надглазничных мышц при болезненности свидетельствует о нарушении функции височно-нижнечелюстного сустава или бруксизме.
- Пальпация при субментальной, подчелюстной, шейной и надключичной лимфаденопатии может выявить признаки возможной инфекции или новообразования.

- Пальпация щитовидной железы может свидетельствовать о заболевании щитовидной железы.
- Осмотр кожи и ногтей может свидетельствовать о возможном дефиците питательных веществ.
- Осмотр суставов и кожи может свидетельствовать о заболеваниях соединительной ткани.
- Полное неврологическое обследование с особым вниманием к сенсорным нарушениям может способствовать развитию системного расстройства, такого как диабет или дефицит В12.

Лабораторное и инструментальное исследование должно быть направлено на исключение вторичного ВМС.

### Лечение

Следующие группы препаратов, могут быть использованы для лечения первичного ВМС:

- Клоназепам (низкая доза)
- Альфа-липоевая кислота
- Топический капсаицин, пероральный капсаицин
- Психотерапия (когнитивно-поведенческая модификация, релаксация)
- Заместительная гормональная терапия
- СИОЗС
- Трициклические антидепрессанты
- Пероральный лидокаин
- Ближнее инфракрасное облучение звездчатого ганглия, чтобы подавить симпатические выделения и улучшить приток крови к языку при глоссодинии (экспериментально)
- Топирамат
- Оланзапин
- Иглоукалывание (неконтролируемые исследования)

### Синдром запаха изо рта

Синдром запаха изо рта (галитоз) – неприятный запах с интенсивностью, выходящей за пределы социально приемлемого воспринимаемого уровня. Для начала необходимо проклассифицировать определение:

- Физиологический галитоз – неприятный запах, который не имеет конкретной причины, например, утренний, после приёма определённых продуктов.
- Патологический галитоз – неприятный запах изо рта, возникающий в результате определённой идентифицируемой причины.
- Псевдогалитоз – восприятие пациентом того, что неприятный запах изо рта присутствует, когда нет объективных доказательств неприятного запаха изо рта.
- Галитофобия – вид псевдогалитоза, при котором пациент испытывает стойкое беспокойство по поводу неприятного запаха изо рта, несмотря на отрицательную оценку клинициста.

#### Эпидемиология

Распространённость среди популяции до 30%, большинство людей не знают о наличии у них неприятного запаха, между тем, до 25% пациентов, обращающихся к медицинскому работнику с подобными жалобами, не имеют истинного галитоза. Мужчины и женщины страдают одинаково.

#### Этиопатогенез

1. Физиологический галитоз бывает обычно утром в результате относительно низкого потока слюны, он возникает из-за воздействия бактерий на десквамированные эпителиальные клетки и захваченные пищевые частицы на спинке языка, обычно он сразу исчезает после чистки зубов, приёма пищи. Другие причины включают курение, употребление ароматической пищи.
2. Большинство случаев патологического галитоза (до 90%) возникают из-за внутриротовых причин, т.к. неприятный запах изо рта это прежде всего результат микробного обмена веществ. Показана прямая корреляция между бактериальным обсеменением корня языка (особенно при наличии глубоких трещин) и наличием, интенсивность запаха. Недостаточная гигиена полости рта (чистка зубов, уход за брекетами), сухость во рту (например, при ротовом дыхании, заболеваниях слюнных желёз, синдром Шегрена, приём диуретиков, ТЦА), дефектная реставрация зубов, хронические заболевания (кариес, тонзиллит, гингивиты, стоматиты) усиливают симптомы галитоза. Бактерии, участвующие в патогенезе неприятного запаха изо рта, выделяют зловонные химические вещества. Особенно важны летучие соединения серы, такие как сероводород, метилмеркаптан и диметилсульфид. Летучие соединения серы возникают в результате микробной деградации метионина и цистеина. Другие газы, которые являются побочными продуктами распада аминокислот и могут быть вовлечены в патогенез неприятного запаха изо рта, включают индол и скатол (через распад триптофана), кадаверин (через распад лизина), путресцин и короткоцепочечные жирные кислоты (масляную, валериановую и пропионовую).
3. Носовое происхождения – относительно редко, запах, как правило, сильнее из носа чем изо рта. Причинами выступают хронические риносинуситы, инородные тела.
4. Желудочно-кишечное происхождение: дивертикул Ценкера, желудочно-кишечный свищ, ГЭРБ, *H. pylori*, СИБР.
5. Из других дыхательных путей (очень редко): бронхоэктазы, бронхиты, абсцессы лёгкого.
6. Системное происхождение: запах с одинаковым качеством исходит как изо рта, так и из носа. Причинами выступают Триметиламинурия (генетическое расстройство, вызывающее характерный рыбный запах), прогрессирующая почечная недостаточность (из-за повышенного уровня мочевины) диабетический кетоацидоз (характерный фруктовый запах), прогрессирующие заболевания печени.
7. Злокачественные заболевания полости рта, носа, ротоглотки, носоглотки, гортани, трахеи, пищевода – нонсенс, опухоль должна уже распасться, чтобы вызвать галитоз, такое невозможно пропустить.
8. Субъективные причины. Расстройства вкуса и обоняния иногда могут привести к убеждению, что

неприятный запах изо рта присутствует, когда объективно его нет. Очень часто встречается галитофобия.

#### Диагностика

1. Индикация неприятного запаха изо рта при осмотре клиницистом.
2. Анамнез. Оценить суточную динамику симптомов, методы гигиены полости рта, наличие ротового дыхания, храпа, избыточные выделения из носа, наличие каких-либо других симптомов, способных натолкнуть на вероятный этиологический фактор.
3. Физикальный осмотр: язык (наличие налётов), зубной ряд, дёсны (признаки гингивита: гиперемия, отёк, кровотечение, возникающее при чистке зубов), заболевания пародонта (подвижность зубов), слизистая оболочка полости рта (повреждения, папулы, бляшки, эрозии, язвы, пигментные поражения), миндалины (признаки хронического тонзиллита, перитонзиллярного абсцесса), нос (выделения, инородные тела).
4. Органолептические тесты (самый интересный). Клиницист оценивает интенсивность запаха в воздухе, выдыхаемом из носа или рта, или запах соскоба языка, зубного прибора или зубной нити по шкале от 0 (отсутствие запаха) до 5 (невыносимо сильный неприятный запах). Несмотря на субъективность метода, он является золотым стандартном диагностики галитоза.
5. Инструментальные тесты – тесты, которые измеряют уровень летучих соединений серы, такая диагностика проводится только специалистами по галитозу или в исследовательских условиях: сульфидные мониторы, газовая хроматография.

#### Лечение

Исходя из полиэтиологичности галитоза пациент должен направляться к соответствующему специалисту. Если специалистов не установлена конкретная причины, рекомендуется:

- использование жевательных резинок без сахара
- достаточное увлажнение полости рта
- снижение потребления алкоголя, кофе
- надлежащий уход за зубами и гигиена полости рта, включая ежедневное использование зубной нити
- бережная чистка задней части спинки языка
- полоскание рта перед сном и после приёма пищи, использование ирригатора

### Синдром желтухи

Желтуха – характерное желтое окрашивание кожи, конъюнктивы и слизистых оболочек, возникающее в результате отложения в тканях соединений билирубина, наблюдается при  $\uparrow$  сыв. билирубина  $> 34$  мкмоль/л. Желтуха обычно рассматривается как признак заболеваний печени и желчевыводящих путей, но дифференциальный диагноз должен быть более широким.

#### Гисто-физиологические особенности печени

Гепатоциты расположены в один ряд, образуя плотную клеточную пластику. Гепатоциты отделены от желчных капилляров канальцевой мембраной, а от синусоидов – базолатеральной (синусоидальной). Смежные пластинки гепатоцитов отделены друг от друга синусоидами, которые выстланы эндотелиальными клетками. Отростки эндотелиальных клеток образуют поры (фенестры), служащие для прямого контакта плазмы и гепатоцита с синусоидальной мембраной. В отличие от других типов эндотелия, синусоидальный эндотелий не имеет базальной мембраны. Это способствует переносу белковосвязанных веществ (билирубина, желчных кислот) из синусоидов в пространство Диссе и, в дальнейшем, в гепатоцит, а также ускоряет экскрецию липопротеинов. В печени алкоголика в синусоидах снижается число фенестр, что приводит к нарушению обмена веществами между гепатоцитом и кровью синусоидов.

Таким образом, функционально синусоидальная мембрана вовлечена в процесс двухстороннего переноса веществ. Транспортные процессы включают захват аминокислот, глюкозы, органических анионов, таких как желчные, жирные кислоты и билирубин. На синусоидальной мембране гепатоцита находятся специфические транспортёры, в частности Na, K-АТФаза, и происходят процессы выделения альбумина, липопротеинов, факторов свёртывания крови. В отличие от синусоидальной мембраны, основной функцией мембраны, обращённой в желчные капилляры, является секреция желчи. На этой же части мембраны гепатоцитов расположены специфические ферменты: ЩФ, ГГТП, лейцин-аминопептидаза.

#### Метаболизм билирубина

Билирубин – тетрапиррольное соединение, которое образуется из гема в ретикулоэндотелиальных клетках селезёнки, костного мозга и печени. До 70-80% билирубина образуется в результате катаболизма стареющих эритроцитов, остальные 20-30% образуются от распада других гемсодержащих белков (каталазы, цитохромоксидазы, миоглобин). Неконъюгированный билирубин циркулирует в плазме, связанный с альбумином. Выведение билирубина требует превращение внутри гепатоцитов из неконъюгированной формы в водорастворимые конъюгаты, которые впоследствии экспортируются в желчь.

Неконъюгированный билирубин всасывается через синусоидальную мембрану гепатоцитов, связывается с цитозольными белками (глутатион-S-трансферазами) с целью транспорта билирубина в эндоплазматический ретикулум. Там происходит конъюгация билирубина с УДФ-глюкуроновой кислотой при помощи УДФ-глюкоронилтрансферазы, что приводит к образованию моно- (20%) и диглюкоронида (80%) билирубина. Эти продукты диффундируют на синусоидальный домен и транспортируются в плазму при помощи MRP3-белка, а также на апикальный домен канальцевой мембраны и транспортируются в желчный канал при помощи MRP2-белка. При холестазах происходит усиление MRP3-опосредованного экспорта, это приводит к непропорциональному повышению концентрации прямого билирубина в сыворотке крови.

Основная масса конъюгированного билирубина поступает в кишечник и выводится в кал, следует отметить, что билирубин может быть деконъюгирован бактериями в кишечнике, преобразован в непигментированные тетрапирролы (уробилиноген до 20%), который далее всасывается в кровь и выводится с мочой и желчью.

Патофизиологическая классификация желтух

Группа	Примеры
<b>Изолированное повышение содержания неконъюгированного билирубина</b>	
Увеличение производства билирубина (обычно повышение не более 68-85мкмоль/л)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• гемолиз</li> <li>• неэффективный эритропоэз</li> <li>• переливания крови</li> <li>• рассасывания гематом</li> </ul>
Снижение гепатоцеллюлярного поглощения	<ul style="list-style-type: none"> <li>• некоторые ЛС (Циклоспорин, Рифампицин)</li> <li>• застойная СН</li> <li>• хирургические или спонтанные портосистемные шунты</li> </ul>
Снижение конъюгации	<ul style="list-style-type: none"> <li>• синдром Жильбера</li> <li>• синдром Криглера-Найяра</li> <li>• желтуха новорождённых</li> <li>• некоторые ЛС (Индинавир, Атазанавир)</li> </ul>
<b>Изолированная конъюгированная или смешанная гипербилирубинемия</b>	
Нарушенная канальцевая экскреция	<ul style="list-style-type: none"> <li>• повреждение гепатоцитов (гепатиты, ЦП, гепатотоксины, болезнь Вильсона, гемохроматоз, дефицит <math>\alpha</math>1-антитрипсина)</li> <li>• инфильтративные заболевания (микобактериальные инфекции, саркоидоз, лимфома, гранулематоз с полиангиитом, амилоидоз, опухоли)</li> <li>• внутрипечёночный холестаз (при беременности из-за прегнандиола)</li> <li>• наследственные нарушения транспорта связанного билирубина (синдромы Дабина-Джонсона, Ротора)</li> </ul>
Повреждение внутрипечёночных желчных протоков	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ПБЦ, ПСХ</li> <li>• отторжение печеночного трансплантата</li> <li>• ЛС (Эритромицин, Триметоприм/Сульфаметоксазол)</li> <li>• опухоли, паразитарные инвазии</li> </ul>
Повреждения внепечёночных желчных протоков	<ul style="list-style-type: none"> <li>• холедохолитиаз</li> <li>• опухоли, паразитарные инвазии</li> <li>• ПСХ</li> <li>• стриктуры желчных протоков</li> </ul>

Аутосомно-наследственные нарушения

Особенности	Синдромы				
	Жильбера	Криглера-Найяра 1 тип	Криглера-Найяра 2 тип	Дабина-Джонсона	Ротора
Эпидемиология	6-12%	Очень редко	Неизвестно	Редко	Редко
Дефектный ген	UGT1A1	UGT1A1 (отсутствие УДФ-Г-Т)	UGT1A1 (дефицит УДФ-Г-Т)	MRP2	OATP1B1, OATP1B3
Метаболический дефект	(дефицит УДФ-Г-Т) и ↓ конъюгации билирубина	(отсутствие УДФ-Г-Т) и отсутствие конъюгации	(дефицит УДФ-Г-Т) и ↓ конъюгации билирубина	↓ экскреции через канальцевый эпителий	Нарушение синусоидальной экстракции билирубина
Уровень билирубина в плазме	Обычно ниже 68 мкмоль/л	Обычно 290-855 мкмоль/л	Обычно 100-770 мкмоль/л	Обычно < 120 мкмоль/л (за счёт прямого)	Обычно < 120 мкмоль/л (за счёт прямого)

	(за счёт непрямого)	(за счёт непрямого)	(за счёт непрямого)		
Гистология печени	Норма, иногда ↑ липофусцин	Норма	Норма	Грубый пигмент в гепатоцитах	Норма
Другие отличительные особенности	↓ на фоне приёма фенобарбита ла	Отсутствие реакции на феноабрбитал	↓ на фоне приёма фенобарбита ла	↑ билирубина с эстрогенами и ↑ мочевого копропорфири на (I/III соотношения)	Умеренное ↑ мочевого копропорфири на (I/III соотношения)
Прогноз	Благопри-ый	Смерть в младенчестве при отсутствии лечения	Благопри-ый	Благопри-ый	Благопри-ый
Лечение	Фенобарбита л для ↓ концетрации билирубина	Фототерапия как мост к трансплантаци и печени	Фенобарбита л для ↓ концетрации билирубина	Избегать эстроегнов	Отсутствует

Диагностический подход

Общий алгоритм представлен ниже.

<b>Анамнез и физикальное обследование</b>	Операции на органах брюшной полотси, лихорадка, боли в животе наводят на мысли о билиарной непроходимости. Необходимо исключить симптомы, совместимые с вирусным продромом (анорексия, недомогание, миалгии). Выявление приёма гепатотоксичных веществ, ЛС. Семейный анамнез желтухи. Физикальные находки: боль, пальпируемое уплотнение, признаки ПГ (асцит, спленомегалия, расширенные вены, телеангиэктазии, гинекомастия).
<b>Начальные лабораторные исследования</b>	Общий билирубин и его фракции, ЩФ (помним о родственных изоформах), ГГТП, АЛТ, АСТ, клинический анализ крови (анемия, тромбоцитопения), протромбиновое время (отражает активность I, II, V, VII, X факторов свёртывания крови), которое может удлиниться из-за снижение белок-синтетической функции печени при ЦП или из-за дефицита витамина К при обструктивных заболеваниях желчевыводящих путей.
<b>Дополнительные методы лабораторной диагностики</b>	Пациенты, у которых визуализирующие исследования не предполагают обструкции желчевыводящих путей, должны быть оценены на предмет основного заболевания печени. • вирусная серология • сывороточный уровень железа, трансферрина, ферритина (гемохроматоз) • церрулоплазмин (болезнь Вильсона-Коновалова) • АМА (ПБЦ) • ANA, антитела к гладким мышцам, сывороточные Ig (АИГ) • целиакийный профиль
<b>Биопсия печени</b>	Биопсия даёт точную информацию о структуре дольки, степени и характере воспаления, поэтому является полезной для пациентов с недиагностированной желтухой (АИГ, ПБЦ, гранулематозный гепатит, новообразования, гемохроматоз, болезнь Вильсона-Коновалова и т.д.)



### Синдром цитолиза, холестаза

Аномальные биохимические тесты печени часто выявляются у бессимптомных пациентов, т.к. многие скрининговые панели анализа крови регулярно включают их. В одном популяционном исследовании, проведённого в США, аномальная АЛТ была выявлена у 8,9% обследуемых.

- АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТП, билирубин являются б/х маркёрами поражения печени или обструкции желчевыводящих путей.
- Альбумин, билирубин, протромбиновое время, липопротеины, церрулоплазмин, ферритин и альфа-1-антитрипсин являются маркёрами гепатоцеллюлярной функции.

Биохимические тесты печени необходимы для:

1. Обеспечивают неинвазивный метод скрининга и наличие заболеваний печени.
2. Они могут быть использованы для измерения эффективности лечения заболеваний печени.
3. Используются для мониторинга прогрессирования заболевания.
4. Они могут отражать тяжесть заболеваний печени, особенно у пациентов с ЦП.

**АСТ (митохондриальный 80% и цитозольный 20%)** присутствует (по убыванию) в печени, сердечной мышце, скелетных мышцах, почках, ГМ, ПЖ, лёгких, лейкоцитах, эритроцитах. **АЛТ (цитозольный)** же присутствует преимущественно в печени, таким образом, является более специфическим маркёром повреждения гепатоцеллюлярных клеток. Аминотрансферазы повышаются при большинстве заболеваний печени и других, связанных с ней состояниях (например, СН). Соотношение АСТ/АЛТ 2:1 или более наводит на мысль об АБП, преобладание АЛТ свидетельствует в пользу вирусного гепатита.

Величина высот АСТ и АЛТ:

- а) АБП АСТ < 8 вгн
- б) острый вирусный или токсический гепатит, повышение > 25 раз вгн
- в) хронический вирусный гепатит, повышение обычно < 10 раз вгн
- г) Ишемический гепатит, повышение АСТ и АЛТ > 50 раз вгн

**Щелочная фосфатаза** относится к группе ферментов, катализирующих гидролиз большого количества органических фосфатных эфиров. Активность ЩФ определяется 3 источниками: печенью, костью и ЖКТ, лабораторно из можно фракционировать, хотя для дифференциации на практике применяется лишь определение печёночного происхождения, путём выявления повышенного уровня ГГТП и 5-нуклеотидазы.

Механизм повышения ЩФ: печень регургитирует печеночную ЩФ обратно в сыворотку. Другие источники ЩФ: Женщины в 3 триместре беременности имеют повышенный уровень из-за притока в кровь плацентарной щелочной фосфатазы, люди с I и III группой крови имеют повышенный уровень ЩФ в сыворотке крови после приёма жирной пищи из-за притока кишечной щелочной фосфатазы. Повышение уровня ЩФ также отмечается у пациентов с СД. Уровень ЩФ изменяется с возрастом, например, нормальная концентрация для здоровой женщины 65 лет выше на 50%, чем для здоровой 30-летней женщины.

**ГГТП** обнаруживается в гепатоцитах и клетках желчного эпителия, а также в почках, семенных пузырьках, ПЖ, селезёнке, сердце и ГМ. Повышенная активность ГГТП обнаруживается при заболеваниях печени, желчевыводящих путей, ПЖ и отражает тот же спектр гепатобилиарных заболеваний, что и ЩФ, 5-нуклеотидаза.

Основное клиническое значение – придание органной специфичности повышению ЩФ.

Повышение ГГТП наблюдается при приёме барбитуратов, фенитоина, алкоголя.

Изолированное повышение ГГТП наблюдается при заболеваниях ПЖ, ХОБЛ, СД, алкоголизме.

**5-нуклеотидаза** обнаруживается в печени, кишечнике, мозге, сердце, кровеносных сосудах и ПЖ, но она выделяется в сыворотку только гепатобилиарной тканью. Повышение этого фермента наблюдается при тех же типах гепатобилиарных заболеваний, связанных с повышением ЩФ.

Основное клиническое значение – придание органной специфичности повышению ЩФ.

**ЛДГ** – цитоплазматический фермент, присутствующий во всех тканях организма, существует 5 изоферментных форм (ЛДГ 5 локализуется преимущественно в мышцах и печени, но менее

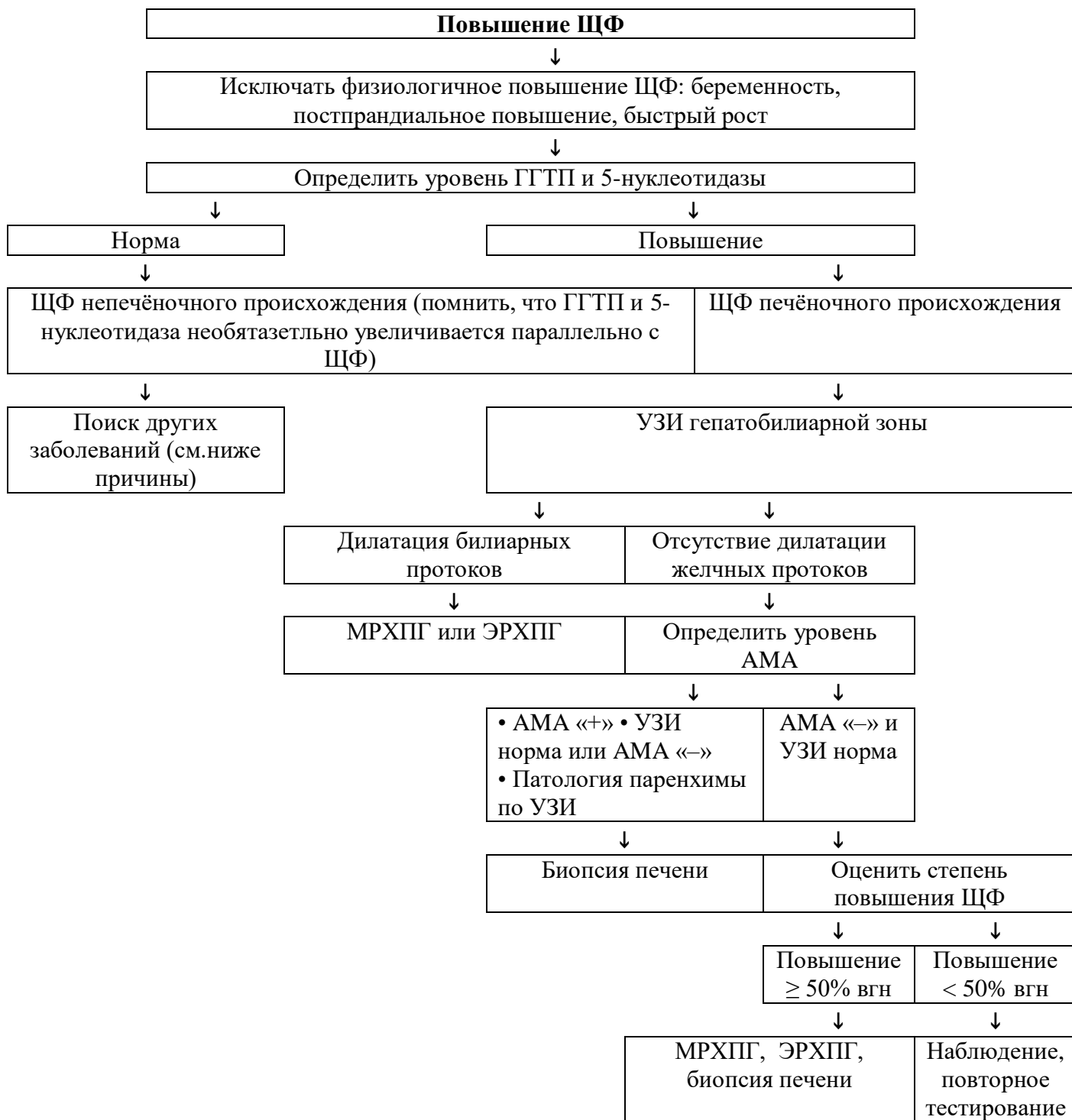
специфичен, чем АЛТ. ЛДГ 5 более полезен как маркёр гемолиза). ЛДГ используется для отличия ишемического гепатита от вирусного, а ранее использовался в качестве маркёра ИМ.

Нужно пытаться выделить ведущий паттерн:

1. Гепатоцеллюлярный (непропорциональное повышение аминотрансфераз по сравнению с ЩФ, уровень билирубина может быть повышен, тесты синтетической функции печени могут быть аномальными)
2. Холестатический (непропорциональное повышение уровня ЩФ по сравнению с аминотрансферазами, уровень билирубина может быть повышен, тесты синтетической функции печени могут быть аномальными)

Причины повышения уровня ЩФ

<b>Повышение <math>\geq 4</math> вгн</b>	<p><b>Внепечёночная билиарная непроходимость:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Холедохолитиаз (самый частый)</li> <li>• Злокачественная непроходимость (ПЖ, желчный пузырь, желчный проток, БДС, метастазирование)</li> <li>• Стриктуры желчных путей (ПСХ, хронический панкреатит со стриктурой дистального желчного протока, осложнения после инвазивных процедур)</li> <li>• Инфекции: СПИД-холангиопатия, фасциолёз, аскаридоз</li> </ul>
	<p><b>Внутрипечёночный холестаз:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Лекарственные средства и токсины (антиаритмики, Амоксициллин-клавуланат, азитромицин, азатиоприн, Каптоприл, Клопидогрел, Эзетемиб, противогрибковые, НПВП, противотуберкулёзные)</li> <li>• ПСХ, ПБХ</li> <li>• Инфильтративные заболевания (амилоидоз, лимфома, саркоидоз, туберкулёз, абсцесс печени)</li> <li>• Метастатическое поражение печени</li> <li>• Алкогольный гепатит</li> <li>• Полное парентеральное питание</li> <li>• Внутрипечёночный холестаз беременности</li> </ul>
	<p><b>Непечёночные причины:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Транзиторная гиперфосфатемия младенчества и детства</li> </ul>
<b>Повышение <math>&lt; 4</math> вгн</b>	<p><b>Печёночные причины:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Неспецифическое повышение, наблюдается при всех типах заболевания печени, включая гепатиты (вирусные, алкогольные), ЦП, инфильтративные заболевания печени, гипоперфузионные состояния (сепсис, СН).</li> </ul>
	<p><b>Непечёночные причины:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Физиологические (дети и подростки)</li> <li>• Третий триместр беременности</li> <li>• Приток кишечной фосфатазы после приёма жирной пищи (особенно у лиц с I и III группой крови)</li> <li>• Поражения костей (заживление переломов, остеомалация, болезнь Педжета, остеогенная саркома, метастазы в кости, гиперпаратиреоз, гипертиреоз)</li> <li>• Другие заболевания: СД, подострый тиреоидит, миелоидная метаплазия, перитонит, язва желудка, внепечёночные опухоли желудка, лёгкого, почек, костей, яичников, головы и шеи, лимфома Ходжкина</li> </ul>



Причины повышения АЛТ, АСТ и диагностическая тактика

<p><b>Выраженное повышение (&gt; 15 вгн)</b></p> <p>Такое повышение диктует дополнительные обследования:</p> <p>а) уровень ацетаминофена                  б) токсикологический экран                  в) определение серологии вирусных гепатитов                  г) аутоиммунные маркёры                  д) уровень церрулоплазмينا                  е) сывороточная КФК                  ж) УЗИ для поиска признаков окклюзии сосудов</p> <p><b>если вышеуказанные исследования отрицательны рекомендована биопсия печени</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Токсичность ацетаминофена</li> <li>• Другие ЛС (Акарбоза, Ацетаминофен, Аллопуринол, Аспирин, НПВП, Флуоксетин, Сульфат-железа, противогрибковые, и-АФП, АРА, метилдопа, СИОЗС, противотуберкулёзные, варениклин)</li> <li>• Острый вирусный гепатит, ЦМВ, ВЭБ</li> <li>• Алкогольный гепатит</li> <li>• АИГ</li> <li>• Болезнь Вильсона-Коновалова</li> <li>• Ишемический гепатит</li> <li>• Синдром Бадда-Киари</li> </ul>
---	---

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Синдром HELLP (гемолиз, повышенные печёночные ферменты, низкие тромбоциты)</li> <li>• Злокачественные инфильтрации (чаще всего рак молочной железы. Мелкоклеточный рак лёгких, лимфома, меланома)</li> <li>• Частичная гепатэктомия</li> <li>• Воздействие токсинов, включая отравления грибами</li> <li>• Сепсис</li> <li>• Тепловой удар</li> <li>• Мышечные расстройства (полимиозит) и тяжёлые физические нагрузки</li> </ul>
<p><b>Умеренное повышение (&lt; 15 вгн)</b></p> <p>Такое повышение диктует дополнительные обследования:</p> <p>а) определение серологии вирусных гепатитов          б) тестирование на гемохроматоз (СЖ, ОЖЖС, насыщение трансферрина)          в) тестирование на НАЖБП          г) уровень церрулоплазмينا          д) антитела на целиакию          е) ТТГ, свободный Т3, Т4</p> <p><b>большинство пациентов при отрицательных выше результатах будут иметь АБП, поэтому у пациента с анамнезом значительного потребления алкоголя другие доп. исследования не рекомендуются</b></p> <p style="text-align: center;">↓</p> <p><b>Если первоначальная оценка не позволяет определить вероятный источник повышения аминотрансфераз, рекомендуется:</b></p> <p>а) аутоиммунные маркёры          б) сывороточный церрулоплазмин, оценка колец Кайзера-Флейшера          в) уровень альфа-1-антитрипсина          г) уровень ТТГ, свободный Т3, Т4          д) антитела на целиакию</p> <p style="text-align: center;">↓</p> <p style="text-align: center;">↓</p> <p><b>Если источник аномалий всё ещё неясен:</b></p> <p>а) исследование надпочечниковой недостаточности (уровень кортизола утром)          б) КФК, альдолаза при подозрении на мышечные расстройства</p> <p style="text-align: center;">↓</p> <p style="text-align: center;">↓</p> <p><b>Биопсия печени при отрицательных результатах и повышении аминотрансфераз &gt; 2 вгн, у остальных выжидательная тактика и повторное лабораторное исследование печёночных ферментов через 6 мес.</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Использование ЛС (те же)</li> <li>• Хронические вирусные гепатиты</li> <li>• АБП</li> <li>• Гемохроматоз</li> <li>• НАЖБП</li> <li>• АИГ</li> <li>• Болезнь Вильсона-Коновалова</li> <li>• Дефицит альфа-1-антитрипсина</li> <li>• Застойная гепатопатия</li> <li>• Целиакия</li> <li>• Злокачественная инфильтрация (чаще всего рак молочной железы. Мелкоклеточный рак лёгких, лимфома, меланома)</li> <li>• Заболевания ЦЖ</li> <li>• Недостаточность надпочечников</li> <li>• Макро-АСТ (умеренное повышение АСТ из-за наличия комплексов АСТ-Igотсутстви</li> <li>• Инфаркт миокарда</li> <li>• Острое повреждение почек</li> <li>• Панкреатит</li> </ul>

### Синдром тошноты, рвоты

Тошнота – неприятное субъективное ощущение надвигающейся рвоты, которое может быть связано со слюноотделением, анорексией, потливостью, беспокойством, обычно ощущение не может быть локализовано, хотя в некоторых случаях пациенты описывают дискомфорт в эпигастрии/горле. Тошнота может протекать как изолировано, так и переходить в рвоту.

Рвота – частично добровольный акт насильственного извержения желудочного или кишечного содержимого через рот. Рвоту следует отличать от регургитации.

Регургитация – лёгкий рефлюкс желудочного содержимого в пищевод, который иногда достигает полости рта, но без силового выброса, типичного для рвоты. Регургитация может быть пищевой, которая возникает при нарушениях, связанных с обструкцией пищевода оттока, отрыжка имеет такой же вкус, как и недавно съеденная пища, или желудочной, которая связана с ГЭРБ или синдромом руминации (поведенческое расстройство), отрыжка имеет кислый вкус и связана с жжением.

#### Патофизиология рвоты

Механизм тошноты и рвоты достаточно сложный процесс, чтобы разобраться в его механизме, вначале нужно разделить области и функции, отвечающие за данный процесс:

- Рвотный центр – отдел латеральной ретикулярной формации продолговатого мозга, состоящий из двух зон – афферентной от периферических нейронов (т.е. не отвечает на гуморальные вещества) и эфферентной. Афферентные сигналы (например, растяжение полых органов, висцеральная боль) к рвотному центру могут поступать из многочисленных периферических зон, включая весь ЖКТ, сердце, брюшину, сосуды брыжейки, желчевыводящие пути и яичко.
- Хеморецепторная триггерная зона (ХТЗ) – отдел, расположенный в дне четвёртого желудочка мозга. В отличие от рвотного центра ХТЗ вызывает непосредственно акт рвоты только циркулирующими гуморальными (экзогенными или эндогенными) веществами, потому что находится вне гематоэнцефалического барьера (например, повышенный уровень простагландинов, серотонина, свободных радикалов, которые образуются при различных патологических процессах или какие-либо химиотерапевтические агенты, действующие на ЖКТ, обнаруживаются энтеро-эндокринными клетками, высвобождающими 5-НТ (серотонин), который в свою очередь активизирует 5-НТЗ-рецепторы на блуждающих нервах).
- Блуждающий и чревный нервы, несущие афферентные волокна (в ЦНС) и эфферентную иннервацию (из ЦНС) к органам брюшной полости, являются главными звеньями передачи патологических периферических стимулов.
- Рвота может возникнуть при нарушениях или повышенной чувствительности вестибулярного аппарата через стимуляцию 5-НТ рецепторы, который в большей степени связан именно с рвотным центром через мозжечок, а не ХТЗ.
- Более высокие отделы ствола мозга и корковые центры также влияют на рвотный рефлекс, поскольку акту рвоты способствует электрическая стимуляция коры ГМ, гипоталамуса, таламуса. Отдельные запахи, вкусовые ощущения и зрительные образы могут возбуждать кортикобульбарные афферентные нейроны, которые в свою очередь, активизируют рвотный центр. Однако эти центры мозга не являются обязательными для рвотного рефлекса (рвота возникает даже у декортицированных животных).
- Механизм рвоты требует синхронное расслабление желудка, угнетение антральной, кишечной перистальтики и одновременное сокращение диафрагмы, мышц брюшной стенки, межрёберных и глоточных мышц, при активном ретроградном перистальтическом сокращении тощей кишки и расслабленном нижнем пищеводном сфинктере, закрытой голосовой щели.

Тошнота и рвота воспринимаются различными нервными волокнами, следовательно, клинически и фармакологически они разделимы.

Независимо от того, какое звено будет стимулироваться, в реализации рвотного рефлекса участвуют определённые нейротрансмиттеры и нейрорецепторы, а именно: серотониновые (5-НТ), дофаминовые (D2), гистамин (H1) и мускариновые (M1) (которые являются предпочтительными мишенями для подавления вестибулярной тошноты и рвоты, связанной с беременностью), ГАМК, нейрокинин-1 и субстанция Р (которые являются частью терминальных рвотных путей и составляют основу, вызванной химиотерапией рвоты). Фармакологическое воздействие на эти медиаторы и их рецепторы является основой многих лекарственных препаратов, используемых для купирования тошноты и рвоты.

### Клинические особенности

Определённые клинические признаки могут быть характерны для конкретных причин:

- Симптомы утром, натошак с гиперсаливацией или желудочными выделениями в рвоте предполагают прямую активацию рвотного центра или ХТЗ, наиболее типичную для беременности, наркотиков, токсинов (например, алкоголя) и метаболических нарушений (например, СД, ХБП.)
- Функциональная рвота может быть с такими же характеристиками.
- Рвота с частичками непереваренной пищи характерна для гастропареза или медленно развивающейся обструкции желудочного выхода.
- Желчная рвота обычно наблюдается после многократных и повторяющихся эпизодах рвоты из-за ретроградного поступления кишечного содержимого в желудок или при наличии желудочно-кишечного анастомоза.
- Рвота с фекальным запахом или вкусом указывает на кишечную непроходимость, обструкцию желудочного выхода или желудочно-кишечный свищ.
- Рвота, которая развивается внезапно без предшествующей тошноты характерна для прямой стимуляции ствола ГМ при внутримозговом поражении (опухоль, абсцесс), повышении ВЧД.
- Вызванные физическими нагрузками тошнота и рвота могут дать ключ к диагностике феохромоцитомы или параганглиомы.

### Этиология

<b>Абдоминальные</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Механическая обструкция:             <ul style="list-style-type: none"> <li>а) обструкция желудочного выхода: ЯБ, острый и хронический панкреатит, злокачественные новообразования, гипермобильность селезёнки, гетеротопически расположенная ПЖ. Желудочный заворот, параэзофагеальные грыжи довольно редки, но важны как причины острой рвоты (симптомы могут быть рецидивирующими и проходить спонтанно)</li> <li>б) ОКН. Начало и тяжесть определяются степенью и локализацией обструкции. Проксимальная кишечная непроходимость особенно трудна для диагностики, поскольку поражение может быть недоступно верхней эндоскопии и может присутствовать без типичной рентгенологической картины (уровень воздуха и жидкости)</li> <li>в) прерывистая или частичная непроходимость кишечника (стриктуры при болезни Крона, новообразования, лучевой энтерит, ишемические стриктуры, спайки после оперативного лечения, воспалительные заболевания органов малого таза)</li> </ul> </li> <li>• Нарушения моторики ЖКТ: гастропарез (при СД, ГЭРБ, после фундопликации по поводу ГЭРБ, бариатрических операций, перенесённых ЦМВ, ВЭБ), ФД, функциональная тошнота/рвота, хроническая псевдообструкция</li> <li>• Другие интраабдоминальные причины: острый аппендицит, холецистит, панкреатит, гепатит, острая мезентериальная ишемия, б. Крона, язвенная болезнь, новообразования</li> </ul>
----------------------	--

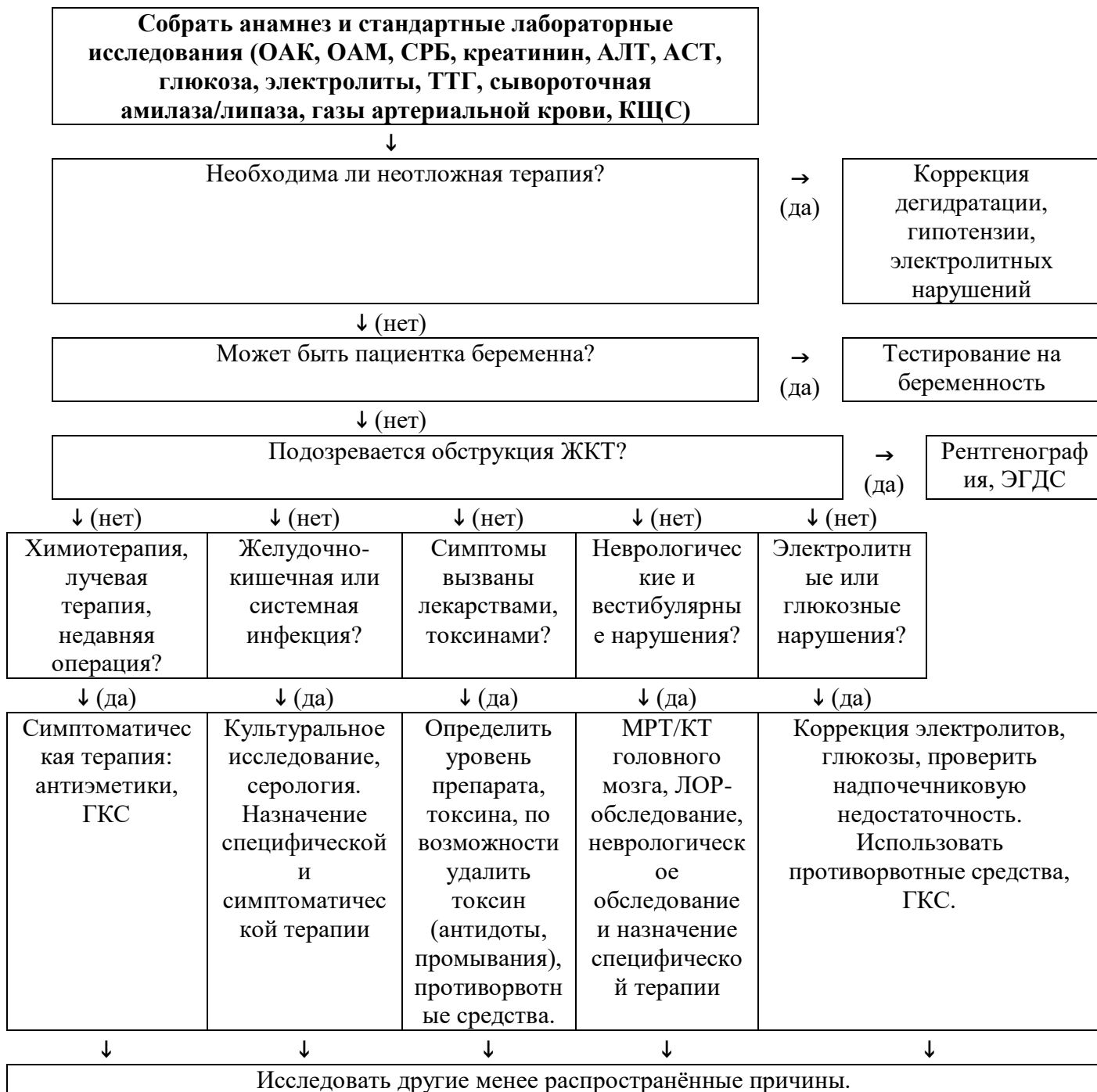
<b>Инфекции</b>	Острые вирусные и бактериальные гастроэнтериты (рота – и норовирусные гастроэнтериты, ПТИ), не гастроинтестинальные воспалительные причины (сепсис, пневмония, менингит)
<b>Метаболические и эндокринные</b>	Острая перемежающаяся порфирия, болезнь Аддисона, СД, диабетический кетоацидоз, гипопаратиреоз, гиперпаратиреоз и другие причины гиперкальциемии, гипертиреоз, гипонатриемия, уремия, беременность
<b>Заболевания нервной системы, уха</b>	Мигрень, мозжечковые и вестибулярные расстройства, повышение ВЧД (абсцессы, новообразования, кровоизлияния), эпилепсия (иктальная рвота), демиелинизирующие заболевания, артериовенозные мальформации, лабиринтные расстройства (лабиринтит, болезнь Меньера), средний отит
<b>Лекарственные</b>	НПВП, сахароснижающие препараты, противогрибковые, антиаритмики, антигипертензивные, калийсберегающие диуретики, б-блокаторы, антибиотики (противотуберкулёзные, эритромицин, тетрациклин), леводопа, КОКи, сульфасазин, азатиоприн, химиотерапия
<b>Другие</b>	Тревога, депрессия, расстройства пищевого поведения, синдром каннабиноидной тошноты, сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, радиочастотная абляция при аритмиях, коллагеновые сосудистые нарушения (СКВ, склеродермия), злоупотребление алкоголем, гипервитаминоз А, интенсивная боль (почечная колика), паранеопластический синдром, послеоперационное состояние, лучевая терапия, функциональная рвота, синдром циклической рвоты

Отдельно стоит выделить:

1. *Nausea Gravidarum* – тяжёлая стойкая рвота, встречается у 0.3-3% беременных женщин, включает в себя потерю веса более чем на 5% от веса, электролитный дисбаланс, обезвоживание, кетоз. Чаще встречается у молодых первородящих матерей. Лечение первой линии заключается в частом дробном питании, избегание известных диетических триггеров и сильных запахов, массаж, а также использование экстракта имбиря, витамина B6. Второй линией являются противорвотные препараты (антагонисты дофамина/серотонина). Третья линия терапия может включать ГКС и энтеральное питание.
2. Функциональная рвота. Римские критерии IV пересмотра: один или несколько эпизодов рвоты в неделю в течение последних 3 месяцев, с появлением симптомов по крайней мере за 6 месяцев до постановки диагноза, симптомы не носят циклический характер, отсутствие критериев пищевых расстройств. Патологически функциональная рвота объясняется висцеральной гиперчувствительностью, нарушением моторики, изменением микробиоты кишечника, иммунной дисфункцией слизистой оболочки и психоэмоциональные стрессоры. В первую очередь должны быть исключены тревога, депрессия, расстройства пищевого поведения, другие психические расстройства.
3. Синдром циклической рвоты (СЦР). СЦР характеризуется повторяющимися эпизодами рвоты при отсутствии альтернативной этиологии. Распространённость у взрослых 1.9-2.3%, чаще встречается у мужчин. Римские критерии IV пересмотра (отличные от функциональной рвоты): стереотипные по началу (острое) и продолжительности (менее недели) эпизоды рвоты, 3 или более отдельных эпизода в предыдущем году и 2 или более эпизодов в последние 6 месяцев (каждый из которых имеет интервал по крайней мере 1 раз в неделю), а также отсутствие рвоты между эпизодами, дополнительным критерием является персональная или семейная история мигрени. Характерная клиническая картина состоит из острого начала тошноты или рвоты с сопутствующими болями в животе, анорексией, усталостью (схожесть с ОКИ). Эпизоды могут длиться от нескольких часов до нескольких дней с бессимптомными интервалами между эпизодами. Для лечения используются агонисты серотонина 5-НТ1 (например, Суматриптан), в острую фазу полезны бензодиазепины (например, Лоразепам). Для профилактики используются ТЦА, СИОЗС, бета-блокаторы (например, пропранолол)

4. Синдром каннабиноидной гиперемии – часто клинически неотличим от СЦР. Патогенетически связан со снижением регуляции и десенсибилизации рецепторов СВ1 в головном мозге, что в свою очередь приводит к боли в животе и непреодолимой рвоте, которая исчезает, когда рецепторы восстанавливают свою первоначальную чувствительность после воздержания от каннабиноидов.

Алгоритм тактики у пациента с острой тошнотой/рвотой



Алгоритм тактики у пациента с хронической тошнотой/рвотой

- Детальный клинический анамнез и тщательное физическое обследование имеют центральное значение для диагностики основным причин хронической тошноты и рвоты.
- ЭГДС и рентгенография с барием являются тестами выбора для частичной обструкции, гастропареза, новообразования, ахалазии.
- Манометрия пищевода используется для оценки двигательной активности пищевода.

- Кожная электрогастрография может помочь выявить дисритмии желудка.
- КТ брюшной полости особенно полезна для выявления кишечной непроходимости, новообразований и патологии забрюшинного пространства.
- На МРТ головного мозга можно обнаружить поражения ЦНС: медленно растущие опухоли, гидроцефалию, воспалительные и ишемические поражения.
- Вегетативные функциональные тесты. Оценка симпатической функции (тилт-тест, холодовая проба). Оценка парасимпатической функции (измерение вариации интервала R-R на ЭКГ в ответ на брадикардию, вызванную глубоким дыханием (вазовагальный рефлекс) и манёвром Вальсальвы. Результаты таких тестов могут помочь отличить висцеральные вегетативные невропатии (например, вызванные амилоидозом или СД) от центрального вегетативного расстройства (например, синдром Шая-Дрейджера, острая аутоиммунная вегетативная полиневропатия).

### Осложнения

Рвота, особенно затяжная, рецидивирующая может привести к ряду потенциально опасных для жизни осложнений:

1. Повреждения пищевода и желудка. Хроническая рвота часто вызывает эзофагит, начиная от лёгкой эритемы, заканчивая эрозиями и язвами при эндоскопии. Характерно, что эзофагит распространяется равномерно по всему телу пищевода, в отличие от дистального эзофагита, связанного с ГЭРБ. Пациенты могут испытывать изжогу или ретростернальную боль после приступа рвоты. Резкие приступы рвоты могут вызвать продольные/трансмуральные разрывы слизистой оболочки пищеводно-желудочного перехода с дальнейшим кровотечением (синдром Мэллори-Вейса, синдром Бурхаве – разрыв стенки со свободной перфорацией и вторичным медиастинитом).
2. Поражения кожи. Множественные пурпурные поражения могут появляться на лице и верхней части шеи после длительных эпизодов рвоты, вероятно из-за повторяющегося повышения внутригрудного давления и разрыва кровеносных сосудов.
3. Спазм голосовой щели и аспирационная пневмония. Спазм голосовой щели и преходящая асфиксия развиваются во время рвоты в результате раздражения глотки. Аспирация более вероятна, когда желудок содержит пищу, кишечное содержимое.
4. Электролитные и метаболические нарушения. Длительная рвота приводит к дегидратации, электролитным нарушениям, гипотонии, гемоконцентрации, олигурии, мышечной слабости, сердечным аритмиям. Гипохлоремический алкалоз является первым метаболическим нарушением (потеря жидкости, ионов водорода, хлоридов). Гипокалиемия возникает в результате потери ионов калия в рвотных массах и истощения реабсорбции калия почками вследствие алкалоза. Гипонатриемия может возникать из-за потери натрия и высвобождения АДГ в попытке сохранить ОЦК.
5. Нутритивные нарушения. Независимо от причины, хроническая тошнота и рвота приводят к недоеданию, потере веса и минерально-витаминным дефицитным состояниям.

### Лечение

Эффективное ведение пациента требует коррекции клинически значимых метаболических осложнений, фармакологической терапии антиэметиками и лечение основной причины.

<b>Коррекция метаболических осложнений</b>	Оральная и парентеральная регидратация в зависимости от степени дегидратации.	
<b>Антиэметики</b>	<b>Центрального действия:</b>	
	• Антагонисты допаминовых D2 рецепторов.	1. Бензадамиды (Метоклопрамид). Побочные эффекты при быстром введении: беспокойство, тревога, сонливость. У 1% пациентов возникают экстрапирамидные эффекты, включая дистонические реакции и тремор, гиперпролактинемия. Обладают аритмогенным потенциалом (увеличивают интервал QT).

	2. Бензимидазолы (Домперидон) действуют на рецепторы рвотного центра и желудка (периферический эффект), где ингибирование D2 уменьшает проксимальную релаксацию желудка и облегчает опорожнение желудка. Может вызывать гиперпролактинемию, обладает проаритмогенным эффектом .
• Антигистаминные (H1) и антимускариновые (M1) агенты	Антигистаминные (Меклозин, Дифенгидрамин, Прометазин) и антимускариновые (Скополамин) применяются преимущественно при укачиваниях, вестибулярных заболеваниях. Основным побочным эффектом антигистаминных является сонливость.
• Антагонисты 5-НТЗ рецептора	Ондансетрон (безопасен при беременности), Гранисетрон, Тропизетрон, Палонсетрон (второе поколение) являются мощными противорвотными средствами. Основным показанием является тошнота и рвота, связанная с химиотерапией, лучевой терапией, операциями. Основной побочный эффект – головная боль.
• Антагонисты NK1	Апрепитант (пероральный), Фосапрепитант (парентеральный) являются лучшими препаратами в купировании послеоперационной рвоты и рвоты, вызванной химиотерапией, особенно у детей.
• ГКС (обычно в комбинации с другими группами)	Противорвотный эффект возможно связан с ингибированием центрального синтеза простагландинов, высвобождением эндорфинов, серотонина. Основное показание – лечение тошноты и рвоты в послеоперационном периоде или в результате химиотерапии, лучевой терапии. ГКС также могут быть использованы для уменьшения отёка головного мозга и облегчения рвоты из-за повышения ВЧД. Дексаметзон 8-20мг внутривенно, затем 4мг каждые 6 часов перорально.
• Нейролептики	Фенотиазины (Хлорпромазин, Перфеназин, Тиэтилперазин), Бутирофеноны (Дроперидол, Галоперидол), Тиенобензодиазепины (Оланзапин) блокируют D2, M1, H1 рецепторы. Эти препараты используются парентерально у пациентов с острой и интенсивной рвотой центрального происхождения, они также полезны для пациентов с рвотой от токсичных агентов, химиотерапии, после операции. Оланзапин имеет преимущество, т.к. при его приёме отсутствуют экстрапирамидные эффекты.
• Каннабидоиды (не зарегистрированы в РФ)	Хотя каннабиноиды усиливают тошноту и рвоту (например, при СЦР, синдроме каннабиноидной гиперемезии), они полезны при некоторых хронических формах тошноты/рвоты, рефрактерных к традиционной терапии. Гипотензия, психотропные реакции являются относительно распространёнными побочными эффектами.
• Адьювантные средства	а) Анксиолитики (Лоразепам, Алпрозолам) могут потенцировать эффект антагонистов 5-НТЗ и ГКС. б) Габапентин может помочь предотвратить отсроченную тошноту и рвоту после химиотерапии

		в) Имбирь имеет некоторые положительные эффекты в комбинированной терапии
	<b>Прокинетические средства периферического действия</b>	
	• Агонсты 5-НТ4 рецепторов	Пруклоприд, Цинитаприд применяются при тошноте/рвоте, связанных с гастропарезом, псевдообструкцией кишечника, функциональной диспепсией
	• Агонисты рецепторов мотилина	Эритромицин в низких дозах (в виде в/в болюса 200-400мг) индуцирует широкую перистальтическую двигательную активность желудка и кишечника. В практике эритромицин может применяться для лечения острой тошноты и рвоты, связанных с гастропарезом (диабетическим, послеоперационным) и «очистить» желудок от остатков пищи, крови до ЭГДС.

**Синдром хронической диареи**

Хроническая диарея – учащение дефекации с наличием жидкого стула (тип 5 и выше по Бристольской шкале) > 3 эпизодов в сутки на протяжении > 4 недель. Частая дефекация с нормальной консистенцией называется псевдодиареей.

В норме кишечник поступает примерно 9 литров жидкости, из них 7-8 всасывается в тонкой кишке, остальное в проксимальных отделах толстой кишки. алкоголь, железо, магний; в тощей кишке - аминокислоты, моносахара, моноглицериды и жирные кислоты, витамины, кальций. Причем продукты расщепления жиров всасываются сначала в лимфатическую систему, а продукты гидролиза белков и углеводов - сразу в кровеносную. Подвздошная кишка является основным местом всасывания витамина В12 и солей желчных кислот. До середины ободочной кишки всасывается вода и формируются каловые массы, а прямая кишка осуществляет эвакуацию каловых масс.

Дифференциально-диагностические признаки нарушений уровня ассимиляции пищевых веществ

Клинические и лабораторно-инструментальные показатели	Характеристика нарушения полостного пищеварения	Характеристика нарушения мембранного пищеварения	Характеристика нарушения всасывания
Диарея	Может отсутствовать	Связана с пищевой непереносимостью	Систематическая, обильна, чаще водянистая
Полифекалия	+++	+/-	+++
Стеаторея	+++	+/-	+++
Пищевая непереносимость	-	+++	-
Качественные нарушения трофики	+/-	+/-	+++
Остеопороз, боль в костях	-	-	+++
Снижение Fe, Bc, B12 сыворотки крови	-	-	++
Гипохолестеринемия	-	-	+++
Тест с эластазой	+++	-	-
Тест с Д-ксилозой	Норма	Норма	Снижен
Водородный тест с лактазой	Норма	Положительный при гиполактазии	Положительный
Гистологическая картина слизистой оболочки тонкой кишки	Нормальная	Нормальная	Дистрофия или атрофия
Гистохимические исследования ферментов тонкой кишки	Норма	Снижение ферментов	Снижение ферментов

Этиология по механизму:

<b>Гиперосмолярная</b> (сниженная абсорбция воды и электролитов)	<b>Нарушение переваривания и всасывания:</b>
	1.Нарушение всасывания (целиакия, Лямблиоз, хроническая мезентериальная ишемия, лимфатическая обструкция) 2.Нарушение мембранного пищеварения (дисахаридазная недостаточность)

<ul style="list-style-type: none"> <li>- полифекалия</li> <li>- стеаторея</li> </ul>	<p>3.Нарушение полостного пищеварения</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- дефицит панкреатических ферментов (хронический панкреатит, рак ПЖ)</li> <li>- дефицит желчных солей (холелитиаз, ПСХ, резекции подвздошной кишки)</li> </ul> <p style="text-align: center;"><b>Недостаточное время контакта химуса с кишечной стенкой</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Резекция тонкой кишки</li> <li>2. Энтеро-энтероанастомоз и межкишечный свищ (болезнь Крона)</li> </ol>
<p><b>Секреторная</b> (повышенная секреция воды и электролитов)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- обильный</li> <li>- водянистый</li> </ul>	<p style="text-align: center;"><b>Пассивная секреция</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Увеличение гидростатического давления вследствие поражения лимфатических сосудов кишечника (лимфангиэктазия, лимфома, амилоидоз, болезнь Уиппла)</li> <li>2. Увеличение гидростатического давления вследствие правожелудочковой недостаточности</li> </ol> <p style="text-align: center;"><b>Активная секреция</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Секреторные агенты, связанные с активацией ц-АМФ: <ul style="list-style-type: none"> <li>- желчные кислоты (послеоперационная диарея в связи с удалением ЖП (хологенная диарея, обычно разрешается спустя 6-12 мес), резекции тонкой кишки,</li> <li>- жирные кислоты с длинной цепью</li> <li>- бактериальные энтеротоксины (холерный, кишечной палочки)</li> </ul> </li> <li>2. Секреторные агенты, связанные с другими внутриклеточными мессенджерами: <ul style="list-style-type: none"> <li>- слабительные (бисакодил, фенолфталеин, касторовое масло)</li> <li>- ВИП, глюкагон, простагландины, серотонин, кальцитонин, субстанция P</li> <li>- бактериальные токсины (стафилококк, Cl, perfringens)</li> <li>- надпочечниковая недостаточность</li> <li>- микроскопические колиты (коллагеновый, лимфоцитарный, эозинофильный)</li> </ul> </li> </ol>
<p><b>Экссудативная</b> («сброс» воды и электролитов)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- жидкий</li> <li>- необильный</li> <li>- слизь, кровь</li> </ul>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. ВЗК (ЯК, болезнь Крона, лучевой энтероколит)</li> <li>2. Васкулиты</li> <li>3. Инвазивные инфекции: туберкулёз, шигеллез, сальмонеллез, Cl. Difficile, Entamoeba histolytica, Giardia lamblia, Cryptosporidium, Isospora ЦМВ, гельминты класса Strongyloides, ЦМВ)</li> <li>4. Энтеропатия с потерей белка</li> <li>5. Ишемическая болезнь тонкой и толстой кишки</li> </ol>
<p><b>Лекарственная и хроническое отравление /интоксикация</b></p>	<p>Антибиотики, НПВП, ИПП, метформин, дигоксин, бета-блокаторы, СИОЗС, средства растительного происхождения (зверобой, эхинацея, чеснок, женьшень, экстракт клюквы, алоэ). Соли тяжёлых металлов, свинец, таллий.</p>
<p><b>Моторная</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- жидкий,</li> <li>кашицеобразный</li> <li>- необильный</li> </ul>	<p style="text-align: center;"><b>Повышенная скорость транзита</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Неврогенная стимуляция (СРК, функциональная диарея, диабетическая нейропатия, гипертиреоз)</li> <li>2. Гормональная стимуляция (серотонин, простагландины, секретин, панкреозимин)</li> <li>3. Фармакологическая стимуляция (слабительные, фенобарбитал)</li> </ol> <p style="text-align: center;"><b>Замедленная скорость транзита</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Склеродемия</li> <li>2. Синдром слепой петли</li> <li>3. Рак толстого кишечника</li> </ol>

Патогенетические взаимосвязи при синдроме мальабсорбции



Классификация причин хронической диареи по частоте

<b>Наиболее частые</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. СРК</li> <li>2. Хологенная диарея</li> <li>3. Диарея, обусловленная рационом питания:               <ul style="list-style-type: none"> <li>- FODMAP мальабсорбция</li> <li>- дефицит лактазы (до 68% населения)</li> <li>- кофеин</li> <li>- избыток алкоголя</li> </ul> </li> <li>4. Новообразования толстого кишечника</li> <li>5. ВЗК</li> <li>6. Глютеновая болезнь</li> <li>7. Лекарственные средства</li> </ol>
<b>Нечастые</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. СИБР</li> <li>2. Мезентериальная ишемия</li> <li>3. Лимфома</li> <li>4. Хирургические причины (резекции, недержание кала, внутренние свищи)</li> <li>5. Хронический панкреатит с экзокринной недостаточностью</li> <li>6. Радиационная энтеропатия</li> <li>7. Рак ПЖ</li> <li>8. Гипертиреоз</li> <li>9. СД</li> <li>10. Лямблиоз</li> <li>11. Кистозный фиброз</li> </ol>
<b>Редкие</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Другие энтеропатии тонкой кишки (болезнь Уиппла, тропическая спру, амилоидоз, кишечная лимфангиэктазия – болезнь Вальдмана)</li> <li>2. Гипопаратиреоз</li> </ol>

	<p>3. Болезнь Аддисона</p> <p>4. Опухоли, секретирующие гормоны (ВИПома, гастринома, карциноид)</p> <p>5. Вегетативная нейропатия</p> <p>6. Амилоидоз</p>
--	---

### Диагностика

#### 1. Анамнез

- начало, характер, частота дефекации
- объем и характер стула (включая наличие крови и слизи)
- наличие ночных симптомов
- выезды в другие регионы
- воздействия ЛС
- характер питания
- семейный, операционный, трудовой анамнезы

#### 2. Определение факторов, улучшающих или ухудшающих симптомы

#### 3. Объективные данные

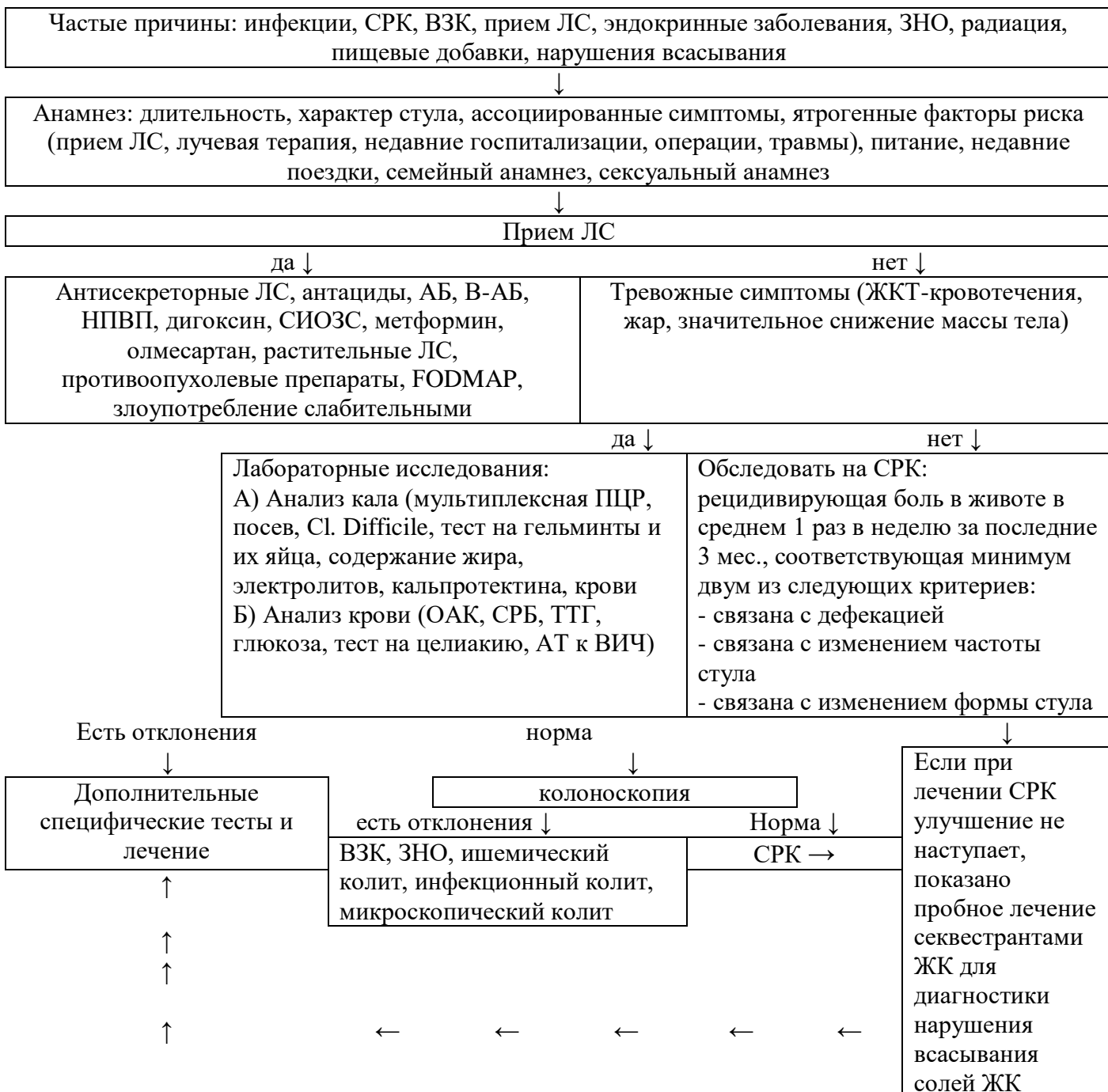
- потеря веса
- внекишечные проявления:
  - а) кожа: покраснение (карциноид), узловатая эритема (ВЗК, инфекционные агенты), экхимозы (дефицит витамина К), герпетиформный дерматит (целиакия), гиперпигментация (болезнь Аддисона), геморрагические высыпания, склеродерма (васкулиты, системные заболевания соединительной ткани)
  - б) орган зрения, ЛОР-органы: ирит/увеит (ВЗК, васкулиты), лагофтальм/симптом Грефе (гипертиреоз, васкулиты), хронический язвенно-некротический назофарингит (гранулематоз Вегенера)
  - в) область головы и шеи: зоб (гипертиреоз), лимфаденопатия (болезнь Уиппла)
  - г) ССС: тахикардия (гипертиреоз), шумы в сердце (карциноид)
  - д) легкие: хрипы, мокрота (васкулиты, карциноид)
  - е) аноректальная зона: аноректальные свищи, трещины (ВЗК)
  - ж) конечности, суставы (ВЗК, васкулиты, системные заболевания соединительной ткани, инфекционные агенты)
  - з) неврологические проявления: тремор (гипертиреоз), полинейропатия (васкулиты)

#### 4. Лабораторные и инструментальные методы исследования применяются у пациентов с красными флагами, стойкими необъяснимыми симптомами.

Исследования первой линии	
Кровь	ОАК, АЛТ, АСТ, глюкоза, определение уровня электролитов, общий белок, альбумин, ТТГ, свободный Т <sub>4</sub> , СОЭ, СРБ, антитела к тканевой трансаминазе, эндомизию, параметры обмена железа, антитела к ВИЧ
Кал	Копрограмма, фекальный кальпротектин, яйца гельминтов и паразиты, антиген <i>Giardia lamblia</i> , токсины <i>Cl. difficile</i> , электролиты (осмотическая разница кала), исследование на скрытую кровь иммунохимическим методом, качественный анализ кала на содержание жиров
Инструментальные методы	УЗИ органов брюшной полости, колоноскопия с биопсией при подозрении на онкологию и ВЗК, КТ (для выявления признаков хронического панкреатита при наличии признаков мальабсорбции), КТ- или МР-энтерография для визуализации тонкой кишки при подозрении на болезнь Крона

Исследования второй линии	
Кровь	Определение содержания хромогранина А, вазоактивного интестинального пептида, гастрина, кальцитонина (при подозрении на нейроэндокринные опухоли), антитела к <i>Giardia lamblia</i> , <i>Entamoeba histolytica</i>
Моча	Определение уровня 5-гидроксииндолуксусной кислоты, гистамина (при подозрении на нейроэндокринные опухоли)
Кал	Определение фекальной эластазы, химотрипсина (хроническая экзокринная недостаточность ПЖ), фекальный а1-антитрипсин (при энтеропатии с потерей белка), исследование кала на наличие микроорганизмов рода <i>Isospora/Strongyloides</i>
Инструментальные и другие методы	ЭГДС с биопсией при подозрении на мальабсорбцию, ультрасонография, видео-капсульная эндоскопия (после негативного МР или КТ исследования), энтероскопия, водородный дыхательный тест, аллергический статус

### Примерный алгоритм



### Синдром боли в животе

Боль в практике врача-гастроэнтеролога – самый частый и сложный симптом, но её не следует относить сугубо к гастроэнтерологическим, ведь помимо органов ЖКТ боль в области живота могут вызывать заболевания почек, органов малого таза, селезёнки, кровеносных и лимфатических узлов.

Клиническая классификация абдоминальной боли:

<p><b>По нейрпатологической природе и характеру проведения:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• париетальная (соматическая)</li> <li>• висцеральная</li> <li>• отраженная (референтная)</li> <li>• проекционная</li> <li>• психогенная</li> </ul>	<p><b>По длительности и течению:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• острая «хирургическая» (часы-сутки)</li> <li>• острая «нехирургическая»</li> <li>• подострая (сутки – до 6 мес)</li> <li>• хроническая органическая (&gt; 6 мес)</li> <li>• хроническая функциональная</li> </ul>
<p><b>По механизму возникновения:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• спастическая</li> <li>• дистензионная</li> <li>• перитонеальная</li> <li>• сосудистая</li> </ul>	<p><b>По синдрому поражения определенного органа:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• пищеводная</li> <li>• язвенная боль</li> <li>• билиарная боль</li> <li>• панкреатическая</li> <li>• кишечная</li> <li>• почечная</li> <li>• гинекологическая</li> <li>• прокталгия</li> <li>• «брюшная жаба»</li> </ul>
<p><b>По ведущему патологическому процессу:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• воспалительная</li> <li>• ишемическая</li> <li>• обструктивная</li> <li>• ретенционная</li> <li>• онкологическая</li> <li>• неврологическая</li> <li>• травматическая</li> <li>• двигательная: гипо-, гипер-, атоническая</li> </ul>	

Общая дифференциальная диагностика патофизиологических абдоминальных болей:

<p><b>Париетальная боль</b></p>	<p>Возникает при вовлечении в патологический процесс брюшинного покрова брюшной стенки, она острая, интенсивная, четко локализована, усиливается при изменении положения тела, натуживании, кашле, постоянная, не связана с ритмом дня (приемом пищи, временем суток, актом дефекации), иррадирующая. При физикальном осмотре определяются локальная болезненность (соответствующая проекции пораженного органа) и признаки вовлечения брюшины (защитное напряжение мышц передней брюшной стенки, ограничение дыхательных движений при глубокой пальпации, симптомы раздражения брюшины) + как правило, развивается лихорадка и лейкоцитоз.</p>
<p><b>Висцеральная боль</b></p>	<p>Возникает при поражении полых органов ЖКТ. Обычно она носит недостаточно локализованный характер, но ощущается преимущественно в области средней линии живота. Для нее характерен давящий, спастический, «тупой» характер, характерно изменение боли с ритмом дня, иррадиация мало характерна. Висцеральные болевые волокна чувствительны в основном к механическим стимулам: натяжению, растяжению или сокращению стенки полого органа. Появление висцеральной боли часто проявляется вегетативными реакциями (изменение АД, ЧСС; бледностью, тошнотой и рвотой, не приносящей облегчения).</p>
<p><b>Отражённая боль</b></p>	<p>Возникает в результате повреждения внутренних органов, зона восприятия боли удалена от пораженного органа. В основе феномена отраженной боли лежит конвергенция висцеральных афферентных волокон, иннервирующих определённые анатомические зоны на одном уровне спинального сегмента, как правило, такие боли четко локализованы в области соответствующего дерматома. Боль может ощущаться поверхностно на коже (чаще) или глубоко в мышцах</p>

	(вплоть до дефанса). Отражённые боли, возникающие от повреждения висцеральных структур, превалируют по интенсивности над висцеральной.
<b>Проекционная боль</b>	Возникает в результате раздражения или повреждения нервных структур, обеспечивающих проведение болевых сигналов (например, сдавление спинномозговых нервных корешков приводит к ощущению боли в иннервируемой области тела).
<b>Психогенная боль</b>	Отсутствует периферическое воздействие, либо оно играет лишь роль пускового или предрасполагающего фактора. Особая роль в её возникновении принадлежит депрессии, тревожному расстройству. Тесная связь объясняется общими биохимическими процессами (недостаточностью серотонинергических механизмов). Это подтверждается высокой эффективностью СИОЗС в лечении болевого синдрома. Характер болей определяется особенностями личности, влиянием эмоциональных, когнитивных, социальных факторов, психологической стабильности и «болевым опытом». Обычно подобные боли носят длительный характер (месяцы-года), носят диффузный характер и сочетаются с болевыми симптомами другой локализации.

### Диагностические фишки и подходы

Логично, что в данной главе мы не будем касаться тактики при определённых заболеваниях, а лишь обратим внимание на некоторые особенности, всё необходимое по диагностике и лечению имеется в предыдущих главах по предполагаемой нозологии.

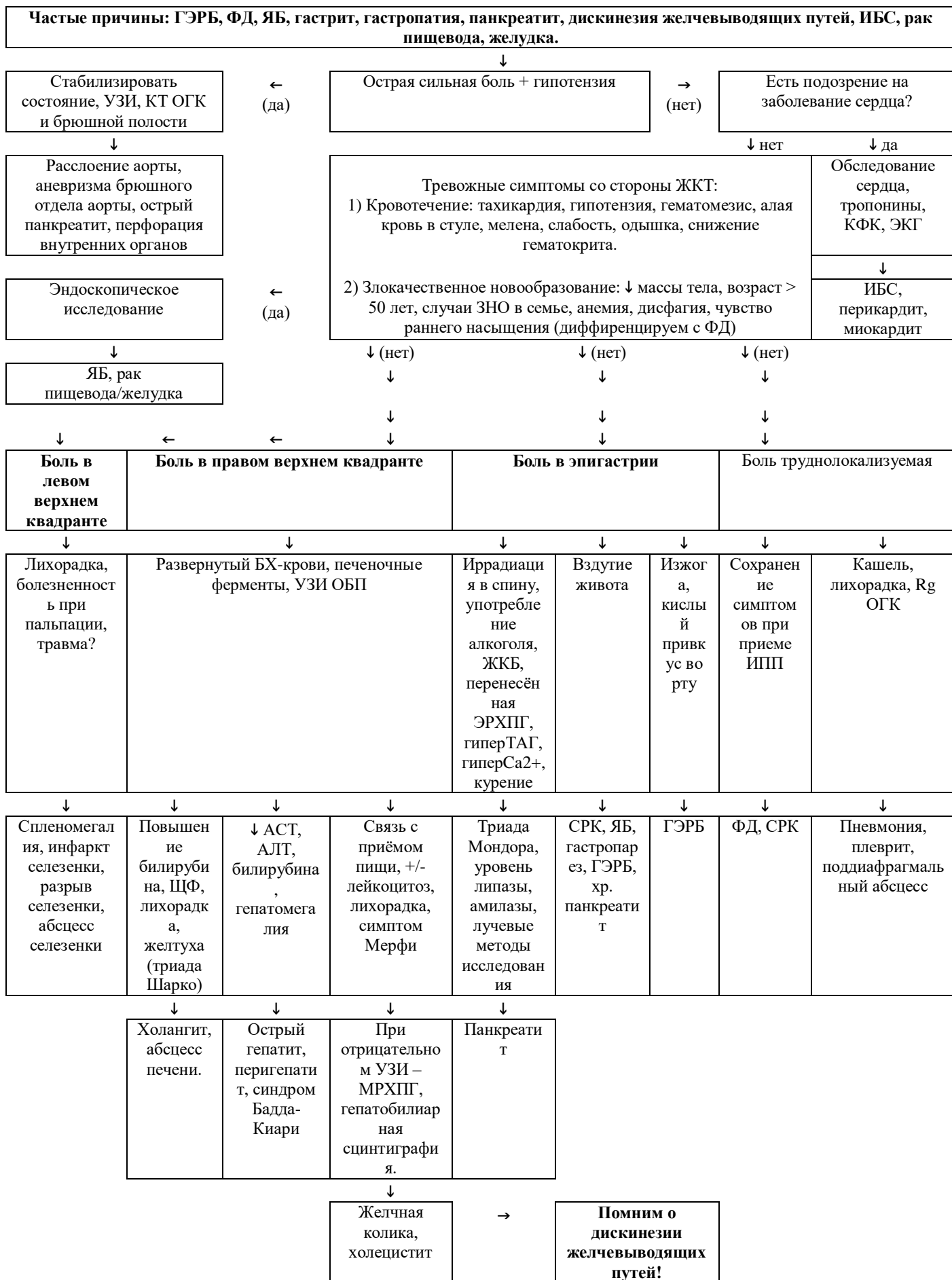
Большая часть боли в пищеварительном тракте воспринимается по средней линии живота из-за двусторонней симметричной иннервации. Чем более латерализована боль, тем более она связана с ипсилатеральной локализацией<sup>1</sup> (например, мочеточник, яичник).

<sup>1</sup> – исключение: желчный пузырь, восходящая и нисходящая ободочная кишка, которые, несмотря на двустороннюю иннервацию, имеют преобладающую иннервацию, расположенную на их ипсилатеральных сторонах.

### Диффузная боль в животе

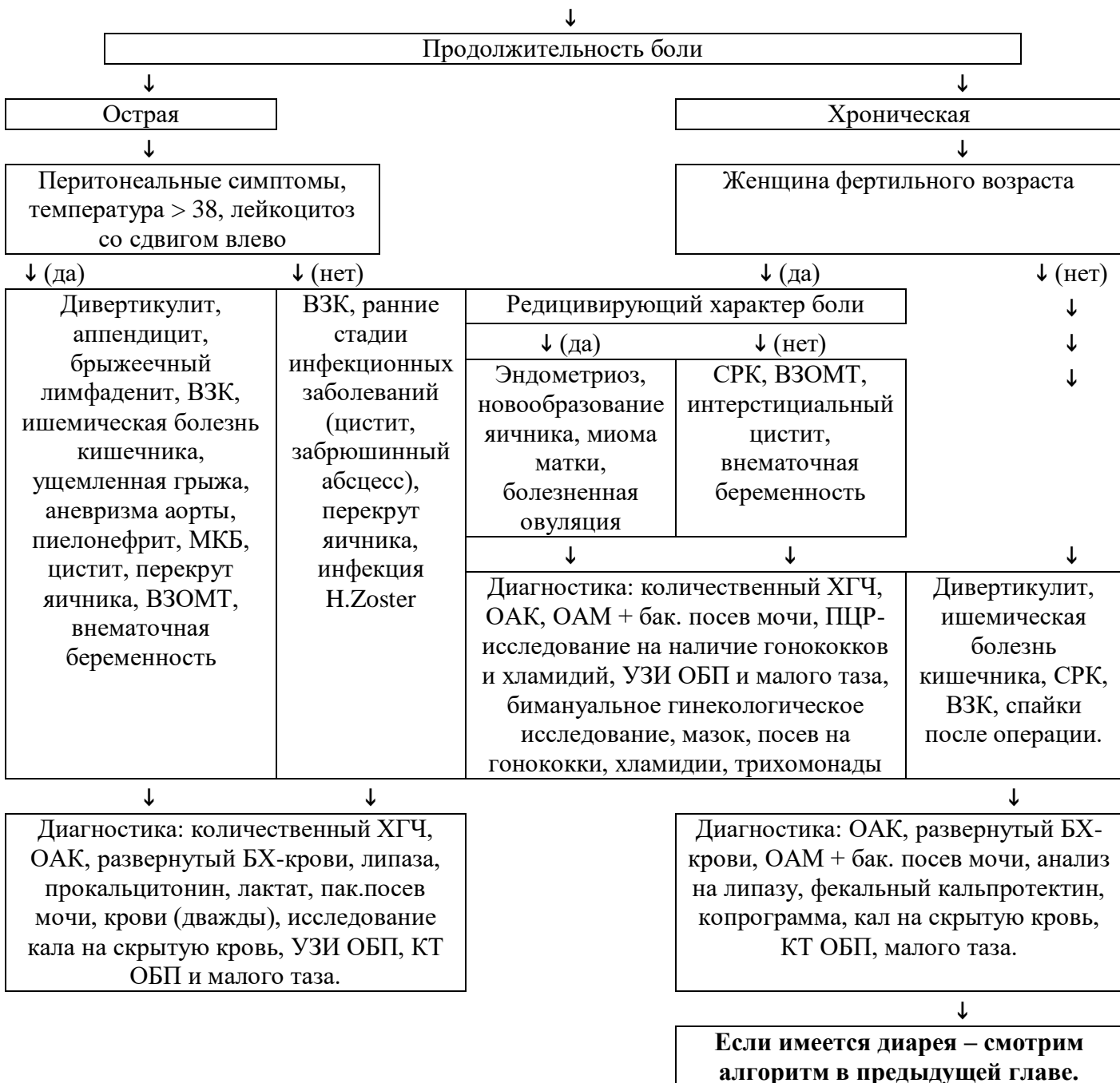
Непроходимость кишечника	Сильная, острая диффузная боль в животе может быть вызвана частичной или полной непроходимостью кишечника. Кишечная непроходимость должна быть рассмотрена, когда пациент жалуется на боль, рвоту и обстипацию, метеоризм.
Брыжеечная ишемия (абоминальная «жаба»)	Также важно дифференцировать ишемию тонкой (любой возраст, пациенты выглядят тяжелобольным, более интенсивная боль) и толстой (старше 60 лет, выглядят менее тяжелобольными, боль в животе средней интенсивности, типична кровавая диарея) кишок.
ВЗК	Кровавая диарея, тенезмы, потеря веса, лихорадка.
Вирусный гастроэнтерит	Тошнота, рвота, метеоризм, лихорадка, часто встречаются катаральные явления.
Спонтанный бактериальный и диализный перитонит	Лихорадка, боль в животе, перитонеальные симптомы. Часто встречается у пациентов с ЦП.
Колоректальный рак	Запоры, сменяющиеся диареей, кровь в стуле.
Целиакия, непереносимость лактозы	Метеоризм, диарея, связанные с определенными пищевыми продуктами.
Кетоацидоз и надпочечниковая недостаточность	Диффузные боли в животе, тошнота и рвота.
СРК	Не нуждается в представлении

**Алгоритм при боли в верхних отделах живота**



**Алгоритм при боли в нижних отделах живота**

**Частые причины: абсцесс брюшной полости, аневризма аорты, аппендицит, ВЗК, дивертикулит, ишемическая болезнь кишечника, пиелонефрит, МКБ, цистит, ущемленная грыжа, внематочная беременность, воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ), новообразования или перекрут яичника**



**Редкие причины болей в животе**

Аневризма брюшной аорты	Интенсивная, резкая боль в животе, спине, боку, гипотония, «пульсирующий» живот.
Абдоминальный компартмент-синдром	Обычно возникает у пациентов, находящихся в критическом состоянии, живот напряжённо вздут.
Абдоминальная мигрень	Данные пациенты обычно страдают от типичных головных мигренозных болей, хотя у некоторых наблюдаются только ЖКТ-симптомы. Боль часто сопровождается диспептическими явлениями.
Острая интермиттирующая порфирия	Самый ранний симптом – боль в животе без строгой локализации. Часто развиваются парезы, параличи, эпилептиформные припадки, галлюцинации.
Наследственный ангионевротический отек	Чаще подростковый и юношеский возраст. Представляет собой повторяющиеся эпизоды боли в животе, сопровождающиеся тошнотой, рвотой, диареей, отёком кожи на кистях, стопах, лице. Иногда связан с терапией иАПФ.
Синдром компрессии целиакической артерии	Хроническая рецидивирующая боль в животе, связанная с компрессией целиакической артерии средней дугообразной связкой (синдром Данбара)
Хроническая боль в брюшной стенке	Обычно относится к синдрому захвата переднего кожного нерва, характерна максимальная болезненность на небольшом участке (менее 2 см в диаметре), часто локализуется вдоль латерального края прямой мышцы живота.
Псевдообструкция толстой кишки	Острая псевдообструкция (синдром Огилви). Симптомы механической обструкции при отсутствии механической причины (ХСН, гематомы, опухоли, эмболии, холиноблокаторы, антидепрессанты).
Эозинофильный гастроэнтерит	Относится к группе заболеваний, включающих эозинофильный эзофагит, гастрит, энтерит и колит.
Эпиллоидный аппендагит	Самоограничивающееся поражение мелких жировых привесок толстой кишки, часто боль начинается подостро в левом боку.
Семейная средиземноморская лихорадка	Повторяющиеся приступы сильной боли (из-за серозита) и лихорадка, длящаяся от одного до трёх дней, затем спонтанно разрешающаяся.
Системные васкулиты	Весь перечень системных проявлений (вспоминаем ревматологию).
Глистные инфекции	В зависимости от возбудителя и локализации.
Опоясывающий лишай	Иногда предшествует кожных проявлениями.
Гиперкальциемия	Гиперкальциемия может вызвать боль непосредственно сама, так и выступать в качестве этиологии панкреатита, запора.
Гипотиреоз	Запоры и непроходимость кишечника.
Наркотический синдром кишечника	Побочный эффект опиоидов.
Псевдоаппендицит	Иерсиниоз, кампилобактерная инфекция: рвота, лихорадка, диарея.
Лёгочная этиология	Пневмония, ТЭЛА, эмпиема.
Гематома прямой кишки	Редкое клиническое состояние в результате накопления крови в прямой кишке.
Инфаркт почки	Острое начало болей в боковых областях, часто тошнота, рвота.
Боль в ребрах	Ушибы, синдром Титце, асептический периостит, хондромы.
Склерозирующий мезентерит	Является частью спектра (мезентериальная липодистрофия, панникулит) идеопатических первичных фиброзных процессов.
Блуждающая селезенка	Иногда имеется возможность пропальпировать селезенку в эктопии.
Серповидно-клеточная анемия	Гемолитические кризы часто протекают с лихорадкой, ознобами, болями в животе, пояснице (из-за мелких тромбозов).
ВИЧ-инфекция	Часто ВИЧ служит причиной аппендицитов, дивертикулитов, ЦМВ и т.д

## Грыжа пищеводного отверстия диафрагмы

Грыжа пищеводного отверстия диафрагмы – грыжа элементов брюшной полости через пищеводное отверстие.

### Анатомо-физиологические особенности желудочно-пищеводного перехода

Дистальный конец пищевода прикреплен к диафрагме френоэзофагеальной мембраной, образованной сросшейся эндоторакальной и эндоабдоминальной фасциями. Эта эластическая мембрана входит по окружности в пищеводную мускулатуру очень близко к плоскоклеточному соединению, которое находится в диафрагмальном отверстии.

Данная конфигурация изменяется во время инициированной глотанием перистальтики – последовательного сокращения как продольной, так и круговой мышцы, ответственной за болюсное продвижение через пищевод. При сокращении продольной мышцы пищевода пищевод укорачивается, а френоэзофагеальная мембрана растягивается, её упругая отдача отвечает за вытягивание плоскоклеточного соединения обратно в нормальное положение после каждого глотка – это по сути «физиологическая грыжа», т.к. при каждом глотании кардия желудка проходит через диафрагмальное отверстие. Рентгенологически видимая шаровидная структура, которая образуется над диафрагмой называется диафрагмальной ампулой, по сути это расслабленный и удлинённый нижний пищеводный сфинктер, опорожнение ампулы происходит между вдохами.

Повторяющийся стресс глотания, а также связанные с напряжением брюшной полости эпизоды рвоты, подвергают френоэзофагеальную мембрану существенному износу и разрыву, что делает её вероятной мишенью возрастной дегенерации. Другими потенциальными повреждающими факторами являются тонические сокращения продольной мышцы пищевода, вызванные гастроэзофагеальным рефлюксом и повреждением кислотой слизистой оболочки.

### Классификация

<b>Скользящие грыжи (I тип)</b>	Скользящая грыжа пищеводного отверстия характеризуется смещением гастроэзофагеального перехода выше диафрагмы. Желудок остаётся в своём обычном продольном положении, дно располагается ниже гастроэзофагеального перехода
<b>Параэзофагеальные грыжи (II, III, IV типы)</b>	Параэзофагеальные грыжи – является истинной грыжей с грыжевым мешком, характеризуется восходящим вывихом дна желудка через дефект френоэзофагеальной мембраны. <ul style="list-style-type: none"> <li>• II тип – дно желудка является грыжевым содержимым через дефект диафрагмы</li> <li>• III тип – имеются элементы I и II типов</li> <li>• IV тип – большой дефект диафрагмы, содержимым грыжевого мешка являются органы, отличные от желудка (толстая кишка, толстая кишка, селезёнка, поджелудочная железа)</li> </ul>

### Эпидемиология

95% грыж ПОД относятся к I типу. Из параэзофагеальных грыж более 90% относятся к III типу. Распространённость среди взрослого населения в США от 10 до 80%.

### Этиология

Травмы, врождённые пороки развития, ятрогенные факторы вовлечены в этиологию I типа грыж ПОД. Параэзофагеальные грыжи являются признанным осложнением хирургического рассечения ПОД, возникающего во время антирефлюксных процедур, эзофагомиотомии или резекции желудка.

### Патогенез

Тип I грыжи ПОД возникает в результате прогрессирующего нарушения гастроэзофагеального перехода. Расширение мышечного хиатального туннеля и «дряблость» френоэзофагеальной мембраны позволяют части желудочной кардии выходить проксимально вверх. Исследования

показывают, что от 50 до 94% пациентов с грыжей 1 типа имеют ГЭРБ. Вероятность рефлюкса возрастает с увеличением размеров грыжи, это связано со снижением сфинктерной функции нижнего пищевода сфинктера и ножек диафрагмы, которые выполняют роль наружного сфинктера и с компрометацией процесса клиренсной функции пищевода (т.к. кислотное содержимое задерживается на более длительный срок и возникает «повторный рефлюкс» из грыжевого мешка во время глотания).

Тип II, III, IV. Параэзофагеальные грыжи связаны с аномальной слабостью гастроспленальных и желудочно-кишечных связок, которые обычно предотвращают смещение органов.

#### Клиническая картина и осложнения

Большинство мелких скользящих грыж протекают бессимптомно. Пациенты с большими грыжами имеют симптомы ГЭРБ, наиболее распространёнными из которых являются изжога, регургитация, дисфагия. Осложнения редки и обычно связаны с рефлюксом.

Пациенты с параэзофагеальными грыжами обычно имеют прерывистые симптомы: эпигастральная боль, постпрандиальная полнота, тошнота, рвота. Симптомы ГЭРБ встречаются реже. Большинство осложнений вызваны механическими проблемами: желудочный заворот (дисфагия), кровотечение (возникает из-за язвы желудка, эрозий внутри грыжевого мешка), респираторные осложнения (возникают из-за механического сдавления лёгкого грыжевым мешком).

#### Диагностика

<b>ЭГДС</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• При верхней эндоскопии скользящая грыжа ПОД определяется как расстояние более 2см между плоскоклеточным соединением и диафрагмальным отверстием.</li> <li>• У пациентов с параэзофагеальной грыжей ретрофлексированный вид при верхней эндоскопии показывает часть желудочной грыжи, поднимающуюся вверх через диафрагму.</li> </ul>
<b>Рентгенологическое исследование с сульфатом бария</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Скользящая грыжа ПОД характеризуется более чем 2-ух сантиметровым расстоянием между слизистым кольцом в месте плоскоклеточного соединения и диафрагмальным отверстием. Если на исследовании не видно кольца, то демонстрация по крайней мере трёх бугристых складок, пересекающих диафрагму, является диагностическим критерием грыжи ПОД.</li> <li>• Визуализация участка грыжи дна желудка вдоль дистального отдела пищевода является диагностикой параэзофагеальной грыжи.</li> </ul>
<b>Манометрия высокого разрешения</b>	Грыжа ПОД при манометрии характеризуется высоким градиентом давления

#### Лечение

• Скользящая грыжа. Лечение бессимптомной грыжи ПОД I типа не показано. Ведение пациентов с симптоматической грыжей осуществляется по принципам ГЭРБ.

• Параэзофагеальная грыжа. Бессимптомные пациенты, по мнению большинства экспертов, не должны подвергаться хирургическому лечению, некоторые рассматривают плановую реопарацию для снижения риска острого желудочного заворота и для снижения потенциально прогрессирующих симптомов. Срочность операции у симптомных пациентов определяется следующим образом:

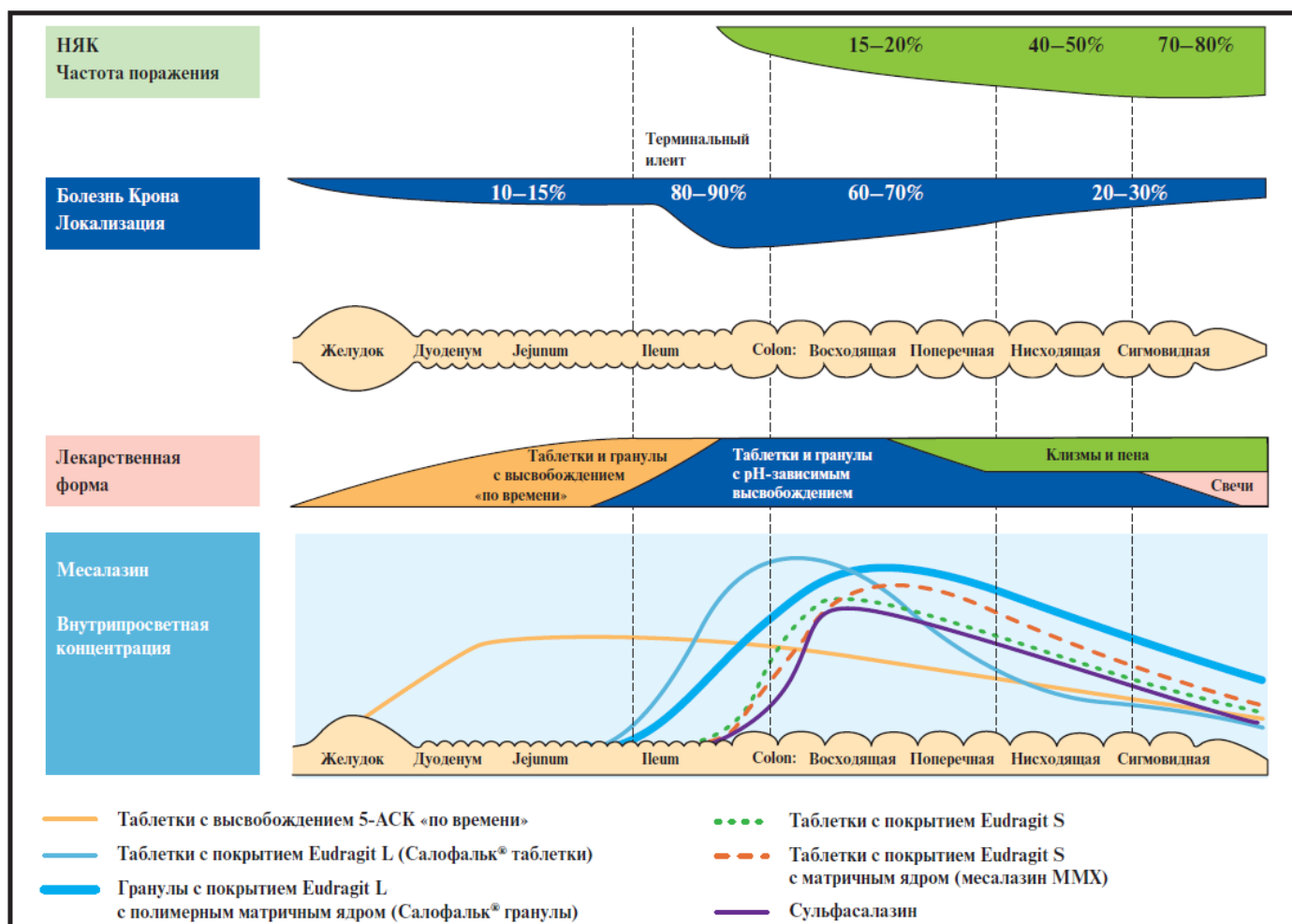
1. Экстренное восстановление требуется пациентам с отрым желудочным заворотом, неконтролируемым кровотечением, непроходимостью, удушением, перфорацией, нарушением дыхания, вторичными по отношению к грыже.
2. Плановое лечение требуется пациентам с параэзофагеальной грыжей, но подострыми симптомами, такими как рефрактерная ГЭРБ, дисфагия, ранее насыщение, постпрандиальная боль в груди и животе, анемия, рвота.

## Список важнейших препаратов в гастроэнтерологии

Группа	МНН	Торговое название	Стандартная доза
ИПП	Omeprazolium	Омез, Ультоп, Лосек	20 мг x 2 p/сут
	Rabeprazolium	Париет, Разо	20 мг x 1 p/сут
	Esomeprazolium	Эманера, Нексиум	20 мг x 1 p/сут
	Lansoprazolum	Ланцид, Ланзоптол	30 мг x 1 p/сут
	Pantoprazolum	Нольпаза, Контролок	40 мг x 1 p/сут
	Dexlansoprazolum	Дексилант	60 мг x 1 p/сут
Блокаторы H <sub>2</sub> -гистаминовых рецепторов	Cimetidinum	Гистодил	400мг x 4 p/сут
	Ranitidinum	Зантак, Ацилок	150мг x 2 p/сут
	Famotidinum	Квамател, Фамосан	20 мг x 2 p/сут
	Nizatidinum	Аксид	в/в 150 мг x 2 p/сут
	Roxatidinum	Роксан	75 мг x 2 p/сут
Антациды + алгинаты	Natrii alginas + NaHCO <sub>3</sub> + CaCO <sub>3</sub>	Гевискон (таблетки, суспензия)	500мг (2 табл) до 4 p/сут после еды
	Alginic acid + Al(OH) <sub>3</sub> + Mg(HCO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Топалкан (таблетки)	400мг (2 табл) до 3 p/сут после еды
	Mg(OH) <sub>2</sub> + Al(OH) <sub>3</sub>	Маалокс (суспензия) Альмагель	15мл до 4 p/сут после еды
	AlPO <sub>4</sub> + сорбитол, агар-агар, пектин, CaSO <sub>4</sub> , сорбат калия	Фосфалюгель (гель)	1-2 пакетика до 3 p/сут после еды
	CaCO <sub>3</sub> + MgCO <sub>3</sub>	Ренни	1-2 таблетки до 6 p/сут после еды
Адсорбенты	Smectitum dioctaedricum	Смекта, Диоктаб, Неосмектин	До 6 пак/сут
	Polymethylsiloxani polyhydras	Энтеросгель, Энтероактин	15-22,5 г 3 p/сут
	Silicii dioxydum colloidalе	Полисорб	6-12гр в ½ воды до 4 p/сут
	Attapulgitum	Каопектат, Неоинтестопан	1500мг (2 табл) до 6 p/сут
	Ligninum hyrdolisatum	Фильтрум	800 мг (2 табл) до 6 p/сут
Прокинетики	Itopridum	Ганатон, Итомед	50 мг 3 p/сут до еды
	Cisapridum	Координакс	10 мг 2-3 p/сут до еды
	Domperidonum	Мотилак, Мотилиум	10 мг 4 p/сут до еды
	Metoclopramidum	Церукал	10 мг 3-4 p/сут до еды
STW-5	Растительные комп.	Иберогаст	20кап 3 p/сут до еды
Антибиотики	Amoxycillinum	Амоксициллин, Флемоксин	1000мг x 2
	Clarithromycinum	Кларид, Фромилид	500 мг x 2 p/сут
	Tetracyclinum	Тетрациклин	500 мг x 4 p/сут
	Metronidazolium	Метронидазол	500 мг x 3 p/сут
	Levofloxacinum	Таваник, Леволет	500 мг x 2 p/сут
	Rifaximinum	Альфа-нормикс	400 мг x 3 p/сут
Гастропротекторы	Bismuthi trikalii dicitras	Де-Нол, Улькавис	120 мг x 4 p/сут
	Rebamipidum	Ребагид, Гастростат	100 мг x 3 p/сут
	Misoprostoli	Сайтотек	200 мкг x 2-4 p/сут
Ферменты	Pancreatini	Креон	10 000, 25000, 40000
		Панзинорм	ЕД (доза индивидуальна)
		Пангрол	

		Эрмиталь	
		Мезим	
Секвестранты желчных кислот	Colestyraminum	Квестран	4 гр до 6 р/сут (саше высыпать в ½ стакана)
Спазмолитики	Hyoscini butylbromidum	Бускопан	10 мг х 3-5 р/сут до еды
	Trimebutinum	Тримедат, Необутин	200мг х 3 р/сут до еды
	Drotaverinum	Но-шпа	40мг до 6 р/сут до еды
	Hymecromonum	Одестон	200-400 мг х 3 р/сут до еды
	Mebeverinum	Дюспаталин, Спарекс	200 мг х 2 р/сут до еды
	Pinaverium bromide	Дицетел	50мг х 3 р/сут
Слабительные	Tunica semenum Plantaginis ovatae	Мукофальк	1 пак/мерная ложка 2-3 р/сут, развести в воде
	Mactogol	Транзипег	5,9 г х 2 р/сут
	Lactulosum	Дюфалак, Порталак	15-45мл в сут
	Docusatam natrium	Норгалакс	Ректально
	Bisacodyl	Дульколак	5 мг 1 р/сут
	Prucaloprdrum	Резолор, вегапрат	2 мг х 1 р/сут не более 4-6 нед
	Lubiprostonum	Амитиза	8 мкг х 2 р/сут
Ветрогонные	Simethiconi	Эспумизан	40 мг до 5 р/сут
	Foeniculi vulgaris fructus	Плантекс	2-3 пакетика (дети)
УДХК	Ursodeoxycholic acid	Урсосан, Урсодез	10-15мг/кг 6-12мес
Антидепрессанты	Amitriptylinum	Амитриптилин	10-25мг х 1 р/сут
	Paroxetine	Паксил	20 мг х 1 р/сут
	Escitalopramum	Ципралекс, Элицея	10 мг х 1 р/сут
	Sertralinum	Золофт	50 мг х 1 р/сут
	Mirtazapine	Каликта, Ремерон	15 мг х 1 р/сут
	Venlafaxinum	Велаксин, Венлаксор	75 мг х 1 р/сут
Топические стероиды	Fluticasonum	Флутиказона пропионат	880-1760 мкг/сут
	Budesonidum	Пульмикорт	2-4 мг/сут
Иммунодепрессанты	Azathioprine	Азатиоприн	2-2,5 мг/кг/сут
	Mercaptopurine	Пури-Нетол, Меркаптопурин	1,5 мг/кг/сут
	Methotrexatum	Методжект, Метотрексат	25 мг/нед
	Cyclosporin	Циклоспорин	2-4 мг/кг/сут
ГКС	Prednisolonum	Преднизолон	Индивидуально
	Budesonidum	• Буденофальк (капсулы, гранулы 9 мг при pH > 6.4; пена 2мг; свечи) • Кортимент (ММХ) pH > 7	Индивидуально
5-АСК	Sulfasalazinum	Сульфасалазин	Индивидуально
	Mesalazinum (у 25% пациентов не достигается pH > 7!)	Асакол таб 400, 800мг (оболочка ЭудрагитS); высвобождение при pH > 7	
		Месакол таб 400мг (ЭудрагитS) при pH > 7	

		<p>Клаверсал (ЭудрагитL/S) при pH &gt; 6.2</p> <p>Мезавант 1200мг ММХ при pH &gt; 7</p> <p>Салофальк (ЭудрагитL) при pH &gt; 6 (терминальный отдел тонкой кишки 25-30% и толстая 70-75%)</p> <p>- таблетки 250, 500мг</p> <p>- гранулы 500, 1000мг</p> <p>Пентаса (Этилцеллюлоза) при pH &gt; 1 – желудок и равномерно до прямой кишки (50% в ДПК и 50% в толстом к-ке, это требует ↑ дозы в 2 раза при локализации только в толстом к-шке)</p> <p>- таблетки 500мг</p> <p>- гранулы 1000, 2000мг</p>
5-АСК местные	Mesalazinum	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Салофальк свечи по 500мг</li> <li>• Пентаса свечи 1000мг и ректальная суспензия 1000мг</li> <li>• Салофальк пена (1 аппликация = 1г, в балончике 14 апп.)</li> <li>• Салофальк клизмы (30мл = 2гр)</li> </ul>



Препарат	Холиноблокада	Сояливость	Бессонница/ажитация	Ортостатическая гипотензия	Удлинение QT	ЖКТ-токсичность	Набор веса	Сексуальная дисфункция
циталопрам	0	0	1+	1+	1+ (*)	1+	1+	3+
эсциталопрам	0	0	1+	1+	1+	1+	1+	3+
флуоксетин	0	0	2+	1+	1+	1+	1+	3+
флувоксамин	0	1+	1+	1+	0-1+	1+	1+	3+
пароксетин	1+	1+	1+	2+	0-1+	1+	2+	4+
сертралин	0	0	2+	1+	0-1+	2+ (*)	1+	3+
агомелатин	0	1+	1+	0	0	1+	0	0-1+
миртазапин	1+	4+	0	0	1+	0	4+	1+
дулоксетин	0	0	1+	0	0	2+ (*)	0-1+	1+
милнаципран	0	1+	0	0	0	2+ (*)	0	1+
венлафаксин	0	1+	1+	0	1+	2+	0-1	3+
тразодон	0	4+	0	1+ (снотв. доза), +3 (ад доза)	1+ (снотв. доза), 2+ (ад доза)	1+ (снотв. доза), 3+ (ад доза)	0 (снотв. доза), 1+ (ад доза)	1+ (*)
вортиоксетин	0	0	0	0	0	3+	0	1+
амитриптилин	4+	4+	0	3+	3+	1+	4+	3-4+
кломипрамин	4+	4+	1+	2+	2+	1+	4+	4+
имипрамин	3+	3+	1+	4+	3+	1+	4+	3+

▲ Риск удлинения QT выше в пожилом возрасте, у женщин, при сопутствующей сердечной патологии, врожденном синдроме удлинения интервала QT, гипокалиемии, гипомagneмнии, повышении концентрации препарата в результате передозировки и лекарственных взаимодействий.

▲ Все препараты из группы СИОЗС и СИОЗСН связаны с транзиторной тошнотой и желудочно-кишечным дискомфортом в начале приема и при повышении дозы.

▲ Из-за высокого риска удлинения интервала QT у пациентов с повышенным риском этого состояния и повышенным риском возникновения более высокой концентрации препарата не рекомендуются превышать дозу циталопрама выше 20 мг в сутки.

▲ Сертралин ассоциирован с повышенным риском диарей.

▲ Агомелатин может быть гепатотоксичен и противопоказан у пациентов с печеночной недостаточностью. Необходим мониторинг уровня трансаминаз.

▲ Венлафаксин и милнаципран могут повышать АД и ЧСС, требуется мониторинг АД и ЧСС.

▲ Милнаципран дозозависимо может вызвать затрудненное мочеиспускание.

▲ Тразодон редко может вызвать приапизм, что требует неотложной помощи.

▲ ИОЗН не имеют холиноблокирующей активности, но могут вызывать схожие побочные эффекты через норадренергическое влияние на вегетативную нервную систему, приводя к запорам, сухости во рту и повышению внутриглазного давления, из-за чего их следует избегать у пациентов с глаукомой.

### Low FODMAP диета

Низкое содержание FODMAP	Высокое содержание FODMAP
<b>Овощи и бобовые</b>	
Брокколи Белокочанная и краснокочанная капуста Морковь Сельдерей Горох (1/4 стакана max.) Горох (1/4 стакана max.) Кабачок Огурец Баклажан Зелёная фасоль Перец Листовая капуста Салат Айсберг Пастернак Картофель Тыква Зелёный лук Томаты Свёкла	Чеснок Лук Спаржа Соя Цветная капуста Грибы Горох > 1/4 стакана Репчатый лук
<b>Фрукты</b>	
Незрелые бананы	Яблоко

Черника Дыня Клюква Виноград Киви Лимон Апельсин Ананас Малина Ревень Клубника	Абрикос Авокадо Зрелые бананы Ежевика Грейпфрут Манго Персик Груша Слива Изюм Арбуз
<b>Мясо</b>	
Говядина Курица Индейка Ягнёнок Свинина	Колбасы Мясные полуфабрикаты
<b>Хлеб, крупы, макароны</b>	
Овёс Киноа Гречневая крупа Попкорн Овсяные хлопья Рис Продукты с низким содержанием глютена	Ячмень Отруби Рожь Кускус Гранола Мюсли Манная крупа Полба Продукты с высоким содержанием глютена
<b>Орехи и семечки</b>	
Миндаль Каштан Фундук Макадамия Арахис Пекан Семена тыквы, мака, кунжута, подсолнечные Грецкий орех	Кешью Фисташки
<b>Молочные продукты и яйца</b>	
Безлактозное молоко Творог Миндальное молоко Кокосовое молоко Конопляное молоко Овсяное молоко Рисовое молоко Яйца Масло Тёмный шоколад Молочный ( 3 кубика тах.) Твёрдые сыры	Коровье молоко Козье молоко Овечье молоко Соевое молоко Пахта Крем Мороженое Йогурт Сметана Мягкие сыры
<b>Сахар и его заменители</b>	
Аспартам	Мёд

Ацесульфам Глюкоза Стевия Сукралоза	Инулин Изомальтит Мальтитол Маннитол Сорбитол Ксилит
<b>Напитки</b>	
Вода Какао-порошок Слабый чай Апельсиновый сок (200 мл. max.) Пиво (500 мл. max.) Вино (200 мл. max.)	Кокосовая вода Яблочный сок Грушевый сок Персиковый/абрикосовый сок Крепкий чай