МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«АМУРСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ»

В. И. Павленко, О. М. Гончарова, И. П. Солуянова

КИСЛОТОЗАВИСИМЫЕ И АССОЦИИРОВАННЫЕ С HELICOBACTER PYLORI ЗАБОЛЕВАНИЯ В ПРАКТИКЕ УЧАСТКОВОГО ВРАЧА-ТЕРАПЕВТА

УЧЕБНОЕ ПОСОБИЕ

Рекомендовано Координационным советом в области образования «Здравоохранение и медицинские науки» в качестве учебного пособия для обучающихся по основной образовательной программамме высшего образования – программаме специалитета по специальности Лечебное дело

Благовещенск
Амурская ГМА
2021

УДК 616.3-008.1:614.212
ББК 54.13я73
П12

Рецензенты:
Петрова М. М., д.м.н., профессор, зав. кафедрой поликл. терапии и семейной медицины с курсом ПО ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. Войно-Ясенецкого Минздрава России.
Волевач Л. В., д.м.н., профессор, зав. кафедрой поликл. терапии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России.

Павленко, Валентина Ивановна.
П12 Кислотозависимые и ассоциированные с Helicobacter pylori заболевания в практике участкового врача-терапевта : учебное пособие / В. И. Павленко, О. М. Гончарова, И. П. Солуянова ; Амурская государственная медицинская академия. – Благовещенск : Амурсая ГМА, 2021. – 167 с.

В учебном пособии систематизированы современные данные, касающиеся этиопатогенеза, клиники, диагностики, дифференциальной диагностики, лечения основных кислотозависимых и ассоциированных с Helicobacter pylori заболеваний (гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, гастрит, язвенная болезнь, хронический панкреатит, функциональная диспепсия), с которыми чаще всего сталкиваются в своей практике врачи первого контакта (терапевт и врач общей практики) и врач-гастроэнтеролог. Обстоятельно рассматриваются вопросы экспертизы трудоспособности и диспансеризации, реабилитации и профилактики этих заболеваний на амбулаторном этапе.

При составлении учебного пособия авторы использовали клинические рекомендации Российской гастроэнтрологической ассоциации, основанные на принципах доказательной медицины, а также последние классификации и номенклатуры. В качестве практического задания предложены вопросы тестового контроля, ситуационные задачи, разработанные сотрудниками кафедры. Теоретический материал дополнен схемами и таблицами, что облегчает его усвоение.

Учебное пособие предназначено для студентов, обучающихся по основной профессиональной образовательной программаме высшего образования – программаме специалитета по специальности 31.05.01 Лечебное дело.

УДК 616.3-008.1:614.212
ББК 54.13я73

ISBN 978-5-6045592-0-8

© Павленко В. И., Гончарова О. М., Солуянова И. П., 2021
© ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России, 2021

СОДЕРЖАНИЕ

Список сокращений	5
Введение	7
Глава 1. Современные представления о кислотозависимых заболеваниях	8
Этиология и патогенез	8
Принципы фармакотерапия кислотозависимых и ассоциированных с H. pylori заболеваний	16
Глава 2. Гастроэзофагорефлюксная болезнь	37
Эпидемиология	37
Классификация	37
Этиология и патогенез	39
Диагностические критерии	40
Дифференциальная диагностика	50
Консервативная терапия	52
Экспертиза трудоспособности	56
Медико-социальная экспертиза	57
Диспансеризация	58
Санаторно-курортное лечение	58
Прогноз	59
Профилактика	59
Глава 3. Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки	60
Эпидемиология	60
Этиология и патогенез	60
Классификация язвенной болезни	62
Диагностические критерии	64
Дифференциальная диагностика	71
Консервативная терапия	71
Экспертиза трудоспособности	76
Медико-социальная экспертиза	77
Диспансеризация	78
Санаторно-курортное лечение	78
Прогноз	78
Профилактика	79
Глава 4. Хронический неатрофический гастрит	80
4.1. Хронический хеликобактерный гастрит	81
Эпидемиология	81
Этиология и патогенез	81
Диагностические критерии	84
Консервативная терапия	85
Экспертиза трудоспособности	87
Медико-социальная экспертиза	87

Диспансеризация	87
Санаторно-курортное лечение	87
Прогноз	88
Профилактика	88
Глава 5. Хронический панкреатит	89
Эпидемиология	89
Этиология и патогенез	89
Классификация	92
Диагностические критерии	96
Дифференциальный диагноз	122
Консервативная терапия	124
Экспертиза трудоспособности	137
Медико-социальная экспертиза	138
Диспансеризация	138
Санаторно-курортное лечение	139
Прогноз	140
Профилактика	140
Глава 6. Функциональная диспепсия	142
Эпидемиология	142
Классификация	142
Этиология и патогенез	143
Диагностические критерии	144
Дифференциальный диагноз	146
Консервативная терапия	148
Диспансеризация	154
Санаторно-курортное лечение	154
Прогноз	154
Профилактика	154
Тестовые задания	155
Ситуационные задачи	159
Ответы на тестовые задания и ситуационные задачи	162
Рекомендуемая литература	165

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

БУТ	быстрый уреазный тест
БЭН	белково-энергетическая недостаточность
ВН	временная нетрудоспособность
ВСНПЖ	внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы
ГЭР	гастроэзофагальный рефлюкс
ГЭРБ	гастроэзофагальная рефлюксная болезнь
ГПП	главный панкреатический проток
ДН	диспансерное наблюдение
ДПК	двенадцатиперстная кишка
ЖКТ	желудочно-кишечный тракт
ИБС	ишемическая болезнь сердца
ИПП	ингибиторы протонной помпы
КАЖ	коэффициент абсорбции жира
КЗЗ	кислотозависимые заболевания
КТ	компьютерная томография
МРТ	магнитно-резонансная томография
МРХПГ	магнитно-резонансная панкреатохолангиография
МСЭ	медико-социальная экспертиза
H. pylori	Helicobacter pylori
НПВП	нестероидные противоспалительные препараты
HCl	соляная кислота
НПС	нижний пищеводный сфинктер
ПЖ	поджелудочная железа
ППДС	постпрандиальный дистресс-синдром
РГА	Российская гастроэнтерологическая ассоциация
СРК	синдром раздраженного кишечника
СКЛ	санаторно-курортное лечение

СО	слизистая оболочка
СЭБ	синдром эпигастральной боли
ТФН	трофологическая недостаточность
УДХК	урсодеоксихолевая кислота
УЗИ	ультразвуковое исследование
ФД	функциональная диспепсия
ХГ	хронический гастрит
ХП	хронический панкреатит
ЭРХПГ	эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография
ЭУЗИ	эндоскопическое ультразвуковое исследование
ЭГДС	эзофагогастродуоденоскопия
ЭУС	эндоскопическая ультрасонография
ЯБ	язвенная болезнь

ВВЕДЕНИЕ

Проблема кислотозависимых заболеваний (КЗЗ) сегодня приобретает все большую актуальность, что связано со значительной распространенностью данной патологии, низкой выявляемостью и часто неадекватным лечением. КЗЗ занимают значительную долю среди болезней органов пищеварения. С ними наиболее часто приходится сталкиваться врачу общей практики и семейному врачу. Связано это с тем, что данные заболевания развиваются в широких возрастных пределах: от подросткового возраста до глубокой старости, однако в каждом из периодов жизни человека они имеют свои особенности течения, диагностики и, безусловно, лечения. При этом основная масса заболевших – это люди трудоспособного возраста, что подчеркивает социальную значимость проблемы. В целом около 15% мировой популяции людей страдают от КЗЗ верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Так, язвенной болезнью (ЯБ) желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК) в странах Западной Европы болеет, в среднем, 8,2% населения, в США – от 7 до 10%, в Японии – 11%. В России, согласно данным официальной статистики, доля больных с впервые выявленной язвой ДПК возросла с 18 до 30%, а под диспансерным наблюдением с этим диагнозом находится около 3 млн. человек. Симптомы ГЭРБ встречаются у половины взрослого населения земного шара, а эндоскопические признаки – у 2-10% обследованных лиц.

КЗЗ – это группа нозологических единиц, ассоциируемых с агрессией желудочного сока. Она включает:

- Классические заболевания (обусловленные избыточной продукцией соляной кислоты в желудке) – ЯБ желудка, и ДПК, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ), синдром Золлингера-Эллисона, другие эндокринные язвы.
- Опосредованные заболевания (зависимые: течение заболевания поддерживается продукцией соляной кислоты в желудке) – острый и хронический панкреатит, гастро- и дуоденопатии, обусловленные приемом нестероидных препаратов. рефлюкс-гастрит (повреждающим фактором являются желчные кислоты).
- Симптоматические расстройства желудочно-кишечного тракта – кишечные расстройства при гиперсекреции соляной кислоты в желудке: обстипация, диарея, неустойчивый стул.

Диагностика и лечение пациента с ХП требуют комплексного подхода и совместной деятельности врачей различных специальностей (хирурги, терапевты, гастроэнтерологи и т. п.). Учитывая широкую распространенность и наличие опасных осложнений, крайне важно повсеместное внедрение во врачебную практику современных методов диагностики и лечения КЗЗ. Амбулаторно-поликлиническое звено здравоохранения является тем местом, где осуществляется диспансерное наблюдение за больными, важнейшей задачей которого является своевременная их диагностика, лечение в период обострения и проведение профилактических мероприятий.

Учебное пособие призвано не просто отразить самые современные взгляды на проблему ККЗ, но и представить накопленный опыт по диагностике, лечению, тактике ведения пациентов с КЗЗ на амбулаторном этапе.

Глава 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О КИСЛОТОЗАВИСИМЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Кислотозависимыми заболеваниями (КЗЗ) является группа болезней, в развитии которых соляная кислота (HCl) либо выступает как реализующий фактор, либо поддерживает течение (прогрессирование) болезни, либо формирует симптомокомплексы, в купировании или лечении которых без блокады желудочной секреции (или связывания кислоты) обойтись нельзя. Представление о КЗЗ начало формироваться более 100 лет назад. Тогда же были открыты основные стимуляторы желудочной секреции и состав желудочного сока. Наиболее часто КЗЗ ассоциированы с Helicobacter pylori (H. pylori), распространненость которой в развивающихся странах достигает 80-90%.

Наиболее распространенными КЗЗ, встречающимися в практике участкового врача-терапевта и врача-гастроэнтеролога, являются ГЭРБ, ЯБ желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК), ХГ, неязвенная диспепсия, хронический панкреатит (ХП).

Этиология и патогенез КЗЗ

КЗЗ объединяет общее патогенетическое звено – кислотная агрессия желудочного сока, а в основе их лечения лежит антисекреторная терапия.

Нормальное функционирование слизистой желудка и ДПК протекает в условиях воздействия на слизистую оболочку (СО) двух групп факторов: защиты и агрессии (Таблица 1).

Таблица 1. Основные факторы защиты и агрессии слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки

Факторы агрессии		Факторы защиты
Эндогенные	Экзогенные	
• Гиперпродукция HCl и пепсина • Гиперпродукция гастрина • Нарушение моторики желудка и ДПК • Гиперплазия фундальной слизистой • Желчные кислоты, лизолецитин (при дуоденогастральном рефлюксе) • Ишемия слизистой гастродуоденальной области • Уменьшение содержания простогландинов • Дисбаланс холинергической, адренергической и нейроэндокринной систем желудка и ДПК	• Лекарственные средства • Контаминация слизистой оболочки желудка и ДПП H. pylori • Травматизация гастродуоденальной слизистой • Курение, крепкие алкогольные напитки, алиментарные факторы • Стрессы	• Слизисто-бикарбонатный слой • Локальный защитный синтез простогландинов (PgI_2 , PgE_2), энкефалинов, эндорфинов • Сурфактантподобные вещества с гидрофобными свойствами • Оптимальное кровоснабжение • Факторы, способствующие репарации (миграция эпительальных клеток, регенерация, пролиферация и дифференцировка клеток из желудочных желез в функционально активные клетки) • Локальная иммунная защита • Антродуоденальное торможение

Физиология секреции желудочного сока

Выделение желудочного сока происходит посредством работы СО желудка. Он представляет собой бесцветную, лишенную запаха жидкость с небольшими комочками слизи. Любые отклонения от этой нормы, например изменение цвета и густоты, говорят о наличии проблем с ЖКТ. Желудочный сок включает множество компонентов – HCl, пепсиноген, превращающийся в пепсин, слизь, бикарбонаты, и внутренний фактор Касла. Однако, основным его компонентом является HCl, которая, в свою очередь, отличается концентрированным составом.

Секреция HCl осуществляется обкладочными (париетальными) клетками желудка, располагающимися, в основном, в области дна и тела (Рис. 1), при участии протонной помпы (протоновый насос, H^+/K^+-АТФаза, водородно-калиевая аденозинтрифосфотаза), фермента, выполняющего важнейшую роль при секреции HCl.

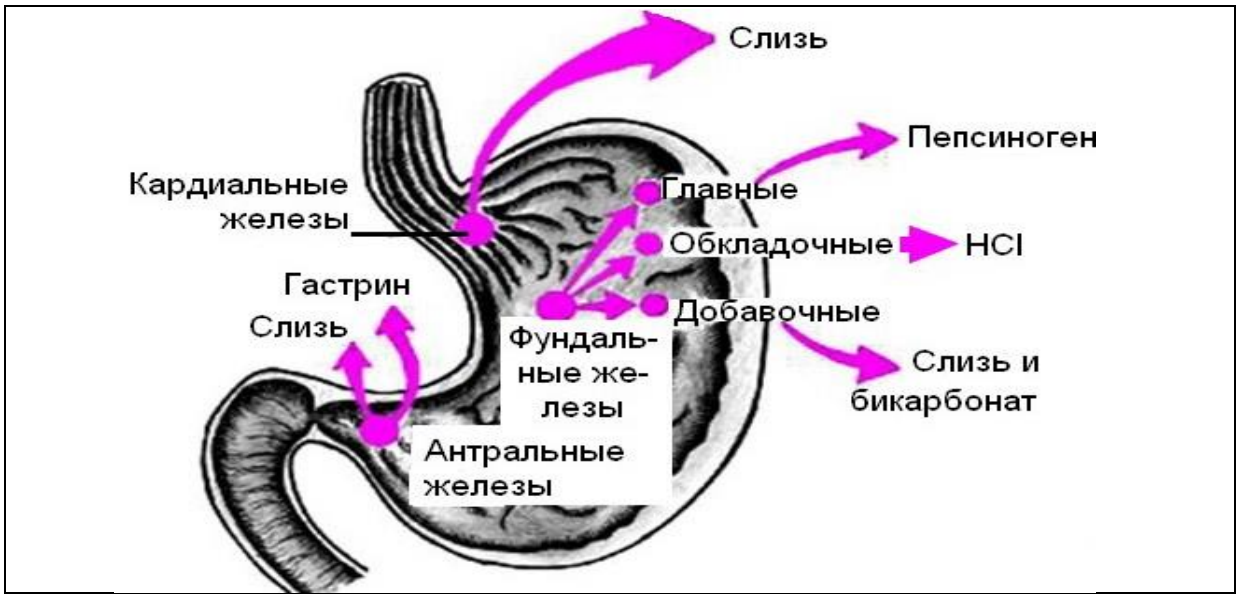


Рисунок 1. Клетки и железы желудка.

Ультрастуктуры, обеспечивающие секрецию HCl: митохондрии с большим содержанием АТФ (энергия секреторного процесса), тубуловезикулы, секреторные каникуликулы, протонная помпа (протоновый насос), H^+/K^+-АТФазы.

Состав протонной помпы:

- альфа-субъединица включает 1033 аминокислотных остатков;
- бета-субъединица содержит около 300 аминокислотных остатков и углеводные цитоплазматические ферменты. Продолжительность жизни белков помпы, в среднем, 30-48 часов, в течение 72-96 часов они полностью обновляются. Уровень кислотообразования определяется количеством функционирующих помп на данном отрезке.

Протонная помпа (H^+/K^+-АТФаза), присутствующая в большом количестве в обкладочных (париетальных) клетках СО желудка, транспортирует ион водорода H^+ из цитоплазмы в полость желудка через

апикальную мембрану обкладочных клеток в обмен на ион калия K^+, который она переносит внутрь клетки (Рис.2). При этом, оба катиона транспортируются против электрохимического градиента, а источником энергии для этого транспорта служит гидролиз молекулы АТФ.

Одновременно с протонами водорода в просвет желудка против электрохимического градиента переносятся анионы хлора Cl^-. Входящие в клетку ионы K^+ покидают ее по градиенту концентрации вместе с ионами Cl^- через апикальную мембрану обкладочных клеток.

Ионы H^+ образуются в эквивалентных количествах с HCO_3^- при диссоциации угольной кислоты H_2CO_3 и участии карбоангидразы. Ионы HCO_3^- пассивно перемещаются в кровь по градиенту концентрации через базолатеральную мембрану в обмен на ион Cl^-. Таким образом, в просвет желудка при участии протонной помпы выделяется HCl в виде ионов H^+ и Cl^-, а ионы K^+ перемещаются через мембрану обратно в обкладочную клетку.

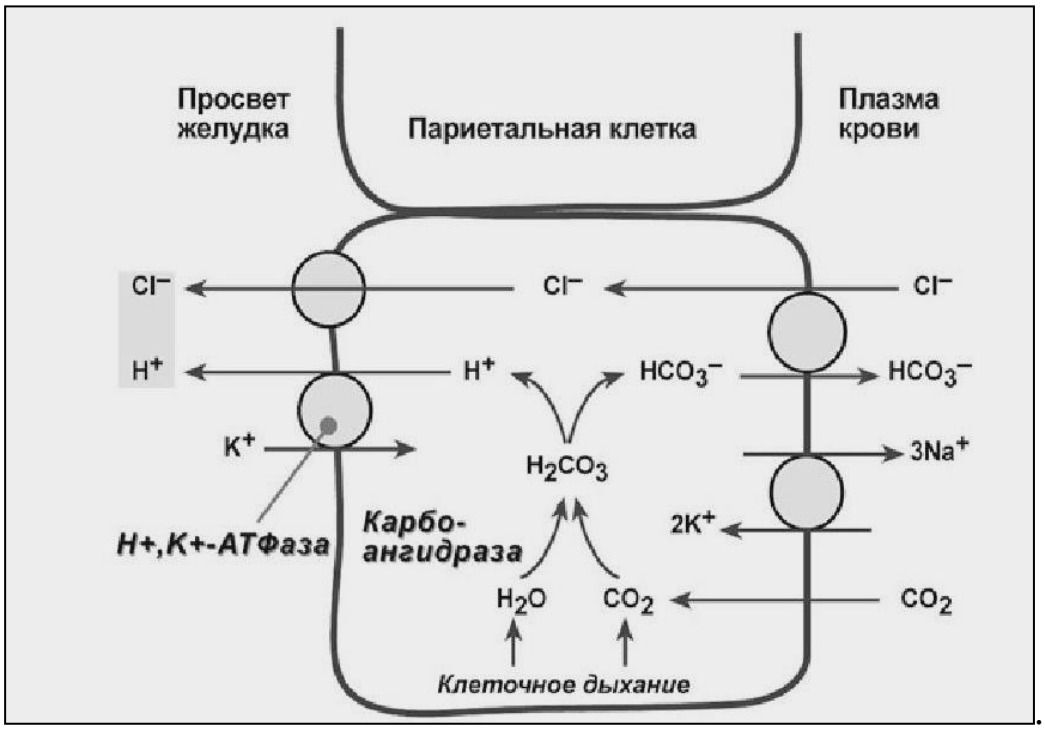


Рисунок 2. Секреция соляной кислоты париетальной клеткой желудка.

Механизмы активации протонной помпы

Активация HCl в желудке происходит под действием нескольких секретогенов: гистамина, гастрина, ацетилхолина, которые связываются с сответствующим рецептором, расположенным на поверхности париетальной клетки (Рис.3).

Известно, что париентальная клетка содержит три типа рецепторов: мускариновые, гистаминовые и гастриновые. Из 5 типов мускариновых рецепторов, два участвуют в секреции HCl: М1–холинорецепторы, локализованы в нервных сплетениях желудка, и М3– на наружной

мембране париетальной клетки. Их возбуждение (связь с ацетилхолином) стимулирует кислотообразование. Гистаминовые Н2-рецепторы локализуются на мембране париетальных клеток. Их возбуждение (связь с гистамином) приводит к активации аденилатциклазной системы париетальной клетки с последующим образованием циклического аденозина монофосфата (цАМФ). Последний выступает в качестве вторичного передатчика, активизирующего Н+/К+-АТФаз. Кроме того, в цитозоле клетки повышается концентрация Ca^{2+}, который также активизирует протонную помпу.

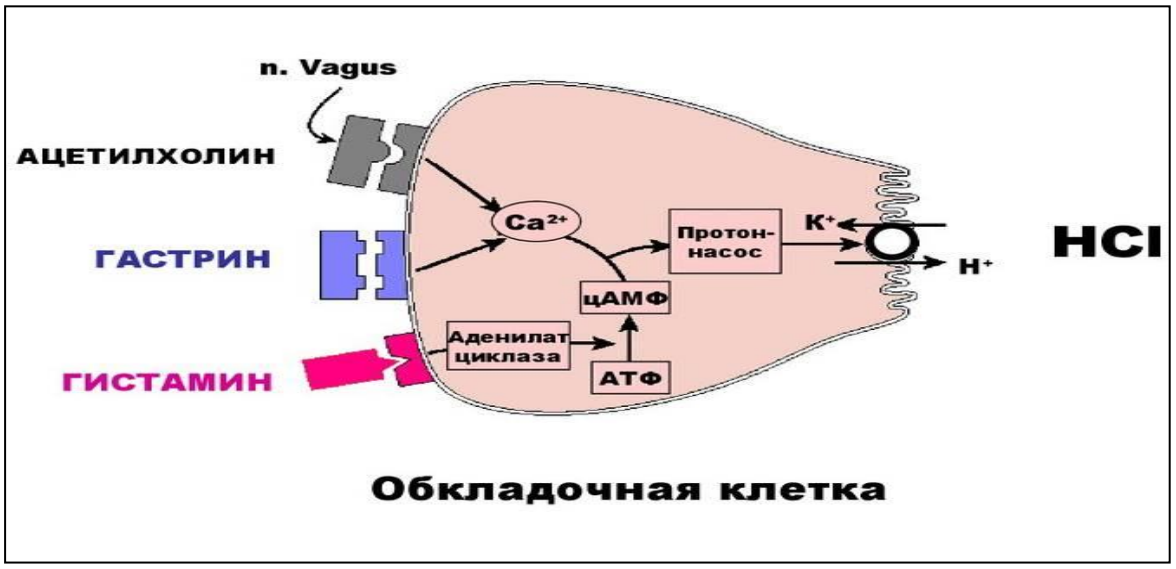


Рисунок 3. Активация протонного насоса.

Н3-рецепторы локализуются на энтерохромоффиноподобных (ECl) клетках, секретирующих гистамин, что в свою очередь стимулирует секрецию HCl.

Рецептор для гастрина относится к типу В-рецепторов для холецистокинина (ССК-В). Этот тип рецепторов, как и находящиеся на поверхности париетальных клеток М-рецепторы, обеспечивает свое действие, активируя фосфолипазу С. Этот фермент гидролизует фосфоинозитиды, находящиеся в липидном слое мембраны. Предполагается, что в результате гидролиза инозитолтрифосфат вызывает выход Ca^{2+} из внутриклеточных депо (эндоплазматический ретикулум), в следствие чего, концентрация Ca^{2+} внутри клетки возрастает. Второй продукт этой реакции – диацилглицерол, вместе с Ca^{2+} активирует Са, фосфолипидозависимую протеинкиназу (протеинкиназа С), которая в свою очередь фосфорилирует белки мишени, влияя на их функциональную активность. Кроме того, при связывании гастрина и ацетилхолина с рецепторами, находящимися на поверхности париетальных клеток, внутриклеточный уровень цГМФ повышается, вызывая цГМФ-зависимое фосфорилирование белков.

Местные механизмы активации протонной помпы – растяжение антрального отдела объемом пищи более 300мл, компоненты пищи

(кальций, аминокислоты). Растяжение желудка запускает выделение гастрина из G-клеток, расположенных в антральном отделе желудка. Гастрин, воздействуя на париетальные клетки напрямую или через активацию энтерохромаффинподобных клеток, с высвобождением гистамина, стимулирует продукцию HCl. Продукцию кислоты стимулируют белки, а также продукты, которые, попадая в желудок, приводят к буферизации и росту pH.

Ингибиторы кислотной продукции:

- Простагландин (PG) – продукт многих эпителиальных клеток в желудке (основная роль принадлежит PG E2).
- Секретин – продукт дуоденальных S-клеток, который активизируются под влиянием H^+ и по закону обратной связи депрессирует продукцию HCl.
- Нейротензин - нейропептид, обладающий гормональными свойствами. Является продуктом N-клеток, располагающимися в подвздошной кишке и нейроэндокринных клеткок пищевода. Тормозит секрецию HCl обкладочными клетками.
- Сомастостатин - пептидный гормон, вырабатывается D-клетками, располагающимися в островках Лангерганса поджелудочной железы (ПЖ), желудке и кишечнике. Он также является одним из гормонов гипоталамуса, тормозит секрецию гастрина, холецистокинина.
- Гастроингибирующий полипептид (ГИП) - пептидный гормон, вырабатываемый K-клетками СО двенадцатиперстной и проксимальной части тощей кишки. ГИП тормозит секрецию HCl желудка, стимулируемую пентагастрином, гастрином, инсулином, гистамином и приемом пищи, а также секрецию пепсина.
- Вазоактивный интестинальный полипептид - нейропептидный гормон, обнаруживаемый во многих органах, включая кишечник, головной и спинной мозг, ПЖ.
- Холецистокинин - нейропептидный гормон, вырабатываемый I-клетками СО ДПК и проксимальным отделом тощей кишки. Блокирует секрецию HCl париетальными клетками желудка.

HCl в желудке имеет строгий уровень концентрации – она составляет 0,3 - 0,5 % (или 160 ммоль/л). Ее состав столь концентрирован, что не будь в желудочном соке и СО желудка защитных веществ, она бы выжигала собственный желудок. Кислота присутствует в желудке постоянно, но в ответ на поступление пищи ее количество увеличивается. Базальная секреция HCl - 4-5 мэкв/час, тогда как максимальная секреция может достигать 22-24 мэкв/ч. Здоровый желудок вырабатывает до 2,5 л HCl в сутки.

Суточный ритм интрагастральной кислотности у больных с КЗЗ:

- минимальная интрагастральная кислотность отмечается в ранние утренние часы (с 6 до 8 часов);

- максимальный уровень кислотности отмечается в ночные часы – с 23.00 до 24.00;
- прием пищи оказывает ощелачивающий эффект у здоровых людей в течение 60 минут, при КЗЗ – 10-30 минут.

Значение HCl в пищеварении:

- вызывает денатурацию и набухание белков пищи, что увеличивает доступность их пептидных связей для действия протеаз;
- активирует пепсиногены и превращает их в пепсины;
- создает кислую среду, необходимую для действия ферментов желудочного сока;
- обеспечивает антибактериальное действие желудочного сока;
- способствует нормальной эвакуации пищи из желудка: открытию пилорического сфинктера со стороны желудка и закрытию со стороны ДПК;
- возбуждает панкреатическую секрецию;
- активирует всасывание железа;
- обеспечивает всасывание витамина B_{12} (участвует в синтезе белкового фактора Кастла-антианемического).

Роль HCl в патогенезе заболеваний

Гиперпродукция HCl сопровождается:

- развитием спазма привратника, повышением внутрижелудочкового давления и формированием болевого синдрома;
- повышением агрессивности желудочного содержимого с образованием язв, эрозий и желудочной метаплазии в луковице ДПК;
- развитием рефлюкс-эзофагита, при наличии несостоятельности нижнего пищеводного сфинкета (НПС) и забросов кислого желудочного содержимого в пищевод;
- повышенной продукцией гастроинтенстинальных гормонов, участвующих в регуляции панкретической секреции, моторики билиарной системы и кишечника, что приводит к обострению ХП, развитию спастической дискенезии толстой кишки с запорами, дисфункции билиарных сфинктеров;
- закислением дуоденального содержимого с развитием ферментативной недостаточности.

Роль пилорических хеликобактерий в регуляции кислотообразования

Большая роль в развитии ККЗ принадлежит пилорическим хеликобактериям. Инфекция H.pylori считается важнейшим этиопатогенетическим фактором не только ЯБ, но и ХГ, ассоциированного с последним в 75-92% случаев, дуоденита (гастродуоденита), MALT-лимфомы и рака желудка (H. pylori отнесен в 1994г. экспертами ВОЗ к канцерогенам I группы риска в отношении развития рака желудка).

H. pylori – это спиралевидные, грамотрицательные, короткие, S-образно изогнутые, подвижные микроаэрофильные бактерии со жгутиками (обычно 4-5), которые часто покрыты чехликами и имеют колбовидные утолщения на концах (Рис.4). Растут на сложных питательных средах. При попадании H. pylori в желудок, и их активном развитии, происходит нарушение многих физиологических процессов и нормальной структуры СО, что приводит к развитию воспалительных изменений хронического характера.

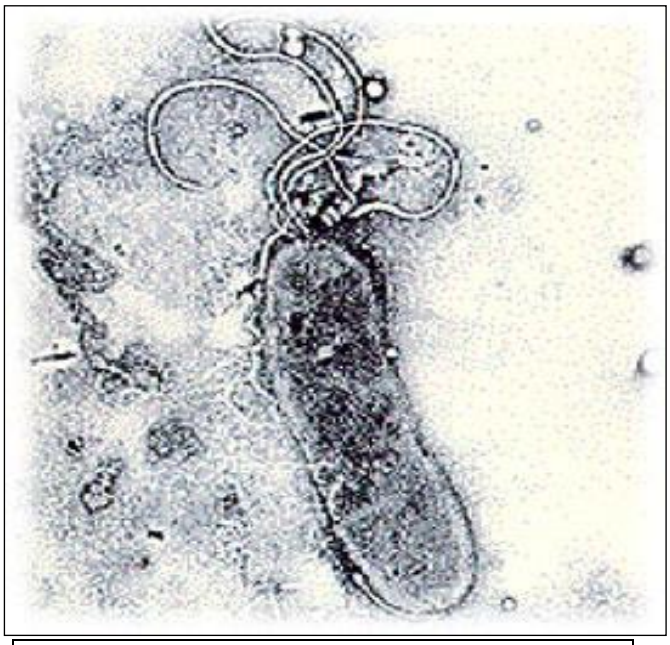


Рисунок 4. Helicobacter pylori

H. pylory имеет достаточно широкий набор факторов патогенности, большинство из которых хорошо адаптированы к условиям паразитизма этого микроорганизма в желудке, обеспечивая ему выживание в кислой среде содержимого и колонизации СО.

Эти факторы можно условно поделить на факторы колонизации (подвижность, адгезины, уреаза), факторы персистенции (ферменты, продукты метаболизма, липополисахариды, кокковые формы) и факторы, вызывающие заболевания (провоспалительные факторы, фосфолипазы, липополисахариды, вакуолизирующий цитотоксин, цитотоксин-ассоциированный антиген, перекрестно-реагирующие антигены).

На начальном этапе, после попадания в желудок *H. pylori*, быстро двигаясь при помощи жгутиков, преодолевает защитный слой слизи и колонизирует СО желудка. Закрепившись на поверхности слизистой, бактерия начинает вырабатывать уреазу, благодаря чему в СО и слое защитной слизи, поблизости от растущей колонии, растёт концентрация аммиака, который нейтрализует HCl и обеспечивает бактерии локальное поддержание комфортного для неё pH (около 6-7). По механизму отрицательной обратной связи это вызывает повышение секреции гастрина клетками слизистой желудка и компенсаторное повышение секреции HCl и пепсина, с одновременным снижением секреции бикарбонатов.

Известно также, что и сам H. pylori способен стимулировать желудочную секрецию с обратным развитием гиперсекреции, после адекватной эрадикационной терапии. Одним из механизмов, приводящих к гиперсекреции HCl, является опосредованная воспалением гиперплазия G-клеток, с последующей гипергастринемией и уменьшением плотности D-клеток. Важным моментом является и увеличение плотности энтерохромаффинных клеток, возможно, вызванное длительной

гипергастринемией. При этом увеличивается синтез гистамина, что также потенцирует стойкую гиперхлоргидрию.

Муциназа, протеаза и липаза, вырабатываемые бактерией, вызывают деполимеризацию и растворение защитной слизи желудка, в результате чего, HCl и пепсин получают непосредственный доступ к оголённой слизистой желудка и начинают её разъедать, вызывая химический ожог, воспаление и изъязвление СО.

Эндотоксин, вырабатываемый бактерией, вызывает вакуолизацию и гибель клеток эпителия желудка. Продукты гена CagA вызывают дегенерацию клеток эпителия желудка, способствуя изменению фенотипа клеток. Привлеченные воспалением лейкоциты вырабатывают различные медиаторы воспаления, что приводит к прогрессированию воспаления и изъязвлению СО желудка. Хеликобактер также вызывает окислительный стресс и запускает механизм программируемой клеточной смерти клеток эпителия желудка.

Следует отметить, что клетками-мишенями для H. pylori СО желудка являются не только эпителиоциты, но и лейкоциты, лимфоциты и нейроэндокринные клетки. H. pylori взаимодействуют одновременно с несколькими видами клеток СО желудка, что приводит к многостороннему развитию патологического процесса – наряду с изменениями желудочной секреции и нарушениями клеточного цикла эпителиоцитов. Наблюдается инфильтрация СО желудка полиморфноядерными и лимфоидными клетками. Увеличение количества полиморфноядерных клеток отражает наличие активного воспалительного процесса, который сопровождается очаговым снижением кровоснабжения и последовательно нарастающим нарушением процессов регенерации эпителия. Именно в этих участках обнаруживается значительное число H. pylori. Некоторые штаммы H. pylori продуцируют цитотоксины (CagA, VacA), повреждающие межклеточные связи, что облегчает перенос токсинов к эпителиальным клеткам.

У H. pylori также выявлена специальная система, предназначенная для непосредственного впрыскивания в клетки СО желудка различных белков, вызывающих воспаление, повышение продукции интерлейкина-8, угнетение апоптоза и избыточный рост определённых типов клеток. Предполагается, что именно этим обусловлена, наблюдающаяся при инфицировании геликобактером, гиперплазия кислотообразующих клеток желудка, гиперсекреция HCl и пепсина, и повышение вероятности рака желудка.

Под влиянием H. pylori увеличивается воспалительная инфильтрация собственной пластинки СО желудка лимфоцитами, снабженными рецепторами для нейротрансмиттеров, усиливающих моторную функцию желудка. Это ведет к выбросу кислого желудочного содержимого в ДПК и сопровождается «закислением» и метаплазией дуоденального эпителия в луковице ДПК. Защелачивая среду, H. pylori стимулирует кислотную продукцию, непрерывно в течение суток.

Известно, что инфекция H. pylori и длительный прием НПВП,

являются взаимно потенцирующими факторами. То есть длительный прием НПВП повышает риск развития ЯБ у лиц, зараженных H. pylori и наоборот. У лиц, инфицированных H. pylori, даже при бессимптомном носительстве отмечаются функциональные нарушения не только желудка, но и ПЖ и желчного пузыря.

Общие механизмы развития кислотозависимой патологии ЖКТ представлены на рисунке (5).

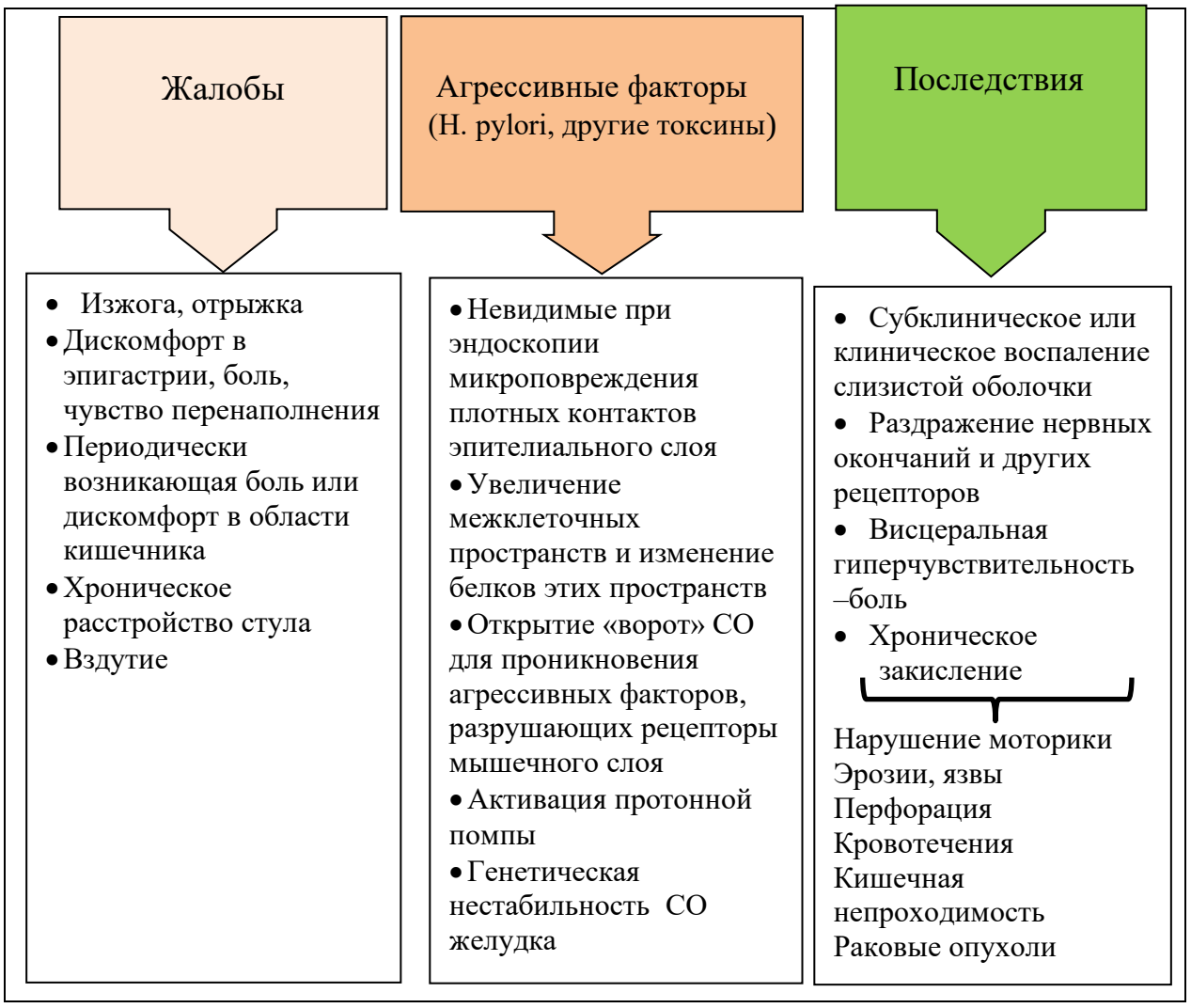


Рисунок 5. Общие механизмы развития кислотозависимой патологии желудочно-кишечного тракта.

Принципы фармакотерапия кислотозависимых и ассоциированных с H. pylori заболеваний

Основные направления патогенетической терапии:

- Антисекреторная терапия.
- Нормализация моторно-эвакуаторной функции верхних отделов ЖКТ.
- Мукопротективная терапия.
- Антихеликобактерная терапия.

Среди симптомов ККЗ, на которые должен обратить внимание врач при выборе тактики лечения, можно выделить следующие: ощущение переполнения и распирания желудка, преждевременное (быстрое) насыщение, вздутие живота после еды, неспецифическая боль в эпигастральной области, изжога, отрыжка, срыгивание, тошнота, рвота, слюнотечение, анорексия. При этом, наравне с тошнотой, изжога – одно из наиболее частых проявлений ККЗ. Основная задача в терапии КЗЗ – угнетение факторов агрессии (хлористоводородная кислота и пепсин в желудочном соке), в основном, за счет снижения кислотообразующей функции желудка. Степень и продолжительность повышения значений pH являются прогностическими факторами при заболеваниях, связанных с избыточной продукцией кислоты. Так, оптимальным условием для заживления язвы ДПК является поддержание pH>3 в течение 18 часов в сутки, для лечения рефлюкс-эзофагита – pH>4, для эрадикации инфекции H. pylori – pH>5.

В настоящее время применяются 3 группы препаратов, снижающих кислотность в желудке: ингибиторы протонной помпы (ИПП), H_2-блокаторы, антациды.

Препаратом выбора при лечении КЗЗ является ИПП. ИПП являются производными бензимидазола. К ним относятся:

- *омепразол* (торговые названия — *омез, лосек, ультоп*);
- *эзомепразол* (торговые названия — *нексиум, эманера*);
- *лансопразол* (торговые названия — *ланцид, ланзоптол*);
- *пантопразол* (торговые названия — *нольпаза, контролок, санпраз*);
- *рабепразол* (торговые названия — *париет, нофлюкс, онтайм, зульбекс, хайрабезол*).
- *Декслансопразол (торговое название – дексилант).*

Все ИПП разрушаются в кислой среде, поэтому выпускаются в форме капсул или кишечнорастворимых таблеток, которые **проглатываются целиком** (разжевывать нельзя).

После приема внутрь, всасывание ИПП происходит в тонкой кишке (препараты энтеросолюбильны) и препарат попадает в кровоток. Он транспортируется к месту действия – париетальной клетке СО желудка и путем диффузии накапливается в просвете секреторных канальцев. Там происходит их протонирование и превращение в активную форму – сульфенамид, благодаря чему становится возможным связывание с тиоловыми группами цистеина в составе протонной помпы и блокирование этого фермента. Выделение протона в просвет желудка не прекращается до тех пор, пока не будет синтезирована новая молекула Н+/ К+-АТФазы. Поэтому ИПП обладают самым мощным эффектом среди всех антисекреторных средств. ИПП контролируют интрагастральный pH, что доказано многочисленными исследованиями с 24-часовой внутрижелудочной pH-метрией.

После всасывания в тонкой кишке любой ИПП попадает в печень, где осуществляется метаболизм «первого прохождения» двумя

изоферментами системы цитохрома Р450 – CYP2C19 и CYP3A4. Вариабельность генотипов цитохрома Р450 определяет скорость и особенность метаболизма лекарственных препаратов. По скорости метаболизма определенного лекарственного препарата выделяют 2 типа людей: быстрые метаболизаторы и медленные метаболизаторы, что необходимо учитывать при лечении.

Механизм действия всех ИПП одинаков. Они тормозят активность Н+/К+-АТФазы париетальных клеток желудка блокируя заключительную стадию секреции HCl, и тем самым снижают кислотопродукцию. Воздействие является дозозависимым и обеспечивает эффективное ингибирование и базальной, и стимулированной секреции кислоты, независимо от природы стимулирующего фактора. Антисекреторный эффект после приёма 20 мг наступает в течение 1-2 часов, пик – 4-е сутки и исчезает так же. Эти препараты, повышая рН желудочного содержимого, создают неблагоприятные условия для жизнедеятельности H. pylory и, кроме того, повышают концентрацию антихеликобактерных препаратов. Различия относятся, в основном, к фармакокинетике и фармакодинамике.

Незначительные отличия в структуре ИПП определяют некоторые особенности метаболизма данных лекарств, которые могут существенно влиять на клиническую эффективность. Все традиционные ИПП обладают относительно коротким периодом полувыведения из плазмы крови (1–2 часа) и ограниченное время находятся в системном кровотоке. Поэтому при однократном приеме системное воздействие ИПП постепенно снижается, по истечении суток циркулирующие молекулы ИПП в плазме отсутствуют, а секреция кислоты восстанавливается за счет активации новых помп. Кроме того, период обновления помп у всех людей разный, и если он короткий, контроль кислотопродукции обеспечить труднее. По этим причинам, первый прием ИПП полностью купирует изжогу лишь у 30% больных, а у большинства пациентов в течение первых 2 дней лечения изжога не уменьшается. Оптимальным считается прием ИПП за 30 мин до приема пищи, что позволяет обеспечить максимальную концентрацию препарата в крови, в период максимальной стимуляции кислотопродукции принятой пищей. Однако, и в случае оптимального приема ИПП, клетка сохраняет значительный запас неактивных помп, около 25% которых ежедневно синтезируется. В первый прием ИПП ингибируются те протонные помпы, которые активны в данный момент, во второй прием – те, которые стали активными после приема первой дозы, и так далее. Этот процесс циклично повторяется до достижения динамического равновесия, когда, в среднем, к третьему дню приема ИПП заблокированными оказываются примерно 70% помп.

Считается, что эффективность всех ИПП при длительном применении сходна. Особенности метаболизма в системе цитохромов Р450 обеспечивают наименьший профиль лекарственных взаимодействий *рабепразола, эзомепразола и пантопразола*, что делает лечение наиболее безопасным, при необходимости приема препаратов и терапии синхронно

для протекающих заболеваний (дигоксин, нифедипин, фенитоин, теофиллин и др.).

При необходимости синхронного применения антиагрегантов и НПВП, пантопразол является средством выбора.

Из всех препаратов ИПП, рабепразол считается более эффективным препаратом, с меньшим количеством побочных эффектов. Уникальность рабепразола заключается в том, что он имеет альтернативные неэнзиматические пути метаболизма без участия CYP2C19 и CYP3A4.

Преимущества рабепразола по сравнению с другими ИПП:

1. Эффект *рабепразола* начинается в течение 1 часа после приема и длится 24 часа. Препарат действует в более широком диапазоне pH (0,8-4,9). Поступление *рабепразола* в кровь из кишечника (биодоступность) не зависит от времени приема пищи.
2. На фармакокинетику препарата не влияет совместное применение антацидных средств.
3. Рабепразол надежнее подавляет секрецию HCl, потому что его разрушение в печени не зависит от генетического разнообразия вариантов фермента цитохрома P450. Тем самым удается лучше прогнозировать эффект препарата у разных пациентов. Рабепразол меньше остальных препаратов влияет на метаболизм (разрушение) других лекарств.
4. Обладает минимальным риском межлекарственного взаимодействия среди ИПП.
5. После прекращения приема *рабепразола* отсутствует **синдром «рикошета»** (отмены), т.е. не возникает компенсаторного резкого повышения уровня кислотности в желудке. Секреция HCl восстанавливается медленно (в течение 5-7 дней).
6. Удобный режим дозирования – 1 раз в день, независимо от времени суток и приема пищи (в отличие пантопрзола и эзомепразола).
7. В особых популяциях, например, у пожилых пациентов, подростков в возрасте от 12 до 16 лет, при терминальной стадии почечной недостаточности и при хроническом компенсированном циррозе коррекция дозы не трубуется.

Нежелательные эффекты длительного приема антисекреторных препаратов:

- Феномен вторичного повышения секреции HCl после отмены препарата (кроме рабепразола).
- Феномен «ускальзывания эффекта» (обострение ЯБ).
- Торможение энергетических систем клеток, блокада ферментных систем обкладочных клеток, что делает их неполноценными и готовыми к дистрофическим изменениям при воздействии повреждающих факторов.
- Дисбаланс в кислотно-основном состоянии организма.

Антацидные препараты

Антациды - лекарственные препараты, механизм действия которых основан на химической нейтрализации кислоты желудочного сока. Антацидные препараты включены практически во все схемы лечения КЗЗ.

Антациды применяют преимущественно в следующих ситуациях:

- для снятия симптомов гастродуоденальных язв, рефлюкс-эзофагита при самолечении;
- как средство проведения дифференциального диагноза ex juvantibus между кардиальными и некардиальными загрудинными болями;
- как средство дифференциального диагноза ex juvantibus эпигастральных язвенных и билиарных болей;
- для купирования симптомов ЯБ, ГЭРБ, ХП в первые дни обострений до назначения стандартизированного лечения;
- как лечебное средство, принимаемое пациентами по требованию при изжоге, язвенных голодных болях, язвенной диспепсии.

Преимущества антацидных препаратов перед препаратами других фармакологических групп:

- Антациды – средства «скорой помощи».
- Возможно применение в педиатрической практике (у детей старше 6 лет).
- Не связывают уреазу, выделяемую H. pylory, и поэтому могут применяться до проведения уреазного теста.
- Возможно применение у беременных и кормящих грудью женщин.
- Хорошо переносятся больными.
- Антациды более эффективны, чем H_2-антагонисты, для предотвращения стрессиндуцированных язв, которые часто осложняются кровотечением.

Скорость наступления антацидного эффекта определяется скоростью растворения препарата и его лекарственной формой. Суспензии обычно растворяются быстрее, чем твердые лекарственные формы. На продолжительность действия антацидов существенно влияет скорость их эвакуации из желудка, которая определяется, в свою очередь, наличием или отсутствием пищи в желудке. Антацидный препарат, принятый через час после еды, дольше задерживается в желудке и обеспечивает более продолжительный эффект. Скорость наступления антацидного эффекта определяется скоростью растворения препарата и его лекарственной формой. Суспензии обычно растворяются быстрее, чем твердые лекарственные формы. На продолжительность действия антацидов существенно влияет скорость их эвакуации из желудка, которая определяется, в свою очередь, наличием или отсутствием пищи в желудке. Антацидный препарат, принятый через час после еды, дольше задерживается в желудке и обеспечивает более продолжительный эффект.

В основу классификации антацидных препаратов положена их способность к всасыванию. Условно выделяют всасывающие и невсасывающиеся антациды (Таблица 2).

Таблица 2. Классификация антацидов

Антациды	
Группы	Препараты
Всасывающиеся («системные»)	Натрия гидрокарбонат Магния окись Магния карбонат основной Кальция карбонат основной Смесь Бурже (смесь бикарбоната, сульфата и фосфата натрия) Смесь Ренни, Тамс (смесь карбоната кальция и карбоната магния)
Невсасывающиеся («не системные»)	
Монопрепараты	
Алюминиевая соль фосфорной кислоты	фосфалюгель, альфогель, гастерин
Комбинированные препараты	
Алюминиево-магниевые комбинации	альмагель, маалокс, тальцид, алтацид, гастрацид
Алюминиево-магниевые комбинации с добавлением анестетика бензокаина	альмагель А, палмагель А
Алюминиево-магниевые препараты с добавлением симетикона, применяемого для предотвращения метеоризма	альмагель Нео, гестид, релцер
Комбинации соединений алюминия, магния и кальция	гидроталцид: рутацид, тальцид, тисацид; гидроталцит и магния гидроксид: гастал
Алюминиево-магниевые комбинации с добавлением альгината	топалкан, гевискон, алгикон)
Смешанные препараты, содержащие антациды	Викалин, Викаир, Бекарбон, Алцид, Алцид-Б
Альгинаты	Альгинат натрия, альгинат кальция, альгинат калия

Всасывающиеся антациды могут оказывать системные эффекты, невсасывающиеся – действуют преимущественно в ЖКТ. Положительным качеством всасывающихся антацидов является быстрое снижение кислотности после приёма лекарства. Отрицательные – кратковременность действия, «кислотный рикошет» (увеличение секреции HCl после окончания действия лекарства), образование углекислого газа при их реакции с HCl, растягивающего желудок и стимулирующего ГЭР, нарушение водно-электролитного баланса, развитие алкалоза и др. Из-за большого количества побочных эффектов, всасывающиеся антациды практически утратили свое клиническое значение. Большинство

современных невсасывающихся антацидов представляет собой смесь аморфных веществ, содержащих, прежде всего, соли алюминия и магния.

Невсасывающиеся антациды делят на 3 поколения:

- *I поколение* представлено монокомпонентными препаратами, содержащими соли алюминия (гидроокись алюминия, фосфат алюминия или окись алюминия);
- *II поколение* – это комбинация солей алюминия и магния или комплексные соли алюминия и магния;
- *III поколение* дополняет второе за счет введения альгиновой кислоты, которая существенно увеличивает адгезивность (прилипаемость) препарата к СО, что способствует усилению и удлинению действия.

Основной механизм действия невсасывающихся антацидов связан с адсорбцией HCl, поэтому их эффект развивается несколько медленнее (в течение 10–30 минут), чем у всасывающихся препаратов, но сохраняется дольше – 2,5–3 часа. Они обладают буферностью в отношении продуцируемой желудком кислоты и способны в течение этого времени поддерживать кислотность в пределах 3– 4 pH. В отличие от всасывающихся антацидов не вызывают феномен «кислотного рикошета» и не нарушают кислотно-щелочной и водно-электролитный баланс.

Кроме того, невсасывающие антациды обладают дополнительными благоприятными свойствами:

- адсорбируют пепсин, способствуя уменьшению протеолитической активности желудочного сока;
- связывают лизолецитин и желчные кислоты, повреждающие СО желудка;
- оказывают цитопротективное действие, которое связано с повышением содержания простагландинов в СО желудка, стимуляцией секреции бикарбонатов, увеличением выработки гликопротеинов желудочной слизи;
- связывают эпителиальный фактор роста и фиксируют его в области язвенного дефекта, стимулируя клеточную пролиферацию, ангиогенез и регенарацию тканей;
- обладают адсорбирующим и обволакивающим действием.
- соединения алюминия способствуют замедлению моторики кишечника и повышают тонус нижнего пищеводного сфинктера, а магния – ускорению и имеют слабительное действие.

Наряду с комбинированными антацидами выделяют *смешанные препараты*, которые дополнительно содержат соли висмута и вещества растительного происхождения. В настоящее время, препараты этой группы в значительной мере уступили позиции комбинированным антацидам, однако иногда они применяются в сочетании.

Антациды способны поддерживать уровень внутрижелудочного pH>3 на протяжении 4-6 часов в течение суток, что определяет их недостаточно высокую эффективность при применении в качестве монотерапии.

Альгинаты

Несмотря на схожесть терапевтического эффекта (устранение изжоги), фармакодинамика альгинатов сильно отличается от большинства антацидов. Это связано с уникальностью их химической структуры и фармакологического действия. Молекулы альгиновой кислоты построены из остатков D-маннуроновой и L-гулуроновой кислот. Остатки маннуроновой кислоты обеспечивают альгинатным растворам необходимую вязкость, а остатки гиалуроновой кислоты образуют гелевую субстанцию при реакции с катионами кальция. Именно наличием альгиновой кислоты, представленной в альгинате натрия, объясняются основные фармакологические и клинические эффекты этого препарата. Основным механизмом действия альгинатов является формирование гелеобразного барьера («плота») на поверхности жидкого содержимого желудка и вытеснение постпрандиального «кислотного кармана» дистальнее нижнего пищеводного сфинктера, а в ряде случаев – и его устранение. Путем формирования механического барьера или «плота», альгинат натрия оказывает антирефлюксный эффект без избирательности к типу рефлюкса, т. е. он препятствует забросу как кислого желудочного, так и щелочного дуоденального содержимого в пищевод. Антирефлюксные механизмы действия альгинатов можно обозначить «универсальными» не только по степени значимости и временному интервалу, но и по качеству воспроизводимого эффекта. Альгинат способен на длительное время, а именно, в течение более 4,5 часов, уменьшать количество патологических рефлюксов, как гастроэзофагеальных, так и дуоденогастральных. Помимо этого, альгинат натрия обладает сорбционными свойствами в отношении содержимого дуоденального рефлюкса. Это позволяет предохранять СО дистального отдела пищевода от агрессивной среды рефлюкса.

Помимо антирефлюксного действия альгинаты обладают пребиотическими свойствами (поддерживают оптимальный качественный и количественный состав кишечных микроорганизмов за счет увеличения содержания облигатных (бифидобактерии, лактобациллы) и уменьшения условно-патогенных и патогенных бактерий, таких как стафилококки, грибы рода Candida и др.), уменьшают чрезмерную перистальтику кишечника, оказывают обволакивающий, цитопротективный, гемостатический эффекты.

В нашей стране из числа альгинатных препаратов наиболее известен *Гевискон.* Гевискон в России продается в виде нескольких лекарственных форм: Гевискон в виде суспензии, Гевискон форте в виде суспензии (анисовой или мятной), Гевискон – лимонные жевательные таблетки и Гевискон – мятные жевательные таблетки, Гевискон® Двойное Действие) – в виде жевательных таблеток и суспензии для приема внутрь. Благодаря своим свойствам, различные формы Гевискона успешно предотвращают и купируют изжогу, другие симптомы диспепсии у больных ГЭРБ, а также являются препаратами выбора при изжоге у беременных.

Большой интерес заслуживает Гевискон® Двойное Действие, в его состав входят три активных ингредиента: альгинат натрия и невсасываемые компоненты – бикарбонат натрия и карбонат кальция. Каждая таблетка содержит 250 мг альгината натрия, 267 мг бикарбоната натрия и 160 мг карбоната кальция, а 10 мл суспензии – 500 мг альгината, 213 мг бикарбоната натрия и 325 мг карбоната кальция. Доза суспензии 20 мл обладает высокой нейтрализующей емкостью 18,1 мэкв H^+. Альгинат в присутствии карбоната кальция реагирует с кислотой в желудке с образованием геля. Бикарбонат натрия также вступает в реакцию с кислотой в желудке и нейтрализует ее с образованием пузырьков углекислого газа. Эти пузырьки захватываются гелем, образуя «плот» в верхней части содержимого желудка, который сохраняется около 4 часов на поверхности содержимого желудка, а затем разрушается в пищеварительной системе и выводится из организма с калом. При комбинации альгината и антацида (Гевискон® Двойное Действие), антирефлюксный эффект альгината сочетается с нейтрализацией содержимого «кислотного кармана», который является основной «терапевтической мишенью» у пациентов с ГЭРБ. При выраженном рефлюксе, альгинатный плот поступает в пищевод первым, защищая его стенки от следующего за ним агрессивного желудочного содержимого. Локализуясь исключительно в верхнем отделе желудка, кислотонейтрализующие компоненты альгинатных препаратов снижают кислотность непосредственно в области кислотного кармана, не влияя, таким образом, на общую кислотность содержимого желудка и не вмешиваясь в физиологию пищеварения.

В таблице 3 представлены преимущества препарата Гевискон® Двойное действие над другими антацидами.

Таблица 3. Преимущества препарата Гевискон® Двойное действие над всасывающимися и невсасывающими антацидами

Критерии	Всасывающиеся антациды	Невсасывающие антациды	Гевискон
Начало действия препарата	Быстрое	Медленное	Моментальное
Длительность действия	До 20-30 минут	До 60 -160 минут	До 240 минут
Синдром «кислотного рикошета»	есть	нет	нет
Антирефлюксное действие	нет	нет	Альгинатный барьер
Кислотонейтрализующая способность	Низкая	Средняя	Не изменяет кислотность
Совместимость с другими препаратами	Изменяют всасывание других препаратов		
Применение беременным	Не рекомендуется	Не рекомендуется	Можно
Противопоказания	Тяжелые нарушения функции почек, гиперкальциемия, миастения, аллергические реакции	Тяжелые нарушения функции почек, болезнь Альцгеймера, гипофосфатемия	Аллергические реакции

При применении антацидов в клинической практике следует учитывать следующие особенности:

- прием препаратов должен производиться в период прекращения буферного действия пищи на высоте максимальной желудочной секреции (примерно через 1 час после еды);
- восполнение антацидного эквивалента происходит после эвакуации желудочного содержимого через 3 часа после еды (следует подчеркнуть, что нейтрализующее действие антацидов, принятых после еды, более продолжительное, чем при их приеме до еды);
- обязателен прием препарата перед сном для подавления ночной секреции;
- необходимо дополнительно учитывать индивидуальный «профиль» болевого синдрома, приурочивая прием препаратов к моменту его возникновения;
- все невсасывающие антациды, кроме альгинатов, уменьшают абсорбцию других препаратов при их совместном применении, что необходимо учитывать, назначая схему приема лекарств (например, сердечных гликозидов, непрямых антикоагулянтов, антигистаминных, снотворных и многих других средств).

В связи с этим необходимо следовать единому правилу: промежуток времени между приемом антацидов и других препаратов должен составлять не менее 2 часа.

- гелеобразные антациды, как правило, превосходят таблетированные формы препаратов по кислотонейтрализирующей активности и длительности;
- частота приема более важна, чем доза;
- для повышения эффективности действия альгинатных препаратов не следует заниматься физическими упражнениями в период действия препарата, то есть в течение 4 часов после приёма.

Схемы назначения антацидов

- Терапия по требованию – для быстрого устранения (снижения интенсивности) симптомов диспепсии, прежде всего изжоги и боли (в любое время суток).
- Курсовое лечение – в виде монотерапии или в комплексном лечении, например, в комбинации с ИПП, чтобы минимизировать вред от, возникающего при приеме последних, ночного кислотного прорыва (частота и продолжительность приема определяются общим состоянием пациента).

При длительном применении или при приёме больших доз антацидных препаратов возможны побочные эффекты, зависящие от конкретного вида антацида и от индивидуальных особенностей пациентов (Табл. 4).

Таблица 4. Побочные эффекты антацидов

Невсасывающие антациды	Побочные эффекты
Магнийсодержащие	- мышечная слабость - седативное действие - гипермагниемия с развитием брадикардии и почечной недостаточности - гипофосфатемия - поносы.
Алюминийсодержащие	- запоры - дефицит фосфатов - вторичная гиперкальциемия, - гиперкальциурия - риск нефролитиаза и нефропатии; - остемаляция, остопороз; - анорексия, слабость, парестезии; - энцефалопатия; - почечная недосточность;
Кальцийсодержащие	-гиперкалциемия: -гиперфосфатемия; -риск нефрокальциноза;
Висмутсодержащие	- депонирование в костях; - парестезии, нарушение памяти, деменция
Альгинаты	не отмечены

H2 блокаторы гистаминовых рецепторов

Блокаторы H_2-гистаминовых рецепторов используются в гастроэнтерологии с 1970г., когда был синтезирован первый препарат этой группы – циметидин. Появление H_2-блокаторов произвело своего рода революцию в гастроэнтерологии. Их применение основано на способности эффективно подавлять продукцию HCl путем воздействия на гистаминовые рецепторы 2-го типа, локализующиеся в париетальных клетках дна и тела желудка. В клиническом плане это проявляется ингибированием секреции кислоты – как базальной, так и стимулированной гистамином, гастрином, пентагастрином, димаприлом (агонист H_2-гистаминовых рецепторов) и пищей. Поэтому препараты назначают при заболеваниях, в развитии которых значительную роль играет пептический фактор, или в тех случаях, когда требуется его подавление.

В настоящее время синтезировано пять поколений блокаторов H_2-гистаминовых рецепторов, отличающихся друг от друга рядом фармакодинамических и фармакокинетических параметров вследствие различий в химической структуре молекулы:

- I поколение – циметидин;
- II поколение – ранитидин;

- III поколение – фамотидин;
- IV поколение – низатидин;
- V поколение – роксатидин

Блокаторы H_2-гистаминовых рецепторов различаются по следующим характеристикам:

- селективности действия, т.е. способности взаимодействовать с гистаминовыми рецепторами только 2-го типа и не влиять на рецепторы 1-го типа;
- активности, т.е. по степени ингибирования кислотной продукции;
- липофильности, т.е. способности растворяться в жирах и проникать через клеточные мембраны в ткани. Это в свою очередь определяет системность действия и влияние препаратов на другие органы;
- переносимости и частоте побочных эффектов;
- взаимодействию с системой цитохрома Р-450, от чего зависит скорость метаболизма других лекарственных препаратов в печени;
- по наличию синдрома отмены.

Из всех перечисленных H_2-гистаминовых рецепторов практически важное значение имеет только *фамотидин.* Особенности и преимущества фамотидина перед другими H_2-блокаторами определяются тем, что он:

- высокоселективен;
- эффективен при однократном приеме в суточной дозе 40 мг, при этом степень подавления солянокислой секреции за 24 часа составляет 90%;
- медленно обратимый, не вызывает синдрома отмены;
- обладает значительной длительностью действия (до 12 часов);
- не взаимодействует с системой цитохрома Р-450, не влияет на метаболизм других лекарственных средств;
- не снижает активности алкогольдегидрогеназы в печени;
- высокогидрофилен и нелипофилен, поэтому не пенетрирует в ткани и не взаимодействует с H_2-рецепторами в других органах, вследствие чего частота побочных эффектов не более 0,8%;
- не обладает антиандрогенным действием, не вызывает импотенцию;
- не повышает уровень пролактина, не вызывает гинекомастию.

Таким образом, более высокая активность и длительность действия, отсутствие серьезных побочных эффектов и влияния на различные ферментные системы организма делают фамотидин препаратом выбора в гастроэнтерологии по сравнению с другими средствами этой группы.

Несмотря на то, что фамотидин уступает ИПП по силе и длительности антисекреторного влияния, вместе с тем он имеет некоторые особенности, отсутствующие у ИПП, что определяет его преимущества перед последними в ряде клинических ситуаций. Так, кроме основного действия – угнетения секреции HCl, фамотидин обладает способностью тормозить синтез пепсина, стимулировать кровоток в СО желудка, усиливать слизеобразование и синтез простагландинов и может стимулировать пролиферативные процессы в желудочном эпителии, т.е.

восстанавливает баланс между агрессивными и защитными факторами. Кроме того, фамотидин обладает еще одним уникальным эффектом, который отсутствует у ИПП, – он является активным антиоксидантом. Указанные особенности позволяют с максимальным успехом использовать фамотидин при эрозивно-язвенных поражениях желудка и ДПК трофического генеза, сопровождающиеся окислительным стрессом.

Поскольку фамотидин в отличие от ИПП (кроме рабепразола) не взаимодействует с системой цитохрома Р-450 и не влияет на метаболизм в печени других лекарственных препаратов, он может широко использоваться у больных с комплексной патологией, нуждающихся в лечении разными группами медикаментозных средств. Это касается, прежде всего, больных с сердечной и легочной патологией, у которых часто встречаются трофические поражения желудка.

В России широкой известностью пользуется препарат "Квамател" (фамотидин фирма "Гедеон Рихтер").

Показания к применению:

- ЯБ желудка и ДПК;
- стрессовые язвы;
- язвы на фоне применения НПВП и кортикостероидов;
- синдром Золлингера-Эллисона;
- ГЭРБ;
- острый ХП и его обострения;
- с целью защиты ферментных панкреатических препаратов от повреждающего действия желудочной кислоты при заместительной терапии.

Существование лекарственной формы квамателa для парентерального введения предполагает использование препарата в экстренных ситуациях или при невозможности орального приема. Обычно, квамател вводят внутривенно по 20 мг 2 раза в день, но при необходимости его можно применять 3 раза или в виде непрерывной внутривенной инфузии.

Показания к парентеральному назначению квамателa следующие:

• острые стрессовые язвы;

• эрозивно-язвенные поражения верхних отделов ЖКТ любого генеза, осложненные кровотечением или с угрозой его развития;

• острый панкреатит или болевая форма ХП;

• осложненные формы ГЭРБ (стриктуры пищевода), при невозможности орального приема препаратов;

• невозможность орального приема в других ситуациях (коматозное состояние, рвота, операции на черепе, интратрахеальный наркоз).

Квамател в парентеральной форме при ЯБ, с упорным болевым синдромом и угрозой кровотечения купирует боль в течение 2-3 суток. При остановке желудочно-кишечных кровотечений, положительный эффект при включении квамателa в комплексную терапию наблюдается в 87% случаев. Квамател способствует также предотвращению рецидивов

кровотечения. Эффективность препарата основана на том, что ингибирование желудочной секреции предотвращает лизирование тромба, создает благоприятные условия для заживления язв и, таким образом, уменьшает риск повторных кровотечений.

Серьезных противопоказаний к приему у кваматела нет. Препарат не следует назначать лицам с гиперчувствительностью к H_2-блокаторам, при беременности и лактации. При нарушении функции печени и почек доза препарата должна быть уменьшена вдвое.

Прокинетики – группа препаратов, влияющих на моторно-эвакуаторную функцию ЖКТ. Прокинетики не воздействуют на желудочную секрецию, но улучшают барьерную функцию НПС. Среди них наиболее эффективными антирефлюксными препаратами являются блокаторы дофаминовых рецепторов. Они способствуют усилению антропилорической моторики, что приводит к ускоренной эвакуации желудочного содержимого и повышению тонуса НПС.

Современными селективными прокинетиками являются:

- *итоприда гидрохлорид (праймер)* – прокинетик 2-го поколения с комбинированным механизмом действия. Он является одновременно антагонистом периферических допаминовых (D2) рецепторов и блокатором ацетилхолинэстеразы. Назначается по 1 табл. (50 мг) 3 раза в сутки перед едой, суточная доза – 150 мг;
- *тримебутина малеат (трибудат)* – синтетический агонист периферических μ, k, δ-опиоидных рецепторов, действует на энкефалическую систему ЖКТ. Трибудат модулирует висцеральную чувствительность, уменьшает висцеральную боль, оказывает прокинетическое, пропульсивное, спазмолитическое действие, регулирует перистальтику всего ЖКТ. Назначается в таблетках по 100–200 мг 3 раза в сутки (суточная доза – 600 мг), при значительном болевом синдроме вводится внутривенно или внутримышечно по 50–100 мг;
- *мосаприда цитрат (мосид МТ)* – селективный прокинетик последнего поколения, агонист 5-НТ4-рецепторов серотонина, эффективно усиливает перистальтику верхних отделов ЖКТ. Назначается по 5 мг (1 таблетка) 3 раза в сутки до или после еды.

Эффективным и наиболее безопасным на сегодняшний день прокинетиком считается итоприда гидрохлорид *(Итомед)*. Он выгодно отличается от так называемых «старых» прокинетиков (метоклопрамид, домперидон) по трем основным позициям: наличию двойного механизма прокинетического действия, отсутствию серьезных побочных эффектов и лекарственных взаимодействий. Увеличивая уровень ацетилхолина в гладкой мускулатуре ЖКТ посредством блокады дофаминовых рецепторов в межмышечных сплетениях и ингибирования ацетилхолинэстеразы, итоприд усиливает перистальтику пищевода и ЖКТ, повышает тонус НПС, предупреждает возникновение эпизодов спонтанного расслабления нижнего пищеводного сфинктера после еды, активизирует моторику желудка и ускоряет процесс его опорожнения. Итоприд не влияет на

уровень сывороточного гастрина, практически не проникает через гематоэнцефалический барьер и поэтому не вызывает побочных эффектов со стороны ЦНС. Он не влияет на средний уровень пролактина в крови, не обладает сродством к 5 НТ4-рецепторам, что делает его безопаснее других прокинетиков при наличии у пациента кардиологической патологии. Учитывая факт триггерного влияния рефлюксов на коронарный ангиоспазм и аритмии, назначение итоприда при сочетании ГЭРБ с ИБС представляется патогенетически обоснованным. Препарат принимается внутрь, до еды. Доза для взрослых – 50 мг 3 раза в день. Для лиц пожилого возраста доза уменьшается.

Гастропротекторы – это средства, повышающие резистентность СО желудка и ДПК к действию агрессивных факторов желудочного сока. При этом секреция HCl не изменяется, соответственно, не нарушается пищеварительное действие пепсина и противомикробное действие HCl.

Фармакологические механизмы защиты:

- повышают устойчивость клеток желудка и ДПК к воздействию агрессивных факторов (истинная цитопоотекция);
- увеличивают серецию слизи и повышают ее устойчивость к кислотно-пептической агрессии;
- стимулируют секрецию клетками СО бикарбонатов;
- повышают устойчивость капилляров к неблагоприятным воздействиям и нормализуют микроциркуляцию в СО желудка и ДПК;
- стимулируют регенерацию СО желудка и ДПК;
- создают механическую защиту уже образовавшихся дефектов СО.

Вещества данного механизма действия делятся на две группы:

- пленкообразующие препараты (*сукральфат*, *висмута трикалия дицитрат);* одновременно препараты коллоидного висмута увеличивают продукцию простагландинов и щелочную секрецию СО желудка, стимулируют слизеобразование и незначительно угнетают выработку пепсина, а также обладают бактерицидным действием по отношению к H. pyroli.
- средства, влияющие на физиологические механизмы защиты СО (*ребамипид, мизопростол*).

Если первая группа гастропротекторов временно защищает слизистую ЖКТ, то вторая обеспечивает протекторное действие самим организмом.

Основными показаниями к назначению цитопротекторов являются заболевания желудка, сопровождающиеся структурными нарушениями СОЖ (ЯБ, гастриты, мукозиты и др.). В ряде случаев данные препараты назначаются также для профилактики повреждения СО желудка (при приеме ульцерогенных средств, стрессовых состояниях и др.). Выбор цитопротектора и схемы его назначения зависят от этиологии и ведущих звеньев патогенеза патологического процесса в желудке. Цитопротекторы

могут включаться в схемы лечения основного заболевания, а в ряде случаев – назначаться в виде монотерапии.

В настоящее время эффективным инструментом защиты и восстановления СО ЖКТ служит ***ребамипид (Ребагит)*** – производное хинолинов. Ребамипид – является одновременно и гастропротектором, и энтеропротектором. Он обеспечивает защиту и восстановление СО на трех структурных уровнях на всем протяжении ЖКТ (Таблица 5). Кроме того ребамипид, снижает адгезию бактерий к СО.

Таблица 5. Механизм действия Ребамипида

Уровни	Механизм действия
Эпителиальный	Повышает синтез муцина и гликопротеинов слизи, восстанавлавливает слизистый слой
Преэпителиальный	•Регулирует выработку простагландинов Е2 и 12 • Усиливает плотный контакт эпителиоцитов путем поддержания эксперссии белка окклюдина и клаудина • Стимулирует синтез гликозаминогликанов • Увеличивает пролиферацию и обмен эпителиальных клеток, ингибирует функцию нейтрофилов • Ингибирует активацию тучных клеток • Повышает уровень антиоксидантов, снижает процессы перекисного оксиления липидов, уменьшает повреждение митохондрий, апоптоз эпителия, проницаемость эпителиальных клеток
Субэпителиальный	• Улушает кровоток и ускоряет репартивные процессы в СО

Препарат характеризуется высокой абсорбцией при приеме внутрь, пиковая концентрация в плазме достигается через 2 часа, период полувыведения равен 1 часу, связь с белками около 98%. Повторные приемы препарата не приводят к его кумуляции в организме. Приблизительно 10% лекарственного средства выводятся почками, преимущественно в неизмененном виде. Совместное применение ребамипида с ИПП: ускоряет процесса образования рубцов; улучшает качество рубцевания; снижает вероятность повторного образования язв.

При этом, в отличие от других гастропротекторов (к примеру, мизопростола), ребамипид практически не даёт побочных эффектов: всего у 0,54% пациентов могут появиться неприятные симптомы, но и те не являются тяжёлыми и тем более жизнеугрожающими. Ребамипид применяется в дозировке 100 мг 3 раза в сутки курсом от 2 до 8 недель.

Ребимипид включен в ряд современных клинических рекомендаций: рекомендации РГА «Диагностика и лечение язвенной болезни» (2019г.), клинические рекомендации РГА по диагностике и лечению инфекции H. pylori у взрослых (2017г.)».

Антихеликобактерная терапия

Лечение при инфекции H.pylori можно считать детально разработанным: по комбинации лекарственных средств, их дозам и продолжительности курса оно стандартизировано. В России эта терапия утверждена в соответствующих стандартах медицинской помощи и Формулярной системе. Национальные рекомендации многих европейских стран и отечественные стандарты по диагностике и лечению при H. pylori основаны на алгоритмах, разработанных под эгидой Европейской группы по изучению этой инфекции. Поскольку первые конференции по выработке данного консенсуса прошли в Маастрихте, рекомендации носят название Маастрихтских (конференции проходили в 1996, 2000 и 2005, 2010, 2015 гг.).

На эффективность эрадикации H. pylori влияют различные факторы: комплайенс пациента, повышенная кислотность желудка, высокая обсемененность слизистой хеликобактериями, характеристика штаммов H. pylori, резистентность к антибиотикам. Выбор варианта эрадикационного лечения должен учитывать популяционную антибиотикорезистентность и индивидуальный анамнез применения антибиотиков. В качестве показателя, свидетельствующего об оптимальности схемы лечения, все Маастрихтские рекомендации называют 80% эрадикацию H. pylori. Это означает, что процент эрадикации микроорганизма по критерию ***intention-to-treat*** должен быть равен или превышать 80%. Этот «целевой» процент успешной эрадикации предложен на основании анализа данных множества клинических исследований различных схем лечения, их доступности и переносимости; он учитывает и характеристики H. pylori (чувствительность микроорганизма к лекарственным средствам, особенности среды обитания). Стабильно высокий процент уничтожения микроорганизма должен быть легко воспроизводим при лечении в разных популяциях и разных регионах и странах. Решающее значение имеет, безусловно, терапия первой линии, которая должна быть нацелена на достижение эрадикации H. pylori у максимального числа больных.

Показания для эрадикационной терапии:

- Неязвенная диспепсия.
- ЯБ желудка и ДПК: эрадикация H. pilory показана в фазы ремиссии и обострения, при неосложненном и осложненном течении.
- H. pilory-ассоциированный гастрит: предупреждает морфологическую перестройку СО.
- MALT-лимфома желудка: эрадикация H. pilory - первая линия лечения, и на ранних стадиях ведёт к излечению в 60-80% случаев, снижает риск развития осложненных и неосложненных язв желудка и ДПК у пациентов, принимающих НПВП или аспирин в низких дозах.
- Эрадикация H. pilory до развития атрофии и кишечной метаплазии СО позволяет более эффективно снизить риск рака желудка.

- Диагноз рака желудка у родственников первой степени родства.
- Пациенты с раком желудка в анамнезе, которым ранее проведены эндоскопическое лечение или резекция желудка.
- Пациенты с атрофическим гастритом, тяжелым пангастритом, ассоциированные с H. pilory.
- H. pilory - положительные пациенты, опасающиеся развития рака желудка.
- Эрадикация H. pillory показана при наличии одного или нескольких небольших (до 1 см в диаметре) гиперпластических полипов СО желудка. При наличии больших полипов (больше 1 см) показано проведение полипэктомии. Эрадикация H. pilory способствует регрессу гиперпластических полипов желудка примерно у 70% пациентов. Проведение контрольной эзофагофиброгастродуоденоскопии (ЭФГДС) рекомендуется через год после антихеликобактерной терапии.
- Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура.
- Идиопатическая железодефицитная анемия.
- B12-дефицитная анемия.

Особенности линий эрадикации:

- первая линия используется при выявлении заражения патогенными бактериями;
- вторая линия применяется только при отсутствии эффективности предыдущего курса терапии;
- третья линия назначается после проведения повторных анализов и тестов.

С позиций доказательной медицины из антибактериальных препаратов рекомендуются: кларитромицин, амоксициллин, метронидазол, тетрациклин, фуразолидон, соли висмута, левофлоксацин, рифабутин.

В соответствии с Европейскими рекомендациями по диагностике и лечению инфекции H. pylori [Маастрихтский консенсус-1 (1996), 2 (2000), 3 (2005), 4 (2010), 5 (2015) ИПП являются обязательными компонентами схем эрадикационной терапии. При выборе ИПП для режима антихеликобактерной терапии необходимо учитывать генотип CYP2C19 CYP2C19 (медленные метаболизаторы или быстрые метаболизаторы). Эффективность более старых ИПП (омепразол и лансопразол) может быть ниже из-за полиморфизма цитохрома 2C19. Поэтому в настоящее время предпочтение отдается более новым ИПП: рабепразолу и эзомепразолу, причем для эрадикационной терапии рекомендуются высокие дозы препаратов (например, эзомепразол 40 мг 2 раза в сутки).

Варианты безвисмутной терапии:

- тройная (ИПП + 2 антибактериальных препарата);
- последовательная (сначала ИПП + 1 антибиотик, далее этот антибиотик меняется на 2 других);
- гибридная (ИПП + 1 антибиотик, далее если он не убирается, а к нему

добавляются 2 других антибиотка);
- сопутствующая - ИПП+ 3 антибиотика: кларитромицин+ амоксициллин + метронидазол.

Основные положения МААСТРИХТ-5/ Флорентийского консенсуса (2015) по лечению хеликобактерной инфекции

1. «Тройная терапия» с использованием комбинации кларитромицина+ИПП не должна применяться в регионах, где уровень резистентности к кларитромицину превышает 15%, без тестов на чуствительность к антибиотику, но остается приемлемой в регионах с низким уровнем резистентности.
2. В регионах с высоким уровнем резистентности к кларитромицину рекомендуется четырехкомпонентная терапия с применением висмута, либо ИПП. Терапия с применением висмута, либо ингибиторов протонной помпы должна длиться 14 дней.
3. При высокой двойной резистентности к кларитромицину (более 15%) и метронидазолу (более 15%) рекомендовано использовать висмутсодержащую квадротерапию.
4. При высокой к кларитромицину и низкой двойной резистентности к кларитромицину и метронидазолу рекомендуется применение висмутсодержащей квадротерапии или безвисмутной квадротерапии. Варианты безвисмутной терапии: тройная (*ИПП + 2 антибактериальных препарата*); последовательная (*сначала ИПП + 1 антибиотик, далее этот антибиотик меняется на 2 других*); гибридная (*ИПП + 1 антибиотик, далее если он не убирается, а к нему добавляются 2 других антибиотика*); одномоментная (*ИПП+ 3 антибиотика: кларитромицин+ амоксициллин + метронидазол*).
5. При недоступности препаратов висмута рассматривается возможность использования других средств (левофлоксацин, рифабутин), а также комбинации «ИПП + амоксициллин в высокой дозе».
6. При недоступности тетрациклина он, в висмутсодержащей квадросхеме, может заменяться на амоксициллин или фуразолидон.
7. В регионах, где сохраняется низкая резистентность к кларитромицину**,** терапией первой линии (эмпирическая терапия) продолжает оставаться традиционная «тройная терапия»: ИПП + кларитромицин + амоксициллин или метронидазол. Альтернативной терапией первой линии является висмутсодержащая квадротерапия.
8. Во время лечения ИПП, антибиотиками и препаратами висмута при выполнении $_{13}C$- *уреазный дыхательный тест или* 13C-UBT *и определение антигена H. pylori в кале*, быстрого уреазного теста (БУТ) возможно получение ложноотрицательных результатов.

Длительность терапии

✓ Висмутсодержащая терапия должна назначаться не менее чем на 10 дней, но при высокой резистентности к метронидазолу она должна быть назначена на 14 дней. Считается, что за 2 недели лечения метронидазол может преодолеть резистентность *H. pylori* к нему.

✓ Безвисмутная одновременная терапия должна быть назначена на 14 дней, за исключением ситуаций, когда 10-дневная терапия доказала свою эффективность на локальном уровне.

✓ «Тройная терапия» (при низкой резистентности к кларитромицину): длительность терапии должна быть продлена до 14 дней, если эффективность 10-дневной терапии не была подтверждена локально. В отношении более длительного (14 дней) использования кларитромицина учитываются кардиологические аспекты.

Тактика ведения пациентов при неэффективности эрадикационной терапии

1. В случае неэффективности висмутсодержащей квадротерапии рекомендовано использовать «тройную или четвертную терапию» с *левофлоксацином.* При известной резистентности к этому антибиотику рассматривается комбинация висмута с рифабутином и другими антибиотиками.

2. В случае неэффективности традиционной тройной терапии с кларитромицином терапией второй линии, рекомендуется либо висмутсодержащая квадротерапия, либо тройная терапия (*ИПП + амоксициллин + левофлоксацин*). Эффективность этих схем практически одинакова (76–78%), однако нужно учитывать возможную левофлоксациновую резистентность. Еще одним вариантом эффективной терапии второй линии в этом случае является 14-дневная квадротерапия: *ИПП + висмут + левофлоксацин + амоксициллин*. В отдельных исследованиях была показана эффективность тройной терапии: *ИПП + амоксициллин + метронидазол.*

3. В случае неэффективности безвисмутной одновременной квадротерапии, рекомендованными вариантами терапии второй линии являются висмутсодержащая квадротерапия *(ИПП+висмут +тетрациклин + метронидазол)* или тройная/четвертная терапия с использованием *левофлоксацина.* Необходимо учитывать возможную резистентность к фторхинолонам, однако добавление висмута к ингибитору протонной помпы, левофлоксацину, амоксициллину позволяет достичь высоких цифр частоты эрадикации *H. pylori*.

4. При неуспешности четырехкомпонентной терапии с применением висмута либо ингибиторов протонной помпы может быть рекомендована трех- или четырехкомпонентная терапия с применением фторхинолонов.

В схемах «тройной» терапии рекомендованы комбинации кларитромицина по 500 мг 2 раза в сутки и амоксициллина по 1000 мг 2 раза в сутки или кларитромицина и метронидазола по 500 мг 2 раза в

сутки. В схеме «квадротерапии»: тетрациклин по 500 мг 4 раза в сутки, метронидазол по 500 мг 2 раза в сутки, коллоидный субцитрат (субсалицилат) висмута по 120 мг 4 раза в сутки. Коллоидный субцитрат (субсалицилат) висмута проникает в желудочную слизь, что позволяет ему уничтожать бактерии, находящиеся вне досягаемости других антибактериальных средств, и подавлять адгезию H. pylori к СО желудка. Смещение pH к более нейтральным значениям, под влиянием ИПП, оказывается абсолютно необходимым условием для антихеликобактерного эффекта антибиотиков.

Принципы назначения эрадикационой терапии

- Тройная терапия рекомендована для пациентов без эрозивного/язвенного дефекта.
- Квадротерапия рекомендована для пациентов с эрозивными/язвенными дефектами.
- Присоединение к стандартной терапии определенного пробиотика (Энтерол) по 250 мл 2 раза в сутки, полезно в эрадикации H. pillory и предупреждает псевдомембранозный колит (антибиотикоассоциированную диарею).
- Длительность курса эрадикации не менее 14 дней.
- Рекомендованы удвоенные дозы ИПП.
- Добавление пробиотика повышает эффективность эрадикации.
- Назначение Lactobacillus reuteri потенциально уменьшает степень обсемененности (хелинорм).
- Добавление препарата висмута повышает эффективность эрадикации. Монотерапия висмутом не эффективна!
- Назначение ребамипида до эрадикации снижает степень адгезии H.pylori к стенке желудка.
- Добавление ребамипида повышает эффективность эрадикации.
- Назначение ребамипида после эрадикации ускоряет заживление слизистой и уменьшает частоту рецидивов.
- В терапии 2-й линии используется амоксицилллин ввиду крайне низкой резистентности + резервный антибиотик – левофлоксацин или антибиотик (тетрациклин, нитроимидазол).
- С учетом низкой резистентности возможно включение тетрациклина 500 мг 4 раза в схемы эрадикации 2-й линии, однако он снижает приверженность пациентов за счет единственной доступности дозировки 100мг = 20 табл./сутки.
- Подробное инструктирование пациента и контроль за точным соблюдением режима приема лекарственных препаратов.

Особенности назначаемой схемы эрадикационной терапии, такие как выбор лекарственных препаратов, в частности антисекреторных, дозы и частоты приема в течение дня, в том числе в зависимости от приема пищи, конкретной лекарственной формы, продолжительности лечения, обусловливают успех терапии.

ГЛАВА 2. ГАСТРОЭЗОФАГОРЕФЛЮКСНАЯ БОЛЕЗНЬ

ГЭРБ – это хроническое рецидивирующее заболевание, обусловленное нарушением моторно-эвакуаторной функции органов гастроэзофагеальной зоны и характеризующееся регулярно повторяющимся забрасыванием в пищевод содержимого желудка, а иногда и ДПК, что приводит к появлению клинических симптомов, ухудшающих качество жизни пациентов, повреждению СО дистального отдела пищевода, с развитием в нем дистрофических изменений неороговевающего многослойного эпителия, катарального или эрозивно-язвенного эзофагита (рефлюкс-эзофагита), а у части больных – цилиндрической метаплазии.

ГЭРБ часто ассоциируется с различными заболеваниями самого пищевода, желудка и других органов пищеварения (грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, ЯБ, панкреатит, дисфункция сфинктера Одди и другие).

Эпидемиология. ГЭРБ является не только одним из самых частых видов кислотнозависимой патологии, с которой приходится сталкиваться врачам общей практики, но имеет достоверную тенденцию к увеличению распространенности.

По данным разных авторов частота ГЭРБ составляет 19-36% больных гастроэнтерологического профиля, возрастая по мере старения организма, и в возрасте 70 лет встречается у каждого третьего. Мужчины болеют чаще, чем женщины в 3 раза. В целом, распространенность ГЭРБ в России среди взрослого населения составляет 40-60%, причем у 45-80% лиц с ГЭРБ обнаруживается эзофагит. Тенденция к увеличению заболеваемости ГЭРБ явилась основанием провозгласить на 6-й Европейской гастроэнтерологической неделе (Бирмингем, 1997 г.) лозунг «XX век – век язвенной болезни, XXI век – век ГЭРБ».

Классификация. ГЭРБ как самостоятельная нозологическая единица официально была утверждена международной рабочей группой по изучению ее диагностики и лечения в октябре 1997 г. (г. Генваль, Бельгия).

Согласно общепринятой международной систематизации МКБ-10 ГЭРБ относится к рубрике К21 и подразделяется на: Гастроэзофагеальный рефлюкс с эзофагитом (К21.0) и Гастроэзофагеальный рефлюкс без эзофагита (К21.9).

Клинические формы ГЭРБ:

1) неэрозивная рефлюксная болезнь, эндоскопически негативный вариант;
2) эрозивный эзофагит (выраженность повреждения СО пищевода оценивается по классификации эндоскопически позитивной ГЭРБ, Лос-Анджелес, 1994 (Таб.5).
3) эозинофильный эзофагит или эозинофильная ГЭРБ, которую отличает рефрактерность к проводимой антикислотной терапии и купирование сипмтомов эзофагита при назначении кортикостероидов.

Таблица 5. Лос-Анджелесская классификация рефлюкс-эзофагита (1998)

Степень рефлюкс-эзофагита	Эндоскопическая картина
Степень А	Одно (или более) поражение СО (эрозия или изъязвление) длиной менее 5 мм, ограниченное пределами складки СО
Степень В	Одно (или более) поражение слизистой оболочки длиной более 5 мм, ограниченное пределами складки СО.
Степень С	Поражение СО распространяется на 2 и более складки СО, но занимает менее 75% окружности пищевода.
Степень D	Поражение СО распространяется на 75% и более окружности пищевода.

Для оценки *степени тяжести* используются клинические и эндоскопические критерии:

клинические критерии:

- легкая – изжога менее 2 раз в неделю;
- средняя – изжога 2 раз в неделю и более, но не ежедневно;
- тяжелая – изжога ежедневно.

В связи с тем, что клинические проявления ГЭРБ отличаются вариабельностью, пятым Монреальским международным соглашением (2005) принята новая классификация ГЭРБ (Таблица 6).

Таблица 6. Клиническая классификация ГЭРБ (Монреаль, 2005)

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь			
Пищеводные синдромы		**Внепищеводные синдромы**	
Синдромы, проявляющиеся исключительно симптомами (при отсутствии структурных повреждений пищевода)	Синдромы с повреждением пищевода (осложнения ГЭРБ)	Синдромы, связь которых с ГЭРБ установлена	Синдромы, связь которых с ГЭРБ предполагается
1. Классический рефлюксный синдром 2. Синдром боли в грудной клетке	1. Рефлюкс-эзофагит 2. Стриктуры пищевода 3. Пищевод Барретта 4.Аденокарцинома пищевода	1. Кашель рефлюксной природы 2. Ларингит рефлюксной природы 3. Бронхиальная астма рефлюксной природы 4. Эрозии зубной эмали рефлюксной природы	1. Фарингит 2. Синуситы 3.Идиопатический фиброз легких 4. Рецидивирующий средний отит

По фазам заболевания:
- обострение;
- ремиссия.

Осложнения ГЭРБ: пептическая язва, пептическая стриктура, пищеводные кровотечения, пищевод Барретта, аденокарцинома пищевода.

Классификация пищевода Баррета:
по типу метаплазии:
- пищевод Баррета с желудочной метаплазией;
- пищевод Баррета с кишечной метаплазией;

по протяженности:
- короткий сегмент (длина участка метаплазии менее 3 см);
- длинный сегмент (длина участка метаплазии 3 см и более).

Формулировка диагноза ГЭРБ включает:
- клиническую форму заболевания;
- степень тяжести (в случае эзофагита – указание его степени и даты последнего эндоскопического обнаружения эрозивно-язвенного поражения);
- клиническую фазу заболевания (обострение, ремиссия);
- осложнения (при пищеводе Баррета – вид метаплазии, степень дисплазии).

Примерная формулировка диагноза.
1. Неэрозивная форма ГЭРБ в фазе обострения, катаральный эзофагит. Хронический неатрофический гастрит, ассоциированный с хеликобактерной инфекцией.
2. Грыжа диафрагмального отверстия пищевода. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. Рефлюкс-эзофагит 3 степени в стадии ремиссии. Пищевод Барретас желудочнй метаплазией.

Этиология и патогенез

Особенностью патогенеза ГЭРБ является мультифакторность. Основным агрессивным фактором при ГЭРБ является кислотное содержимое желудка: диффузия ионов H^+ приводит к сдвигу pH СО в кислую сторону, что способствует ее некрозу. Следует заметить, что секреция кислоты при ГЭРБ обычно нормальная. Все другие агрессивные факторы (пепсин и компоненты желчи) усугубляют поражения тканей только в кислой среде.

В основе патогенеза ГЭРБ лежит патологический гастроэзофагеальный рефлюкс (ГЭР), которому способствует несостоятельность НПС, давление в котором в норме составляет около 20 мм рт. ст., а при ГЭРБ редко достигает 10 мм рт. ст. Кроме того, в патогенезе ГЭРБ важное значение имеют:
- замедление пищеводного клиренса;

- повреждающие свойства рефлюктата (HCl, пепсин, желчные кислоты);
- неспособность СО пищевода противостоять повреждающему действию (нарушение функции НПС, в свою очередь, может быть следствием первичного дефекта гладких мышц сфинктера, грыжи пищеводного отверстия диафрагмы);
- расширение межклеточных пространств;
- гиперчувствительность пищевода вследствие увеличения межклеточных пространств и изменение белков этих пространств, сенестопатия.

Рассмотрим их подробнее.

1. У здоровых людей физиологические ГЭР встречаются в основном в дневное время после приема пищи, между приемами пищи и значительно реже в ночное время (в горизонтальном положении). В норме для предупреждения повреждения СО пищевода включаются следующие защитные механизмы:

- антирефлюксная барьерная функция гастроэзофагеального соединения НПС (быстропроходящая релаксация НПС отвечает за физиологический рефлюкс);
- эзофагеальное очищение (клиренс);
- резистентность СО пищевода;
- своевременное удаление желудочного содержимого;
- контроль кислотообразующей функции желудка.

Нарушения в координации первых трех механизмов имеют наибольшее значение в развитии рефлюксной болезни.

Действие антирефлюксного механизма обеспечивается следующими факторами:

- Протяженностью абдоминальной части пищевода.
- Углом Гиса (острый угол впадения пищевода в желудок, в норме его размеры колеблются от 20 до 90 градусов в зависимости от конституции человека).
- Ножками диафрагмы.
- Складкой Губарева, образованной слизистой розеткой кардии.

Снижение функции антирефлюксного барьера является основным патогенетическим механизмом развития ГЭРБ и обусловлено первичным снижением давления НПС, увеличением числа эпизодов спонтанного расслабления НПС (преходящих его расслаблений, частота которых максимальна в ночные часы), полной или частичной деструктуризацией НПС, что отмечается при грыже пищеводного отверстия диафрагмы.

Критерии патологического рефлюкса

В норме pH пищевода близко к нейтральным значениям и составляет 6,0–7,0, тогда как в желудке этот показатель приближается к значениям 1,5–2,0. Попадание кислого содержимого желудка в пищевод и снижение показателей pH ниже 4,0 в течение 16–22 часов на протяжении суток обуславливает повреждение СО пищевода.

Патологическими считаются симптомы рефлюкса, которые причиняют беспокойство и неблагоприятно воздействуют на жизнь человека. Другими словами, патологическим считается пищеводный рефлюкс, который вызывает клинические симптомы у пациента и ухудшает качество жизни.

Выделяют следующие виды патологических пищеводных рефлюксов: *кислые*; *слабокислые* – с диапазоном pH выше 4,0, но меньше 7,0; *щелочные* – с pH более 8,5, которые наблюдаются крайне редко; *желчные*, обусловленные повышенным содержанием билирубина в рефлюксате; *газовые*, или воздушные, рефлюксы.

Патологический тип желудочно-пищеводного рефлюкса ассоциируется с нарушением целостности механического компонента антирефлюксного механизма: снижение давления (тонуса) НПС; деструктуризация антирефлюксной функции НПС и возникновение анатомических и морфологических изменений, приводящих к нарушению структуры кардиальной части пищевода, например при грыже пищеводного отверстия диафрагмы, а также иногда при склеродермии; увеличение внутри полостного давления в брюшной полости и в желудке; микроскопический эзофагит.

Снижать тонус и моторику нижнего отдела пищевода могут:

- стресс;
- работа, связанная с наклонным положением туловища;
-физическое напряжение, сопровождающееся повышением внутрибрюшного давления;
- переедание;
- ожирение;
- беременность;
- курение;
- грыжа пищеводного отверстия диафрагмы;
- некоторые лекарственные средства (антагонисты кальция, антихолинергические препараты, β-адреноблокаторы, нитраты, трициклические антидепрессанты и др.);
- факторы питания (жир, шоколад, кофе, фруктовые соки, алкоголь, острая, сладкая, кислая, пряная пища, свежевыпеченные хлебобулочные изделия, газированные напитки), дуоденостаз любой этиологии, метеоризм.

Одним из основных моментов патогенеза ГЭРБ является формирование после приема пищи на поверхности желудочного содержимого слоя желудочного сока с уровнем pH намного ниже, чем pH самого содержимого желудка. В то время как средний уровень pH желудка повышается с 1,4 натощак до 4,4 после еды, кислотность поверхностного слоя через 15 мин после приема пищи составляет около 1,6 и удерживает высокий уровень кислотности (pH >4,0). Этот феномен, возникающий у всех людей после приема пищи, сохраняется до 120 мин и получил название «кислотного кармана» (рис. 6).

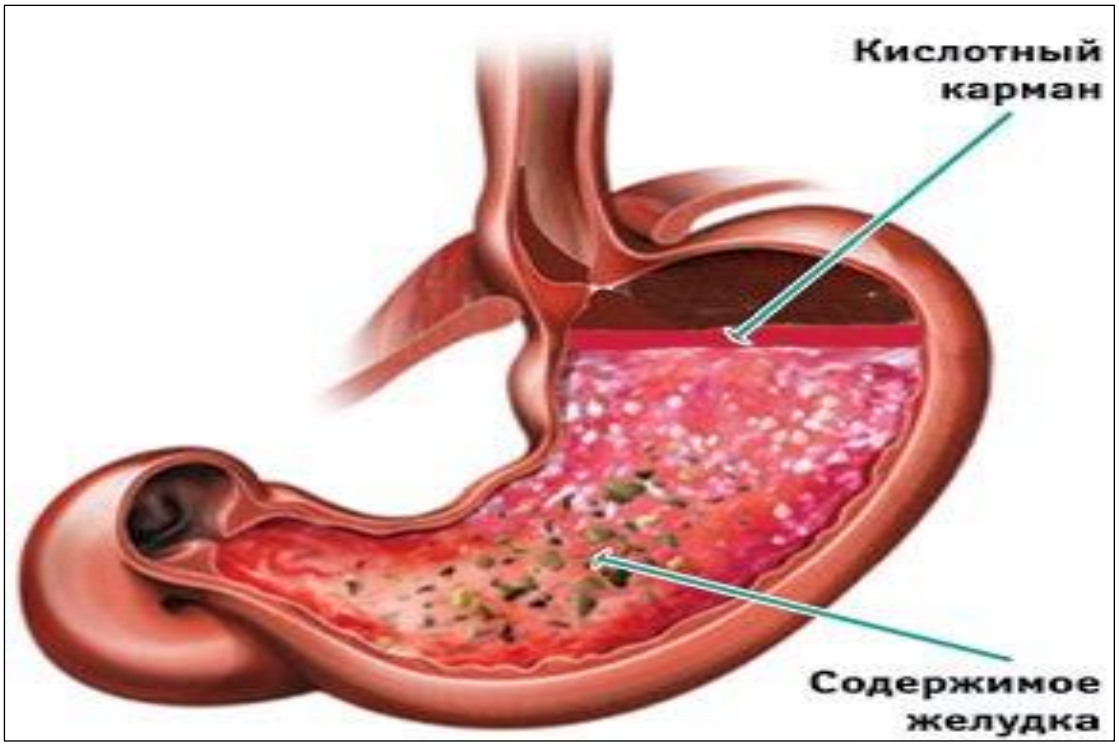


Рисунок 6. «Кислотный карман».

Рефлюксат может включать как содержимое кислотного кармана, так и непереваренную пищу с активированными ферментами и желчью (возможно, на более поздних этапах) и представляет наибольшую угрозу для СО пищевода, поскольку его кислотность в этот период минимальна.

Далее в процессе переваривания происходит постепенное, перемешивание принятой пищи и желудочного сока, и уровень pH в верхних отделах желудка постепенно повышается. Этот механизм играет роль в возникновении постпрандиальных рефлюксов и изжоги, нередко через 30–60 мин. после приема пищи.

Увеличение частоты кислых ГЭР у пациентов с грыжей пищеводного отверстия диафрагмы, связано с расположением кислотного кармана выше диафрагмы в грыжевой полости. Риск развития кислого ГЭР после еды, определяется положением кислотного кармана относительно диафрагмы.

Степень выраженности симптомов ГЭРБ и эзофагита зависит от размеров грыжей пищеводного отверстия диафрагмы.

Важное значение в патогенезе ГЭРБ также имеют:

1. Снижение клиренса пищевода (в норме он составляет, в среднем, 400 с, а при ГЭРБ - 600-800 с, т.е. удлиняется почти вдвое):

- объемного (сила тяжести, первичная и вторичная перистальтика). Повышение секреции желудочного сока способствует поступлению большого количества кислого содержимого желудка в полость пищевода,

особенно при дисфункции НПС. Если перистальтика пищевода нарушена, то это ведет к ослаблению его объемного клиренса.
- химического (снижение содержания гидрокарбонатов в слюне и уменьшение выработки слюны как таковой). Недостаточное слюноотделение возникает при органических и функциональных заболеваниях (сахарный диабет, токсический зоб, гипотиреоз), склеродермии, синдроме Шегрена, заболеваниях слюнных желез, при лучевой терапии опухолей в области головы и шеи, при лечении холинолитиками.
2. Преобладание факторов агрессии над факторами защиты СО пищевода:
- повышение повреждающих свойств рефлюксата, который содержит агрессивные составляющие (HCl, пепсин, желчные кислоты), вследствие увеличения объема рефлюксата, снижения клиренса пищевода;
- снижение защитных свойств эпителия СО пищевода (выработки слизи, бикарбонатов, простагландинов). Для оценки защитного механизма пищевода, позволяющего снижать сдвиги внутрипищеводного pH в сторону кислой среды, предложен так называемый пищеводный клиренс. Это способность пищевода нейтрализовать и удалять (эвакуировать) обратно в желудок попавшее в него содержимое.
3. Из-за эффектов желудочной кислоты и пепсина, расстояния между эпителиальными клетками увеличиваются, что способствует проникновению кислот, это в свою очередь приводит к поражению СО, вследствии чего происходит контакт кислоты с чувствительными рецепторами, отвечающими за ощущение изжоги. Чувствительность к кислоте также увеличивается вследствие высвобождения местных противовоспалительных медиаторов.

Следует подчеркнуть, что при эрозивной форме ГЭРБ наблюдаются высокая кислотная экспозиция пищевода и нарушение противорефлюксных механизмов. У больных с эндоскопически негативным вариантом ГЭРБ заболевание может возникнуть даже при низкой желудочной секреции. Нередко у пациентов отмечается желчный компонент рефлюктанта (желчные кислоты, лизолецитин и др.) в рамках дуоденогастроэзофагеального рефлюкса. Данные патогенетические особенности необходимо учитывать при выборе тактики ведения пациента с ГЭРБ.

Внимание клиницистов привлекает роль H. pylori в развитии ГЭРБ. Распространенность H. pylori у больных с ГЭРБ составляет 38,2 %, а у лиц без ГЭРБ – 49,5 %, что указывает на относительно нечастое выявление H. pylori при ГЭРБ. Маастрихтское соглашение V (2017) поставило точку в данной проблеме, когда экспертами были сформулированы выводы: об отсутствии связи между H. pylori и развитием ГЭРБ. Эрадикационная терапия не входит в алгоритм ведения пациентов с ГЭРБ. Вместе с тем, следует учитывать, что на фоне длительной антисекреторной терапии происходит распространение H.pylori из антрального отдела в тело желудка (транслокация H.pylori). При этом могут ускоряться процессы

потери специализированных желез желудка, ведущие к развитию атрофического гастрита и, возможно, рака желудка. Поэтому больным ГЭРБ, нуждающимся в длительной антисекреторной терапии, необходимо провести диагностику H. pylori до ее начала, а при его выявлении провести эрадикацию H. pylori.

Таким образом, ГЭРБ является многофакторным заболеванием со сложным патогенезом. Преобладание одного или нескольких патогенетических факторов обусловливает широкое разнообразие клинико-морфологических вариантов этой нозологической формы.

Диагностические критерии

Диагностика ГЭРБ базируется на совокупности анамнестических данных, анализа жалоб, физикального обследования, результатов инструментальных методов исследования.

Клиническая картина

Клиническая картина ГЭРБ очень вариабельна. У 70–80% больных имеются слабовыраженные и лишь спорадически возникающие симптомы, по поводу которых они не прибегают к врачебной помощи, занимаются самолечением и широко пользуются советами знакомых (≪телефонные рефлюксы≫). У 20–25 % больных с ГЭРБ определяются более выраженные или постоянные симптомы, но отсутствуют осложнения, которым необходимо проводить регулярное лечение – ≪амбулаторные рефлюксы≫. Только у 2–5% пациентов констатируются осложнения заболевания (пептические язвы, кровотечения и стриктура).

Симптомы, возникающие при ГЭРБ, можно разделить на две группы: эзофагеальные и внеэзофагеальные симптомы (Таблица 7).

Таблица 7. Симптомы ГЭРБ

Эзофагеальные симптомы	Внеэзофагеальные симптомы
• изжога • отрыжка • срыгивание • дисфагия одинофагия (ощущение боли при прохождении пищи по пищеводу, что обычно встречается при выраженном поражении слизистой пищевода) • боли в эпигастрии и пищеводе • икота • рвота • ощущение кома за грудиной	• легочной синдром • отоларингологический синдром • стоматологический синдром • анемический синдром • кардиальный синдром

Изжога и регургитация кислым - наиболее частые симптомы ГЭРБ. При этом, изжогу ощущают более половины пациентов. Регургитация кислым (реже - желчью) также наблюдается у большей части больных и возникает в результате обратного поступления содержимого желудка в фарингеальную полость. Для проведения дифференциальной диагностики одних симптомов недостаточно, поскольку, например, изжога может наблюдаться при отсутствии ГЭРБ на фоне диафрагмальной грыжи, ЯБ, ахалазии, а также при злокачественных новообразованиях кардии или тела желудка. При ГЭРБ реже встречаются следующие симптомы: гиперсаливация, которая довольно часто сопровождает регургитацию, и ощущение кома в горле.

Изжога может быть вызвана приемом определенных продуктов, перееданием, наклоном туловища (что является патогномоничным для ГЭРБ), физической нагрузкой или может возникать в горизонтальном положении, после курения, употребления алкоголя. Появление изжоги ночью в горизонтальном положении определяет необходимость проведения дифференциальной диагностики с ЯБ ДПК. Наряду с изжогой, при развитии более сложного дуоденогастроэзофагеального рефлюкса у больных нередко появляется чувство горечи, чаще обусловленное регургитацией дуоденального содержимого, богатого желчью, в просвет пищевода.

Вторым по частоте симптомом является *ретростернальная боль или боль в эпигастральной области* появляющаяся в проекции мечевидного отростка вскоре после еды и усиливающаяся при наклонных движениях. Она иррадиирует в межлопаточную область, шею, нижнюю челюсть, левую половину грудной клетки и может симулировать стенокардию. Для эзофагеальной боли характерны связь с едой, положением тела и купирование приемом щелочных минеральных вод и соды.

Отрыжка и срыгивание – непроизвольные резкие выбрасывания в рот из полости пищевода или желудка воздуха или смеси воздуха с желудочным содержимым. Отрыжка может быть кислой при забросе желудочного содержимого и горькой – при регургитации дуоденального содержимого. Срыгивание – это отрыжка пищей и воздухом. Эти симптомы обусловлены недостаточностью нижнего пищеводного сфинктера. Ощущение повышенного количества жидкости во рту возникает одновременно с изжогой и обусловлено эзофагослюнным рефлексом. Отрыжка кислым, горьким или пищей обнаруживается, в среднем, у половины больных ГЭРБ. Отрыжка, как правило, усиливается после еды, приема газированных напитков.

Икота нередко возникает при выраженном эзофагите при вовлечении в процесс диафрагмального нерва, что ведет к сокращениям диафрагмы, порой достаточно мучительным. Иногда возникает неукротимая рвота.

Более редким симптомом ГЭРБ является *дисфагия* (у 15–20% пациентов), причиной которой при ГЭРБ является дисморика пищевода,

механическая обструкция (пептическая стриктура пищевода), гипосаливация. Характерная особенность данного симптома – его перемежающий характер. Появление более стойкой дисфагии и одновременное уменьшение изжоги может свидетельствовать о формировании стриктуры пищевода. Одинофагия – боль при прохождении пищи по пищеводу встречается обычно при выраженном поражении слизистой пищевода.

Важно! Симптоматика должна присутствовать, по меньшей мере, 2 раза в неделю в течение последних 3-х месяцев при дебюте за 6 месяцев до диагностики.

Атипичные проявления («маски») ГЭРБ

Легочная маска являются основной маской ГЭР. Представляет собой приступы удушья, сухого кашля и ночного апноэ из-за попадания желудочного содержимого в воздухоносные пути. На фоне этого явления со временем может развиться рецидивирующая пневмония, хронический бронхит и бронхиальная астма, пневмофиброз. При этом первые приступы удушья возникают в позднем возрасте, без наследственной предрасположенности, аллергических стигм, включая эозинофилии. В настоящее время введен термин «рефлюкс-индуцированная астма». Согласно литературным данным, у 80% больных бронхиальной астмой имеются проявления ГЭРБ. При этом формируется замкнутый круг: ГЭРБ за счет прямого действия и инициации эзофагобронхиального рефлекса индуцирует развитие бронхоспазма и воспалительного процесса, в свою очередь препараты, применяемые при бронхиальной астме, индуцируют развитие ГЭРБ. Примерно у 75% пациентов с хроническим бронхитом длительно беспокоящий сухой кашель ассоциирован с ГЭРБ. Широко известен синдром Мендельсона – повторные пневмонии, возникающие вследствие аспирации желудочного содержимого, которые могут осложняться ателектазом, абсцессом легкого. 80% пациентов с идиопатическим пневмофиброзом имеют симптомы ГЭРБ. ГЭР может являться одним из механизмов, приводящих к смерти человека, когда вследствие попадания кислого желудочного содержимого в глотку и гортань развивается спазм гортани и рефлекторная остановка дыхания.

Оториноларингологическая маска. Значительную часть в атипичной клинической симптоматике ГЭРБ занимают проявления со стороны ЛОР-органов («рефлюкс-ларингит», фарингит, отит). Фарингеальная симптоматика может проявляться глоточной парестезией, ощущением жжения в глотке, затруднением при проглатывании слюны, появляющимися после приема пищи. Манифестация признаков поражения глотки и гортани («ком в горле» персистирующий непродуктивный кашель; утренняя охриплость голоса, сопровождающаяся настоятельной необходимостью «прочистить глотку» – дисфония) связаны с достижением рефлюксатом проксимального отдела пищевода, особенно в ночное время,

когда снижается тонус верхнего пищеводного сфинктера. Именно проксимальный кислотный рефлюкс – причина ларингеальной симптоматики.

Стоматологическая маска проявляется эрозией эмали зубов, развитим кариеса с последующим развитием халитоза. В редких случаях развивается афтозный стоматит.

Анемическая маска возникает вследствие хронического кровотечения из эрозий и язв пищевода, иногда вследствие диапедезного кровотечения при катаральном эзофагите. Чаще всего развивается гипохромная железодефицитная анемия.

Кардиоваскулярная маска болезни обуславливается эзофагокардиальным рефлексом. Она характеризуется жгучими болями за грудиной, похожими на сердечные, одышкой, потливостью, ощущением жара или озноба, головокружением, аритмиями. Понять, что причиной возникновения данного ряда симптомов послужил рефлюкс, позволяет их связь с приёмом пищи, а не с нагрузкой или переохлаждением. В половине случаев у более пожилых больных возможны сочетания ГЭРБ с ишемической болезнью сердца и у некоторых больных целью дифференциации болей приходится даже прибегать к коронаграфии.

Следует отметить, что приблизительно у 10% больных ГЭРБ наблюдаются ***тревожные симптомы*** (кровотечение, анемия, потеря массы тела). В таких случаях почти всегда следует ожидать тяжелого течения ГЭРБ и осложнений (ЯБ, стриктуры, злокачественные новообразования), поэтому возникает потребность в неотложных диагностических мероприятиях.

Иногда ГЭРБ протекает бессимптомно. Необходимо также помнить, что клиническая картина ГЭРБ у пациентов различных возрастных групп имеет свои особенности. Так, для ГЭРБ у лиц молодого возраста характерны боль в эпигастральной области, усиливающаяся после еды и изжога. У лиц старшей возрастной группы и, особенно в возрасте свыше 70–75 лет, доминируют дисфагия, отрыжка, боль в грудной клетке, не связанная с заболеваниями сердца и респираторные нарушения, высокая частота осложнений, несоответствие тяжести эзофагита и клинической симптоматики ГЭРБ.

Диагностика ранних стадий ГЭРБ основана на первичной обращаемости и анализе клинической картины заболевания. Важным компонентом, помогающим выявить больных ГЭРБ и способствующим профилактике ее осложнений, следует считать внедрение опросников, в том числе тех, которые могут заполнять сами пациенты на амбулаторном приеме и скрининговых тестов.

Опросник GerdQ – современный диагностический инструмент, позволяющий по 6 вопросам определить у пациента ГЭРБ с вероятностью от 80%.

Скрининговые тесты

- Терапевтический тест с одним из ИПП в стандартной дозе в течение 7–10 дней (чувствительность 80%, специфичность 57%). Устранение симптома (ов) подтверждает связь с рефлюксом и является критерием диагноза. Однако сохранение симптома не позволяет отказаться от диагноза ГЭРБ.
- Альгинатный тест – оценка эффекта однократного приема разовой дозы альгината при изжоге (чувствительность – до 97%, специфичность – до 88%). Купирование изжоги при однократном приеме альгината является дополнительным критерием диагноза ГЭРБ.

Важно! ***История болезни, данные опроса и положительный результат антисекреторной терапии недостаточны, чтобы поставить окончательный диагноз ГЭРБ, но они необходимы при определении дальнейших исследований пациента.***

Лабораторные исследования: патогномоничных для ГЭРБ лабораторных признаков нет.

Инструментальные методы диагностики ГЭРБ

Основные методы:

- ЭГДС (эзофагогастродуоденоскопия) – «**золотой стандарт» диагностики эндоскопически позитивной ГЭРБ**. Отсутствие изменений у больного с клиническими проявлениями заболевания, имеющими связь с рефлюксом, не свидетельствует против диагноза. Биопсия СО пищевода показана при осложненном течении ГЭРБ (язва, стриктура, пищевод Баррета).
- Мониторинг pH на протяжении 24 часов – наиболее чувствительный метод диагностики эндоскопически гнегативной ГЭРБ ***(диагностический «золотой» стандарт)*** и его не следует применять при эндоскопической верификации рефлюкса. Показаниями к 24-часовому мониторированию внутрипищеводного pH служат необходимость проведения дифференциального диагноза при атипичных формах ГЭРБ; контроль за эффективностью антисекреторного лечения; подготовка больного к антирефлюксной операции. Для применения с целью диагностики фенотипов ГЭРБ используются два показателя мониторинга pH-импеданса – пострефлюксная перистальтическая волна и базовый pH-импеданс. Эти показатели могут повышать диагностическое значение тестирования импеданса и pH, особенно при распознавании ГЭРБ и функциональной изжоги.
- Рентгенологическое исследование грудной клетки, пищевода и желудка. Оно позволяет оценить органы грудной клетки, высказать предварительное мнение о состоянии кардиоэзофагеальной зоны. При его использовании удается зафиксировать попадание контраста из желудка в пищевод,

обнаружить грыжу пищеводного отверстия диафрагмы, а также выявить язву, стриктуры, опухоль пищевода.

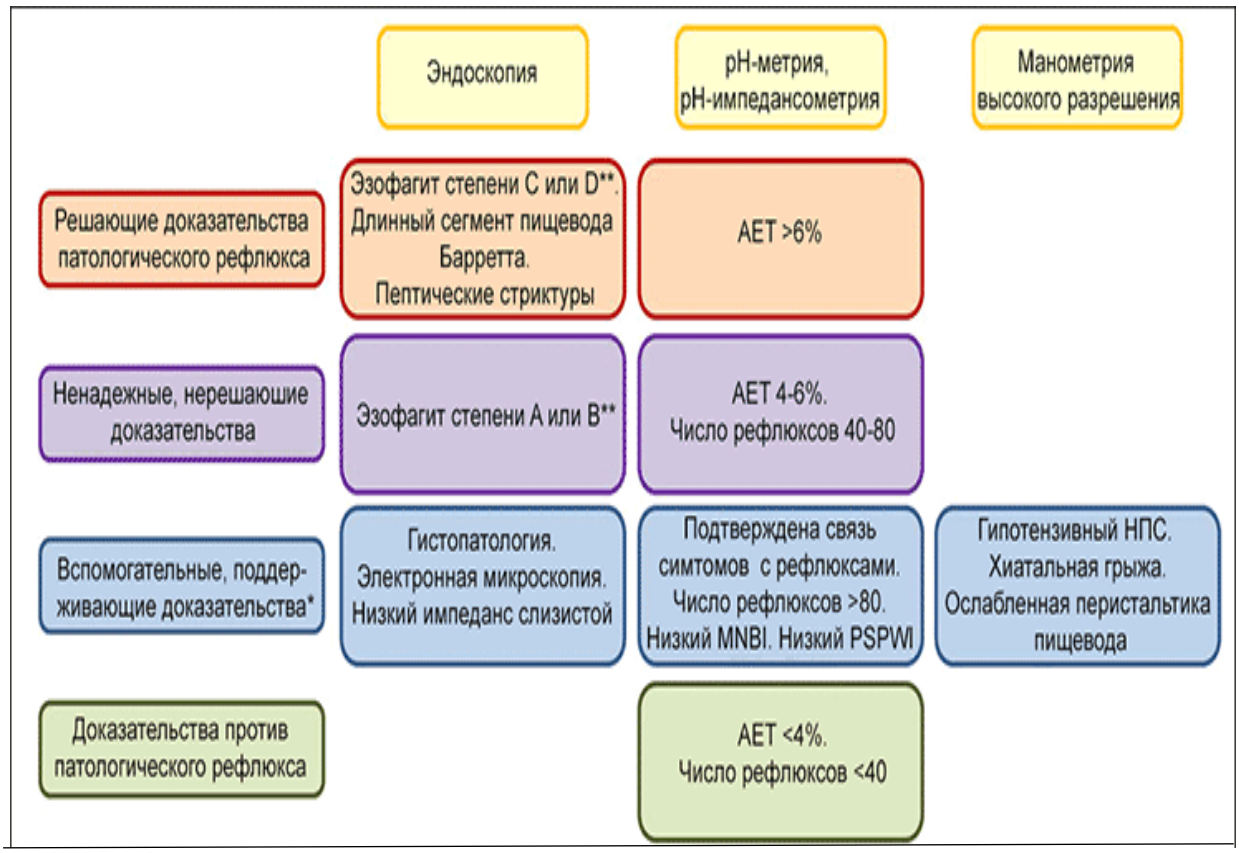
Дополнительные методы:

- Внутрипищеводная манометрия – проводят с целью оценки функционирования НПС, моторной функции пищевода. Применяют исключительно перед антирефлюксными хирургическими вмешательствами.
- Ультразвуковое исследование органов брюшной полости проводят для выявления сопутствующей патологии органов брюшной полости.
- Электрокардиографическое исследование, велоэргометрия – используют для дифференциального диагноза с ИБС, при ГЭРБ не обнаруживают изменений.
- Комбинированная технология **импеданс-pH-метрия** позволяет уточнить причину рефрактерной ГЭРБ. Она выявляет состав рефлюктата (газ, жидкость, смешанный состав рефлюктата со слабокислым или слабощелочным характером), способствует выявлению пациентов, у которых, несмотря на прием ИПП и отсутствие кислотных рефлюксов при проведении традиционной pH-метрии, сохраняются или появляются новые симптомы ГЭРБ.
- Для диагностики ГЭР может применяться сцинтиграфия с технецием99. Задержка изотопа в пищеводе более 10 мин свидетельствуето замедлении эзофагеального клиренса.
- По показаниям проводится оценка нарушений эвакуаторной функции желудка (электрогастрография и другие методы).
- При выявлении внепищеводных синдромов, а также для определения показаний к хирургическому лечению ГЭРБ необходима консультация узких специалистов (кардиолог, пульмонолог, отоларинголог, стоматолог, диетолог, психоневролог и др.).

В Лионском консенсусе (2017) определены современные показания к исследованиям пищевода разного типа и клинические критерии ГЭРБ (Рис. 7).

По мнению экспертов, закисление СО пищевода продолжительностью менее 4% времени суток является *физиологическим*; продолжительность более 6% необходимо расценивать как *патологическую*; промежуточные значения между этими границами считаются неубедительными. Уточняющим для этого показателя является такой параметр суточного мониторинга pH-импеданса, как количество эпизодов рефлюкса (кислотного, слабокислого или слабощелочного). Это количество может быть завышено при автоматическом анализе, что требует просмотра записи регистрации вручную. При обсуждении показателей физиологической нормы количества рефлюксов в пищевод в течение суток эксперты пришли к следующим выводам: в норме оно составляет менее 40, более 80 эпизодов рефлюкса является патологией, промежуточные значения приняты как неубедительные.

Мониторинг pH-импеданса помогает различить отрыжку и руминацию, которые могут имитировать ГЭРБ у пациентов с измененным психическим статусом. Определенный потенциал в качестве показателей рефлюкса имеют также дополнительные параметры мониторинга pH-импеданса: болюсная экспозиция, базовый pH-импеданс и пострефлюксная перистальтическая волна, но в настоящее время данные о возможностях их трактовки ограничены.



*Факторы, повышающие уверенность в наличии патологического рефлюкса, когда доказательства его наличия или отсутствия ненадежны.
**Лос-Анжелесская классификация
AET –acid exposure time

Рисунок 7. Интерпретация результатов исследования пищевода для диагностики ГЭРБ (Лионский консенсус, 2017).

Дифференциальная диагностика

При типичной клинической картине заболевания дифференциальный диагноз обычно не представляет трудностей. При наличии внепищеводных симптомов следует дифференцировать с ИБС, бронхолёгочной патологией (бронхиальная астма и др.). Для дифференциального диагноза ГЭРБ с эзофагитами иной этиологии проводят гистологическое исследование биоптатов.

Главная задача врача при загрудинной локализации боли – правильная оценка состояния пациента, исключение заболеваний, требующих неотложных мероприятий: инфаркта миокарда, расслаивающей аневризмы аорты, тромбоэмболии легочной артерии, спонтанного пневмоторакса, ущемления диафрагмальной грыжи, перфорации пищевода. Отсутствие признаков угрозы жизни больного при ретростернальной боли не исключает необходимости выяснения ее источника.

Особенно большие затруднения возникают при дифференциальной диагностике пищеводных болей со стенокардией. С учетом того, что боли при ГЭРБ практически не отличаются от коронарных, то дифференциальный диагноз основывается на факторах, вызывающих и облегчающих боль, и на сопутствующих симптомах (Табл. 8).

Таблица 8. Дифференциальная диагностика

Харктер болевого синдрома	ИБС. Стенокардия	ГЭРБ
Локализация и иррадиация	За грудиной, в перикардиальной области, иррадиация в шею, нижнюю челюсть, левую руку	За грудиной, в перикардиальной области, иррадиация в шею, нижнюю челюсть, руки (особенно в левую)
Харктер боли	Сжимающие, давящие, жгучие, раздирающие, ощущение тяжести	Жгучие, могут быть сжимающими, раздирающими, сопровождаются вегетативными проявлениями (ощущением жара, потливостью, дрожью в теле)
Продолжительность	От 1-3 до 20 мин	Разной продолжительности: от нескольких минут до часов
Провоцирующие факторы	Физическая и эмоциональная нагрузки, холод, обильная еда	Обильная еда, кислая, острая пища, холодные напитки, горизонтальное положение тела, иногда физические нагрузки, стрессовые ситуации
Метод купирования	Покой, нитроглицерин	Изменение положения тела, антациды, прокинетики, анальгетики, иногда нитроглицерин
Сопутствующие симптомы	Страх, тревога, иногда одышка, тошнота	Иногда отрыжка, дисфагия

Значительное сходство болей по характеру, локализации, иррадиации объясняется общностью иннервации сердца и пищевода.

Следует подчеркнуть, что, даже после того, как сердечная патология, как причина повторяющихся ретростернальных болей бывает отвергнута, многие пациенты продолжают считать себя кардиологическими больными.

Консервативная терапия

Основными задачами лечения ГЭРБ являются: ликвидация клинических симптомов и патологических изменений СО пищевода; достижение быстрой и полноценной эпителизации эрозий и язв; профилактика осложнений и обострений; удлинение ремиссии; устранение факторов риска обострения ГЭРБ, повышение качества жизни пациентов.

Консервативное лечение ГЭРБ основано на трех принципах:

1. Диетотерапия.
2. Постуральная терапия.
3. Медикаментозная терапия.

Немедикаментозное лечение.

Изменение образа жизни. Пациентам рекомендуют, во избежание повышения внутрибрюшного давления, исключить подъем тяжестей, наклоны, не носить тесную одежду и тугие пояса. Не есть перед сном, не ложиться сразу после еды. Необходимо принимать правильное положение во время отдыха и сна (изголовье приподнято на 15– 20 см, под углом 30–50°). Рекомендуется нормализовать массу тела, питаться дробно (последний прием пищи – за 3 часа до сна). Из рациона исключают продукты, оказывающие раздражающее воздействие на пищеварительный тракт (алкоголь, острые блюда, кофе, шоколад, цитрусовые). Необходимо отказаться от курения. По возможности не принимать лекарственные средства, вызывающие рефлюкс (антихолинергические, седативные препараты и транквилизаторы, блокаторы кальциевых каналов, β-блокаторы, теофиллин, простагландины, нитраты).

Медикаментозное лечение включает назначение антисекреторных препаратов, адсорбентов и антацидов, прокинетиков.

Из антисекреторных препаратов наиболее эффективными в лечении ГЭРБ являются ИПП: омепразол, пантопразол, рабепразол и эзомепразол, назначаемые 1-2 раза в сутки за 40 минут до приема пищи. Это единственный класс препаратов, способный удерживать pH пищевода выше 4.

Стандарты диагностики и лечения ККЗ и ассоциированных с H. pylori заболеваний (пятое Московское соглашение) // XIII съезд НОГР. 12 марта 2013г.) рекомендуют проводить терапию ИПП в два этапа: основной (инициальный) курс и поддерживающая терапия ИПП.

***Основной курс*.** ИПП (омепразол 20 мг, или эзомепразол 20 мг, или лансопразол 30 мг, или рабепразол (париет) 20 мг 1-2 раза в сутки за 30-60 минут до приема пищи) назначается для купирования основных симптомов заболевания при *НЭРБ не менее 4-х недель*, а *при эрозивной форме – до 8 недель*. Если симптомы персистируют - продлить курс до 12 недель, удвоить дозы препарата или комбинация ИПП с альгинатами, антацидами и/или прокинетиками. Если симптомы исчезли – поддерживающая

терапия. Если симптомы персистируют - пересмотреть диагноз (если ГЭРБ – оперативное лечение).

У пожилых людей с эрозивным РЭ, а также при наличии внепищеводных синдромов продолжительность основного курса увеличивается *до 12 недель.*

Поддерживающая терапия ИПП. После инициальной терапии стандартной дозой ИПП поддерживающее лечение проводится половинной стандартной дозы. При неэрозивной форме ГЭРБ (у больных с редкими синдромами и легко поддающимися купированию симптомами) оправдана практика терапии ИПП «по требованию». При эрозивном эзофагите степеней А и В по Лос-Анджелесской классификации (единичные эрозии) используется тактика «step-down» (шаг вниз), при которой лечение начинается сразу же с ИПП.

По такому же принципу осуществляется поддерживающая терапия пациентам с НЭРБ при выявлении у них факторов риска прогрессирования заболевания: ожирение, грыжа пищеводного отвертствия диафрагмы, или при налиии внепищеводных проявлений ГЭРБ.

Больные с эрозивным эзофагитом степеней С и D по Лос-Анджелесской классификации исключаются как кандидаты на тактику поддерживающей терапии «step-down». Им рекомендуется продолжать лечение той дозой ИПП, на которой был достигнут успех инициальной терапии. У больных со степенью эрозивного гастрита С и D требуется более частое проведение эндоскопических исследований для контроля состояния слизистой оболочки. Длительность поддерживающей терапии составляет *26-52 недели.*

Режим дозирования ИПП представлен в таблице 9.

Таблица 9. Режим дозирования ИПП при ГЭРБ (в соответствии с инструкциями по медицинскому применению, зарегистрированными в РФ)

ИПП	Изжога	НЭРБ и поддерживающая терапия ГЭРБ	Эрозивная форма ГЭРБ	Осложнения, включая пищевод Баррета
Рабепразол	-	10 мг	20 мг	10-20 мг
Эзомепразол	-	20 мг	40 мг	40 мг
Омепразол	10 мг	20 мг	40 мг	40-80 мг
Пантопрозол	-	20 мг	40 мг	40-80 мг
Лансопрозол	-	15 мг	30 мг	30-60 мг

Важно! Больным ГЭРБ, нуждающимся в длительной антисекреторной терапии, необходимо провести диагностику H.pylori, при выявлении – провести эрадикацию. Для диагностики H. pylori, у больных, получающих лечение ИПП, необходима их отмена за 2 нед до проведения исследования (культурального, гистологического, быстрый уреазный тест (БУТ), $_{13}C$ уреазного дыхательного теста или выявления антигена в кале).

Если отмена ИПП невозможна, допустимо проведение валидированного серологического теста с IgG, но только у тех больных, у которых эрадикация H. pylori ранее не проводилась. Эрадикация H. pylori у больных, длительно получающих ИПП, способствует уменьшению выраженности гастрита и предотвращает его прогрессирование в атрофический гастрит, уменьшая вероятность развития метапластических процессов и предупреждая развитие рака желудка.

В отдельных случаях по показаниям (непереносимость, недостаточная эффективность, рефрактерность к ИПП [чаще к омепразолу]), наличие ночных кислотных «прорывов» возможно применение *антагонистов Н2-рецепторов* гистамина (ранитидин 300 мг/сут., фамотидин 40 мг/сут.) в виде монотерапии или в комбинации с антацидами, алгинатами и/или прокинетиками, как правило, курсами 10 днй. Последовательность приема антисекреторных препаратов (ИПП утром за 40 минут до завтрака, а антагонист Н2-рецепторов гистамина вечером) при их сочетании обусловлена тем, что антагонисты Н2-рецепторов оказывают максимальный эффект на ночную продукцию HCl и менее эффективны в дневное время.

Антациды или альгинаты могут быть добавлены к базисной терапии ИПП в качестве адъювантной терапии на всех этапах лечения ГЭРБ. Применяются «по требованию» для купирования эпизодов изжоги на фоне антисекреторной терапии или же в виде краткосрочных курсов терапии «по требованию» вне таковой. Для лечения ГЭРБ лучше использовать жидкие нерастворимые антацидные препараты *(маалокс, фосфалюгель, гастал),* а также антациды, в состав которых входят вещества, устраняющие метеоризм *(протаб, дайджин, гестид).* Следует отдавать предпочтение антацидам III поколения: *тополкан, гевискон*. В их состав входят коллоидная окись алюминия, гидрокарбонат магния, гидротированный кремневый ангидрит и альгиновая кислота. При растворении топалкан образует пенистую антацидную взвесь, которая не только адсорбирует HCl, но и, скапливаясь над слоем пищи и жидкости в случае гастроэзофагеального рефлюкса при попадании в пищевод, оказывает лечебное действие, предохраняя слизистую пищевода от агрессивного желудочного содержимого. *Топалкан* назначается по 2 таблетки 3 раза в день через 40 минут после еды и на ночь. Существенное достоинство этих препаратов - быстрота действия. Поэтому их следует применять для купирования изжоги до начала действия базисных антисекреторных препаратов. Недостатком этой группы лекарственных препаратов следует признать непродолжительность их действия (1,5-2,5 часа) и необходимость вследствие этого частого приема (до 5-6 раз в день). При назначении поддерживающего лечения дозы снижаются в 2 раза.

При наличии у пациентов признаков нарушения эвакуаторной функции желудка, выраженного дуоденогастроэзофагеального рефлюкса показано назначение *прокинетиков (итоприд гидрохлорид, метоклопрамид, домперидон).* При необходимости итоприд гидрохлорид

можно сочетать с антисекреторными препаратами, антацидами, алгинатами, полиферментными препаратами, урсодеоксихолевой ктслотой (УДХК).

Длительный прием метоклопрамида (более 2 недель) – нежелателен, особенно у пожилых пациентов, поскольку вызывает экстрапирамидные нарушения (мышечный гипертонус, спазм лицевой мускулатуры, гиперкинезы). Домперидон следует с осторожностью назначать пациентам с сердечно-сосудистой патологией.

При лечении ГЭРБ, вызванной щелочным или смешанным рефлюксом, показано использование УДХК (Урсосан) в дозе 250 мг/сут. При его регулярном приеме УДХК становится преобладающей в общем пуле желчных кислот сыворотки крови (до 48 %, возможно дозозависимое увеличение до 50-75%), что способствует вытеснению агрессивных желчных кислот, и позволяет избежать их негативного влияния на эпителиальные клетки слизистой желудка и пищевода.

К дополнительным средствам терапии рефрактерных форм ГЭРБ относят сукральфат (вентер 1,0 г 4 раза в день или сукрат гель 1 пакет 2 раза в день за 30 минут до еды) в течение 1 месяца.

Тактика ведения отдельных групп пациентов с ГЭРБ

1. Рецидивирующий эрозивно-язвенный рефлюкс-эзофагит, пищевод Баррета – непрерывная поддерживающая терапия в стандартных дозах.
2. ГЭРБ у беременных - лечение должно начинаться с соблюдения рекомендаций по изменению стиля жизни и диеты. Показано дробное питание (5–7 раз/сут), малыми порциями, без переедания. Необходимо избегать запоров. Перед назначением любого лекарственного препарата обязательное изучение инструкции по применению с целью исключения возможности повреждающего воздействия на организм матери, плода или новорожденного.

Для купирования изжоги во всех триместрах назначают невсасывающиеся антациды (в том числе алюминия фосфат) и альгинаты. Применение алюминийсодержащих невсасывающихся антацидов в большинстве случаев ограничено возможностью развития запора. Алюминия фосфат практически не имеет таких ограничений (запоры развиваются редко, в основном у лежачих пациентов) и может назначаться по показаниям в терапевтических дозах. Альгинаты безопасны, ограничений не имеют. При недостаточной эффективности антацидов и альгинатов возможно назначение Н2-блокаторов (категории безопасности FDA – B), наибольшая доказательная база безопасности – у ранитидина. При тяжелых поражениях пищевода во II и III триместрах беременности возможно назначение ИПП только через консилиум (омепразол запрещен!) и после подписания пациенткой информированного согласия.

3. Часто рецидивирующая эндоскопически негативная ГЭРБ, ГЭРБ с рефлюкс-эзофагитом, ГЭРБ у пожилых – непрерывная поддерживающая терапия в минимальных индивидуальных дозах.

Критерии эффективности **терапии**: достижение клинико-эндоскопической ремиссии (отсутствие симптомов или значительное уменьшение их выраженности при условии существенного улучшения самочувствия и качества жизни больного при эндоскопически негативной форме заболевания; отсутствие признаков рефлюкс-эзофагита при ФЭГДС).

Показания к госпитализации

- Антирефлюксное лечение при осложненном течении заболевания, а также при неэффективности адекватной медикаментозной терапии.
- Проведение эндоскопического или оперативного вмешательства (фундопликация) в случае неэффективности медикаментозной терапии, при наличии осложнений эзофагита: стриктуры пищевода Баррета, кровотечения.

Показания для хирургического лечения ГЭРБ

- Отсутствие эффекта от адекватной консервативной терапии в течение 1 года.
- Отрицательное воздействие на качество жизни из-за зависимости от приема медикаментов или в связи с их побочными эффектами.
- Тяжелое и осложненное течение заболевания (пищевод Барретта с дисплазией эпителия высокой степени, рефлюкс-эзофагит III или IV степени, стриктуры пищевода, язвы пищевода, повторные пищеводно-желудочные кровотечения, частые аспирационные пневмонии), не поддающееся консервативной терапии.
- Ограничения качества жизни или наличие осложнений связанных с грыжей пищеводного отверстия диафрагмы.

Предоперационное обследование должно включать ЭФГДС (при подозрении на пищевод Барретта – с множественной биопсией и морфологическим исследованием), оценку степени анемизации, рентгенологическое исследование пищевода, желудка и ДПК, манометрию пищевода и 24-часовой pH-мониторинг (импеданс-pH-мониторинг). Оптимально принятие решения об операции консилиумом, включающим гастроэнтеролога, хирурга, при необходимости, кардиолога, пульмонолога, оториноларинголога, психиатра и др. специалистов.

Экспертиза трудоспособности

Показаниями для временной нетрудоспособности (ВН) при ГЭРБ являются: упорная изжога, отрыжка, выраженный дискомфорт за грудиной, манифестация внепищеводных проявлений, например, симптомов, напоминающих ИБС, нарушение сердечного ритма, обструктивное заболевание легких, неэффективность симптоматической терапии, необходимость регулярной терапии в амбулаторных или даже стационарных условиях – при осложненном течении заболевания (стриктуры, кровотечения, язва пищевода), а также плановая операция.

Продолжительность стационарного лечения при эзофагите А или В – 8-10 дней, при эзофагите С или D – 2-4 недели. Долечивание осуществляется амбулаторно. Как правило, пациенты с эзофагитом А или В при очередном обострении также лечатся амбулаторно.

Медико-социальная экспертиза

Медико-социальная экспертиза (МСЭ) исключительно по поводу ГЭРБ практически не проводится, показаниями к ней могут быть сопутствующие заболевания и обусловленные ими нарушения жизнедеятельности и, в исключительных случаях, осложненные язвы пищевода. Например, наличие ГЭРБ может усугублять клиническое течение ИБС, хронической обструктивной болезни легких. Оба этих заболевания требуют применения в качестве базисной или симптоматической терапии спазмолитиков, которые способствуют расслаблению НПС и усугубляют симптомы ГЭРБ. Учет коморбидности является важным фактором, определяющим степень нарушения жизнедеятельности. Определяя степень выраженности нарушения функции пищеварения при ГЭРБ, следует руководствоваться следующими принципами.

I степень – незначительное нарушение функции пищеварения. Наблюдается при НЭРБ или ГЭРБ степени А и В. Нарушение во многом обусловлено неправильным образом жизни и питания больного, хорошо купируется при использовании медикаментозной терапии.

II степень – умеренно выраженные нарушения функции пищеварения. Определяется при степени С и D болезни, характеризуется торпидностью купирования за счет наличия сопутствующей патологии, отягощающей расстройства органов пищеварения. На фоне пищеводных и внепищеводных симптомов, у больного возможна незначительная потеря массы тела.

III степень – выраженные нарушения функции пищеварения, устанавливаются при наличии осложнений (стриктуры, кровотечения и язвы пищевода, развитие пищевода Барретта, рак пищевода в ранней стадии). Из-за мучительной изжоги больной может существенно ограничивать прием пищи, масса тела снижается на 30% и более, беспокоят и другие пищеводные и внепищеводные симптомы.

IV степень – значительно выраженные нарушения функции пищеварения, выявляются при диагностике крайне тяжелых осложнений ГЭРБ, в частности раке пищевода с наличием метастатических поражений.

Инвалидность может устанавливаться больным при наличии III или IV степеней нарушения функции пищеварения, которые могут сочетаться с нарушениями функций других органов, приводящими в совокупности к ограничению способности к трудовой деятельности и ограничениям других категорий жизнедеятельности.

Диспансеризация

Больные ГЭРБ берутся под диспансерное наблюдение (ДН) пожизненно. Больные хроническим эзофагитом осматриваются терапевтом 2-3 раза в год, язвенным эзофагитом – 3-4 раза в год. Больных с тяжёлым течением ГЭРБ дополнительно 1-2 раза в год наблюдают гастроэнтеролог и хирург, онколог – по показаниям.

При наличии ремиссии обследование проводится 1 раз в год и включает: оценку жалоб и физикального статуса, проведение общего анализа крови и мочи, ЭГДС. Контрольные эндоскопические исследования верхних отделов пищеварительного тракта проводятся только больным, у которых либо не наступила ремиссия, либо был диагностирован пищевод Баррета.

Обоснованием активного ДН больных пищеводом Баретта является возможность предупреждения аденокарциномы пищевода путем ранней диагностики дисплазии эпителия, принципиально излечиваемого предракового состояния. Гистологическое исследование СО пищевода Баретта должно быть проведено для верификации диагноза и установления степени дисплазии.

Если выявляется дисплазия низкой степени, необходимо назначить ИПП 1 раз в день с повторным гистологическим исследованием через 3 месяца. При сохранении дисплазии низкой степени продолжить постоянный приём ИПП и провести гистологическое исследование через 3 и 6 месяцев. Затем проводить ежегодное гистологическое исследование. Если выявляется дисплазия высокой степени необходимо назначить ИПП 1 раз в день, с параллельной оценкой результатов гистологического исследования и последующим решением вопроса об эндоскопическом или хирургическом лечении пищевода Баретта.

Профилактические курсы медикаментозной терапии могут проводиться только по требованию, то есть при возврате симптомов (изжога, срыгивание, чувство жжения за грудиной и др.).

Санаторно-курортное лечение

Пациентам с рефлюкс-эзофагитом легкой и средней степени тяжести показано направление на курорты, располагающие минеральными водами и лечебными грязями (Ессентуки, Железноводск, Ижевские минеральные воды, Кашин, Липецк, Миргород, Пятигорск, Старая Русса и др.).

Больных рефлюкс-эзофагитом с повышенной или нормальной секреторной функцией желудка предпочтительнее направлять на курорты с щелочными мало- или среднеминерализованными водами с преобладанием гидрокарбонатного, сульфатного и кальциевого ионов (Ессентуки, Железноводск, Ижевские минеральные воды, Кашин, Пятигорск и др.).

Противопоказаниями для СКЛ больных ГЭРБ являются тяжелые формы хронического эзофагита, ГЭРБ с выраженными кардиальными

проявлениями, рефлекторной стенокардией, сочетание с грыжей пищеводного отверстия диафрагмы, подлежащей хирургическому лечению, рубцовые сужения пищевода и привратника.

Прогноз

При своевременной диагностике и комплексном подходе к лечению патологии прогноз благоприятный. У пациентов с заболеванием легкой и средней степени тяжести изменение образа жизни и прием Н2-блокаторов оказывается достаточно эффективным в 60% случаев. Если рефлюкс-эзофагит существует длительное время, возможно изменение (перерождение) клеток слизистой оболочки пищевода по типу метаплазии или дисплазии (пищевод Баррета). При отсутствии лечения в дальнейшем может развиться злокачественная опухоль (рак пищевода). Кровотечение не является частым осложнением и возникает менее чем у 2% пациентов, а перфорация пищевода возникает чрезвычайно редко. Смертность от ГЭРБ невысока (меньше, чем от рака пищевода). Отягощают течение ГЭРБ сопутствующие заболевания.

Профилактика ГЭРБ

Первичная профилактика заключается в соблюдении рекомендаций: по здоровому образу жизни (исключение курения, приема крепких алкогольных напитков); по правильному питанию (исключение торопливого приема пищи, большого объема пиши, особенно на ночь, очень горячей и острой пищи); по воздержанию от приема ряда лекарственных препаратов, нарушающих функцию пищевода и снижающих защитные свойства его СО, прежде всего НПС.

Цель вторичной профилактики: снижение частоты рецидивов и предотвращение прогрессирования заболевания. Первым и обязательным компонентом вторичной профилактики ГЭРБ является соблюдение вышеизложенных рекомендаций по первичной профилактике и немедикаментозному лечению данного заболевания.

ГЛАВА 3. ЯЗВЕННАЯ БОЛЕЗНЬ ЖЕЛУДКА И ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ

ЯБ представляет собой хроническое рецидивирующее заболевание, протекающее с чередованием периодов обострения и ремиссии, основным признаком которого является образование дефекта (язвы) в стенке желудка или ДПК.

Эпидемиология. ЯБ широко распространена во всех странах мира где 5-15% взрослого населения срадают этой болезнью. ЯБ встречается преимущественно у мужчин в возрасте до 50 лет. Преобладает дуоденальная локализация язвы над желудочной в общей пропорции 4:1. Точные эпидемиологические данные о частоте и распространенности язвенной болезни отсутствуют. Согласно данным различных исследований, в США на протяжении жизни каждый 10-й мужчина и каждая 20-я женщина имеют ЯБ. В нашей стране ЯБ желудка и ДПК составляет от 3 до 18 случаев на 100000 взрослого населения. В последние годы отмечена тенденция к снижению госпитализации пациентов с неосложненными формами ЯБ как в зарубежных странах, так и в России, что связана с активным обследованием больных, предъявляющих жалобы на диспепсические расстройства, на наличие инфекции H. pylori, и с проведением последующей эрадикационной терапии. В то же время во всем мире отмечено увеличение частоты осложнений ЯБ (кровотечений, перфорации), что обусловливается растущим приемом НПВП.

Успех в решении проблемы лечения ЯБ во многом определяется знанием вопросов этиологии и патогенеза.

Этиология и патогенез

ЯБ – полиэтиологическое, генетически и патогенетически неоднородное заболевание. Большое значение имеет наследственная отягощенность (генетически детерминированная высокая плотность париетальных клеток, их повышенная чувствительность к гастрину, дефицит ингибиторов трипсина, врожденный дефицит антитрипсина и др.). При воздействии неблагоприятных факторов (инфицирование H. pylori, длительная погрешность в питании, психоэмоциональный стресс, вредные привычки, прием НПВП) реализуется генетическая предрасположенность к развитию ЯБ.

Согласно современным представлениям, в основе патогенеза ЯБ лежат нарушения равновесия между факторами кислотно-пептической агрессии желудочного содержимого и элементами защиты СО желудка и ДПК. Усиление факторов агрессии или ослабление факторов защиты приводит к нарушению этого равновесия и возникновению язвы.

Агрессивные факторы:

– повышенная возбудимость обкладочных клеток (часто наследственно обусловленная);

– гиперпродукция гастрина;
– повышение выработки HCl;
– увеличение выработки пепсиногена и образование пепсина;
– дуоденогастральный рефлюкс;
– прямое травмирующее действие пищи;
– ваготония;
– желчные кислоты и лизолецитин
– обсеменение СО желудка микроорганизмами H. pylori.

Факторы защиты:

1. Сохраненная резистентность гастродуоденальной слизистой:
 – непрерывный слой гемослизи;
 – активная регенерация эпителия;
 – должный кровоток;
 – механизм обратной регуляции секреции HCl.
2. Должная секреция слюны и панкреатического сока.
3. Нормальный уровень простагландинов.
4. Иммунная защита.
5. Неизмененная моторика ДПК.

К ослаблению защитных факторов СО желудка и ДПК приводят:
– снижение продукции и нарушения качественного состава желудочной слизи;
– уменьшение выработки бикарбонатов;
– ухудшение процессов регенерации и кровотока СО (этот фактор приобретает значение в старших возрастных группах, при так называемых старческих язвах, развитие которых ставят в зависимость с атеросклерозом желудочных артерий);
– снижение содержания простагландинов в стенке желудка (например, при приеме НПВС).

Определенное место в патогенезе ЯБ занимают также гормональные факторы (половые гормоны, гормоны коры надпочечников, гастроинтестинальные пептиды), биогенные амины (гистамин, серотонин, катехоламины), нарушения процессов перекисного окисления липидов.

Однако, несмотря на большое количество различных факторов, принимающих участие в патогенезе ЯБ, конечной причиной формирования язвенного дефекта является действие HCl на СО желудка и ДПК (правило K.Schwarz «Нет кислоты – нет язвы»). Гиперпродукция HCl сопровождается повышением агрессивности желудочного содержимого с образованием язв, эрозий и желудочной метаплазии в луковице ДПК. Метаплазия – точка невозврата и прогрессирование в дисплазию - рак MALT-лимфому ДПК.

Роль H. pylori в патогенезе заболеваний гастродуоденальной зоны

В настоящее время микроорганизмам H. pylori отводится решающая этиологическая роль в развитии ЯБ. Ассоциированными с H.pylori оказываются около 80% язв ДПК и 60% язв желудка. Спектр

неблагоприятного влияния H. pylori на СО желудка и ДПК достаточно многообразен. Эти бактерии вырабатывают целый ряд ферментов (уреаза, протеазы, фосфолипазы), а также различные цитотоксины. Наиболее патогеннымы являются VacA штаммы H. pylori, продуцирующие вакуолизирующий цитотоксин, приводящий к образованию цитоплазматических вакуолей и гибели эпителиальных клеток, и CagA-штамм, экспрессирующий ген, ассоциированный с цитотоксином. Этот ген кодирует белок массой 128 кДа, который оказывает повреждающее действие на СО.

H. pylori способствуют высвобождению в СО желудка интерлейкинов, лизосомальных энзимов, фактора некроза опухолей, что вызывает развитие воспалительных процессов в СО желудка.

Присутствие хеликобактерной инфекции в антральном отделе желудка стимулирует непрерывное кислотообразование и в межпищеварительном периоде за счет активации G клеток уреазной продукцией H. pylori (запускается гастрин-гистаминовый механизм). Гипергастринемия и снижение содержания соматостатина в СО антрального отдела желудка способствуют гиперплазии желез тела желудка, и гиперпродукции HCl - факторов агрессии СО.

Избыточное количество HCl, попадая в просвет ДПК, в условиях относительного дефицита панкреатических бикарбонатов способствует прогрессированию дуоденита и, кроме того, обусловливает появление в ДПК участков желудочной метаплазии, которые быстро заселяются H. pylori.

В дальнейшем при неблагоприятном течении, особенно при наличии дополнительных этиологических факторов (наследственная предрасположенность, 0(I) группа крови, курение, нервно-психические и др.) в участках метаплазированной СО формируется язвенный дефект.

Персистирование H.pylori на СО гастродуоденальной зоны можно рассматривать как один из факторов ближайших рецидивов.

Классификация

В настоящее время общепринятой классификации ЯБ не существует. Формулировка клинического диагноза ЯБ основывается на следующих положениях клинических рекомендаций Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА) по диагностике и лечению ЯБ 2019 года (Табл.10).

Рубрики МКБ X:

К 25 (язва желудка).

К 26 (язва двенадцатиперстной кишки).

Таблица 10. Классификация язвенной болезни

(клинические рекомендации РГА по диагностике и лечению ЯБ, 2019)

По происхождению	ЯБ (как самостоятельное заболевание) Симптоматические язвы желудка и ДПК (лекарственные, “стрессовые”, при эндокринной патологии, при хронических заболеваниях внутренних органов)
По наличию H. pylori	Ассоциированная с H. pylori Не ассоциированная с H.pylori
По локализации	• *Язвы желудка* – кардиального и субкардиального отделов – тела желудка – антрального отдела – пилорического канала • *Язвы ДПК* – луковицы; – постбульбарного отдела • *Сочетанные язвы желудка и ДПК* Язвы могут располагаться на малой или большой кривизне, передней и задней стенках желудка и ДПК
По числу язвенных поражений	•Одиночные •Множественные
По размеру язвенного дефекта	- Язвы малых размеров (до 0,5 см в диаметре) - Средние (0,6- 1,9 см в диаметре) - Большие (2,0- 3,0 см в диаметре) - Гигантские (свыше 3-х см в диаметре)
По стадии заболевания	- Обострение Рубцевание (эндоскопически подтвержденная стадия “красного” и “белого” рубца) - Ремиссия - Рубцово-язвенная деформация желудка /или ДПК
По наличию осложнений (в том числе анамнестических)	- Не осложненная - Осложненная (кровотечением, пенетрацией, прободением, рубцово-язвенным стенозом привратника)
По характеру оперативных вмешательств, если они проводились	

Примеры формулировки диагноза.

1. Язвенная болезнь желудка, не ассоциированная с H. pylori, с локализацией язвы на малой кривизне (2 см), в стадии обострения, осложнённая кровотечением.
2. Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, ассоциированная с H. pylori, с локализацией язвы в луковице (0,7 см) в стадии обострения.
3. Язвенная болезнь желудка, ассоциированная с H. pylori, с локализацией в луковице в стадии рубцевания («красного» рубца).

Диагностические критерии

Диагностика ЯБ базируется на совокупности анамнестических данных (до 90% диагноза), анализа жалоб, физикального обследования, результатов инструментальных, морфологических и лабораторных методов исследования.

Клиническая картина

Клиническая картина ЯБ характеризуется значительным полиморфизмом. Ее проявления во многом зависят от пола и возраста больного, времени года, локализации и периода болезни, наличия сопутствующих заболеваний и осложнений.

Основные синдромы:

1. Болевой
2. Желудочной диспепсии
3. Кишечной диспепсии
4. Астеновегетативный
5. Синдром локальных изменений

Типичная клиническая картина ЯБ. Наиболее постоянным и важным симптомом ЯБ является боль. Появление боли обусловлено несколькими факторами, среди которых наибольшее значение придается нарушению двигательной функции желудка, усилению секреции и повышению кислотности желудочного сока, а также создаваемой за счет спазма сосудов вокруг язвы или их сдавлении при спастическом сокращении гладкой мускулатуры, ишемии, снижению порога болевой чувствительности при воспалительных изменениях СО. Боли при ЯБ имеют четко выраженную ритмичность (время возникновения и связь с приемом пищи), периодичность (чередование болезненных ощущений с периодом их отсутствия) и сезонность обострений. Для типичного течения ЯБ характерна сезонность обострения (весна, осень) и связь болевого синдрома с приемом пищи.

По времени возникновения и связи их с приемом пищи различают боли ранние и поздние, ночные и “голодные”. Ранние боли возникают спустя 0,5–1час после приема пищи, длятся 1,5 – 2 часа и уменьшаются по мере эвакуации желудочного содержимого. Такие боли характерны для ЯБ желудка в верхнем его отделе. Поздние боли появляются через 1,5 – 2 часа после приема пищи, ночные – ночью, а “голодные” – через 6–7 часов после еды и прекращаются после приема пищи. Поздние, ночные и

“голодные” боли характерны для локализации язвы в антральном отделе желудка или ЯБ ДПК.

Запомните! “Голодные” боли не наблюдаются ни при каком другом заболевании ЖКТ, а поздние могут возникать и при ХП или энтерите, ночные — при раке ПЖ.

Характер и интенсивность болей могут варьироваться (тупые, ноющие, жгучие, режущие, сверлящие, схваткообразные); примерно в 30 % случаев боли весьма интенсивные. Иногда возможны режущие боли, сопровождающиеся кислой рвотой, что создает клинику “острого” живота.

Локализация болей различна и зависит от расположения язвы: при локализации язвы на малой кривизне желудка боли чаще возникают в подложечной области, при пилорических и дуоденальных язвах – в подложечной области справа от срединной линии. При язвах, проникающих в мышечную оболочку желудка или за пределы его, боль становится постоянной иррадиирущей в орган. Купирование боли часто происходит после приема антацидов, молока, пищи (особенно “голодных”) и даже после рвоты. Характерно положение больного во время приступа боли – согнутое туловище с притянутыми к животу ногами, лёжа на боку или сидя в постели, для облегчения боли больные могут сжимать подложечную область руками или прикладывать грелку.

Кроме болевого синдрома, в типичную клиническую картину ЯБ входят различные диспептические симптомы:

- ***Изжога*** один из ранних и частых симптомов, характерных для ЯБ. Изжога может возникать в те же сроки после приёма пищи, что и боли. Она нередко предшествует появлению боли, а в последующем часто сочетается с болевым синдромом. Иногда диспептические явления начинаются с изжоги, которая затем сменяется жгучей болью – изжога как бы перерастает в боль. Эти два симптома имеют тесную взаимосвязь, и некоторые больные с трудом их дифференцируют. В более поздние сроки заболевания изжога может исчезнуть. Но иногда она может быть единственным субъективным проявлением ЯБ.
- ***Отрыжка*** – довольно частый, но не совсем специфический симптом ЯБ. Наиболее характерна отрыжка кислым, отрыжка тухлым может сопровождаться саливацией и срыгиванием. Появление отрыжки связано с нарушением эвакуации содержимого желудка вследствие длительного спазма и выраженного воспалительного отека привратника или луковицы ДПК. Сокращение отрыжки в фазе ремиссии заболевания свидетельствует о рубцовом стенозе привратника.
- ***Тошнота и рвота*** – это диспетические симптомы, характерные для обостренной ЯБ. Тошнота часто сочетается с рвотой, хотя рвота может возникать и без предшествующей тошноты. Рвота у больных ЯБ часто отличается некоторыми специфическими особенностями: во-первых, она возникает на высоте болей, являясь как бы кульминацией боли; во-вторых,

она приносит значительное облегчение. Рвотные массы, как правило, имеют кислую реакцию с примесью недавно съеденной пищи. При нарушении эвакуаторно-моторной функции при различных спаечных и рубцовых процессах рвотные массы обильны. Рвота может наблюдаться и натощак. При субкардиальной язве возможна упорная рвота. У некоторых больных эквивалентом рвоты является тошнота с выделением пищи. Рвота связана с повышением тонуса блуждающего нерва, усилением моторики желудка и желудочной гиперсекреции. Тошнота характерна для медиогастральных язв (но чаще связана с сопутствующим гастритом), а также наблюдается при постбульбарных язвах и совершенно нехарактерна для язвы луковицы ДПК.

- ***Аппетит*** при ЯБ обычно сохранён или даже повышен (так называемое болезненное чувство голода). Снижение аппетита возможно при выраженном болезненном синдроме, может возникать так называемая ситофобия, то есть страх перед приёмом пищи из-за возможности возникновения или усиления боли. Снижение аппетита и ситофобия могут привести к значительному похудению больного.
- ***Запоры*** наблюдаются у половины больных ЯБ, особенно в период обострения. Они бывают очень упорными и беспокоят больного даже больше, чем болевые ощущения при неосложнённой форме ЯБ. Причинами запоров могут быть: спастические сокращениея толстой кишки вагусного происхождения; щадящая диета, бедная грубоволокнистой клетчаткой и отсутствие вследствие этого стимуляции кишечника; ограничение физической активности; применение антацидов.
- ***Поносы*** для ЯБ не свойственны, хотя при длительных запорах присоединяются раздражение и воспаление толстой кишки, а также заболевания других органов пищеварительной системы (холецистит, панкреатит, дисбактериоз), что приводит к клинической картине чередования запоров и поносов.

В неосложнённых случаях ЯБ протекает обычно с чередованием обострения продолжительностью, в среднем от 3-4 до 6- 8 недель, и ремиссии длительностью от нескольких месяцев до нескольких лет. Под влиянием неблагоприятных факторов (физического и эмоционального перенапряжения, злоупотребления алкоголем и др.) возможно развитие осложнений.

Результаты объективного исследования при типичной клинической картине ЯБ:

- При внешнем осмотре больные имеют астенический (чаще) или нормостенический тип телосложения. Гиперстенический тип и избыточная масса тела не характерны для больных ЯБ.
- Мраморность кожи дистальных отделов конечностей.
- Холодные и влажные руки.
- Язык чистый (только при сопутствующем гастрите и запорах он может быть обложен).

➢ Характерно положение больного во время приступа боли – согнутое туловище с притянутыми к животу ногами, лёжа на боку или сидя в постели, для облегчения боли больные могут сжимать подложечную область руками.
➢ Тенденция к брадикардии и артериальной гипотензии.

При пальпации и перкуссии выявляются следующие симптомы:

➢ Умеренная, а в период обострения выраженная болезненность в эпигастрии, как правило, локализированная.
➢ Симптом Менделя — перкуторная болезненность, которая выявляется путем отрывистой перкуссии согнутым под прямым углом пальцем по симметричным участкам эпигастральной области. Ярче всего болезненность выраженная на выдохе.
➢ Локальное защитное напряжение передней брюшной стенки (наиболее характерно при обострении язвы ДПК).

При атипичном течении клиника ЯБ заключается в следующем:

✓ Боли нередко локализуются в области правого подреберья или в правой подвздошной области.
✓ При язвах кардиального отдела желудка часто наблюдается ***атипичная локализация болей*** за грудиной или слева от нее («сердечная маска»), при постбульбарных язвах боль ощущается в спине («радикулитная маска») или правой подложечной области.
✓ “Немые” язвы проявляются только диспептическими проявлениями, болевой синдром отсутствует. “Немые” язвы могут проявиться желудочным кровотечением или перфорацией. Часто они приводят к развитию рубцового стеноза привратника, и больные обращаются за медицинской помощью лишь в случае появления симптоматики самого стеноза.
✓ Теряется сезонность и четкая связь болевого синдрома с приёмом пищи.

Ряд особенностей имеет течение болезни у женщин, в том числе у беременных, а также в старческом и пожилом возрасте.

Особенности течения ЯБ у женщин заключаются в том, что при нарушении менструального цикла и в климактерическом периоде течение ЯБ становится более тяжелым. Болевой синдром менее выражен, чем у мужчин. Язвенный процесс чаще локализуется в луковице ДПК, имеет четкое чередование периодов обострений и ремиссий.

Течение ЯБ при беременности в целом мало отличается от такового у небеременных женщин. Стенозирующая язва антрального отдела желудка может симулировать чрезмерную рвоту беременных, что требует исключения раннего токсикоза, для которого характерны мучительная, почти постоянная тошнота, усиливающаяся на различные запахи, слюнотечение. При этом рвота бывает независимо от еды, особенно по утрам, боль в животе, как правило, отсутствует. Беременность обычно вызывает ремиссию или способствует скорейшему ее наступлению, искусственное прерывание беременности, наоборот, приводит к рецидиву

заболевания. Однако у некоторых пациенток может произойти обострение. Чаще это наблюдается в I триместре беременности (14,8%), третьем (10,2%), за 2-4 недели до срока родов или раннем послеродовом периоде. Неосложнённая ЯБ не оказывает отрицательного влияния на развитие плода.

ЯБ в пожилом и старческом возрасте имеет три вида:

✓ длительно протекающая ЯБ, возникшая в молодом и среднем возрасте, и сохранившая характерную периодичность течения;

✓ ЯБ, начавшаяся в пожилом и старческом возрасте (“поздняя” ЯБ);

✓ « старческая язва», которую в связи с особенностями ульцерогенеза можно рассматривать как симптоматическую.

Особенностями клинического течения ЯБ в этом возрасте являются:

- возникновение острых язв со стертой клинической картиной, но с частыми осложнениями (кровотечения, пенетрация);
- болевой синдром выражен более умеренно;
- преобладает диспептический синдром;
- язвы локализуются преимущественно в желудке;
- глубина язв преобладает над площадью поражения;
- увеличение сроков рубцевания язвенного дефекта;
- необходимость дифференциальной диагностики с раком желудка.

Лабораторно-инструментальные методы

✓ *Лабораторные исследования:*

- общий анализ крови – возможна анемия (при явных или скрытых язвенных кровотечениях), лейкоцитоз и увеличение СОЭ при осложненных формах ЯБ (при пенетрации язвы, выраженном перивисцерите);
- анализ кала на скрытую кровь – положительная реакция указывает на гастродуоденальное кровотечение.

✓ *Инструментальные исследования:*

- ЭГДС с прицельной биопсией - «*золотой стандарт*» диагностики не только ЯБ, но и H.pylory. Исследование проводится с обязательным взятием 4-6 биоптатов из различных участков язвенного дефекта и периульцерогенной зоны и гистологическим исследованием.

*Рентгенологическое исследовани*е с целью диагностики ЯБ в настоящее время не применяется. Его применяют в следующих ситуациях:
- невозможность по каким-то причинам (например, наличие противопоказаний) провести эндоскопическое исследование;
- для оценки перистальтики стенки желудка, характера эвакуации из желудка, степени пилоростеноза (при осложненном течении).

Пациентам с подозрением на перфорацию язвы с целью ее подтверждения рекомендуется проведение компьютерной томографии органов брюшной полости.

✓ *Тестирование на H. pylory.* Все методы верификации H. pylory подразделяются на: прямые и непрямые; инвазивные и неивазивные (Таб.10).

Таблица 10. Основные методы диагностики *H.pylory*

Инвазивные методы (требуют проведения ФЭГДС и выполнение биопсии)	Неинвазивные методы (не требуют выполнения ФЭГДС)
прямые методы: -морфологические (гистологический, цитологический) -молекулярно-генетические (полимеразная цепная реакция - ПЦР) – исследование биоптатов - бактериологический *непрямые:* БУТ - определение специфических IgG в сыворотке крови	*иммунологические методы:* - определение специфических IgG, IgA к H.pylory в кале, слюне, моче - определение специфических IgG, IgA к H.pylory в слюне, моче - ПЦР слюны, кала, зубного налета *дыхательные уреазные тесты* на основе изотопов $_{13}C$, $_{14}C$.

В соответствии с рекомендациями согласительных совещаний «Маастрихт-V» (2016) наиболее оптимальными тестами ***первичной диагностики*** инфекции H. pylori служат: *$_{13}C$- уреазный дыхательный тест или* $_{13}C$-UBT *и определение антигена H. pylori в кале*.

Так, согласно последнему Кокрейновскому обзору и мета-анализу (2018), чувствительность $_{13}C$-дыхательного уреазного теста составляет 94% (95% ДИ: 0,89 - 0,97), а определение антигена H. pylori в кале – 83% при фиксированной специфичности в 90%.

Если больным одновременно проводится ФЭГДС, то методом первичной диагностики может быть *БУТ.* Разновидностью БУТ являются CLO-тест, RUT-тест и др.

Серологические методы выявления антител к H. pylori могут быть назначены в качестве первичной диагностики инфекции, в том числе в случае снижения степени колонизации бактерией СО желудка, например, после недавнего приема антисекреторных или антибактериальных лекарственных средств, при язвенном кровотечении, атрофическом гастрите.

Микробиологический (бактериологический) метод применяется в настоящее время для определения индивидуальной чувствительности H. pylori к антибиотикам в случаях неэффективности лечения.

В отсутствие возможности использовать референсные методы диагностики целесообразно комбинировать доступные диагностические тесты или исследовать хотя бы два биоптата из тела желудка и один биоптат из антрального отдела.

Необходимо помнить, что при проведении диагностических тестов возможны ложноотрицательные результаты, причиной которых может быть:

- лечение с применением ИПП (рекомендуется отменить за 2 недели до начала исследования), антибиотиков, препаратов висмута (рекомендовано отменить за 4 недели до исследования);
- небольшое количество бактерий H. pylori в желудке;
- наличие в желудке H. heilmanii, ближайшего родственника H. pylori, и кокковых форм *H. pylori*;
- не соблюдение всех условий (при наличии в желудке пищи, курении перед проведением теста, применении жевательной резинки или освежителей для полости рта).

Важно! Отрицательный результат исследования на инфекцию H. pylori должен быть обязательно подтвержден другим методом диагностики.

Интерпретация результатов

Оценка результата 13C-UBT производится методом спектрометрии изотопа (определение содержания изотопа 13C в диоксиде углерода): отрицательный результат - <1,3%; граничный – 1,3-1,7%; положительный результат - > 1,7%.

При БУТ результаты оцениваются по изменению индикаторной окраски, скорость и степень ее проявления выражается плюсами – от одного (+) до трех (+++):

- ✓ если в течение суток цвет индикатора не изменился, это указывает на отстутствие H. pylory;
- ✓ + - 1 степень уреазной активности, низкий уровень хеликобактер, малиновая окраска появляется в течение суток;
- ✓ ++ - 2 степень уреазной активности, умеренный уровень заражения бактерией, индикатор приобретает красный цвет в течение двух-трех часов;
- ✓ +++ - 3 степень уреазной активности, значительный уровень инфицирования, ярко-красный цвет индикатора в течение часа от проведения исследования.

Приблизительное число бактерий может быть подсчитано при гистологическом исследовании биоптата под микроскопом. Выделяют три степени обсемененности (оцениваются плюсами):

- ✓ слабая (+) – до 20 микробных тел в поле зрения;
- ✓ средняя (++) - до 50 микробных тел в поле зрения;
- ✓ высокая (+++) – более 50 микробных тел.

Дополнительные методы

- определение сывороточного железа в крови;
- УЗИ печени, желчных путей ПЖ – при сопутствующей патологии гепатобилиарной системы;
- биохимические анализы крови (общий билирубин и его фракций, общий белок, альбумин, холестерин, АЛТ, АСТ, глюкозы, амилазы) – при сопутствующей патологии гепатобилиарной системы.

Показания для консультации специалистов

- консультация хирурга при подозрении на осложнение ЯБ (перфорация, пенетрация, рубцово-язвенный стеноз привратника, малигнизация язвы);
- консультация других узких специалистов – по показаниям.

Дифференциальная диагностика

ЯБ, прежде всего, необходимо дифференцировать с симптоматическими язвами, патогенез которых связан с определёнными фоновыми заболеваниями или конкретными этиологическими факторами, хроническим гастритом, рефлюкс-эзофагитом, раком желудка, холециститом, панкреатитом, функциональной диспепсией.

Консервативная терапия

Показания для лечения обострения ЯБ в амбулаторно-поликлинических условиях:

- Срок от предыдущего обострения > 6 месяцев.
- Отсутствие осложнений ЯБ.
- Умеренно выраженный и легко купируемый болевой синдром.
- Небольшие размеры язвы – диаметр < 1 см.
- Возможность организовать полноценное лечение и контроль за рубцеванием язвы.
- Наличие благоприятных социально-бытовых условий у пациента и его положительная реакция на лечение в амбулаторных условиях.

Основными задачами лечения являются:

- эрадикация H. pylory;
- заживление язв;
- достижение полной ремиссии болезни;
- профилактика обострений и осложнений;
- улучшение качества жизни.

Немедикаментозные методы лечения

Диета. При обострении заболевания рекомендовано *«Вариант диеты с механическим и химическим щажением».* Диета должна быть богатой белками, так как терапевтический эффект в этом случае наступает быстрее, ускоряется заживление язв и стихание воспалительного процесса. Блюда готовятся в отварном виде или на пару, запеченные. Каши, супы – протертые, мясо – в ввиде фрикаделей, кнелей, котлет. Исключаются жареные блюда, наваристые бульоны, острые закуски, копчённости, приправы, богатые эфирными маслами продукты (чеснок, лук, шпинат, щавель), ограничивается поваренная соль до 6-8г в сутки. Рекомендуемая температура пищи от 15 до 60-65^{0}С. Свободная жидкость – 1,5-2литра. Режим питания дробный (5-6 раз в день).

При исчезновении симптомов рекомендуется *«Основной вариант диеты»,* в котором рацион расширяется, блюда не протираются, овощи и

фрукты даются в свежем виде. Количество приёмом пищи сокращается до 4-х раз в день. Лучшему пропитыванию пищи слюной способствует приём пищи в спокойной обстановке, не спеша, сидя и тщательное прожевывание пищи. Поэтому больному необходимо объяснить смысл и цель назначенной ему диеты.

Психотерапия – значительный фактор в лечении ЯБ. Важно внушить больному мысль об излечимости заболевания, о вредном воздействии нервно-психического напряжения на течение патологического процесса, а также о возможности скорого возвращения к трудовой деятельности.

Физиотерапевтические процедуры рекомендуют больным лишь в фазу стихающего обострения ЯБ при отсутствии признаков язвенного кровотечения и при доброкачественном характере поражения. Традиционный перечень физиотерапевтических методов включает в себя процедуры общего (электросонтерапия; транскраниальная электроаналгезия; гальванизация воротниковой области; бальнеотерапия (хвойные, кислородные, жемчужные хлоридно-натриевые ванны) и местного воздействия (гальванизация и лекарственный электрофорез; амплипульстерапия (воздействие синусоидально-модулированными токами; воздействие диадинамическими токами; УВЧ-терапия; индуктотермия; ультразвуковая терапия; ДМВ-терапия; СМВ-терапия; лазерная (магнитолазерная) терапия; парафиновые аппликации (теплолечение) грязевые аппликации (пелоидотерапия) и др.).

Фармакотерапия

Отсутствие принципиальных различий в подходах к лечению язв желудка и ДПК – важный момент в современной фармакотерапии ЯБ. Различие заключается в продолжительности курса фармакотерапии.

Принципы фармакотерапии:

- одинаковый подход к лечению язв желудка и ДПК;
- обязательное проведение базисной антисекреторной терапии;
-выбор антисекреторного препарата, поддерживающего внутрижелудочную pH>3 около 18 часов в сутки;
- назначение антисекреторного препарата в строго определенной дозе;
- эндоскопический контроль с 2–х недельным интервалом;
- длительность антисекреторной терапии в зависимости от сроков заживления язвы;
- эрадикационная антихеликобактерная терапия у HP+ больных;
- обязательный контроль эффективности антихеликобактерной терапии через 4–6 недель;
- повторные курсы антихеликобактерной терапии при ее неэффективности;
- поддерживающая противорецидивная терапия антисекреторным препаратом у HP–негативных больных;
- влияние на факторы риска плохого ответа на терапию (замена НПВП

парацетамолом, селективными ингибиторами ЦОГ–2, сочетание НПВП с мизопростолом, обеспечение комплаентности больных).

Факторы, которые необходимо оценить до назначения эрадикационной терапии:

- Проводилась ли ранее эрадикация инфекции H.pylory? *Ранее применявшиеся схемы эрадикации не следует применять повторно!!!*
- Проводилась ли ранее любая антибиотикотерапия? Предшествующий приём макролидов, фторхинолонов и метронидазола увеличивает риск развития резистентности H.pylory к этим препаратам. Висмут способствует преодолению резистентности H.pylory к кларитромицину и метронидазолу.

ИПП являются средством базисной терапии ЯБ. Они назначаются с целью купирования болевого синдрома и диспепсических расстройств, а также для достижения рубцевания язвенного дефекта в возможно более короткие сроки. Согласно рекомендациям последнего согласительного совещания Европейской рабочей группы по изучению H.pylori «Маастрихт-V» (2016), выбор той или схемы эрадикации зависит от частоты резистентности штаммов H.pylori в данном регионе к кларитромицину.

При резистентности H. pillory к кларитромицину в регионе < 15-20%:

- *Первая линия:* Тройная терапия 10-14 дней.

ИПП стандартная доза 2раза в сутки + Кларитромицин 500 мг 2раза в сутки + Амоксициллин 1000 мг 2раза в сутки.

- *Вторая линия:* квадротерапия с висмутом 10-14 дней.

ИПП стандартная доза 2раза в сутки + Висмут 120 мг 4раза или 240 мг 2 раза в сутки + Тетрациклин 500 мг 4раза в сутки + Метронидазол 500 мг 3 раза в сутки.

- *Третья линия.*

Определение резистентности H. pylory к антибиотикам, если возможно. Применение антибиотиков, ранее не использовавшихся в схемах эрадикации. Применение антибиотиков, резистентность к которым развивается редко (тетрациклин, фуразолидон, амоксициллин, рифабутин).

При резистентности HP к кларитромицину в регионе > 15-20% или аллергии к пенициллинам:

- Применение антибиотиков, ранее не использовавшихся в схемах эрадикации.
- Применение антибиотиков, резистентность к которым развивается редко (тетрациклин, фуразолидон, амоксициллин, рифабутин).
- Первой линией является квадротерапия с заменой антибиотиков на резервные.

Итак:

- *Не следует назначать трёхкомпонентную терапию с кларитромицином без предварительного определения чувствительности к антибиотикам.*

➢ *В регионах, где уровень резистентности к кларитромицину превышает 15-20%; в регионах, где уровень резистентности к кларитромицину низкий, схема с кларитромицином является рекомендованной терапией первой линии.*

➢ *Альтернативной схемой является четырёхкомпонентная терапия с препаратом висмута.*

Современные эрадикационные схемы представлены в таблице 11 и рисунке 8.

Таблица 11. Схема эрадикации H. pylory (МААСТРИХТ-5, 2016)

Терапия 1-й линии	Терапия 2-й линии
1.Тройная терапия: Рабепразол (Разо) 20 мг×2 раза в сутки Амоксициллин 1000 мг× 2 раза в сутки Кларитромицин 500 мг× 2 раза в сутки (Метронидазол 500 мг×3 раза в сутки) Курс 14 дней	**1.Тройная терапия:** Рабепразол (Разо) 20 мг×2 раза в сутки Амоксициллин 1000 мг×2 раза в сутки **Левофлоксацин 500 мг×1** раза в сутки Курс 14 дней
2. Квадротерапия: • Рабепразол (Разо) 20 мг×2 раза в сутки + Висмут 120 мг×4 раза в сутки или 240 мг×2 раза в сутки • Амоксициллин 1000 мг×2 раза в сутки • Кларитромицин 500 мг×2 раза в сутки Курс 14 дней	**Квадротерапия:** • Рабепразол (Разо) 20 мг×2 раза в сутки + Висмут 120 мг×4 раза в сутки или 240 мг×2 раза в сутки • Кларитромицин 500 мг×2 • **Левофлоксацин 500 мг×1** раза в сутки Курс 14 дней
3.Одномоментная терапия: Рабепразол (Разо) 20 мг×2 раза в сутки Амоксициллин 1000 мг×2 раза в сутки Кларитромицин 500 мг×2 раза в сутки Метронидазол 500 мг×3раза в сутки Курс 14 дней	**Одномоментная терапия:** Рабепразол (Разо) 20 мг×2 раза в сутки Амоксициллин 1000 мг×2 раза в сутки Кларитромицин 500 мг×2 раза в сутки **Левофлоксацин 500 мг×1** раза в сутки Курс 14 дней
4.Последовательная терапия: Рабепразол (Разо) 20 мг×2 раза в сутки Амоксициллин 1000 мг×2 раза в сутки Курс 7 дней ⬇ Рабепразол (Разо) 20 мг×2 раза в сутки Кларитромицин 500 мг×2 раза в сутки ✓ Метронидазол 500 мг×3 раза в сутки Курс 7 дней	
5.Гибридная терапия: • Рабепразол (Разо) 20 мг×2 раза в сутки • Амоксициллин 1000 мг×2 раза в сутки Курс 14 дней ⬇ ✓ Кларитромицин 500 мг×2 раза в сутки ✓ Метронидазол 500 мг×3 раза в сутки Курс 7 дней	

При неэффективности эрадикации

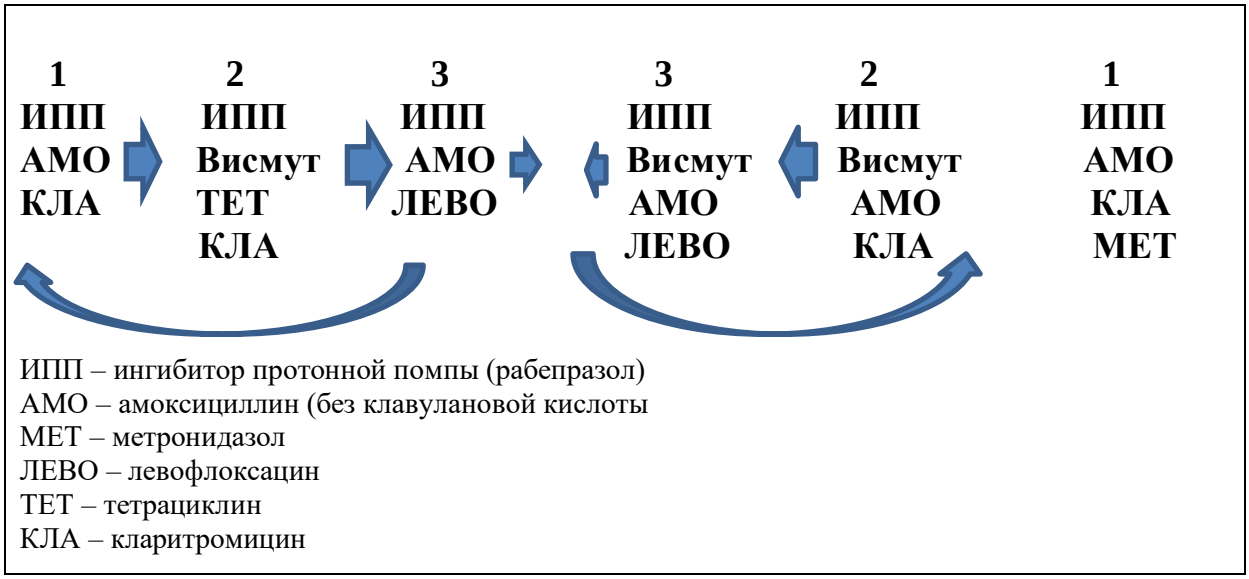


Рисунок 8. Схема эрадикации (МААСТРИХТ-5, 2016)

Необходимо помнить, что эрадикационная терапия H. pylori может приводить к развитию антибиотико-ассоциированной диареи. Добавление к стандартной тройной терапии пробиотика Saccharomycesboulardii повышает скорость эрадикации H.pylori.

Важно! При неосложненной ЯБ ДП кишки длительное подавление кислотной секреции при помощи ИПП после лечения H. pilory не рекомендуется. При ЯБ желудка и осложненной ЯБ ДПК, рекомендуется длительный приём ИПП.

Контроль излеченности от H. pillory

Оценку ***эффективности эрадикационной терапии инфекции H. pylori*** необходимо осуществлять с помощью $_{13}$*С-уреазного дыхательного теса и определения антигена H. pylori в кале* не ранее чем через 4 нед после окончания курса антигеликобактерной терапии («Маастихт-V», 2016). Серологические методы определения антител к H. pylori в этой ситуации не применяют.

Во избежание ложноотрицательных результатов прием ИПП необходимо прекратить за 2 недели, антибиотики и препараты висмута не менее чем за 4 нед до предполагаемого контрольного исследования. Кроме того, отрицательный результат исследования на инфекцию H.pylori должен быть обязательно подтвержден другим методом диагностики.

Контроль рубцевания язв желудка проводят через 4, 6, 8 недель после начала приема препаратов, а дуоденальных – через 2, 4, 6 недель (в зависимости от размера язвенного дефекта).

При сохранении язвенного дефекта по результатам контрольной ФЭГДС на 10-14 день от начала лечения рекомендовано продолжить

цитопротективную терапию висмута трикалия дицитратом (Де-нол) (120 мг 4 раза в день или 240 мг 2 раза в день) и/или ребагит 100 мг × 3 раза в день 2-8 недель с ИПП в половинной дозе в течение 2-3 недель. Пролонгированная терапия висмута трикалия дицитратом показана также в целях улучшения качества послеязвенного рубца и скорейшей редукции воспалительного инфильтрата.

Поддерживающая фармакотерапия

✓ Назначается после окончания курсового лечения.

✓ Ежедневные поддерживающие (половинные) дозы ИПП (в течение месяца и больше).

Показания:

1. Частые рецидивы болезни (более 2 раз в году).
2. Осложнённое течение ЯБ (кровотечение, пенетрация).
3. Злостные курильщики, наркоманы и больные, злоупотребляющие алкоголем.
4. Сопутствующий рефлюкс-эзофагит.
5. Грубые рубцовые изменения.
6. Пациенты с плохим хирургическим прогнозом (пожилые, старые, перенесшие инфаркт миокарда).
7. Сочетание ЯБ с заболеваниями, способствующими развитию пептической язвы (гиперпаратиреоз, цирроз печени, ХП и др.)
8. Длительная терапия НПВП и глюкокортикоидами сочетается с цитопротектором ребагит 2-4 недели 2 раза год.

Госпитализация в терапевтический стационар показана:

1. Больным, у которых 2- х недельное правильно проведенное лечение было неэффективным.
2. Пациентам, перенесшим «хирургические» осложнения ЯБ (кровотечение, перфорацию, пенетрацию).
3. Больным с тяжелыми сопутствующими заболеваниями.
4. Больным пожилого и старческого возраста с большими (до 3- х см) и гигантскими (более 3- х см) язвами.

Показания для госпитализации в хирургический стационар:

1. Острое кровотечение из язвы или угроза его возникновения.
2. Пенетрация, перфорация язвы.
3. Выраженная деформация желудка или ДПК, стеноз привратника.
4. Подозрение на малигнизацию язвы желудка.

Экспертиза трудоспособности

Показаниями для ВН при ЯБ является обострение заболевания. Ориентировочные сроки ВН в зависимости от локализации и характера осложнений ЯБ:

✓ при легком течении ЯБ длительность ВН составляет 14-16 дней;

✓ при среднетяжелом процессе – 20-21 день;
✓ при тяжелом течении зависит от наличия и характера осложнений и может составить 45-60 дней.

Критериями выписки к труду являются исчезновение клинических симптомов обострения, заживление эрозий и язв, уменьшение выраженности и распространенности воспалительного процесса в СО желудка и ДПК.

Медико-социальная экспертиза

При определении группы инвалидности в экспертной практике учитывают 3 формы течения ЯБ (легкую, среднюю и тяжелую).

- При легкой форме (обострения 1 раз в 1-3 года) все больные трудоспособны. Больные могут продолжать работу, не требующую значительного физического напряжения и сотрясения тела, с предоставлением возможности соблюдения режима питания. Противопоказаны контакты с гастротропными веществами (пары концентрированных кислот и щелочей), а также работы, препятствующие соблюдению диетического режима (длительные и частые командировки). Больные, занимающиеся интеллектуальным трудом, высококвалифицированные рабочие трудоспособны в своих профессиях. Ограничения в случае выполнения тяжелого физического труда представляются по линии КЭК.
- При средней тяжести болезни (обострения не менее 2 раза в год) больным противопоказаны тяжелый и умеренный физический труд и значительное нервно-психическое напряжение. Им требуется обеспечить в процессе труда возможность строгого соблюдения пищевого режима и диетического питания. Если трудоустройство связано с потерей квалификации, уменьшением объема работы, больных направляют на МСЭ для определения III группы инвалидности.
- Большинству больных *тяжелой формы* ЯБ (ремиссии кратвовременные) труд в обычных производственных условиях недоступен. Однако в отдельных случаях больные могут выполнять легкий ручной труд, преимущественно сидя, вблизи от места жительства, а лица интеллектуального труда – работу с сокращенным рабочим днем. Если неоднократно проведенное лечение не дает эффекта, решается вопрос об оперативном вмешательстве.

Трудоспособность больных при отказе от хирургического лечения полностью утрачивается, и они признаются инвалидами II группы. В тех случаях, когда оперативное вмешательство (резекция желудка) произведено на фоне тяжелой формы ЯБ, длительное пребывание на больничном листе нецелесообразно, рекомендуется по окончании послеоперационного периода направлять больных на МСЭ для определения II группы инвалидности.

Диспансеризация

Больных с медиогастральной язвой, язвой кардиального и пилорического канала, множественными язвами желудка и ДПК, непрерывно рецидивирующим течением дуоденальной язвы участковый терапевт наблюдает 3-4 раза в год (группа Д-I) при обязательных консультациях гастроэнтеролога. Клинический анализ крови - 2 раза в год, анализ кала на скрытую кровь при обострениях, ЭГДС проводится ежегодно и при обострениях. УЗИ печени, желчного пузыря и поджелудочной железы - однократно. Консультация хирурга - 1 раз в год, онколога - по показаниям. Если в течение 3-5 лет у больного нет обострений, и он находится в состоянии полной ремиссии, то больной подлежит переводу в группу Д-II и в лечении по поводу ЯБ не нуждается. Осмотр терапевта 1 раз в год. Консультация гастроэнтеролога и ФГДС - по показаниям.

Больных с дуоденальной язвой лёгкого и среднетяжёлого течения участковый врач ведёт самостоятельно. ЭГДС при ЯБ желудка проводится ежегодно, при ЯБ ДПК - при появлении клиники. Анализ кала на скрытую кровь – по показаниям.

При диспансеризации ЯБ большое значение придаётся противорецидивному лечению. По показаниям проводится терапия «по требованию» одним из антисекреторных препаратов и антацидным средством. Если предшествующее обострение ассоциировалось с H.pylory, то проводится профилактический 7-10-дневный курс эрадикационной терапии. При тяжёлом течении применяется перманентная поддерживающая терапия противоязвенными препаратами.

Санаторно-курортное лечение

Отдельное место в лечении язвы желудка и ДПК занимает СКЛ, проводимое не ранее чем через 2-3 месяца после стихания обострения, которое включает в себя грязе- и торфолечение, хвойно-морские ванны, питье щелочных минеральных вод.

Таких больных можно направлять в местные санатории для больных с заболеваниями органов пищеварения, а также на курорты с питьевыми минеральными водами: Арчман, Березовские Минеральные Воды, Бирштонас, Боржоми (Ликани), Горячий Ключ, Дарасун, Джава, Джермук, Друскининкай, Ессентуки, Железноводск, Ижевские Минеральные Воды, Исти-Су, Краинка, Кука, Мардакяны, Нижние Серги, Одесса (Большой Фонтан), Поляна, Пярну, Пятигорск, Саирме, Ташкентские Минеральные Воды, Трускавец, Хаапсалу, Шира.

Прогноз

Прогноз при ЯБ устанавливают индивидуально в зависимости от возраста, пола больного, особенностей клинического течения болезни, локализации язвы, наличия осложнений, сопутствующих заболеваний, а также бытовых и профессиональных факторов.

При «юношеских» язвах с их наклонностью к кровотечениям, частым рецидивам, упорством болевого синдрома прогноз в отношении выздоровления малоблагоприятен. ЯБ в пожилом и старческом возрасте дает относительно высокую летальность в связи с частотой осложнений (кровотечения, образование каллезных язв). У женщин в детородном периоде ЯБ имеет лучший прогноз.

При только начавшихся и неосложненных формах ЯБ прогноз обычно благоприятен. Примерно в 1/3 случаев отмечается рубцевание язв без рецидивов. Вместе с тем даже при неосложнённой ЯБ прогноз в большей степени зависит от бытовой, профессиональной обстановки, в которой находится больной; устранение факторов, неблагоприятно отражающихся на течении болезни, ведущих к развитию осложнений и рецидивов, улучшает предсказание. Ранняя диагностика, своевременное лечение и профилактические мероприятия в значительной мере ограждают больного от осложнений и сохраняют ему трудоспособность.

При длительно текущем заболевании, сочетающемся с частыми, длительными, трудно поддающимися терапевтическому воздействию рецидивами, предсказание значительно ухудшается, особенно при осложненных формах ЯБ. Частота рецидивов с возрастом уменьшается.

Локализация язвы имеет значение для прогноза. Так, язва желудка рубцуется медленнее, чаще осложняется перфорацией и профузным кровотечением. Гигантские язвы большой кривизны желудка трудно поддаются противоязвенному лечению и в 50% случаев являются злокачественными. Сопутствующий ХГ ухудшает прогноз язвы желудка.
Язва ДПК заживает быстрее, чем язва желудка, но более склонна к рецидивам. Примерно в 1/3 случаев она осложняется воспалительным процессом желчных путей, что, несомненно, ухудшает прогноз. Язвы пилорического канала часто дают кровотечения и приводят к стенозу привратника. Также прогностически неблагоприятна внелуковичная (постбульбарная) язва, которая часто осложняется перфорацией и кровотечением.

Сопутствующие заболевания, безусловно, ухудшают прогноз ЯБ Осложнения со стороны ПЖ, желчных путей, резко выраженное перенапряжение нервной системы, сочетающееся с нарушением питания, также относятся к неблагоприятным прогностическим факторам. Ухудшают прогноз при ЯБ несоблюдение режима питания, злоупотребление алкоголем, курение.

Летального исхода при неосложненной ЯБ не бывает. Он возможен при возникновении осложнений: перфорации, кровотечения.

Профилактика ЯБ

- Первичная – устранение возможных этиологических факторов язвообразования.
- Вторичная – профилактика обострений и их осложнений.

ГЛАВА 4. ХРОНИЧЕСКИЙ НЕАТРОФИЧЕСКИЙ ГАСТРИТ

Неатрофическая форма ХГ – воспалительное заболевание с поражением верхнего слоя СО желудка, сопряженное с нарушением клеточного обновления, при этом функционирование желудочных желез сохраняется. Особенностью данного заболевания считается повышенное выделение желудочного сока, с одновременным увеличением кислотности.

Данная форма гастрита является наиболее распространенной. Она выявляется у семи из десяти взрослых. Заболевание чаще развивается у мужчин молодого возраста.

Неатрофический гастрит выделен в Хьюстонской классификации 1996г. Его синонимы: поверхностный, хронический антральный, гастрит типа В, гиперсекреторный гастрит.

Код патологии по МКБ 10 – К29.3

Пример формулировки диагноза:.

1. Хронический поверхностный (антральный) H.pylori ассоциированный гастрит, обострение.

Выделяют несколько форм неатрофического ХГ:

- очаговую, когда поражаются преимущественно цилиндрические клетки эпителия и воспалительный процесс локализован на определенном участке;
- ассоциированную с H. pylori, при которой эпителиальные клетки теряют восстановительную функцию;
- антральную, для которой характерно воспаление нижней области органа в месте соединения с ДПК.

Самой частой причиной антрального гастрита считается H. pylori. По статистике, хеликобактерная инфекция становится причиной развития воспаления СО желудка в 90% случаев. Как правило, H. pylori размножается в антральном отделе, поскольку здесь для него наиболее комфортные показатели pH. Именно поэтому чаще всего выявляется хронический неатрофический антральный гастрит.

К более редким причинам развития неатрофического воспаления относят:

- другие инфекционные агенты – вирусы, бактерии, грибки;
- алиментарный фактор, т. е. неправильное, нерегулярное питание;
- заброс желчи из ДПК в полость желудка – билиарный рефлюкс;
- длительный стресс;
- курение;
- злоупотребление спиртными напитками;
- применение противовоспалительных, жаропонижающих средств, анальгетиков;
- изменение гормонального фона;
- сниженное кровоснабжение желудка при заболеваниях сердца и сосудов.

Перечисленные факторы могут вызвать воспалительную реакцию даже при непродолжительном воздействии.

4.1.Хронический хеликобактерный гастрит

Хронический хеликобактерный гастрит *– это особое воспалительное повреждение СО, возникающее вследствие неблагоприятного влияния H. Pylori и факторов агрессии (в частности, HCl) на процессы регенерации СО желудка, протекающие с выраженными воспалительными явлениями на фоне ослабления факторов защиты СО и сопряжено с нарушением клеточного обновления.* Главной морфологической особенностью данного вида гастрита является наличие на СО самих H. pilory. Они обнаруживаются не только в бациллярной форме, но и в виде кокков (при неблагоприятных условиях среды).

Эпидемиология. Согласно статистике ВОЗ, на данное заболевание приходится свыше 87% заболеваний желудка, однако за своевременной медицинской помощью обращается примерно 10 пациентов из 100. Распространенность хеликобактер связана с тем, что в желудке нет других микроорганизмов, которые смогли бы конкурировать с микробом и сдерживать его рост. Чаще всего поражается антральный отдел желудка, затем по мере прогрессирования заболевания в патологический процесс может вовлекаться тело желудка или весь желудок (пангастрит) и ДПК (в зонах желудочной метаплазии). Хеликобактерный антрум-гастрит встречается преимущественно в возрасте 45-55 лет, в большинстве случаев у мужчин.

Этиология и патогенез

Хеликобактерный гастрит возникает вследствие неблагоприятного воздействия H. pylory и факторов агресии (в частности HCl) на процессы регенерации СО желудка, протекающее с выраженными явлениями на фоне ослабления факторов защиты. Вследствии этого не происходит II фазы репарции СО желудка, т.е. специализации клеток в обкладочные, главные и т.д. Процесс останавливается на фазе пролиферации клеток, что сопровождается, как правило, гиперсекрецией. Начинается в молодом возрасте как антральный гастрит.

Источником инфекции является человек – больной или бактерионоситель. Хеликобактерии могут обнаруживаться в слюне, испражнениях, зубном налете. Передача инфекции происходит орально-оральным, а также фекально-оральным путем.

Заразиться можно через поцелуй, продукты питания, медицинский инструментарий, бытовые предметы. Чаще всего заражаются дети.

Заболевание провоцируется и «косвенными» триггерами:

- дуоденогастральный рефлюкс в анамнезе;
- аллергические реакции на продукты питания;
- систематический прием противовоспалительных препаратов нестероидной группы;
- продолжительное лечение препаратами салициловой кислоты;
- дефицит железа в организме и железодефицитные анемии как его следствие;

- гормональный дисбаланс;
- легочная, сердечная или почечная недостаточность;
- декомпенсированный сахарный диабет;
-хронический холецистит; самовольное применение системных антибиотиков;
- тяжелые инфекционные патологии;
- злоупотребление спиртными напитками;
- активное курение.

Обладая тропностью к углеводам, H.pylori первоначально заселяет антральный отдел желудка, поэтому процесс изначально начинается с развития антрального гастрита. В дальнейшем процесс может распространиться как на тело желудка, так и на ДПК.

H. pylori обитает в покровном слое слизи на поверхности эпителия, благодаря чему он способен легко передвигаться, активно размножаться, выделять факторы патогенности (Табл.12) и присасываться к эпителию (первичное контактное повреждение эпителиоцитов) с последующим проникновением в крипты и железы желудка.

Таблица 12. Основные факторы патогенности H.pylori

Факторы колонизации	Факторы персистенции	Факторы, вызывающие заболевание
• подвижность • адгезины • уреаза	• ферменты • продукты метаболизма • липополисахариды • кокковые формы	• провоспалительные факторы • фосфолипазы • липополисахариды • вакуолизирующий цитотоксин (VacA) • цитотоксин-ассоциированный антиген (CagA) • перекрестно реагирующие антигены

Штаммы H. pylori по токсикогенности могут отличаться, но основным фактором вирулентности микроба является фермент уреаза. Она расщепляет мочевину, которая всегда в малом количестве находится в секрете желудка и интерстициальной жидкости. Вследствие гидролиза мочевины происходит образование аммиака и углекислого газа. Аммиак может оказывать непосредственное повреждающее действие на эпителий. Также аммиак защелачивает вокруг микроба среду, тем самым для него создаются оптимальные условия для его существования. Резкое защелачивание мембран эпителиальных клеток за счет аммиака приводит к необратимым изменениям мембранного потенциала, дистрофии, гибели и слущиванию клеток, что в итоге открывает H. pylori путь в глубь СО.

Кроме того, аммиак действует на эндокринные клетки обоих типов: с одной стороны, он усиливает секрецию гастрина, с другой – подавляет секрецию соматостатина. Это повышает секрецию HCl и кислотность желудочного сока.

Выделяющиеся бактериальные ферменты – фосфолипазы, протеазы, муциназа – разрушают защитный слизистый барьер желудка и воздействуют на мембраны клеток желудочного эпителия. Фосфолипазы бактерий гидролизуют фосфолипиды мембран желудочных клеток и желчи с образованием высокотоксичных лизолецитинов, а также разрушают гидрофобный слой слизи, содержащий фосфолипиды и предохраняющий эпителий от прямого воздействия HCl и пепсина. Протеаза разрушает защитные белковые комплексы, а муциназа – белок муцин, содержащийся в желудочной слизи. Вследствие этого вокруг бактерии формируется зона локального снижения вязкости желудочной слизи, уменьшаются ее гидрофобные свойства и толщина, нарушается слоистая структура геля слизи.

Прямой повреждающий эффект усиливается продукцией VacA и высвобождением продуктов цитотоксин-ассоциированного гена А. Степень повреждения может быть весьма значительной – вплоть до образования эрозии или даже язвы. Этому способствует стимуляция VacA и CagA-токсином продукции ИЛ-8 – интенсивного медиатора воспалительных реакций.

Инфицирование H. pylori, с одной стороны, приводит к повреждению слизистого барьера желудка и большей уязвимости эпителиоцитов, а с другой, повышает агрессивные свойства (кислотность) желудочного сока. Совокупность этих процессов усугубляет повреждение клеток СО желудка, вызывая их дистрофию и гибель, что облегчает проникновение бактерии вглубь СО. После повреждения клеток эпителия происходит активное размножение инфекционных агентов. Это приводит к активизации воспалительной реакции в СО. Первыми реагируют нейтрофилы и макрофаги.

В результате развивается каскад химических реакций с образованием соединений активного кислорода. Бактерии вырабатывают ряд ферментов (каталаза, супероксиддисмутаза) нейтрализующих эти активные метаболиты и тем самым позволяют микробу избежать фагоцитоза. В то же время в самом эпителии реактивный кислород и миелопероксидаза активированных лейкоцитов вызывают тяжелые деструктивные изменения.

Активированные макрофаги секретируют гамма-интерферон и фактор некроза опухоли. Эти факторы сенситизируют рецепторы лимфоидных, эпителиальных и эндотелиальных клеток, что в свою очередь привлекает в СО новую волну клеток, участвующих в иммунных и воспалительных реакциях.

Таким образом, в результате защитной реакции повреждаются собственные клетки СО. Определенное значение в повреждении клеток

СО имеет активирование циклооксигеназы-2 и нитрооксидсинтетазы в эпителиоцитах.

Другой значимой особенностью патогенеза инфекции H. pylori является несостоятельность гуморального иммунитета и отсутствие эрадикации под воздействием антихеликобактерных антител. Данный факт обычно объясняется "недоступностью" бактерии для антител в слое желудочной слизи, невозможностью выделения IgG в просвет желудка при относительном дефиците секреторных IgA, а также "антигенной мимикрией" бактерии. Активность воспаления может возрасти при воздействии неблагоприятных факторов. Например, курение, стрессы и другие приводят, в частности, к спазму мелких кровеносных сосудов, что уменьшает эффективность иммунного ответа.

В ответ на длительное перманентное повреждение желудочного эпителия усиливается и становится постоянной пролиферация эпителиальных клеток в антральном отделе и в теле желудка, которая преобладает над процессами созревания (дифференциации) клеток. Пролиферация усиливается за счёт ослабления функции кейлонов и повреждения бактериями межклеточных контактов. Темпы пролиферации эпителиоцитов коррелируют с выраженностью воспаления.

Возможны два варианта прогрессирования – распространенность воспаления в проксимальном направлении с формированием гастрита тела желудка и пангастрита (угроза формирования язвы желудка и дистального рака желудка – раковый фенотип) или вовлечения в процесс ДПК и формирования пилородуоденита и дуоденальной язвы – язвенный фенотип.

Через несколько лет хронического воспаления появляется атрофия СО. Тяжелая атрофия сопровождается кишечной метаплазией. Именно этот эпителий при определенных условиях может стать основой дисплазии и малигнизации.

Диагностические критерии

Диагностика хеликобактерного гастрита базируется на совокупности анамнестических данных, анализа жалоб, физикального обследования, результатов инструментальных, морфологических и лабораторных методов исследования.

Клиническая картина

Клиническая картина антрального хеликобактерного гастрита характеризуется местными и общими симптомами, проявляющимися в периоды обострений.

Местные:

- *Симптомы желудочной диспепсии* (тяжесть и чуство давления, полноты в подложечной области, усиливающиеся во время или вскорое после еды, отрыжка, стрыгивание, тошнота, неприятный привкус во рту, жжение в эпигастрии, нередко изжога, свидетельствующая о нарушении эвакуации из желудка и забросе желудочного содержимого в пищевод, характерен неприятный запах изо рта (особенно по утрам).

Язвенноподобные боли – болевой синдром имеет такой же характер, как и боль при ЯБ ДПК: так называемые “тощаковые боли” (появляющиеся утром натощак); голодные боли (появляющиеся через 6-7 часов после еды и исчезающие после приема пищи); ранние (появляющиеся через 0,5-1 часа после еды); поздние (появляющиеся ч/з 1,5-2 часа после еды); ночные боли; боли локализуются в эпигастрии и исчезают или уменьшаются после приема пищи, однако в редких случаях возможно появление или усиление болей сразу или вскорое после еды. Синдром «ацидизма» чаще встречается у лиц молодого возраста и предрасполагает к развитию язвы ДПК.

- Могут появиться признаки *кишечной диспепсии* – запоры, поносы, позывы к дефекации, урчание, вздутие живота, указывающие на развитие атрофии и гипохлоргидрии. Они носят эпизодический характер и нередко становятся основой для формирования синдрома раздражённого кишечника.

Из общих расстройств может наблюдаться астеноневротический синдром (слабость, раздражительность, неустойчивость настроения, мнительность, канцерофобия, быстрая утомляемость, плохой сон и нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы – кардиалгии, аритмии, наклонность к гипотонии).

Результаты объективного исследования. Внешний вид больного, как правило, не изменяется. Однако, в ряде случаев, боли могут быть насколько выраженными, что пациент при обострении заболевания может принимать вынужденную позицию – сидя с наклоном вперед. В этом положении снижается внутрибрюшное давление на желудок со стороны окружающих органов. Язык чистый или слегка обложен у корня.

При пальпации живота может определяться умеренная болезненность в эпигастральной области и пилородуоденальной области, метеоризм, нижняя граница желудка, определяемая по шуму плеска, расположена нормально (на 3-4 см выше пупка).

Основные инструментальные и лабораторные методы

- ✓ Эндоскопический метод с взятием диагностических биопсий.
- ✓ Методы, направленные на выявление H. pillory (подробно описаны во 2 главе).
- ✓ Лабораторные: общий анализ крови, биохимический анализ крови (как правило, в пределах референсных значений).

Консервативная терапия

Лечение заболевания включает целый комплекс процедур, а терапия подбирается индивидуально для каждого больного с учетом стадии болезни и наличия сопутствующих заболеваний. Обычно пациенты ***лечатся амбулаторно,*** но иногда, при тяжелых обострениях и возникновении осложнений, может потребоваться госпитализация в стационар.

В первую очередь необходимо устранить внешние факторы, воздействие которых привело к развитию заболевания, таких как курение, употребление алкоголя, нерациональное питание. Поэтому при ХГ в основе лечения заложена диетотерапия, причем диета также подбирается в зависимости от типа нарушения желудочной секреции.

При обострении заболевания рекомендовано *«Вариант диеты с механическим ии химическим щажением».* При ХГ с сохраненной или повышенной секреторной функцией желудка исключаются пищевые вещества, продукты и блюда, которые являются сильными раздражителями желудочной секреции (мясные, рыбные, грибные бульоны, жареные, кислые, горькие и солёные блюда). Рекомендуемая температура пищи от 15 до 60-65^{0}С. Свободная жидкость – 1,5-2литра. Режим питания дробный до 6 раз в день.

При исчезновении симптомов рекомендуется *«Основной вариант диеты»,* в котором рацион расширяется, блюда не протираются, овощи и фрукты даются в свежем виде. Количество приемом пищи сокращается до 4-х раз в день.

Имеют также значение и внешние факторы, вызывающие аппетит, – спокойная обстановка при приеме пищи, сервировка стола, органолептические показатели блюда).

Физиотерапию проводят в стадии ремиссии или при уменьшении острых воспалений. Физиотерапия при ХГ обусловлена возможностью купирования болевого синдрома, целенаправленным влиянием на секреторную и моторную функции желудка, а также стимуляцией регенерации СО желудка. Используют следующие методы (факторы) физиотерапии:

- гальванизацию и лекарственный электрофорез;
- ультразвуковую терапию;
-воздействие диадинамическими токами и синусоидально-модулированными токами;
- ДМВ-терапию (при гастрите с повышенной секрецией);
- лазерную (магнитолазерную) терапию;
- бальнеотерапию (различные ванны, прием внутрь минеральных вод).

Медикаментозное лечение

Основной принцип лечения данного типа ХГ – эрадикация H. pylori (схемы как при ЯБ «Глава 2»). Обязательный контроль эффективности антихеликобактерной терапии через 4-6 недель. После окончания эрадикационный терапии возможно продолжение лечения препаратом висмута (Де-нол) до 4-8 недель для обеспечения защиты СОЖ или цитопротектором ребагит (ребамипид). Успешность эрадикации H. pylori, обуславливает безрецидивное течение, что является положительным прогностическим признаком в лечении ХГ. Дополнительно по показаниям при ХГ применяются блокаторы H_2-гистаминовых рецепторов**,** антациды и альгинаты.

Экспертиза трудоспособности

При проведении экспертизы ВН ориентируются на степень тяжести заболевания.

Ориентировочные сроки ВН:

- ✓ Лёгкое течение (не резко выраженные болевой и диспептический синдромы) – до 4 дней.
- ✓ Средней тяжести (боли и диспепсия выражены, имеют постоянный характер) – до 7 дней.
- ✓ Тяжёлое (стойкие болевой и диспептические синдромы; в процесс вовлечены другие органы пищеварения) – до 14 дней.

Критерии выписки к труду: отсутствие клинических симптомов, эндоскопических признаков воспаления и инфекционного агента (полная ремиссия).

Медико-социальная экспертиза

Вне обострения трудоспособность больных ХГ, как правило, сохранена. При лёгкой форме противопоказаны большая физическая нагрузка, работа в горячем цехе, профессии, где невозможно соблюдать диету (командировки, разъезды), контакты с веществами, оказывающими раздражающее действие на СО желудка (пары концентрированных солей, щелочей). При более тяжёлых формах дополнительно противопоказаны умеренная физическая нагрузка, значительное нервно-психическое напряжение, длительная ходьба, вынужденное положение тела и его сотрясение.

Диспансеризация

Больные ХГ подлежат ДН в III группе и наблюдаются по той же схеме, что и больные ЯБ.

Санаторно-курортное лечение

СКЛ проводится в периоде ремиссии заболевания. Показаны курорты с минеральными водами для питьевого лечения типа Железноводска, обладающие маломинерализованными водами (Березовские Минеральные Воды, Боржоми, Джермук, Исти-Су, Саирме). При необходимости одновременно провести грязелечение, больных направляют на курорты, обладающие питьевыми водами и грязевыми ресурсами, – Ессентуки, Железноводск, Пятигорск и другие.

Лечение больных хроническим гастритом может быть с успехом проведено также в местных (пригородных) специализированных санаториях для больных с заболеваниями органов пищеварения и в отделениях для лечения больных желудочно-кишечными заболеваниями в санаториях общего типа, а также в поликлиниках и больницах. В этих случаях можно использовать бутылочные минеральные воды, действие которых, хотя и неравнозначно влиянию воды, выпитой непосредственно у источника, но в совокупности с другими элементами лечебного комплекса сказывается положительным образом на течении заболевания.

Обязательное условие – назначение соответствующего лечебного питания и использование различных физикотерапевтических факторов.

Приём минеральных вод можно применять и в домашних условиях. Рекомендовано принимать бикарбонатные воды за 1 час до приема пищи и во время изжоги.

Прогноз

ХГ почти всегда исчезает после удаления хеликобактерий. Эрадикация H. pylori может предотвратить развитие долгосрочных осложнений, или рецидивов болезни. Повторное заражение обычно происходит редко и его частота не более 1-2%.

Прогрессирование заболевания может привести к ЯБ, атрофическому гастриту, аденокарциноме желудка, или MALT-лимфоме.

Профилактика

Первичная профилактика предусматривает нормализацию образа жизни, организацию диетического многоразового питания, ограничения негативных воздействий на желудок (курение, употребление алкоголя, фармпрепараты), минимализацию влияния вредных факторов производства и окружающей среды. Большое значение отводится:

✓ своевременному выявлению и регулярному лечению патологических состояний, которые могут стать причиной возникновения ХГ;

✓ полноценное излечивание острого гастрита, кишечных инфекций, гельминтозов, хронических заболеваний печени и желчевыводящих путей, ПЖ. Здоровым людям нецелесообразно проводить эрадикацию *H. pylori* даже при ее обнаружении.

Вторичная профилактика ХГ предусматривает проведение курса эрадикации *H. pylori*, что обязательно для всех *H. pylori*-позитивных пациентов с ХГ.

ГЛАВА 4. ХРОНИЧЕСКИЙ ПАНКРЕАТИТ

Среди гастроэнтерологических заболеваний ХП принадлежит особое место в связи с многообразием этиологических факторов, сложностью патогенеза, трудностями диагностики и лечения.

***ХП** – длительно прогрессирующее воспалительное заболевание ПЖ, проявляющееся необратимыми морфологическими изменениями, которые вызывают боль и/или стойкое снижение функции.*

Эпидемиология. Распространенность ХП в странах Европы – 25-26 случаев на 100 тысяч населения, в России – 27-50 случаев на 100 тысяч населения. Заболеваемость ХП в экономически развитых странах с высоким уровнем жизни не превышает 5-10 случаев на 100 тысяч населения. Средний мировой показатель – 23 случая на 100 тысяч населения. Смертность после первичного диагностирования ХП: 20% – в течение 10 лет; более 50% – в течение 20 лет. Обычно ХП развивается в зрелом возрасте (35–50 лет).

Социальные аспекты проблемы ХП обусловлены как прогрессирующим течением заболевания с постепенным развитием панкреатической внешнесекреторной недостаточности и сахарного диабета, так и необходимостью соблюдения диеты, изменения образа жизни, пожизненного приема ферментных препаратов и гипогликемических средств.

ХП отнесен к ККЗ, ввиду малой эффективности лечения этого заболевания без дополнительного кислотоподавления в желудке.

Этиология и патогенез

ХП является полиэтиологическим заболеванием. Его основные причины наглядно отражает классификация TIGAR-O (B. Etemad, D. Whitcomb, 2001), согласно которой выделяют (Табл. 13):

- T – токсический/метаболический ХП;
- I – идиопатический ХП;
- G – наследственный ХП;
-A – аутоиммунный ХП;
- R – ХП вследствие рецидивирующего и тяжелого острого панкреатита;
- O – обструктивный ХП.

Таблица 13. Классификация ХП TIGAR-O (2001г.)

Токсико-метаболические факторы	- Алкоголь - Курение табака - Гиперкальциемия - Гиперпаратиреоз - Гиперлипидемия (редко и спорно) - Хроническая почечная недостаточность - Медикаменты - Токсины

	- Злоупотребление фенацетином (возможно, вследствие хронической почечной недостаточности) - Органические соединения
Идиопатический ХП	- Раннее начало - Позднее начало - Тропический - Тропический кальцифицирующий панкреатит - Фиброкалькулезный панкреатический диабет - Другой
Генетические факторы	- Аутосомно-доминантные - Катионный трипсиноген (мутации в кодоне 29 и 122) - Аутосомно-рецессивные - Мутации CFTR - Мутации SPINK1 - Катионный трипсиноген (мутации в кодонах 16, 22, 23) - Дефицит альфа1-антитрипсина
Аутоиммунный ХП	- Изолированный аутоиммунный ХП - Синдромный аутоиммунный ХП - ХП, ассоциированный с синдромом Шегрена - ХП, ассоциированный с воспалительными заболеваниями кишечника - ХП, ассоциированный с первичным билиарным холангитом
ХП вследствие рецидивирующего и тяжелого острого панкреатита	- Постнекротический (вследствие тяжелого острого панкреатита) - Вследствие рецидивирующего острого панкреатита - Ишемический / вследствие сосудистых заболеваний - Постлучевой
Обструктивные факторы	- Pancreas divisum - Расстройства сфинктера Одди (спорно) - Обструкция протока (например, опухолью) - Преампулярные кисты дуоденальной стенки - Посттравматические рубцы панкреатического протока

Классификация TIGAR-O базируется лишь на основных факторах риска развития ХП и практически не учитывает особенности клинического течения заболевания.

В структуре этиологических факторов панкреатита лидирующая роль принадлежит алкогольной интоксикации (70-80%) в особенности с повышенным употреблением жира. Если человек ежедневно употребляет 60-80 мл алкоголя, то в течение 10-15 лет практически гарантированно у него разовьется хроническое воспаление ПЖ. Базовую роль, помимо алкоголизма, также играют половозрастные и наследственные факторы –

поэтому понятие «токсический панкреатит» не обязательно означает хронический алкоголизм. Курение является независимым фактором развития ХП. Относительный риск связан с количеством выкуриваемых в день сигарет – у лиц, расходующих в день пачку и более, он выше, чем у тех, кто курит менее пачки в день.

Следующие по частоте причины – патология желчевыводящих путей, а также заболевания желудка и ДПК.

Имеют значение инфекционные факторы, среди которых вирусы гепатита В, С, эпидемического паротита.

Инфекция H. pylori и панкреатит. Влияние H. pylori на экзокринную панкреатическую секрецию, а также на развитие и прогрессирование заболеваний ПЖ до сих пор исследовано недостаточно. Однако такая взаимосвязь теоретически возможна, поскольку имеются тесные физиологические взаимосвязи между желудком, ДПК и ПЖ. Также доказано, что H. pylori определенно влияет на физиологию желудка и ДПК.

Негативное воздействие H. pylori на СО желудка, возможно, реализующееся и на системном уровне, что обусловлено чрезмерным выделением агрессивных факторов (аммиак, липополисахарид) и активацией лейкоцитов с гиперэкспрессией провоспалительных цитокинов. Каждый из этих факторов может негативно влиять на физиологию ПЖ и потенцировать прогрессирование различных заболеваний ПЖ.

Общепризнанно, что одним из ведущих механизмов реализации многочисленных этиологических факторов при ХП является задержка выделения и внутриорганная активация панкреатических ферментов, в первую очередь трипсина и липазы, осуществляющих постепенный аутолиз паренхимы железы. Подобная активация ферментов возможна лишь при условии нарушения целого ряда защитных механизмов, предохраняющих в норме ПЖ от самопереваривания.

К этим механизмам относятся:

1) неизменённый метаболизм ацинозных клеток, так как неповреждённую клетку панкреатические ферменты не повреждают;
2) достаточное содержание ингибиторов ферментов в ткани железы;
3) щелочная среда ткани железы;
4) достаточное образование слизи эпителиальными клетками протоков;
5) неизменённый лимфоотток от железы;
6) нормальный отток панкреатического сока.

Другой, достаточно часто встречающейся причиной прогрессирования ХП является отложение белковых преципитатов в мелких протоках ПЖ. Значительную роль в этом играет белок конкрементов железы, ингибирующий преципитацию перенасыщенного раствора карбоната кальция, количество этого белка в панкреатическом секрете детерминировано генетически. Наблюдается несколько фаз кальцификации ПЖ: нарастание, стабильная фаза, которая наступает через

несколько лет и снижение степени кальцификации (наблюдается у 30% больных), несмотря на прогрессирующее снижение экзокринной функции органа. Так формируются алкогольный, голодный или метаболический, старческий варианты ХП.

Третий механизм, недостаточно изученный, - вирусный, при котором аутопереваривание не является основным механизмом прогресирования, а в качестве основного механизма выступает дистрофия клетки и ускорение апоптоза, что ведет к прогрессированию фиброза ПЖ.

Конкретные механизмы активации ферментов при тех или иных этиологических факторах отличаются друг от друга. Например, при заболеваниях желчных путей возникает рефлюкс желчи в проток ПЖ, вследствие чего происходит «внутрипротоковая» активация ферментов. Рефлюкс может сочетаться с повышением внутри-протокового давления вследствие патологии сфинктера Одди. Сама по себе внутрипротоковая гипертензия повреждает базальные мембраны ацинусов, что облегчает процесс самопереваривания.

Прием алкоголя стимулирует секрецию секретина, вызывающего усиление панкреатической секреции с одновременным повышением внутрипротокового давления. После приема алкоголя развивается преходящий отёк стенки ДПК и сфинктера Одди, что в еще большей степени повышает внутрипротоковое давление. Если одновременно принимается пища с большим содержанием жира, то вследствие усиления секреции панкреозимина концентрация ферментов в секрете ПЖ резко возрастает.

Необходимо отметить, что при всех формах и вариантах патогенеза ХП заметную роль играют изменения в системе микроциркуляции, приводящие в конечном итоге к гипоксии клеток железы и повышению в них уровня цАМФ, которая в свою очередь способствует активации транспорта Ca^{++} в клетки. В результате этого происходит избыточное насыщение клеток кальцием, чрезмерное накопление его в митохондриях, что ведет к разобщению окисления и фосфорилирования. Далее наступает фаза деэнергизации клеток и нарастание процессов дистрофии.

Морфологически ХП характеризуется иррегулярным склерозом, разрушением и невосполнимой потерей паренхимы ПЖ, которые могут быть фокальными, сегментированными или диффузными (у большинства больных имеется кальцификация).

Классификация

Несмотря на значительное число предложенных классификационных схем ХП (Манчестерская классификация, ABC,M-ANNHEIM, TIGAR-O, Rosemont) единой общепринятой классификации нет. В нашей стране, в настоящее время используется классификация ХП, предложенная Ивашкиным В.Т. и соавт. (1990г.), основанная на международной Марсельско-Римской классификации ХП (1989г.) (Табл.14).

Таблица 14. Классификация ХП по Ивашкину В.Т. и соавт. (1990г.).

По этиологии	1. Билиарнозависимый 2. Алкогольный 3. Дисметаболический 4. Инфекционный 5. Лекарственный 6. Идиопатический 7. Аутоиммунный
По характеру клинического течения	1. Интерстициально-отечный 2. Паренхиматозный 3. Фиброзно-склеротический (индуративный) 4. Гиперпластический (псевдотуморозный) 5. Кистозный
По морфологическим признакам	1. Редко рецидивирующий 2.Часто рецидивирующий 3. С постоянно присутствующей симптоматикой
По клиническим проявлениям	1. Болевой 2. Гипосекреторный 3. Астеноневротический 4. Латентный 5. Сочетанный
Осложнения	1. Нарушения отока желчи 2. Портальная гипертензия, подпеченочная форма (сдавление ветвей v. portae увеличенной ПЖ) 3. Инфекционные (холангит, абсцессы) 4. Воспалительные (абсцесс, киста, парапанкреатит, «ферментативный холецистит», эрозивный эзофагит) 5. Эндокринные нарушения (сахарный диабет, гипогликемические состояния)

Среди новых современных классификаций, учитывающих наиболее полно причины панкреатитов, наряду с классификацией TIGAR-O, необходимо выделить также международную многофакторную классификацию M-ANNHEIM (Табл. 15).

Эта классификация учитывает множество факторов риска развития, клиническую стадию и степень тяжести ХП.

Современные способы выявления лиц, злоупотребляющих спиртным:

- тест на нарушения, вызванные употреблением алкоголя (AUDIT);
- паддингтонский алкогольный тест;
- опросник CAGE.

Таблица 15. Многомерная классификация ХП M-ANNHEIM (по A. Schneider и соавт., 2007)

Множественные факторы	
A	Употребление алкоголя: чрезмерное (> 80 г/день); высокие дозы (20 до 80 г/день); умеренное употребление (<20 г /день)
N	Воздействие никотина: среди курильщиков вычисление параметра пачко-лет
N	Пищевые факторы: Особенности питания (например, высокое потребление жиров и дефицит белков)
H	Наследственные факторы: наследственный панкреатит; семейный панкреатит; идиопатический панкреатит с ранними проявлениями; идиопатический панкреатит с поздними проявлениями; тропический панкреатит (возможная мутация PRSS1, CFTR, SPINK1)
E	Факторы, влияющие на диаметр панкреатических протоков и отток секрета ПЖ (эфферентные факторы): pancreas divisum; кольцевая ПЖ и прочие аномалии ПЖ; блокада ПЖ (например, опухолью); посттравматические рубцовые стенозы протоков ПЖ; дисфункция сфинктера Одди
I	Иммунологические факторы. Аутоиммунный панкреатит: ассоциированный с синдромом Гужеро-Шегрена; ассоциированный с воспалительными заболеваниями кишечника; ассоциированный с аутоиммунными заболеваниями (например, с первичным склерозирующим холангитом, первичным билиарным циррозом печени)
M	Различные редкие и метаболические факторы: гиперкальциемия и гиперпаратиреоз; хроническая почечная недостаточность; лекарственный панкреатит; токсический панкреатит

В зависимости от характера течения выделяют 3 степени тяжести ХП: лёгкая, средняя и тяжёлая (Табл. 16).

Таблица 16. Степени тяжести ХП

Степень тяжести	Характеристика
Лёгкое течение	➢ Редкие обострения (1-2 раза в год) и непродолжительные обострения, быстро купирующийся болевой синдром ➢ Функции ПЖ не нарушены ➢ Вне обострения самочувствие больного вполне удовлетворительное ➢ Снижение массы тела не отмечается ➢ Показатели копрограммы в пределах нормы
Средней тяжести	➢ Обострения 3-4 раза в год с типичным длительным болевым синдромом, с феноменом панкреатической гиперферментемии, выявляемой лабораторными методами исследования ➢ Нарушения внешнесекреторной и инкреторной функции ПЖ умеренные (изменение характера кала, стеаторея, креаторея по данным копрограммы, латентный сахарный диабет), при инструментальном обследовании - ультразвуковые и радиоизотопные признаки поражения ПЖ.
Тяжёлое течение	➢ Непрерывно рецидивирующее течение (частые длительные обострения), упорный болевой синдром, выраженные диспепсические расстройства, «панкреатические поносы», резкое нарушение общего пищеварения, глубокие изменения внешнесекреторной функции ПЖ, развитие панкреатического сахарного диабета, кист ПЖ ➢ Прогрессирующее истощение, полигиповитаминозы, внепанкреатические обострения (панкреатогенный выпотной плеврит, панкреатогенная нефропатия, вторичные дуоденальные язвы).

По характеру болезни различают панкреатит: редко и часто рецидивирующий; постоянно проявляющийся тип.

По клиническим формам: болевой, диспептический, сочетанный и латентный.

По морфологическим признакам: интерстициально-отёчный, паренхиматозный, фиброзно-склеротический, гиперпластический и кистозный панкреатит.

По возможным осложняющим факторам: с нарушением желчеотделения; подпечёночная гипертензия; с развитием эндокринных патологий.

В МКБ-10 выделяют:

- ХП алкогольной этиологии (К86.0);
- другие ХП (неустановленной этиологии, инфекционный, рецидивирующий (К86.1);
- другие уточненные заболевания поджелудочной железы (К 86.8);
- киста поджелудочной железы (К 86.2);
- псевдокисты поджелудочной железы (К 86.3).

Диагностические критерии

Диагностика ХП в амбулаторных условиях основывается на клинической картине, результах функциональных тестов и инструментальных исследованиях, позволяющих визуализировать морфологические изменения ПЖ, свойственные данному заболеванию. При сборе анамнеза следует выявлять факторы риска соответственно классификации M-ANNHEIM.

Клиническая картина ХП зависит от патоморфологической формы, стадии развития, длительности заболевания, снижения экзо- и эндокринной

При ХП выделяют следующие основные патологические синдромы:

1. Болевой абдоминальный.
2. Диспептический.
3. Дискенетический.
6. Экзокринной недостаточности.
7. Инкреторной недостаточности.
8. Воспалительно-дестуктивный.
10. Астеновегетативный.

В большинтсве случаев преобладает два основных синдрома – рецедивирующая или постоянная абдоминальная боль, и/или экзокринная недостаточность ПЖ, которая возникает при разрушении 90-95% паренхимы органа и сопровождается диареей и потерей массы тела.

Абдоминальный болевой синдром. Встречается в 80-90% случаев. Однако не следует забывать, что у 10–20% больных отмечается «безболевой панкреатит», что отчасти наблюдается на фоне прогрессирующего снижения экзокринной функции.

Происхождение болей у больных ХП полностью непонятно, скорее всего, они обусловлены мнофакторным воздействие, включая воспаление, ишемию, обструктции протоков ПЖ с развитием панкреатической гипертензии. Сопутствующая патология желудка и ДПК, составляющая в ассоциации с ХП 40 % случаев и более, также играет существенную роль в структуре и выраженности болевого абдоминального синдрома.

Российская гастроэнтерологическая ассоциация (2014г.) предлагает выделять следующие типы болей при ХП:

- ***тип А*** (непродолжительные приступы в течение до 10 дней на фоне длительных безболевых периодов, иногда возможны постоянные боли);

• ***тип В*** (более тяжелые и продолжительные эпизоды с безболевыми периодами длительностью 1–2 месяцев, чаще наблюдаются при алкогольном ХП).

Локализация и иррадиация болей. Считается, что боль при ХП обычно не имеет четкой специфичности. Локализации и иррадиации болей зависит от местонахождения очага поражения в железе.

При поражении головки ПЖ боль локализуется в эпигастрии, преимущественно справа и в правом подреберье (может сочетаться с желтухой); при преимущественном поражении тела ПЖ – в эпигастральной области, под пупком; при поражении хвоста ПЖ – в левом подреберье, левом эпигастрии, слева от пупка; при тотальном поражении ПЖ – во всей верхней половине живота и носит опоясывающий характер (связан с парезом поперечно-ободочной кишки).

Иррадиация болей весьма разнообразная, что объясняется особенностями иннервации железы. Наиболее характерна иррадиация болей в левую половину грудной клетки сзади, в левую половину поясницы по типу "левого полупояса" или по типу "полного пояса". Возможна также иррадиация в левую руку, под левую лопатку, за грудину, в прекардиальную область (примерно у 10%), в левую половину нижней челюсти. При этом больные нередко госпитализируются в кардиологические отделения с подозрением на наличие острого коронарного синдрома.

Интенсивность и характер болей. Более чем у половины больных болевой абдоминальный синдром имеет высокую интенсивность, нередко приводя к развитию вторичных психических нарушений. На поздних стадиях ХП интенсивность болей уменьшается, как, впрочем, меняется и их характер. Если на ранних стадиях ХП обострение клинически напоминает ОП с наличием интенсивных ноющих, режущих, "жгучих" болей, то в последующем по мере нарастания экзокринной недостаточности ПЖ чаще отмечаются боли, типичные для энтеропанкреатического синдрома.

Время возникновения болей. Более чем у половины больных болевой абдоминальный синдром сохраняется длительное время. Как правило, боли усиливаются на фоне приема пищи, обычно через 30 минут (особенно при стенозировании панкреатических протоков). Это связано с тем, что именно в это время начинается эвакуация пищи из желудка в ДПК, и ПЖ испытывает секреторное напряжение.

В целом, боли провоцируются обильной, жирной, жареной, копчёной и в меньшей степени острой пищей, алкоголем и газированными напитками, т.е. усиление болей связано с усилением стимулирующих ее влияний. Наиболее часто больные отмечают обострение ХП при совокупном действии вышеуказанных факторов и курении.

У части пациентов появление боли не связано с едой. Боли могут быть приступообразными с длительностью атак от нескольких часов до 2-3

суток, постоянными монотонными или постоянными с приступообразным усилением. При развитии панкреонекроза боли уменьшаются из-за гибели окончаний чувствительных нервов.

Больных с ХП редко беспокоят ночные боли, связанные с нарушением секреции бикарбонатов, вызывающих нейтрализацию последствий ночной гиперсекреции HCl, что часто заставляет врача думать о наличии ЯБ ДПК.

Варианты болевого абдоминального синдрома. Выделяют нескольких наиболее типичных вариантов ХП: *язвенноподобный; по типу левосторонней почечной колики; синдром правого подреберья* (в 30-40 % протекает с холестазом); *дисмоторный; распространенный* (без четкой локализации).

Синдром экзокринной недостаточности (при уменьшении объема функционирующей паренхимы более 90%). Появляются признаки мальабсорбции и мальдигестии: панкреатогенные поносы, потеря массы тела (у 30-52% больных), сухость и шелушение кожи, гиповитаминозы (в частности витаминов А, Д, Е, К и других), обезвоживание, электролитные нарушения, анемия.

Поносы обусловлены нарушениями пищеварения в ДПК. Ненормальный состав химуса раздражает кишечник, вызывает усиление его перистальтики и повышенную транссудацию в просвет. Поносы сопровождаются другими признаками кишечной диспепсии – урчанием и вздутием живота, болями в околопупочной области дистензионного или спастического характера. Характерно выделение большого количества кала (полифекалия), зловонного, кашицеобразного, глинистого цвета с блестящей поверхностью (жирный, «сальный»), а при выраженной стеатореии кал плохо смывается со стенок унитаза.

Стеаторея – очень характерный признак ХП, обусловленный недостаточным образованием липазы и снижением секреции бикарбонатов. Нередко больные отмечают остатки непереваренной пищи (лиентерия).

У больных алкогольным панкреатитом признаки мальабсорбции возникают, в среднем, через 10 лет от появления первых клинических симптомов. Выделяют 3 степения тяжести синдрома мальабсорбции (Табл.17).

Таблица 17. Степени тяжести синдрома мальабсорбции

I степень (лёгкая)	преобладание местных кишечных симптомов, похудание до 5 кг.
II степень (среднетяжёлая)	потеря веса 5-10 кг в условиях полноценного питания, появляются трофические, электролитные нарушения (но не доминируют в клинической картине)
III степень (тяжёлая)	прогрессирующая потеря веса более 10 кг, доминируют общие проявления, дистрофические изменения в органах.

Из-за уменьшения степени ферментной обработки нутриентов повышается риск всасывания "недорасщепленных" молекул, что у 30-35% больных панкреатитами проявляется явлениями пищевой аллергии – крапивницей, экземой и другими аллергическими симптомами.

В результате нарушения всасывания в кишечнике при внешнесекреторной недостаточности ПЖ (ВСНПЖ) развивается синдром белково-энергетической недостаточности (БЭН), характеризующийся прогрессирующим похуданием, в тяжёлых случаях - дегидратацией, дефицитом, прежде всего, жирорастворимых витаминов и микроэлементов, анемией и другими нарушениями.

Дополнительными факторами, способствующими снижению массы тела, считаются декомпенсированный сахарный диабет и вторичные расстройства аппетита, в том числе на фоне злоупотребления наркотическими и ненаркотическими анальгетиками, алкоголем. В ряде случаев у больных с выраженной ВСНПЖ похудание отмечается на фоне нормального и даже повышенного аппетита. Большое значение придается нередко имеющей место желудочной дисмоторике, проявляющейся тошнотой, рвотой, ранним насыщением и другими симптомами.

Важно отметить, что эти симптомы могут носить как кратковременный характер, эквивалентный периоду атаки панкреатита, так и длительный в результате глубоких расстройств пищеварения и регуляции гастроинтестинальной моторики у больных со стойким дуоденогастральным рефлюксом и выраженной экзокринной недостаточностью ПЖ.

Данный механизм как непосредственно приводит к дефициту суточного калоража и дисбалансу поступающих нутриентов, так и опосредованно – через вторичные расстройства аппетита.

Отдельный вклад в развитие похудания вносит тщательное соблюдение больным редуцированной диеты с ограничением наиболее энергоёмких продуктов – жиров и углеводов, а также наличие вторичных невротических расстройств – ситофобии. Кроме того, легкоусвояемые углеводы ограничиваются у лиц с развившимся панкреатогенным сахарным диабетом.

Синдром инкреторной недостаточности. Клинические проявления нарушений внутрисекреторной функции ПЖ принадлежат к числу нередких, но относительно поздних симптомов ХП, которые выявляются в среднем у 25% больных. Несмотря на то, что у большей части пациентов эти симптомы затушевываются другими, более яркими проявлениями панкреатита, и могут быть выявлены только при лабораторном исследовании, эндокринные нарушения занимают одну из лидирующих позиций в причинах снижения качества жизни больных ХП.

Синдром эндокринных нарушений проявляется в двух вариантах:

1. Гиперинсулинизм – возникает чаще на ранних стадиях ХП, когда функциональные возможности ПЖ сохранены, и проявляется приступами гипогликемических состояний. Возникают чувство голода, дрожь во всем

теле, холодный пот, слабость, беспокойство, возбуждение, мышечная дрожь и парестезии. Это состояние может длиться от нескольких часов до нескольких суток. Такие приступы появляются нередко утром натощак или на фоне длительного голодания, быстро исчезают после приёма пищи, но могут рецидивировать спустя 2-3 часов. Более чем у 1/3 больных приступ сопровождается судорожными явлениями, характерными для эпилептического припадка, возможны потеря сознания, непроизвольное мочеиспускание и дефекация, отмечается послеприступная амнезия. При учащении приступов гипогликемии и хроническом понижении уровня сахара в крови появляются признаки поражения коры головного мозга - ухудшается память, изменяется почерк, развиваются эмоциональная неустойчивость, раздражительность и апатия, легко возникает дезориентация, появляются навязчивые идеи и даже галлюцинации. Появление такой клинической картины требует проведения дифференциального диагноза с инсулиномой.

К сожалению, частая недостаточная информированность практических врачей о симптоматике гиперинсулинизма может приводить больных ХП к психиатру и невропатологу, которые длительно лечат их без эффекта.

2. Панкреатогенный сахарный диабет – развивается вследствие атрофии островковых клеток и замещения их соединительной тканью. Как и внешнесекреторные нарушения, развитие сахарного диабета более характерно для тех форм ХП, которым свойственно развитие наиболее грубых изменений паренхимы ПЖ.

В период обострения ХП или атаки острого панкреатита также нередко повышается уровень глюкозы крови. В этом случае гипергликемия связана с отеком ПЖ и подавлением трипсином продукции инсулина. При этом по мере разрешения клинической картины обострения ХП уровень глюкозы крови, как правило, нормализуется.

Следует отметить, что выявление симптомов сахарного диабета может быть затруднительно, что, в частности обусловлено часто встречающейся при панкреатитах низкой потребностью в эндогенном инсулине в связи со снижением общего калоража пищи, нарушением усвоения нутриентов на почве экзокринной панкреатической недостаточности.

Клиническое течение диабета у больных ХП имеет свои особенности. Появление симптомов диабета обычно спустя несколько лет после начала болевых приступов позволяет говорить о вторичном характере поражения инсулярного аппарата. Вторичный диабет при панкреатите, в особенности в начале заболевания, протекает легче "эссенциального". Потребность в инъекциях инсулина обычно сравнительно невысока, относительно редко развиваются диабетическая кома и кетонурия. Такие осложнения как макро- и микроангипатия, нефропатия, нейропатия и ретинопатия являются столь же частыми, как и

при диабете 1-го типа. На сегодняшний день панкреатогенный диабет в исходе развития ХП относится к типу 3с.

Клинические синдромы, обусловленные ферментемией

Интоксикационный синдром – проявляется общей слабостью, гипотонией, отсутствием аппетита, лихорадкой, тахикардией, лейкоцитозом и повышением СОЭ. В ряде случаев, на фоне выраженной гиперферментемии, развивается интоксикационный психоз (чаще у лиц злоупотребляющих алкоголем и имеющих токсические поражения печени – в 80% случаев), обусловленный генерализованным поражением сосудов головного мозга с расстройствами мозгового кровообращения, гипоксией и отеком. Кроме того, возникновению психоза может способствовать выраженный склероз сосудов головного мозга, протекающий с признаками церебрально-сосудистой недостаточности.

Тромбогеморрагический синдром – развивается при выраженном "уклонении" ферментов в кровь и считается одним из основных клинико-лабораторных проявлений панкреатической агрессии при остром панкреатите. Стадия гиперкоагуляции может реализоваться в тромбозы ряда сосудистых регионов: в портальной системе, в системе легочных, мезентериальных, коронарных и церебральных сосудов. При фульминантном течении панкреатита с высокой трипсинемией развивается коагулопатия потребления (она клинически проявляется кровоизлияниями в местах подкожных инъекций и кровотечениями из мест пункций и катетеризации).

Синдромы сдавления соседних органов. Синдромы сдавления соседних органов наиболее характерны для осложненных форм ХП с формированием псевдокист, псевдотуморозных панкреатитов, аномалий развития ПЖ (кольцевидная ПЖ и др.) и рака ПЖ, что требует наиболее тщательного обследования и дифференциального диагноза.

Синдром сдавления ДПК (синдром дуоденальной кишечной непроходимости) проявляется клинической картиной высокой тонкокишечной непроходимости. Клиническим проявлением служит частая, истощающая рвота, приводящая к обезвоживанию, водно-электролитным расстройствам и трофологической недостаточности.

Синдром билиарной гипертензии проявляется механической желтухой и холангитом и не является редким. До 30% больных в стадии обострения ХП имеют преходящую или стойкую гипербилирубинемию.

Следует отметить, что при панкреатитах, не сопровождающихся холелитиазом, латентная билиарная гипертензия, включая рентгенологические признаки сужения интрапанкреатической части холедоха и проксимальной желчной гипертензии, встречается намного чаще, чем выраженная желтуха. Лишь продолжающееся сдавление холедоха постепенно приводит к тотальному или субтотальному блоку протока, а клинически – к яркой желтухе с ахолией, кожным зудом, гипербилирубинемией и другими типичными признаками.

При ХП с преимущественным поражением головки ПЖ появление желтухи обычно свидетельствует об обострении заболевания, либо о возникновении осложнений (псевдокист), значительно реже появление желтухи обусловлено наоборот стиханием воспалительного процесса и развитием массивных рубцовых изменений в зоне внутрипанкреатического отдела холедоха.

Синдромы сдавления селезеночной и портальной вены встречаются при псевдотуморозных панкреатитах, возможно сдавление вен кистами. Синдром клинически протекает аналогично тромбозу селезеночной и портальной вен. Наиболее типичным симптомом является спленомегалия. Синдром сдавления портальной вены характеризуется развитием подпеченочной портальной гипертензии с панкреатическим асцитом и варикозным расширением вен пищевода.

Астено–вегетативный синдром – слабость, раздражительность, особенно «на голодный желудок», нарушение сна, снижение работоспособности.

Данные объективного обследования

Диагноз панкреатита чрезвычайно сложен в постановке на основании проводимого физикального обследования, поэтому рекомендуется тщательно собирать анамнез заболевания, провести общий осмотр больного и пальпацию живота.

Анамнез. Важнейшее значение во всей диагностике ХП придается анамнестическим данным. При выяснении анамнеза следует обратить внимание на следующие критерии, которые могут иметь диагностическую ценность: отягощенный наследственный анамнез (заболевания ПЖ у кровных родственников, особенно наличие тяжелых форм панкреатитов с вторичным сахарным диабетом); злоупотребление алкоголем, употребление суррогатов алкоголя, курение; документированный перенесенный ранее острый панкреатит; доказанная органическая патология желчевыводящих путей.

Осмотр. Общее состояние больного может быть различным – от удовлетворительного до крайне тяжелого, что зависит от выраженности болевого синдрома, симптомов интоксикации, степени БЭН, нарушений центральной и периферической гемодинамики. Степень нарушения состояния питания весьма вариабельна.

При осмотре следует обращать внимание в первую очередь на следующие симптомы:

- симптом «красных капелек» – чётко отграниченные ярко-красные пятна на коже живота, груди, иногда в области спины;
- симптом Грея-Тернера – кровоизлияния на боковых поверхностях живота;
- симптом Куллена – цианоз в области боковых поверхностей живота, или вокруг пупка;
- симптом Грюнвальда – экхимозы и петехии вокруг пупка и в ягодичных областях как следствие поражения периферических сосудов;

- субиктеричность или иктеричность слизистых оболочек ("ранняя" желтуха) при преходящей или стойкой компрессии общего желчного протока;
- бледный оттнок кожных покровов и слизистых в случае развития анемии (встречается не чаще чем у 30-40% больных ХП) как проявления нарушения всасывания витамина В12;
- снижение тургора и влажности кожи, грязно-серый оттенок кожных покровов, участки пигментации на лице и конечностях;
- обложенность налетом языка, его сухость, сглаженность сосочков;
- метеоризм (присоединение кишечной диспепсии, гипотонии кишечника);
- икота (раздражение диафрагмального нерва);
- симптом Фитца – "выбухание" эпигастрия вследствие дуоденостеноза;
- симптомы БЭН: *синдром Эдельмана* – кахексия, фолликулярный гиперкератоз, истончение кожи, диффузная сероватая пигментация, паралич глазных мышц, вестибулярные расстройства, полиневриты, изменения психики; *симптом Грота* – атрофия подкожной клетчатки в проекции ПЖ; *синдром Бартельхеймера* – пигментация кожи над областью ПЖ;
- вынужденное коленно-локтевое положение (уменьшение давления на солнечное сплетение).

Перкуссия и аускультация органов грудной клетки. Со стороны сердечно-сосудистой системы, на фоне интоксикации, могут определяться явления миокардиодистрофии: расширение границ относительной тупости сердца, приглушенность тонов, тахикардия, систолический шум на верхушке, экстрасистолия. Параллельно тяжести заболевания снижается артериальное давление. В ряде случаев выявляются признаки реактивного экссудативного плеврита слева, реже с обеих сторон.

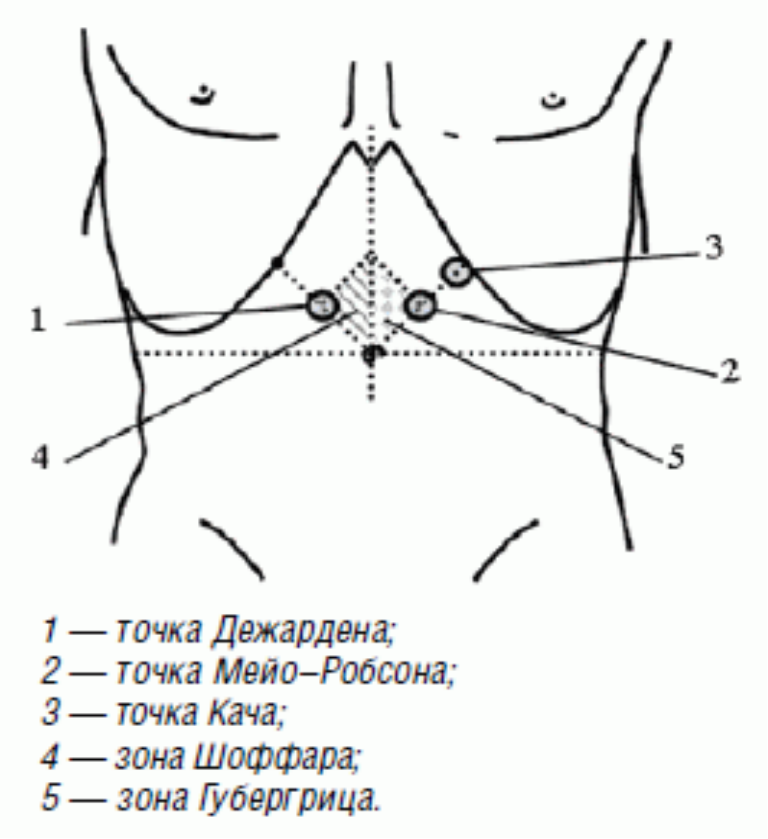
Пальпация живота. При поверхностной пальпации может определяться болезненность в эпигастрии, левом подреберье. *Симптом поворота*: при пальпации на левом боку по сравнению с пальпацией на спине боли уменьшаются (из-за образования «прокладки» в виде желудка и кишечника.

При глубокой пальпации выявляется болезненность в проекции ПЖ. Проекция ПЖ на переднюю брюшную стенку определяется следующим образом: срединную линию от мечевидного отростка до пупка делят на трети. Между верхней и средней третями проводят горизонтальную линию – влево до левой реберной дуги, вправо – вдвое меньше, чем влево, т. е., 2/3 горизонтальной линии находятся слева, а 1/3 – справа. Резистентности в проекции ПЖ обычно нет, так как она расположена забрюшинно. Лишь при неблагоприятном течении острого панкратита (панкреонекроз), когда появляется раздражение брюшины, можно определить *симптом Керте* – поперечный пояс резистентности, соответствующий проекции ПЖ, а затем и разлитую резистентность.

Сама ПЖ в норме пальпируется редко, при ее увеличении иногда удается прощупать плотный болезненный тяж.

Иногда определяется умеренная гепато- и спленомегалия.

Сохраняют свое диагностическое значение болевые зоны и точки на брюшной стенке (Рис. 9).



1 — точка Дежардена;
2 — точка Мейо–Робсона;
3 — точка Кача;
4 — зона Шоффара;
5 — зона Губергрица.

Рисунок 9. Болевые точки зоны при хроническом панкреатите

Для их определения проводят срединную линию и горизонтальную линию на уровне пупка. Верхний правый угол делят биссектрисой, между нею и срединной линией находится *зона Шоффара*, а симметрично слева *зона Губергрица-Скульского*. Далее проводят линии от пупка до вершин подмышечных впадин с обеих сторон. На такой линии справа на 5-6 см выше пупка находится *точка Дежардена*, слева симметрично – *Губергрица*. Болезненность в зоне Шоффара и точке Дежардена свидетельствует о патологии головки ПЖ, в зоне Губергрица-Скульского и в точке Губергрица – тела ПЖ. Однако такая дифференциация весьма условна и приблизительна.

Дополнительное значение придают следующим симптомам:

- боль при надавливании в левом реберно-позвоночном углу (*точка Мейо-Робсона*) свидетельствует о патологии хвоста ПЖ;
- гиперестезия *в зонах Захарьина-Геда* на уровне VIII-IX грудных позвонков сзади;

- *симптом Кача* – кожная гиперестезия в зоне иннервации VIII грудного сегмента слева;
- *симптом Мюсси слева* – боль при надавливании между ножками грудино-ключично-сосцевидной мышцы у прикрепления к медиальному краю ключицы;
- *симптом Ниднера* – при пальпации всей ладонью хорошо определяется пульсация аорты в левом подреберье из-за давления на нее ПЖ;
- *симптом Воскресенского* – отсутствие пульсации брюшной аорты. Этот симптом прогностически неблагоприятен, так как свидетельствует о значительном увеличении ПЖ, которая "прикрывает" аорту;
- *симптом Чухриенко* – боль при толчкообразных движениях снизу вверх кистью, поставленной поперек живота ниже пупка;
- *симптом Малле-Ги* – болезненность слева ниже реберной дуги вдоль наружного края прямой мышцы живота.

Достаточно важным признается установление клинической стадии ХП, поскольку стадия болезни может определять выбор лечебной тактики и влиять на прогноз ХП (Табл. 18). Стадии определены на основании проспективных исследований.

Таблица 18. Определение клинической стадии ХП с оценкой прогноза (рекомендации РГА, 2013)

Стадия	Признаки	Прогноз
I - доклиническая	Признаки ХП по данным лучевых методов диагностики	неизвестен
II-начальных проявлений	Боль типа «А». Повторные приступы острого панкреатита. Снижение качества жизни. Длительность: 4–7 лет	Риск панкреонекроза, осложнений острого панкреатита
III-персистирующая симптоматика	Боль типа «В». Эндо- и/или экзокринная недостаточность	Трофологическая недостаточность
IV -атрофия ПЖ	Выраженная недостаточность ПЖ. Интенсивность боли снижается, отсутствуют эпизоды острого панкреатита	Сахарный диабет, трофологическая недостаточность. Повышен риск рака

Преклиническая стадия. Характеризующаяся отсутствием клинических признаков заболевания и случайным выявлением характерных для ХП изменений при обследовании с помощью методик лучевой диагностики (КТ и УЗИ брюшной полости).

Стадия начальных проявлений. Характеризуется частыми эпизодами обострения ХП, которые могут быть ошибочно расценены как острый панкреатит. Рецидивы заболевания могут быть лёгкими или тяжёлыми,

возникает угроза для жизни больного. Уже на данной стадии может наблюдаться осложненное течение ХП. Заболевание протекает с тенденцией к прогрессированию от повторных болевых эпизодов до постоянных умеренных болей, сопровождающихся вторичными расстройствами аппетита, невротическими расстройствами, и, как следствие - похуданием.

Качество жизни на этой стадии может не изменяться, но чаше бывает сниженным. Стадия продолжается несколько лет. С течением времени эпизоды становятся менее тяжёлыми, однако в периоды между обострениями заболевания, клинические симптомы сохраняются. Иногда заболевание очень быстро прогрессирует, развивается атрофия ПЖ и нарушается функция органа. Возможен вариант, когда заболевание манифестируется экзокринной и эндокринной недостаточностью.

III стадия характеризуется развитием постоянной клинической симптоматики с преобладанием болевого абдоминального синдрома. Больные на этой стадии могут стать зависимыми от наркотиков, очень мало едят. Появляются признаки экзокринной и эндокринной недостаточности.

IVстадия характеризующаяся атрофией ПЖ, экзокринной и эндокринной недостаточностью и клинически проявляющаяся стеатореей, выраженной потерей массы тела и сахарным диабетом. Боль становится менее выраженной, острых эпизодов боли не отмечается. На этой стадии чаще отмечаются осложнения ХП, в частности рак ПЖ.

Участковому терапевту особое внимание необходимо обращать на доклиническую стадию ХП. Следует отметить, что вопрос о стадиях ХП является дискуссионным в виду того, что стадийность построена только на модели панкреатита токсической этиологии. Кроме того, последовательное развитие стадий ХП прослеживается не у всех пациентов. В ряде случаев уже при первичной диагностике, выявляются осложнения и признаки панкреатической недостаточности.

Белково-энергетическая недостаточность

БЭН характеризуется дисбалансом между потребностями организма и поступлением питательных веществ, что наблюдается при недостаточном потреблении их с пищей или при нарушении утилизации в организме. Трофологическая недостаточность (ТФН) различной степени выраженности (что зависит от формы и тяжести заболевания), встречатся в 28-31% случаев. Однако в большинстве случаев она протекает субклинически.

Клиническая картина ТФН проявляется в виде трёх синдромов: *алиментарный маразм, квашиоркор и смешанная форма – маразматический квашиоркор.*

Квашиоркор - это преимущественно белковая недостаточность, которая развивается при дефиците висцерального пула белков (белков крови и внутренних органов).

Маразм - БЭН, характеризующаяся истощением соматического пула белков (белков скелетных мышц) и запасов жира в организме.

Наиболее часто в клинической практике встречается промежуточное состояние – маразм, который развивается при длительном голодании на фоне ВНПЖ. Эта форма БЭН чаще встречается при болевых формах ХП, когда приём пищи потенцирует усиление болевого абдоминального синдрома, и у больных формируется боязнь приема пищи, возникают вторичные расстройства аппетита. В ряде случаев, возникновение БЭН по типу маразма возникает на фоне неправильного ведения пациента с ХП в амбулаторных условиях, либо вообще отсутствия какого-либо врачебного контроля за этими больными, а также у лиц с низким комплайенсом. Так, в ряде случаев больные произвольно ограничивают в своем рационе энергоёмкие продукты и белки, а порой это выполняют по рекомендации врача, однако отсутствие динамического мониторинга за больными ХП может привести к развитию запущенных форм ТФН.

Квашиоркор чаще наблюдается у больных алкогольным ХП, которые восполняют запасы энергии алкогольными калориями и пренебрегают элементарными диетическими рекомендациями в силу социальной деградации.

Промежуточная форма - маразм-квашиоркор может наблюдаться у больных ХП после оперативного лечения (резекция ПЖ) и на терминальных стадиях ХП с выраженной ВСНПЖ, при отсутствии адекватной заместительной терапии.

Для установления диагноза и определения степени тяжести ТФН рекомендуется проводить оценку нутритивного статуса.

Жалобы и анамнез пациента. Как правило, больные сообщают о снижении массы тела, когда похудание происходит за достаточно короткое время, и сопровождается другими расстройствами, например, болевым синдромом, недомоганием и нарушением дефекации.

При диагностике заболеваний, при которых отмечается снижение (редукция) массы тела, всегда необходимо установить: период времени, в течение которого произошло похудание; произошло снижение массы тела внезапно или незаметно для больного; снижение прогрессирует или остается стабильным; необходимо оценить степень ее выраженности.

Для объективной оценки изменения массы тела необходимо выразить ее в абсолютных величинах (в килограммах) и в процентах от исходной массы тела пациента. Существенная потеря массы тела по сравнению с состоянием до возникновения синдрома мальабсорбции (более 10-20 %) за период до 6 месяцев создает для больного опасность развития функциональных изменений множества органов и систем, и, следовательно, увеличивается риск неблагоприятного клинического исхода.

Анамнез питания пациента должен включать сбор следующих сведений:

- характер и особенности питания пациента до начала похудания;

- диетические привычки;
- состояние аппетита до снижения массы тела и в процессе ее редукции;
- анамнез вредных привычек: употребление алкоголя, активное и пассивное курение, употребление лекарств и наркотиков;
- предшествующие эпизоды снижения массы тела или невозможности набрать вес на фоне лечения (преимущественно на фоне приема полиферментных препаратов).

Необходимо оценить физическую активность пациента на момент обследования и её изменение с момента снижения массы тела пациента. Если пациент находится в подавленном состоянии, у него высока вероятность понижения аппетита, энергичности (подвижности), силы и интереса к двигательной активности. Клинические рекомендации РГА по ХП 2019 года предписывают проводить оценку нутритивного статуса всем пациентам с ХП. Это позволяет увидеть тяжесть протекания воспалительного процесса, а также спрогнозировать риски осложнений и неблагоприятных исходов.

Физикальное обследование. Некоторое число больных предъявляют жалобы на похудание на ранних стадиях его появления при ХП. Несмотря на это, у многих больных редукция массы тела выявляется только при физикальном обследовании. Тщательное физикальное обследование позволяет выявить сам факт нарушения питания и его осложнения. Поскольку похудание имеет важное прогностическое значение, во всех случаях, при которых документировано уменьшение массы тела пациента с ХП, показано детальное физикальное обследование.

Антропометрические измерения. Антропометрические методы должны включать: измерение массы тела, роста с вычислением ИМТ (индекс Кетле, ФАО/ВОЗ, 1985), толщины кожной складки, окружности конечностей. Поскольку масса тела на фоне лечения измеряется в течение длительного периода времени, степень ее прибавки является маркером эффективности лечения. В амбулаторных условиях измерение производится один раз в месяц (или его частота устанавливается индивидуально врачом). Клинически существенной потерей в весе является редукция массы тела более чем на 10 % за 6 месяцев и быстрее.

О дефиците массы тела свидетельствует величина ИМТ менее 20 кг/м^2 для мужчин и менее 19 кг/м^2 для женщин.

Методы оценки жировой части организма. Определение толщины кожной складки – в области двуглавой, техглавой мышцы, подлопаточной области, над гребнем подвздошной кости, в области бедра, икроножной мышцы, живота. Измерением толщины кожных складок определяется скорость изменений в общем объеме жира в организме. Преимуществами этого метода являются легкость и быстрота измерений, особенно у больных, прикованных к постели.

О дефиците жиров в мужском организме свидетельствует значение толщиной кожной складки над трицепсом менее 9,5 мм, в женском – менее 13 мм.

Оценка соматического пула белка в организме. Оценка соматического пула может производиться путём определения значения окружности мышц плеча (ОМП). Висцеральный пул белка характеризуют данные лабораторных исследований (см. в методах лабораторного обследования). Расчет количества мышечной ткани конечностей по антропометрическим данным требует только двух измерений: окружности конечности и толщины соответствующей кожной складки. Обычно изучается средняя часть верхней конечности - ОМП, поскольку мышцы верхних конечностей имеют тенденцию к более быстрой атрофии во время периодов недоедания, чем мышцы бедра или голени. Окружность мышц плеча рассчитывают по формуле: ОМП (см) = окружность плеча (см) - 0,314 х кожная жировая складка трицепса (КЖСТ) (мм).

ОМП менее 23 см у мужчин и менее 21 см у женщин свидетельствует о недостаточности соматического пула белка в организме.

Общая оценка состояния мускулатуры производится по следующим признакам:

- впалые щеки;
- нечёткость контуров мышц верхних конечностей и вен;
- истощение мышц ягодиц и перианальной области;
- уменьшение в объёме височной, дельтовидной и четырёхглавой мышц;
- слабость мышц при ходьбе или вставании из положения сидя или положения на корточках, а также на основании затруднений при подъёме по лестнице.

Итак, обязательным симптомом ТФН является снижение массы тела больного за весь период развития патологического процесса.

Следует подчеркнуть, что ТФН часто сопровождается не только развитием недостаточности основных пищевых веществ, дающих энергию, но и дефицитом микронутриентов - витаминов и минеральных веществ. Поэтому в оценке клинической значимости степени БЭН большое значение имеет общий осмотр пациента с целью выявления, как дефицита массы тела, так и симптомов глубокого дефицита.

Присутствие мягкого отека на нижних конечностях и на крестце может указывать на гипопротеинемию (гипоальбуминемию) или задержку натрия в тканях. Нарушения со стороны костной системы у больных с дефицитом витамина D проявляются остеомаляцией, кифозом и утолщением в реберно-хрящевых соединениях.

Мозаичное истончение кожи отмечается при недостаточности белка в рационе. Сухость кожи (гиперкератоз) наблюдается при дефиците витамина А. Вследствие снижения функции потовых желёз кожа становится сухой и тонкой, покрывается мелкими чешуйками. В более выраженных случаях на местах повышенного трения кожа утолщается, покрывается сетью неглубоких трещин, придающих ей мозаичный вид, возникает грубая шероховатость.

Фолликулярный гиперкератоз I типа наблюдается при дефиците витамина А. Вокруг шейки волосяного фоликула образуются бляшки

шипообразной формы. При поглаживании кожных покровов чувствуется сухость и обезжиренность, грубая шероховатость ("жабья кожа"), локализующаяся на ягодицах, бедрах, разгибательных поверхностях рук и ног, в области коленей и локтей.

Фолликулярный гиперкератоз II типа наблюдается при дефиците витамина С. В отверстиях волосяных фолликулов обнаруживаются кровь или пигмент, локализующиеся обычно в области живота и разгибательных поверхностей бедер. Петехиальные и подкожные кровоизлияния наблюдаются при дефиците витаминов С и К.

Жирная себорея наблюдается при недостаточности витаминов B_2 и B_6. Представляет собой участки кожи, покрытые чешуйками, локализующиеся за ушными раковинами, на щеках; при соскабливании их остается желтоватое пятнышко, слегка покрытое жидкостью.

Чешуйчатое высыпание встречается и при дефиците никотиновой кислоты и триптофана.

При недостаточности витамина А показателен осмотр глазных яблок, при котором можно выявить складчатость и сухость конъюнктивы, ксероз конъюнктивы и ксероз роговицы (пятна или белые бляшки Бито), сопровождающиеся фотофобией и ощущением "песка в глазах". Типичными для дефицита витамина А являются ксерофтальмия и гемералопия, клинически выражающиеся в сухости эпителия и более глубоких слоев конъюнктивы и роговицы глаза. Конъюнктива открытой части глазного яблока теряет блеск и прозрачность, не смачивается слезой. Роговица выглядит помутневшей или непрозрачной, часто имеет молочный цвет. При глубоком дефиците витамина А наблюдается кератомаляция, характеризующаяся размягчением толщи всей роговицы или части ее, что ведет к перфорации и выпадению радужной оболочки при присоединении инфекции.

Бледность конъюнктивы наблюдается при дефиците железа, в сочетании с бледностью СО полости рта, служит клиническим симптомом тяжёлой анемии.

При недостаточности витамина В наблюдается офтальмоплегия, при B_2 - перикорнеальная инъекция, которая проявляется на месте перехода склеры в роговицу венчиком из расширенных вокруг лимба кровеносных сосудов.

При дефиците витаминов B_2 и B_6 отмечаетс ангулярный стоматит. В углах рта образуются мелкие папулы, которые быстро изъязвляются, покрываются геморрагическим экссудатом и корочками, часто возникают поверхностные или глубокие трещины.

Хейлоз наблюдается при дефиците витаминов B_2, B_6 и РР. На СО в месте смыкания губ отмечается слущивание эпителия. В более выраженных случаях хейлоз осложняется поперечными трещинами губ. Дальнейшее развитие хейлоза сопровождается гиперемией губ, отечностью и изъязвлением их по всей поверхности.

"Географический" язык (гипертрофия сосочков языка,

гипертрофический глоссит, десквамативный глоссит) встречается при дефиците витаминов группы В, главным образом B_2 и B_6, а также РР и биотина. В начале сосочки увеличиваются на кончике языка, затем на его боковой поверхности. В более выраженных случаях они сливаются, кончик языка становится выраженно красным. На отечном языке появляются поперечные и продольные трещины. Поверхность языка приобретает вид географической карты, с участками атрофии эпителия.

При дефиците витаминов B_2, $B_б$, B_{12}, РР, биотина и фолиевой кислоты наблюдается атрофический глоссит - язык приобретает гладкий, полированный вид ("лакированный язык"). Сосочки атрофируются, а их рудименты определяются на СО в виде беловатых пятнышек, не возвышающихся над поверхностью.

Разрыхленность и кровоточивость десен наблюдается при недостаточности витаминов С и Р.

Состояние нервной системы.

Периферическая нейропатия с дрожью, онемением ног и рук, нарушением чувствительности по типу "носков" и "перчаток", мышечной слабостью и офтальмоплегией встречается при дефиците тиамина (как составная часть синдрома Вернике-Корсакова).

Миелопатия с атаксией, потеря устойчивости на ногах и ретинопатия со слепотой (гемералопия) вызывается дефицитом витамина Е;

Подострая общая дегенерация спинного мозга с нарушениями глубокой чувствительности, атаксией и, в выраженных случаях, спастическим параличом нижних конечностей вызывается дефицитом витамина B_2.

Периферические парестезии и судороги пальцев рук и ног сочетаются с низким содержанием в сыворотке крови магния, кальция и калия.

В заключение следует отметить, что у больных ХП наиболее часто отмечается дефицит жирорастворимых витаминов, фолиевой кислоты, витаминов С и B_{I2}, а также дефицит цинка, что в большей степени объясняется синдромом мальабсорбции, а не редуцированной диетой. У больных, принимающих полиферментные препараты, дефицит микронутриентов встречается значительно реже.

Определить ХП по одним только клиническим признакам невозможно. Специфических симптомов, никогда не встречающихся при других патологиях пищеварительной системы, нет. Поэтому на помощь врачу приходят лабораторные и инструментальные методы диагностики.

Лабораторно-инструментальные методы исследования

Многочисленные исследования, предложенные для диагностики ХП, можно условно разделить на следующие группы:

1 Определение активности воспалительного процесса в ПЖ.

2.Визуализирующие исследования.

3. Исследование экзокринной недостаточности.

4. Иследование эндокринной недостаточности.

Проведение рутинных методов исследования имеют относительное значение в диагностике ХП.

При исследовании общего анализа крови может выявляться нейтрофильный лейкоцитоз, сдвиг лейкоцитарной формулы влево, ускорение СОЭ. Иногда отмечается эозинофилия. Иногда определяется гиперхромная анемия, как отражение развития В12-дефицитной анемии.

Биохимическое исследование сыворотки крови при обострении ХП выявляет умеренное увеличение уровня трансаминаз, ЛДГ, диспротеинемию как отражение воспаления; при холестазе (псевдотуморозный вариант ХП) повышаются уровни билирубина, ЩФ, ГГТ, холестерина.

Определение активности воспалительного процесса в ПЖ

Методы, определяющие степень активности воспаления ПЖ, основаны на феномене «ускользания ферментов». Суть его заключается в том, что при воспалении повышается проницаемость мембран ацинарных клеток, в результате чего ферменты (амилаза, липаза и т.д.) попадают в лимфу и кровь, «уклоняясь» от нормального движения в ДПК по панкреатическому протоку. Разумеется, причиной повышения уровня панкреатических ферментов в крови могут быть и другие причины (повреждение секреторных ходов и протоков, истечение из кист), но, тем не менее, именно эти ферменты считаются показателями воспаления ПЖ.

Наиболее общеупотребимым и доступным методом является сывороточный *амилазный тест* – определение амилазы в сыворотке крови и в моче (куда фермент выводится почками). Эффективность теста зависит от времени взятия исследуемого материала, наличия осложнений и этиологии панкреатита. В крови уровень амилазы увеличивается уже через 2 часа от обострения ХП, и обычно держится повышенным 2-3 дня. При однократном исследовании частота обнаружения гиперамилаземии около 40%, поэтому рекомендуется исследовать фермент не менее 3 раз: сразу при поступлении пациента и еще не менее 2 раз (особенно на высоте болей, после проведения ФГДС). При неоднократном исследовании для диагностики поражения ПЖ чувствительность метода амилаземии 75-90%, специфичность – 20-60%.

Нормальные показатели уровня амилазы представлены в таблице 19.

Таблица 19. Нормативные показатели амилазы

Метод определения	Сыворотка крови	Моча
Вольгемута	До 128 ед.	До 128 ед.
Смита-Роу	80-140 ед.	400 ед.
Сомоджи-Генри	60-160 ед.	70-275 ед.

Необходимо помнить, что при ХП, в отличие от острого панкреатита, редко наблюдается повышение уровня ферментов в крови и моче, если это происходит можно подозревать формирование псевдокисты или панкреатического асцита. Обычно это связано с тем, что, по мере течения панкреатита, все большая часть ацинарных клеток погибает, и при очередных обострениях суммарного количества оставшихся клеток может оказаться недостаточным для достижения гиперамилаземии («выгорание» ПЖ). Кроме того, в некоторых случаях отмечается ложноотрицательный ответ.

Липазый тест – диагностическая значимость более длительная. Пиковых значений при обострении ХП концентрация липазы в крови достигает к 3-4 суткам, держится до 10 суток. Еще более специфичным является определение *трипсина* в сыворотке крови.

Эластазный тест (ИФА) - уровень гиперферментемии сохранется дольше, чем у амилазы и липазы.

Исследование экзокринной недостаточности

Функциональные нарушения в ПЖ исследуются прямым и косвенным способами. При прямом методе берутся образцы ткани непосредственно из органа. Рекомендуемые методы исследования внешнесекреторной недостаточности представлены в клинических рекомендациях РГА по ХП (2013,2016,2019).

Прямые методы. Согласно клиническим рекомендациям РГА классические зондовые методы определения объема панкреатического сока и концентрации в нём ферментов и бикарбонатов следует применять ограниченно, вследствие инвазивности, высокой стоимости, низкой доступности стимуляторов (до настоящего времени препараты не зарегистрированы для медицинского применения в РФ), трудоёмкости и плохой переносимости пациентами. В целом, прямые методы могут применяться только в рамках клинических исследований, в высокоспециализированных клиниках. В отдельных сложных случаях методика применима для дифференциальной диагностики стеатореи.

Совершенствование метода эндоскопического ультразвукого исследования (ЭУЗИ) со стимуляцией секретином, позволяет помимо осмотра протоков ПЖ осуществлять повременную эвакуацию дуоденального содержимого после введения секретина, воспроизводя, таким образом, классический секретиновый тест с помощью эндоскопии. Проблемой является недостаточно накопленный опыт таких исследований и отсутствие валидизации. В России главным ограничением к его использованию является отсутствие зарегистрированного секретина.

При осуществлении косвенных методик рекомендуются такие исследования: *коэфициент абсорбции жира (КАЖ); фекальный эластазный тест; дыхательное тестирование; определение уровня эндокринных ферментов.* Непрямые методы более доступны, по сравнению с прямыми методами. Однако, они имеют меньшую

чувствительность и, главным образом, обнаруживают поздние стадии внешнесекреторной недостаточности.

КАЖ считается «золотым стандартом» для диагностики стеатореи при тяжёлой ВНПЖ. Метод разработан еще 1949 году. Анализ на КАЖ требует от пациентов соблюдения строгой диеты, содержащей 100 г жира в день в течение 5 дней, и сбора всего стула за последние 3 дня из этого 5-дневного периода. Показатель КАЖ < 93% считается патологическим. К недостаткам метода относятся применимость только при тяжёлой ВНПЖ, низкая специфичность (ложноположительные результаты при множестве причин вторичной панкреатической недостаточности или непанкреатической мальабсорбции), низкая доступность, трудоёмкость, сложности логистики. Данный анализ применяется только в рамках клинических исследований.

Фекальный эластазный тест («золотой стандарт» диагностики панкреатической экзикринной недостаточности) позволяет выявить эндокринную недостаточность ПЖ уже на ранних стадиях заболевания. Стандартный эластазный копрологический тест содержит моноклональные антитела к панкратической эластазе человека. В отличие от тестов, основанных на поликлональных антителах, он чувствителен и специфичен только в отношении панкреатической эластазы -1 человека.

Эластаза -1 сохраняет относительную стабильность, по сравнению с другими ферментами ПЖ, при прохождении по ЖКТ. На определение эластазы-1 не влияет одновременный приём препаратов панкреатических ферментов. Кроме того, корреляция активности эластазы-1 в фекалиях с активностью дуоденальных энзимов более тесная, чем с активностью химотрипсина фекалий.

Диагностическая чувствительность и специфичность теста определения эластазы-1 в кале выше, чем при определении активности других панкреатических ферментов, например, химотрипсина. Чувствительность метода для диагностики среднетяжёлой и тяжёлой экзокринной недостаточности ПЖ достигает 100 %.

Референсные значения: *более 200 мкг/г* – нормальные значения; *100-200 мкг/г* - умеренно-лёгкая степень экзокринной недостаточности ПЖ; *менее 100 мкг/г* – тяжёлая степень экзокринной недостаточности ПЖ.

Важно! Диагностическая точность определения эластазы в кале резко снижается при ускорении пассажа, диарее, полифекалии, приводя к ложноположительным (низким значениям эластазы) за счет разведения фермента; аналогичная ситуация, только с другим механизмом, может отмечаться при избыточном бактериальном росте в тонкой кишке за счёт бактериального гидролиза эластазы. Поэтому, более надежно уточнять степень экзокринной панкреатической недостаточности следует после купирования/минимизации основных ее проявлений (диареи, стеатореи) на фоне начальной терапии современными полиферментными препаратами. Определять уровень эластазы -1 в динамике практически не имеет смысла, так как количество оставшихся клеток ПЖ, функционально готовых к секреции, не может увеличиться.

^{13}C-дыхательный тест (является альтернативным тестом КАЖ). Тест заключается в пероральном приёме ^{13}C-меченного субстрата (смесь триглицеридовридов), который гидролизуется в просвете кишки в степени, пропорциональной активности панкреатической липазы. Выдыхаемый $^{13}CO_2$ определяется путем масс-спектрометрии или методом инфракрасной спектроскопии. Этот анализ имеет вариабельную чувствительность и специфичность, зависящую от многих фактров. Унифицирование этой методики открывает широкие перспективы к его повсеметному применению. Отсуствие разрешенного к применению на территории России субстрата (^{13}C-смешанные триглицериды) пока делает это невозможным.

Традиционная копроскопия, при которой у больных ХП с внешнесекреторной недостаточностью ПЖ определяются классические симптомы: стеато-, амило-, креато-, лиентерея. Однако эти признаки появляются только при тяжёлой экзокринной недостаточности, когда функционируют не более 10% ацинарных клеток. Поэтому, применяя его для верификации стеатореи и оценки эффективности лечения необходимо проводить анализ трехкратно и учитывать рацион питания больного.

Такие тесты как тест Лунда, тест с N-бензоил-L-тирозил-парааминобензойной кислотой, панкреатолауриловый тест из клинической практики практически вытеснены.

Оценка нутритивного статуса

Лабораторная оценка нутритивного статуса является для большинства российских клиник общедоступной и показательной даже при использовании сочетания простых тестов – определение общего белка, альбумина, абсолютного числа лимфоцитов периферической крови, уровня гемоглобина (Табл. 20).

Таблица 20. Лабораторная оценка нутритивного статуса

Лабораторные показатели	Норма	Степень недостаточности		
		лёгкая	средняя	тяжёлая
Альбумин, г/л	35-50	30-35	25-30	<25
Преальбумин, г/л	0,18-0,24	0,16-0,18	0,14-0,16	<0,14
Трансферрин, г/л	2,0-2,5	1,7-2,0	1,4-1,7	<1,4
Лимфоциты крови, тыс. на 1 мкл	1800 и >	1800 - 1500	1500 - 900	< 900

Анализы крови на магний, пищевые маркеры, минеральную плотность костей и на содержание жирорастворимых витмаиной A, D, E и K имеют важное значение для диагностики, поскольку результаты могут свидетельствовать о наличии ВСНПЖ и результаты иследований должны быть частью мониторинга пациента с подозрением или доказанной ВСНПЖ.

Поскольку остеопороз, в результате панкреатогенной мальабсорбции является доказанным осложнением ХП, рекомендуется выполнение однократной оценки минеральной плотности костной ткани (методом рентгеновской денситометрии).

Исследование эндокринной функции ПЖ

Очень важно в амбулаторных условиях своевременно диагностировать эндокринную недостаточность ПЖ. Диагностика экзокринной недостаточности включает определение:

✓ *уровня гликозилированного гемоглобина* $НВ_{A1c}$ (согласно Международного экспертного комитета сахарный диабет диагностируется при уровне $НВ_{A1c} \geq 6,5\%$);

✓ *уровня глюкозы крови натощак* (N=3,3-3,5 ммоль/л);

✓ *пероральный глюкозотолерантный тест* (N концентрации глюкозы в капилярной крови = натощак <5,5 ммоль< 7,8 ммоль/л).

Определение онкомаркеров

Большое значение в диагностике рака ПЖ и в дифференциальной диагностике имеет исследование содержания опухоль-ассоциированных белков – «онкомаркеров» в крови. Чувствительность определения СА 19-9 (карбоантигена 19-9) при раке ПЖ составляет 86%, а специфичность – 87%. Его средний уровень в крови при раке ПЖ – 228 Ед/мл (6,9-70000 Ед/мл). У 13% больных ХП также возможно увеличение показателя, но не более 120 Ед/мл (N до 37 Ед/мл).

СЕА (раково-эмбриональный антиген) – чувствительность при раке ПЖ – 64%, специфичность –33%. При ХП возможно увеличение показателя, но не более 10 нг/мл (N до 5 нг/мл).

Инструментальные методы исследования

Выбор методики визуализации должен быть основан на её доступности, наличии соответствующих навыков у персонала и на степени инвазивности конкретного исследования. При диагностике ХП РГА (2013,2016, 2019) рекомендовано применение следующих инструментальных методик:

- трансабдоминальное УЗИ органов брюшной полости;
- эндоскопическое УЗИ (ЭУЗИ), ЭУЗИ с секретином;
- мультиспиральная КТ;
- магнитно-резонансная томография (МРТ) и магнитно-резонансная панкреатохолангиография (МРХПГ), МРХПГ с секретином
- эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография (ЭРХПГ).

Обзорную рентгенографию брюшной полости сегодня считают устаревшим и малоинформативным методом – благодаря ему возможно выявить лишь кальцификацию ПЖ.

Трансабдоминальное УЗИ. Трансабдоминальное УЗИ, как правило, всегда выступает в качестве метода первичного скрининга по поводу

необъяснимой боли в животе. При использовании УЗИ в качестве метода первичного скрининга в пользу диагноза ХП следует отнести следующие признаки:

✓ псевдокисты;

✓ кальцификация и вирсунголитиаз;

✓ выраженная дилатация главного пакреатического протока (ГПП) в сочетании с уплотнением стенок ГПП;

✓ признаки осложнений ХП – псевдокисты, расширение общего желчного протока, воротной, селезеночной вены.

Изолированные или сочетанные признаки как: диффузные изменения ПЖ, изменение размеров и контур железы не являются сколько-нибудь надёжными признаками ХП. Их наличие в сочетании с клинической картиной, аномальными результатами функциональных тестов ПЖ, позволяет клиницисту рассматривать диагноз ХП как возможный, или неопределенный, что требует использования более точных лучевых методов исследования.

КТ с контрастированием органа. Мультиспиральная КТ в настоящее время является методом выбора для первичной диагностики ХП. Данными МСКТ, указывающими на ХП, являются атрофия железы, наличие конкрементов в протоках, дилатация ГПП, интра-или перипанкреатические кисты, утолщение перипанкреатической фасции и тромбоз селезеночной вены. МСКТ значимо превосходит по диагностической ценности трансабдоминальное УЗИ и более доступна в России сегодня относительно других методов, таких как ЭУЗИ и МРПХГ с секретином. Чувствительность метода при диагностике ХП составляет 75–90% специфичность – 85-90%.

Изменения ПЖ при ХП по данным лучевых методов диагностики представлены в таблице 21.

Таблица 21. Изменения поджелудочной железы при ХП по данным лучевых методов диагностики

Показатель	Изменения
Размер органа	Обычно увеличение части или всего органа, редко - уменьшение размеров ПЖ
Плотность ткани	Как правило, повышена, носит негомогенный характер, обычно с кистами или кальцификацией
Контур	Неровный
Проток ПЖ	Расширенный (диагностика с помощью КТ возможна, если диаметр протока >5 мм)
ДПК	Сдавлена при увеличении головки ПЖ
Селезеночная вена	Иногда тромбирована, в ряде случаев с увеличением селезенки
Другие признаки	Утолщение брюшины и почечной фасции вблизи ПЖ. Атрофия ретроперитонеальной жировой клетчатки

Отрицательные результаты МСКТ при наличии рецидивирующей абдоминальной боли служат показанием к проведению ЭУЗИ.

Эндоскопическая ультрасонография (ЭУС) – высокоинформативный метод диагностики ХП. Помогает определить местонахождение конкрементов самых незначительных параметров и играет важную роль в динамическом наблюдении за пациентами с ХП для диагностики осложнений, главным образом из-за его способности выявлять злокачественные новообразования ПЖ.

Существенно повышают надежность и воспроизводимость данным ЭУЗИ диагностические критерии Rosemont, которые включают в себя пять признаков, отражающих состояние паренхимы органа и пять протоковых критериев (Табл. 22).

Таблица 22. Rosemont критерии ХП для эндосонографического исследования поджелудочной железы

Категория признаков	**Критерии поражения паренхимы ПЖ**	**Критерии поражения протоков ПЖ**
Основные А	• Гиперэхогенные структурные изменения размером более 2 мм с акустической тенью	▪ Гиперэхогенная структура в ГП ПЖ с акустической тенью (кальцинаты)
Основные В	• Дольчатость по типу «сот» (наличие смежных долек ≥3 смежных долек по типу «пчелиных сот»)	–
Второстепенные	• Кисты: анэхогенные структуры; круглые, эллиптической формы; с или без септ • Гиперэхогенные тяжи (≥ 3 мм в длину по меньшей мере в 2 различных направлениях относительно плоскости изображения) • Гиперэхогенные очаги (>2 мм в длину и ширину без тени)	▪ Расширение ГП ПЖ ≥ 3,5 мм в теле или ≥1,5 мм в хвосте ▪ Неровные контуры ГП ПЖ (неравномерное расширение, неровные контуры, извилистость ГП ПЖ) ▪ Расширение боковых протоков (≥3анэхогенных структур цилиндрической формы, каждая ≥1 мм в ширину, идущих от ГП) ▪ Гиперэхогенность стенки ГП ПЖ (эхогенные структуры с четкими границами на протяжении > 50% ГП ПЖ в теле и хвосте)

Используя результаты эндосонографии, возможно также предположить какие имеются гистологические повреждения ПЖ (Таблица 23).

Таблица 23. Корреляция между результатами эндосонографии и гистологическими данными

Результаты эндосонографии ПЖ	**Оценочное гистологическое исследование ПЖ**
Гиперэхогенные структурные изменения	Очаговый фиброз
Гиперэхогенные тяжи	Мостовидный фиброз
Дольчатость	Междольковый фиброз
Кисты	Кисты
Камни	Кальцифицированные камни
Расширение протоков	Расширение ГП ПЖ
Визуализация боковых протоков	Расширение боковых протоков
Неровность контуров протоков	Дилатация/сужение протоков
Гиперэхогенность ГП ПЖ	Перидуктальный фиброз

Правильность диагностирования подтверждается четырьмя группами признаков: определенными, предположительными, неопределенными и нормальными (Табл. 24).

Таблица 24. Интерпретация Rosemont критериев

	Достоверный ХП	Вероятный ХП	Сомнительный ХП	Норма
A	1 критерий из категории основных A + 3 и более критериев из категории второстепенных	1 критерий из категории основных A + менее 3 критериев из категории второстепенных	от 3 до 4 критериев из категории второстепенных, отсутствие критериев из категории основных категорий	2 и менее критериев из категории второстепенных, отсутствие критериев из категории основных
B	1 критерий из категории основных A + 1 критерий из категории основных B	1 критерий из категории основных B + 3 и более критериев из категории второстепенных	1 критерий из категории основных B или менее 3 критериев из категории второстепенных	
C	2 критерия из категории основных A	5 и более критериев из категории второстепенных (любых)		

МРПХГ - сканирование панкреатических, внутрипеченочных желчных протоков в трехмерной реконструкции. МРПХГ относится к самым информативным методам диагностики ХП.

ЭРХПГ – проводится при отсутствии УЗИ. Процедура выявляет измененную структуру протоков, присутствие псевдокист. Инвазивное исследование имеет риск осложнений.

МРПХГ и ЭУЗИ со стимуляцией секретином рекомендуются как лучшие методы визуализации для диагностики изменения паренхимы и протоков на ранних стадиях ХП. Динамическая МРПХГ с секретиновым тестом рекомендуется как основной неинвазивный метод идентификации начальных морфологических изменений системы протоков ПЖ, жидкостных стриктур, а также для оценки внешнесекреторного резерва ПЖ. Однако, в российских клиниках, данные виды исследования имеют ограниченное диагностическое значение (на сегодняшний день секретин не производится на территории Российской Федерации и не лицензирован для импорта).

Градацию изменений в структуре ПЖ по степени их тяжести путем лучевых методов отражает Кембрижская классификация в модификации M-ANNHEIM (Табл. 24,25).

Таблица 24 . Кембриджская классификация ХП в модификации M-ANNHEIM (1984)

Степень тяжести	**ЭРХПГ**		**УЗИ/КТ**
Норма	Нормальные главный и боковой протоки		Ширина ГПП< 2 см Нормальный размер и форма ПЖ Гомогенность паренхимы
Сомнительный	Главный проток нормальный Менее 3 и более изменений боковых протоков	Наличие только одного патологического признака	ГПП расширен до 2-4 мм Умеренное увеличение железы в размере (не более чем в 2 раза) Неоднородная паренхима
Лёгкая	ГПП нормальный 3 и более изменений боковых протоков	Два и более патологических признаков	Ширина ГПП от 2 до 4 мм Неравномерная ширина протоков Умеренное увеличение железы в размере (не более чем в 2 раза) Неоднородность паренхимы с участками повышенной и пониженной эхогенности
Умеренная	Измененный ГПП и его ответвления (более 3 раз)		Полости (менее 10 мм) Повышенная эхогенность стенки и неравномерный просвет ГПП Неравномерный контур железы за счет ее локальных увеличений

Тяжёлая	Большие полости (более 10 мм) Внутрипротоковые кальцинаты Обструкция и стриктуры протоков Существенное расширение или неравномерность главного протока	Один и более патологических признаков	Большие полости (> 10 мм) Очаги панкреонекроза Внутрипротоковые кальцинаты Дефекты наполнения протоков (КТ с внутривенным контрастированием) Обструкция протоков (ширина более 4 мм) Неравномерность ГПП Значительное увеличение железы в размерах (более чем в 2 раза) Изменение соседних органов Сдавление иди деформацмя сосудов, расположенных в зоне ПЖ Ретенционные кисты или псевдокисты

Таблица 25. Степень изменений в ПЖ при ХП по данным методов визуализации (УЗИ, КТ, МРТ, МР-ХПГ, ЭУС)

Кембрижская классификация	УЗИ, КТ, МРТ, МРХПГ	ЭУС
Норма	При качественном проведении исследования визуализируется вся ПЖ без патологических признаков	
Сомнительные результаты	Обнаружен один патологический признак	Четыре или меньше патологических признака (нет различий между оценками, «сомнительные результаты» и «минимальные изменения»)
Минимальные изменения	Два или более патологических признака, но главный проток ПЖ в норме	
Умеренные изменения	Два или более патологических признака, в том числе незначительные изменения ГП ПЖ (увеличение диаметра от 2 до 4 мм или повышенная эхогенность стенки протока)	Пять или более патологических признаков (нет различий между оценками «умеренные изменения» и «выраженные изменения»)
Выраженные изменения	То же, что умеренные изменения, но в сочетании с одним или несколькими обязательными признаками выраженных изменений	

Дополнительные инструментальные исследования:

✓ ЭГДС (диагностика стеноза ДПК, сопутствующих КЗЗ);

✓ ЭГДС с ЭРХПГ – проводиться для уточнения состояния протоков ПЖ и желчных протоков.
✓ ЭУС с внутривенным контрастированием: проводится для дифференциальной диагностики образований ПЖ (первичного рака ПЖ и аденокарциномы протоков ПЖ, кисты, псевдокисты ПЖ и других образований).
✓ ЭУС с биопсией ПЖ: гистологически выделяют две наиболее характерные особенности ХП – снижение объема ацинарной ткани (атрофия) и развитие фиброза.
✓ ЭУС с эластометрией ПЖ.
✓ рентгенденситометрия для диагностики остеопороза и остеопении;
✓ допплерография сосудов печени и селезенки с целью контроля сосудистых осложнений.

Показания для консультации специалистов:

- хирурга – с целью определения показаний к хирургическому лечению;
- онколога – при выявлении образования ПЖ;
- эндокринолога – при выявлении инкреторной недостаточности с целью коррекции гликемии;
- психотерапевта – при отсутствии эффекта от применения легких антидепрессантов;
- других специалистов – по клиническим показаниям.

Дифференциальный диагноз

Течение ХП по выраженности болевого синдрома имеет сходство с клиникой ЯБ желудка и ДПК, рака ПЖ, холецистита, колита и других заболеваний, в том числе инфаркта миокарда (Табл. 26).

Таблица 26. Дифференциальный диагноз ХП с другими заболеваниями

Заболевание	Различия
Абдоминальная форма инфаркта миокарда	* Боль в левом подреберье, мезогастрии * В анамнезе указания на приступы стенокардии *Объективно обращает на себя внимание приглушенность тонов сердца, как правило, тахикардия, снижение артериального давления, вплоть до шока, возможно развитие различных нарушений ритма * Обязательным является снятие ЭКГ: - наличие типичных признаков подтверждает инфаркт миокарда; - в случае вероятностных признаков желательно провести сравнение полученной ЭКГ с предыдущими; - повышение в сыворотке крови содержания трансаминаз, также свидетельствует в пользу инфаркта миокарда

Желчнокаменная болезнь	* Боль тупого характера в правом подреберье с иррадиацией в правое плечо, лопатку, тошнотой, рвотой с периодическим ухудшением состояния, часто с печеночной коликой *При обследовании больных обнаруживают болезненность в точке Кера, иногда - напряжение мышц в правом подреберье, положительные симптомы Ортнера, Мерфи, Мюсси-Георгиевского
Абдоминальный ишемический синдром	* Боли различного характера в животе, часто возникают через 15-45 минут после еды и не снимаются спазмолитическими средствами и наркотиками *Больные жалуются на запоры с поносами, часто с прожилками крови *Признаки атеросклероза (пульсация брюшной аорты, систолический шум над брюшной аортой), положительный синдром Блинова (повышение максимального и минимального АД на 40-60 мм рт.ст.)
Хронический колит	*Отсутствуют признаки нарушения внешней и внутренней секреции ПЖ, появляются боли тупого спастического характера, нарушение стула (запоры) *При ирригографии проявляют спастический компонент
Туберкулез кишечника	*Всегда поражаются терминальный отдел тонкой кишки и слепая кишка *В ранней стадии заболевания выявляют общую слабость, потливость, быструю утомляемость, наличие субфебрильной температуры тела, понос *Первичный очаг туберкулёза, как правило, содержится в лёгких *Часто можно пальпировать инфильтрат в правой подвздошной области, нередко возникает острая кишечная непроходимость *В анализе крови всегда определяется гипохромная анемия

Примеры формулировки диагноза

1. *Основной диагноз*: хронический кальцифицирующий панкреатит токсической этиологии (этанол, курение), персистирующая болевая форма с экзокринной и эндокринной недостаточностью поджелудочной железы, панкреатогенный сахарный диабет, легкое течение, субкомпенсация.
Осложнения: нутритивная недостаточность.
2. *Основной диагноз*: хронический идиопатический панкреатит, редко рецидивирующая болевая форма с экзокринной панкреатической недостаточностью. *Осложнения*: панкреатогенный сахарный диабет средней степени тяжести, инсулинопотребный, мелкая псевдокиста

головки поджелудочной железы, не требующая дренирования, трофологическая недостаточность (снижение ИМТ, гипопротеинемия, В12-дефицитная анемия легкой степени).

Консервативная терапия

Консервативная терапия пациентов с ХП включает медикаментозную терапию, коррекцию образа жизни, в особенности питания (рекомендации РГА, 2013,2016,2019).

Тактика ведения пациента с такой патологией основана на следующих составляющих:

- Установление диагноза ХП.
- Попытка выявления происхождения болезни.
- Установление стадии.
- Диагностика панкреатита.
- Выработка терапевтической схемы.
- Прогноз, отталкиваясь от сложившейся ситуации и избранной лечебной схемы.

Консервативная терапия больных с ХП нацелена на купирование симптоматики и предупреждение появления неблагоприятных последствий. Выделяются следующие задачи:

1. Отказ от применения алкогольных напитков и табакокурения.
2. Выявление провоцирующих факторов болевых ощущений в брюшной полости и уменьшение их интенсивности.
3. Терапия недостаточности функции внешней секреции ПЖ.
4. Обнаружение и терапия эндокринной недостаточности на начальных этапах до формирования неблагоприятных последствий.
5. Нутритивная поддержка.

При лечении пациента с ХП необходимо также помнить о возможности развития аденокарциномы ПЖ, особенно в случае наследственного и аутоиммунного варианта заболевания, длительном анамнезе доказанного ХП, возрасте старше 60 лет. Поэтому пациентам требуется скрининг на предмет выявления аденомы ПЖ.

Модификация образа жизни

1. Полный отказ от употребления алкоголя рекомендуется для снижения частоты серьезных осложнений и смертности.
2. Кроме того, в условиях абстиненции в некоторых случаях отмечено уменьшение выраженности симптомов и купирование боли, в то время как продолжающееся употребление алкоголя способствует прогрессированию заболевания.
3. ВСНПЖ, как правило, не прогрессирует на фоне отказа от приема алкоголя.
4. У лиц, не употребляющих алкоголь, отмечается лучший ответ на терапию по устранению боли.

6. Отказ от курения (хотя его роль трудно выделить в изменении прогноза ХП).

Диетотерапия

Научно обоснованной «панкреатической» диеты нет, что диктует необходимость индивидуального подхода к каждому пациенту с максимально возможным расширением рациона питания в сочетании с современной заместительной ферментной терапией (ЗФТ) для профилактики дефицита макро- и микронутриентов. В идеальном случае (учитывая развитие нутритивной недостаточности) диета больного ХП не должна отличаться по составу и количеству от рациона здорового человека.

Принципы диеты: механически и химически щадящая.

➢ *В период обострения:*

• В первые 1-3 дня рекомендуются полный покой и воздержание от приема пищи. При отсутствии рвоты и признаков гастро- и дуоденостаза разрешается пить минеральной негазированной воды или некрепкого чая комнатной температуры в объеме не более 1,5 литров в сутки.

• На 2-3-й день от начала обострения можно приступить к осуществлению перевода больного сначала на ограниченное, а затем и на полноценное пероральное питание. При этом остаются в силе основные принципы диетотерапии больных ХП – диета должна быть механически и химически щадящей, малокалорийной и содержащей физиологическую норму белка (с включением 30% белка животного происхождения). Режим питания дробный (5-6 раз в сутки: 3 основных приема, 3 перекуса), общий калораж 2500-3000 ккал/сут.).

Перечень рекомендуемых продуктов и блюд: сухари, супы слизистые из различных круп, мясо и рыба нежирных сортов, яйцо всмятку, паровой омлет, молоко только в блюдах, творог свежеприготовленный некислый, паровые пудинги. Несоленое сливочное масло можно добавлять в готовые блюда, овощи в виде пюре, яблоки в печеном виде, исключаются антоновские. Разрешаются протертые компоты из сухих и свежих фруктов, кисели, желе, мусс на ксилите, сорбите; чай некрепкий, минеральная вода, отвар шиповника. Подобную диету больным необходимо назначать еще 3-4 дня. Затем можно перевести больного на механически щадящий вариант диеты на 3-8 недель. А затем при стойкой ремиссии разрешить вариант диеты без механического щажения.

➢ *В периоде ремиссии* тщательное соблюдение диетического режима.

Диета больных в этом периоде включает в основном те же продукты, что и при обострении, только блюда могут быть менее щадящими: протёртые супы заменяют обычными вегетарианскими, каши могут быть более густыми, рассыпчатыми, включаются макаронные изделия, растительная клетчатка в сыром виде (овощи и фрукты), могут включаться мягкие неострые сыры, докторская колбаса, отварное мясо кусками, печёная рыба. Пищу готовят в протёртом виде, на пару или запекают в духовке. Режим питания дробный (5-6 раз в день), приемы пищи рекомендуются

небольшими по объему порциями. Температура горячих блюд рекомендуется не выше 57-62ºС, холодных – не ниже 15-17ºС.

Рацион должен содержать повышенное количество белка – 120-140 г/сутки, 60% белка должно быть животного происхождения, около 350г углеводов в сутки, главным образом за счет простых легкоусвояемых. Сложные углеводы и пищевые волокна могут быть полезными для замедления развития СД, профилактики синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке. Среднецепочечные триглицериды в качестве пищевой добавки не показаны пациентам с ХП и ВСНПЖ, поскольку до сих пор не получено убедительных доказательств их эффективности.

Степень ограничения жиров при экзокринной панкреатической недостаточности зависит от тяжести стеатореи, в большинстве случаев жиры не ограничиваются, особенно нерафинированные растительные, а недостаток липазы компенсируется соответствующей дозой ферментных препаратов. В тяжелых случаях, когда тяжёлая стеаторея, несмотря на использование адекватной заместительной терапии, вызывает сильный дискомфорт, приводит к социальной дезадаптации рекомендуется диета, содержащая менее 40–60г жира в сутки. В рационе также ограничивается поваренная соль (до 6 г в сутки). Обязательным дополнением этому принципу является медленная еда и тщательное пережевывание пищи.
Пациентам необходимо объяснить чрезвычайную важность диеты и необходимость её пожизненного соблюдения.

Этиотропная терапия направлена на устранение причин ХП, указанных, в частности, в классификации TIGAR-O (Таб. 13). Например, основой лечения токсико-метаболического панкреатита является коррекция абстиненции, при аутоиммунном панкреатите с патогенетической показано назначение кортикостероидов (преднизолон).

Патогенетическая терапия

Терапия болевого синдрома. Хронический болевой синдром при ХП представляет собой комбинацию ноцицептивной боли, невропатической боли и боли психологической природы. С учётом этого обязательным является тщательное обследование пациента с ХП, для исключения других причин возникновения боли (крупные псевдокисты, стеноз холедоха, ДПК и др.), которые требуют эндоскопических или хирургических вмешательств. После исключения хирургических осложнений ХП должно проводиться последовательное консервативное лечение. На амбулаторном уровне, в основном, купируют болевой синдром, связанный с воспалением ПЖ и периневральным воспалением.

Начальная терапия заключается в назначении полноценного питания с ограничением раздражающих и экстрактивных компонентов, полным исключением курения и употребления алкоголя. Лечение болевого синдрома является пошаговым (Табл. 27).

Таблица 27. Препараты для купирования болевого синдрома при ХП (рекомендации РГА, 2019)

Группы препаратов	Режим терапии
Ненаркотические анальгетики	
Первая линия	✓ Парацетамол 500 мг: - максимальная разовая доза 1000 мг; - максимальная суточная доза 3000 мг, при отсутствии патологии печени
Вторая линия	Трамадол 800мг/сутки
Адьювантная терапия	
Трициклические антидепрессанты	Амитриптилин 10-15 мгв/сутки
Противосудорожные препараты	✓ Прегабалин 75-150 мг / сутки, с дальнейшим титрование дозы по показаниям
Анксиолитики	Диазепам 2-10 мг 2-4 раза /сутки
Спазмолитики	✓ Мебеверин 200 мг 2 раза /сутки

Предпочтительным анальгетиком ***1-го уровня*** является ***парацетамол*** в силу его ограниченных побочных эффектов, тогда как нестероидных противовоспалительных препаратов рекомендуется избегать, из-за способности повреждать СО ЖКТ. При необходимости пациентам с ХП из группы высокого риска развития пептических язв следует назначать ИПП. Длительность постоянной терапии парацетамолом – не более 3-х месяцев с контролем состояния больного, биохимических показателей крови. За 3 месяца боль должна прекратиться или беспокоить существенно реже, когда будет возможен прием парацетамола по требованию.

В том случае, если имеется постпрандиальное усиление боли, анальгетики следует принимать за 30 минут до приёма пищи для минимизации усиления боли после приема пищи. Если у пациента нет зависимости боли от приема пищи, анальгетики следует принимать после еды, для уменьшения риска повреждения СО желудка.

Трамадол является предпочтительным анальгетиком ***2-го уровня***; он, как было показано во многих исследования, у пациентов с ХП превосходит по эффективности морфин и имеет меньше побочных эффектов со стороны ЖКТ, при одинаковом уровне обезболивания. Несмотря на спорность этой аргументации, подобный эффект, возможно, связан с многочисленными периферическими и центральными действиями этого лекарственного средства по сравнению с традиционными опиоидами.

Анальгезия 3-го уровня включает группу ***мощных опиоидов***, таких как морфин, которые широко используются для облегчения боли при ХП (рекомендации ВОЗ). Эта группа лекарственных средств отличается высоким потенциалом развития наркотической зависимости и

многочисленными побочными эффектами, но, к сожалению, других сильных анальгетиков попросту нет. Опиоидная терапия в этой группе пациентов может быть сопряжена с большими сложностями, поскольку у подгруппы пациентов с алкогольным панкреатитом имеется склонность к развитию зависимости. Кроме того, у многих пациентов (до 50% с хронической болью) опиоиды не купируют боль, и в этих случаях лечение опиоидами необходимо прекратить. Трансдермальное применение опиоидов не рекомендуется выбирать в качестве опиоидной терапии первой линии, его следует приберечь для пациентов, у которых имеются проблемы с приёмом таблеток и при подозрении на мальабсорбцию.

Врач также должен иметь в виду, что дисфункция кишечника, вызванная опиоидами, может привести не только к запорам, но и ко многим другим симптомам, например, к рефлюксу, повышенному газообразованию и вздутию живота, которые сами по себе могут вызывать болезненные ощущения.

При определенных клиических ситуацией (непереносимость, противопоказания) возможно также применение короткими курсами и других ненаркотических анальгетиков – спазган, баралгин, кетанов, нимесулид и спазмолитиков.

Адъювантные анальгетики представляют собой гетерогенную группу препаратов, которые первоначально разработаны для других, не связанных с болевым синдромом, показаний; к их числу относят *антидепрессанты, противосудорожные* средства (включая габапентиноиды) и *анксиолитики*.

Антидепрессанты (амитриптилин) уменьшают проявления сопутствующей депрессии и могут уменьшить выраженность болей, потенцируя эффект анальгетиков Принцип воздействия трициклических антидепрессантов сводится к блокированию пресинаптического обратного захвата нейротрансмиттеров серотонина, норэпинефрина и в меньшей степени допамина в эндогенной болевой системе.

Необходимо помнить, что трициклические антидепрессанты имеют широкий профиль нежелательных явлений (аритмия, снижение АД, головокружения, тошнота, рвота, расстройства стула, галлюцинации и др.). Поскольку аналгетические эффекты антидепрессантов являются классически специфичными, в качестве альтернативы можно рассматривать препараты группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (*флуоксетин, флувоксамин, пароксетин*), однако в настоящее время отсутствуют РКИ, демонстрирующие их эффективность отсутствуют.

Хороший эффект, особенно при сопутствующей дискинезии желчевыводящих путей и ДПК, дает применение селективного миотропного спазмолитика мебеверина (дюспаталин) в дозе 200 мг 2 раза в день (утром и вечером) внутрь в течение 2 недель и более.

Хороший результат по купированию упорной панкреатической боли показал прегабалин, противосудорожное средство, применяемое и при

лечении нейропатической боли. Препарат, кроме того, обладает противотревожным действием, что может оказывать дополнительное положительное влияние для некоторых больных (от 150 до 600 мг/сут в 2 или 3 раза в сутки.

Для пациентов с тяжелой и изнуряющей болью рекомендуется использовать более агрессивный подход «сверху вниз» (от более мощных к менее, предполагающий использование опиоидов в сочетании с адъювантными анальгетиками в качестве терапии первой линии.

При неэффективности консервативной терапии в течение 3 месяцев или наличии эффекта от назначения опиатных анальгетиков (ввиду высоко риска зависимости – в течение 2-х недель) показана консультация хирурга и эндоскописта, для оценки вероятности купирования боли с использованием методик эндоскопического (блокады, стентирование и др.) или хирургического лечения.

Доказательств эффективности антиоксидантной терапии (селен, бета-каротин, аскорбиновая кислота, токоферол иметионин) в купировании болевого синдрома при ХП недостаточно. При этом указывается, что назначение внутрь этих препаратов может быть эффективным для профилактики приступов боли ХП.

Купирование болевого синдрома ферментными препаратами. На сегодняшний день в рекомендациях ряда зарубежных ассоциаций осталось положение о пробной терапии высокими дозами ферментов ПЖ (в форме таблеток без защитной оболочки) продолжительностью до шести недель для купирования болей. В России недоступны для реализации эти рекомендации, в виду отсутствия подобных лекарственных средст на фармацевтическом рынке. При этом, доказательств эффективности подобной терапии в контролилируемых иследованиях не достаточно.

Итальянские гастроэнтерологи (2010) не приветствуют применение панкреатических ферментов для уменьшения частоты и тяжести рецидивов боли. Рекомендации немецких гастроэнтерологов (2013) ориентируют на применение ферментных препаратов для коррекции экзокринной недостаточности и симптомов, ассоциированных с ней. При этом указывается на возможность эмпирического четырех-шести-недельного лечения ферментными препаратами при «неясных или сомнительных симптомах».

Панъевропейским консенсусом (HaPanEU, 2017) назначение препаратов ферментов ПЖ для лечения болевого синдрома при ХП не рекомендовано, хотя указывается, что они могут оказывать благотворное влияние на абдоминальный дискомфорт, связанный с ВСНПЖ (например, газообразование и вздутие живота).

В целом, ферментная терапия при ХП с болевым синдромом, вероятно, наиболее эффективна в отсутствие дилатации протоков или при минимальных изменениях в паренхиме ПЖ.

Таким образом, в настоящее время высказываются различные точки зрения о влиянии ферментных препаратов на боль при ХП: от полного

отрицания до возможности использования минитаблеток/мини-микросфер в энтеросолюбильной оболочке в сочетании с ИПП для купирования боли, что требует дальнейшего изучения.

Коррекция экзокринной панкреатической недостаточности

Лечение ВСНПЖ должно быть комплексным, включать коррекцию нутритивного статуса, этиотропную и заместительную терапию, симптоматическое лечение.

Заместительная терапия панкреатическими ферментами – это основной компонент лечения ВСНПЖ. В лечении пациента с ВСНПЖ необходимо участие диетолога для первоначальной оценки адекватности питания пациента и оптимизации потребления белков и энергетических веществ, а также для обеспечения поступления адекватного количества витаминов и микроэлементов.

Классическим показанием для ЗФТ считается стеаторея с экскрецией жира с калом на уровне > 15 г/день. Однако количественное определение жиров в кале часто не проводится. Поэтому показаниями также являются патологические результаты функционального исследования ПЖ в сочетании с клиническими признаками мальабсорбции или антропометрическими и (или) биохимическими признаками мальнутриции (потеря веса, гипотрофия мышц, диарея, выраженный метеоризм, признаки гиповитаминоза, остепороз, длительное течение (более 5 лет анамнеза), состояние после хирургических вмешательств на ПЖ с признаки внешнесекреторной недостаточности). Пациентам с клинически выраженной стеаторей (неоформленный, с жирным блеском, зловонный стул в большом количестве) рекомендуется назначение ферментов ПЖ на основании клнических данных. При ХП, с признаками нутритивной недостаточности, назначение ЗФТ может быть показано даже без верификации стеатореи с использованием количественной оценки потери жира с калом.

При неопределенных ситуациях, допускается в качестве пробного экспериментального режима фармакотерапии, назначение ЗФТ в течение 4–6 недель.

В настоящее время имеется большой выбор ферментных препаратов ПЖ, что дает реальную возможность помощи больным с ее экзокринной недостаточностью. Все препараты панкреатических ферментов можно разделить на две группы.

К первой относятся «обычные» препараты, содержащие панкреатин, нередко в сочетании с другими компонентами, например, желчными кислотами или адсорбентами. Это – *панкреатин, мезим-форте, фестал, дигестал, панзинорм и др*. Эти препараты широко используются в повседневной практике, однако обладают средней степенью активности основного действующего вещества и малопригодны для мощной заместительной терапии.

Вторая группа включает высокоэффективные микрокапсулированные препараты панкреатина в кишечнорастворимой оболочке, которая защищает ферменты от кислоты желудочного сока и позволяет им быстро высвобождать панкреатин при pH 5,5 в ДПК. Их появление произвело своего рода переворот в подходах к заместительной терапии при экзокринной панкреатической недостаточности. Эффективность ферментной терапии может быть повышена одновременным назначением антацидов за 30 минут до и через 1 час после еды, адсорбентов или антисекреторных препаратов. Однако, необходимо помнить о том, что антациды, содержащие кальций или магний, ослабляют действие ферментных препаратов.

Среди достоинств современных препаратов панкреатических ферментов следует также отметить отсутствие побочных эффектов, хорошую переносимость и возможность их применения во всех возрастных группах. Препараты, содержащие желчные кислоты при панкреатите противопоказаны; содержащие гемицеллюлозу – не желательны.

Препаратами выбора для лечения ВСНПЖ являются микронизированные ферментные препараты (минитаблетки, мини-микросферы, микропеллеты). Они устойчивы к действию HCl, полностью перемешиваются с химусом и попадают в ДПК, где при наличии оптимального pH ферменты высвобождаются из кислотоустойчивой оболочки и восстанавливают нарушенный процесс пищеварения, максимально приближая его к естественному. Этому способствуют и большая (по сравнению с таблетками) площадь соприкосновения, и равномерное распределение панкреатина в химусе. В большинстве случаев ХП с ВСНПЖ, ферментные препараты назначают пожизненно, тогда на первый план выходят вопросы безопасности и стоимости лечения.

Принципы проведения ЗФТ при ХП представлены в таблице 28.

Таблица 28. Заместительная ферментная терапия ХП

Принципы проведения ЗФТ	✓ Назначается после купирования острой фазы панкреатита. ✓ Должны назначаться препараты на основе ферментов ПЖ с кишечно-растворимыми минимикросферами с высоким содержанием липазы, чувствительными к изменениям pH. ✓ Дозы ферментных препаратов зависят от степени панкреатической недостаточности. ✓ До момента достижения клинического эффекта требуется повышение дозы ЗФТ. ✓ Рекомендуемая начальная доза составляет 40 000-50 000 единиц липазы на основной прием пищи, половинная дозы (20 000-25 000 единиц липазы) на перекусы.

	✓ Прием препарата рекомендован во время еды, при большой дозе ЗФТ возможно разделить дозу на два приема: начало и окончание приема пищи. ✓ Срок приема препарата – пожизненный.
Требования к ферментным препаратам	✓ Быстрое высвобождение ферментов в тонкой кишке при pH 5,5 в течение двух часов. ✓ Микросферы или мини-микросферы, растворимые в тонком кишечнике размером <2 мм. ✓ Большая удельная площадь поверхности. ✓ Соответствие состава и количества ингредиентов инструкции по применению.

О достаточности дозы судят по клиническим (нормализация частоты и характера стула) и лабораторным показателям (исчезновение стеатореи и креатореи в копрограмме, нормализация триглицеридов в липидограмме стула). Для контроля эффекта от лечения в мире используются лабораторные методы оценки переваривания жира:

- КАЖ и количественное определение (в клинических исследованиях);
- дыхательные пробы с ^{13}C-смешанными триглицеридами (в исследованиях и рутинной практике.

К сожалению, оба метода в России пока недоступны.

В случае неудовлетворительного клинического ответа ЗФТ следует увеличить дозу ферментов (удвоить или утроить) или добавить к терапии ИПП. Если эти терапевтические стратегии окажутся безуспешными, следует искать другую причину нарушения пищеварения. В качестве возможной причины рефрактерности симптомов у пациентов с ХП рассматривается патологически избыточный бактериальный рост в тонкой кишке.

Список современных препаратов панкреатина в капсулах, которые используются для длительной поддерживающей терапии ХП: Креон; Микразим; Пангрол; Панзинорм 10000; Эрмиталь.

Пангрол (10 000, 25000 МЕ) новый современный капсулированный панкреатин, произведенный по инновационной запатентованной технологии, позволяющей обеспечить высокую эффективность лечения ферментной недостаточности.

Возможные варианты назначения Пангрола в зависимости от степени выраженности ВСНПЖ:

- Лёгкая степень выраженности ВСНПЖ – Пангрол 25 000 с каждым приемом пищи.
- Умеренная степень выраженности ВСНПЖ – Пангрол 25 000 - 50 000 в основные приемы пищи и Пангрол 10 000 - 25 000 – в промежуточные приемы.

➢ Тяжёлая степень выраженности ВСНПЖ – Пангрол 25 000 по 2 капсулы в основные приемы пищи и Пангрол 25 000 1 капсула – в промежуточные приемы.

Длительность приема от 1 месяца вплоть до постоянного (пожизненного) приема.

Нутритивная поддержка складывается из рекомендаций общего характера: исключение алкоголя и табакокурения, вне зависимости от этиологии заболевания, высокое содержание белка в рационе (до 150 г/сутки). Ограничивать употребление жира не рекомендуется, если пациентам назначана адекватная заместительная терапия (*Рекомендации РГА по диагностике и лечению экзокринной недостаточности ПЖ, 2018г.*).

После определения количества жиров в рационе показан приём их нормального количества (примерно 30% калорийности пищи нужно обеспечивать за счёт жиров). Некоторым пациентам, например, при прогрессирующем похудении, может быть рекомендовано более высокое содержание жиров в пище. Адекватное потребление жира приводит к увеличению общей энергетической ёмкости пищи и нормализации поступления жирорастворимых витаминов.

Рекомендуются моно- и полиненасыщенные жирные кислоты, которые легче перевариваются панкреатической липазой и всасываются без образования мицелл. Целесообразность применения среднецепочечных триглицеридов в диетотерапии пациентов с ВСНПЖ остаётся спорным вопросом. Оценка эффективности среднецепочечных триглицеридов была проведена в нескольких рандомизированных клинических исследованиях. Среднецепочечные триглицериды обладают важными свойствами, которые теоретически могут быть полезны при лечении экзокринной недостаточности ПЖ. Во-первых, для их всасывания не требуется присутствие полиферментативных препаратов или желчи; во-вторых, они не стимулируют экзокринную панкреатическую секрецию. Побочные эффекты: боли в животе, тошнота, диарея.

Пищевой рацион обогащается витаминами, в первую очередь жирорастворимыми. Рекомендуется принимать витаминно-минеральные комплексы, содержащие высокие дозы витаминов и микроэлементов с антиоксидантными свойствами (Таб. 29).

Таблица 29. Коррекция дефицита витаминов

Дефицит	**Тактика / Медикаментозная терапия**	**Комментарии**
Витамина ретинола	Заместительная терапия витамин ретинола	Дефицит возникает у 1–16% пациентов с ХП • Ретинол: внутрь по 15000 ЕД/сутки в 3 приема

Витамина холекальциферола	Заместительная терапия витамин холекальциферола	Дефицит возникает у 33–87% пациентов с ХП •При содержании менее 30 нмоль/л: Холекальциферол 20000 ЕД/сутки в течение 15 дней с последующим длительным приемом 800-1600 ЕД/сутки •При содержании 30-50 нмоль/л: Холекальциферол 400-800 ЕД/сутки
Витамина токоферола	Заместительная терапия витамин токоферола	Дефицит возникает у 2-27 % пациентов с ХП •Токоферол: 400-1000 ЕД/сутки
Витамина менадиона	Заместительная терапия витамин менадиона	Дефицит возникает у 13–63% пациентов с ХП •Менадион: 15-30 мг/сутки (обычно по 4 дня с 4-дневными перерывами или в зависимости от клинической ситуации)

У больных с развитием ТФН, в зависимости от тяжести состояния, назначается парентеральное (растворы аминокислот, жировые эмульсии, 10% р-р глюкозы), энтеральное (пептамен, портаген, порталак, содержащие корокоцепочечные жирные кислоты, изокал), либо комбинированное питание.

Улучшение реологии панкреатического секрета. Препараты желчных кислот **(УДХК):** 4-10-15 мг/кг, 6-12 и более месяцев.

Механизм действия:

1. Изменяют реологию желчи, вытесняя из гепатоэнтеральной циркуляции свободные желчные кислоты, оказывающие панкреотоксический эффект.
2.Растворяют белковые преципитаты и камни.
3. Нормализуют отток панкреатического секрета.

Коррекция кишечной микрофлоры при ХП. Необходимо помнить, что ХП сопровождается не только нарушением процессов переваривания и всасывания, нарушением моторной функции ЖКТ, но и развитием синдрома избыточного бактериального роста (СИБР) в тонкой кишке.

Выделяю 2 группы симптомов СИБР (Табл. 30).

Таблица 30. Синдром избыточного бактериальбного роста

Симтомы	Признаки
Абдоминальные (связанные с брюшной полостью)	Симптомы метеоризма (урчание, вздутие), возникающие, как правило, через небольшой промежуток времени после приема пищи; - Неустойчивый стул со склонностью к диарее (частому жидкому стулу); -Лиентерея (непереваренные фрагменты пищи в кале);

	-Стеаторея (выделение избыточного количества жира с каловыми массами); -Тошнота (возникает редко).
Общие (связанные со всеми органами и системами)	Признаки дефицита цианокобаламина, фолиевой кислоты, железа: слабость, быстрая утомляемость, головные боли и головокружения, сухость кожи, снижение остроты зрения в сумерках; -Невротические расстройства -Снижение массы тела

Для устранения избыточного бактериального обсеменения тонкой кишки проводится антибактериальная терапия. Подход к проведению антибактериальной терапии, в основном, эмпирический. В то же время нужно учитывать, что при избыточном бактериальном росте в тонкой кишке и при транслокации бактерий за пределы кишечника приоритетными являются всасывающиеся, а при нарушении микрофлоры толстой кишки невсасывающиеся препараты.

Для лечения СИБР в тонкой кишке показаны:

1. Рифаксимин 2 таблетки по 200 мг 2 раза (800 мг) в сутки или 2 таблетки по 200 мг 3 раза (1200 мг) в течение 7 -14 дней.
2. После курса антибактериальной терапии назначаются пробиотики (энтерол, флористин, бифиформ) от 2 недель и более.
3. Восстановление кишечного микробиоценоза предусматривает: коррекцию питания с использованием продуктов, обогащенных микроорганизмами, содержащих пребиотики, продукты метаболизма бактерий, пробиотиков.

Терапия осложнений ХП. Помимо базисной терапии, проводится коррекция симптомов (осложнений), таких как остеопороз (Таб. 31) и СД.

Таблица 31. Терапия остеопороза

Группа препарата	Комментарии
Препараты кальция	Суточная потребность 1000-1200 мг/сутки Чаще используются препараты содержащие комбинацию кальция и витамина D
Бифосфонаты: – Алендроновая кислота – Ибандроновая кислота – Золедроновая кислота	• Алендроновая кислота: 70 мг внутрь 1 раз в неделю (или по 10 мг ежедневно) • Ибандроновая кислота: 150 мг внутрь 1 раз в месяц (желательно в один и тот же день каждого месяца) или 3 мг в/в болюсно 1 раз в 3 месяца • Золендроновая кислота: 5 мг в/в ежегодно Таблетированные формы противопоказаны у пациентов с кислотным рефлюксом и ВРВ
Терипаратид	• 20 мкг подкожно ежедневно. Препарат выбора при выраженном остеопорозе (в случаях переломов в анамнезе) и неэффективности бифосфонатов

Терапия СД у пациентов с ХП проводится согласно соответствующему клиническому протоколу. Особенности терапии СД следующие:

✓ предпочтителен метформин как препарат, снижающий риск развития рака ПЖ, однако, его назначения следует избегать у пациентов с продолжающимся злоупотреблением алкоголем из-за риска развития лактат-ацидоза;

✓ препараты сульфонилмочевины могут вызвать развитие гипогликемии у пациентов с сопутствующей патологией печени;

✓ следует избегать назначения тиазолидиндионов из-за выраженных нежелательных явлений: переломов костей и других;

✓ ингибиторы альфа-гликозидазы могут усугубить существующую экзокринную недостаточность и не рекомендованы у пациентов с ХП.

При назначении инсулинотерапии целевой уровень глюкозы должен соответствовать таковому при СД 1 типа, за исключением небольшого увеличения при эпизодах тяжёлой гипогликемии. Следует обучать пациентов для профилактики возникновения тяжёлой гипогликемии; уделять внимание отказу от употребления алкоголя, повышению физической активности, дробному приему пищи и приверженности к заместительной ферментной терапии. У пациентов, находящихся на инсулинотерапии, следует избегать гипогликеми.

Примерная схема лечения пациента с ХП

I этап

* Диета, отказ от курения, алкоголя.
* Пангрол по 25 000 х 3 раза в день в основной приём пищи, по 10 000 х 3 разв в день в перекус, 12 недель.
* Рабепразол 20 мг х 2 раза в день 4 недели, далее 20 мг утром натощак 4 недели.
* Мебеверин по 200 мг х 2 раза в день 6 недель.
* Парацетамол 500 мг х 3 раза в день (если недостаточно - Кетанов в/м)

II этап (по показаниям)

* Рифаксимин 1200 мг/сутки, 7-14 дней.
* Пребиотик.
* Пробиотик.

III этап

* УДХК по 15мг/кг х 1 раз в день, через час после ужина, 6 месяцев, в комбинации с Мебеверином по 1 капсуле 2 раза в день до 6 недель.

Показания к госпитализации

- Тяжелое обострение ХП с интенсивным болевым синдромом.
- Неэффективность амбулаторного лечения.
- Выраженный синдром мальабсорбции.
- Появление осложнений.

Показания к хирургическому лечению

1. Киста ПЖ, выявленная с помощью клинических инструментальных методов исследования, включая лапароскопию.
2. Органический дуоденостаз, в том числе, в сочетании с функциональными нарушениями дуоденальной проходимости, когда консервативное лечение нарушений моторно-эвакуаторной функции ДПК не эффективны.
3. ХП, сопровождающийся сужением или обтурацией устья главного панкреатического и общего желчного протоков, при условии неполной утраты ВСНПЖ и отсутствии сахарного диабета.
4. Рубцовое сужение в области большого дуоденального сосочка, затрудняющее отток желчи и панкреатического секрета в кишечник и обуславливающее развитие патологического билиарного панкреатического рефлюкса и ХП с прогрессирующим течением. Причиной непроходимости большого дуоденального сосочка могут быть ущемлённые и закупоривающие его конкременты.

Экспертиза трудоспособности

Панкреатиты чаще встречаются у лиц трудоспособного возраста, а течение ХП нередко сопровождается серьёзными осложнениями, ухудшающими клинический прогноз.

Показанием к выдаче листка нетрудоспособности является обострение заболевания. Обострение ХП обусловливает временное освобождение больных от работы на различные сроки, которые зависят от выраженности клинической симптоматики, тяжести течения заболевания, изменений других органов и систем, своевременного проведения лечебных и организационных мероприятий, возрастных особенностей, а также видов и условий труда больного.

Ориентировочные сроки ВН: при легком течении сроки ВН составляют не менее 2 недель, среднетяжёлая –20-26 дней и тяжёлая – 28-35 дней. При наличии обтурационной желтухи, анемии, резком упадке питания сроки ВН могут составлять 55-60 дней и более.

Критериями выписки больных, перенесших обострение ХП, на работу является нормализация температуры тела, показателей активности ферментов и числа лейкоцитов в периферической крови, резкое уменьшение или исчезновение болевого синдрома, интоксикации и астенизации, а также отсутствие производственных факторов, отрицательно влияющих на состояние здоровья.

Для правильной оценки трудоспособности больных и определения показаний к рациональному трудоустройству необходимо обязательно учитывать поражение других органов пищеварения, на фоне которых протекает ХП, частоту, тяжесть, длительность обострения, выраженность болевого синдрома в период обострения и ремиссии, функциональное состояние ПЖ, степень нарушения питания, характер работы и условия труда, эмоционально-волевая установка на продолжение трудовой деятельности, сопутствующие заболевания.

Медико-социальная экспертиза

Основанием для направления больных на МСЭ является степень выраженности стойких нарушений функций пищеварения (ФК I-IV) и ограничение основных категорий жизнедеятельности и степени выраженности ограничений этих категорий в процентах (Табл. 32).

Таблица 32. Степень нарушения функции пищеварения

Незначительно выраженная степень нарушения функции пищеварения (ФК I),	Характеризуется лёгким течением заболевания, обострения до 3 раз в год, при БЭН 1 степени (ИМТ-17,5-18,5). В основном, больным решением ВК рекомендуются облегчённые условия труда (освободить от дополнительных нагрузок, дежурств, ночных смен, работ при которых невозможно соблюдать режим питания и т.д.), без потери профессии. При абсолютных противопоказаниях в труде (тяжёлый физический труд, контакт с гастро-панкреатотропными веществами, работа на большегрузном транспорте и т.д.) устанавливается III группа инвалидности (ОЖД=40-50%).
Умеренная степень нарушения функции пищеварения (ФКII)	Характеризуется среднетяжёлым течением заболевания, обострения до 4-5раз в год БЭН 2 степени (ИМТ=16,0-17,5). Лицам интеллектуального труда, решением ВК, создают облегченные условия труда. При физических видах труда средней тяжести, профзаболеваниях устанавливают III группу инвалидности (ОЖД=40-50%).
Выраженная степень нарушения функции пищеварения (ФК III)	Характеризуется тяжёлым течением заболевания, частота обострений 6-7 раз в год, наличие БЭН 3 степени (ИМТ менее 16,0). Этим больным противопоказан труд в производственных условиях, возможен труд в специально созданных условиях (на дому), устанавливается II группа инвалидности (ОЖД=70-80%).
Резко выраженная степень нарушения функции пищеварения (ФК IV)	ОЖД=90-100% устанавливается I группа инвалидности, больные нуждаются в постоянной посторонней помощи, уходе и надзоре.

Диспансеризация

ДН за больными ХП осуществляется в поликлинике у терапевта и гастроэнтеролога, с четким соблюдением преемственности между указанными специалистами, а при необходимости, и с хирургом. Больные после операции на ПЖ наблюдаются также как и больные ХП.

Диспансеризация терапевтом и гастроэнтерологом:

При лёгком течении - осмотр и обследование в амбулаторно-поликлинических условиях участковым терапевтом. Контрольное обследование проводится 2 раза в год. Противорецидивное лечение включает диетическое питание, полиферментные препараты курсами по 4-6 недель, по показаниям спазмолитики (дюспаталин) или прокинентики 2-3 недели, желчегонные препараты 2-3 недели.

Назначается 2 раза в год: клинический анализ крови, общий анализ мочи, определение амилазы, липазы в сыворотке крови, копрограмма. УЗИ желчевыводящей системы, ПЖ 1 раз в 1 год.

При течении средней тяжести – осмотр проводят 3 раза в год, необходима консультация гастроэнтеролога. Назначаются 2 раза в год и при обострении, клинический анализ крови, общий анализ мочи, определение глюкозы, амилазы, липазы, билирубина, трансаминазы, копрограмма. УЗИ желчевыводящей системы, ПЖ 1 раз в год. Проводится ***терапия «по требованию»:*** больной сам, при появлении жалоб принимает ферментные, антисекреторные препараты, спазмолитики на фоне соблюдения диеты.

При тяжёлом течении – больной ХП наблюдается участковым терапевтом и гастроэнтерологом 4-6 раз в год. Объем исследования как при ХП средней тяжести - проводится анализ содержания сахара в суточном количестве мочи.

По показаниям – консультация эндокринолога, хирурга. При стойкой ремиссии – осмотр терапевтом 1-2 раза в год, гастроэнтерологом – по показаниям.

В фазе ремиссии ХП лечебные мероприятия проводятся курсами или непрерывно, в зависимости от степени его тяжести. По показаниям назначаются стимуляторы панкреатической секреции, ферментные препараты, компенсирующие экзокринную недостаточность железы, репаранты и другие лекарственные средства. В этот период болезни могут быть использованы физиотерапия и курортное лечение.

При компенсации хронического процесса, благоприятной динамике и отсутствии обострений в течение 5 лет больные ХП могут быть сняты с диспансерного наблюдения. Это, как правило, относится к больным, с так называемыми, вторичными ХП, если устранена их причина (холелитиаз, стеноз большого дуоденального сосочка и др.).

Санаторно-курортное лечение

Больным ХП, в период ремиссии, при отсутствии панкреатической гиперферментемии можно назначать различные методы СКЛ и физиотерапевтического лечения. СКЛ, являясь средством активной восстановительной неспецифической терапии, играет большую роль в системе лечебных и реабилитационных мероприятий у больных ХП.

Медикаментозные средства в лечении больных ХП на санаторно-курортном этапе играют вспомогательную роль за исключением случаев,

когда назначение является обязательным продолжением лечения, начатого в стационаре или поликлинике.

Ведущим лечебным фактором на курорте является внутренний приём минеральной воды. Положительное влияние на ПЖ оказывает питьевое лечение маломинерализованными и средней минерализации водами, содержащими гидрокарбонаты, сульфатный ион, двухвалентную серу, кальций, цинк – «Славяновская», «Смирновская», «Ессентуки №4». Оптимальная температура питьевых минеральных вод 38–40°С. В условиях Ессентукского курорта, больным в фазе полной ремиссии, при наличии ВСНПЖ, назначается вода источника № 17 по 100–200 мл, за 30-45 минут до еды. Больным в фазе неполной ремиссии целесообразно назначение воды источника № 4. При сопутствующей патологии органов кровообращения и почек назначается вода источника № 20. Минеральная вода буровой № 1 может быть использована при наличии выраженных запоров.

Питьевое лечение минеральными водами действует как тренирующая и «адаптационная терапия» на ПЖ. Минеральные воды способствуют уменьшению застойных явлений в желчных протоках и ПЖ, обеспечивают противовоспалительное действие за счет постоянного оттока секретов, удаления слизи. Имеет значение ощелачивающее действие этих минеральных вод на ДПК, нормализация моторных нарушений, усиление эвакуации желудочного содержимого.

Широко используется при ХП в стадию ремиссии водные процедуры –души (дождевой, циркулярный), ванны (хвойные, хвойно-жемчужные, соляно-щелочные, серно-щелочные, углекисло-минеральные, углекисло-сероводородные) температуры 36-37°С.

Прогноз

Прогноз для жизни больного при ХП определяется возможным развитием осложнений, при которых требуется хирургическая коррекция и, которые сопровождаются соответственной интраоперационной летальностью. Стандартизированный показатель смертности 3,6:1 (т. е. больные с любой формой ХП умирают в 3,6 раза чаще, чем люди такого же возраста из общей популяции). Выживаемость при ХП сокращают: возраст, курение и алкогольная этиология панкреатита (при продолжающемся приеме алкоголя – на 60%).

Прогноз в отношении качества жизни определяется развитием хронической боли и тяжестью недостаточности внешнесекреторной функции ПЖ в исходе заболевания.

Профилактика

Профилактика ХП базируется на экстраполяции данных когортных эпидемиологических исследований, согласно результатам которых, можно предполагать, что ограничение употребления алкоголя и табакокурения (категорический запрет при перенесенном остром панкреатите или

установленном диагнозе ХП) может быть фактором, снижающим риск прогрессирования заболевания. У лиц с симптомной желчнокаменной болезнью, атаками хронического калькулезного холецистита и билиарного панкреатита средством профилактики последующих атак панкреатита можно считать своевременную холецистэктомию.

Эмпирические рекомендации о диетической профилактике, необходимости отказа практически от всего, включая кофе, шоколад, жиры любого происхождения, на сегодняшний день не являются научно обоснованными. Не исключено (поскольку недостаточно изучено), что более значимыми для провокации обострения ХП могут быть другие факторы, ассоциированные с питанием, — ожирение, переедание и гипокинезия после приема пищи (с созданием высокого внутрибрюшного давления), хронический дефицит антиоксидантов в пище, гиперхолестеринемия, сочетанное действие пищевых факторов, этанола, компонентов табачного дыма и т. п.

В то же время надо помнить об обратной стороне медали, когда некоторые больные скрупулезно соблюдают жесткую диету, с целью профилактики повторных приступов панкреатита (это, как правило, лица без алкогольного анамнеза, некурильщики) и доводят себя до нутритивной недостаточности с явлениями поливитаминодефицита, квашиоркора, анемии и др.

Таким образом, опираясь на результаты ряда экспериментальных, эпидемиологических и пилотных исследований, многолетний эмпирический опыт, для предупреждения обострений ХП, в первую очередь, можно рекомендовать следующие мероприятия по модификации образа жизни с целью профилактики ХП:

• дробное питание (4–5 раз в день, равномерными порциями с одинаковым распределением жирсодержащих продуктов в рационе), отказ от переедания;

• употребление разнообразной пищи с низким содержанием насыщенных жиров и холестерина (нерафинированные растительные жиры несколько ограничиваются только у лиц с избыточной массой тела);

• выбор рациона с достаточным количеством пищевых волокон, содержащихся в зерновых продуктах, овощах и фруктах;

• найти баланс между количеством принимаемой пищи и физической активностью (для стабилизации массы тела со стремлением к идеальным показателям с поправкой на возраст);

• отказ от курения и алкоголя.

Вторичная профилактика ХП, направленная на устранение факторов, способствующих рецидивированию и/или прогрессированию ХП, проводится в рамках диспансерного наблюдения. Диспансерное наблюдение за больными ХП осуществляется в поликлинике у терапевта и гастроэнтеролога, с четким соблюдением преемственности между указанными специалистами, а при необходимости, и с хирургом. Больные после операции на ПЖ наблюдаются так же, как и больные ХП.

5. ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ДИСПЕПСИЯ

Функциональная диспепсия (ФД) - необъясняемый органическими заболеваниями комплекс жалоб (боли и жжение в подложечной области, ощущение переполнения после еды и раннее насыщение) в течение 3 последних месяцев с общей продолжительностью не менее 6 месяцев (Римские критерии III, 2006).

В Римских критериях IV пересмотра (2016) *«органическую диспепсию» рекомендовано именовать «вторичной диспепсией».*

Эпидемиология. Симптомы диспепсии относятся к наиболее часто встречающимся гастроэнтерологическим жалобам. По данным популяционных исследований, проведённых в Северной Америке, Европе и Австралии, общая распространённость симптомов диспепсии среди населения колеблется от 7 до 41% и составляет в среднем около 25%. Эти цифры относятся к т.н. «необследованной диспепсии» (uninvestigated dyspepsia), включающей в себя как органическую, так и ФД. Показатели распространённости ФД у мужчин и женщин существенно не различаются. Примерно треть пациентов, с синдромом диспепсии обращается к гастроэнтерологу, меньшая часть – к врачам других специальностей (нутрициологам, гомеопатам, иглорефлексотерапевтам, психиатрам).

Высокая распространённость синдрома диспепсии среди населения определяет и большие расходы, которые несет здравоохранение на обследование и лечение таких пациентов. Почти 25% больных ФД обращаются к врачу более 4 раз в год. Пациенты с ФД в 2,6 раз чаще берут больничный лист и за год на 3-4 недели больше находятся на больничном, по сравнению, со средними популяционными показателями.

Классификация

В зависимости от преобладания в клинической картине тех или иных симптомов выделяют два основных клинических варианта ФД:

- синдром эпигастральной боли (СЭБ) (прежнее название – язвенноподобный вариант);
- постпрандиальный дистресс-синдром (ППДС) (прежнее название – дискинетический вариант), проявляющийся чувством тяжести, переполнения в эпигастрии, ранним насыщением, возможно тошнотой или рвотой;

Код по МКБ Х: К30 - Диспепсия.

Примеры формулировки диагноза:

1. Функциональная желудочная диспепсия. Постпрандиальный дистресс-синдром.
2. Неязвенная диспепсия с синдромом эпигастральной боли.

Этиология и патогенез

Факторы, способствующие развитию, изучены недостаточно.

Наследственность: в 2 раза выше частота ФД при полиморфизме гена GN-β3 с генотипом CC, чем при TT или TC. Предполагается нарушение чувствительности рецепторов к нейротрансмиттерам, стимулирующим двигательную функцию желудка.

Алиментарные погрешности - скромная роль в развитии ФД, но многие больные избегают красный перец, лук, майонез, орехи, цитрусовые, шоколад, кофе, газированные напитки.

Курение, по некоторым данным, в 2 раза повышает риск развития ФД, а отказ от табака ведёт к нормализации двигательной функции желудка.

Перенесенная пищевая токсикоинфекция (т.н. «постинфекционная» ФД) у 20% приводит к «постинфекционной» ФД часто непродолжительного течения.

Психосоциальные факторы.

Не выявлено связи *инфекции H. pylori* с развитием ФД, в большинстве случаев эрадикация не приводит к исчезновению диспепсических симптомов. При клинической эффективности эрадикационной терапии пациентов необходимо рассматривать, как страдающих диспепсией, ассоциированной с инфекцией HP.

Кислотно-пептический фактор оценивается неоднозначно, но при язвенноподобном варианте ФД эффективность ИПП подтверждает предположение.

Расстройства двигательной функции желудка и ДПК - у 40-60% больных ФД.

Висцеральная гиперчувствительность - у 34-65% больных ФД и коррелирует с выраженностью симптомов.

Патофизиология ФД до конца не изучена. В патогенезе ФД принимают участие мультифакториальные нарушение моторики гастродуоденальной зоны и висцеральная гиперчувствительность рецепторного аппарата СО желудка и ДПК. ДПК. В механизмах первых, особая роль отводится нарушению аккомодации дна желудка и замедлению эвакуации пищи из антрального отдела желудка. Это приводит к быстрому попаданию пищи в антральный отдел желудка, его растяжению и появлению чувства раннего насыщения. У 36-66% больных ФД обнаруживаются нарушения миоэлектрической активности желудка, проявляющиеся тахи-и брадигастрией.

Роль кислотно-пептического фактора в развитии ФД оценивается неоднозначно. Средний уровень базальной и стимулированной секреции HCl остается у многих больных ФД в пределах нормы, хотя у части пациентов с язвенноподобным вариантом он может приближаться к таковому у больных ЯБ ДПК.

Предполагается, что, возможно, у больных ФД имеется повышенная чувствительность СО желудка и ДПК к HCl, особенно при увеличении времени ее пребывания в ДПК.

Эффективность ИПП у больных с язвенноподобным вариантом ФД подтверждает предположение о том, что, по крайней мере, у пациентов с данным вариантом заболевания кислотно-пептический фактор может играть важную роль в индуцировании клинических симптомов.

Существенное место в патогенезе ФД занимает повышенная чувствительность рецепторного аппарата стенки желудка и ДПК к растяжению (так называемая висцеральная гиперчувствителъность). У больных ФД боли в эпигастральной области возникают при значительно меньшем повышении внутрижелудочного давления, по сравнению со здоровыми лицами. Висцеральная гиперчувствительность выявляется у 34-65% больных ФД и коррелирует с выраженностью симптомов диспепсии.

У разных больных ФД в качестве ведущих звеньев патогенеза могут выступать различные факторы. Так, у многих пациентов с болевым (язвенноподобным) вариантом заболевания основным фактором, вызывающим боли в эпигастрии, следует считать гиперсекрецию HCl. При дискинетическом варианте таким фактором могут служить изменения моторики желудка ДПК, а также висцеральной чувствительности.

Новые патофизиологические факторы по Римским критериям IV: воспаление СО ДПК низкой степени активности, повышение ее проницаемости и увеличение содержания эозинофилов в ее СО - дуоденальная эозинофилия.

Выделение ведущего патогенетического звена у каждого больного ФД является очень важным, поскольку оно определяет и основное направление последующего лечения.

Диагностические критерии

1. Жалобы и анамнез

Диагностические критерии клинических вариантов представлены в таблице 33.

2. Физикальное обследование

При осмотре пациента специфических симптомов не обнаруживается. Возможна болезненность при пальпации в эпигастральной области.

3.Лабораторная диагностика

«Симптомы тревоги», исключающие ФД:

- Клинический анализ крови - анемия, повышение СОЭ.
- Биохимический анализ крови - повышение уровня трансаминаз и др.
- Анализ кала - положительная реакция на скрытую кровь.

Таблица 33. Диагностические критерии клинических вариантов

Вариант	Критерии
СЭБ	***Основные критерии*** (должны включать все из нижеследующих): 1. Боль или жжение, локализованные в эпигастрии, как минимум умеренной интенсивности, с частотой не менее 1 раза в неделю. 2. Боль периодическая. 3. Отсутствие генерализованной или локализующейся в других отделах живота или грудной клетке боли 4. Нет улучшения после дефикации или отхождения газов 5. Нет соответствия критериям растройства желчного пузыря и сфинктера Одди. *Соответствие критериям должно иметь место в течение 3 последних месяцев с началом проявлений не менее 6 месяцев перед диагностикой.* ***Подтверждающие критерии:*** 1. Боль может быть жгучей, но без ретростернального компонента. 2. Боль обычно проявляется или, наоболрот, уменьшается после приема пищи, но может быть и натощак 3. Может сопутствовать ППДС
ППДС	***Основные критерии*** (должны включать один или оба из нижеследующих) 1. Беспокоящее чувтсво полноты после еды, возникающее после приема обычного объема пищи, по крайней мере, несколько раз в неделю. 2. Быстрая насыщаемость (сытость), в связи, с чем невозможность съесть обычную пищу до конца, по меньшей мере, несколько раз в день. *Соответствие критериям должно иметь место в течение 3 последних месяцев с началом проявлений не менее 6 месяцев перед диагностикой.* ***Подтверждающие критерии:*** 1. Может быть вздутие в верхней части живота, или тошнота после еды, или чрезмерная отрыжка. 2. СЭБ может отсутствовать.

4. Инструментальная диагностика

• ЭГДС: позволяет выявить сопутствующие изменения СО пищевода (рефлюкс-эзофагит), нарушения моторики желудка и ДПК (дуоденогастральный рефлюкс). Важное преимущество - возможность биопсии.

- УЗИ органов брюшной полости: позволяет уточнить состояние печени, желчного пузыря и ПЖ, в том числе информацию о тонусе и перистальтике желудка после приёма 200-300 мл тёплой воды.
- *Тестирования на H. pylori*: серологическое, морфологическое, быстрый уреазный тест, дыхательный тест, определение антигена НР в кале, ПЦР на ДНК НР в кале и СО желудка. Достоверность повышается при одновременном применении нескольких методов.

По показаниям:

- рентгенологическое исследование желудка и ДПК;
- внутрижелудочная pH-метрия;
- суточное мониторирование pH в пищеводе;
- методы исследования двигательной функции желудка (сцинтиграфия, электрогастрография, манометрия желудка);
- КТ и др.

При выявлении «симптомов тревоги» больного сразу включают в группу вторичной (органической) диспепсии и подвергают тщательному обследованию для установления характера заболевания.

После проведения комплексного лабораторного и инструментального обследования с обязательным выполнением ЭГДС и теста на инфекцию H.pylori пациента, в случае отсутствия изменений и отрицательного результата тестирования, расценивают как больного с ФД.

При положительном результате тестирования, больному проводят эрадикационную терапию. В случае исчезновения симптомов диспепсии после эрадикации и их отсутствия в течение 6–12 месяцев его рассматривают как пациента с диспепсией, ассоциированной с инфекцией H.pylori.

При сохранении (или возобновлении) симптомов диспепсии после эрадикации больного также включают в группу пациентов с ФД.

Дифференциальный диагноз

Анализируя приводившиеся выше диагностические критерии ФД, необходимо отметить их главную особенность: они не являются специфичными для ФД и могут встречаться при многих других заболеваниях. Поэтому диагноз ФД - **это диагноз исключения**, который может быть поставлен только после тщательного обследования больного.

В таблице 34 представлены основные заболевания, входящие в группу органической диспепсии, которые необходимо исключать при постановке диагноза ФД.

При проведении дифференциального диагноза между ФД и ГЭРБ необходимо помнить и о частом сочетании между собой этих двух заболеваний. Наличие ГЭРБ не исключает диагноза ФД, особенно если симптомы, свойственные синдрому боли в эпигастрии и ПДС, сохраняются после курса антисекреторной терапии.

Таблица 34. Заболевания, входящие в группу органической диспепсии

Эндогенные заболевания	*Частые:* * ЯБ желудка и ДПК * ГЭРБ
	Менее частые: * заболевания желчевыводящих путей * ХП
	Редкие: *злокачественные опухоли желудка, ПЖ, толстой кишки * другие инфильтративные поражения желудка * синдром мальабсорбции *сосудистые мальформации
Экзогенные поражения	*лекарственные (НПВП), антибиотики, теофиллин, препараты наперстянки, железа) * алкоголь
Другие	*сахарный диабет * гипер- или гипотиреоз *гиперпаратиреоз *электролитные нарушения *заболевания соединительной ткани *заболевания печени

В ряде случаев возникают сложности при проведении дифференциального диагноза между ФД и *глютеновой энтеропатией (целиакией*). Мета-анализ 15 исследований, посвященных возможной связи ФД и целиакии, позволил сделать вывод, что частота серологических маркеров целиакии (антител к глиадину, эндомизию и тканевой трансглутаминазе) у больных с синдромом диспепсии составила 7,9% и превышала (правда, статистически недостоверно) соответствующие показатели в контрольной группе (3,9%). Это дает основание включать целиакию в круг дифференциально-диагностического поиска у больных с симптомами диспепсии.

Синдром диспепсии может встречаться у больных с:

✓ сахарным диабетом (чаще всего вследствии диабетического гастропареза);
✓ системной склеродермией;
✓ инфильтративными поражениями желудка (при болезни Менетрие, болезни Крона, амилоидозе, саркоидозе);
✓ алкогольной гастропатией;
✓ хронической сердечной недостаточностью (конгестивная гастропатия);
✓ хронической почечной недостаточностью;
✓ гипер- и гипотиреозе, гиперпаратиреозе;
✓ НПВП-ассоциированной гастропатией.

В числе заболеваний, требующих проведения дифференциального диагноза с ФД, является идиопатический гастропарез. Этим термином обозначают функциональное расстройство желудка, в основе которого лежит нарушение эвакуаторной функции желудка, и которое проявляется чувством переполнения в подложечной области, тошнотой и повторными эпизодами рвоты. Данное заболевание чаще всего встречается у женщин молодого возраста. Нарушение эвакуаторной функции желудка у них нередко обусловлено психопатологическими факторами (в частности, скрыто протекающей депрессией).

ФД следует дифференцировать с синдромом раздраженного кишечника (СРК). Однако, учитывая, что клиническая картина СРК существенно отличается от таковой при ФД (наличием связи болей в животе с актом дефекации, после которого боли исчезают или уменьшаются, а также обнаружением обязательных нарушений функции кишечника в виде запоров, диареи или чередования запоров и диареи), правильнее говорить не о дифференциальном диагнозе ФД и СРК, а о частом сочетании между собой этих двух функциональных заболеваний, имеющих общие механизмы патогенеза.

При сочетании ФД и СРК у больных чаще всего отмечается дискинетический вариант ФД и обстипационный вариант СРК. При их дальнейшем течении, в разные периоды у одного и того же больного, на передний план в клинической картине могут выступать попеременно то симптомы СРК, то симптомы ФД.

ФД часто сочетается и с другими функциональными расстройствами ЖКТ: функциональной изжогой, функциональным метеоризмом, функциональными запорами, функциональной диареей, синдромом функциональной абдоминальной боли.

Нередким является также сочетание ФД с различными ***«негастроэнтерологическими» функциональными синдромами:*** хроническими тазовыми болями, болями в грудной клетке некардиального происхождения, головными болями напряжения, синдромом фибромиалгии, синдромом хронической усталости и др.

Большое внимание при проведении дифференциального диагноза уделяется выявлению т.н. «симптомов тревоги» (лихорадки, выраженного похудания, крови в стуле и др.), обнаружение которых исключает диагноз ФД и требует проведения тщательного обследования для исключения серьезного органического заболевания.

Консервативная терапия

Лечение пациентов с ФД строится по традиционному для пациентов с патологией ЖКТ плану: диетические рекомендации, рекомендации по режиму и образу жизни, медикаментозная и немедикаментозная терапия.

Общие мероприятия предполагают выявление причин, заставивших больного обратиться к врачу (снижение качества жизни,

боязнь опухолевого заболевания и др.), тщательный сбор медицинского, социального и семейного анамнеза больного, установление доверительных отношений с пациентом с разъяснением механизмов возникновения у него симптомов ФД, анализ роли алиментарных факторов (желательно на основании ведения пациентом «пищевого дневника») и др. Выполнение данных рекомендаций способствует значительному повышению эффективности лечения.

Диета характеризуется физиологическим содержанием белков, жиров и углеводов, обогащена витаминами, минеральными веществами, умеренно ограничены химические и механические раздражители СО и рецепторного аппарата ЖКТ.

Режим питания дробный, 5-6 раз в день, порции небольшие. При ограниченном объеме рекомендуется более частое питание, что способствует более качественному перевариванию и усвоению пищи. По мере улучшения самочувствия количество приёмов пищи сокращается до рекомендуемого рациональным питанием 4-разового режима питания.

Особенностями технологии приготовления блюд является механическое, химическое, термическое щажение. Блюда готовятся в отварном виде или на пару, запеченные. Каши, супы - протертые, мясо - в виде котлет, фрикаделей, кнелей. Исключаются жареные блюда, наваристые бульоны, острые закуски, приправы, копчёности, богатые эфирными маслами продукты (лук, чеснок, редька, редис, шпинат, щавель), ограничивается поваренная соль до 6-8 г в день. Рекомендуемая температура пищи - от 15^0 С до 60-65^{0C}. Свободная жидкость - 1,5-2 литра в сутки.

При улучшении самочувствия, исчезновении симптомов рекомендуется «Основной вариант диеты», в котором рацион расширяется, блюда не протираются (мясо дается куском, каши - рассыпчатые), фрукты и овощи даются в свежем виде.

Обязательно отказ от курения, употребления алкоголя, приема НПВП.

Фармакотерапия

Выбор лекарственных препаратов определяется клиническим вариантом ФД.

Наличие абдоминальной боли является показанием к назначению ИПП, причем высокоэффективные блокаторы протонной помпы нового поколения (рабепразол) можно применять и в дозе 10 мг в сутки, в том числе в режиме «по требованию». В резистентных случаях могут назначаться в более высоких дозах возможно применение и антацидных средств, в том числе в комплексе с ИПП.

Вопрос о назначении антихеликобактерной терапии при лечении ФД остается открытым. Несмотря на то, что накопленные на сегодняшний день данные не дают основания считать хеликобактерную инфекцию значимым этиологическим фактором в развитии диспепсических явлений, проведение эрадикационной терапии способствует исчезновению

симптомов ФД у 25% пациентов. В регионах с высокой инфицированностью H. pylori, к которым относится и Россия, оправдана стратегия ***"test and treat",*** когда производится неинвазивное определение H. pylori и последующая эрадикация. В российских условиях стратегия ***"test and treat"*** трансформируется в схему ЭГДС – затем эрадикация.

Эффективность *цитопротекторов* (висмута субцитрат) в лечении ФД не доказана.

Учитывая, что основным патогенетическим механизмом возникновения симптомов ФД является дискинезия желудка и ДПК, в основном, по гипокинетическому типу, то обязательным компонентом лечения при любых клинических формах диспепсии, а при постпрандиальной диспепсической форме – терапией выбора, являются прокинетики.

Среди препаратов с прокинетическим действием в настоящее время наиболее широкое распространение получили антагонисты допаминовых рецепторов (метоклопрамид, домперидон), стимуляторы 5НТ4-рецепторов (цизаприд, мозаприд, тагасерод) и новый прокинетик с двойным комбинированным механизмом действия итоприда гидрохлорид.

Метоклопрамид (торговое название – Церукал). Механизм действия метоклопрамида основывается на блокаде центральных и периферических допаминергических рецепторов и стимуляции 5НТ4-рецепторов. Метоклопрамид оказывает выраженное противорвотное действие, повышает тонус нижнего пищеводного сфинктера, усиливает моторику желудка и тонкой кишки, ускоряет опорожнение желудка, улучшает антродуоденальную координацию. Следует помнить о том, что применение метоклопрамида может сопровождаться экстрапирамидными расстройствами, головной болью, головокружением, сонливостью, депрессией и гормональными нарушениями: гиперпролактинемией с галактореей, гинекомастией, нарушениями менструального цикла.

Домперидон (торговые названия - Домидон, ДомридSR, Брюлиум Лингватабс,Мотилиум, Мотинол, Моторикс, Моторикум) блокирует периферические D2-рецепторы, устраняет ингибирующее влияние дофамина на моторную функцию желудка и повышает его эвакуаторную активность. Блокируя центральные допаминовые D2-рецепторы триггерной зоны, расположенной в области дна IV желудочка, лишенной гематоэнцефалического барьера, домперидон оказывает противорвотное действие. Особенно эффективной является лингвальная форма препарата. Однако способность действовать на аденогипофиз, также лишенный гематоэнцефалического барьера, приводит в результате применения домперидона к повышению уровня пролактина в сыворотке крови. Кроме того, домперидон способен блокировать калиевые каналы hERG (IKr) проводящей системы сердца, удлинять фазу реполяризации желудочков и увеличивать продолжительность интервала Q-T с возможностью развития серьезных нарушений ритма. Указанный риск увеличивется при

одновременном приеме препаратов, метаболизирующихся (как и домперидон) с помощью системы CYP3A4.

Минздрав России дополнительно включил в перечень противопоказаний к его назначению печеночную недостаточность среднетяжёлой и тяжёлой степени, беременность, период кормления грудью, возраст моложе 12 лет и массу тела менее 35 кг, прием препаратов, удлиняющих интервал Q-T и ингибирующих фермент CYP34A.

В настоящее время рекомендовано ограничить показания к назначению домперидона только симптоматическим лечением тошноты и рвоты на протяжении не более 7 дней.

Цизаприд – стимулятор ацетилхолиновых и 5НТ4-серотониновых рецепторов, оказывающий прокинетическое действие на верхние и нижние отделы ЖКТ, в настоящее время из-за выраженных побочных эффектов (желудочковые аритмии, остановка сердца, внезапная смерть в связи с синдромом удлиненного интервала QT) практически не применяется.

Учитывая необходимость у больных ФД длительного применения средств, регулирующих моторику желудка и ДПК, наиболее предпочтительными являются средства, не обладающие побочными эффектами, свойственными метоклопрамиду, например *итоприда гидрохлорид.* В России зарегистрирован оригинальный препарта итоприда - *Ганатон®.*

Итоприда гидрохлорид представляет собой антагонист допаминовых рецепторов и блокатор ацетилхолинэстеразы. Препарат активизирует высвобождение ацетилхолина, одновременно препятствуя его деградации. Итоприда гидрохлорид обладает минимальной способностью проникать через гематоэнцефалический барьер, не влияет на продолжительность интервала QT и не взаимодействует с лекарственными препаратами, метаболизирующимися ферментами системы цитохрома Р-450, в том числе ИПП I поколения, часто применяемыми при ФД. Итоприда гидрохлорид оказывает противорвотное действие, усиливает пропульсивную моторику желудка и ускоряет его опорожнение.

У больных ФД итоприд применяется в дозе 50 мг 3 раза в день перед едой. Суточная доза составляет 150 мг. Препарат выпускается в делимых таблетках, каждая из которых содержит 50 мг итоприда гидрохлорида.

Продолжительность основного курса лечения должна составлять в среднем около 4 недель. В последующем, в зависимости от самочувствия пациентов, наличия или отсутствия рецидивов симптомов диспепсии выбирают индивидуальную схему поддерживающей терапии (в режиме «по требованию», постоянная поддерживающая терапия в половинных дозах и т. д.).

Новым следует считать появление в числе лекарственных средств, рекомендуемых в Римских критериях IV пересмотра для лечения ФД, препарата *STW-5 (Иберогаст®).* STW-5 представляет собой комбинированный растительный препарат, полученный путем спиртовой экстракции из 9 лекарственных трав. В его состав входят иберийка

горькая, дягиль лекарственный, ромашка аптечная, тмин обыкновенный, расторопша пятнистая, мелисса лекарственная, мята перечная, чистотел большой, солодка голая. STW-5 нормализует аккомодацию фундального отдела желудка, улучшает эвакуацию желудочного содержимого, уменьшает висцеральную гиперчувствительность, снижает секрецию HCl, оказывает гастропротективный эффект, улучшая желудочное слизеобразование. Целесообразность применения Иберогаста® определяется и частым сочетанием ФД с СРК, при котором назначение данного препарата также нормализует моторику кишечника и уменьшает выраженность болевых ощущений.

Перспективным препаратом для лечения ФД является также *акотиамид (Z-338),* который, будучи ингибитором ацетилхолинэстеразы, улучшает аккомодацию фундального отдела и опорожнение желудка и уменьшает выраженность симптомов ПДС. Акотиамид позиционирован в Японии как основной препарат для лечения ФД, но в России не зарегистрирован.

При ФД может назначаться и агонист μ- κ-, δ-опиоидных рецепторов *тримебути*н, способный ускорять у таких пациентов замедленную эвакуацию из желудка. Поскольку тримебутин оказывает также нормализующее влияние на моторику нижних отделов желудочно-кишечного тракта, он может применяться и при сочетании ФД и СРК.

Другие группы препаратов: *агонисты 5-НТ1-рецептор*ов (бушпирон, 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 каппа-рецепторов* (федотоцин, азимадолин), снижающие висцеральную чувствительность, и другие находятся сейчас на стадии клинического изучения.

При сохранении симптомов диспепсии на фоне приема антисекреторных препаратов и прокинетиков необходимы повторная тщательная оценка имеющихся данных и решение вопроса о целесообразности более углубленного обследования. При подтверждении первоначального диагноза ФД может быть поставлен вопрос о дополнительной консультации психиатра и назначении психофармакологического или психотерапевтического лечения.

Возможности применения ***психотропных средств*** *(трициклических* антидепрессантов и селективных ингибиторов обратного захвата серотонина), часто назначаемых при лечении ФД как препараты второй линии, оценивается в новых Римских критериях достаточно сдержанно.

Ферментные препараты используются в качестве вспомогательной терапии. Ферментные препараты, в состав которых дополнительно входят адсорбенты (симетикон или диметикон), более эффективно устраняют метеоризм, что значительно повышает качество жизни пациентов и успешно используется у больных с синдромом ФД.

Важная роль психосоциальных стрессовых факторов в патогенезе ФД делает потенциально возможным применение в лечении таких больных ***методов психотерапии.*** Однако их изучению посвящены лишь единичные работы, которые не были доказательными из-за малого числа наблюдений и низкой сопоставимости групп. Поэтому для оценки эффективности данных методов необходимы дальнейшие контролируемые исследования. Алгоритм ведения больных с ФД отражен в клинических рекомендациях РГА (Рис. 9).

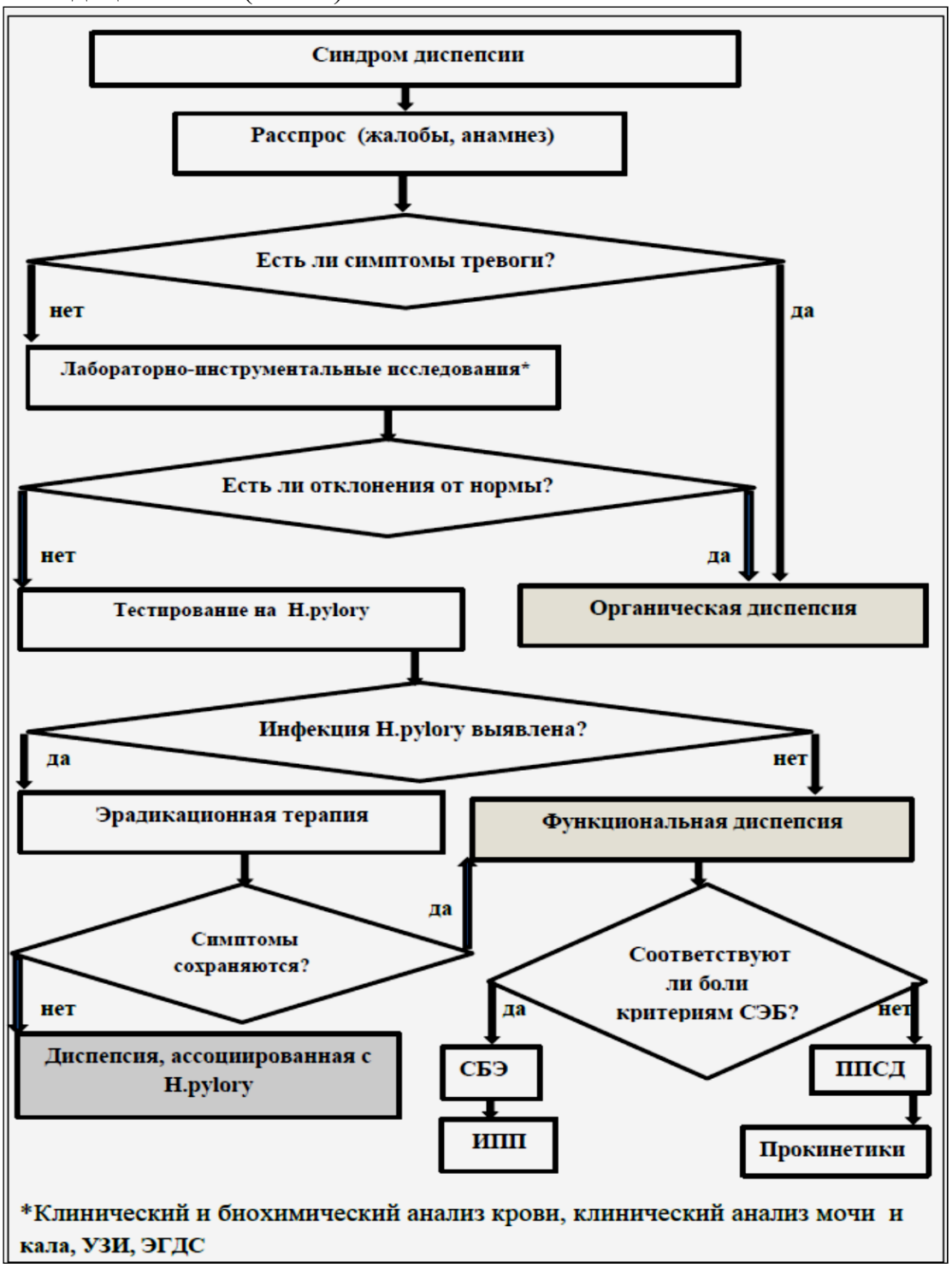


Рисунок. Алгоритм ведения пациентов с функциональной диспепсией (Клинические рекомендации РГА,2019)

Показания для госпитализации

Показания для госпитализации пациента с ФД отсутствуют. В отдельных случаях, для проведения сложных диагностических исследований, решения экспертных вопросов допускается госпитализация пациента в гастроэнтерологическое отделение.

Диспансеризация

Пациенты с ФД относятся к группе диспансерного наблюдения Д (II). Осмотр терапевта 1 раз в год. В программе ДН должны быть предусмотрены меры для предупреждения и лечения рецедивов заболевания.

Санаторно-курортное лечение

После завершения курса лекарственной терапии пациентам может быть рекомендовано СКЛ с питьём минеральных вод и различными физиотерапевтическими процедурами.

Курорты гастроэнтерологического профиля: Арзни, Боржоми, Горячий ключ, Друскининкай, Ессентуки, Железноводск, Ижевские Минеральные Воды, Липецк, Миргород, Нижнеивкино, Пятигорск, Сестрорецк, Трускавец, Усть–Качка, Феодосия, Юрмала.

Прогноз

Течение ФД и отдаленный прогноз таких больных остаются недостаточно изученными. У большинства пациентов заболевание протекает длительно, с чередованием периодов обострения и ремиссии. Примерно у одной трети больных диспепсические симптомы исчезают самостоятельно в течение года. Риск развития ЯБ и рака желудка у больных ФД не отличается от такового у лиц, не имеющих диспепсических симптомов. Лишь у небольшой части больных с упорным характером жалоб, часто обращающихся за медицинской помощью, прогноз течения заболевания менее благоприятен, поскольку применение большинства лекарственных препаратов у этой категории пациентов оказывается недостаточно эффективным.

Профилактика

Профилактика ФД включает мероприятия первичного и вторичного порядка.

Первичная профилактика. Активное выявление факторов риска и лиц, предрасположенных к возникновению данного заболевания.

Вторичная профилактика: Активное выявление больных с клинически выраженными формами ФД, частыми обострениями и их адекватная немедикаментозная и лекарственная терапия, психотерапевтическое лечение.

Активное динамическое наблюдение за пациентами и проведение при появлении симптомов терапии «по требованию».

ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ

Укажите один правильный ответ

1. РАЗВИТИЮ ГЭРБ СПОСОБСТВУЕТ
   1) нарушение моторики верхних отделов пищеварительного тракта
   2) заброса содержимого из кишечника в желудок
   3) заброс ферментов поджелудочной железы в желчный пузырь
   4) употребление алкогольных напитков и наркотических препаратов

2. ВОЗРАСТ, ПРИ КОТОРОМ ЧАЩЕ ВСТРЕЧАЕТСЯ ХГ С ВЫРАЖЕННОЙ СЕКРЕТОРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ
   1) средний
   2) пожилой
   3) молодой
   4) юношеский

3. ЗОЛОТОЙ СТАНДАРТ ДИАГНОСТИКИ ХРОНИЧЕСКОГО ГАСТРИТА
   1) R-скопия желудка
   2) фиброгастроскопия с биопсией
   3) УЗИ
   4) Исследование желудочной секреции

4. ВЕДУЩИЙ СИМПТОМ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ В ПЕРИОД ОБОСТРЕНИЯ
   1) тошнота
   2) отрыжка воздухом
   3) голодная боль
   4) рвота

5. НА РАЗВИТИЕ ПЕНЕТРАЦИИ ПРИ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ УКАЗЫВАЕТ СИМПТОМ
   1) исчезновение цикличности течения заболевания
   2) ночная боль
   3) изжога
   4) усиление голодных болей

6. ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ ПРИ ОБОСТРЕНИИ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ С ЛОКАЛИЗАЦИЕЙ В КАРДИАЛЬНОМ ОТДЕЛЕ ПРОВОДЯТ С
   1) хроническим холециститом
   2) стенокардией
   3) пневмонией
   4) плевритом

7. БОЛИ ОПОЯСЫВАЮЩЕГО ХАРАКТЕРА С ИРРАДИАЦИЕЙ В СПИНУ ХАРАКТЕРНЫ ДЛЯ

1) пиелонефрита
2) холецистита
3) панкреатита
4) энтероколита

8 ПРЯМОЙ R-ПРИЗНАК ЯЗВЫ ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ

1) «ниша» с радиарной конвергенцией складок
2) спазм привратника
3) зубчатость контуров слизистой оболочки
4) дискенезия луковицы

9. ПОКАЗАНИЕМ ДЛЯ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ БОЛЬНЫХ ЯБ В ХИРУРГИЧЕСКИЙ СТАЦИОНАР ЯВЛЯЕТСЯ

1) пенетрация, перфорация язвы
2) неэффективность 2-х недельной медикаментозной терапии
3) пожилой возраст
4) впервые выявленная язва

10. СИНДРОМ КИШЕЧНОЙ ДИСПЕПСИИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ПАНКРЕАТИТЕ СВЯЗАН С

1) ахлоргидрией
2) гиперамилаземией
3) усилением моторики желудка
4) уменьшением количества и ферментативной активности панкреатического сока

11. ДЛЯ ХРОНИЧЕСКОГО ПАНКРЕАТИТА ХАРАКТЕРЕН СТУЛ

1) обильный жидкий, без патологических примесей
2) обильный жирный, с гнилостным запахом
3) необильный кашецеобразный
4) необильный, дегтеобразный

12. ЖАЛОБА, НАИБОЛЕЕ ХАРАКТЕРНАЯ ДЛЯ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ РАССТРОЙСТВ КИШЕЧНИКА

1) чередование периодов запора и диареи
2) острая боль в животе
3) изменение диаметра стула
4) ночная диарея

13. ВЕДУЩАЯ ПРИЧИНА ПЕРВИЧНОЙ ДИСКИНЕЗИИ КИШЕЧНИКА

1) гиподинамия
2) непереносимость глютена, лактозы
3) стрессы
4) погрешности в диете

14. ОСНОВНОЙ МЕХАНИЗМ ПОЯВЛЕНИЯ ИЗЖОГИ ПРИ ГЭРБ

1) воздействие ионов водорода на рецепторы слизистой оболочки пищевода
2) увеличение продукции слизи
3) увеличение продукции простагландина E_2
4) воздействие бикарбонатов на слизистую оболочку желудка

15. ОСЛОЖНЕНИЕМ ГЭРБ ЯВЛЯЕТСЯ

1) пищевод Баррета
2) дивертикул Ценкера
3) кардиоспаз
4) наддиафрагмальный диветикул

16. ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ ЭЗОФАГИТА ИСПОЛЬЗУЕТСЯ

1) эзофагоскопия с прицельной биопсией
2) манометрия пищевода
3) уреазный дыхательный тест с мочевиной
4) УЗИ

17. СТАНДАРТНАЯ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ОСНОВНОГО КУРСА ЛЕЧЕНИЯ ИНГИБИТОРАМИ ПРОТОННОЙ ПОМПЫ РЕФЛЮКС-ЭЗОФАГИТА СТЕПЕНИ В СОСТАВЛЯЕТ

1) 48 недель
2) 12 недель
3) 4 недели
4) 8 недель

18. ПРИЗНАКИ ПАНКРЕАТИЧЕСКОЙ ЭКЗОГЕННОЙ И ЭНДОГЕННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ РАЗВИВАЮТСЯ ПРИ

1) потере 80-90% функционирующей паренхимы поджелудочной железы
2) потере 50% функционирующей паренхиме поджелудочной железы
3) анамнезе заболевания более 10 лет
4) непрерывно-рецедивирующей форме хронического панкреатита

19. СТЕАТОРЕЯ С ГИПЕРГЛИКЕМИЕЙ ПРИ ОТСУТСТВИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА СВИДЕТЕЛЬСТВУЕТ О ЗАБОЛЕВАНИИ

1) печени
2) поджелудочной железы
3) желудка
4) тонкой кишки

20. КРЕАТОРЕЯ - ЭТО

1) повышенное содержание в кале нейтрального жира
2) повышенное содержание в кале мышечных волокон
3) остатки непереваренной пищи в кале
4) повышенное содержание в кале липазы

21. ДЛЯ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ РЕДКО РЕЦИДИВИРУЮЩЕГО ТЕЧЕНИЯ ОБОСТРЕНИЯ ВОЗНИКАЮТ

1) 1-2 раза в 2-3 года
2) 2 раза в год
3) 3 раза в год
4) 1 раз в 5 лет

22. ОМЕПРАЗОЛ ОТНОСИТСЯ К ГРУППЕ ПРЕПАРАТОВ

1) адреноблокаторы
2) блокаторы протонного насоса
3) спазмолитики
4) М-холиноблокаторы

23. ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ ПИЛОРИЧЕСКОГО ХЕЛИКОБАКТЕРИОЗА ОЦЕНИВАЕТСЯ ПО

1) результатам тестов на H.pylory через месяц после окончания лечения
2) частоте рецедивов в течение года после окончанию курсового лечения
3) результатам тестов на H.pylory сразу после окончания курса лечения
4) по величине титра к H.pylory H.

24. ОСНОВУ ХЕЛИКОБАКТЕРНОГО ХРОНИЧЕСКОГО ГАСТРИТА СОСТАВЛЯЕТ

1) воспаление с инфильтрацией собственной пластинки слизистой оболочки желудка нейтрофилами, лимфоцитами и плазмоцитами
2) очаговая инфильтрация эпителия и желез
3) колонизация слизистой микробами
4) метаплазия

25. ЦИТОПРОТЕКТОР - ЭТО

1) де-нол
2) тетрациклин
3) солкосерил
4) витамины групы В

СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ

№	Ситуационная задача
1.	Мужчина 55 лет, 3 года страдает язвенной болезнью 12-перстной кишки с частыми рецидивами. Проводилась курсовая антисекреторная терапия H_2-блокаторами с положительным эффектом. Настоящее ухудшение в течение последней недели, когда появилась резкая слабость, тошнота, головокружение, сердцебиение, черный дегтеобразный стул. Госпитализирован с подозрением на желудочно-кишечное кровотечение. При ЭГДС была выявлена кровоточащая язва луковицы двенадцатиперстной кишки, выполнен эндоскопический гемостаз. Проводилась парентеральная антисекреторная терапия (контролок), вентер, переливалась кровь. **Вопрос:** 1. Определите дальнейшую лечебную тактику
2	Больная С., 34 лет, предъявляет жалобы на боли в эпигастрии через 1,5 часа после еды, утром натощак, чувство быстрого насыщения, тяжесть в эпигастрии после еды. При ЭГДС картина хронического антрального гастрита, дуоденита. H. pylori–тест положительный (++). **Вопросы:** 1. Диагноз. 2. Дальнейшая тактика ведения.
3	Больная М. 34 лет жалуется на боли жгучего характера в подложечной области, возникающие натощак и по ночам, изжогу, тошноту, иногда, на высоте болей, рвоту, приносящую облегчение. Данные симптомы беспокоят 10 лет, возникают, в основном, весной и осенью. Самостоятельно принимает соду, алмагель, вызывающие положительный эффект. Настоящее обострение связывает с приемом Вольтарена по поводу болей в поясничной области. *Объективно:* состояние удовлетворительное, кожа обычной окраски, влажная. Пульс – 60 уд/мин, АД – 100/70 мм рт. ст. Язык влажный, густо обложен белым налетом. Живот обычной формы, не вздут, при пальпации резко болезненный в эпигастральной области. Стул со склонностью к запорам (1 раз в 2 дня). *Общий анализ крови:* гемоглобин – 130 г/л, СОЭ – 10 мм/ч, лейкоциты – $5{,}2\times10^9$/л; лейкоформула: палочкоядерные нейтрофилы – 2%, сегментоядерные нейтрофилы – 66%, лимфоциты - 27, моноциты - 5. *Биохимический анализ крови:* АЛТ – 40 ед/л, АСТ – 32 ед/л. Диастаза мочи – 64 ед. *ЭФГДС:* пищевод свободно проходим, кардия смыкается. В желудке натощак содержится большое количество светлой

	секреторной жидкости и слизи. Складки слизистой оболочки желудка утолщены, извитые, диффузно гиперемированы. Луковица 12-перстной кишки деформирована, на задней стенке выявляется дефект слизистой оболочки до 0,7 см в диаметре. Края дефекта имеют четкие границы, гиперемированы, отечны. Дно дефекта покрыто фибринозными наложениями белого цвета. Постбульбарные отделы без патологии. *Хелик-тест:* базальный уровень – 4 мм; нагрузочный уровень – 10 мм; показатель прироста – 6 мм; Нр (+). **Вопросы:** 1.Сформулируйте диагноз. 2.Перечислите экзогенные и эндогенные предрасполагающие факторы, приводящие к развитию данного заболевания. 3.Определите показания к госпитализации больных с данным диагнозом. 4.Назначьте лечение.
4	Мужчина 55 лет обратился к врачу-терапевту участковому с жалобами на изжогу, боли за грудиной, появляющиеся после еды и физической нагрузки. Отмечает также усиление болей при наклонах и в горизонтальном положении. Из анамнеза известно, что изжога беспокоит около 20 лет. Не обследовалась. Последние 2 месяца появились данные боли за грудиной. *При осмотре:* состояние удовлетворительное. Индекс массы тела (ИМТ) 39 кг/м^2. Кожные покровы обычной окраски, чистые. В легких – дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца ясные, ритимчные, ЧСС – 72 удара в минуту, АД - 120/80 мм рт. ст. При пальпации живот мягкий, безболезненный. Печень по краю реберной дуги. Размеры - 10×9×8 см. Селезенка не пальпируется. Данные фиброгастродуоденоскопии: в нижней трети пищевода выявлены эрозии, занимающие около 40% окружности пищевода. **Вопросы:** 1. Предположите наиболее вероятный диагноз. 2. Обоснуйте поставленный Вами диагноз. 3. Составьте и обоснуйте план дополнительного обследования пациента. 4. Дайте немедикаментозные рекомендации больному. 5. Порекомендуйте пациенту медикаментозное лечение и обоснуйте свой выбор.
5	Больная 43 лет на приеме терапевта по поводу постоянных, усиливающихся после погрешностей в диете болей в верхней половине живота, временами с иррадиацией в спину, похудание. В 40-летнем возрасте перенесла холецистэктомию по поводу калькулезного холецистита. Через полгода после операции появились почти постоянные, усиливающиеся после

	погрешностей в диете боли в верхней половине живота, временами с иррадиацией в спину. При применении спазмолитиков и при соблюдении диеты самочувствие улучшалось. Последние 1,5-2 года присоединился практически постоянный неоформленный стул, стала терять вес (похудела на 8 кг за 2 года). На протяжении этого же времени возникал зуд промежности, стала больше пить жидкости, участились мочеиспускания. *При осмотре* состояние больной удовлетворительное. Телосложение правильное, незначительно повышенного питания. Рост – 175 см, вес – 90 кг, ИМТ – 29 кг/м^2. Голени пастозны. При сравнительной перкуссии легких определяется легочный звук. Аускультативно дыхание жесткое, проводится во все отделы. Тоны сердца приглушены, ритмичные, шумы не выслушиваются. ЧСС=80 уд/мин., АД - 156/85 мм рт. ст. Язык влажный, у корня обложен белым налетом. При поверхностной пальпации живота отмечается некоторая болезненность в эпигастрии и в правом подреберье. Симптомов раздражения брюшины нет. При глубокой пальпации пальпируется сигмовидная кишка в виде умеренно подвижного безболезненного цилиндра, диаметром 1,5 см. Имеется болезненность в зоне Шоффара. Положительный симптом Керте, симптом Мейо-Робсона. *При перкуссии живота* — тимпанит. Размеры печени по Курлову – 15х13х11 см. Печень выступает из-под реберной дуги на 3-4 см, край умеренной плотности, безболезненный. Симптом Пастернацкого отрицательный с обеих сторон. **Вопросы:** 1.Сформулируйте предварительный диагноз. 2.Поражение какого органа можно предположить, и с чем это связано? 3.Назначьте необходимые дополнительные методы обследования пациенту. 4.Определите тактику лечения больного. 5.Перечислите заболевания, с которыми необходимо проводить дифференциальную диагностику данного заболевания.

ОТВЕТЫ НА ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ И СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ

Эталоны ответов на тестовые задания

1-1	1-2	3-2	4-3	5-1
6-2	7-3	8-1	9-1	10-4
11- 2	12- 1	13-3	14- 1	15-1
16-1	17-4	18-1	19-2	20-1
21-4	22-2	23-4	24-1	25-1

Эталоны ответов на ситуационные задачи

Задача	Ответ
1	Курс 10-ти дневной эрадикационной квадротерапии H.pylori (с препаратом висмута) и последующее назначение поддерживающей антисекреторной терапии ИПП в течение года
2	1.Хронический гастродуоденит, ассоциированный с H.pylori-инфекцией. 2. Курс 10-ти дневной эрадикационной терапии H.pylori.
3	1. Язвенная болезнь с локализацией язвы (0,7 см) средних размеров на задней стенке луковицы двенадцатиперстной кишки, фаза обострения. Рубцово-язвенная деформация луковицы двенадцатиперстной кишки. 2.**Экзогенные факторы**: нервно-психические воздействия, психоэмоциональный стресс; травмы, заболевания головного мозга; алиментарный фактор; приём лекарственных препаратов (НПВП, ГК и др.); бытовые и производственные вредности; метеорологические условия; инфицирование Helicobacterpylori. **Эндогенные факторы**: наследственная предрасположенность; первая группа крови; конституциональный статус; пол и возраст; заболевания внутренних органов; дисбактериоз гастродуоденальной зоны. 3.**Показания к госпитализации:** больные с осложнённым и часто рецидивирующим течением заболевания; больные язвой желудка, если нет возможности провести квалифицированное исследование гастробиоптата; больные язвой, протекающей с выраженным болевым синдромом или болевым синдромом, который не купируется в течение недели амбулаторного лечения; больные с гастродуоденальными язвами, развившимися у ослабленных больных или на фоне тяжёлых сопутствующих заболеваний; при невозможности организовать лечение больного и контроль за заживлением язвы в поликлинических условиях. 4. Лечение: трёхкомпонентная схема: Омез 20 мг 2 раза в день + Кларитромицин 500 мг 2 раза в день + Амоксициллин

	1000 мг 2 раза в день (или Метронидазол 500 мг 3 раза в день) (10 дней). При неэффективности - четырёхкомпонентная схема: Омез 20 мг 2 раза в день + Тетрациклин 500 мг 4 раза в день + Метронидазол 500 мг 3 раза в день + Де-нол 240 мг 2 раза в день (10 дней).
4	1. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. Эзофагит II степени. Ожирение II степени. 2. Диагноз ГЭРБ) установлен на основании жалоб больной на изжогу, боли за грудиной, данных анамнеза (изжога более 20 лет), степень эзофагита установлена на основании эндоскопической картины, степень ожирения - на основании данных ИМТ. 3. Пациенту рекомендовано: проведение рентгеноскопии пищевода и желудка для исключения грыжи пищеводного отверстия диафрагмы; проведение суточной внутрипищеводной pH-метрии для определения критериев патологического рефлюкса; ЭКГ; проведение проб с физической нагрузкой (исключить ИБС). 4. Частое дробное питание 5-6 раз в день, ужин за 3 часа до сна, соблюдение диеты с исключением жирной пищи, шоколада, кофе, цитрусовых, лука, чеснока, приподнять головной конец кровати на 10-15 см, не носить тугих поясов, корсетов, нормализовать вес. 5. Ингибиторы протонной помпы – базисная группа препаратов для лечения кислотозависимых заболеваний (Омепразол, Лансопразол, Эзомепразол, Пантопразол, Рабепразол), антациды (Маалокс, Алмагель, Фосфалюгель и т. п.) – симптоматическая терапия, прокинетики (Этаприд) влияет на тонус нижнего пищеводного сфинктера, улучают антродуоденальную координацию.
5	1.Вторичный хронический панкреатит, билиарозависимый, болевая форма, средней тяжести, часто рецидивирующего течения в стадии обострения. Хронический реактивный персистирующий гепатит. Состояние после холецистоэктомии (7 лет назад). Вторичный (панкреатогенный) сахарный диабет. 2. Поражение ПЖ связано с операцией на желчном пузыре и желчевыводящих путях. 3. Биохимический анализ крови: общий белок, белковые фракции, трансаминазы, амилаза, липаза, трипсин, антитрипсин, билирубин общий, прямой; анализ мочи на диастазу; исследование дуоденального содержимого; анализ кала: стеаторея, креаторея, амилорея; обзорная рентгенография брюшной полости; УЗИ поджелудочной железы и гепатобилиарной системы; РХПГ; гликемический и глюкозурический профиль. 4. Госпитализация в гастроэнтерологическое отделение; голодная диета, диета № 16 панкреатическая, жидкая и

	полужидкая пища, 6-ти разовое питание на протяжении 3-6 дней; Н2-блокаторы (Ранитидин, Фамотидин) или ингибиторы протонной помпы Омепразол); холинолитики (Платифиллин); спазмолитики (Дротаверин); обезболивающие; полиферментные препараты; лечение СД. 5.Основные заболевания, с которыми проводят дифференциальную диагностику ХП: ЯБ желудка и ДПК; хронический холецистит; хронический энтерит и колит; хронический абдоминальный ишемический синдром; рак ПЖ.

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

Основная литература

1. Поликлиническая терапия: учебник / под ред. И.Л. Давыдкина, Ю.В. Щукина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 688 с.
2. Сторожаков Г.И., Чукаева И.И., Александров А.А. Поликлиническая терапия: учебник. – 2 изд., перераб. и доп. –М.: ГЭОТАР-Медиа. 2013. – 640 с.
3. Маколкин В.И., Овчаренко С.И. Внутренние болезни: учебник. Изд.6-е, перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа,2015. –768 с.: ил.
4. Клиническая фармакология и фармакотерапия в реальной врачебной практике: мастер класс: учебник / В.И. Петров.- М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 880 с.

Дополнительная литература

3. Гастроэнтерология: руководство / Я.С. Циммерман. – 2-е изд., перераб. и доп. – М: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 816 с.
4. Гастрорефлюксная болезнь и ассоциированная патология / И.В. Маев, С.Г. Бурков, Г.Л. Юренев. – М.: Литтера, 2014. – 352с.: ил.
5. Болезни желудка / И.В. Маев, А.А. Самсонов, Д.Н. Андреев. – М: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 976 с.
6. Хатьков И.Е., Маев И.В., Абдулхаков С.Р. и др. Российский консенсус по лечению и диагностике хронического панкреатита // Терапевтический архив. – 2017. – № 89 (2). – 105-11.
7. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Охлобыстин А.В. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению экзокринной недостаточности поджелудочной железы // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2017. – №27 (2). –С. 54-80.
8. Маев И.В., Драпкина О.М., Лазебник Л.Б. Положения к алгоритму по ведению первичных необследованных пациентов с симптомами диспепсии на этапе первичной медико-санитарной помощи // Профилактическая медицина. – 2019 – № 22 (1). – С. 35–42.
8. Денисова О.А., Ливзан М.А., Денисов А.П., Кун О.А. Индивидуализированный подход к обследованию пожилого пациента с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью // Российский медицинский журнал. – 2019. – №7. – С.2-5.
1. Дифференциальная диагностика основных клинических синдромов на догоспитальном этапе: учебное пособие / Под. редакцией профессора В.А.Башкатова. – Благовещенск, 2008. – 158 с.
9. Драпкина О.М., Марцевич С.Ю. Гастропротекция в практике терапевта: что остается за кадром // Эффективная фармакотерапия. –2014 – №8. – С.72-78.
10. Ивашкин В.Т., А.А. Шептун А.А. и соавт. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению язвенной болезни // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2016. № 26 (6). – С.40-54.

11. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции Helicobacter pylori у взрослых // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2018. – № 28(1). – С. 55–77.
12. Ивашкин В.Т., Маев Ю.А. и соавт. Клинические рекомендации РГА по диагностике и лечению функциональной диспепсии // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. –2017 – № 27 (1). – С.50-61.
13. Ивашкин В.Т., Полуэктова Е.А., Ляшенко О.С и др. Лечение пациентов с синдромом раздраженного кишечника: прошлое, настоящее, будущее // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2015. – №1. – С.17.

Учебное издание

Павленко Валентина Ивановна, д.м.н., доцент, профессор кафедры факультетской и поликлинической терапии ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России

Гончарова Ольга Михайловна, к.м.н., доцент кафедры факультетской и поликлинической терапии ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России

Солуянова Ирина Петровна, к.м.н., ассистент кафедры факультетской и поликлинической терапии ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России

КИСЛОТОЗАВИСИМЫЕ И АССОЦИИРОВАННЫЕ С HELICOBACTER PYLORI ЗАБОЛЕВАНИЯ В ПРАКТИКЕ УЧАСТКОВОГО ВРАЧА-ТЕРАПЕВТА

Учебное пособие

Подписано в печать 12.10. 2020. Формат 60х84/16.
Усл. печ.л. - 9,76. Уч.-издат.л.- 9,16. Тираж 500 экз.
Отпечано в типографии ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России
г. Благовещенск, ул. Горького, 95