Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого"
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Кафедра терапии ИПО

Терапия. Ординатура

Сборник методических указаний для обучающихся
к аудиторным практическим по специальности ординатуры
31.08.49 Терапия

В 6 частях
Часть 5

Красноярск
2018

Терапия. Ординатура: сб. метод. указаний для обучающихся к практическим занятиям по специальности ординатуры 31.08.49 Терапия /сост. Е. Г. Грищенко, О.А. Байкова, Н.Н. Николаева. В 6 ч. – Красноярск: тип. КрасГМУ, 2018. Ч. 5. –518 с.

Составители: д.м.н., проф. Грищенко Е.Г.,
к.м.н., доц. Байкова О.А.,
к.м.н., проф. Николаева Н.Н.

Сборник методических указаний к практическим занятиям предназначен для аудиторной работы обучающихся. Составлен в соответствии с ФГОС ВО № 1092 от 25.08.2014 г подготовки кадров высшей квалификации в ординатуре по специальности 31.08.49 Терапия, рабочей программой специальности (2018 г.) и СТО 7.5.10-16. Выпуск 1.

Рекомендован к изданию по решению ЦКМС № 6 от 25 июня 2018 г.

1. Индекс ОД. О.01.1.4.103. Тема занятия: «Значение инструментальных методов обследования в диагностике гастроэнтерологических заболеваний »

2. Форма организации учебного процесса – практическое

3. Значение темы. Диагностика заболеваний желудочно-кишечного тракта требует, чаще всего, проведения комплексного обследования, лишь тогда диагноз можно считать наиболее достоверным. Кроме того, объем информации, полученной при комплексном обследовании, позволяет провести дифференцированную терапию и детализировать врачебный прогноз. Особое значение имеет изучение желудочной секреции, особенности которой играют ведущую роль в патогенезе язвенной болезни. Изучение желудочной секреции, правильная интерпретация ее показателей дают возможность для подбора адекватной антисекреторной терапии при язвенной болезни – самой распространенной гастроэнтерологической патологии. Научные открытия последних 2-х десятилетий - открытие Helicobacter pilori, вируса гепатита С, внедрение в клиническую практику дополнительных методов обследования – КТ, ЯМР и др. – диктует необходимость знания не только фундаментальных, но и новых методов обследования для диагностики и лечения для диагностики и лечения заболеваний на современном уровне.

4. Цели обучения

Общая цель: - УК 1, ПК - 5, ПК - 6

Учебная цель: знать наиболее информативные инструментальные методы диагностики основных заболеваний органов пищеварения

Уметь: провести обследование больных, интерпретировать данные дополнительных методов обследования;

владеть: применить результаты обследования к конкретному клиническому случаю

5. План изучения темы:

5.1. Контроль исходного уровня знания - УК 1, ПК - 5, ПК - 6

5.2. Основные понятия и положения темы

ИССЛЕДОВАНИЕ ПИЩЕВОДА

Рентгенологическое исследование пищевода. Рентгеноконтрастное исследование с барием в настоящее время наиболее широко используется с целью диагностики болезней пищевода, определения его двигательной активности и структурных изменений.

Показания к исследованию: дисфагия, боли в груди неясного происхождения, инородное тело в глотке и пищеводе, кровотечение из верхних отделов пищеварительного тракта, подозрение на рефлюкс-эзофагит, операции на пищеводе в анамнезе.

Спонтанный рефлюкс бария из желудка в пищевод вызывает подозрение на ГЭРБ. За перистальтикой пищевода лучше наблюдать при положении больного лежа.

При обнаружении признаков изъязвления, опухоли, стенозирования необходимо эндоскопическое исследование с прицельной биопсией.

Эзофагоскопия. Относится к основным инструментальным методам исследования пищевода, является составной частью эндоскопического

исследования верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Может быть выполнена после рентгенологического исследования, а также применена как первичный метод.

Эзофагоскопию выполняют с диагностической целью для определения причины боли или дисфагии, распознания структурных изменений или установления источника кровотечения, а при подозрении на злокачественное новообразование – для выполнения биопсии.

Пищеводная манометрия используется для оценки причин дисфагии, изжоги или болей за грудиной при исключении их коронарного генеза. Эзофагоманометрию используют для диагностики ахалазии, диффузного спазма пищевода, склеродермии, понижения тонуса кардиального сфинктера. Противопоказаниями, как и при других зондовых процедурах, являются: острые деструктивные эзофагиты, аневризма аорты, упорный кашель и рвота, тяжелое общее состояние и т.д.

Мониторирование pH пищевода. Исследование pH пищевода проводят для обнаружения заброса кислого содержимого желудка в пищевод. Показания: изжога и отрыжка кислым, ретростернальные боли внесердечного происхождения, оценка эффективности лечения рефлюкс-эзофагита. В нормальных условиях pH в нижней трети пищевода составляет 6,0. Критическим считается закисление пищевода (ниже 4,0) в течение более 4 ч в сутки.

ИССЛЕДОВАНИЕ ЖЕЛУДКА И ДВЕНАДЦАТИПЕСРТНОЙ КИШКИ

Рентгенологическое исследование желудка и ДПК должно быть полипозиционным и производится в горизонтальном и вертикальном положениях пациента. Последовательно изучают все отделы, определяют толщину стенок, рельеф слизистой, перистальтику, эвакуаторную функцию, наличие дуоденогастрального и гастроэзофагеального рефлюксов. Исследование считается законченным при прохождении контрастного вещества до начальных отделов тощей кишки. Чрезвычайно велико значение в диагностике инфильтративных форм рака.

Гастродуоденоскопия. Позволяет не только выполнить прямое визуальное исследование, но и получить с помощью биопсии образцы для микробиологического и гистологического изучения.

В последнее время широкое распространение получил ***суточный мониторинг интрагастральной pH***, который выполняется трансназальными pH-зондами на аппарате “Гастроскан-24”. Преимуществом данной методики является возможность оценки суточного ритма желудочной секреции, оценка эффективности и продолжительности действия антисекреторных препаратов, а значит, и их индивидуальный подбор.

ИССЛЕДОВАНИЕ ТОНКОЙ КИШКИ

Для проведения ***эндоскопического исследования*** с одновременным проведением биопсии доступны лишь проксимальная часть тощей и дистальная часть подвздошной кишки, что имеет значение в основном для диагностики редких форм заболеваний тонкой кишки (целиакия, болезнь Уиппла, лимфома, болезнь Крона и др.).

Рентгенологическому исследованию доступна вся тонкая кишка, поэтому метод является основным для распознавания заболеваний тонкой кишки. Метод

позволяет оценить состояние рельефа слизистой оболочки, тонус, перистальтику, скорость и характер заполнения, выявить кишечную гиперсекрецию. Наиболее важную роль рентгенологическое исследование играет в диагностике опухоли, лимфогранулематоза и неходжкинской лимфомы тонкой кишки, а также болезни Крона, туберкулезного илеотифлита.

В настоящее время для исследования всей тонкой кишки применяется **капсульная эндоскопия.**

ИССЛЕДОВАНИЕ ТОЛСТОЙ КИШКИ

Рентгенологическое исследование. В некоторых случаях обзорные рентгенограммы брюшной полости могут дать существенную информацию (например, толстокишечная непроходимость), однако обычно для диагностики патологических поражений толстой кишки необходимо проведение контрастного исследования с бариевой взвесью (ириrоскопия). С помощью обычно контрастной бариевой клизмы возможно выявление поражений, обусловливающих изменение контуров или дефектов наполнения. На снимках, полученных после опорожнения, могут быть выявлены дефекты слизистой оболочки или подслизистой основы.

В результате применения методики двойного контрастирования может быть детально изучена слизистая оболочка, что увеличивает точность диагностики.

При сосудистой патологии и для определения места кровотечения возможно использование ***селективной артериографии.***

Ректороманоскопия. Средняя глубина введения тубуса жесткого ректоскопа 16-20 см. Жесткая ректороманоскопия дает возможность выявить до 30% колоректальных полипов и рака. Особенно важен метод в диагностике язвенного колита, при котором процесс, как правило, начинается с прямой кишки.

Колоноскопия – исследование всех отделов толстой кишки при помощи фиброколоноскопа. Основными показаниями к проведению колоноскопии являются:

- клинические признаки доброкачественных или злокачественных опухолей толстой кишки;
- язвенный колит (вне выраженного обострения) болезнь Крона;
- срочное определение источника кровотечения.

ИССЛЕДОВАНИЕ ПЕЧЕНИ

Ультразвуковое исследование. Возможности метода для выявления диффузных заболеваний печени ограничены. Однако метод довольно эффективен в распознавании стеатоза печени.

УЗИ лучше обнаруживает очаговые изменения печени; позволяет установить даже небольшое присутствие асцитической жидкости в брюшной полости. С помощью УЗИ можно выявить расширенную воротную вену, коллатерали и спленомегалию при портальной гипертензии.

Допплеровское УЗИ позволяет определить скорость и направление кровотока в сосуде. Метод применяют при подозрении на блок печеночной вены, тромбоз печеночной артерии и воротной вены. При портальной гипертензии можно определить направление кровотока по воротной вене и наличие портальных шунтов.

Компьютерная томография позволяет получить изображение печени в виде последовательных горизонтальных срезов (обычно 10-12 срезов). Имеет диагностические преимущества перед УЗИ в случаях развития патологического процесса на границе печени и соседних органов, когда важно установить первичную локализацию заболевания. Для получения лучшего изображения кровеносных сосудов и паренхимы печени вводят контрастное вещество внутривенно.

Радиоизотопное сканирование. В случаях активного ЦП контуры печени несколько деформируются, часто увеличивается левая доля, селезенка интенсивнее накапливает изотоп.

Лапароскопия – технически достаточно сложный и травматичный метод исследования, поэтому используется по четким показаниям, главным из коорых является уточнение узловатых образований в печени, чему помогате прицельная биопсия печени.

Пункционная биопсия печени является инвазивным методом. Показаниями служат подозрение на хронический гепатит и цирроз печени, алкогольное

поражение печени, лекарственный гепатит, семейные и генетически обусловленные заболевания печени, гепатомегалия, желтуха неясного генеза.

ИССЛЕДОВАНИЕ БИЛИАРНОЙ СИСТЕМЫ

Ультразвуковое исследование – наиболее информативный метод в инструментальном обследовании больного с билиарной патологией. Имеет высокую диагностическую точность при камнях желчного пузыря (до 96%). Метод позволяет обнаружить полипы и рак желчного пузыря. С помощью УЗИ можно определить уровень и причину обструкции желчных путей у 50-60% обследованных.

Компьютерная томография обладает невысокой точностью в диагностике камней желчного пузыря и протоков. Однако с ее помощью можно отличить холестериновые камни от камней, содержащих кальций, что важно при определении показаний к растворению камней и литотрипсии. КТ чаще, чем УЗИ, позволяет определить уровень и причину обструкции желчных путей.

МРТ брюшной полости — лидирует в диагностике и верификации заболеваний холедоха: стриктура, камни холедоха, неопластические процессы холедоха и БДС

Эндоскопическая ретроградная панкреатохолангиография (ЭРХПГ) — позиционируется сегодня, как хирургичекое эндоскопическое пособие при уже имеющемся диагнозе и осуществляется, преимущественно, с целью проведения папилосфинктеротомии при стриктурах холедоха и жоледохолитиазе. Как диагностический метод РХПГ в силу высокого риска осложнений сегодня не используется. Его сполна заменяет МРТ брюшной полости с МРХПГ

ИССЛЕДОВАНИЕ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Обзорная рентгенография органов брюшной полости. Типичным рентгенологическим признаком хронического панкреатита служит рассеянный кальциноз железы с характерной локализацией вблизи 2 поясничного позвонка.

УЗИ относится к необходимым исследованиям, проводимым при подозрении на ХП. Исследование можно считать полноценным, если удалось визуализировать протоки ПЖ. В пользу ХП свидетельствуют увеличение эхогенной плотности железы, появление неровной плотности и изменение размеров. У части больных отмечается уменьшение ПЖ, выявление кальцинатов и различных деформаций протоков ПЖ. Многочисленные исследования показывают, что чувствительность УЗИ при ХП составляет 85%. Необходимо также отметить, что если полагаться только на данные УЗИ, то это может привести к гипердиагностике ХП. При карциноме искажаются очертания железы, опухоль размером более 3 см обычно обнаруживается в виде локального безэхогенного образования. УЗИ позволяет выявить кисты ПЖ.

КТ применяется в основном в случаях подозрения на карциному ПЖ, это связано с дороговизной метода. Примерно в 15% КТ превосходит по своим возможностям УЗИ при неосложненной форме. Это превосходство особенно проявляется при псевдоопухолевых и кистозных формах, при карциномах ПЖ. Диагностическая эффективность составляет 85%, особенно при повторных исследованиях.

Эндоскопическое исследование ДПК, желудка и пищевода. Исследование выявляет ряд признаков, свидетельствующих о возможных патологических процессах в ПЖ - деформация или выбухание задней стенки желудка (симптом панкреатического “порога”), свидетельство увеличенной в размерах ПЖ; болезненность при проведении дуоденоскопа в постбульбарную часть ДПК; выявление признаков дуоденального папиллита - частого спутника ХП.

Магнитно-резонансная томография. Роль исследования при заболеваниях ПЖ растет. Область применения магнитно-резонансной панкреатохолангиографии (МРПХГ) расширяется, в первую очередь, за счет уточнения причин обструкции протоков, оставшихся нераспознанными при ЭРХПГ.

5.3. Самостоятельная работа по теме

- разбор больных

5.4. Итоговый контроль знаний

- ответы на вопросы по теме занятия

1. Показания к РХПГ- УК 1, ПК 5
2. Возможности УЗИ при патологии билиарной системы. -УК 1, ПК 5
3. Сравнительная характеристика рентгеноскопии и ФГС желудка.-УК 1, ПК5
4. Инструментальная диагностика патологии пищевода.
5. Показания к КТ и ЯМР. -УК 1, ПК 5

6. Обследование кишечника. - УК 1, ПК 5

- **Тестовые задания по теме с эталонами ответов-** УК 1, ПК 5, ПК 6, ПК 8

1. РХПГ ЯВЛЯЕТСЯ ИНФОРМАТИВНЫМ МЕТОДОМ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ
   1)расширения общего желчного протока
   2)цирроза печени
   3)хронического активного гепатита
   4)хронического панкреатита
   5)для всего перечисленного

2.СКАНИРОВАНИЕ ПЕЧЕНИ НАИБОЛЕЕ РЕЗУЛЬТАТИВНО В ДИАГНОСТИКЕ
   1) микронодулярного цирроза печени
   2) гепатита
   3) очагового поражения печени
   4) макронодулярного цирроза печени
   5) застойного фиброза печени

3.БИОПСИЯ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ТОНКОЙ КИШКИ ЯВЛЯЕТСЯ ЦЕННЫМ ДИАГНОСТИЧЕСКИМ МЕТОДОМ
   1) при болезни Уиппла
   2) при глютеновой болезни
   3)при склеродермии
   4) при болезни Крона
   5) при всем перечисленном

4.ЛАПАРОСКОПИЮ НАЗНАЧАЮТ

1) при подозрении на первичный рак печени
2) при подозрении на метастатический рак печени
3) для уточнения причины асцита
4) абсцесс печени
5) при всем перечисленном

5.У БОЛЬНЫХ С АСЦИТОМ ПАРАЦЕНТЕЗ ПРИМЕНЯЕТСЯ
1) для диагностических целей
2) для компенсации дыхательных расстройств
3) для быстрого устранения асцита
4) ни для одной из перечисленных целей
5) для всего перечисленного

6. ДИАГНОЗ ДИСКИНЕЗИИ ЖЕЛЧНОГО ПУЗЫРЯ ОСНОВЫВАЕТСЯ
1) на клинических данных
2) на результатах пятифазного дуоденального зондирования
3) на рентгенологических данных
4) на всем перечисленном
5) на анмнестических данных

7. НАИБОЛЕЕ ИНФОРМАТИВНЫМ МЕТОДОМ ДИАГНОСТИКИ ПАТОЛОГИИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ЯВЛЯЕТСЯ
1) рентгенологический
2) ультразвуковой
3) компьютерная томография
4) РХПГ
5) дуоденальное зондирование

8.ПРИ КОПРОЛОГИЧЕСКОМ ИССЛЕДОВАНИИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ЭНТЕРОКОЛИТОМ ВСТРЕЧАЕТСЯ ВСЕ ПЕРЕЧИСЛЕННОЕ, КРОМЕ
1) креатореи
2) мыл и жирных кислот
3) внутриклеточного крахмала
4) внеклеточного крахмала
5) ейтрального жира

9.ПОКАЗАНИЕМ К ЭЗОФАГОСКОПИИ ЯВЛЯЕТСЯ ВСЕ ПЕРЕЧИСЛЕННОЕ, КРОМЕ
1) грыжи пищеводного отверстия диафрагмы
2) эзофагита
3) рака пищевода
4) травмы грудной клетки
5) варикозного расширения вен пищевода

10. ПРОТИВОПОКАЗАНИЕМ ДЛЯ ФИБРОЭНДОСКОПИИ ВЕРХНИХ ОТДЕЛОВ ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОГО ТРАКТА ЯВЛЯЕТСЯ

1)варикозное расширение вен пищевода
2)кровотечение из верхних отделов пищеварительного тракта
3)дивертикул пищевода
4)астматическое состояние
5)рак кардиального отдела желудка

Эталоны ответы
1-1, 2-3, 3-5, 4-5,5-5, 6-2, 7-3, 8-5, 9-4, 10-4

- Ситуационные задачи по теме с эталонами ответов - УК 1, ПК 5
Задача №1-УК 1, ПК 5, ПК 6

Женщина, 46 лет, прооперирована по поводу ЖКБ. Осущесвлена лапароскопическая холецистэктомия в плановом порядке. Через год стали беспокоить приступы болей в эпигстрии, опоясывающего характера, сопровождающиеся подъемом температуры тела до 38 градксов. Притупы повторялись часто, преимущественно, после приема пищи.

1. Учитывая клинико анамнестические данные, о какой патологии можно думать?

2. План обследования для верификации предполагаемого диагноза

3. В какой последовательности следует осуществить инструментальные методы обследования и их задачи

4. Какое обследование несет в данной ситуации основную диагностическую нагрузку

5. Какую манипуляцию следует использовать в лечебных целях

Задача №2 УК 1, ПК 5, ПК 6

Больной 52 лет, из города Ачинска. Болен в течение полугода: беспокоят боли в эпигастрии,в правом подреберье, эпизоды опоясывающих болей, чередование запоров с поносами. В гор. больнице г.Ачинска проведен курс лечения по поводу обострения хронического панкреатита: инфузии конирикала, спазмолитиков, ферменты, био препараты. Одновременно был диагностирован хронический остеохондроз, грыжа диска поясничного отдела позвоночника, по поводу чего пролечился в неврологическом отделении. Однако не смотря на проводимую терапию оставался упорный болевой синдром, в связи с чем обратился в специализированное ГЭО гор. Больницы №20 г.Красноярска. При поступлении – упорные боли в эпигастрии, правом и левом подреберьях, В легких- дыхание везикулярное, хрипов нет. Сердечные тоны умеренно приглушены,ритмичные.,ч.с.с.78 в мин., АД 140-90 мм.рт.ст. Живот при пальпации мягкий, болезненность в точке желчного пузыря ,в эпигастрии, в зоне Шоффара. Клинический и биохимический анализы крови без патологии. Ф.Г.С .- хронический гастрит. узи-умеренная гепатомегалия, желчный пузырь 98-38, уплотнение его стенки, холедох-10,пожелудочная железа-35-32-30,в кале - стеаторея, креаторея. Курс инъекций сандостатина оказался неэффективным.

1.Учитывая клинико анамнестические данные и результаты обследования о какой патологии можно думать?
2. Объясните почему.
3. Какие имеющиеся инструментальные данные диктуют дальнейший план обследования
4. Какие имеющиеся инструментальные данные позволяют вынести предположительный диагноз?
5. Какие методы инструментального обследования позволят уточнить предположительный диагноз?

Задача №3 УК 1, ПК 5, ПК 6

Больной 53 г., поступил в стационар с отеком Квинке, выраженным бронхоспазмом. Кожные покровы резко гиперемированы, в легких дыхание жесткое, в нижних отделах сухие свистящие хрипы, выдох удлинен, сердечные тоны приглушены,ритмичные.,чсс.82 в мин, АД 150-90 мм.рт.ст. Живот при пальпации мягкий, умеренно болезненный в эпигастрии, в точке желчного пузыря, в зоне Шоффара. Отек и бронхоспазм купированы.В анамнезе: в течение 2-х последних лет частые эпизоды дерматита с мучительным кожным зудом, проходящие самостоятельно. Отдыхает на водоемах Красноярского края, увлекается рыбалкой.

ФДС.-эрозивный гастрит, эрозивный эзофагит.

УЗИ-. желчные протоки расширены, желчный пузырь (ж.п.) 100*60 мм, стенка (Ж.П.).-5.мм,поджелудочная железа (П.Ж.) -35-30-30 мм, выраженный метеоризм.

1. клинический анализ крови: Нв-140,лейкоциты-9,8,СОЭ-25, п.я.-1%,с.я.-47%, л.-28%, м.-7%, эоз.-10%.
2. биохимический анализ крови -общий белок-72,альбумины-40, АЛТ- 45, АСТ -45, билирубин-45,3 ммоль/л, реакция непрямая.

В анализе мочи без патологии.

1. Ваш предварительный диагноз?
2. Объясните: почему?
3.С какими заболеваниями нужно дифференцировать?
4. Какие дополнительные обследования следует провести для подтверждения диагноза?
5. Тактика ведения больного и принципы терапии по результатам дообследования?

Задача №4 УК 1, ПК 5, ПК 6

Больная 63 лет жалуется на постоянные тупые боли в эпигастральной области, плохой аппетит, слабость, похудание, субфебрильную температуру. Перед поступлением в клинику появилась иктеричность склер. Объективно ?

1.Ваш предположительный диагноз?
2.Какие методы диагностики Вы предпочтете?
3. Что ожидаете увидеть по результатм РХПГ?
4. объясните причину желтухи?

5.тактика ведения?

Задача №5 УК 1, ПК 5, ПК 6

Больной К., 16 лет, поступил с жалобами на желтушность склер и кожных покровов. Моча, кал окрашены. Впервые на желтушность склер обратили внимание в возрасте 6 лет, когда был прооперирован по поводу врожденного дефекта костей черепа («волчья пасть», «заячья губа»). В последующие годы наблюдался у педиатра. Кожные покровы, склеры, слизистые иктеричны. Сердце и легкие без изменений. Живот мягкий, пальпируется увеличенная плотная селезенка. Кровь: билирубин — 48 ммоль/л, прямая реакция отрицательная, АЛТ-24, АСТ-25.

1. Ваш предположительный диагноз?
2. Какие дополнительные методы исследования необходимы для подтверждения диагноза?
3. При каких еще заболеваниях м.б. увеличен билирубин за счет неконъюгированной фракции?
4. Какие заболевания следует исключить в первую очередь?
5. Причина желтухи у данного пациенты?

Эталоны ответов к ситуационным задачам :

Эталоны ответов к задаче №1

1. Стриктура холедоха, камни коледоха

2. Общепринятый план инструментально-лабораторных методов обследования, включающий МРТ с ХПГ или МСКТ для верификации предполагаемого диагноза

3. МРТ с ХПГ или МСКТ, как заключительный этап при наличии расширенного холедоха (более 8 мм) по УЗИ брюшной плости

4. Основную лиагностическую нагрузку несет МРТ брюшной полости с МР ХПГ

5. РХПГ для осуществления ПСТ и эвакуации камня из холедоха при его наличии.

Эталоны ответов к задаче №2

1. Учитывая проживание в г.Ачинске (Обьский бассейн), клинико лабораторные данные хронического холецистита (уплотнение стенки желчного пузыря, увеличение ero размеров, болезненность при пальпации в точке желчного пузыря), хронического панкреатита (увеличение размеров ПЖ, болезненность в зоне Шофара, стеаторея и креаторея) можно думать об описторхозе,
2. нельзя исключать и непаразитарный хр.холецистит и хр.панкреатит. Крешковый синдром остеохондроза также может давать абдоминальные боли.
3. расширение холедоха до 10 по УЗИ ,увеличение размеров желчного пузыря позволяют предположить камень холедоха, стриктуру холедоха в месте впадения в Б.Д.С., патологию фатерова соска (папиллит , опухоль, дивертикул).
4. дуоденоскопия и РХПГ.

5. Примечание. больному была проведена дуоденоскопия, обнаружившая нарушение оттока желчи, что еще более подтвердило необходимость проведения РХПГ. На РХПГ-аденома фатерова соска. Удалена эндоскопически.

Эталоны ответов к задаче №3

1. Хронический описторхоз: хр.холецистит, обострение,хр. панкреатит, обострение, эрозивный гастрит, эрозивный эзофагит паразитарного генеза. Аллергические реакции в виде дерматита. Отек Квинке. Бронхиальная астма.

2. за хронический описторхоз свидетельствуют данные анамнеза: отдых на водоемах Красноярского края, увлечение рыбалкой; характерное сочетание аллергических реакций с явлениями холецистита (растянутый Ж.П., утолщение его стенки до 5 мм), панкреатита (увеличение размеров П.Ж., метеоризм, стеаторея и креаторея по копрограмме), эрозивного гастрита, эрозивного эзофагита А также эозинофилия, гипербилирубинемия до 45,3 за счет выделения гемолитических веществ при жизнедеятельности паразита.

3. Диагноз следует дифференцировать с: фасциолезом; кишечным гельминтозом (дифиллоботриозом, аскаридозом и т.д.), с сопутствующим хр.холециститом, хр.панкреатитом в ст.обострения и эрозивным гастродуоденитом, хр. холециститом и хр. Панкреатитом, с сопутствующей эндогенной бронхиальной астмой и аллергическими реакциями по типу дерматита.

4. кал на я.гл.№5, дуоденальное зондирование.

5. при нахождении паразитов в кале или дуоденальном содержимом – курс дегельминтизации:описторхоз, дифиллоботриоз-бильтрицид; аскаридоз, фасциолез-немозол. Лечение бильтрицидом проводится после рубцевания эрозий желудке и пищеводе.

Эталоны ответов к задаче №4

1. Рак головки поджелудочной железы

2. ретроградная панкреатохолангиография; УЗИ и КТ;

3. изменение диаметра вирсунгова протока с участком стенозирования

4. сдавление увеличенной головкой поджелудочной железы общего желчного протока

5. хирургическое лечение

Эталоны ответов к задаче №5

1. болезнь Жильбера
2. развернутый анализ крови с посчетом ретикулоцитов, генетический анализ на наличие синдрома Жильбера
3. гемолитические анемии
4. вирусные гепатиты, болезнь Вильсона и др.
5. парциальная недостаточность фермента глюкоронидазы

6. Домашнее задание по теме. (согласно методическим указаниям к внеаудиторной работе по теме следующего занятия)

7. Примерная тематика НИР

1. МРТ в клинической практике: принципы методики, дигностические возможности
2. Особенности МРТ и МСКТ: принципы воздействия и их различия
3. Лечебная значимость РХПГ
4. Принципы ультразвуковой диагностики, особенности воздействия ультразвука
5. ФГС и рентгеноскопия желудка: задачи и возможности каждого из этих методов.

8. Рекомендуемая литература

Перечень основной литературы

				Кол-во экземпляров	
№ п/п	Наименование, вид издания	Автор(-ы), составитель(-и), редактор(-ы)	Место издания, издательство, год	В библиотеке	На кафедре
1	2	3	4	5	6
1.	Внутренние болезни [Электронный ресурс] : учеб. для мед. вузов. Т. 1.. - Режим доступа: https://www.books-up.ru/ru/read/vnutrennie-bolezni-v-2-t-t-1-2990917/	ред. С. И. Рябов	СПб. : СпецЛит, 2015.	ЭБС Букап	-/-
2.	Внутренние болезни [Электронный ресурс] : учеб. для мед. вузов. Т. 2.. - Режим доступа: https://www.books-up.ru/ru/read/vnutrennie-bolezni-v-2-t-t-2-2991838/	ред. С. И. Рябов	СПб. : СпецЛит, 2015.	ЭБС Букап	-/-
3.	Внутренние болезни [Электронный ресурс] : учебник. Т. 1. - Режим доступа: http://www.studmedlib.ru/ru/book/ISBN9785970433102.html	ред. В. С. Моисеев, А. И. Мартынов, Н. А. Мухин	М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015.	ЭБС Консультант студента (ВУЗ)	-/-
4	Внутренние болезни [Электронный	ред. В. С.	М. :	ЭБС	-/-

	ресурс] : учебник. Т. 2. - Режим доступа: http://www.studmedlib.ru/ru/book/ISBN9785970433119.html	Моисеев, А. И. Мартынов, Н. А. Мухин	ГЭОТАР-Медиа, 2015.	Консультант студента (ВУЗ)	
5	Гастроэнтерология [Электронный ресурс] : руководство. - Режим доступа: http://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970432730.html	Я. С. Циммерман	М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015.	ЭМБ Консультант врача	-/-

Перечень дополнительной литературы

				Кол-во экземпляров	
1	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**
1	Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: анатомо-эндоскопические и клинико-инструментальные основы этиологии, патогенеза, диагностики и лечения	О. Б. Дронова, И. И. Каган, А. А. Третьяков	М. : БИНОМ, 2014.	1	-/-
2	Гастроэнтерология [Электронный ресурс] : рук. для врачей. - Режим доступа: https://www.books-up.ru/read/gastroenterologiya-3001020/?page=1	ред. Е. И. Ткаченко	СПб. : СпецЛит, 2013.	ЭБС Букап	-/-
3	Гастроэнтерология [Электронный ресурс] : руководство. - Режим доступа: http://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970432730.html	Я. С. Циммерман	М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015.	ЭМБ Консультант врача	-/-
4	Классификации заболеваний внутренних органов [Электронный ресурс] : учеб. пособие. - Режим доступа: https://www.books-up.ru/read/klassifikacii-zabolevanij-vnutrennih-org	ред. А. В. Гордиенко, В. Ю. Голофеевский	СПб. : СпецЛит, 2013.	ЭБС Букап	-/-

Электронные ресурсы:
ЭБС КрасГМУ «Colibris»;
ЭБС Консультант студента ВУЗ
ЭМБ Консультант врача
ЭБС Айбукс
ЭБС Букап
ЭБС Лань
ЭБС Юрайт

СПС КонсультантПлюс
НЭБ eLibrary
БД Sage
БД Oxford University Press
БД ProQuest
БД Web of Science
БД Scopus
БД MEDLINE Complete

1. Индекс ОД. О.01.1.4.103 Тема занятия: «Значение лабораторных методов обследования в диагностике гастроэнтерологических заболеваний »
2. Форма организации занятия –практическое.
3. Значение темы. Диагностика заболеваний желудочно-кишечного тракта требует, чаще всего, проведения комплексного обследования, лишь тогда диагноз можно считать наиболее достоверным. Кроме того, объем информации, полученной при комплексном обследовании, позволяет провести дифференцированную терапию и детализировать врачебный прогноз. Оценка РН — метрии, правильная интерпретация ее показателей дают возможность для подбора адекватной антисекреторной терапии при ГЭРБ. Проведение дуоденального зондирования является необходимостью в клинической практике Красноярского края ви связи с эндемичностью региона по описторхозу. Научные открытия последних 2-х десятилетий - открытие Helicobacter pilori, вируса гепатита С, внедрение в клиническую практику дополнительных методов обследования – КТ, ЯМР и др. – диктует необходимость знания не только фундаментальных, но и новых методов обследования для диагностики и лечения для диагностики и лечения заболеваний на современном уровне.
Цели обучения
Общая цель: - УК 1, ПК 5 , ПК 6
Учебная цель: знать наиболее информативные инструментальные методы диагностики основных заболеваний органов пищеварения
Уметь: провести обследование больных, интерпретировать данные дополнительных методов обследования
Владеть умением применения результатов обследования к конкретному клиническому случаю
5. План изучения темы:
5.1. Контроль исходного уровня знаний - - УК 1, ПК 5 , ПК 6
5.2. Основные понятия и положения темы
МЕТОДЫ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЙ ЗОНЫ
одним из ведущих этиологических факторов хронического атрофического гастрита (АГ), рака желудка (РЖ) и язвенной болезни считается Helicobacter pylori (H. p.)

Все многообразие методов диагностики Н. р. можно разделить на инвазивные и неинвазивные (табл.1), прямые (определение собственно Н. р.) и косвенные (определение продуктов жизнедеятельности Н. р.)

Инвазивные методы

Молекулярно-генетический метод (ПЦР) исследования биоптатов СОЖ. Гистологический – позволяет обнаружить микроорганизм в биоптатах СОЖ. Обязательно взятие биоптатов из разных мест слизистой желудка. К несомненным достоинствам метода следует отнести возможность не просто идентификации НР, но и оценки состояния его взаимоотношений со слизистой оболочкой и выраженности ее изменений (воспаления, атрофии, метаплазии и дисплазии). Наряду с собственно гистологическим методом, может использоваться цитологическое исследование *мазков-отпечатков* с СОЖ, однако чувствительность этой методики достаточно низкая.

Неинвазивные методы

Серологический **(**скрининг) – определение антител (а/т) к Н. р. классов IgG, IgA, IgM, IgG к цитотоксину CagA и VacA. методом иммуноферментного анализа (ИФА). Циркулирующие а/т чаще всего представлены IgG, которые выявляются, начиная с 3-х -4-х недель после инфицирования. Системный IgA ответ обычно менее выражен, но может указывать на более сильное местное воспаление. В редких случаях у инфицированного человека может наблюдаться только IgA ответ. А/т класса IgM выявляются редко, их присутствие может указывать на раннюю инфекцию Н.р. Данный метод показан для скрининга в популяции и первичной диагностики Н.р. Преимуществом метода является возможность обнаружения Н.р. даже при ее низкой обсемененности и отсутствие влияния предшествующей антисекреторной терапии на его результаты.

Уреазный дыхательный тест – в основе работы дыхательных тестов лежит биохимический метод, основанный на способности уреазы разлагать мочевину до углекислого газа, который, попадая в кровоток, выделяется через легкие и может быть определен в выдыхаемом воздухе при помощи масс-спектрометрии. При этом пациент выпивает раствор (сок) мочевины, меченой радиоактивным углеродом, которую уреаза Н. р. метаболизирует с высвобождением меченого углекислого газа, определяемого в выдыхаемом воздухе при помощи масс-спектрометрии.

Дыхательные тесты не рекомендуется проводить больным, получающим антисекреторную терапию во избежание получения ложноотрицательных результатов с учетом возможного взаимодействия
соляной кислоты и аммиака .

Определение антигена Н.р. в кале с помощью ИФА и молекулярно-генетический метод (ПЦР) исследования кала (слюны, зубного налета).

Все перечисленные способы определения Н. р. имеют свои преимущества и недостатки. В связи с этим рекомендуются *следующие правила диагностики Н. р.:* использование 2-х и более методов определения с сочетанием инвазивного и неинвазивного, прямого и непрямого, особенно для контроля эрадикации; оценка эффективности эрадикационной терапии проводится не ранее, чем через 6-8 недель после ее окончания, при этом предпочтение отдается неинвазивным

методикам, если нет необходимости в проведении контрольной ФГДС; для контроля эффективности эрадикации лучше всего применять дыхательный тест и определение антигена Н. р. в кале, а также исследование Н.р. с помощью ПЦР; текущая антисекреторная терапия снижает частоту обнаружения антигена Н.р. в кале и частоту положительных результатов дыхательного теста

Хронический гастрит традиционно считается морфологическим диагнозом. Учитывая определенные трудности интерпретации биопсийного материала: дифференциация истинной и ложной атрофии на разных этапах воспалительного процесса, необходимость оценки состояния СОЖ в динамике, зависимость от техники забора биоптата и от адекватной визуальной оценки пораженного участка, - становится востребованным использование «Гастропанели» (ГП).

ГП - это неинвазивный метод первичной диагностики атрофии слизистой тела и антрального отдела желудка с определением Н.р. Может рекомендоваться также пациентам группы риска РЖ, при подозрении на B_{12} дефицитную анемию, в качестве скрининга АГ, родственникам больных РЖ. Сопоставимость результатов ГП и морфологического исследования СОЖ являются сегодня предметом научного обсуждения. Биохимические маркеры ГП: а/т к Н. р. (IgG), пепсиноген 1**(**индикатор атрофических изменений *тела* желудка**)** и гастрин-17 **(**индикатор атрофических изменений в *антральном отделе* желудка) базальный и стимулированный, определяемые в сыворотке крови ИФА. Комплексное лабораторное, эндоскопическое и морфологическое обследование в динамике значительно расширяют возможности ранней диагностики атрофических изменений СОЖ.

МЕТОДЫ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПЕЧЕНИ

Отправным пунктом в обследовании больных с печеночной патологией остается биохимический анализ крови с определением стандартных функциональных печеночных проб. Исследование маркеров ХВГ является обязательным начальным этапом диагностического алгоритма хронических заболеваний печени. Отсутствие вирусной этиологии диктует последовательное исключение других хронических гепатитов согласно их этиологической классификации (Лос-Анжелес,1994). Особое внимание хотелось бы обратить на болезнь Вильсона-Коновалова (БВК), поскольку своевременная диагностика этого заболевания позволяет не только предотвратить гибель больного от цирроза печени, но и эффективно проводить терапию купренилом, Основным лабораторным маркером данной патологии является церулоплазмин крови (<20 мг/ дл), определяемый всеми ведущими лабораториями краевого центра. В 1993 году был впервые изолирован ген БВК, кодирующий белок медьтранспортирующей АТФазы Р-типа (ATP7B). Обнаружение двух разных мутаций гена, свидетельствуют в пользу БВК.

Европейская ассоциация по исследованию печени (EASL) в клинических рекомендациях по гемохроматозу от 2010 года в диагностическом алгоритме данного заболевания отводит существенную роль генетическим маркерам. Согласно указанным рекомендациям диагноз HFE выставляется в случае выявления гомозиготности по мутантному C282Y в сочетании с синдромом перегрузки железом с наличием или отсутствием клинической симптоматики. Биопсия печени показана при наличии гомозиготности по мутантному C282Y в

сочетании с уровнем ферритина *выше 1000 мкг/л,* повышенной АСТ, гепатомегалией и возрасте старше 40 лет. Рекомендуется генетическое тестирование на гемохроматоз II, III и IV типов (TFR2, SLC40A1, HAMP, HJV) в случае исключения гомозиготности по мутантному C282Y при наличии синдрома перегрузки железом и исключения других возможных причин его появления.

Сегодня стала возможным генетическая диагностика синдрома Жильбера (СЖ), в основе которого лежит недостаточность фермента уридиндифосфат (УДФ)-глюкуронилтрансферазы. Фермент кодируется геном *UGT1A1* (UDP glucuronosyltransferase 1 family, polypeptide A1). Генетическая диагностики СЖ основана на исследовании промоторной области гена UGT1A1. Характерным для СЖ является мутация в промоторе гена *UGT 1A1*, проявляющиеся увеличением числа ТА (тиамин-аденин) повторов.

МЕТОДЫ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ ЗАБОЛЕВАНИЙ КИШЕЧНИКА

В настоящее время в клинике мы имеем три реальные возможности оценки состояния тонкой кишки (ТК): дуоденоскопию; осмотр терминального отдела подвздошной кишки при фиброколоноскопии, **капсульную эндоскопию;** и рентгенологическое исследование с пассажем бария по ТК.

генетических маркеров БК определяют три полиморфных варианта гена CARD15/NOD2: R702W, G908R, L1007FS (аминокислотное обозначение). Проведение данного лабораторного исследования показано для дифференциальной диагностики с язвенным колитом, определения прогноза тяжести заболевания и риска возникновения осложнений при имеющемся диагнозе БК, с целью прогностического обследование родственников пациентов с диагнозом БК. Определение CARD15 в качестве скрининга БК нецелесообразно.

Целиакия или глютеновая болезнь (ГБ), распространенность которой составляет 0,3- 1%, ассоциирована с генами главного комплекса тканевой совместимости человека (HLA - Human Leucocyte Antigens), расположенными на коротком плече 6 аутосомной хромосомы, кодирующими молекулы HLA II класса: ДQ2 и ДQ8. Гены HLA в 40% обуславливают генетический риск ГБ. Наиболее приемлимым в настоящее время является скрининговое тестирование на а/т к tTG-IgA методом ИФА в силу своей высокой чувствительности, специфичности и технической доступности. Чувствительность методов составляет: определение а/т к tTG-IgA 94%-100%, EMA-IgA – 90-100%, AGA- IgA и IgG 66% - 96%. Специфичность а/т к tTG-IgA 94%-96%, EMA-IgA 100%, AGA- IgA 97%-87%, AGA- IgG 74%. Таким образом, AGA являются наименее чувствительны и специфичны.

Приобретают значение в клинике неинвазивные критерии оценки активности воспалительного процесса при хронических воспалительных заболеваниях кишечника (ХВЗК). Так, в последние годы были разработаны фекальные биомаркеры интестинального воспаления, наиболее популярным из которых является фекальный кальпротектин (ФКП). Существует прямая корреляция между уровнем ФКП и эндоскопической активностью интестинального воспаления. Определение ФКП рекомендуется у больных с абдоминальной болью в качестве скрининга ХВЗК и выявлении пациентов,

нуждающихся в последующем эндоскопическом обследовании с биопсией; с целью дифференциальной диагностики с СРК, для оценки динамики патологического процесса (предиктор рецидива) и эффективности проводимой терапии (индикатор эндоскопического заживления), для обследования родственников первой линии больных ХВЗК. Уровень ФКП может повышаться при колоректальном раке (КРР) и желудочно-кишечных инфекциях.

При БК чувствительность и специфичность ФКП составляет 95% и 56% соответственно. В городе Красноярске ФКП определяет только лаборатория ККБ№1.

ОНКОМАРКЕРЫ

Альфа-фетопротеин (АФП). Эмбриональный альбумин. Белок синтезируется и продуцируется первично – печенью и желточным мешком, вторично – желудочно-кишечным трактом эмбриона и является основным белком сыворотки плода. При физиологических состояниях АФП повышается при беременности. Отмечено повышение уровня АФП при гепатоцеллюлярном раке. Однако уровень циркулирующего АФП не коррелирует с массой опухоли менее 2 кг, но при опухолях массой больше 5 кг отмечается 100% повышение содержания маркера в крови. Содержание маркера хорошо коррелирует с ответом на химиотерапевтическое лечение гепатомы; значительное снижение свидетельствует о терапевтической активности. Удаление гепатомы сопровождается резким уменьшением содержания маркера в крови, персистирующее его увеличение – о нерадикальности лечения.

Повышенный уровень АФП обнаружен во всех тератокарциномах, содержащих элементы желточного мешка, у больных с опухолями яичка и яичников, имеющих элементы желточного мешка. Выявлена корреляция между уровнем АФП и количеством элементов желточного мешка в опухолях. У больных с опухолями половых желез без элементов желточного мещка содержание АФП в крови нормальное. Кроме того высокий уровень АФП определяется у больных со злокачественными новообразованиями: желудка – у 15%, поджелудочной железы (ПЖ) – у 24%, желчных путей – у 25%, пищевода – у 3%, толстой кишки и почки – у 3%.

Раково-эмбриональный антиген (РЭА) – также принадлежит к группе онкофетальных антигенов, синтезируемых и секретируемых клетками кишки эмбриона и плода и некоторыми злокачественными клетками. Рак толстой кишки (РТК) является основной локализацией, при которой в качестве маркера наиболее широко используется РЭА. *Повышение уровня РЭА коррелирует со стадией заболевания и дифференцировкой опухолей.* Больные с плохо дифференцированными опухолями толстой кишки часто имеют отрицательный тест, в то же время у больных с хорошо дифференцироваными опухолями встречается высокий уровень РЭА. Определяется только у 30% больных с начальной стадией РТК, поэтому *использование этого маркера в диагностике РТК на ранних стадиях не оправданно.* Содержание РЭА коррелирует с прогнозом: высокий предоперационный уровень РЭА прогностически более неблагоприятный в плане раннего возврата болезни. Может использоваться с целью раннего выявления рецидивов и метастазов (в этом случае определение РЭА диагностически эффективно, если его уровень превышает 25 нг/мл), в

наблюдении за эффектом химио-, лучевой и комбинированной терапии и при изменении терапии: уровень РЭА коррелирует с эффектом лечения в 70%. Возможно повышение РЭА при раке желудка(40-60%), раке ПЖ (64%), раке щитовидной железы (50%), раке женских половых органов (27-75%), раке молочной железы (30-50%), раке легкого(33-36%). РЭА обнаружен в моче больных раком мочевого пузыря.

Определение в последние годы *опухолевой пируваткиназы М2-типа* (Tu M2-PK) в кале применяется как онкомаркер КРР в дополнение к РЭА. Tu M2-PK чувствительнее РЭА на 20%, в том числе на ранних стадиях КРР. Острое и/или хроническое воспалительное заболевание колоректальной зоны также может вызвать повышение уровня Tumor M2-PK в кале в период активной пролиферации клеток кишечника. Если существует воспалительное заболевание кишечника (язвенный колит, болезнь Крона), повышенное значение Tumor M2-PK должно быть в дальнейшем верифицировано при помощи соответствующих методов диффернциальной диагностики.

Антиген СА – 19-9. Используется как маркер рака ПЖ. Чувствительность при раке ПЖ составляет 86%, специфичность — 87%. Коррелируют со стадией, резектабельностью рака ПЖ, продолжительностью жизни после операции и метастазированием. В то же время нормальное содержание СА – 19-9 определяется у 22% больных раком и не коррелирует с размерами опухоли.

КОПРОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Перспективными являются новые копрологические методики количественного иммунохимического анализа кала на скрытую кровь, биохимического анализа кала на дисбактериоз, определение токсинов C. Difficile в кале для диагностики антибиотикоассоциированной диареи методом ИФА.

Для преодоления недостатков был разработан количественный иммунохимический анализ кала на скрытую кровь. Перед забором кала больные принимают обычную для себя пищу без дополнительных ограничений. Отбирается три образца стула (по одному при последовательных трех дефекациях). Количественный иммунохимический анализ кала на скрытую кровь считается весьма эффективным для обнаружения клинически значимых новообразований.

Биохимический анализ кала на дисбактериоз способом газожидкостного хроматографического исследования – лабораторное исследование, основанное на определении метаболитов летучих жирных кислот (ЛЖК) (уксусной, пропионовой, масляной, валериановой, капроновой и изо-формы последних трех кислот), которые продуцируют микроорганизмы, живущие в желудочно-кишечном тракте. Каждая ЛЖК и ее уровень концентрации соответствует жизнедеятельности определенной микрофлоры: сахаро- и протеолитической. Преимуществом данного метода, по сравнению с микробиологическим, является быстрота его выполнения – 3-5 дней, за которые флора не успевает измениться; отсутствие тех жестких условий и ограничений, которые диктует бактериологическая методика; возможность индивидуального выбора препарата и оценки эффективности проводимой терапии.

Определение токсинов А и В C. Difficile в кале для диагностики антибиотикоассоциированной диареи методом ИФА используется с начала 90–х

годов XX века. Преимуществами метода служат простота и быстрота выполнения. Чувствительность составляет 63–89%, специфичность – 95–100%.

Не следует пренебрегать рутинной копрограммой, позволяющей диагносцировать дисбактериоз кишечника по наличию йодофильной флоры, экскреторную недостаточность ПЖ по креаторее и стеаторее, оценить динамику патологического процесса на фоне лекарственной терапии. Для оценки экзокринной функции ПЖ значимым является определение панкреатической эластазы 1 в кале – протеолитического фермента, не подвергающегося воздействию при прохождении по кишечнику.

Распространенность паразитарного носительства придает актуальность появившимся новым технологиям копроовоскопии.

Для определения яиц гельминтов в кале традиционным считается исследование кала простыми методами и методами обогащения, эффективность которых недостаточна .Яйца гельминтов обнаруживают в толстом мазке фекалий, просветленных глицерином и подкрашенных малахитовой зеленью с использованием гидрофильных целлофановых покровных пластинок, окрашенных смесью Като (обесцвеченные яйца лучше просматриваются на цветном фоне)

Методы обогащения - условно делятся на две группы: методы флотации и осаждения. Более сложные, но значительно эффективнее, хотя и не являются высокими гарантами выявления паразитарного носительства и имеют ряд серьезных недостатков.

- Методы флотации (всплывания) – концентрация яиц на поверхности жидкости. Принцип использования основан на том, что в жидкости с высокой относительной плотностью (флотационный раствор) яйца гельминтов, как более легкие, всплывают на поверхность, где и концентрируются. Образовавшуюся поверхностную пленку исследуют под микроскопом. Широко используемыми методами, в т.ч. в г. Красноярске, являются: метод Фюллеборна, основанный на том, что в насыщенном растворе поваренной соли яйца гельминтов одних видов (с небольшим удельным весом) всплывают и накапливаются в поверхностной пленке, а других (с большим удельным весом) - оседают на дно. Данная методика осуществляется в ЦНИЛе КрасГМУ и абсолютно доступна; метод Калантарян - с использованием флотационного раствора с нитратом натрия с его относительной плотностью 1,38. Является одним из наиболее эффективных методов обогащения (флотации).

-Методы осаждения – концентрация яиц в осадке. Применяется для выявления тяжелых яиц, которые не всплывают при исследовании кала по методу Фюллеборна, при малой интенсивности инвазии. Для повышения эффективности обследования целесообразно при исследовании одного материала проводить и метод флотации, и осаждения.

Появившиеся новые технологии выявления яиц гельминтов методом высокого концентрирования значительно расширили возможности диагностики паразитарного носительства, в том числе хронического описторхоза, что является очень актуальным в Красноярском крае. Данная методика увеличивает возможности диагностики гельминтозов в случаях низкой вероятности его выявления традиционными методами: когда продуцируется мало яиц или они

мелкого размера. Принцип методики состоит в концентрации яиц из большого количества кала в маленьком объеме.

Серьезной проблемой Красноярского региона является заболеваемость **описторхозом.**

Диагностика описторхоза является очень сложной и уязвимой. Она должна быть комплексной и складывается из оценки клинико-анамнестических и лабораторных данных, инструментального обследования, дуоденального зондирования и копроовоскопии. Достоверным критерием диагноза описторхоза является нахождение яиц описторхиев в желчи или кале больного. Эффективность диагностики зависит от многих факторов: периода выявления (диагносцируют в полнолуние, лечат на спад луны), времени, прошедшего с момента заражения, интенсивности инвазии (паразитирование в организме одной или множества особей).

Дуоденальное зондирование является одним из давних методов диагностики описторхоза. Яйца описторхиев выявляются в центрифугате или осадке отстоенной желчи. Однако методика дуоденального зондирования инвазивная, сама по себе является очень трудоемкой, чрезвычайно зависит от добросовестности и терпения специалиста, проводящего обследование. К сожалению, в настоящее время данное обследование выполняется в единичных лечебных учреждениях Красноярского края.

Паразитологическое подтверждение диагноза становится возможным не ранее, как через 4-5 недель после заражения, т.е. к тому моменту, когда личинка (метациркарий) превращается в половозрелую особь и начинает откладывать яйца.

Для острого описторхоза, в отличие от длительной инвазии, характерны выраженная эозинофилия, являющаяся не специфическим, но характерным признаком острого описторхоза; цитолиз (АЛТ до 6, АСТ- 2,5 -3 нормы), холестатический с-м(ГГТ в 8-9 раз, ЩФ – в 4 раза); билирубин, холестерин, глюкоза могут быть в норме, или билирубин чуть выше до 26,8 мкмоль/л. Возможно амилазы до 2 и более норм.

Эффективность *копроовоскопической диагностики* хронического описторхоза значительно повысилась с появлением новых технологий копроовоскопии - *методов высокого концентрирования* с использованием фильтрующих пробирок PARASEP и автоматической станциии для микроскопирования кала FE5 (FE2), DiaSys (рис.4).

Иммунологическая дигностика описторхоза – является дополнением к паразитологическим методам обследования. Заключается в выявлении в сыворотках крови обследуемых антител, специфичных к антигенам описторхиев: IgM, IgG и ЦИК на разных стадиях заболевания

Иммунологическое тестирование не может быть единственным способом при диагностике описторхоза. Его результаты зависят от состояния имунной системы пациента, возможны перекрестные реакции, поэтому применение иммунологических тестов является вспомогательным способом диагностики хронического описторхоза.

Мониторирование pH пищевода. Исследование pH пищевода проводят для обнаружения заброса кислого содержимого желудка в пищевод. Показания:

изжога и отрыжка кислым, ретростернальные боли внесердечного происхождения, оценка эффективности лечения рефлюкс-эзофагита. В нормальных условиях pH в нижней трети пищевода составляет 6,0. Критическим считается закисление пищевода (ниже 4,0) в течение более 4 ч в сутки.

В последнее время широкое распространение получил ***суточный мониторинг интрагастральной pH***, который выполняется трансназальными pH-зондами на аппарате "Гастроскан-24". Преимуществом данной методики является возможность оценки суточного ритма желудочной секреции, оценка эффективности и продолжительности действия антисекреторных препаратов, а значит, и их индивидуальный подбор.

ФХДЗ

С целью отличия пузырной желчи от порции А и С во время зондирования накануне обследования в 19 часов ОО мин. больному дается внутрь 0,15 гр. метиленовой сини в желатиновой капсуле. Производится точный учет оттока желчи по минутам с регистрацией пяти фаз (фракций) желчеотделения.

1. Фаза - холедоховая. Сфинктер Одди находится в расслабленном состоянии. В среднем за 15 - 20 мин получают 15 - 20 мл желчи из общего желчного протока и двенадцатиперстной кишки.

II. Фаза – фаза закрытого сфинктера Одди – от введения холекинетического средства (сорбит) до появления желчи. Продолжительность 3-6 минут. Удлинение II фазы свидетельствует о гипертонусе сфинктера Одди.

III. Фаза - выделение желчи порции А - от открытия сфинктера Одди после введения холекинетика до появления желчи порции В. Продолжительность в норме 3-5 минут, то есть до тех пор, пока сокращение желчного пузыря не преодолеет тонус пузырного протока. Выделяется в среднем 3 - 4 мл светлой желчи из пузырного и общего желчного протоков.

IV. Фаза - получение желчи порции В (пузырная фаза). Характеризует расслабление сфинктера Люткенса (в месте перехода в пузырный проток) и опорожнение желчного пузыря. Продолжительность зависит от двигательной активности желчного пузыря, а количество получаемой желчи - от его тонуса. В норме время эвакуации желчи составляет 20 - 30 минут, в течение которых выделяется от 30 - 50 мл (Г. В. Цодиков с соавт., 1995) до 75,82 $\pm$2,14 мл желчи (Л.Г. Воробьев с соавт., 1995) со скоростью 2 -3,5 мл/мин.

V. Фаза - получение желчи порции С, в результате открытия сфинктера Мирицци. В норме время эвакуации составляет 10 - 20 минут, в течение которых выделяется 10 - 30 мл. желчи со скоростью 1 - 1,5 мл в мин. Наступает от окончания эвакуации пузырной желчи. Скорость истечения печеночной желчи в норме в 2 - 3 раза медленнее пузырной. После окончания V фазы производится повторная стимуляция пузырного рефлекса (30 мл. 33% раствора сернокислой магнезии) для получения остаточной желчи. В норме ее количество не превышает 35 мл.

Скорость истечения пузырной желчи вычисляется по формуле:

H=V/t , где

H - скорость (мл/мин);

V - объем желчи (мл);

t – время истечения.

Однако, в клинической практике получение 5-ти фракций желчи достаточно сложно, П и Ш фазы обычно не различимы. Поэтому время от введения холекинетического средства до появления пузырной желчи считают временем появления пузырного рефлекса, равным 10-12 минутам. Удлинение времени появления пузырного рефлекса расценивается как гипертонус сфинктера Одди.

Ультразвуковая эхолокация желчного пузыря с холеретической пробой.

При динамическом УЗИ с желчегонным завтраком определяется объем желчного пузыря натощак и каждые 15 мин. после желчегонного завтрака в течении 45 мин. В качестве желчегонного завтрака используется 2 сырых яичных желтка.

Объем желчного пузыря определяется по формуле:

$V = p \times (d/2)^2 \times l$, где

V – объем желчного пузыря;

p - 3,14;

d – максимальный поперечник;

l – максимальный длинник.

При степени сокращения желчного пузыря за 45 минут менее, чем на 1/3 от своего первоначального объема, устанавливается **гипокинетическая форма дискинезии.**

При степени сокращения желчного пузыря за 45 минут более, чем на 1/2 от своего первоначального объема, устанавливается **гиперкинетическая форма дискинезии.**

5.3. Самостоятельная работа по теме:

- разбор больных

5.4. Итоговый контроль знаний:

- ответы на вопросы п теме занятия - УК-1; ПК-5

1.Интерпретация копрограммы. (УК 1, ПК 5)

2. Методика дуоденального зондирования. . (УК 1, ПК 5)

3. Методики исследования Н.р. . (УК 1, ПК 5)

4.Значение онкомаркеров в диагностике. (УК 1, ПК 5)

5. Диагностика синдрома Жильбера. (УК 1, ПК 5)

6. Диагностика вирусных гепатитов и гепатитов невирусной этиологии

7. Диагностика описторхоза. (УК 1, ПК 5)

- **Тестовые задания по теме с эталонами ответов - УК-1; ПК-5**

1. СОГЛАСНО МААСТРИХТУ – V (2015г) и Торонтскому соглашению (2016г) ДЛЯ СКРИНИНГОВОЙ ДИАГНОСТИКИ HELICOBACTER PYLORI НАИБОЛЕЕ ПРИЕМЛИМ МЕТОД

1) молекулярно-генетический ПЦР
2) серологический ИФА
3) бактериологический
4) исследование антигена H.pylori в кале
5) уреазный дыхательный тест

2. СОГЛАСНО МААСТРИХТУ – V (2015г) и Торонтскому соглашению (2016г) ДЛЯ КОНТРОЛЯ ЭРАДИКАЦИИ HELICOBACTER PYLORI НАИБОЛЕЕ ПРИЕМЛИМЫ МЕТОДЫ

1) быстрый уреазный тест +серологический
2) исследование антигена H.pylori в кале+ уреазный дыхательный тест
3) бактериологический+серологический ИФА
4) гистологический+ уреазный дыхательный тест
5) быстрый уреазный тест + мазок-отпечаток

3. УРЕАЗНЫЕ ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ТЕСТЫ HELICOBACTER PYLORI ОСНОВАНЫ НА ВЗАИМОДЕЙСТВИИ УРЕАЗЫ БАКТЕРИИ С

1) железом
2) спиртом
3) медью
4) мочевиной
5)глюкозой

4. ГАСТРОПАНЕЛЬ – НЕИНВАЗИВНЫЙ МЕТОД ДИАГНОСТИКИ

1) рака желудка
2) атрофического гастрита
3) болезни Крона
4) стеноза привратника
5)острого гастрита

5. БИОХИМИЧЕСКИМИ МАРКЕРАМИ ГАСТРОПАНЕЛИ ЯВЛЯЮТСЯ

1) антитела к H.pylori+секретин+гастрин17
2) антитела к H.pylori+гистамин+ гастрин17
3) антитела к H.pylori+пепсиноген1+ гастрин17
4) антитела к H.pylori+ пепсиноген1+секретин
5) антитела к H.pylori+ пепсиноген1+трипсин

6. МАРКЕРАМИ АУТОИММУННОГО ГАСТРИТА ЯВЛЯЮТСЯ

1) антинуклеарные антитела
2) антимитохондриальные антитела
3)антиглиадиновые антитела
4) антитела к париетальным клеткам
5) антитела к тканевой трансглутаминазе

7. К НЕИНВАЗИВНЫМ МЕТОДАМ ОБСЛЕДОВАНИЯ ТОНКОГО КИШЕЧНИКА ОТНОСЯТСЯ

1) фиброколоноскопия
2) двухбалонная энтероскопия
3) капсульная энтероскопия
4) фиброгастроскопия
5) виртуальная колоноскопия

8. ПЛОХО ВЫЯВЛЯЮТСЯ ПРИ УЛЬТРАЗВУКОВОМ ИССЛЕДОВАНИИ
1)очаговые процессы в печени (рак, киста, абсцесс)
2)холелитиаз
3)гемангиома печени
4)кисты и абсцессы поджелудочной железы
5)рак фатерова соска

9. РЕТРОГРАДНАЯ ХОЛАНГИОПАНКРЕАТОГРАФИЯ ЯВЛЯЕТСЯ ИНФОРМАТИВНЫМ МЕТОДОМ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ
1) наследственных энтеропатий
2) хронического калькулезного холецистита, дуоденита, стеноза привратника
3) рака фатерого соска, ходедохолитиаза, стриктуры холедоха
4) хронического гепатита
5) хронического панкреатита

10. КТ ПЕЧЕНИ НАИБОЛЕЕ РЕЗУЛЬТАТИВНА В ДИАГНОСТИКЕ
1) микронодулярного цирроза печени
2) гепатита
3) очагового поражения печени
4) макронодулярного цирроза печени
5) застойного фиброза печени

Эталоны ответов

1-4, 2-4, 3-4, 5- 2, 6-3, 7-3, 8-5, 9- 3, 10-3

- **Ситуационные задачи по теме с эталонами ответов — УК-1; ПК-5.**

Задача 1(УК 1, ПК 5, ПК 6, ПК 8)

Больной Н., 34 лет, предъявляет жалобы на боли в эпигастрии постоянного характера вне связи с приемом пищи, впервые появившиеся 5 месяцев назад.

При осмотре: состояние удовлетворительное. Кожные покровы бледноваты. Пониженного питания. Периферические лимфоузлы не увеличены. ЧСС - 68 ударов в минуту, АД - 150/90 мм. рт. ст. Живот при пальпации мягкий, болезненный в эпигастральной области. Симптом Менделя положительный. Печень и селезенка не увеличены. При обследовании: на ФГДС – выявляются узелки, утолщенные складки слизистой и эрозии во всех отделах желудка. Морфологические данные – пангастрит, выраженная лимфоцитарная инфильтрация только СО.

1. Ваш диагноз?
2. Какие дополнительные методы исследования необходимы для верификации диагноза?
3. Особенности морфологической картины данного гастрита в отличие от неатрофического Н.р.-ассоциированного?
4. С какой патологией чаще всего сочетается лимфоцитарный гастрит?

5. О чем свидетельствует снижение песиногена 1 ниже порогового уровня?

Задача 2. (УК 1, ПК 5, ПК 6, ПК 8)

Больная 43 лет, жалуется на эпизодические приступообразные боли в правом верхнем квадранте живота, сопровождающиеся тошнотой, иногда рвотой. Полгода назад перенесла холецистэктомию по поводу ЖКБ. На момент осмотра отмечается подъем прямого билирубина до 83мкмоль/л и ЩФ до 1,5 норм. По УЗИ холедох 12 мм; поджелудочная железа 28-21-19 мм. ФГС – хронический гастрит.

1. Ваш предварительный диагноз.
2. Дифференциальный диагноз.
3. Дообследование для верификации диагноза.
4. Эндоскопическая тактика.
5. Принципы хирургической тактики.

Задача 3. (УК 1, ПК 5, ПК 6, ПК 8)

Больной М., 43 года, около 3-х лет назад перенес острый вирусный гепатит В. Через год при медицинских осмотрах стали находить увеличение печени. Больному было рекомендовано обследование в стационаре, но он продолжал работать. Последние полгода состояние ухудшилось: отмечает повышенную утомляемость, постоянно беспокоят тошнота, боль в правом подреберье, желтушность склер и кожных покровов.

При объективном обследовании: состояние больного удовлетворительное. Легкие и сердце без патологии. Пульс 80 ударов в минуту, ритмичный, АД – 120/80 мм рт.ст. На грудной клетке единичные сосудистые «звездочки». Живот при пальпации болезнен в правом подреберье. Печень выступает из-под края реберной дуги на 3-4 см, умеренной плотности, болезненная, край закруглен. Селезенка не увеличена.

1. Ваш диагноз?
2. Дополнительные методы исследования?
3. Перечислите основные синдромы заболевания у данного больного?
4. Схемы противовирусной терапии ХГВ?
5. Профилактика ХГВ?

Задача 4. (УК 1, ПК 5, ПК 6, ПК 8)

Три года назад больной перенес острый деструктивный панкреатит. Периодически госпитализируется с обострениями хронического панкреатита. Диастазоурия не выражена. При рентгеноконтрастном исследовании желудка патологии не выявлено, подкова 12-перстной кишки несколько расширена. При УЗИ выявлены изменения эхоструктуры поджелудочной железы, увеличение размеров, неровность контуров, пониженная эхогенность, неоднородность структуры, образования, подозрительные на кисты в ее теле.

1. Какими еще методами можно подтвердить наличие кисты поджелудочной железы?
2. Какова тактика при обнаружении кисты поджелудочной железы?
3. Чем характеризуется внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы?
4. Чем характерен хронический паренхиматозный панкреатит?
5. Купирование болевого синдрома при ХП.

Задача 5. (УК 1, ПК 5, ПК 6, ПК 8)

Больная П., 28 лет заболела внезапно: появилась высокая температура до 39 градусов, боли в левой подвздошной области, частый стул до 9 раз в день с кровью. В кале обнаружены: слизь, большое количество лейкоцитов, эозинофилов, эритроцитов.

В анализе крови: Нв - 90 г/л, ЦП - 0,75, лейкоциты $14*10^9$/л, э-12, п/я-10, с-38, л-34, м-6, СОЭ-35 мм/ч.

RRS - слизистая прямой кишки резко гиперемированна, контактно кровоточит, множество поверхностных язв, покрытых фибрином.

1. Ваш предварительный диагноз, в том числе дифференциальный?
2. План обследования?
3. При биопсии дистальных отделов сигмовидной кишки – отек и набухание слизистой, дефекты эпителия, выраженная полиморфноклеточная инфильтрация слизистой, множественные крипт-абсцессы. Для какого заболевания характерна данная картина?
4. Окончательный диагноз.
5. Лечебная тактика

Эталоны ответов к ситуационным задачам

Эталоны ответов к задаче 1

1. Обострение хронического лимфоцитарного пангастрита (особая форма).
2. УЗИ органов брюшной полости, развернутый анализ крови, колоноскопия.
3. Лимфоцитарная инфильтрация захватывает только СО, в других случаях и собственную пластинку, в 78% случаев диагностируется пангастрит, эрозивные поражения СО так же распространяются на все отделы желудка.

4. С целиакией.
5. Снижение пепсиногена I ниже порогового значения свидетельствует об атрофии тела желудка.

Эталоны ответов к задаче 2

1. ПХЭС. Механическая желтуха.
2. Дифференциальный диагноз следует проводить с холедохолитиазом, стриктурой терминального отдела холедоха, рубцовым стенозом БДС, неопластическим процессом холедохопанкреатодуоденальной зоны.
3. Дуоденоскопия, РХПГ
4. Сфинктеропапиллотомия, дилятация и стентирование БДС.
5. Холедоходуоденоанастомоз, холедохоеюноанастомоз.

Эталоны ответов к задаче 3

1. Хронический гепатит В, репликация.
2. HBs Ag, количественная ПЦР на наличие ДНК HBV, ПЦР на наличие РНК НДV, общие анализы крови и мочи, уровень билирубина и его фракции, общий белок и белковые фракции, уровень холестерина крови, b-липопротеидов, ЩФ, АсАТ, АлАТ, ГГТП, тимоловая проба, сахар крови, ФГДС, RRS, УЗИ печени, селезенки, желчного пузыря, поджелудочной железы.
3. Гепатомегалия, холемия, астеновегетативный синдром.
4. Монотерапия таблетированными аналогами нуклеозидов (энтековир, телбивудин) сроком не менее 48 недель.

5А) Тестирование донорской крови. Б) Вакцинация. В отношении ХГВ вакцинация приоритетна. В настоящее время используются следующие вакцины: Энджерикс В, ЛТД, H-B-VaxII. Активная иммунизация показана: HBsAg-негативным контактным с больными лицами, больным хронической

Эталоны ответов к задаче 4

1. Спиральной компьютерной томографией, ЯМР.
2. При хроническом болевом панкреатите или проводится консервативная терапия (обезболивающая, антибактериальная, детоксикационная) или операция (трансгастральная цистогастростомия и др).

3. Внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы характеризуется нарушением процессов кишечного пищеварения и всасывания, развитием избыточного бактериального роста в тонкой кишке.

4. Хронический воспалительный (паренхиматозный) панкреатит характеризуется развитием очагов воспаления в паренхиме с преобладанием в инфильтратах мононуклеарных клеток и участков фиброза, которые замещают паренхиму поджелудочной железы. При этой форме ХП отсутствуют поражение протоков и кальцификаты в поджелудочной железе. Медленно прогрессируют признаки экзо- и эндокринной недостаточности, отсутствует болевой синдром.

5. Ненаркотические анальгетики или спазмоанальгетики – баралгин, анальгин, спазмолгон, парацетамол (500 мг 3—4 раза в сутки). При выраженном болевом синдроме назначают наркотически анальгетики (трамадол 800 мг/сут), препараты, снижающие давление в протоковой системе поджелудочной железы: холиноблокаторы (платифиллин, бускопан); миотропные спазмолитики (дротаверин, мебеверин, бускопан и др.), ферментные препараты

Эталоны ответов к задаче 5

1. Язвенный колит? Болезнь Крона? Эозинофильный колит? Ишемический колит? Инфекционный колит?
2. Копрология, кал на дисбактериоз, кал на сальмонеллез, диз. группу, тифо-паратифозную группу, условно-патогенную флору, кал на я/глист многократно, антитела к иерсиниям, биохимический анализ крови (общий белок и белковые фракции, холестерин, мочевина, билирубин, АСТ, АЛТ, щелочная фосфатаза, ГГТП, С-реактивный белок, серомукоид, железо сыворотки), УЗИ органов брюшной полости и малого таза, ЭГДС, ФЛГ, консультация гинеколога, после стихания воспалительных явлений – ирригоскопия и/или фиброколоноскопия с биопсией.
3. Для язвенного колита.
4. Язвенный колит, дистальный (проктосигмоидит), острое течение, тяжелая форма.
5. Высокие дозы аминосалицилатов (месалазина до 3-4г/с) per os и местно, глюкокортикоиды per os и парентерально, при недостаточном эффекте – инфликсимаб, антибактериальная терапия, инфузионно-дезинтоксикационная терапия, витаминотерапия, препараты железа, ферменты, пробиотики.

6. Домашнее задание по теме занятия (согласно методическим указаниям к внеаудиторной работе по теме следующего занятия)

7. Тематика НИР по теме.

1. Диагностические возможности дуоденального зондирования.
2. Методы копроовоскопии (Като, осаждения, флотации, фильтры Парасеп), особенности проведения, преимущества и недостатки
3. Диагностические возможности онкомаркеров.
4. Лабораторная диагностика ВЗК (в тм числе ФК, иммунохимический анализ кала)
5. Лабратрная диагнстика болезней накопления (Вильсона-Коновалова, наследственный гемохроматоз)
6. Лабораторная диагностика вирусных гепатитов.

8. Рекомендуемая литература

Перечень основной литературы				Кол-во экземпляров	
№ п/п	Наименование, вид издания	Автор(-ы), составитель(-и), редактор(-ы)	Место издания, издательство, год	В библиотеке	На кафедре
1	2	3	4	5	6
1.	Внутренние болезни [Электронный ресурс] : учеб. для мед. вузов. Т. 1.. - Режим доступа: https://www.books-up.ru/ru/read/vnutrennie-bolezni-v-2-t-t-1-2990917/	ред. С. И. Рябов	СПб. : СпецЛит, 2015.	ЭБС Букап	-/-
2.	Внутренние болезни [Электронный ресурс] : учеб. для мед. вузов. Т. 2.. - Режим доступа: https://www.books-up.ru/ru/read/vnutrennie-bolezni-v-2-t-t-2-2991838/	ред. С. И. Рябов	СПб. : СпецЛит, 2015.	ЭБС Букап	-/-
3.	Внутренние болезни [Электронный ресурс] : учебник. Т. 1. - Режим доступа: http://www.studmedlib.ru/ru/book/ISBN9785970433102.html	ред. В. С. Моисеев, А. И. Мартынов, Н. А. Мухин	М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015.	ЭБС Консультант студента (ВУЗ)	-/-
4	Внутренние болезни [Электронный ресурс] : учебник. Т. 2. - Режим доступа: http://www.studmedlib.ru/ru/book/ISBN9785970433119.html	ред. В. С. Моисеев, А. И. Мартынов	М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015.	ЭБС Консультант студента	-/-

		, Н. А. Мухин		(ВУЗ)	
5	Гастроэнтерология [Электронный ресурс] : руководство. - Режим доступа: http://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970432730.html	Я. С. Циммерман	М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015.	ЭМБ Консультант врача	-/-

Перечень дополнительной литературы

				Кол-во экземпляров	
1	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**
1	Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: анатомо-эндоскопические и клинико-инструментальные основы этиологии, патогенеза, диагностики и лечения	О. Б. Дронова, И. И. Каган, А. А. Третьяков	М. : БИНОМ , 2014.	1	-/-
2	Гастроэнтерология [Электронный ресурс] : рук. для врачей. - Режим доступа: https://www.books-up.ru/read/gastroenterologiya-3001020/?page=1	ред. Е. И. Ткаченко	СПб. : СпецЛит, 2013.	ЭБС Букап	-/-
3	Гастроэнтерология [Электронный ресурс] : руководство. - Режим доступа: http://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970432730.html	Я. С. Циммерман	М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015.	ЭМБ Консультант врача	-/-
4	Классификации заболеваний внутренних органов [Электронный ресурс] : учеб. пособие. - Режим доступа: https://www.books-up.ru/read/klassifikacii-zabolevanij-vnutrennih-org	ред. А. В. Гордиенко, В. Ю. Голофеевский	СПб. : СпецЛит, 2013.	ЭБС Букап	-/-

Электронные ресурсы:
ЭБС КрасГМУ «Colibris»;
ЭБС Консультант студента ВУЗ
ЭМБ Консультант врача
ЭБС Айбукс
ЭБС Букап
ЭБС Лань
ЭБС Юрайт
СПС КонсультантПлюс
НЭБ eLibrary
БД Sage

БД Oxford University Press
БД ProQuest
БД Web of Science
БД Scopus
БД MEDLINE Complete

1. Индекс ОД.0.01.1.4.105. Тема : «Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь»

2.Форма организации учебного процесса: практическое занятие

3. Методы обучения: Объяснительно-иллюстративный

4. Значение темы. Интерес, проявляемый в последние 2 десятилетия к изучению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни не случаен и обусловлен ее высокой распространенностью (от 20-40% населения высокоразвитых стран), наличием тяжелых, подчас резистентных к лечению форм, возможностью развития жизнеугрожающих осложнений - кровотечения, стриктуры, аденокарцинома пищевода.

Цели обучения:

- общая: обучающийся должен обладать УК и ПК 1, ПК 2, ПК 3, ПК 4, ПК 5, ПК 6, ПК 8

учебная: знать основные клинические проявления ГЭРБ, этиологию, патогенез, современные классификации заболевания, уметь провести диагностику ГЭРБ, владеть методами терапии основных форм ГЭРБ, методами профилактики осложнений и рецидивов заболевания.

5. План изучения темы:

5.1. Контроль исходного уровня знаний(*.УК 1, ПК 5 ПК 6, ПК 8, ПК 1, ПК 2)

1. ГЭРБ – ЭТО

1) воспалительные изменения в дистальной части пищевода
2) стриктура пищевода
3) язва пищевода
4) спазм пищевода
5) варикозное расширение вен пищевода

2. ПИЩЕВОД БАРРЕТА ЭТО

1) тонкокишечная метаплазия слизистой оболочки пищевода
2) пептическая язва пищевода
3) стриктура пищевода
4) рак пищевода
5) спазм пищевода

3. ПЕПТИЧЕСКУЮ ЯЗВУ ПИЩЕВОДА СЛЕДУЕТ ДИФФЕРЕНЦИРОВАТЬ С

1) изъязвленным раком
2) лейомиомой
3) лейкоплакией

4) саркомой
5) дивертикулом пищевода

4. ПРИ ПСЕВДОКОРОНАРНОМ (ЭЗОФАГАЛЬНОМ) СИНДРОМЕ БОЛЬ КУПИРУЕТ
1) нитроглицерин
2) изменение положения тела (с горизонтального на вертикальное)
3) транквилизаторы
4) кислотоснижающие препараты
5) спазмолитики

5. ТИПИЧНЫМ ПИЩЕВОДНЫМ СИМПТОМОМ ГЭРБ ЯВЛЯЕТСЯ
1) рвота
2) отрыжка
3) изжога
4) давящие боли за грудиной
5) сухость во рту

6. ГЭРБ ИГРАЕТ РОЛЬ В ПАТОГЕНЕЗЕ
1) бронхообструктивного синдрома
2) ангинозного синдрома
3) синдрома портальной гипертензии
4) синдрома печеночно-клеточной недостаточности
5) астеновегетативного синдрома

7. СОГЛАСНО МОДИФИКАЦИИ ЛОС-АНЖЕЛЕССКОЙ КЛАССИФИКАЦИИ ОТ 2008 ГОДА ДЛЯ НАЧАЛЬНОЙ СТАДИИ ГЭРБ – СТАДИИ М – ХАРАКТЕРНО НАЛИЧИЕ
1) красной слизистой в виде дилатированных капиляров
2) белесоватых пятен
3) эритемы с белесоватыми участками слизистой
4) кандидозного изменения слизистой
5) эрозий н/3 пищевода

8. ЗНАЧЕНИЯ ИНТРАГАСТРАЛЬНОГО pH, НЕОБХОДИМЫЕ ДЛЯ ОПТИМАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ГЭРБ (ПРАВИЛО БЕЛЛА)
1) pH>4 в течение суток не менее 22 часов
2) pH>2 в течение суток не менее 22 часов
3) pH>6 в течение суток не менее 18 часов
4) pH>8 в течение суток не менее 10 часов
5) pH≥2 в течение суток не менее 24 часов

9. ПРЕПАРАТАМИ ВЫБОРА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ГЭРБ ЯВЛЯЮТСЯ
1) ИПП
2) ипп+блокаторы H_2 рецепторов гистамина

3) антациды
4) селективные миотропные спазмолитики
5) блокаторы H_2 рецепторов гистамина

10. НАИБОЛЕЕ ПОПУЛЯРНОЙ ХИРУРГИЧЕСКОЙ МЕТОДИКОЙ ПРИ ГЭРБ И ГПОД ЯВЛЯЕТСЯ
1) резекция по Бильрот I
2) резекция по Бильрот II
3) фундопликация по Ниссену
4) герниопластика по Трабукко
5) герниопластика по Лихтенштейну

5.2. Основные понятия и положения темы

ОПРЕДЕЛЕНИЕ. ГЭРБ это - состояние, развивающееся, когда рефлюкс содержимого желудка вызывает появление беспокоящих пациента симптомов и\ или развитие осложнений. К ГЭРБ относится наличие изжоги не менее 1 раза в неделю (Монреаль, 2009).

В **МКБ-10 ГЭРБ соответствует рубрике: •К 21.0** Гастроэзофагеальный рефлюкс с эзофагитом **•К 21.9** Гастроэзофагеальный рефлюкс без эзофагита

Традиционно ГЭРБ рассматривается как заболевание со спектром клинических форм, включающих неэрозивную рефлюксную болезнь (НЭРБ), эрозивную рефлюксную болезнь (ЭРБ) или эрозивный эзофагит и пищевод Барретта.

О НЭРБ говорят в том случае, когда имеет место эндоскопически негативный вариант при наличии клинических данных и данных рН-метрии пищевода, подтверждающих патологические гастроэзофагеальные рефлюксы (ГЭР), или при наличие катарального эзофагита по данным ЭГДС. На долю НЭРБ приходится более 60% всех случаев ГЭРБ. Для НЭРБ характерны черты функциональных расстройств – висцеральная гиперчувствительность, сочетание с СРК, функциональной диспепсией.

Эрозивный эзофагит – типичная форма рефлюксной болезни с кислой экспозицией, нарушением моторики, дефектами антирефлюксных механизмов, с наличием эрозивных или эрозивно-язвенных дефектов слизистой оболочки пищевода, встречается у 37% от общего числа больных ГЭРБ в мире.

Истинная распространённость заболевания неизвестна, что связано с большой вариабельностью клинических симптомов и тем, что у большинства людей ГЭРБ не имеет эндоскопических проявлений. В условиях общей врачебной практики 25—40% людей с ГЭРБ имеют эзофагит по результатам **ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ**

ГЭРБ в настоящее время рассматривается, как одно из кислотозависимых заболеваний, поскольку соляная кислота выступает ведущим патогенетическим фактором развития и основного симптома - изжоги, и эзофагита.

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь имеет следующие причины: нарушение функции нижнего пищеводного сфинктера (недо-

статочность кардии), снижение клиренса пищевода, повреждающие свойства рефлюктата (соляная кислота, пепсин, желчные кислоты), неспособность слизистой оболочки пищевода противостоять повреждающему действию последнего. Нарушение функции нижнего пищеводного сфинктера, в свою очередь, может быть следствием первичного дефекта гладких мышц сфинктера, грыжи пищеводного отверстия диафрагмы. Другие причины недостаточности кардии включают в себя склеродермию, беременность, курение, применение препаратов, снижающих тонус гладких мышц (нитраты, блокаторы кальциевых каналов, эуфиллин).

Патогенез заболевания заключается в повреждении слизистой оболочки пищевода рефлюктатом, что зависит от частоты и длительности гастроэзофагеального рефлюкса. Таким образом, с патофизиологической точки зрения, ГЭРБ является кислотозависимым заболеванием, развивающимся на фоне первичного нарушения двигательной функции верхних отделов пищеварительного тракта.

КЛАССИФИКАЦИЯ

В настоящее время выделяют две формы ГЭРБ: эндоскопически-негативная или неэрозивная рефлюксная болезнь - НЭРБ, и эндоскопически позитивная - эрозивный рефлюкс-эзофагит

Исходную степень тяжести эрозивного эзофагита международные эксперты (2007) рекомендуют оценивать по Лос–Анджелесской классификации, принятой на X Всемирном съезде гастроэнтерологов (Лос-Анджелес, 1994), которая, по сути, и определяет тактику поддерживающего лечения:

A – один или несколько дефектов слизистой оболочки пищевода **длиной не более 5 мм**, ни один из которых не распространяется более чем на 2 складки слизистой оболочки;

B – один или несколько дефектов слизистой оболочки пищевода **длиной более 5 мм**, ни один из которых не распространяется более чем на 2 складки слизистой оболочки;

C – дефекты слизистой оболочки пищевода, распространяющиеся на **2 складки слизистой** оболочки или более, которые в совокупности занимают **менее 75 % окружности пищевода**;

D – дефекты слизистой оболочки пищевода занимают как минимум **75 % окружности пищевода.**

Модификация Лос–Анджелесской классификации (2008)

Стадия N – нормальная слизистая

Стадия M – эритема, белесоватые участки слизистой

Стадия MW – белесоватые пятна

Стадия MR – красные изменения слизистой, такие как дилятированные сосуды

Далее как в Л-Анжелеской классификации 1994 года.

КЛИНИКА

Классификация ГЭРБ (Монреальский консенсус, 2009)

1. Пищеводные синдромы: типичный рефлюкс-синдром, синдром рефлюксных болей в груди

2. Синдромы, сопровождающиеся повреждением пищевода: Рефлюкс эзофагит, Рефлюкс-стриктуры, Пищевод Барретта, Аденокарцинома
3. Внепищеводные синдромы: Установленная ассоциация - Рефлюкс-кашель Рефлюкс-ларингит, Рефлюкс-астма, Рефлюкс-эрозии зубов

Типичный рефлюксный синдром включает изжогу, регургитацию, отрыжку, боль в эпигастрии.

В то же время эксперты не пришли к единому мнению и считают, что можно лишь предположить связь между ГЭРБ и фарингитом, синуситом, идиопатическим фиброзом легких и рецидивирующим отитом.

Основным клиническим проявлением ГЭРБ является изжога.

Изжога – более чувствительный тест для выявления ГЭРБ, чем эндоскопия и 24-часовое pH-мониторирование . Важно определить частоту изжоги в неделю.

Синдром рефлюксных болей в груди являются патогномоничными для ГЭРБ. Боли могут иметь различный характер, часто похожи на коронарные: могут быть непродолжительными, приступообразными, жгучими, давящими, могут иррадиировать в руку, челюсть, спину, сопровождаться потливостью, дрожью в теле.

Следует отметить, что боли за грудиной у больных ГЭРБ часто сочетаются с проявлениями вегетативной дисфункции на фоне регургитации желудочного содержимого в пищевод — тахиаритмией, нарушением проводимости, одышкой, потливостью, чувством жара или озноба, эмоциональной лабильностью (выражающейся частой сменой настроения, плаксивостью, немотивированными страхами, тревогой и т. д.), головокружением, головной болью.

Следует подчеркнуть, что если провоцирующими факторами коронарогенных болей, как правило, является физическая или эмоциональная нагрузка, холод, то рефлюкс-ассоциированные боли чаще вызваны перееданием, употреблением кислой, острой пищи, изменением положения тела больного, они часто сопровождаются изжогой, отрыжкой, дисфагией и купируются, в отличие от первых, изменением положения тела, приемом антацидных, антисекреторных препаратов. Взаимосвязь между гастроэзофагеальным рефлюксом и нарушением деятельности сердечно-сосудистой системы может быть опосредована через n. vagus.

Экстраэзофагеальные проявления ГЭРБ: астма, хронический кашель и ларингиты.

По данным консенсуса, проведенного в рамках 14-го Европейского конгресса гастроэнтерологов (Berlin, 2006), решено, что:

- хронический кашель, хронический ларингит и астма обычно представляют многофакторные патологические процессы, при этом гастроэзофагеальный рефлюкс может быть не этиологическим, а отягчающим кофактором.
- Гастроэзофагеальный рефлюкс редко остается единственной причиной хронического кашля, хронического ларингита или астмы.
- Если изжога или регургитация отсутствуют, то необъяснимые астма или ларингит вряд ли связаны с ГЭРБ.

Механизмы развития внепищеводных проявлений ГЭРБ связывают как с микроаспирацией содержимого желудка в рото- и носоглотку, нижние

дыхательные пути, так и с активацией так называемых ноцицепторов поврежденной слизистой пищевода и прямым раздражением блуждающего нерва, приводящих к рефлекторному бронхо- или ларингоспазму.
Согласно новому американскому консенсусу (2013), ГЭРБ должна рассматриваться как потенциальный сопутствующий фактор риска у пациентов с астмой, хроническим кашлем и ларингитом. У всех таких пациентов должно проводиться тщательное обследование для выявления других (не связанных с ГЭРБ) причин. В качестве метода постановки диагноза ГЭРБ-ассоциированных астмы, хронического кашля и ларингита ЭГДС не рекомендуется, а диагноз рефлюкс-ларингита не может быть поставлен исключительно на основании данных ларингоскопии. У всех пациентов с экстраэзофагеальными симптомами, не имеющих типичных симптомов ГЭРБ, до назначения ИПП необходимо **проводить пищеводный pH-мониторинг**.

В последнее время отмечено, что существует достаточно большой процент (25-30%) **резистентных к ИПП форм ГЭРБ.** Это чаще всего пациенты с НЭРБ. Следует считать, что основной причиной резистентной к ИПП ГЭРБ являются ситуации, когда на первый план выходят нарушения моторики, приводящие к щелочным рефлюксам, и гиперчувствительность пищевода к малым количествам рефлюксата. Структура больных ГЭРБ, не отвечающих на ИПП связана с: атипичными симптомами ГЭРБ, ожирением, нарушением комплайнса. В этом случае необходимо: pH-мониторирование пищевода + импедансометрия пищевода, подбор эффективного ИПП, удвоенная доза ИПП. Изменение лечения в соответствии с характеристикой рефлюкса – **добавление прокинетиков.**
Перекрестные синдромы – ГЭРБ/СРК, ГЭРБ/ диспепсия (79% лиц с СРК имеют ГЭРБ)
Эзофагеальные осложнения ГЭРБ:

- кровотечения
- стриктура пищевода,
- пищевод Баррета и
- аденокарцинома.

Стриктура пищевода определяется как стойкое сужение просвета пищевода по причине ГЭРБ и наблюдается у 7–23% больных с данной патологией. Стриктуры чаще развиваются при проведении укороченных курсов лечения (менее 4 недель), неадекватном снижении желудочной секреции при использовании недостаточно эффективных препаратов, отсутствии поддерживающей терапии, а также при несоблюдении пациентом режима лечения. Стриктуры требуют в дальнейшем проведения дорогостоящих хирургических процедур (бужирование, оперативное лечение и т.д.), число которых измеряется десятками случаев. Каждый подобный случай следует рассматривать, как пример неадекватной консервативной терапии, что обосновывает необходимость ее совершенствования для профилактики развития осложнений.

Характерным **симптомом стриктуры** является устойчивая дисфагия, которая причиняет беспокойство пациентам. В свою очередь дисфагия представляет
собой ощущение затруднения при прохождении пищи по пищеводу.
Устойчивая, прогрессирующая или причиняющая беспокойство дисфагия –

предостерегающий симптом стриктуры или рака пищевода, служит основанием для проведения детального обследования, в частности проведения ФГС и рентгеноскопии.
развивается у 15-20% больных с эзофагитом.
Пищевод Барретта – состояние, при котором эпителий пищевода меняет свою структуру. В норме поверхностный слой состоит из многослойного плоского эпителия. Для пищевода Барретта характерно замещение многослойного плоского эпителия другим типом клеток, например, цилиндрическим эпителием (кишечная метаплазия).
Некоторые исследователи рассматривают пищевод Барретта как осложнение ГЭРБ, другие – как одну из форм ГЭРБ, третьи считают его отдельным заболеванием. Трудность диагностики ПБ состоит в том, что он не имеет патогномоничной симптоматики. Эндоскопическая картина характеризуется наличием языков пламени - вельветоподобной слизистой оболочки красного цвета в дистальном отделе пищевода.

Аденокарцинома пищевода представляет собой самое грозное осложнение ГЭРБ, развивается у 0,5% больных с пищеводом Барретта в год при низкой степени дисплазии эпителия, у 6% в год - при дисплазии высокой степени. Этапы развития аденокарциномы пищевода – метаплазия – дисплазия – рак. Риск аденокарциномы пищевода увеличивается с повышением частоты и продолжительности изжоги. Аденокарцинома включает в себя появление тонкокишечного метаплазированного эпителия в слизистой оболочке пищевода. При аденокарциноме пищевода отмечается низкая пятилетняя выживаемость, которая составляет не более 11%. Это связывают с неблагоприятными характеристиками данного вида рака - раннее прорастание стенок органа и метастазирование задолго до появления первых клинических симптомов. Примерно 95% случаев аденокарциномы пищевода диагностируется у больных с пищеводом Барретта. Поэтому основным путем профилактики и ранней диагностики рака пищевода необходимо считать диагностику и эффективное лечение ПБ. Хочется подчеркнуть, что после применения ИПП у больных ПБ отмечается четкое снижение маркеров пролиферации. Такого снижения не наблюдается у пациентов с сохраняющимся стойким патологическим кислотным рефлексом (pH<4).

ДИАГНОСТИКА

Диагноз ГЭРБ следует предполагать уже при наличии у пациента характерных симптомов: еженедельной изжоги, отрыжки, регургитации; в ряде случаев - внепищеводных симптомов.

Лабораторные исследования

Патогномоничных для ГЭРБ лабораторных признаков нет.

Рекомендуемые лабораторные исследования:

- общий анализ крови,
- группа крови,
- резус-фактор

Инструментальные исследования

Обязательные инструментальные исследования

- эзофагогастродуоденоскопия (позволяет дифференцировать неэрозивную рефлюксную болезнь и рефлюкс-эзофагит, выявлять наличие осложнений);
- биопсия слизистой оболочки пищевода проводится при осложненном течении ГЭРБ: язвы, стриктуры, пищевод Баррета;
- рентгенологическое исследование грудной клетки, пищевода и желудка

Дополнительные лабораторные
и инструментальные методы исследования

- 24-часовая внутрипищеводная pH-метрия: увеличение общего времени рефлюкса (pH менее 4,0 более чем 5% в течение суток) и длительность эпизода рефлюкса (более 5 мин). Метод позволяет оценить pH в пищеводе и желудке, эффективность лекарственных препаратов; ценность метода особенно высока при наличии внепищеводных проявлений и отсутствии эффекта от терапии.
- Внутрипищеводная манометрия — проводят с целью оценки функ-ционирования нижнего пищеварительного сфинктера (НПС), 5. моторной функции пищевода
- Ультразвуковое исследование органов брюшной полости (при ГЭРБ без изменений, проводят для выявления сопутствующей патологии органов брюшной полости)
- Электрокардиографическое исследование, велоэргометрия — используют для дифференциального диагноза с ИБС, при ГЭРБ не обнаруживают изменений
- **Тест с ингибитором протонной помпы — купирование клинической симптоматики (изжоги) на фоне приёма ингибиторов протонного насоса**
- **Диагностический тест с назначением ИПП (эзомепразолом) более чувствителен, чем 24-часовое pH-мониторирование (Genval Workshop; Dent, 1999)**

Предварительный диагноз ГЭРБ может быть поставлен на основании типичных симптомов — изжоги и регургитации. Во всех таких случаях рекомендуется проводить начальное эмпирическое лечение ИПП, так называемый ИПП-тест. При наличии типичных симптомов ГЭРБ проведения эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) не требуется. Она рекомендуется только при наличии тревожных симптомов, у пожилых пациентов, для скрининга пациентов с высоким риском осложнений, при загрудинной боли, предположительно связанной с рефлюксом, и у пациентов, не отвечающих на прием ИПП. При отсутствии пищевода Барретта и новых симптомов повторные эндоскопии проводить не рекомендуется. Рутинные биопсии из дистального пищевода для подтверждения диагноза ГЭРБ также не рекомендуются. Для рутинной диагностики ГЭРБ категорически не рекомендуется проводить обычное рентгенологическое исследование с барием. В отличие от предыдущих рекомендаций в новом консенсусе отмечено, что манометрия пищевода диагностической роли при ГЭРБ не

имеет, и она рекомендуется только для предоперационного обследования больных.

В отношении амбулаторного пищеводного pH-мониторинга отмечается, что он показан перед проведением эндоскопического или хирургического лечения у пациентов с неэрозивной ГЭРБ (НЭРБ) как часть дообследования пациентов, рефрактерных к ИПП, а также в ситуациях, когда диагноз ГЭРБ остается под вопросом. Кроме того, он рассматривается в основном как тест, позволяющий оценить ассоциацию симптоматики с наличием рефлюкса. При эндоскопически подтвержденном наличии короткого или длинного сегмента пищевода Барретта амбулаторный pH-мониторинг рефлюкса для подтверждения ГЭРБ не требуется.

Дифференциальная диагностика

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

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение в большинстве случаев следует проводить в амбулаторных условиях. Лечение должно включать общие мероприятия и специфическую лекарственную терапию.

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, пищевода Баррета, кровотечения.

Рекомендации по ведению больных с ГЭРБ

■ Учитывая то, что ожирение в настоящее время рассматривается как один из важных факторов риска ГЭРБ, всем пациентам с ГЭРБ, имеющим избыточный вес/ожирение, или тем, кто недавно набрал вес, рекомендуется его снижение. Пациентам с ночными симптомами ГЭРБ рекомендуется поднимать изголовье кровати и не есть за 2–3 часа до сна.

В отношении первичного лечения ГЭРБ в новом консенсусе имеются некоторые изменения. Так, в качестве лечебного метода выбора для облегчения симптомов и заживления эрозивного эзофагита рекомендуется не 4-, **а 8-недельный курс применения ИПП.** При этом отмечается, что существенных различий в эффективности различных ИПП при ГЭРБ нет. Традиционные ИПП с замедленным высвобождением для максимального контроля за интрагастральным pH должны приниматься строго за 30–60 минут до еды, в то время как новые ИПП с немедленным высвобождением (Омепразол НВ, эзомепразол НВ) можно более гибко дозировать в зависимости от времени приема пищи. Лечение ИПП должно

начинаться с однократного приема препарата утром до завтрака. У пациентов с частичным ответом на однократный прием стандартных доз ИПП можно менять время приема или назначать двойные дозы ИПП, особенно у пациентов с ночными симптомами и расстройством сна.

Дозирование ИПП проводят так же в зависимости от тяжести рефлюкс-эзофагита. В частности, при рефлюкс-эзофагитах степени B-D целесообразно сразу назначать двойные дозы ИПП (например, нольпазе 40 мг) сроком на 1–2 месяца, а затем придерживаться стратегии Step-down, то есть при хорошем ответе на ИПП пытаться переходить на их стандартные дозы и затем выбирать один из видов поддерживающей противорецидивной терапии — интермиттирующую, постоянную или терапию «по требованию». Как правило, при НЭРБ и легких рефлюкс-эзофагитах рекомендуют применять интермиттирующую схему или терапию «по требованию», в то время как при тяжелых рефлюкс-эзофагитах достоверно более эффективной схемой является постоянный поддерживающий прием ИПП. Важной рекомендацией является то, что перед постановкой диагноза пищевода Баррета врач должен быть уверенным в том, что пациент адекватно пролечен по поводу рефлюкс-эзофагита. Любому пациенту с установленным диагнозом пищевода Барретта желательно длительно принимать ИПП, поскольку такой подход достоверно снижает риск развития и прогрессирования дисплазии. При всех схемах применения ИПП следует помнить об их потенциальных побочных эффектах и всегда исходить из взаимоотношений «риск — польза».

Ведение больных с ГЭРБ

■ **ИПП-неответчики должны быть дообследованы как пациенты с рефрактерной ГЭРБ**. У пациентов с частичным ответом на ИПП дополнительный лечебный эффект может оказать назначение ИПП два раза в день или переход на другой ИПП.

■ Поддерживающее лечение ИПП должно проводиться у больных с ГЭРБ, у которых после отмены ИПП вновь появляются симптомы, а также у пациентов с осложнениями, включая эрозивные эзофагиты и пищевод Барретта. У пациентов, которым требуется длительный прием ИПП, они должны применяться в наименьших эффективных дозах, включая терапию «по требованию» или интермиттирующую терапию.

■ H_2-гистаминоблокаторы могут применяться в качестве варианта поддерживающей терапии у пациентов с НЭРБ, если они облегчают изжогу. H_2-гистаминоблокаторы также можно назначать на ночь дополнительно к дневному приему ИПП у отдельных пациентов с подтвержденным ночным кислотным прорывом, хотя это может сопровождаться развитием тахифилаксии через несколько недель приема. Лечение ГЭРБ некислотоснижающими препаратами, включая прокинетики и/или баклофен, у больных с ГЭРБ без дополнительного диагностического обследования проводиться не должно. Сукральфат у небеременных пациентов с ГЭРБ никакого лечебного значения не имеет.

■ Впервые в новом консенсусе сделан важный вывод, что ИПП безопасны для беременных и могут применяться, если они клинически показаны

■ **Хирургическое лечение ГЭРБ.** Хирургическое лечение рассматривается как одна из терапевтических стратегий для длительного лечения ГЭРБ, однако оно не рекомендовано пациентам, не отвечающим на ИПП. Хирургическое лечение у

тщательно отобранных пациентов так же эффективно, как и медикаментозное, если оно проводится опытным хирургом. У всех пациентов с НЭРБ, которым планируется хирургическое лечение, перед операцией необходимо провести амбулаторный пищеводный pH-мониторинг, а также манометрию пищевода для исключения ахалазии или склеродермии. Больным с ожирением и ГЭРБ, нуждающимся в операции, также рекомендуется бариатрическая операция (обычно — желудочное шунтирование). Применение эндоскопического лечения или трансоральной инцизионной фундопликации как альтернативы медикаментозному или традиционному хирургическому лечению в настоящее время рекомендовано быть не может.

■ Лечение ИПП рекомендовано при наличии экстраэзофагеальных симптомов у пациентов, имеющих также типичные симптомы ГЭРБ. У неответчиков на прием ИПП необходимо проводить дальнейшее дообследование, такое же, как при рефрактерной ГЭРБ. У пациентов с экстраэзофагеальными проявлениями ГЭРБ, не отвечающих на антисекреторную терапию ИПП, хирургическое лечение проводиться не должно.

■ **Рефрактерная ГЭРБ.** Первым шагом ведения больных с рефрактерной ГЭРБ должна быть оптимизация ИПП-терапии. **Всем больным с рефрактерной ГЭРБ обязательно должна быть проведена ЭГДС для исключения других причин изжоги и диспептических симптомов**. Пациенты с экстраэзофагеальными симптомами ГЭРБ, не отвечающие на ИПП-терапию, должны быть тщательно дообследованы соответствующими специалистами, такими как лор-врач, пульмонолог, аллерголог. Пациенты с рефрактерной ГЭРБ и негативными данными ЭГДС (при типичной симптоматике) либо дообследованные другими специалистами (при экстраэзофагеальных симптомах) должны пройти пищеводный pH-мониторинг. Рефлюкс-мониторинг вне приема ИПП может проводиться любым методом (pH- или импеданс-pH-мониторинг). Тестирование на фоне приема ИПП для исключения некислотных рефлюксов может проводиться только путем импеданс-pH-мониторинга. Пациенты с негативными данными импеданс-pH-мониторинга редко имеют ГЭРБ, и ИПП-терапия у них должна быть прекращена. У рефрактерных пациентов с объективно подтвержденным рефлюксом как причиной симптомов должны рассматриваться другие дополнительные методы лечения, такие как хирургия или применение ингибиторов спонтанных релаксаций нижнего пищеводного сфинктера.

Наличие инфекции H. pylori не оказывает влияния на тяжесть симптоматики, рецидивирование и эффективность лечения ГЭРБ. Эрадикация *H. pylori* не провоцирует проявления скрытой ГЭРБ и не влияет на эффективность лечения заболевания. Необходимость эрадикации H. pylori для предупреждения рака желудка должна рассматриваться в случаях применение ИПП более года у H. pylori-позитивных пациентов (Маастрихтский консенсус 5, 2015)

Длительный прием ИПП у H. pylori-позитивных пациентов ассоциирован с развитием гастрита, локализованного преимущественно в области тела желудка. Такое лечение ускоряет потерю специализированных желез, что приводит к развитию атрофического гастрита. (Маастрихтский консенсус 5, 2015). Установлено достаточно давно, что во время применения ИПП в антруме микроорганизм H. pylori исчезает, а появляется преимущественно в теле и в дне

желудка. Значения pH там становятся оптимальными для жизнедеятельности *H.* pylori, а его наличие неизбежно вызывает появление каскада воспалительных реакций. Доказано, что атрофия СОЖ нарастает, если хеликобактерная инфекция остается. Эрадикация H. pylori у пациентов, длительно принимающих ИПП, излечивает гастрит и предотвращает прогрессирование атрофии СОЖ.

Реабилитация. Больным ГЭРБ может быть рекомендовано санаторно-курортное лечение (в санаториях Дорохова, Ессентуков, Железноводска и др.). Оно включает грязе- и торфолечение, хвойно-морские ванные, прием щелочных минеральных вод.

Диспансеризация. Цель диспансеризации – предупреждение рецидивов заболевания, профилактика и ранняя диагностика осложнений. Группа «Д» наблюдения. Поддерживающую терапию ИПП при эрозивных формах ГЭРБ проводят в стандартной или половинной дозе в течение 26 недель, а при осложненном течении заболевания - в течение 52 недель. Для выявления дисплазии при ПБ и аденокарциномы пищевода следует ежегодно проводить ФЭГДС с биопсией на фоне постоянной поддерживающей терапии полной дозой ИПП. При выявлении дисплазии низкой степени повторную ФЭГДС с биопсией проводят через 6 мес. При сохранении дисплазии низкой степени повторные гистологические исследования повторяют ежегодно. При подтверждении диагноза решают вопрос об эндоскопическом или хирургическом лечении ПБ.

Профилактика. Цель первичной профилактики ГЭРБ - предупреждение развития заболевания. Первичная профилактика заключается в соблюдении следующих рекомендаций: 1.Соблюдение здорового образа жизни (отказ от курения и приема крепких алкогольных напитков); 2. Рациональное питание (избегать обильных приемов пищи; не есть на ночь; ограничить потребление очень острой и горячей пищи); 3. Снижение массы тела при ожирении;
Цель вторичной профилактики - снижение частоты рецидивов и предотвращение прогрессирования заболевания (при тяжелых эзофагитах или ПБ - длительной, порой постоянной прием поддерживающей терапии ИПП).

5.3. Самостоятельная работа по теме:

Разбор больных

5.4. Итоговый контроль знаний:

- Вопросы по теме занятия

1. Основные клинические синдромы при ГЭРБ. -УК 1, ПК 5
3. Характеристика болевого синдрома при ГЭРБ. - УК 1, ПК 5
4. Характеристика диспепсического синдрому при ГЭРБ. - УК 1, ПК 5
5. Что означает термин «рефрактерные к ИПП формы ГЭРБ»- УК 1, ПК 5
6. Назвать методы диагностики ГЭРБ. - УК 1, ПК 5
7. Назвать осложнения ГЭРБ. - УК 1, ПК 5
8. Клинические проявления и диагностика пищевода Баррета – УК 1, ПК 5
9. Принципы лечения ГЭРБ - УК 1, ПК 5, ПК 6
10. Образ жизни и диетотерапия при ГЭРБ. - УК 1, ПК 5, ПК 6, ПК 8,ПК 1, ПК 2
11. Медикаментозная терапия при ГЭРБ – Ук 1, ПК 6, ПК 8
12. Хирургическое лечение при ГЭРБ - Ук 1, ПК 6, ПК 8
13. профилактика ГЭРБ - Ук 1, ПК 1, ПК 2

- Ситуационные задачи по теме занятия

Задача 1 (УК 1, ПК5, ПК6)

Больной А., 43 лет обратился с жалобами на ощущение задержки пищи в пищеводе, которое возникает во время еды и заставляет его делать повторные глотательные движения или запивать пищу теплой водой, а также срыгивать полным ртом. При объективном исследовании патологии не обнаружено.

1)О каких заболеваниях следует думать?

1) Методы обследования?
2) Лечение?
3) Показано ли оперативное лечение?
4) Прогноз для жизни?

Задача 2 (УК 1, ПК5, ПК6)

У больного постоянное чувство жжения за грудиной, усиливающееся после еды, при работе в наклон. Тошнота, отрыжка, иногда рвота, съеденной пищей, боли за грудиной, отдающие вверх. При пальпации живота – умеренная боль в эпигастрии, около мечевидного отростка. Вышеописанные жалобы периодически беспокоят в течение нескольких лет, усиление симптоматики – в течение нескольких месяцев. За мед. помощью не обращался, ситуационно самостоятельно пользовался содой, принимал альмагель с кратковременным эффектом.

1) Каков Ваш предварительный диагноз?
2) Какое диагностическое исследование следует провести в первую очередь?
3) Какие еще исследования необходимо провести?
4) Назначьте лечение данному пациенту. ?
5) Ваша тактика при обнаружении Helicobacter pylori у пациента?

Задача 3 (УК 1, ПК5, ПК6 , ПК8)

Больная К., 50 лет, поступила в стационар с жалобами на изжогу, чувство комка за грудиной, боль в нижней части грудины. Отмечает иррадиацию болей в спину, левое плечо, в левую руку. Из анамнеза болезни известно, что в течение 2-х лет больная обращалась в поликлинику по поводу вышеуказанных жалоб. Первоначально был поставлен диагноз ИБС: стенокардия, рекомендован прием нитросорбита. Улучшения от терапии незначительное. Последнее время боли стали длительными, усиливаются в горизонтальном положении. При осмотре в легких перкуторно легочной звук над симметричными участками, аускультативно — дыхание везикулярное, хрипов нет, ЧДД 18 в мин. Сердце — перкуторно относительные границы в пределах нормы, аускультативно тоны ясные, ритм правильный, ЧСС 78 в мин, пульс 78 уд. в мин, ритмичный, удовлетворительных качеств на обеих руках. АД 130/ 80 мм рт. ст., язык влажный, обложен серым налетом, живот мягкий, при глубокой пальпации в подложечной области интенсивная боль. Осмотр сопровождается появлением отрыжки. Стул и мочеиспускание в норме.

1) Ваш диагноз?
2) План обследования?

3) План лечения?
4) Прогноз
5) Показано ли больной рентгенологическое исследование, если да, почему

Задача 4 (УК 1, ПК5, ПК6)

Больной М., 41 год, обратился в поликлинику к участковому терапевту с жалобами на изжогу, кислую отрыжку, поперхивание, желание запивать твердую пищу. Самостоятельно принимал альмагель, но это облегчения не принесло. Обследовался амбулаторно. При рентгенологическом исследовании обнаружена недостаточность «кардии», заброс бариевой взвеси из желудка в пищевод в вертикальном положении больного.

1)Ваш диагноз?
2)План обследования?
3).План лечения?
4) Прогноз
5) Показано ли больной хирургическое лечение

Задача 5(УК 1, ПК5, ПК6)

В хирургическое отделение горбольницы поступил больной Т., 37 лет, с жалобами на жгучие приступообразные боли в подлопаточной области и за грудиной в нижнем её отделе, давящие боли в области сердца, срыгивание, упорную изжогу, усиливающуюся после еды, особенно в положении лежа и наклонах туловища вперед, повторную рвоту небольшим количеством свежей крови вчера ночью после возвращения с работы, выделение черного кала утром. Больным считает себя в течение 5-6 лет, при неоднократном поликлиническом исследовании заболевание расценивалось как гиперацидный гастрит.
Объективно: общее состояние больного удовлетворительное, нормального питания, кожные покровы и видимые слизистые розовой окраски. В легких дыхание везикуярное, ослабленное, хрипов не выслушивается. Сердце расширено влево за счет левого желудочка до срединно-ключиной линии. Сердечные тоны ритмичные, слегка приглушены, ЧСС 68 в мин., АД 130/80 мм рт ст. Язык обложен белесоватым влажным налетом, при поверхностной и глубокой пальпации живота отмечается напряжение брюшных мышц и резкая болезненность в подложечной области с иррадиацией боли в загрудинное пространство. Печень и селезенка не увеличены, со стороны кишечника и мочеполовой системы без особенностей.
Ан. крови: эр. 2500000 в мл, Hb 76 г/л, СОЭ 15мм/ч, лейк. 7200 в мл, Э-2%, П-4%, С-68%, Л-23%, М-3%.
Ан. мочи: уд. вес 1020, белок и сахар не найдены, микроскопия осадка – норма.
Ан. кала на скрытую кровь: р-ция Вебера резко положительная
ЭКГ: ритм синусовый, 64 уд. в мин., нормальное положение ЭОС, вольтаж – в норме.
Экстренная рентгеноскопия: сердце и легкие в пределах возрастной нормы; в положении лежа по Тренделенбургу над диафрагмой слева в области пищеводного отверстия определяется дополнительное депо бария с

горизонтальным уровнем, кардиальный отдел желудка в этом месте подтянут кверху, в остальных отделах желудка патологии не выявлено.
1) Ваш предварительный диагноз?
2) С какими заболеваниями необходимо дифференцировать?
3) Какое дополнительное исследование необходимо произвести с целью получения более широкой информации о характере изменений в пищеводе, желудке?
4) В чем заключается причина диагностических ошибок на предыдущих этапах обследования больного?

5) Лечение

6. Домашнее задание для уяснения темы занятия (согласно методическим указаниям к внеаудиторной работ по теме следующего занятия)
7. Тематика УИР по теме: Влияние пролонгированной терапии ИПП на течение пищевода Барретта

8. Рекомендуемая литература по теме занятия:

Перечень основной литературы

				Кол-во экземпляров	
№ п/п	Наименование, вид издания	Автор(-ы), составитель(-и), редактор(-ы)	Место издания, издательство, год	В библиотеке	На кафедре
1	2	3	4	5	6
1.	Внутренние болезни [Электронный ресурс] : учеб. для мед. вузов. Т. 1.. - Режим доступа: https://www.books-up.ru/ru/read/vnutrennie-bolezni-v-2-t-t-1-2990917/	ред. С. И. Рябов	СПб. : СпецЛит, 2015.	ЭБС Букап	-/-
2.	Внутренние болезни [Электронный ресурс] : учеб. для мед. вузов. Т. 2.. - Режим доступа: https://www.books-up.ru/ru/read/vnutrennie-bolezni-v-2-t-t-2-2991838/	ред. С. И. Рябов	СПб. : СпецЛит, 2015.	ЭБС Букап	-/-
3.	Внутренние болезни [Электронный ресурс] : учебник. Т. 1. - Режим доступа: http://www.studmedlib.ru/ru/book/ISBN9785970433102.html	ред. В. С. Моисеев, А. И. Мартынов, Н. А. Мухин	М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015.	ЭБС Консультант студента (ВУЗ)	-/-

4	Внутренние болезни [Электронный ресурс] : учебник. Т. 2. - Режим доступа: http://www.studmedlib.ru/ru/book/ISBN9785970433119.html	ред. В. С. Моисеев, А. И. Мартынов, Н. А. Мухин	М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015.	ЭБС Консультант студента (ВУЗ)	-/-
5	Гастроэнтерология [Электронный ресурс] : руководство. - Режим доступа: http://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970432730.html	Я. С. Циммерман	М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015.	ЭМБ Консультант врача	-/-

Перечень дополнительной литературы

				Кол-во экземпляров	
1	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**
1	Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: анатомо-эндоскопические и клинико-инструментальные основы этиологии, патогенеза, диагностики и лечения	О. Б. Дронова, И. И. Каган, А. А. Третьяков	М. : БИНОМ, 2014.	1	-/-
2	Гастроэнтерология [Электронный ресурс] : рук. для врачей. - Режим доступа: https://www.books-up.ru/read/gastroenterologiya-3001020/?page=1	ред. Е. И. Ткаченко	СПб. : СпецЛит, 2013.	ЭБС Букап	-/-
3	Гастроэнтерология [Электронный ресурс] : руководство. - Режим доступа: http://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970432730.html	Я. С. Циммерман	М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015.	ЭМБ Консультант врача	-/-
4	Классификации заболеваний внутренних органов [Электронный ресурс] : учеб. пособие. - Режим доступа: https://www.books-up.ru/read/klassifikacii-zabolevanij-vnutrennih-org	ред. А. В. Гордиенко, В. Ю. Голофеевский	СПб. : СпецЛит, 2013.	ЭБС Букап	-/-

Электронные ресурсы:
ЭБС КрасГМУ «Colibris»;
ЭБС Консультант студента ВУЗ
ЭМБ Консультант врача
ЭБС Айбукс
ЭБС Букап
ЭБС Лань

ЭБС Юрайт
СПС КонсультантПлюс
НЭБ eLibrary
БД Sage
БД Oxford University Press
БД ProQuest
БД Web of Science
БД Scopus
БД MEDLINE Complete

Индекс ОД.0. 01. 1.4. 106. <u>Тема занятия: «Язвенная болезнь».</u>
2.Форма организации учебного процесса: практическое занятие
3,Методы обучения: Объяснительно-иллюстративный
4. Значение темы. В нашей стране показатели заболеваемости язвенной болезнью не только не имеют тенденции к снижению, но и несколько возрастают. В основном это касается осложненных форм ЯБ, болезней оперированного желудка, летальности. Так, количество желудочных кровотечений и перфораций увеличилось в 3-4 раза, частота болезней оперированного желудка – в 1,8 раза, а послеоперационная летальность возросла с 2,2% до 2,8%. Последние два показателя объясняются запоздалыми хирургическими вмешательствами (количество плановых операций снизилось на 40%, неотложных – увеличилось на 100%) и увеличением числа вынужденных резекций желудка. Если в 1986-1988 гг. в хирургических стационарах доля больных с пилоростенозом составляла 18,6%, то в последние 3 года – 84%. Таким образом, язвенная болезнь имеет большое социальное значение, что диктует необходимость ее своевременной диагностика, адекватной терапии и полноценных мер профилактики.
Цели обучения:
- общая: обучающийся должен обладать УК и ПК1, ПК 2, ПК 5, ПК 8
- учебная: знать основные клинические проявления ЯБ, этиологию, патогенез, современные классификации заболевания, уметь провести диагностику ЯБ,

владеть методами терапии основных форм ЯБ, методами профилактики осложнений и рецидивов заболевания.
обосновывает актуальность изучения всех аспектов сложной проблемы ХГ.

5. План изучения темы:

5.1. Контроль исходного уровня знаний.

Тестовые задания по теме (УК1, ПК 5, ПК 6

ПК 1, ПК 2)

1. ПРИ Н.Р. –НЕГАТИВНОЙ ФОРМЕ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ ОСНОВНЫМ МЕТОДОМ ТЕРАПИИ ЯВЛЯЕТСЯ

1) терапия ИПП
2) Пием блокаторов Н-2 рецепторов гистамина
3) курсы антацидной и репаративной терапии
4) Пием блокаторов Н-2 рецепторов гистамина в сочетании с прокинетиками
5) Репаранты СОЖ

2. ЕДИНСТВЕННЫМ ИЗ ВСЕХ ИПП, МЕТАБОЛИЗМ КОТОРОГО ОСУЩЕСТВЛЯЕТСЯ ПРЕИМУЩЕСТВЕННО НЕФЕРМЕНТНЫМИ ПУТЯМИ, ЯВЛЯЕТСЯ

1) омепразол
2) рабепразол
3) пантопразол
4) лансопразол
5) лосек

3. СТАНДАРТНАЯ ЛЕЧЕБНАЯ СУТОЧНАЯ ДОЗА ОМЕПРАЗОЛА ПРИ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ

1) 20 мг/с
2) 30 мг/с
3) 80 мг/с
4) 40 мг/с
5) 60 мг/с

4. В КАЧЕСТВЕ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ НАЗНАЧАЮТ

1) спазмолитики
2) ферменты
3) пробиотики
4) спазмолитики + ферменты + пробиотики
5) ингибиторы протонной помпы + протекторы слизистой

5. ТЕРАПИЯ ПЕРВОЙ ЛИНИИ ПРИ НАЛИЧИИ Helicobacter pylori ВКЛЮЧАЕТ ПРЕПАРАТЫ

1) ИПП +кларитромицин +амоксициллин+ ди-нол
2) ИПП +метронидазол +тетрациклин

3) ИПП +фуразолидон
4) ИПП +ципрофлоксацин
5) ИПП +вентер

6. ДОЗА КЛАРИТРОМИЦИНА ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ЭРАДИКАЦИОННОЙ ТЕРАПИИ СОГЛАСНО МААСТРИХТУ 5 - 2015
1) 0,5 г 2 раза в день
2) 0,25 г 2 раза в день
3) 1 г 2 раза в день
4) 0,5 г 3 раза в день
5) 0,25 г 3 раза в день

7. ПРЕДПОЧТИТЕЛЬНАЯ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ КУРСА ЭРАДИКАЦИОННОЙ ТЕРАПИИ СОГЛАСНО МААСТРИХТУ5 – 2015
1) 7 дней
2) 10 дней
3) 14 дней
4) 20 дней
5) 5 дней

8. ЛЕВОСТОРОННИМ ВРАЩАЮЩИМСЯ ИЗОМЕРОМ ОМЕПРАЗОЛА ЯВЛЯЕТСЯ
1) пантопразол
2) эзомепразол
3) лансопразол
4) рабепразол
5) квамател

9. ДОЗА АМОКСИЦИЛЛИНА ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ЭРАДИКАЦИОННОЙ ТЕРАПИИ СОГЛАСНО МААСТРИХТУ 5– 2015
1) 0,5 г 2 раза в день
2) 0,25 г 2 раза в день
3) 1 г 2 раза в день
4) 0,5 г 3 раза в день
5) 0,25 г 3 раза в день

10. ТЕРАПИЯ ВТОРОЙ ЛИНИИ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ЭРАДИКАЦИОННОЙ ТЕРАПИИ СОГЛАСНО МААСТРИХТУ 5– 2015 ЭТО
1) ИПП+тетрациклин+метронидазол+ди-нол
2) ИПП+кларитромицин+тетрациклин+ди-нол
3) ИПП+амоксициллин+тетрациклин+ди-нол
4) ИПП+фуразолидон+метронидазол+ди-нол
5) ИПП +левофлоксацин +фуразолидон+ди-нол

1.Снизить риск развития рака желудка может эрадикация, если она проводится

1) до развития пренеопластических процессов (атрофии и метаплазии)
2) до развития язвенного поражения СОЖ
3) до развития дисплазии
4) до развития неоплазии
5) до развития эрозирования СОЖ

2. РЕФЛЮКС-ГАСТРИТ ЭТО
1) особая форма гастрита
2) атрофический гастрит антрального отдела желудка
3) атрофический гастрит тела желудка
4) эрозивный гастрит культи желудка
5) химический гастрит желудка

3. ЭОЗИНОФИЛЬНЫЙ ГАСТРИТ
1) особая форма гастрита
2) гастрит антрального отдела желудка
3) гастрит тела желудка
4) эрозивный гастрит культи желудка
5) химический гастрит желудка

4. ВЫРАЖЕННАЯ ЛИМФОЦИТАРНАЯ ИНФИЛЬТРАЦИЯ ЭПИТЕЛИЯ СОЖ ХАРАКТЕРНА ДЛЯ
1) атрофического гастрита
2) лифоцитарного гастрита
3) гранулематозного гастрита
4) Н.р.-ассоциированного гастрита
5) эозинофильного гастрита

5. ПРИ АТРОФИЧЕСКОМ ГАСТРИТЕ ПРЕПАРАТОМ ВЫБОРА ЯВЛЯЕТСЯ
1) Ди-нол
2) ИПП
3) антациды
4) плантаглюцид
5) витамины группы В

6. ТЕРАПИЯ АТРОФИЧЕСКОГО (АУТОИММУННОГО) ГАСТРИТА В КАЧЕСТВЕ ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ СТРАТЕГИИ ПО СНИЖЕНИЮ РИСКА РАЗВИТИЯ РАКА ЖЕЛУДКА ВКЛЮЧАЕТ
1) базисную профилактику (правильное питание – овощи, фрукты, антиоксиданта: витамины А, В, Е), отказ от курения, эрадикацию Н.р., если есть инфицирование, и обязательное назначение витамина В-12
2) эрадикацию Н.р., если есть инфицирование
3) прием ди-нола
4) назначение витамина В-12

5)прием плантаглюцида, витаминов группы В, РР

7. АКТИВНОСТЬ ГАСТРИТА ОПРЕДЕЛЯЮТ ПО
1) нейтрофильной инфильтрации собственной пластинки и/или эпителия.
2) эозинофильной инфильтрации собственной пластинки и/или эпителия.
3) лимфоцитарной инфильтрации собственной пластинки и/или эпителия.
4) плазмоцитарной инфильтрации собственной пластинки и/или эпителия.
4) лимфо- и плазмоцитарной нейтрофильной инфильтрации собственной пластинки и/или эпителия

8. АПОПТОЗ ЭТО
1) замещение эпителия клетками, не свойственными или всему органу
2) необратимое уменьшение количества нормальных желез с замещением их метаплазированным эпителием
3) то изменение нормальной структуры клеток в направлении неопластического процесса
4) эозинофильной инфильтрации собственной пластинки
5) генетически запрограммированная смерть клетки

9. АНТРАЛЬНЫЙ АТРОФИЧЕСКИЙ ГАСТРИТ УВЕЛИЧИВАЕТ РИСК РАЗВИТИЯ
1) язвенной болезни ДПК
2) язвенной болезни желудка
3) эрозивного антрального гастрита
4) эрозивного дуоденита
5) рака желудка

10. ФУНДАЛЬНЫЙ АТРОФИЧЕСКИЙ ГАСТРИТ УВЕЛИЧИВАЕТ РИСК РАЗВИТИЯ
1) язвенной болезни ДПК
2) язвенной болезни желудка
3) эрозивного антрального гастрита
4) эрозивного дуоденита
5) рака желудка

5.2. Основные понятия и положения темы

ОПРЕДЕЛЕНИЕ. Язвенная болезнь желудка (ЯБЖ) и двенадцатиперстной кишки (ЯБДПК) —хроническое рецидивирующее циклическое заболевание, протекающее с чередованием периодов обострения и ремиссии, основным морфологическим признаком которого выступает образование язвы в желудке и/или двенадцатиперстной кишке. Отличие эрозии от язвы в том, что эрозии не проникают за мышечную пластинку слизистой оболочки.

В **МКБ-10** язвенная болезнь занимает следующие рубрики**:** • **К25** Язва желудка • **К26** Язва двенадцатиперстной кишки. С дополнительными кодами: **К26.0** Острая с кровотечением, **К26.1** Острая с прободением, **К26 .2** Острая с кровотечением и прободением, **К26.3** Острая без кровотечения или прободения,

К26.4 Хроническая или неуточненная с кровотечением, **К26.5** Хроническая или неуточнённая с прободением, **К26.6** Хроническая или неуточнённая с кровотечением и прободением, **К26.7** Хроническая без кровотечения или прободения, **К26.9** Неуточнённая как острая или хроническая, без кровотечения или прободения.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ. Последние десятилетия распространенность язвенной болезни снизилась в несколько раз и составляет, например, в настоящее время в США 2,5% . В то же время при сохранении на прежнем уровне частоты перфорации язв существенно возросла частота язвенных кровотечений (причем за счет язв желудочной локализации), что обусловливается растущим приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП).

Эпидемиологические данные, полученные в различных странах мира, свидетельствуют, что практически 100% дуоденальных язв, 80% язв желудочной локализации, 80-92% хронического гастрита, 98% Мальт лимфом, 80% аденокарцином желудка ассоциированы с H.p. H.p. наиболее частая хроническая инфекция, носителем которой является каждый второй человек. Колонизация СОЖ происходит, как правило, в детстве и без лечения персистенция H.p. становится пожизненной. В зависимости от вирулентных свойств микроба и генетических особенностей организма человека исходы H.p.-инфекции могут быть различными. Описываются случаи персистенции бактерии без повреждения СОЖ. В другом случае на фоне носительства может развиться острый гастрит, который нередко протекает под массой острого инфекционного заболевания и может быть верифицирован лишь на основании данных гастробиопсий по наличию инфильтрации СОЖ нейтрофилами без лимфоцитов и плазмоцитов в биоптате. При уникальном сочетании хронического антрального H.p.-ассоциированого гастрита, высокого уровня желудочного кислотообразования и особой структуры иммунной системы, не способной завершить элиминацию бактерии,

Совершенно определенно доказана очень тесная связь H. pylori и дуоденальной язвы у людей, инфицированных этим микроорганизмом. Нет H. pylori – нет дуоденальной язвы, если пациент не принимает ульцерогенные препараты. Существуют и другие причины повреждения гастродуоденальной СО (например, болезнь Крона), но они являются весьма редкими.

Важнейшее значение, определяющее клинические исходы инфицирования человека H. pylori, придается в настоящее время генетическому составу микроорганизма, который имеет популяционно-географические различия. Геном H. pylori содержит 1 667 867 пар нуклеотидов (bp), которые определяют синтез около 1500 белков. В геноме H. pylori имеются гены, ассоциированные с повышенной патогенностью микроорганизма, в частности vacA, cagA, iceA, babA, dupA. Ген vacA кодирует образование вакуолизирующего цитотоксина VacA с молекулярной массой 95-kD. Цитотоксин VacA образуется только у 50–70% штаммов H. pylori и вызывает образование вакуолей в эпителиоцитах и в конечном итоге – их гибель.

К факторам патогенности H.p., наряду с цитотоксинами, относят ферменты, воспалительные медиаторы, липополисахарид наружной мембраны, N-альфаметилгистамин и др.

Так уреаза, продуцируемая в большом количестве бактерией, обладает иммуногенными свойствами. Привлеченные ею моноциты и лейкоциты, для которых одна из субъединиц фермента (Ure B) является сильным фактором хемотаксиса, выделяют цитокины и продуцируют свободные радикалы, которые, в конечном итоге, нарушают эндотелиальное микроциркуляторное русло, что, в свою очередь, приводит к деструкции СОЖ и ДПК. Помимо этого, продукты гидролиза мочевины желудочного сока, происходящего поддействием уреазы, аммиак и ион аммония, а также образующийся из него монохлорамин являются высокотоксичными для эпителиоцитов.

Липополисахарид наружной мембраны H.p. (LPS) обладает свойством взаимодействовать с ламинином базальной мембраны эпителия желудка. Это разрывает его связь с интегрином и, таким образом, нарушает целостность эпителиального покрова – эпителиоциты утрачивают контакт с базальной мембраной и слущиваются, результат – микродефекты. Это стереотипная реакция, направленная против микроорганизма. Однако для H.p. лейкоциты опасности не представляют, т.к. она вырабатывает два фермента – супероксиддисмутазу и каталазу, которые препятствуют контакту с лейкоцитами, фагоцитозу и нейтрализуют H_2O_2 в фагоцитарных вакуолях, тем самым предохраняют микроорганизм от действия метаболитов реактивного O_2. Целостность эпителия СО нарушают протеазы и фосфолипаза H.p.. Кроме того, антитела H.p. всасываются в собственную пластинку СО, вызывая ее инфильтрацию иммунокомпетентными клетками, в том числе макрофагами, одна из функций которых – секреция цитокинов. Последующая реакция со стимуляцией нейтрофилов разрушает ткань. Недавно стало известно, что активированные H.p. и их экстрактами лейкоциты повреждают эндотелий мелких сосудов с образованием обтурирующих пристеночных тромбоцитарных тромбов. Это приводит к нарушениям микроциркуляции и играет важную роль в изъязвлении СО.

Что касается генетических особенностей человека, предопределяющих исход взаимодействия с H. pylori, наиболее убедительные результаты получены по полиморфизму интерлейкина-1бета, определенные варианты которого ассоциированы с возникновением рака желудка Второй по частоте причиной развития язв желудка является прием **нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП),** на долю которых приходится около 20% всех язв. Особенностью поражений желудка и ДПК, обусловленных приемом НПВП, является их малосимптомное течение, которое нередко манифестируется кровотечениями, внезапными прободениями язвы. При этом чаще всего перфорируют дуоденальные язвы. Бессимптомное течение объясняется анальгезирующим эффектом этих препаратов. НПВП ингибируют активность фермента циклооксигеназы (ЦОГ), имеющего два изомера – ЦОГ-1 и ЦОГ-2. Угнетение активности ЦОГ-1 приводит к нарушению синтеза простагландинов в СОЖ что, в свою очередь, способствует снижению продукции слизи эпителиоцитами, усилению сокращения гладкомышечных клеток антрального отдела желудка

Кроме этого, ингибирование ЦОГ-1 тромбоцитов обусловливает нарушение их функции и это является одним из факторов, ответственных за высокую частоту желудочно-кишечных кровотечений при лечении НПВП.
Наибольшей ульцерогенностью из группы классических НПВП обладают индометацин и кетопрофен, наименьшей – салсалат и ибупрофен
К факторам риска развития НПВП-гастропатий и их осложнений относят пожилой возраст, ЯБ в анамнезе (вероятность осложнений НПВП повышается в 14-17 раз), гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, цирроз печени, наличие Н.р.-инфекции, употребление алкоголя, курение., одновременный прием антикоагулянтов.

Связь ЯБ и хронического гастрита довольно сложная и во многом определяется видом ХГ. Гастрит, в зависимости от его топографии и выраженности, может как увеличивать, так и уменьшать риск развития ЯБ. Так, антральный атрофический гастрит увеличивает такой риск, в то время как фундальный гастрит с атрофией – уменьшает или исключает.

КЛАССИФИКАЦИЯ

В настоящее время единой классификации ЯБ не существует.

По этиологии ЯБ делится на:

■ Н.р.-ассоциированные

■ Н.р.-негативные

По локализации- на:

■ язвы двенадцатиперстной кишки;

■ язвы желудка;
■ сочетанные язвы желудка и двенадцатиперстной кишки.
По стадии заболевания:
■ обострение;
■ ремиссия.
По наличию осложнений:

Возможные осложнения: кровотечение, пенетрация, перфорация, стенозирование.

КЛИНИКА

На клиническую симптоматику ЯБ оказывает влияние локализация язвенного дефекта, пол, возраст больных, уровень желудочного кислотообразования, индивидуальные особенности больных. Следует учитывать тот факт, что более, чем в ¼ случаев ЯБ, особенно у молодых лиц, может протекать латентно, у 15-20% - атипично. Типичная картина ЯБ наблюдается лишь у 50% больных. Кардинальными симптомами ЯБ являются ритмичные боли в эпигастрии, рвота, приносящая облегчение, кровотечения.

Основным симптомом дуоденальных язв являются ритмичные боли, четко связанные с приемом пищи. Для дуоденальной язвы наиболее характерны

«голодные», периодически возникающие ночные боли. Ритмичность болевых ощущений определяется в основном характером секреции соляной кислоты, связыванием ее буферными компонентами пищи и времени эвакуации желудочного содержимого. Чрезвычайно типичным для ЯБ является периодичность, сезонность обострений, которые возникают преимущественно (38%) весной или осенью.

Механизм болей у больных ЯБ полностью не расшифрован. Тем не менее, по данным ряда авторов, причиной боли при дуоденальной язве является раздражающее действие большого количества соляной кислоты на нервные окончания язвенного кратера, а также двигательные нарушения желудка и ДПК, повышение внутрижелудочного давления.

Другим наиболее частым симптомом ЯБ являются диспепсические явления, из которых наиболее характерен синдром ацидизма (30-80%) и рвота, приносящая облегчение.

ОСЛОЖНЕНИЯ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ

1. Кровотечение: а) легкое, б) средней степени, в) тяжелое, г) крайне тяжелое (профузное).
2. Перфорация.
3. Пенетрация.
4. Стеноз: а) компенсированный, б) субкомпенсированный, в) декомпенсированый.
5. Малигнизация.

К признакам каллезной и пенетрирующей язвы относятся такие симптомы как:

- Изменение характера болей: а) постоянство, усиление интенсивности, ночные боли; б) иррадиация в спину.
- Напряжение мышц брюшной стенки.
- Лейкоцитоз, увеличение СОЭ, диастазы и билирубина крови.
- Большая глубокая «ниша».
- Малая эффективность консервативного лечения.

Признаки малигнизации язвы:

- Изменение характера болей:
- Постоянство болей, уменьшение интенсивности
- Утрата связи с приемом пищи
- Снижение аппетита.
- Потеря веса.
- Скрытые кровотечения, ускорение СОЭ.
- Проявление «дефектов наполнения» в краях ниши (инфильтративный вал).
- Данные гастробиопсии – атипические клетки.

2. рентгенологическое исследование желудка; **Контрастное рентгенологическое исследование** верхних отделов ЖКТ также позволяет выявить язвенный дефект, однако по чувствительности и специфичности рентгенологический метод уступает эндоскопическому, рекомендуется при подозрении на осложненную язву (стеноз, пенетрация, малигнизация).

2. УЗИ печени, поджелудочной железы, жёлчного пузыря проводят для исключения сопутствующей патологии

Дополнительные лабораторные исследования:

определение инфицированности Helicobacter pylori:

- **Морфологические** методы — «золотой стандарт» диагностики Helicobacter pylori — окраска бактерий в гистологических срезах слизистой оболочки желудка.
- **определения хеликобактерного антигена в кале (stool antigen test)** с помощью поликлональных или моноклональных антител
- и **13C-UBT (уреазный дыхательный тест)** — определение в выдыхаемом больным воздухе $C0_2$, меченного изотопом ^{M}C или ^{13}C, который образуется под действием уреазы H. pylori в результате расщепления в желудке меченой мочевины. Позволяет эффективно диагностировать результат эрадикационной терапии.
- **Серологические тесты для определения H. pylori** следует использовать только надежные серологические тесты с определением IgG. Надежные серологические тесты могут применяться для определения *H. pylori* в случаях:

- недавнего использования антимикробных* или антисекреторных препаратов;
- язвенного кровотечения;
- атрофии СОЖ;
- злокачественной опухоли желудка.

- Серологические экспресс-тесты не имеют в настоящее время значения в диагностике и лечении пациентов с хеликобактерной инфекцией»

Дополнительные инструментальные исследования (по показаниям):

- эндоскопическая ультрасонография;
- Диагностика результата эрадикационной терапии H. pylori.

Диагностику результатов эрадикационной терапии проводят не ранее 4—6 недель после окончания курсалечения. Референтным методом для определения успешности эрадикационной терапии H. pylori служит 13C-UBT (уреазный дыхательный тест) или определение хеликобактерного антигена в кале, если используется надежный тест на основе моноклональных антител с ИФА-диагностикой.

Примеры клинических диагнозов

1. Обострение Н.р.-ассоциированной язвенной болезни с локализацией язвы на задней стенке луковицы ДПК 0,8*0,8 см в диаметре.

Осл.: Рубцовая деформация луковицы ДПК

ЛЕЧЕНИЕ

Показания к госпитализации

■ Язвенная болезнь с клинической картиной выраженного обострения: сильный болевой синдром, рвота.

■ Обнаружение изъязвлений в желудке, требующих дифференцального диагноза между доброкачественными язвами и раком желудка.

■ Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки с наличием кровотечения (мелена, рвота кровью и др.), перфорации и пенетрации язвенного дефекта.

Больные с неосложнённым течением язвенной болезни подлежат консервативному лечению в амбулаторных условиях.

Немедикаментозное лечение

Режим

Больным необходимо обеспечить охранительный режим с ограничением физических и эмоциональных нагрузок, прекратить курение и употребление алкоголя. Рекомендации по изменению образа жизни следует давать в соответствии с общим состоянием больного и наличием у него других заболеваний.

Диета

Питание должно быть частым, дробным, механически и химически щадящим с исключением блюд, вызывающих или усиливающих клинические проявления заболевания (например, острых приправ, маринованных и копчёных продуктов).

Прочие рекомендации

Следует убедиться в том, что пациент не принимает НПВП (в том числе анальгетики в связи с различными болевыми синдромами или ацетилсалициловую кислоту с профилактической целью). При необходимости их длительного применения следует рассмотреть возможность уменьшения дозы препарата или замены на другое ЛС, обладающее меньшим воздействием на слизистую оболочку ЖКТ. Нужно помнить, что приём НПВП вместе с пищей не ослабляет их негативного воздействия на слизистую оболочку желудка и двенадцатиперстной кишки. Замена **НПВП** на лекарственные формы с кишечно-растворимым покрытием также не устраняет их нежелательного влияния.

Лекарственная терапия

Современная терапия язвенной болезни зависит от формы заболевания - Н.р.-ассоциированная или Н.р.-негативная. В первом случае рациональным является проведение эрадикационного лечения, которое при условии успешности может привести к излечению заболевания. При обнаружении Н.р.-негативной язвенной болезни краеугольным камнем терапии является назначение ИПП.

Лекарственная терапия назначается согласно рекомендациям согласительного совещания «Маастрихт-5» от 2015 г.

Эрадикационная терапия. Терапия 1 линии: курс лечения длительностью 14 дней, рекомендуются использовать: 1. четырехкомпонентные схемы с висмутом - ингибиторы протонной помпы (ИПП 20 мг * 2 раза в сутки)+амоксициллин (1000 мг * 2 раза в сутки)+кларитромицин (500 мг * 2 раза в сутки) + висмут (120 мг * 4 раза в сутки); 2. четырехкомпонентные схемы без висмута (ИПП, амоксициллин, кларитромицин и нитроимидазол); или квадротерапию - ИПП+ тетрациклин (0,5 * 4 раза в сутки)+ нитроимидазол (0,5 * 3 раза в сутки) + висмут. 4. показано, что

лактобациллы и Saccharomyces boulardii (Энтерол) как адъювантные препараты дают положительный эффект при эрадикационной терапии.

Терапия 2 линии: 1. левофлоксацинсодержащая тройная терапия. (ИПП +левофлоксацин 500 мг* 2 раза + амоксициллин 1000 мг *2 раза в день) – 14 дней или квадротерапия, если не была использована как терапия 1 линии.

Для купирования постэрадикационного воспаления, при атрофии СОЖ эффективны препараты висмута (Ди-Нол).

Контроль после лечения. Для оценки успешности терапии рекомендуется осуществлять один из двух неинвазивных тестов: UBT или определение Н.р.-антигена в кале, проводить не ранее, чем через 4 недели после лечения. Для указанной цели нельзя использовать серологический метод.

Особые положения, касающиеся эрадикации

После выписки из стационара, где была проведена эрадикационная терапия 1 линии экспертами 5-ого Маастрихтского консенсуса (2015) рекомендуется:

При неосложненнной Н.р.-ассоциированной дуоденальной язве продолжение кислотсупрессивной терапии ингибитором протонной помпы после курса эрадикационной терапии **не обязательно. При язве желудка и осложненной дуоденальной язве** рекомендуется продление антикислотной терапии. Продолжительность курсового лечения ИПП при дуоденальной язве составляет обычно 2—4 недели, при язве желудка— 8 недель (вплоть до исчезновения симптоматики и заживления язвы).

В случаях язвенного кровотечения эрадикация H. Pylori должна начинаться при восстановлении питания per os.

Для эффективной и безопасной терапии больных **в постэрадикационном периоде** следует рассматривать в качестве препаратов выбора, особенно при атрофии слизистой оболочки желудка и высокой степени гастрита, препараты висмута (Де-Нол). Висмута трикалия дицитрат (Де-Нол)– цитопротектор с антибактериальными свойствами. Обладает противовоспалительным и вяжущим действием, имеет антиоксидантные свойства, образует защитную пленку на поверхности язв и эрозий, способствует накоплению эпидермального фактора роста в зоне дефекта слизистой, увеличивает синтез простагландина Е, образование слизи и гидрокарбоната, уменьшает активность пепсина и пепсиногена. Кроме этого, Ди-нол действует как на вегетативные, так и на кокковые формы микроорганизма, образует комплекс с белками бактериальной стенки, вызывая дезинтеграцию клетки, блокирует синтез АТФ в бактериальной клетке, адгезию, подвижность H.pylori, подавляет активность уреазы, каталазы и фосфолипаз H.pylori.

При Н.р.- независимой форме ЯБ основным методом терапии является назначение ИПП. Применяют следующие препараты:

- рабепразол в дозе 20- 40 мг/сут;
- омепразол в дозе 20—40 мг/сут;
- эзомепразол в дозе 20-40 мг/сут;
- лансопразол в дозе 30—60 мг/сут;
- пантопразол в дозе 20-40 мг/сут.

Продолжительность курсового лечения составляет обычно 8 недель (вплоть до исчезновения симптоматики и заживления язвы).

После окончания **курсового лечения (8 недель монотерапии ИПП) назначается поддерживающая терапии**. Чаще всего с этой целью практикуется ежедневный прием половинных доз ИПП, который снижает частоту возникновения рецидивов язв в течение года до 15%. Эффективность других способов "поддерживающего самолечения" (yourself treatment) или терапии "по требованию" (on demand), когда больные сами определяют необходимость применения препаратов исходя из своего самочувствия, оказывается менее высокой: частота обострений язвенной болезни в течение года составляет при таком лечении 30-35%. Использование поддерживающей терапии считается необходимой у пациентов с Н.р.-позитивной язвенной болезнью, если несколько попыток антигеликобактерного лечения с применением разных эрадикационных схем оказались безуспешными.

Хирургическое лечение

Показаниями к хирургическому лечению язвенной болезни служат осложнения этого заболевания:
перфорация;
кровотечение;
стеноз с выраженными эвакуаторными нарушениями.
При выборе метода хирургического лечения предпочтение отдают органосохраняющим операциям (ваготомии с дренирующими операциями).

Реабилитация. Больным ЯБ может быть рекомендовано санаторно-курортное лечение (в санаториях Дорохова, Ессентуков, Железноводска и др.). Оно включает грязе- и торфолечение, хвойно-морские ванные, прием щелочных минеральных вод. Санаторно-курортное лечение разрешается не ранее чем через 2-3 месяца после окончания обострения и через 6 месяцев после купировании кровотечения

Диспансеризация. Цель – обеспечение безрецидивное течение заболевания, профилактика и раннее выявление осложнений ЯБ, в том числе рака желудка. Группа «Д» наблюдения. Пациентов с тяжелым течением ЯБДПК и ЯБЖ наблюдает районный гастроэнтеролог. При успешной эрадикации Н.р. и при отсутствии обострений в течение 5 лет, больной может быть снят с учета. При успешной эрадикации и наличии обострений, выяснение причин последних – прием НПВП, описторхоз, прием алкоголя и др. **Профилактика.** Первичная профилактика. Профилактика заражения Helicobacter pylori – использование индивидуальной посуды, полотенец, ограничение поцелуев. Профилактика НПВП-ассоциированных язв - назначение селективных НПВП, прием классических НПВП в сочетании с ИПП. Вторичная профилактика выполняется в рамках диспансерного наблюдения – достижение эрадикации Н.р., при Н.р.-негативной ЯБ с четко очерченными сезонными обострениями возможно профилактическое назначение ИПП.

5.3. Самостоятельная работа по теме:

Разбор больных

5.4. Итоговый контроль знаний:
- ответы на вопросы по теме занятия;
- решение ситуационных задач,

1. Современные представления об этиопатогенезе ЯБ- УК1, ПК 5
2. Клинические проявления ЯБ - УК1, ПК 5
3. Диагностика дуоденальных и желудочных язв УК1, ПК 5,
4. Диагностика Н.р.-статуса- УК1, ПК 5,
5. Особенности течения НПВП-ассоциированных язв УК1, ПК 5,
6. Особенности ведения язв желудка УК1, ПК 5, ПК 6
7. Современные подходы к терапии ЯБ УК1, ПК 5,
8. Неотложные состояния у больных с ЯБ УК1, ПК 5,
9. Эрадикационная терапия язвенной болезни УК1, ПК 5,

Ситуационные задачи по теме

Задача №1 (УК1, ПК 5, ПК 6)

Женщина в возрасте 52г страдает язвенной болезнью желудка (язва пилорического отдела) в течение 7 лет. Обострения возникали регулярно весной и осенью. Проводились курсы антисекреторной терапии фамотидином, омепразолом с положительным клиническим и эндоскопическим эффектом.

Полгода назад при эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) обнаружена язва угла желудка 0,9* 0,6 см в Д, получен положительный результат быстрого уреазного теста на Helicobacter pylori. Назначен курс эрадикационной терапии метронидазолом, субсалицилатом висмута и омепразолом на протяжении 10 дней. При повторной ЭГДС через 2 недели язва зарубцевалась. Результат уреазного теста – отрицательный.

При ЭГДС через 6 мес в области перехода тела желудка в антральный отдел выявлены глубокая язва с неровными краями и утолщение складок желудка вокруг язвы. Результат гистологического исследования: аденокарцинома средней степени дифференцировки.

1. Назовите основные ошибки, допущенные при назначении эрадикационной терапии?
2. Назовите ошибки при обследовании больной в период предыдущей госпитализации?
3. Кишечная метаплазия является предраковым изменением СОЖ ?
4. Есть ли необходимость в проведении антигеликобактерной терапии у данной больной после резекции желудка?
5. Что Вы понимаете под термином «суспициозная» язва?

Задача №2 (УК1, ПК 5, ПК 6)

Больной С., 42 лет, поступил в гастроэнтерологическое отделение с жалобами на жгучую боль в подложечной области, изжогу, тошноту, повторную рвоту пищей с примесью крови, общую слабость, Заболел после погрешности в диете и приема алкоголя. В течение нескольких лет наблюдался по поводу хронического гастрита. Курит, злоупотребляет спиртными напитками.

При осмотре общее состояние средней тяжести, кожные покровы и видимые слизистые бледные, пониженного питания. В легких без патологических изменений. Над верхушкой сердца и над аортой выслушивается дующий систолический шум, ЧСС 90 уд/мин, АД 100/70 мм рт ст. Язык обложен белесоватым влажным налетом, при пальпации живота отмечается незначительное напряжение брюшных мышц в подложечной области и болезненность в пилородуоденальной зоне. Симптом Менделя положительный. Печень и селезенка не увеличены.

Анализ крови: эр. 2, $6*10^{12}$\л, Hb - 68 г/л, СОЭ- 28 мм/ч, лейкоциты 9, $6*10^{9}$\л , Э-3%, Ю-2%, П-8%, С-76%, Л-15%, М-2%, ретикулоциты- 3%. рентгеноскопия органов грудной клетки и желудка: легкие и сердце без патологии; гастродуоденит.

1. Ваш предварительный диагноз?

2. С каким заболеванием необходимо дифференцировать?

3. Какое дополнительное исследование необходимо произвести с целью установления окончательного диагноза?

4. Какое осложнение заболевания возникло у больного вследствие кровопотери?

5. Укажите вид необходимого лечения и на что оно должно быть направлено?

Задача№3 (УК1, ПК 5, ПК 6)

Больной Н., 46 лет, плотник, поступил в гастроэнтерологическое отделение больницы с жалобами на чувство тяжести и ноющую боль в подложечной области, общую слабость, тошноту, позывы на рвоту, однократную рвоту «кофейной гущей» после возвращения с работы. Причиной своего заболевания считает поднятие тяжестей на работе. В течение последних трех лет наблюдался по поводу язвенной болезни желудка. Язва локализовалась на большой кривизне, биопсия злокачественных клеток не обнаружила.

При осмотре общее состояние больного удовлетворительное.

Кожные покровы и видимые слизистые бледно-розовой окраски, нормального питания. В легких и со стороны сердечно-сосудистой системы патологи не обнаружено. Язык слегка обложен белесоватым влажным налетом, при поверхностной пальпации живота отмечается незначительное напряжение брюшных мышц и болезненность в подложечной области, симптом Менделя положительный. Печень и селезенка не увеличены.
Анализ крови: эр. 4,3 $*10^{12}$\л , Hb - 78 г/л, СОЭ 36 мм/ч, лейкоциты 7, $2*10^{12}$\л , Э-2%, П-3%, С-60%, Л-25%, М-2%. Рентгеновское исследование: легкие и сердце в пределах возрастной нормы.

1. Ваш предварительный диагноз?
2. С каким заболеванием необходимо дифференцировать?
3. Какое дополнительное исследование необходимо произвести с целью установления окончательного диагноза?
4. Укажите ближайшую и отдаленную цель в лечении Вашего больного.
5. Дайте определение «суспициозной» язвы

Задача№4 (УК1, ПК 5, ПК 6)

В хирургическое отделение горбольницы поступил больной Т., 47 лет, с жалобами на жгучие приступообразные боли в подлопаточной области и за грудиной, срыгивание, упорную изжогу, усиливающуюся после еды, особенно в положении лежа и при наклонах туловища вперед. Вечером накануне была рвота «кофейной гущей». Больным считает себя в течение 5-6 лет, при неоднократном поликлиническом исследовании заболевание расценивалось как ИБС и гастрит. Однако ФГС никогда не проводил.
Объективно: общее состояние больного удовлетворительное, нормального питания, кожные покровы и видимые слизистые розовой окраски. В легких дыхание везикулярное, хрипов не выслушивается. Сердечные тоны ритмичные, слегка приглушены, ЧСС 68 в мин., АД 130/80 мм рт ст. Язык обложен белесоватым влажным налетом, при поверхностной и глубокой пальпации живота отмечается напряжение брюшных мышц и резкая болезненность в подложечной области. Печень и селезенка не увеличены. Ан. крови: эр. 2, $5*10^{12}$ \л, Hb 76 г/л, СОЭ 15мм/ч, лейкоциты. $7,2*10^{9}$ \л, Э-2%, П-4%, С-68%, Л-23%, М-3%.
Ан. мочи: уд. вес 1020, белок и сахар не найдены, микроскопия осадка – патологии не найдено.
ЭКГ: ритм синусовый, 64 уд. в минуту, метаболические изменения в миокарде.
1. Ваш предварительный диагноз?
2. С какими заболеваниями необходимо дифференцировать?
3. Какое дополнительное исследование необходимо произвести с целью получения более широкой информации о характере изменений в пищеводе, желудке?
4. В чем заключается причина диагностических ошибок и лечения на предыдущих этапах?
5. Тактика ведения?

Задача№5(УК1, ПК 5, ПК 6)

Больной Н., 28 лет, находился на лечении в ревматологическом отделении по поводу ревматоидного артрита. Получает НПВП, ГКС. После 7-дневного лечения стал отмечать появление мучительной изжоги и болей в подложечной области после приема пищи спустя 1-1,5 часа. Ревматоидным артритом страдает 3 года.

Объективно: общее состояние больного удовлетворительное, кожные покровы и видимые слизистые бледно- розовой окраски. В легких без особенностей. Сердце в размерах не увеличено, тоны ритмичные, ЧСС 82 в мин., АД 120/80 мм рт ст.

Язык обложен белесоватым влажным налетом, при пальпации живота отмечается напряжение мышц и болезненность в подложечной области и пилородуоденальной зоне. Печень и селезенка не пальпируются, Ан. крови: эр. 2, $5*10^{12}$ \л, Hb 112 г/л, СОЭ 25 мм/час, лейкоциты. $7{,}2*10^{9}$ \л, Э-2%, П-4%, Л-15%, С-70%, М-9%, ретикулоциты-1%. Экстренная ФГС– наличие кровоточащих язв и эрозий в пилорическом отделе желудка

1. Укажите причину изъязвлений в пилорическом отделе желудка.
2. Назовите факторы риска НПВП – ассоциированных гастропатий
3. Сформулируйте диагноз сопутствующего заболевания и возникшего осложнения.
4. Ваша тактика при лечении данного больного
5. Назовите препарат выбора при лечении НПВП-ассоциированных язвах.

6. Домашнее задание для уяснения темы занятия (согласно методическим указаниям к внеаудиторной работ по теме следующего занятия)

7. Тематика НИр – Эффективность 10- дневной тройной терапии с ди-нолем в условиях г. Красноярска

8**. Рекомендуемая литература**

Перечень основной литературы				**Кол-во экземпляров**	
№ п/п	**Наименование, вид издания**	**Автор(-ы), составитель(-и), редактор(-ы)**	**Место издания, издательство, год**	**В библиотеке**	**На кафедре**
1	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**
1.	Внутренние болезни [Электронный ресурс] : учеб. для мед. вузов. Т. 1.. - Режим доступа: https://www.books-up.ru/ru/read/vnutrennie-bolezni-v-2-t-t-1-2990917/	ред. С. И. Рябов	СПб. : СпецЛит, 2015.	ЭБС Букап	-/-
2.	Внутренние болезни [Электронный ресурс] : учеб. для мед. вузов. Т. 2.. - Режим доступа: https://www.books-up.ru/ru/read/vnutrennie-bolezni-v-2-t-t-2-2991838/	ред. С. И. Рябов	СПб. : СпецЛит, 2015.	ЭБС Букап	-/-
3.	Внутренние болезни [Электронный ресурс] : учебник. Т. 1. - Режим доступа: http://www.studmedlib.ru/ru/book/ISBN97	ред. В. С. Моисеев, А. И. Мартыно	М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015.	ЭБС Консультант студента	-/-

	85970433102.html	в, Н. А. Мухин		(ВУЗ)	
4	Внутренние болезни [Электронный ресурс] : учебник. Т. 2. - Режим доступа: http://www.studmedlib.ru/ru/book/ISBN9785970433119.html	ред. В. С. Моисеев, А. И. Мартынов, Н. А. Мухин	М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015.	ЭБС Консультант студента (ВУЗ)	-/-
5	Гастроэнтерология [Электронный ресурс] : руководство. - Режим доступа: http://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970432730.html	Я. С. Циммерман	М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015.	ЭМБ Консультант врача	-/-

Перечень дополнительной литературы

				Кол-во экземпляров	
1	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**
1	Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: анатомо-эндоскопические и клинико-инструментальные основы этиологии, патогенеза, диагностики и лечения	О. Б. Дронова, И. И. Каган, А. А. Третьяков	М. : БИНОМ, 2014.	1	-/-
2	Гастроэнтерология [Электронный ресурс] : рук. для врачей. - Режим доступа: https://www.books-up.ru/read/gastroenterologiya-3001020/?page=1	ред. Е. И. Ткаченко	СПб. : СпецЛит, 2013.	ЭБС Букап	-/-
3	Гастроэнтерология [Электронный ресурс] : руководство. - Режим доступа: http://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970432730.html	Я. С. Циммерман	М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015.	ЭМБ Консультант врача	-/-
4	Классификации заболеваний внутренних органов [Электронный ресурс] : учеб. пособие. - Режим доступа: https://www.books-up.ru/read/klassifikacii-zabolevanij-vnutrennih-org	ред. А. В. Гордиенко, В. Ю. Голофеевский	СПб. : СпецЛит, 2013.	ЭБС Букап	-/-

Электронные ресурсы:
ЭБС КрасГМУ «Colibris»;
ЭБС Консультант студента ВУЗ

ЭМБ Консультант врача
ЭБС Айбукс
ЭБС Букап
ЭБС Лань
ЭБС Юрайт
СПС КонсультантПлюс
НЭБ eLibrary
БД Sage
БД Oxford University Press
БД ProQuest
БД Web of Science
БД Scopus
БД MEDLINE Complete

1.Индекс ОД.0.01.1. 107 Тема: «Хронические гастриты
2.Форма организации учебного процесса: практическое занятие
3. Методы обучения: Объяснительно-иллюстративный
4. Значение темы. Актуальность проблемы связана с тем, что хронический гастрит (ХГ) начинается как поверхностный и, пройдя ряд промежуточных стадий, заканчивается атрофией слизистой оболочки желудка (СОЖ) различной степени. Известно, что атрофический пангастрит с кишечной метаплазией относится к основным предраковым состоянием.
Вместе с тем, вовремя проведенная эрадикационная терапия, до развития преканцерозных изменений СОЖ, позволяет предотвратить формирование рака желудка,
Таким образом, наша способность повлиять на ХГ с точки зрения профилактики рака желудка сделало его крайне важной нозологической формой.
Цели обучения:
- общая: обучающийся должен обладать УК1 и ПК 1, ПК 2, ПК 5, ПК 6, ПК 7, ПК 8
- учебная: знать этиологию, патогенез, клиническую картину, основные классификации ХГ, наиболее информативные методы диагностики ХГ Уметь: провести обследование больных с ХГ, интерпретировать данные дополнительных методов исследования;
владеть: современными схемами ведения ХГ, в том числе программой эрадикационной терапии. (Маастрихт, 2015) и программой канцеропревенции

5. План изучения темы:
5.1. Контроль исходного уровня знаний.
Тестовые задания по теме (УК1, ПК 5, ПК 6, ПК 1, ПК 2)

1.СНИЗИТЬ РИСК РАЗВИТИЯ РАКА ЖЕЛУДКА МОЖЕТ ЭРАДИКАЦИЯ, ЕСЛИ ОНА ПРОВОДИТСЯ

1) до развития пренеопластических процессов (атрофии и метаплазии)
2) до развития язвенного поражения СОЖ
3) до развития дисплазии
4) до развития неоплазии
5) до развития эрозирования СОЖ

2. РЕФЛЮКС-ГАСТРИТ ЭТО
1) особая форма гастрита
2) атрофический гастрит антрального отдела желудка
3) атрофический гастрит тела желудка
4) эрозивный гастрит культи желудка
5) химический гастрит желудка

3. ЭОЗИНОФИЛЬНЫЙ ГАСТРИТ
1) особая форма гастрита
2) гастрит антрального отдела желудка
3) гастрит тела желудка
4) эрозивный гастрит культи желудка
5) химический гастрит желудка

4. ВЫРАЖЕННАЯ ЛИМФОЦИТАРНАЯ ИНФИЛЬТРАЦИЯ ЭПИТЕЛИЯ СОЖ ХАРАКТЕРНА ДЛЯ
1) атрофического гастрита
2) лифоцитарного гастрита
3) гранулематозного гастрита
4) Н.р.-ассоциированного гастрита
5) эозинофильного гастрита

5. ПРИ АТРОФИЧЕСКОМ ГАСТРИТЕ ПРЕПАРАТОМ ВЫБОРА ЯВЛЯЕТСЯ
1) Ди-нол
2) ИПП
3) антациды
4) плантаглюцид
5) витамины группы В

6. ТЕРАПИЯ АТРОФИЧЕСКОГО (АУТОИММУННОГО) ГАСТРИТА В КАЧЕСТВЕ ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ СТРАТЕГИИ ПО СНИЖЕНИЮ РИСКА РАЗВИТИЯ РАКА ЖЕЛУДКА ВКЛЮЧАЕТ
1) базисную профилактику (правильное питание – овощи, фрукты, антиоксиданта: витамины А, В, Е), отказ от курения, эрадикацию Н.р., если есть инфицирование, и обязательное назначение витамина В-12
2) эрадикацию Н.р., если есть инфицирование
3) прием ди-нола

4) назначение витамина В-12
5)прием плантаглюцида, витаминов группы В, РР

7. АКТИВНОСТЬ ГАСТРИТА ОПРЕДЕЛЯЮТ ПО
1) нейтрофильной инфильтрации собственной пластинки и/или эпителия.
2) эозинофильной инфильтрации собственной пластинки и/или эпителия.
3) лимфоцитарной инфильтрации собственной пластинки и/или эпителия.
4) плазмоцитарной инфильтрации собственной пластинки и/или эпителия.
4) лимфо- и плазмоцитарной нейтрофильной инфильтрации собственной пластинки и/или эпителия

8. АПОПТОЗ ЭТО
1) замещение эпителия клетками, не свойственными или всему органу
2) необратимое уменьшение количества нормальных желез с замещением их метаплазированным эпителием
3) то изменение нормальной структуры клеток в направлении неопластического процесса
4) эозинофильной инфильтрации собственной пластинки
5) генетически запрограммированная смерть клетки

9. АНТРАЛЬНЫЙ АТРОФИЧЕСКИЙ ГАСТРИТ УВЕЛИЧИВАЕТ РИСК РАЗВИТИЯ
1) язвенной болезни ДПК
2) язвенной болезни желудка
3) эрозивного антрального гастрита
4) эрозивного дуоденита
5) рака желудка

10. ФУНДАЛЬНЫЙ АТРОФИЧЕСКИЙ ГАСТРИТ УВЕЛИЧИВАЕТ РИСК РАЗВИТИЯ
1) язвенной болезни ДПК
2) язвенной болезни желудка
3) эрозивного антрального гастрита
4) эрозивного дуоденита
5) рака желудка

5.2. Основные понятия и положения темы

ОПРЕДЕЛЕНИЕ. ХГ — буквально означает хроническое воспаление желудка. Однако патологический процесс захватывает не всю стенку желудка, а только его слизистую оболочку (СО), где, наряду с воспалительными и дистрофическими процессами, развивается нарушение клеточного обновления.

В настоящее время считается, что ХГ - понятие морфологическое, и о его наличии можно говорить только после подтверждения диагноза гистологическим методом. Клиницист до результатов биопсии не вправе диагностировать ХГ и может применить лишь синдромологическое обозначение “функциональная диспепсия”.

В МКБ-10 ХГ занимает рубрику • **К 29** Гастрит и дуоденит.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ХГ

Хронический гастрит относится к числу наиболее распространенных гастроэнтерологических заболеваний, однако достоверных статистических данных относительно распространенности хронического гастрита в РФ нет. В странах с развитой статистикой ХГ выявляют у 80-90% больных, причем его атрофический вариант встречается в 5% случаев у молодых лиц (до 30 лет), в 30% - в возрасте от 31 до 50 лет, в 50% - старше 50 лет. За последнее десятилетие отмечено увеличение частоты заболеваемости ХГ, которая составляет в популяции 22,4% . По данным европейской статистики, считается, что в 90% случаев ХГ ассоциирован с HP . Частота хронических гастритов, не ассоциированных с HP, в разных странах колеблется в пределах 30-50% у детей; у взрослых частота варьирует в значительном диапазоне - от 30 до 70% . Доля аутоиммунного ХГ (АХГ) составляет 1%, некоторые авторы заявляют о частоте АХГ от 5 до 15% .

Тем не менее, абсолютное большинство случаев ХГ (85—90%) связано с инфицированием СОЖ H.p**.**, этиологическая роль которого доказана. H.Pylori является микроаэрофильной спиралевидной формы грамотрицательной бактерией, которая колонизирует СОЖ, преимущественно антральный отдел желудка человека. Заражение H.pylori чаще происходит в детском возрасте и без лечения персистенция микроорганизма становится пожизненной. Если ребенок инфицируется до 2 лет, то наиболее вероятным источником H. pylori является мать. В развивающихся странах инфицированность H. pylori в детском возрасте составляет 40–56 %, причем факторами риска являются инфицированность членов семьи, условия жизни, нахождение в детском коллективе, качество питьевой воды.

В зависимости от вирулентных свойств H.pylori и генетических особенностей макроорганизма исходы инфекции H.pylori различны: у большинства инфицированных хронический гастрит протекает бессимптомно, у части больных (по данным некоторых авторов, у 6% инфицированных) развивается язвенная болезнь, у части больных прогрессирование гастритических изменений приводит к развитию рака желудка. Несомненна связь H.pylori с редкой формой злокачественной опухоли желудка – лимфомой, исходящей из лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистыми оболочками (MALT–лимфомы). Обладая большим набором факторов вирулентности, H. pylori вызывает и поддерживает хроническое воспаление, атрофию и неопластические процессы в слизистой оболочке желудка. К настоящему времени установлено, что этот микроорганизм наряду с уреазой, оксидазой и каталазой продуцирует щелочную фосфатазу, гемолизин, глюкофосфатазу, протеазу, фосфолипазу, супероксидисмутазу, белок-ингибитор секреции соляной кислоты, вакуолизирующий цитоксин и ряд других веществ, оказывающих на ткани желудка и двенадцатиперстной кишки деструктивный эффект. H. pylori обладает рядом свойств, обеспечивающих возможность преодолевать защитные барьеры в полости желудка, достигать слизистой оболочки, прикрепляться и колонизировать ее. Оптимальной кислотностью для жизнедеятельности H. pylori является pH от 3,0 до 6,0, что обусловливает основную локализацию микроорганизмов в антральном отделе

желудка. При увеличении кислотности H. pylori мигрируют в двенадцатиперстную кишку. При уменьшении кислотности — перемещаются в область тела и дна желудка. Заражение H.pylori приводит к появлению воспалительного инфильтрата в слизистой оболочке желудка, а присутствие H.pylori всегда сопровождается морфологическими признаками гастрита. Инфильтрация полиморфноядерными лейкоцитами (нейтрофилами) непосредственно вызвана бактерией, которая выделяет особый белок, активирующий нейтрофилы. Ген, кодирующий его синтез (napA) выявлен у всех штаммов H.pylori. Таким образом, этому микроорганизму присуще специфическое качество вызывать нейтрофильную инфильтрацию слизистой оболочки желудка, характеризующую активность гастрита. Хроническая фаза

инфекции отличается значительной лимфоцитарной инфильтрацией и потерей целостности эпителия. Согласно современным представлениям, H.pylori вызывает изменение нормальных процессов регенерации желудочного эпителия: микроорганизм обусловливает (прямо или косвенно) дисрегенераторные процессы, которые служат важной составляющей в патогенезе гастрита; H.pylori влияет и на пролиферацию, и на апоптоз эпителиоцитов слизистой оболочки желудка. Понятно, что нарушение процессов клеточного обновления в слизистой оболочке желудка лежит в основе морфогенеза. Феномен хемотаксиса нейтрофилов после активации IL-8-цитокинового сигнального каскада более выражен у CagA-, VacA-позитивных штаммов. Одним из эффектов нейтрофильной инфильтрации является увеличение проницаемости эпителия для антигенов H.pylori, вызывающих миграцию в собственную пластинку лимфоцитов, плазматических клеток и макрофагов. Важная особенность состоит в отсутствии спонтанного уничтожения H.pylori под воздействием антихеликобактерных антител, что, вероятно, объясняется «недоступностью» бактерии для антител в слое желудочной слизи, невозможностью выделения IgG в просвет желудка при относительном дефиците секреторных IgA, а также антигенной мимикрией H.pylori.

Таким образом, неэффективный гуморальный иммунный ответ на H.pylori и его антигены вместо элиминации возбудителя становится одним из факторов патогенеза, формируя различные клинические варианты хеликобактериоза.

Сегодня широко обсуждается вопрос о взаимосвязи CagA-, VacA-позитивных штаммов H.pylori с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, раком желудка и повышенным воспалительным ответом СОЖ (по сравнению с нетоксигенными штаммами). Имеющиеся данные противоречивы, в одних исследованиях эта взаимосвязь подтверждается, в других — напротив, опровергается, в третьих — доказательная база недостаточна для определенного утверждения. Вместе с тем большинство авторов свидетельствует о наличии ассоциации CagA (+) штаммов H.pylori с некардиальным раком желудка .

В этиологии и патогенезе ХГ, помимо инфекции Н.р., важную роль играют **нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП)**, на долю которых приходится около 10% патологии. Отмечено, что употребление в течение 1 года

ацетилсалициловой кислоты или ее производных сопровождается появлением в начале эрозивно-геморрагических изменений СОЖ как минимум у 55% больных, а затем, при более продолжительном употреблении, возникает морфологический субстрат ХГ, напоминающий рефлюкс-гастрит.

Для НПВП-индуцированных гастропатий типично развитие эрозий (часто множественных) или язв, локализованных в антральном отделе желудка. В отличие от банальной язвенной болезни, язвы ДПК встречаются существенно реже (соотношение примерно 1:4).

Морфологическая картина, наблюдаемая при гистологическом исследовании биоптатов СОЖ, при НПВП-индуцированных гастропатиях неспецифична. Хотя НПВП могут вызывать своеобразные изменения слизистой (НПВП - индуцированный гастрит), сходные с гистологической картиной «химического» гастрита, у большинства больных эта патология маскируется гистологическими проявлениями сопутствующего хронического антрального гастрита, ассоциированного с H.pylori.

НПВП-индуцированные гастропатии возникают на ранних сроках от начала приема лекарственных средств (1-3 месяца). Риск развития данной патологии у больных, благополучно принимающих НПВП более 1 года, составила 7.2%. Поэтому именно пациенты, впервые начинающие прием НПВП, требуют особого внимания со стороны лечащего врача в плане профилактики и своевременной диагностики серьезных гастродуоденальных осложнений.

Патогенетические механизмы неблагоприятного действия НПВП изучены подробно. НПВП ингибируют активность фермента циклооксигеназы (ЦОГ), имеющего два изомера – ЦОГ-1 и ЦОГ-2. Угнетение активности ЦОГ-1 приводит к нарушению синтеза простагландинов в СОЖ, что, в свою очередь, способствует снижению продукции слизи эпителиоцитами, усилению сокращения гладкомышечных клеток антрального отдела желудка. Кроме этого, ингибирование ЦОГ-1 тромбоцитов обусловливает нарушение их функции и это является одним из факторов, ответственных за высокую частоту желудочно-кишечных кровотечений при лечении НПВП.

По данным Г.В. Цодикова, даже лечебные дозы этих препаратов вызывают дистрофические изменения эпителия, нарушают микроциркуляцию в поверхностных отделах СОЖ и клеточное обновление эпителия. В механизмах лекарственного повреждения эпителия СОЖ важна роль апоптоза. Последнее доказывают эксперименты с введением крысам индометацина, после которого количество апоптозов возрастало в 300 раз.

Согласно данным метаанализов, наибольшей ульцерогенностью обладают индометацин и кетопрофен, наименьшей – салсалат и ибупрофен.

Важнейшими среди факторов риска НПВП-индуцированных гастропатий следует считать наличие язвенного анамнеза и пожилой возраст больных (старше 65 лет). Дополнительными факторами риска является сопутствующий прием антикоагулянтов и высоких доз глюкокортикоидов, прием НПВП в высоких

дозах, прием одновременно нескольких различных препаратов из этой группы, тяжелые сопутствующие заболевания, прежде всего сердечно-сосудистой системы.

Для уменьшения частоты развития опасных гастродуоденальных осложнений был создан новый класс НПВП - селективные ингибиторы ЦОГ-2. К ним относится семейство коксибов (целекоксиб, рофекоксиб, эторокосиб и др.), мелоксикам, нимесулид и др. Ряд очень крупных исследований, таких, как MELISSA, CLASS, VIGOR и др. подтвердили, что на фоне приема этих препаратов серьезная патология ЖКТ (ЖКК и перфорации язв) возникают существенно и достоверно реже, чем при использовании классических препаратов. Согласно рекомендациям NISE 2001 г. (Национальный Институт Клинических Исследований, Великобритания), основным показанием для назначения селективных ингибиторов ЦОГ-2 является необходимость проведения длительной анальгетической и противовоспалительной терапии при наличии факторов риска развития НПВП-индуцированных гастропатий.

Однако считать селективные ЦОГ-2 ингибиторы полностью безопасными нельзя. Использование этих препаратов снижает, но не устраняет полностью возможность развития опасных осложнений, особенно в группах больных, имеющих серьезные факторы риска развития данной патологии. Совместный прием селективных ЦОГ-2 ингибиторов и низких, антиагрегантных доз аспирина, существенно повышает частоту серьезных гастродуоденальных осложнений.

КЛАССИФИКАЦИЯ

Считается, что новейшая история классификации ХГ берет начало с Сиднейской системы, которая была принята в 1990 г. на 9-м Международном конгрессе гастроэнтерологов в Сиднее. В ней впервые были определены этиологическре факторы ХГ, и из аморфного понятия заболевание превратилось в клинически очерченную значимою нозологическую единицу с известной причиной, прослеживаемыми этапами патогенетического развития, определенным прогнозом и, наконец, создало возможности этиотропного лечения. Согласно этой классификации (табл. 1) выделяют три основных вида гастритов: острый, хронический и особые (специальные) формы. Решающее значение в диагностике гастритов придается этиологии, характеру преимущественной локализации этих изменений.

Сиднейская классификация гастрита совмещала гистологические параметры активности, хронизации, атрофии, кишечной метаплазии, топографического распределения и этиопатогенетической информации для описания патологических изменений, полученных в ходе эндоскопической биопсии. Описание морфологических изменений дополняется описанием эндоскопических категорий гастритов (табл.2).

Сиднейская система хронического гастрита (1990)

Тип гастрита	**Топография**	**Морфологические**	**Этиология**

		изменения	
Острый Хронический Особые формы - реактивный; - лимфоцитарный; -эозинофильный - гипертрофии-ческий; - гранулематоз-ный;	Пангастрит Антральный Гастрит тела	-Степень воспаления -Активность воспаления -Атрофия желудочных желез - Метаплазия - Обсеменение слизистой H. pylori	Н.р.-ассоции-рованный Аутоиммунный Медикаментозный Идиопатический

Диагноз ХГ должен формироваться на основании оценки всех 4 признаков:
локализации патологического процесса (рис. 3), гистологических,
макроскопических изменениях слизистой оболочки, выявляемых при эндоскопии,
этиологических факторов.
настоящее время признанны аутоиммунный механизм и прием нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Многие вопросы этиологии ХГ, помимо H. pylori, предстоит изучить, и это связано с «H. pylori-отрицательным или идиопатическим гастритом»

ХГ — буквально означает хроническое воспаление желудка. Однако патологический процесс при ХГ захватывает не всю стенку желудка, а только его слизистую оболочку (СО), где, наряду с воспалительными и

Острый гастрит характеризуется наличием в инфильтрате нейтрофильных лейкоцитов, **хронический** - плазматических клеток и лимфоцитов.

Активность гастрита определяют по нейтрофильной инфильтрации собственной пластинки и/или эпителия. Следует отметить, что атрофический гастрит никогда не бывает активным.

Атрофия описывается как необратимое уменьшение количества нормальных желез или высокодифференцированных клеток в них с замещением их метаплазированным эпителием или фиброзной тканью.

Кишечная метаплазия (Рис.2) - замещение эпителия клетками, не свойственными или всему органу (кишечная и реснитчатая метаплазия) или его функционально/морфологическому отделу (пилорическая метаплазия)

Рис. 2 кишечная метаплазия

Дисплазия (Рис.3) - представляет собой предпоследний этап последовательности желудочного канцерогенеза и **включает в себя однозначно опухолевую пролиферацию, которая характеризуется вариабельной клеточной и цитоархитектурной атипией, но без убедительных доказательств инвазии (определение ВОЗ, 2010).**

В 1994 г. в Хьюстоне была выработана, а в 1996 г. опубликована новая, уточненная классификация ХГ (Табл.3)

Таблица 3

Модифицированная Сиднейская Система ХГ (Хьюстон, 1996).

Типы гастрита	Синонимы	Этиологические факторы
Неатрофический	поверхностный, диффузный, антральный, гиперсекреторный, интерстициальный, тип В	*H. pylori*, другие факторы
Атрофический		
1 аутоиммунный	тип А, диффузный тела желудка, ассоциированный с пернициозной анемией	аутоиммунный
2 мультифокальный		*H. pylori*, особенности питания, факторы среды
Особые формы		
Химический	реактивный, рефлюкс-гастрит	химические раздражители, желчь, НПВП
Радиационный		лучевое поражение
Лимфоцитарный	варилоформный, ассоциированный с целиакией	идиопатический, иммунные механизмы, глютен, *H. pylori*
Неинфекционный гранулематозный	изолированный гранулематоз	Болезнь Крона, саркоидоз, гранулематоз Вегенера, инородные тела, идиопатический
Эозинофильный	пищевая аллергия, другие аллергены	аллергический
Другие инфекции		Бактерии (кроме *Н.р.*), вирусы, грибы, паразиты

активным. Главной морфологической особенностью ХБГ является наличие на СО самих Н.р.

Клиника ХБГ характеризуется болевым синдромом, синдромом желудочной диспепсии, синдром ацидизма (изжога). И боль, и желудочная диспепсия при ХБГ всегда имеют связь с приемом пищи. ХБГ большей частью не сказывается на

общем состоянии больных. При обследовании определяется локальная болезненность в пилородуоденальной зоне или эпигастрии. Может быть положительным симптом Менделя. ХБГ иногда может протекать субклинически или проявляться язвенноподобной симптоматикой.
Она учитывает морфологические изменения СОЖ (степень активности воспаления, выраженность атрофии, метаплазии и дисплазии эпителиальных клеток, наличие обсеменённости СОЖ Н. р.), топографию (антральный, гастрит тела желудка, пангастрит), этиологию заболевания (неатрофический гастрит, ассоциированный с Н.р., атрофический - аутоиммунный гастрит и мультифокальный) и, кроме этого, предполагает выделение особых форм ХГ (химический, радиационный, неинфекционный гранулёматозный, эозинофильный,| лимфоцитарный). Отличием двух классификаций (Сиднейская Система и Хьюстонский пересмотр) является выделение в последней **атрофического гастрита,** т.к. он является одним из основных преканцерозных заболеваний желудка.

Для проведения морфологического исследования рекомендовано изучение 5 гастробиоптатов (1 — из угла желудка, 2 — из тела и 2 — из антрума) с описанием основных патоморфологических изменений. Важной составляющей Сиднейской классификации явилась визуально-аналоговая шкала, в которой указываются критерии оценки выраженности патологических изменений в СОЖ. Наличие и выраженность каждого из указанных признаков описывают в баллах в соответствии с 4-уровневой визуально-аналоговой шкалой (0 баллов — отсутствие признака, 1 —незначительное проявление признака, 2 — умеренное, 3 балла — выраженное). Несмотря на то, что в этом году исполнилось 20 лет с момента принятия Сиднейской системы, данная клиническая классификация ХГ не утратила своей актуальности и является общепризнанной в большинстве стран мира. Однако по поводу Сиднейско-Хьюстонской классификации существуют и критические замечания: в частности указывается на отсутствие в ней клинических показателей стадии течения заболевания (обострение, ремиссия) и функциональной оценки секреторной функции желудка (нормальная, повышенная или пониженная секреция соляной кислоты).

В рамках Сиднейской системы предложено выделять 2 фенотипа хронического атрофического гастрита- классический антральный и фундальный.

Именно топографические особенности ХГ определяют клинические последствие инфицирования Н.р. Установлено, что у 1% пациентов с атрофическим антральным гастритом ежегодно возникают дуоденальные язвы, но у них не развивается рак желудка. Напротив, в случаи развития атрофического фундального гастрита в 1% ежегодно развивается рак желудка и у них не возникает язвенной болезни. Данный феномен может быть объяснен состоянием желудочного кислотообразования. Если его уровень низкий, то Н.р. может колонизировать любой отдел желудка, в том числе фундальный, где находится основное количество обкладочных клеток, способствовать развитию атрофии и кислотодепрессии. Если уровень кислотопродукции желудка высокий, бактерия может выжить только в антральном отделе.

Краеугольным камнем в диагностике и лечении атрофического гастрита является профилактика РЖ. Известно, что в Сиднейской системе

изменения в антруме и теле желудка описываются отдельно. Это привело к отсутствию четких критериев стратификации риска развития РЖ, а также затрудняет объективный анализ регресса воспаления и атрофии. Поэтому в 2008 г. группа экспертов предложила новую систему оценки гастрита — систему OLGA(Operative Link for Gastritis Assessment). В этой системе (табл. 4 и 5) применяется оценка гистологических признаков выраженности воспаления и атрофии в антральном отделе (3 биоптата) и теле желудка (2 биоптата) с последующим определением интегральных показателей — степени и стадии хронического гастрита. Под степенью гастрита подразумевается выраженность суммарной воспалительной инфильтрации (нейтрофильными лейкоцитами и мононуклеарными клетками), под стадией —выраженность атрофии. Такая система призвана дать достаточно полную характеристику гастрита и отразить его динамику. Имеется в виду, что риск рака тем выше, чем более выражена атрофия и чем больше объем поражения. Пациенты с III и IV стадиями атрофии относятся к группе высокого риска развития некардиально рака.

КЛИНИКА

Неатрофический хеликобактерпилориассоциированный гастрит (ХБГ) локализуется в антральном отделе желудка. Он может быть как неатрофическим, так и атрофическим, почти всегда активным. Заражение происходит, как правило, в детском возрасте, если не проводить эрадикацию, персистенция Н.р. может быть пожизненной. Прогрессирование ХБГ медленное, атрофический финал ожидается через 18-20 лет. Главной морфологической особенностью ХБГ является наличие на СОЖ самих Н.р. Как было многократно показано, данное заболевание не имеет какого-либо клинического эквивалента и протекает чаще всего бессимптомно. Хронические воспалительные изменения СОЖ сами по себе не служат – вопреки прежним представлениям – причиной возникновения диспепсических жалоб. Наличие диспепсических жалоб чаще всего связано с функциональной диспепсией (ФД).

Хронический атрофический гастрит (аутоиммунный и мультифокальный).

Аутоиммунный гастрит (АГ) – воспаление СОЖ, обусловленное аутоиммунным механизмом. Характерным морфологическим признаком этого процесса является атрофия фундальных желез с кишечной метаплазией.

Впервые об аутоиммунном атрофическом гастрите сообщил Томас Аддисон, который в 1849 г. описал «выдающуюся форму анемии», позднее названную пернициозной. В 1860 г. Флинт связал ее с развитием атрофии слизистой оболочки желудка. Успешное лечение сырой печенью позволило предположить, что мегалобластная анемия была вызвана недостаточностью внешнего (витамина В12) и внутреннего фактора Кастла в желудочном соке. Открытие антител к внутреннему фактору Шварцем в 1960 г. и антител к париетальным клеткам Ирвином в 1962 г. обосновало иммунологическую природу атрофического гастрита, приводящего к пернициозной анемии. Аутоиммунный гастрит был описан в 1965 г. Mclntyre и соавт. у пациентов с пернициозной анемией, у которых выявляли гистаминоустойчивую ахлоргидрию, атрофию слизистой оболочки желудка и антитела к внутреннему фактору Кастла . Считают, что эта форма гастрита обычно развивается улиц пожилого возраста, а кроме того, часто

сочетается с другими аутоиммунными болезнями. Так, частота аутоиммунного гастрита увеличивается в 3-5 раз у больных сахарным диабетом 1-го типа и аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы

На долю АГ приходится 5% всех случаев ХГ. У больных с АГ серологически определяют:

- антитела типа IgG к париетальным клеткам (в 95% случаев), антитела типа IgG к ферменту Н+/К+-АТФазе (аденозинтрифосфатаза протонной помпы) в париетальной клетке (в 70% случаев), что клинически сопровождается умеренной или выраженной секреторной недостаточностью;
- антитела типа IgG к внутреннему фактору Кастла (в 50% случаев), что клинически манифестирует гиперхромной B_{12}-дефицитной анемией, к которой при отсутствии лечения присоединяется фуникулярный миелоз спинного мозга;
- гипопепсиногенемия 1, гипергастринемия с последующей гиперплазией антральных G-клеток.

Определение антител к париетальным клеткам желудка считается оптимальным скрининговым тестом для АГ, а определение антител к внутреннему фактору - резервной методикой для подтверждения диагноза. Уровень витамина B_{12} не коррелирует с титрами антител. Нередко выявляются также антитела к H. pylori, однако роль этой инфекции в развитии АГ отрицают: в целом в атрофии слизистой оболочки персистенция НР участие принимает, но за счет феномена антигенной мимикрии.

Этиология аутоиммунного гастрита до настоящего времени не установлена. Многие авторы считают, что причина его эндогенная, аутоиммунная, обусловленная образованием антител к париетальным клеткам желудка, что подтверждается увеличением АГ с возрастом. В общей популяции серопозитивность к париетальным клеткам увеличивается с 2,5% на третьем десятилетии жизни до 12% на восьмом. Некоторые авторы указывают на преобладание серопозитивности к париетальным клеткам у женщин .

О генетической предрасположенности к АГ свидетельствуют семейные случаи заболевания, с наличием АГ у 20-30% родственников больных пернициозной анемией. Вероятна связь АХГ с определенными гаплотипами HLA (HLA - B8 и HLA - DR3), однако подобная связь для пернициозной анемии представляется сомнительной. Существуют единичные сообщения о связи пернициозной анемии с гаплотипами HLA - DR4 - DR2 - DR5. Проведенные в последние годы исследования показали, что одним из возможных этиологических факторов АГ является хроническая активная инфекция, вызванная вирусом Эпштейна-Барр , цитомегаловирусами и энтеровирусами, или сочетание инфекций НР и герпесвирусов.

АГ чаще прогрессирует быстрыми темпами. АГ относится к предраковым состояниям. При этом риск развития рака желудка достоверно увеличен в 3-6 раз. В условиях анацидности и ахилии желудок заселяется кишечными бактериями, которые, с одной стороны, способствуют трансформации нитратов, поступающих в желудок извне с продуктами и водой, в нитриты (канцерогены 1-го порядка), что ассоциировано с «диффузной» формой рака желудка, как правило

низкодифференцированной аденокарциномой. Патогенез «диффузного» рака желудка прояснился благодаря расшифровке генетической основы этого заболевания с выделением гена Е-кадгерина (кальций-зависимого белка клеточной адгезии) - CDNl-хромосомы 16q22.1, мутация которого нитритами приводит к развитию рака.

Кроме этого АГ несет в себе высокий риск развития тяжелой пернициозной анемии, может быть связан с железодефицитной анемией и карциноидными опухолями. В клинической картине тяжелого АГ преобладают симптомы B_{12} дефицита. До 20-30% больных железодефицитной анемией без ее очевидных причин могут иметь АГ. В условиях гипохлоргидрии не происходит перехода двухвалентного железа в трехвалентное, не происходит адекватной денатурации белка с освобождением железа. Кроме этого, гипохлоргидрия по механизму отрицательной обратной связи приводит к гипергастринемии, гиперфункции энтерохромаффиноподобных клеткок, их гиперплазии и развитию карциноидных опухолей. Среди известной популяции пациентов с карциноидной опухолью 85% имели доказанный АГ

Еще одна интересная клиническая особенность АГ– частая связь с другими аутоиммунными заболеваниями и в первую очередь, с поражением щитовидной железы.

Термин **“мультифокальный”** используется давно, преимущественно в англоязычной литературе. Мультифокальный гастрит относится к предраковым состояниям. Развивается у молодых пациентов. Поражается область угла желудка, малая кривизна, интермедиарная зона. Эта форма преобладает в зонах повышенного риска развития рака желудка. Так, в Колумбии, где частота рака желудка составляет 100 на 100 тыс. населения, мультифокальный атрофический гастрит найден у 94% жителей. В Новом Орлеане частота рака желудка - 10-20 на 100 тыс. населения, данная форма гастрита регистрируется у 64% жителей. В популяции с низким риском рака желудка мультифокальный гастрит выявляется очень редко или вообще не наблюдается.

ХГ, ассоциированный с приемом НПВП, имеет сходные с рефлюкс-гастритом гистологические характеристики, составляет 10% от всех форм ХГ. Отмечено, что употребление в течение 1 года ацетилсалициловой кислоты или ее производных сопровождается появлением в начале эрозивно-геморрагических изменений СОЖ как минимум у 55% больных, а затем, при более продолжительном употреблении, возникает морфологический субстрат ХГ.

Особые формы ХГ

На долю других особых форм ХГ (рефлюкс-гастрита, эозинофильного, лимфоцитарного, гранулематозного) приходится 1%.

Рефлюкс-гастрит. Этиология - постоянная травматизация СО желчью, забрасываемой в культю желудка во время рефлюкса. Интересно, что рефлюкс желчи в нормальный желудок не вызывает каких-либо характерных изменений, т.к. СО антрального отдела имеет ряд особенностей, которые противостоят агрессивным факторам желчи. СО тела желудка или резецированный желудок таких особенностей не имеют. В общей структуре ХГ рефлюкс-гастрит составляет менее 5%. Его морфологическая картина весьма характерна и не возникает при

наличии дуоденогастрального рефлюкса в нормальный желудок. Она проявляется резким уплощением базофильного эпителия, почти не содержащего слизи с высоким насыщением РНК. По своему виду эпителий при рефлюкс-гастрите напоминает эпителий краев язв. Воспалительная инфильтрация минимальная или отсутствует. Рефлюкс-гастрит развивается сравнительно быстро, выявляется уже в первые недели после операции, а спустя год у этой категории больных начинают определяться признаки атрофического гастрита.

Эозинофильный гастрит характеризуется выраженной инфильтрацией эозинофилами не только СО, но и других слоев стенки желудка. Этиология гастрита неизвестна. У 25% больных имеются аллергические реакции, бронхиальная астма, экзема, гиперчувствительность к пищевым белкам. При эозинофильном гастрите поражается главным образом антральный отдел желудка.

Лимфоцитарный (варилоформный, эрозивный) гастрит. Главный морфологический признак - выраженная лимфоцитарная инфильтрация СО. При других гастритах лимфоцитами инфильтрированы не только эпителий, но и собственная пластинка СО. При эндоскопии выявляются узелки, утолщенные складки слизистой и эрозии. В 76% случаев диагностируется пангастрит, антральный отдел поражается в 6%, в отличие от неатрофического гастрита, ассоциированного с H.p., где в 91% воспаление и эрозии локализуются именно в антруме. Лимфоцитарный гастрит может сочетаться с целиакией, регистрируется у 45% больных этой группы.

Гранулематозный гастрит. Хронический гранулематозный гастрит характеризуется наличием эпителиоидноклеточных гранулем, иногда с примесью гигантских многоядерных клеток в собственной пластинке СО. Гранулемы желудка находят у 10% больных саркоидозом, у 7% больных болезнью Крона. Он встречается при микозах, туберкулезе, инородных телах. Для болезни Крона характерны изъязвления гранулем, для туберкулеза - их слияние, гиалиноз, казеозный некроз. Иногда этиологию заболевания установить не удается, тогда диагностируется идиопатический гранулематозный гастрит.

ДИАГНОСТИКА

План обследования

Выставлять диагноз ХГ только на основании эндоскопического исследования недопустимо. Расхождения эндоскопических заключений и истинной атрофии желудка составляет более 60%. Сегодняшний уровень знаний о патологии желудка предполагает использовать только морфологически подтвержденные диагнозы, т.к. в современных условиях каждый тип ХГ требует конкретных лечебных или профилактических мероприятий.

Лабораторные исследования

Обязательные лабораторные исследования

- В рамках общеклинического обследования: клинический анализ крови, клинический анализ мочи, клинический анализ кала, анализ кала на скрытую кровь, определение группы крови и резус-принадлежности. Изменения лабораторных показателей не характерны для хронического гастрита. В случае атрофического гастрита, сочетающегося с B_{12}-

дефицитной анемией, возможны снижение содержания гемоглобина, увеличение цветового показателя эритроцитов, появление мегакариоцитов.

- Биохимические исследования крови: содержание общего белка, альбумина, холестерина, глюкозы, билирубина, трансаминаз, амилазы, сывороточного железа.

■ Выявление инфекции H. pylor

■ Маастрихтский-5 консенсус (2015) определил для практики два основных неинвазивных метода диагностики: **определения хеликобактерного антигена в кале (stool antigen test) с помощью поликлональных или моноклональных антител и 13C-UBT(дыхательный тест с мочевиной, меченной13C),** причем безоговорочное предпочтение было отдано последнему методу. Первичное обнаружение инфекции H. pylori не является показанием к ЭГДС. Специально, только для диагностики инфекции выполнять ЭГДС не рекомендуется. ЭГДС должна выполняться по клиническим показаниям и, если есть показания, дополняться биопсией для быстрого уреазного теста или морфологических исследований. Положительный результат любого одного метода диагностики инфекции H. pylori свидетельствует об инфицированности и служит показанием к началу лечения. В случае недавнего использования антимикробных или антисекреторных препаратов, язвенного кровотечения, атрофии СОЖ, злокачественной опухоли желудка для определения H. pylori могут применяться надежные **серологические тесты с определением IgG** (наприме, Enzygnost фирмы Siemens, Германия). Пациенты, принимавшие ИПП, должны (если возможно) прекратить прием этих препаратов за 2 нед. до забора биоптатов для**: гистологического исследования** (с целью диагностики H. pylori); для посева на культуру H. pylori; проведения быстрого UBT; а также в случаях диагностики H. pylori с помощью определения хеликобактерного антигена в кале или UBT. Если в указанной ситуации отмена ИПП невозможна, должен использоваться надежный серологический метод (IgG) диагностики H. pylori.

Дополнительные лабораторные исследования

- Исследование антител к париетальным клеткам желудка — обнаружение АТ типично для хронического аутоиммунного гастрита, однако у некоторых больных, инфицированных H. pylori, в сыворотке крови также обнаруживают АТ к париетальным клеткам желудка.
- Серологические методы диагностики атрофии с применением сывороточных биомаркеров **пепсиногена I (PGI), пепсиногена II (PGII) и гастрина-17 (G-17).** Низкий уровень PG I, низкое соотношение PG I/II, или снижение обоих показателей, являются хорошими показателями атрофических изменений в слизистой оболочке желудка (PGI < 50 нг/мл отношения PGI/PGII < 3)

Инструментальные исследования

Обязательные инструментальные исследования

■ ФЭГДС — основной метод подтверждения диагноза, поскольку позволяет провести гистологическое исследование биоптата. Обычная эндоскопия не может точно диагностировать предраковые изменения слизистой оболочки желудка.

Современная гастроскопия – это хромоскопия, узкоспектральная или увеличительная эндоскопии, аутофлуоресцентной эндоскопии, позволяющая выявлять патологические образования даже самых небольших размеров. Для трактовки морфологических данных целесообразно использовать системы OLGA и OLGIM.

■ Ультразвуковое исследование (УЗИ) печени, поджелудочной железы, жёлчного пузыря — для диагностики сопутствующей патологии органов гепатобилиарной системы и поджелудочной железы.

Дифференциальная диагностика

ХГ дифференцируют с функциональными желудочными расстройствами (функциональной диспепсией – отсутствие морфологического субстрата гастрита), с язвенной болезнью желудка, раком. Наиболее ответственной задачей является дифференциальный диагноз с раком желудка. Трудности возникают при эндофитном росте опухоли. Для правильной диагностики используют комплексное рент-геноэндоскопическое исследование с множественной прицельной биопсией из наиболее изменённых участков слизистой оболочки. В неясных случаях проводят динамическое наблюдение с повторным проведением ФЭГДС с биопсией. **В этих случаях эффективно эндоскопическое УЗИ.**

Примеры клинических диагнозов

1.Обострение хронического Н.р.-ассоциированного гастрита, преимущественно антрального отдела желудка. ФД: постпрандиальный дистресс-стндром

ЛЕЧЕНИЕ

Показания к госпитализации. ХГ не является показанием к госпитализации. Госпитализация необходима только в случаях проведения сложного обследования и затруднениях в дифференциальном диагнозе, при АГ с B_{12}-дефицитной анемией.

Немедикаментозное лечение. Желательно отказаться от курения, поскольку выявлена корреляция между курением и тяжестью кишечной метаплазии СОЖ. Следует прекратить приём лекарственных препаратов, оказывающих неблагоприятное действие на СОЖ (например, НПВП). Диета. Не имеет самостоятельного значения как лечебная мера.

Медикаментозное лечение. Хронический неатрофический Н.р.-ассоциированный гастрит. Лекарственная терапия назначается согласно рекомендациям согласительного совещания «Маастрихт-5» от 2015 г.

Эрадикационная терапия. Терапия 1 линии: курс лечения длительностью 14 дней, рекомендуются использовать: 1. четырехкомпонентные схемы с висмутом - ингибиторы протонной помпы (ИПП 20 мг * 2 раза в сутки)+амоксициллин (1000 мг * 2 раза в сутки)+кларитромицин (500 мг * 2 раза в сутки) + висмут (120 мг * 4 раза в сутки); 2. четырехкомпонентные схемы без висмута (ИПП, амоксициллин, кларитромицин и нитроимидазол); или квадротерапию - ИПП+ тетрациклин (0,5 * 4 раза в сутки)+ нитроимидазол (0,5 * 3 раза в сутки) + висмут. 4. показано, что лактобациллы и Saccharomyces boulardii (Энтерол) как адъювантные препараты дают положительный эффект при эрадикационной терапии.

Терапия 2 линии: 1. левофлоксацинсодержащая тройная терапия. (ИПП +левофлоксацин 500 мг* 2 раза + амоксициллин 1000 мг *2 раза в день) – 14 дней или квадротерапия, если не была использована как терапия 1 линии.

Для купирования постэрадикационного воспаления, при атрофии СОЖ эффективны препараты висмута (Ди-Нол).

Контроль после лечения. Для оценки успешности терапии рекомендуется осуществлять один из двух неинвазивных тестов: UBT или определение H.p.-антигена в кале, проводить не ранее, чем через 4 недели после лечения. Для указанной цели нельзя использовать серологический метод.

Атрофический (аутоиммунный) гастрит. При явлениях B_{12}-дефицита больным АГ в/м ежедневно назначают 1000 мкг раствора оксикобаломина (1 мл 1%) в течение 6 дней, далее в течение 1 месяца препарат вводится 1 раз в неделю, а затем 1 раз в 2 мес. пожизненно. В качестве профилактической стратегии по снижению риска развития РЖ терапия АГ включает: базисную профилактику (правильное питание – овощи, фрукты, антиоксиданта: витамины А, В, Е), отказ от курения, эрадикацию Н. р., обязательное назначение витамина В-12 и месячные курсы терапии препаратом Ди-Нол 2 раза в год.

Для эффективной и безопасной терапии больных **в постэрадикационном периоде** следует рассматривать в качестве препаратов выбора, особенно при атрофии слизистой оболочки желудка и высокой степени гастрита, препараты висмута (Де-Нол). Висмута трикалия дицитрат (Де-Нол)– цитопротектор с антибактериальными свойствами. Обладает противовоспалительным и вяжущим действием, имеет антиоксидантные свойства, образует защитную пленку на поверхности язв и эрозий, способствует накоплению эпидермального фактора роста в зоне дефекта слизистой, увеличивает синтез простагландина Е, образование слизи и гидрокарбоната, уменьшает активность пепсина и пепсиногена. Кроме этого, Ди-нол действует как на вегетативные, так и на кокковые формы микроорганизма, образует комплекс с белками бактериальной стенки, вызывая дезинтеграцию клетки, блокирует синтез АТФ в бактериальной клетке, адгезию, подвижность H.pylori, подавляет активность уреазы, каталазы и фосфолипаз H.pylori.

Киотский протокол (2015) определил **H. pylori-ассоциированный гастрит как инфекционное заболевание**, которое приводит к хронизации активного гастрита различной тяжести фактически у всех зараженных субъектов. Существует значительная вариабельность индивидуальной выраженности структурных нарушений в слизистой желудка, сопутствующих клинических проявлениях и скорости прогрессии процесса. H. pylori-ассоциированный гастрит – это заболевание, которое может быть излечено с последующим предотвращением тяжелых осложнений. Лечение H. pylori инфекции может привести к полному восстановлению слизистой желудка. Эрадикация H. pylori может уменьшить или устранить диспептические симптомы и обычно излечивает язвенную болезнь (ЯБ). Если H. pylori-ассоциированный гастрит развился в более тяжелые формы гастрита, такие как атрофический гастрит, с или без кишечной метаплазии, или тяжелый гастрит тела желудка, риск развития рака желудка

увеличивается, и эрадикация инфекции на этом этапе должна быть объединена со стратегией наблюдения такого пациента.

В большом количестве наблюдений был сделан следующий вывод: инфекция H. pylori может быть причиной симптомов диспепсии у части пациентов. Во-первых, острое заражение инфекцией H. pylori может вызвать острые симптомы диспепсии, в то время как персистирующая колонизация бактерий фактически всегда приводит к развитию хронического гастрита. Во-вторых, большинство, но не все эпидемиологические исследования показывают связь между инфицированием H. pylori и хроническими симптомами диспепсии. В большом количестве исследований эрадикация оказывается эффективным методом купирования симптомов диспепсии. NNT* составляет 14, а в более недавних исследованиях это число составляет 8. Требуется по меньшей мере 6 мес. (время, которое необходимо для излечения гастрита), чтобы отметить, купировалась ли симптоматика после эрадикации.

В Киотском протоколе отмечается, что существует **H. pylori-ассоциированная диспепсия,** и она является отдельной нозологической формой.

Реабилитация. Больным ХГ может быть рекомендовано санаторно-курортное лечение (в санаториях Дорохова, Ессентуков, Железноводска и др.). Оно включает грязе- и торфолечение, хвойно-морские ванные, прием щелочных минеральных вод.

Диспансеризация. Цели диспансеризации - профилактика прогрессирования морфологических изменений СОЖ и язвеобразования, раннее выявление предраковых изменений СОЖ, коррекция B_{12}-дефицита при АГ. Группа «Д» наблюдения. При атрофическом гастрите без дисплазии наблюдение 1 раз в год, гастроскопия с биопсией 2 года подряд, затем, если нет прогрессирования – 1 раз в 3 года. При наличии атрофического гастрита с кишечной метаплазией и дисплазией низкой степени наблюдение 1 раз в год, гастроскопия с биопсией через 6 месяцев дважды, затем, если нет прогрессирования – 1 раз в год. При наличии атрофического гастрита с кишечной метаплазией и дисплазией тяжелой степени наблюдение проводит районный гастроэнтеролог, наблюдение 1 раз в 3 месяца, гастроскопия с биопсией, консультации хирурга, онколога.

Профилактика Цель первичной профилактики – предупредить развитие ХГ. Меры первичной профилактики Н.р.-ассоциированного гастрита не разработаны. В рамках профилактики НПВП- ассоциированного гастрита следует отдавать предпочтение селективным ингибиторам НПВП у всех больных, имеющих факторы риска развития данной патологии. При лечении традиционными НПВП показан профилактический прием ИПП. Цель вторичной профилактики - предупреждение прогрессирования ХГ, развития преканцерозных состояний и изменений (эрадикационная терапия, лечение постэрадикационного гастрита).

5.3. Самостоятельная работа по теме:

Разбор больных

5.4. Итоговый контроль знаний:

- ответы на вопросы по теме занятия;

- решение ситуационных задач,

Вопросы по теме занятия

1. Основные причины развития ХГ – УК1, ПК 5
2. Классификации ХГ- УК1, ПК 5
3. Особенности хронических атрофических гастритов УК1, ПК 5
4. Характеристика мультифокального гастрита УК1, ПК 5
5. Назовите характерные особенности атрофии, метаплазии, дисплазии УК1, ПК 5
6. Методы диагностики ХГ
7. Показания к проведению эрадикационной терапии
8. Методы канцерпревенции ПК 6, ПК 1, ПК 2

Ситуационные задачи по теме занятия

Задача № 1 (УК 1, ПК 5, ПК 6, ПК 8)

Больной К., 60 лет, поступил в гастроэнтерологическое отделение с жалобами на снижение аппетита, практически постоянные ноющие боли в эпигастральной области, усиливающиеся после приема пищи, тошноту, слабость. С 20-летнего возраста страдает хроническим Н.р.-ассоциированным гастритом. Эрадикация проводилась, оценка полноты эрадикации – нет. Объективно: пониженного питания, кожа бледная, периферические лимфоузлы не увеличены. Отмечается умеренная болезненность при пальпации в эпигастральной области. Симптом Менделя положительный. Печень и селезенка не пальпируются, размеры не увеличены. Со стороны органов дыхания и сердечно-сосудистой системы –явной патологии нет, чсс до 69 уд. в минуту.

Гемоглобин 115 г/л, лейкоциты -7 *10 в 9/л: п/я- 5%, с/я -68%, э – 1% л – 23%, м – 3%, СОЭ -18 мм/час. При ФГС – отчетливая контурация сосудистого рисунка, СОЖ бледная, тусклая. Язв, эрозий в желудке и луковице ДПК не найдено.

1. Ваш предполагаемый диагноз?
2. Нужны ли дополнительные исследования для подтверждения диагноза?
3. Что ВЫ ожидаете получить при морфологическом исследовании СОЖ?
4. Тактика ведения?
5. Прогноз?

Задача №2 (УК 1, ПК 5, ПК 6, ПК 8)

У 22-летней студентки мединститута с детства страдает хроническим атрофическим гастритом, при иммуноферментном анализе 10 лет назад находили антитела к париетальным клеткам. При проведении гастропанели -значительное увеличение сывороточного гастрина а базальную фазу. Принимала мезим -форте, в течение 10 лет ФГС не проводилась. Несколько месяцев назад появились неприятные ощущения в эпигастральной области непосредственно после еды, легкая тошнота.

Некоторое время отметила раннее насыщение и тот факт, что появилось отвращение к пище. Обнаружила у себя разлитую болезненность при пальпации эпигастральной области. Значительно ухудшается аппетит, появилась слабость. За 3 недели похудела на 2 кг. Курит. Дед больной с материнской стороны умер в молодом возрасте от рака желудка. При осмотре: больная подавлена, зык обложен белым налетом. Живот мягкий, при глубокой пальпации отмечается

болезненность в эпигастральной области, симптомов раздражения брюшины нет. Печень и селезенка не пальпируются, размеры не увеличены. Со стороны органов дыхания и сердечно-сосудистой системы – отклонений от нормы не обнаружено.

1. Ваш предварительный диагноз?
2. План обследования больной. ?

3. Рекомендуемая врачебная тактика при обследовании?
4. Группы абсолютного риска развития рака желудка?
5. Тактика ведения больных с тяжелой дисплазией СОЖ?

Задача № 3 (УК 1, ПК 5, ПК 6, ПК 8)

Больная У., 57 лет, поступила в клинику с жалобами на боли в эпигастрии, возникающие сразу после приема пищи, плохой аппетит, тошноту, периодическую диарею. Больна в течение 16 лет, когда впервые появились боли в эпигастрии, изжога. При обследовании на УЗИ- явления хронического холецистита, на ФГС- явления поверхностного преимущественно антрального гастрита с эрозиями СО. Принимала антациды, желчегонные, обострения лечила сама растворами ромашки, антацидами, ферментами поджелудочной железы.

При осмотре: состояние удовлетворительное. Температура 36,4^{0}С. Пониженного питания. В легких без патологии. ЧСС 70 ударов в минуту, АД 110/70 мм.рт.ст. Живот мягкий, болезненный в эпигастрии,симптом Менделя положительный. При обследовании: рентгенография органов грудной клетки - без патологии, УЗИ брюшной полости – печень, селезенка не увеличены, стенка ЖП – 0,45 см, ПЖ-контуры неровные, 2,4*2,8*1,9 см

ФГС - СОЖ бледная, тусклая. Единичные эрозии в СО антрального отдела. Луковица ДПК – без патологии.

1. Ваш предварительный диагноз?
2. План обследования больной?
3. Рекомендуемая врачебная тактика при обследовании?
4. Что Вы понимаете под термином «атрофия СОЖ»?
5. Тактика ведения больных с тяжелой дисплазией СОЖ?

Задача № 4 (УК 1, ПК 5, ПК 6, ПК 8)

Больной М., 27 лет, поступил в клинику с жалобами на боль в верхней половине живота, выраженную изжогу, тошноту, периодическую рвоту. Заболел год назад после пищевого отравления. В последний месяц интенсивность клиники возросла. При осмотре: состояние удовлетворительное. Частота пульса 64 удара в минуту. АД - 110/70 мм.рт.ст. Живот не вздут, при пальпации болезненный в эпигастрии. Печень, селезенка не увеличены. На ФГС – СОЖ и луковицы ДПК гиперемирована, отечна. В антральном отделе желудка множественные эрозии

1. Ваш предварительный диагноз?
2. Какие методы дополнительного обследования необходимы для подтверждения диагноза?

3.Что Вы понимаете под термином «Кишечная метаплазия»?
4. Назовите 2 фенотипа хронического гастрита?
5.Тактика ведения?

Задача № 5 (УК 1, ПК 5, ПК 6, ПК 8)
Больная М., 58 лет, находилась на лечении по поводу артрита. Получала НПВП. После 5-дневного лечения стала отмечать появление болей в подложечной области сразу после приема пищи. Ранее НПВП не получала. Объективно: общее состояние удовлетворительное, кожные покровы и видимые слизистые бледно- розовой окраски. В легких без особенностей. Сердце в размерах не увеличено, тоны ритмичные, ЧСС 82 в мин., АД 140/90 мм рт ст. Язык обложен белесоватым влажным налетом, при пальпации живота отмечается напряжение мышц и болезненность в подложечной области. Симптом Менделя положительный. Печень и селезенка не пальпируются, Ан. крови: эр. 4, $5*10^{12}$ \л, Hb 122 г/л, СОЭ 25 мм/час, лейкоциты. $7,2*10^{9}$ \л, Э-2%, П-4%, Л-15%, С-70%, М-9%, ретикулоциты-1%. Экстренная ФГС– наличие острых мелких эрозий в антральном и пилорическом отделе желудка
1. Укажите причину изъязвлений в пилорическом отделе желудка
2. Назовите факторы риска НПВП – ассоциированных гастропатий
3. Ваш диагноз?
4. Тактика ведения ?
5. Назовите препарат выбора при лечении НПВП-ассоциированных гастропатий?

6. Домашнее задание для уяснения темы занятия (согласно методическим указаниям к внеаудиторной работ по теме следующего занятия)
7. **Тематика НИР** Эффективность тройной эрадикационной терапии с добавлением препаратов висмута у больных с хроническим Н.р.-ассциированным антральным гастритом

8. Рекомендуемая литература

Перечень основной литературы				**Кол-во экземпляров**	
№ п/п	**Наименование, вид издания**	**Автор(-ы), составитель(-и), редактор(-ы)**	**Место издания, издательство, год**	**В библиотеке**	**На кафедре**
1	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**
1.	Внутренние болезни [Электронный ресурс] : учеб. для мед. вузов. Т. 1.. - Режим доступа: https://www.books-	ред. С. И. Рябов	СПб. : СпецЛит, 2015.	ЭБС Букап	-/-

	up.ru/ru/read/vnutrennie-bolezni-v-2-t-t-1-2990917/				
2.	Внутренние болезни [Электронный ресурс] : учеб. для мед. вузов. Т. 2.. - Режим доступа: https://www.books-up.ru/ru/read/vnutrennie-bolezni-v-2-t-t-2-2991838/	ред. С. И. Рябов	СПб. : СпецЛит, 2015.	ЭБС Букап	-/-
3.	Внутренние болезни [Электронный ресурс] : учебник. Т. 1. - Режим доступа: http://www.studmedlib.ru/ru/book/ISBN9785970433102.html	ред. В. С. Моисеев, А. И. Мартынов, Н. А. Мухин	М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015.	ЭБС Консультант студента (ВУЗ)	-/-
4	Внутренние болезни [Электронный ресурс] : учебник. Т. 2. - Режим доступа: http://www.studmedlib.ru/ru/book/ISBN9785970433119.html	ред. В. С. Моисеев, А. И. Мартынов, Н. А. Мухин	М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015.	ЭБС Консультант студента (ВУЗ)	-/-
5	Гастроэнтерология [Электронный ресурс] : руководство. - Режим доступа: http://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970432730.html	Я. С. Циммерман	М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015.	ЭМБ Консультант врача	-/-

Перечень дополнительной литературы

				Кол-во экземпляров	
1	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**
1	Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: анатомо-эндоскопические и клинико-инструментальные основы этиологии, патогенеза, диагностики и лечения	О. Б. Дронова, И. И. Каган, А. А. Третьяков	М. : БИНОМ, 2014.	1	-/-
2	Гастроэнтерология [Электронный ресурс] : рук. для врачей. - Режим доступа: https://www.books-up.ru/read/gastroenterologiya-3001020/?page=1	ред. Е. И. Ткаченко	СПб. : СпецЛит, 2013.	ЭБС Букап	-/-
3	Гастроэнтерология [Электронный ресурс] : руководство. - Режим доступа:	Я. С. Циммерма	М. : ГЭОТА	ЭМБ Консульта	-/

	http://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970432730.html	н	Р-Медиа, 2015.	нт врача	-
4	Классификации заболеваний внутренних органов [Электронный ресурс] : учеб. пособие. - Режим доступа: https://www.books-up.ru/read/klassifikacii-zabolevanij-vnutrennih-org	ред. А. В. Гордиенко, В. Ю. Голофеевский	СПб. : СпецЛит, 2013.	ЭБС Букап	- / -

Электронные ресурсы:
ЭБС КрасГМУ «Colibris»;
ЭБС Консультант студента ВУЗ
ЭМБ Консультант врача
ЭБС Айбукс
ЭБС Букап
ЭБС Лань
ЭБС Юрайт
СПС КонсультантПлюс
НЭБ eLibrary
БД Sage
БД Oxford University Press
БД ProQuest
БД Web of Science
БД Scopus
БД MEDLINE Complete

1. Индекс ОД. О.01.1.4. 108 Тема: «Болезни оперированного желудка» (Постгастрорезекционные расстройства)
2. Форма организации занятия –практическое.
3. Значение изучаемой темы. Постгастрорезекционные расстройства остаются актуальной проблемой клинической практики. Основным «поставщиком» резекций желудка является, конечно, онкопатология: рак тела желудка, рак поджелудочной железы, диктующий осуществление тяжелейшей операции — панкреатодуоденальной резекции. Не смотря на широкое использование в клинической практике ИПП, кровотечение из ВО ЖКТ остается нередкой патологией «неотложки». Неостановившееся и повторяющееся кровотечение

являются абсолютными показаниями к операции. Двадцать первый век привел на арену бариатрические операции, как отчаянную возможность лечения тяжелого прогрессирующего ожирения. Резекция 2/3 желудка сопровождается серьезными посгастрорезекционными расстройствами, нуждающимися в профессиональной коррекции. Все это объясняет большую медицинскую и социальную значимость данной патологии и необходимость своевременно ее диагностировать и предпринимать адекватные лечебные мероприятия.

4. Цели обучения:

Общая цель: обучающийся должен обладать УК-1, ПК-1, ПК — 2, ПК-5, ПК-6, ПК-7, ПК-8, ПК-9

- учебная *:* знать - этиологию, патогенез, клиническую картину, закономерности течения, важнейшие осложнения, прогноз и наиболее информативные методы диагностики

- уметь: провести обследование больных , интерпретировать данные дополнительных методов обследования;

- владеть: современными схемами патогенетической и симптоматической терапии

5. План изучения темы:

5.1. Контроль исходного уровня знаний УК-1, ПК-1, ПК — 2, ПК-5, ПК-6, ПК-7, ПК-8, ПК-9

5.2. Основные понятия и положения темы

Патогенез болезни оперированного желудка.

В основе патогенеза болезни оперированного желудка лежит устранение шлюзовой функции привратника, выключение из акта пищеварения части желудка и двенадцатиперстной кишки. У нас нет задачи представить сложную и гармоничную физиологию ДПК в целом. Мы рассматриваем физиологию ДПК в аспекте болезни оперированного желудка. Однако напомним, что ДПК является центральным узлом регуляции секреторной, моторной и эвакуаторной деятельности желудочно-кишечного тракта. Осуществляются операции по Бильрот1, 2 и различные модификации.



В ДП М , секретирующие соотв. гаст Р, мотилин, которые участвуют не только в поддержании регуляторного эндокринного гомеостаза в желудочно-кишечном тракте, но и на уровне организма в целом. А. М. Уголев назвал ДПК «гипоталямо-гипофизарной системой брюшной полости».

Важной особенностью двенадцатиперстной кишки (ДПК) в процессе пищеварения является **осуществление постепенного перехода от кислого желудочного пищеварения в желудке к щелочному кишечному**. В желудке pH – от 1,5-2,0 до 3,2-3,5; в ДПК – 4-8; далее в тонкой кишке – до 8,6 и в толстой

кишке – 9,0. На поддержание слабощелочной (или слабокислой) среды ДПК нацелены и секреторная, и моторная активность кишки, а также особенности строения её слизистой. В ДПК происходит гормональная и ферментативная регуляция деятельности и активация ферментов поджелудочной железы. Для полноценного осуществления этого функционального спектра необходимо поступление в ДПК кислого желудочного содержимого, чего не происходит при резекции желудка по Б-II. Итак, смена кислого пищеварения на щелочное. « Ведь если желудочное кислое пищеварение переменить на щелочное, то должны быть условия , которые уничтожили бы кислотность пищи».(И. П. Павлов). Какие же это условия? Во-первых, под действием HCl желудочного сока, когда pH ДПК падает до 4,5, начинается выделение гастроинтестинального гормона секретина, синтезируемого в S-клетках слизистой оболочки ДПК, который стимулирует выделение щелочного секрета поджелудочной железы из её протоков, содержащего воду, электролиты и бикарбонаты. «Кислота заставляет работать поджелудочную железу так, как никакой другой возбудитель» (И.П. Павлов), т.е. кислый желудочный сок вызывает отделение щелочного панкреатическогосока. «Здесь имеется… связь, имеющая свой оиределённый глубокий смысл. Кислота, излившаяся на пищу в желудке, вызывая действие панкреатических желез, уничтожается перед поступлением пищи в кишки». Во-вторых, поддержанию щелочной среды способствуют особенности гастродуоденальной моторики. Так, пища в ДПК переходит порциями, а не сплошной струёй. Это и есть шлюзовая функция привратника При этом кислая пища передаёт задерживающее раздражение пилорическому сфинктеру. Как только кислотность пищи уничтожается, сфинктер открывается. Причём кислая пища поступает в ДПК маленькими порциями, чтобы успеть там нейтрализоваться. Нейтральная же пища может поступать в кишечник гораздо быстрее. При этом сокоотделение поджелудочной железы (ПЖ) тоже происходит волнообразно. В ответ на поступление кислой пищевой кашицы происходит интенсивное сокоотделение ПЖ до тех пор, пока кислота, попавшая в ДПК не нейтрализуется, после чего сокоотделение уменьшается. Новая порция поступит в ДПК только тогда, когда пройдёт время, необходимое для нейтрализации предыдущей порции. В третьих, моторика самой ДПК, за счёт своей мышечной оболочки, представленной продольным (наружным) и кольцевым (внутренним) слоем мышц, которые осуществляют перистальтические, сегментирующие и маятникообразные движения. «Маятникообразные сокращения заключаются в том, что довольно быстро происходит сокращение мышц, как продольных, так и поперечных, с одного конца до другого, так что вы имеете действительно будто бы качающийся маятник. Если вдуматься в то, для чего это происходит, то можно назвать эти движения взбалтывающими или перемешивающими… Понятно, для чего нужно это перемешивание. Пришла, например, в кишку из желудка кислая пища; нужно, чтобы она сделалась щелочной. Для этого, очевидно, следует размешать, разболтать её вместе со щелочным соком кишок. Это и достигается такими маятникообразными движениями». (И.П. Павлов). Ритмическая сегментация перемешивает содержимое в участке кишки,а маятникообразные движения, которые далее перерастают в перистальтические, продвигают химус.

В ДПК начинаются процессы ферментативного гидролиза и всасывания, что обеспечивается особенностью строения её стенки. Слизистая оболочка луковицы, как и привратника, имеет продольные складки, являясь продолжением желудочных складок; в остальной части слизистая ДПК снабжена круговыми, так называемыми керкринговыми складками. В функциональном плане керкринговы складки обеспечивают наилучшие условия для пищеварения в ДПК, вызывая некоторую задержку эвакуации её содержимого в дистальном направлении и лучшее перемешивание химуса. Слизистая оболочка образует на своей поверхности кишечные ворсины, покрытые кишечным эпителием. Вокруг основания ворсинок существуют трубчатые углубления, так называемые крипты, из которых открываются устья кишечных желез (либеркюновых по имени их открывателя Либеркюна). Ворсинки увеличивают всасывающую поверхность слизистой в 8-10 раз. Особым своеобразием, в отличие от других отделов тонкой кишки, характеризуется бруннеровский отдел ДПК, который идёт сразу после желудка от дистального отдела привратника до большого дуоденального сосочка, т.е. до нижней половины нисходящей части ДПК. Качественное своеобразие этого отдела определяется наличием в нём специфических кишечных желез - бруннероых (по имени их открывателя Бруннера). Протоки бруннеровых желез открываются в либеркюновы крипты. Сок бруннеровых желез представляет собой густую сиропообразную жидкость слабощелочной реакции, составными компонентами которого являются муцин, близкий по свойствам к растворимому муцину желудочного сока, и пепсиноподобный фермент, способный расщеплять белковые субстраты в кислой среде. По протеолитической активности этот секрет приблизительно в 5 раз слабее желудочного. «Пепсин в соке неактивен, недеятелен, он становится активным, если прибавить к нему кислоты. Этим-то ферментом сок верхней части duodeni отличается от сока всех других отделов кишки» (И. П. Павлов). Секреция бруннерова отдела ДПК резко усиливается под влиянием приёма пищи. Однако существует нервная и гуморальная регуляция этого отдела: стимуляторами секреции является блуждающий нерв, секретин и глюкагон. Секрет бруннеровых желез обладает нейтрализующим действием на кислоту, выполняет защитную роль, а также формирует флоккулы (хлопья). Во флоккулы происходит сорбция ферментов с повышением активности последних. Таким образом, бруннеровский отдел ДПК является центром полостного пищеварения.

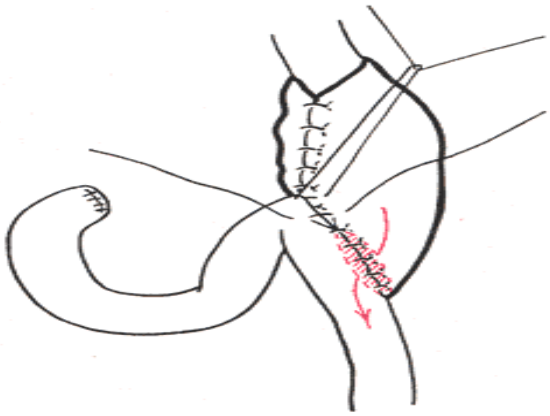
Пищеварение в ДПК можно представить, с одной стороны, как часть общего тонкокишечного гидролитического процесса, с другой – как частный, уникальный этап работы птщеварительного конвейера. Особенности участия ДПК в пищеварительной функции видны из топографии работы различных пищеварительных ферментов и распределения резорбтивных функций вдоль тонкой кишки. Сок ДПК, как уже говорилось, оказывает в первую очередь функцию ощелачивания, а также разжижения пищевого содержимого. Величина pH имеет большое значение по созданию наиболее оптимальных условий для работы гидролитических ферментов. Величина pH регулирует активность ферментов в широких пределах, а изменение реакции может значительно повлиять на пищеварение многих ингредиентов пищи. Так, как уже было сказано, в ДПК работают ферменты поджелудочной железы, а кишечные дисахаридазы –

преимущественно в тощей кишке. Дипептидазы и липазы начинают свою работу уже в ДПК и продолжают её равномерно по всей тонкой кишке. Полостное пищеварение начинается в полости ДПК, где эндопептидазами (трипсином, химотрипсином, эластазой и карбоксипептидазами А и В) осуществляется гидролиз пептидов с образованием аминокислот. Всасывание последних осуществляется через тонкокишечный эпителий. Панкреатической амилазой происходит расщепление углеводов с образованием дисахаридов и небольшого количества глюкозы. Наиболее интенсивно процесс всасывания сахаров происходит в ДПК и первых 100 см проксимальной части тощей кишки. Гидролиз жиров осуществляется при участии желчи. Всасывание жиров при нормальном питании происходит в ДПК и тощей кишке. Особенно быстрое всасывание липидов отмечается в терминальном отрезке ДПК. Резко затрудняет всасывание гидрофобных (нерастворимых) продуктов липолиза, а также жирорастворимых витиминов А, D, Е, К отсутствие желчных кислот, избыточное закисление ДПК, а также бактериальное обсеменение, сводящее всасывание гидрофобных субстанций практически до нуля.

В меньшей степени в ДПК всасываются медь, бикарбонаты, витимины B_6 и B_{12}, желчные кислоты. Преимущественно всасываются в ДПК: сахара, жиры, белки, натрий, хлор, жирорастворимые витамины, витамины B_1, B_2, пантотеновая и никотиновая кислоты, кальций, калий, стронций, цинк. **Главным образом всасываются в ДПК железо, жиры, глюкоза, витамины К, B_1, B_2.**

В раннем послеоперационном периоде различные нарушения пищеварения встречаются у многих больных, однако уже через 6 мес число пациентов, предъявляющих те или иные жалобы уменьшается до 10-15%. Определенное влияние на выраженность послеоперационных нарушений и их частоту оказывает тип проведенной операции.

Причины резекций ; рак желудка, ПДР, кровотечения,



бариатрические операции





К наиболее частым постгастрорезекционным расстройствам относятся диарея, гастростаз, ранний и поздний демпинг-синдром, анастомозит и пептическая язва пищевода, синдром приводящей петли, синдром мальабсорбции с уменьшением массы тела, рефлюкс-эзофагит, развитие рака в отдаленном периоде.

Диарея чаще всего обусловлена ускоренным опорожнением желудка и быстрым транзитом содержимого по кишечнику. Дополнительное значение может иметь присоединяющийся синдром избыточного роста бактерий. В ряде случаев к диарее присоединяются признаки ***синдрома мальабсорбции:*** анемия, возникающая из-за снижения всасывания железа и витамина В12, уменьшение массы тела, иногда гипопротеинемия и отеки. Лечение включает в себя частое и дробное питание, применение энпитов, введение белковых гидролизатов, назначение лоперамида (до 16 мг/сут), в случае необходимости – мероприятия для уменьшения избыточного роста бактерий (в частности, назначение метронидазола).

Гастростаз, клинически проявляющийся рвотой, возникающей через 2-3 ч после еды, может быть обусловлен нарушением моторики желудка либо наличием механического препятствия. Причину гастростаза устанавливают с помощью рентгенологического и эндоскопического исследований. Лечение состоит в назначении прокинетиков (мотилиум по 10 мг 3 раза в сутки или координакс по 10 мг 3 раза в сутки) или, при наличии механической обструкции, в хирургической коррекции.

Ранний демпинг-синдром Демпинг-синдром впервые был описан C. Mix в 1922 году под названием «сбрасывающий желудок». Термин «демпинг-синдром» был предложен спустя четверть века J. Gilbitrt, D. Dunbar в 1947 году и с тех пор стал общепризнанным.

Различают ранний демпинг-синдром, наступающий сразу или через 10-15 минут после еды, и поздний, развивающийся спустя 2-3 часа после приёма пищи. Они имеют различные механизмы развития.

Механизм демпинг-синдрома сложен и во многом не выяснен. Возникает, преимущественно, после резекции желудка по Бильрот II у 10-30% больных. Проявления демпинг-синдрома возможны и после операции, выполненной по Бильрот I. **В основе патогенеза раннего демпинга лежит выпадение резервуарной функции желудка, устранение пилорического шлюза и ускоренный, аномальный транспорт недостаточно обработанного желудочного химуса в тощую кишку (или в ДПК при Бильрот I).** Ускоренная эвакуация желудочного содержимого – «сбрасывание» - приводит к нефизиологически высокой концентрации осмотически активных субстанций (гиперосмолярного химуса) в начальном отделе тонкой кишки. В результате возникает ток жидкости из кровяносного русла в просвет тонкой кишки, что приводит к уменьшению объёма циркулирующей крови (ОЦК), но увеличению депонированной крови: происходит быстрое наполнение тощей кишки (гипертоническая перегрузка тонкой кишки) и увеличение кровенаполнения внутренних органов (усиление висцерального кровотока). Уменьшение ОЦК сопровождается раздражением прессорных и объёмных рецепторов сосудистого русла, приводящим к возбуждению симпато-адреналовой системы (реакция направлена на выравнивание соотношений между уменьшившейся массой циркулирующей крови и просветом сосудов) с выбросом катехоламинов, серотонина, брадикинина, что проявляется гиперемией лица, слабостью, потливостью, тахикардией, сочетающейся часто с артериальной гипотензией, обусловленной всё ещё сохраняющейся гиповолемией.

Клинически весь этот сложный механизм проявляется развитием после еды, особенно содержащей легко всасываемые углеводы, так называемой, «вегетативной бури» по типу симпато-адреналового, в части случаев – ваготонического криза. Эти различия можно связать с варьирующим соотношением продукции противоположно действующих вазоактивных субстанций: катехоламины с одной стороны, серотонин и кинины – с другой. Характерными признаками демпинг-атаки является возникновение во время или через 5-15 минут после еды резкой общей слабости, тошноты, головокружения, сердцебиения, выраженной потливости, покраснения лица или бледности, тахикардии, реже – брадикардии, снижением или повышением АД. Больные испытывают потребность полежать, уснуть. Некоторые засыпают, что называется, буквально на полуслове. Наблюдая в нашей клинике за подобными пациентами замечено, что не стоит замышлять с ними никаких бесед после еды, даже самых незначительных и кратких, чтобы не пришлось их будить. Некоторые планируют свой день, исходя из того, что утром после еды 1 час им нужно на сон, а затем можно выходить из дома по делам. Эти явления особенно выражены после обильной еды, сладостей: конфеты, пирожные, шоколад; молочных и жирных блюд. Демпинг-атака продолжается обычно 1-2 часа, чаще после первого приёма пищи, т.е. после завтрака. После обеда и ужина демпинг развивается реже и протекает легче. С возрастом проявления демпинга могут усиливаться, вероятно, на фоне гормональной перестройки организма, или присоединившихся

сосудистых нарушений. Демпинг характеризуется нарушением гормонального баланса: секреция соматотропного гормона повышена, кортизола и гастрина снижена, реактивность В-клеток при введении глюкозы внутрь увеличена. Вследствие быстрой транслокации жидкости в тонкую кишку усиливается её перистальтика, что приводит, с одной стороны к диарее, с другой – к снижению всасывания железа, белков, жиров, углеводов. Это влечёт за собой расстройство питания со значительным уменьшением массы тела, нарушением белкового и витаминного обмена и развитием анемии. Выраженные изменения в перераспределении массы крови (увеличение депонированной и уменьшение циркулирующей) приводят к нарушению кровоснабжения головного мозга и появлению неврологических симптомов, которые усиливают гемодинамическую дисгармонию. Проявлениям демпинг-синдрома способствуют психоэмоциональная лабильность, возбудимый тип нервной системы. Участие в патогенезе демпинг синдрома серотонина и катехоламинов индуцирует развитие неврозов и депрессивных состояний. Сглаженный демпинг синдром может наблюдаться у людей с выраженной нейро-вегетативной неустойчивостью и неадекватной реакцией интерорецепторного аппарата тонкой кишки, при атрофическом гастрите в результате резко ускоренного опорожнения и нерезецированного желудка. Известно, что развитие послеоперационного демпинг синдрома можно предотвратить, определив дооперационную предрасположенность к демпинг синдрому, и с учетом этого избрать наиболее рациональный способ оперативного вмешательства. С этой целью проводится проба Фишера-Стаффорда путём интраеюнального введения 150 мл 50% раствора глюкозы, в результате которой у больных с предрасположенностью к демпинг синдрому развивается его характерная клиника. В Санкт-Петербургской медицинской академии на кафедре хирургии им. Н. Д. Монастырского в 2006 году было проведено исследование по оценке эффективности пилоросохраняющей резекции желудка (ПСРЖ) для профилактики демпинг синдрома у больных с выявленной до операции демпинг-предрасположенностью. Результаты исследования показали, что если до операции демпинг предрасположенности нет, то и после операции независимо от способа оперативного вмешательства демпинг синдром не развивается. При резекции желудка по Бильрот II, когда нет возможности применить другие альтернативные способы (низкорасположенные осложнённые язвы), демпинг синдром развивается, преимущественно, только у демпинг предрасположенных (из 62 больных после резекции желудка демпинг синдром развился у 4 из 5 демпинг предрасположенных). При выполнении ПСРЖ вероятность развития демпинг синдрома даже у демпинг предрасположенных очень низкая (из 94 больных после ПСРЖ демпинг синдром развился у 1 из 45 демпинг предрасположенных). В. П. Акимов, автор данного исследования, также считает, что у больных с выраженной предрасположенностью к демпинг синдрому и относительными показаниями к операции рекомендуется воздержаться от оперативного вмешательства.

По степени тяжести принято различать демпинг синдром лёгкой, средней и тяжёлой степени. Демпинг синдром лёгкой степени характеризуется эпизодическими, кратковременными приступами слабости, возникающими после приёма сладких и молочных блюд, преимущественно, во время завтрака. Общее

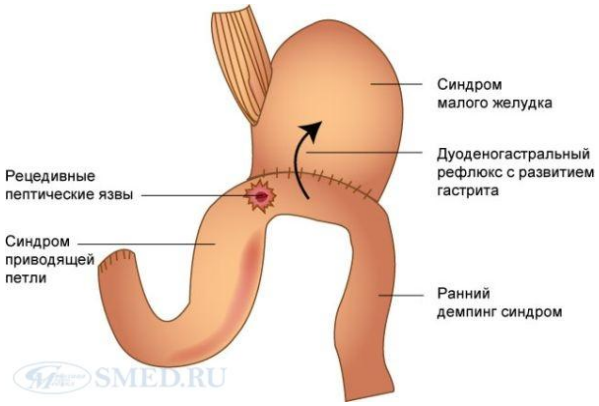
состояние больного вполне удовлетворительное, работоспособность не снижается. При демпинг синдроме средней тяжести приступы слабости возникают после каждого приёма углеводистой пищи, протекают более длительно и сопровождаются более выраженными функциональными расстройствами. При тяжёлой форме приступы слабости носят изнуряющий характер, резко снижается работоспособность. На фоне функциональных расстройств появляются органические, нарушается витаминный, белковый, жировой и углеводный обмен.

Диагноз демпинг синдрома подтверждается клинико-рентгенологически. Характерной особенностью является нахождение бария на уровне слепой кишки через 30 минут после его приёма внутрь.

Поздний демпинг-синдром проявляется гипогликемией, возникающей через 2-3 ч после приема пищи и связанной с повышенным выделением инсулина в ответ на гипергликемию, обусловленную ранним демпинг-синдромом. Клиника: слабость, головокружение, сердцебиение, чувство голода, дрожь и потливость. Прием пищи обычно приводит к уменьшению указанных расстройств.

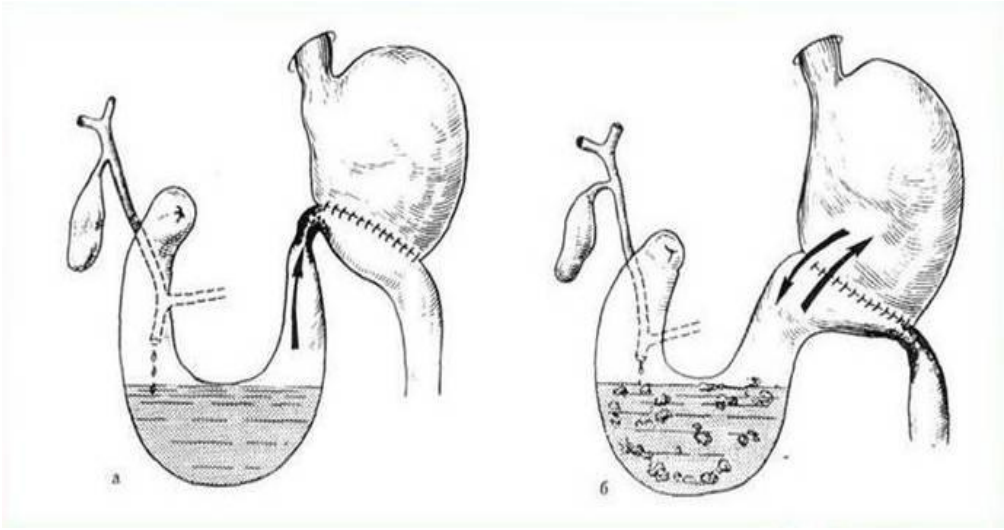
Анастомозитом называют воспалительный процесс, развивающийся в области анастомоза, способный в ряде случаев привести к нарушению эвакуации из культи желудка. Клинические проявления: боли и ощущение тяжести в подложечной области, изжога, отрыжка, рвота. При рентгенологическом исследовании могут отмечаться расширение культи желудка, затруднение прохождение взвеси бария через анастомоз. При эндоскопии – отек и гиперемию слизистой оболочки желудка в зоне анастомоза, сужение его просвета. Лечение: блокаторы протонной помпы или блокаторы Н2-рецепторов, откачивание желудочного содержимого тонким зондом и переводу больного в парентеральное питание (при задержке эвакуации из культи желудка). В тяжелых случаях, а также при неэффективности консервативной терапии выполняют реконструктивную операцию.

Пептическая язва анастомоза



встречается у 2% больных, перенесших операцию на желудке. Ее развитию способствуют сохранение высокой секреции соляной кислоты, персистенция H. pylori в слизистой оболочке желудка, наличие синдрома Золлингера-Эллисона (иногда не распознанного). Больных беспокоят голодные боли в эпигастральной области, усиливающиеся в ночное время, изжога, тошнота, рвота. Возможны развитие кровотечений из пептической язвы анастомоза, а также образование свищей (с тонкой или поперечной ободочной кишкой). Диагноз подтверждается при рентгенологическом и эндоскопическом исследованиях. Лечение включает применение базисных антисекреторных препаратов (в первую очередь блокаторов протонной помпы), проведение эрадикационной хеликобактерной терапии. При отсутствии эффекта выполняют реконструктивную операцию.

Синдром приводящей петли



может развиться после резекции желудка по методу Бильрот II и проявляется нарушением опорожнения приводящей петли. Клиническими проявлениями этого осложнения служат боли и тяжесть в эпигастральной области и правом подреберье, возникающие после приема пищи, тошнота, обильная рвота с

примесью желчи, уменьшение массы тела. Диагноз устанавливается рентгенологически (заброс взвеси сульфата бария в приводящую петлю и ее последующая длительная задержка). Лечение чаще всего состоит в выполнении реконструктивной операции.

У больных, перенесших резекцию желудка, в отдаленном периоде (через 15-25 лет) возрастает (примерно в 4 раза) риск развития ***рака желудка.*** В связи с эти необходимо динамическое диспансерное наблюдение за этими пациентами с проведением регулярных эндоскопических исследований.

5.3. Самостоятельная работа по теме:

- (разбор больных)

5.4. Итоговый контроль знаний

- ответы на вопросы по теме занятия - УК-1, ПК-1, ПК-5, ПК-6, ПК-7, ПК-8

Каков механизм компенсации пищеварения у больных после резекции желудка? **.(УК 1, ПК 5, ПК 6)**
Патогенез развития демпинг-синдрома, его клиника, классификация. **.(УК 1, ПК 5, ПК 6)**
1.

Патогенез агастральной астении, клиника, характеристика тяжести заболевания. **.(УК 1, ПК 5, ПК 6)**
Патогенез и клиника синдрома приводящей петли. **.(УК 1, ПК 5, ПК 6)**
Патогенез хронического панкреатита при БОЖ. **.(УК 1, ПК 5, ПК 6)**
Патогенез нарушения функции кишечника при БОЖ. **.(УК 1, ПК 5, ПК 6)**
План обследования больного с БОЖ. **.(УК 1, ПК 5, ПК 6)**
Лечение различных синдромов при БОЖ. **.(УК 1, ПК 5, ПК 6)**
Показания к хирургическому лечению при БОЖ. **.(УК 1, ПК 5, ПК 6)**

- Тестовые задания по теме с эталонами ответов - УК-1, ПК-1, ПК-5, ПК-6, ПК-7, ПК-8

1.К ФУНКЦИОНАЛЬНЫМ ПОСТГАСТРОРЕЗЕКЦИОННЫМ РАССТРОЙСТВАМ ОТНОСЯТСЯ
1)демпинг-синдром
2)гипогликемический синдром
3)постгастрорезекционная дистрофия
4)функциональный синдром приводящей петли
5)все перечисленные

2.К ОРГАНИЧЕСКИМ ПОСТГАСТРОРЕЗЕКЦИОННЫМ РАССТРОЙСТВАМ ОТНОСЯТСЯ

1)синдром приводящей петли
2)деформация и сужение анастомоза
3)острый (хронический) холецистопанкреатит
4)пептическая язва культи желудка или анастомоза
5)все перечисленные

3.ПАТОГЕНЕЗ ДЕМПИНГ-СИНДРОМА ОБУСЛОВЛЕН
1)ускоренной эвакуацией пищи из культи желудка в тонкую кишку
2)повышением осмотического давления в тонкой кишке
3)раздражением рецепторов слизистой оболочки тонкой кишки
4)активацией симпатикоадреналовой системы
5)всем перечисленным

4.ДЛЯ ДЕМПИНГ-СИНДРОМА, ПРОТЕКАЮЩЕГО ПО СИМПАТИКОАДРЕНАЛОВОМУ ТИПУ, ХАРАКТЕРНО
1)слабость после приема пищи
2)головные боли, головокружение
3)тахикардия
4)повышение артериального давления
5)верно все перечисленное

5.ДЛЯ ДЕМПИНГ-СИНДРОМА, ПРОТЕКАЮЩЕГО ПО ВАГОТОНИЧЕСКОМУ ТИПУ, ХАРАКТЕРНО
1)сонливость и слабость после еды
2)диспептический синдром
3)брадикардия
4)понижение артериального давления
5)верно все перечисленное

6.ДЕМПИНГ-СИНДРОМ ЧАЩЕ РАЗВИВАЕТСЯ ПОСЛЕ УПОТРЕБЛЕНИЯ ВСЕГО ПЕРЕЧИСЛЕННОГО, КРОМЕ
1)молочных блюд
2)жидких каш
3)сладких блюд
4)мясных блюд

7.ОСНОВНЫМИ МЕТОДАМИ ДИАГНОСТИКИ ДЕМПИНГ-СИНДРОМА ЯВЛЯЮТСЯ
1)рентгеноскопия
2)гастроскопия
3)определение уровня серотонина в крови
4)верно рентгеноскопия и гастроскопия
5)верно рентгеноскопия и определение уровня серотонина в крови

8.ПРИ ДЕМПИНГ-СИНДРОМЕ НАЗНАЧАЮТ
1)антихолинергические средства

2)диету с высоким содержанием углеводов
3)диету с большим количеством жидкости
4)диету с высоким содержанием жиров
5)антациды

9.В МОМЕНТ ПРОЯВЛЕНИЯ ДЕМПИНГ-СИНДРОМА НЕОБХОДИМО ПРИМЕНЯТЬ ВСЕ ПЕРЕЧИСЛЕННОЕ, КРОМЕ
1)уложить больного
2)назначения новокаина, анестезина
3)назначения холинолитиков
4)назначения глюкокортикоидов
5)назначения гастроцепина

10.ПРИ ДЕМПИНГ-СИНДРОМЕ, ПРОТЕКАЮЩЕМ ПО СИМПАТИКОАДРЕНАЛОВОМУ ТИПУ, МОЖНО НАЗНАЧАТЬ ВСЕ ПЕРЕЧИСЛЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ, КРОМЕ
1)симпатолитических средств
2)холинолитических средств
3)адренокортикотропного гормона
4)транквилизаторов
5)местноанестезирующих средств

Эталоны ответов:
1-5,2-5, 3-5, 4-5, 5-5, 6-4, 7-5, 8-1, 9-4, 10-3

- Ситуационные задачи по теме с эталонами ответов - УК-1, ПК-1, ПК-5, ПК-6, ПК-7, ПК-8

Задача №1.(УК 1, ПК 5, ПК 6)

Больной С., 42 лет, шофер грузовой машины, поступил в гастроэнтерологическое отделение больницы с жалобами на жгучую боль в подложечной области, изжогу, тошноту, общую слабость, повторную рвоту пищей с примесью крови, дегтеобразный стул после погрешности в диете и выпивки самогона. В течение нескольких лет наблюдался амбулаторно в поликлинике по поводу хронического гиперацидного гастрита. Питание в рейсах нерегулярное, зачастую всухомятку; курит, злоупотребляет спиртными напитками. При осмотре общее состояние больного средней тяжести, кожные покровы и видимые слизистые бледные, пониженного питания. В легких без патологических изменений. Над верхушкой сердца и аортой выслушивается дующий систолический шум, ЧСС 90 уд/мин, АД 110/70 мм рт ст. Язык обложен белесоватым влажным налетом, при пальпации живота отмечается незначительное напряжение брюшных мышц в подложечной области и болезненность в проекции луковицы ДПК. Печень и селезенка не увеличены, со стороны кишечника без особенностей. Анализ крови: эр. 3600000 в мл, Hb 68 г/л, СОЭ 18 мм/ч, лейкоциты 9600 в мл, Э-3%, Ю-2%, П-8%, С-76%, Л-15%, М-2%,ретикулоциты-3%. Ан. кала на скрытую кровь: р-ция Грегерсена резко

положительная. Экстренная рентгеноскопия органов грудной клетки и желудка: легкие и сердце без патологии; гастродуоденит.

1) Ваш предварительный диагноз ?

2) С каким заболеванием необходимо дифференцировать?

3) Какое дополнительное исследование необходимо произвести с целью установления окончательного диагноза?

4) Какое осложнение заболевания возникло у больного вследствие кровопотери?

5) Укажите вид необходимого лечения и на что оно должно быть направлено?

Задача №2.(УК 1, ПК 5, ПК 6)

Больной К., 45 лет, поступил в хирургическое отделение с жалобами на резкие загрудинные боли в подложечной области, чувство сдавления шеи и нехватку воздуха, головокружения, шум в ушах, резкую общую слабость, кровавую рвоту, возникшую утром после приступа упорной рвоты. Тошноту и рвоту слизью по утрам отмечает давно. Дважды лечился по поводу хронического алкоголизма.

Объективно: общее состояние средней тяжести, понижен-
ного питания, лицо покрыто холодным липким потом, кожные покровы и видимые слизистые бледные, конечности холодные. Над- и подключичные ямки выпячены, шея утолщена. При пальпации шеи и грудной клетки в над- и подключичных ямках определяется хруст. В легких дыхание везикулярное, хрипов не выслушивается. Сердечные тоны ритмичные, громкие, над верхушкой и аортой дующий систолический шум, ЧСС 92 уд./мин., АД 100/60 мм рт ст. При поверхностной и глубокой пальпации живота отмечается рефлекторное напряжение брюшных мышц и резкая болезненность за грудиной у мечевидного отростка с иррадиацией боли вверх. Прощупывается нижний край печени, плотно-эластичной консистенции, поверхность гладкая; селезенка не пальпируется, перкуторно размеры её не увеличены. Со стороны мочеполовой системы без особенностей.

Ан. крови: эр. 3600000 в мл, Hb 62 г/л, СОЭ 20 мм/ч, лейк. 9200 в мл, Э-1%, П-5%, С-62%, Л-29%, М-3%, ретикулоциты-1%, тромбоциты-300000 в мл, длительность кровотечения 5 мин., ПТИ-80%. По ЭКГ-синусовая тахикардия, уплощение зубца Т в левых грудных отведениях, вольтаж комплекса QRS и сам комплекс не изменен. Экстренная рентгеноскопия: сердце, аорта и легкие в пределах возрастной нормы; в левом косом положении при первых глотках бариевой взвеси в кардиальном отделе пищевода отмечается задержка контраста и затекание его вне тени пищевода. Складки слизистой желудка утолщены, извитые.

1) Ваш предварительный диагноз?

2) С каким заболеванием необходимо дифференцировать?

3) Какое экстренное инструментальное исследование желательно произвести с целью уточнения причины и локализации кровотечения?

4) Ваша лечебная тактика и выбор лечения больного?

Задача 3. .(УК 1, ПК 5, ПК 6)

Больной обратился с жалобами на ощущение задержки пищи в пищеводе, которое возникает во время еды и заставляет его делать повторные глотательные

движения или запивать пищу теплой водой, а также срыгивать полным ртом.
При объективном исследовании патологии не обнаружено.
1. О каких заболеваниях следует думать?
2. Методы обследования.
3. Лечение.
4. Показано ли оперативное лечение?
5. Прогноз для жизни?

Задача 4. .(УК 1, ПК 5, ПК 6)

Больной К., 60 лет, поступил в гастроэнтерологическое отделение с жалобами на снижение аппетита, практически постоянные ноющие боли в эпигастральной области, усиливающиеся после приема пищи, тошноту, слабость. С 20-летнего возраста страдает хроническим Н.р.-ассоциированным гастритом. Эрадикация проводилась, оценка полноты эрадикации – нет. Объективно: пониженного питания, кожа бледная, периферические лимфоузлы не увеличены. Отмечается умеренная болезненность при пальпации в эпигастральной области. Симптом Менделя положительный. Печень и селезенка не пальпируются, размеры не увеличены. Со стороны органов дыхания и сердечно-сосудистой системы –явной патологии нет, чсс до 69 уд. в минуту.
Гемоглобин 115 г/л, лейкоциты -7 *10 в 9/л: п/я- 5%, с/я -68%, э – 1% л – 23%, м – 3%, СОЭ -18 мм/час. При ФГС – отчетливая контурация сосудистого рисунка, СОЖ бледная, тусклая. Язв, эрозий в желудке и луковице ДПК не найдено.
1. Ваш предполагаемый диагноз?
2. Нужны ли дополнительные исследования для подтверждения диагноза?
3. Что ВЫ ожидаете получить при морфологическом исследовании СОЖ?
4. Тактика ведения
5. Прогноз?

Задача 5.(УК 1, ПК 5, ПК 6)

Больной М., 27 лет, поступил в клинику с жалобами на боль в верхней половине живота, выраженную изжогу, тошноту, периодическую рвоту. Заболел год назад после пищевого отравления. В последний месяц интенсивность клиники возросла. При осмотре: состояние удовлетворительное. Частота пульса 64 удара в минуту. АД - 110/70 мм.рт.ст. Живот не вздут, при пальпации болезненный в эпигастрии. Печень, селезенка не увеличены. На ФГС – СОЖ и луковицы ДПК гиперемирована, отечнаВ антральном отделе желудка множественные эрозии
1. Ваш предварительный диагноз?
2. Какие методы дополнительного обследования необходимы для подтверждения диагноза?
3.Что Вы понимаете под термином «Кишечная метаплазия»?
4. Назовите 2 фенотипа хронического гастрита
5.Тактика ведения?

Эталоны ответов к ситуационным задачам :

Эталоны ответов к задаче №1

1) геморрагический эрозивный гастродуоденит
2) с язвенной болезнью желудка и ДПК

3) фиброгастродуоденоскопию
4) острая постгеморрагическая анемия
5) консервативное: восполнение потерянной крови и достижение гемостаза, лечение гастродуодеита

Эталоны ответов к задаче №2
1) самопроизвольный разрыв пищевода и кардии – синдром Меллори-Вейса
2) с разрывом ущемленной грыжи пищеводного отверстия диафрагмы, с разрывом дивертикула пищевода в кардиальном отделе
3) экстренную эзофагогастрофиброскопию
4) выведение из коллаптоидного состояния и неотложная операция под прикрытием переливания крови, кровезаменителей

Эталоны ответов к задаче №3
1. Эзофагоспазм, ахалазия кардии
2. Эзофагогастродуоденоскопия, рентгеноскопия пищевода, манометрия пищевода
3. Миотропные спазмолитики, нитраты, антагонисты кальция.
4. обволакивающие препараты
5. При эзофагоспазме – нет. При эзофагоспазме - благоприятный

Эталоны ответов к задаче №4
1. Хронический Н.Р.-ассоциированный атрофический пангастрит
2. Да, ФГС с биопсией и определение Н.р.-статуса
3. Явления атрофии и тонкокишечной метаплазии
4. Канцерпревенция – Эрадикация при наличии Н.р., базисная профилактика (правильное питание – овощи, фрукты, антиоксиданта: витамины А, В, Е), отказ от курения, и обязательное назначение витамина В-12
5. Без проведения методов канцерпревенции при атрофическом фундальном гастрите в 1% ежегодно развивается рак желудка и у них не возникает язвенной болезни.

Эталоны ответов к задаче №5
1. Обострение хронического Н.р.-ассоциированного пангастрита, дуоденита.
2. Биопсия СОЖ, Н.р.-статус, развернутый анализ крови
3. Антральный и фундальный
4. Кишечная метаплазия - замещение эпителия клетками, не свойственными или всему органу (кишечная и реснитчатая метаплазия) или его функционально/морфологическому отделу (пилорическая метаплазия). В участках метаплазии представлены все клеточные элементы, свойственные кишечному эпителию: каемчатые, бескаемчатые и бокаловидные энтероциты, а также клетки с апикальной зернистостью и эндокринные.
4. в последнее время выделяют 2 фенотипа ХГ - классический антральный и фундальный.
5. Эрадикационное лечение с контролем полноты эрадикации через 4 недели

6. Домашнее задание по теме занятия (согласно методическим указаниям к внеаудиторной работе по теме следующего задания)

7. Тематика НИР по теме.
1. Патогенез раннего демпинг синдрома
2. Патогенез позднего демпинг синдрома
3. Патогенез синдрома приводящей петли
4. Принципы лечения постгастрорезекционных расстройств
5. Принципы реабилитации постгастрорезекционных расстройств

8. Рекомендуемая литература

Перечень основной литературы				Кол-во экземпляров	
№ п/п	Наименование, вид издания	Автор(-ы), составитель(-и), редактор(-ы)	Место издания, издательство, год	В библиотеке	На кафедре
1	2	3	4	5	6
1.	Внутренние болезни [Электронный ресурс] : учеб. для мед. вузов. Т. 1.. - Режим доступа: https://www.books-up.ru/ru/read/vnutrennie-bolezni-v-2-t-t-1-2990917/	ред. С. И. Рябов	СПб. : СпецЛит, 2015.	ЭБС Букап	-/-
2.	Внутренние болезни [Электронный ресурс] : учеб. для мед. вузов. Т. 2.. - Режим доступа: https://www.books-up.ru/ru/read/vnutrennie-bolezni-v-2-t-t-2-2991838/	ред. С. И. Рябов	СПб. : СпецЛит, 2015.	ЭБС Букап	-/-
3.	Внутренние болезни [Электронный ресурс] : учебник. Т. 1. - Режим доступа: http://www.studmedlib.ru/ru/book/ISBN9785970433102.html	ред. В. С. Моисеев, А. И. Мартынов, Н. А. Мухин	М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015.	ЭБС Консультант студента (ВУЗ)	-/-
4	Внутренние болезни [Электронный ресурс] : учебник. Т. 2. - Режим доступа: http://www.studmedlib.ru/ru/book/ISBN97	ред. В. С. Моисеев, А. И. Мартыно	М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015.	ЭБС Консультант студента	-/-

	85970433119.html	в, Н. А. Мухин		(ВУЗ)	
5	Гастроэнтерология [Электронный ресурс] : руководство. - Режим доступа: http://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970432730.html	Я. С. Циммерман	М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015.	ЭМБ Консультант врача	-/-

Перечень дополнительной литературы

				Кол-во экземпляров	
1	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**
1	Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: анатомо-эндоскопические и клинико-инструментальные основы этиологии, патогенеза, диагностики и лечения	О. Б. Дронова, И. И. Каган, А. А. Третьяков	М. : БИНОМ, 2014.	1	-/-
2	Гастроэнтерология [Электронный ресурс] : рук. для врачей. - Режим доступа: https://www.books-up.ru/read/gastroenterologiya-3001020/?page=1	ред. Е. И. Ткаченко	СПб. : СпецЛит, 2013.	ЭБС Букап	-/-
3	Гастроэнтерология [Электронный ресурс] : руководство. - Режим доступа: http://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970432730.html	Я. С. Циммерман	М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015.	ЭМБ Консультант врача	-/-
4	Классификации заболеваний внутренних органов [Электронный ресурс] : учеб. пособие. - Режим доступа: https://www.books-up.ru/read/klassifikacii-zabolevanij-vnutrennih-org	ред. А. В. Гордиенко, В. Ю. Голофеевский	СПб. : СпецЛит, 2013.	ЭБС Букап	-/-

Электронные ресурсы:
ЭБС КрасГМУ «Colibris»;
ЭБС Консультант студента ВУЗ
ЭМБ Консультант врача
ЭБС Айбукс
ЭБС Букап
ЭБС Лань
ЭБС Юрайт
СПС КонсультантПлюс
НЭБ eLibrary

БД Sage
БД Oxford University Press
БД ProQuest
БД Web of Science
БД Scopus
БД MEDLINE Complete

1. Индекс ОД.0.01.1.4.109 Тема занятия: «Хронические вирусные гепатиты»
2.Форма организации учебного процесса: практическое занятие
3. Методы обучения: Объяснительно-иллюстративный
3. Значение темы. В последние 10 лет хронические вирусные гепатиты стали одной из самых актуальных проблем медицины. Это связано с огромной социальной значимостью этих заболеваний. Достаточно отметить, что, по данным ВОЗ, в мире насчитывается более 300 млн носителей вируса В и более 500 млн - вируса С. Распространенность Д-вирусной инфекции составляет 12-15% от В-инфицированных. Следует особо подчеркнуть, что хронические вирусные гепатиты являются одной из главных причин развития цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы. Ежегодно в мире умирает около 1 млн человек от рака печени, индуцированного вирусом В, и в общем ряду смертности только В-инфекция занимает 9 место сразу после хронических заболеваний легких, заметно опережая ВИЧ-инфекцию. В связи с этим чрезвычайно важной является своевременная диагностика и адекватная терапия, а также полноценная профилактика хронических гепатитов.
Цели обучения:
- общая: обучающийся должен обладать УК и ПК1, ПК 2, ПК 5, ПК 6, ПК 8
Учебная цель: знать - этиологию, патогенез, клиническую картину, закономерности течения, важнейшие осложнения, прогноз и наиболее информативные методы диагностики ХВГ
Уметь: провести обследование больных с ХВГ;
владеть: современными схемами ПВТ, диспансеризации и профилактики больных с ХВГ

5. План изучения темы:
5.1. Контроль исходного уровня знаний
Тестовые задания по теме (УК1, ПК5, ПК 6)
1. В НУКЛЕОКАПСИД ВИРУСА В ВХОДЯТ:
1) HBcAg (coreAg), HBeAg, HBxAg
2) только HBcAg (coreAg)
3) только HBeAg

4) только HBcAg (coreAg) и HBxAg
5) только HBeAg и HBxAg

2. НА ОСНОВЕ ФИЛОГЕНЕТИЧЕСКОГО АНАЛИЗА СТРОЕНИЯ ГЕНОМА ВИРУСА В И ЕГО S-ГЕНА ВЫДЕЛЯЮТ:

1) основных генотипов вируса В
2) 10 основных генотипов вируса В
3) 2 основных генотипов вируса В
4) 8 основных генотипов вируса В
5) 12 основных генотипов вируса В

3. В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ НАИБОЛЕЕ РАСПРОСТРАНЕНЫ ГЕНОТИПЫ ВИРУСА В:

1) Д и А
2) В
3) Е и G
4) С
5) С и В

4. ФАЗА ИММУННОЙ ТОЛЕРАНТНОСТИ HBV ХАРАКТЕРИЗУЕТСЯ

1) HBsAg +, HBeAg+ , HBc Ab -, высокий уровень ДНК HBV, АЛТ норма, морфологическая картина в печени –норма
2) HBsAg+ и HBeAg+ снижение вирусной нагрузки - ДНК HBV, значительное увеличение АЛТ, формирование значительных некровоспалительных изменений в печени и ускоренное прогрессированием фиброза)
3) HBsAg +, HBeAg-, HBe Ab +, низкий или неопределяемый уровень ДНК HBV, АЛТ норма, морфологическая картина в печени –норма
4) HBsAg+ и HBeAg-, HBe Ab +, ДНК HBV **+,** увеличение АЛТ, формирование значительных некровоспалительных изменений в печени
5) HBsAg -, ДНК HBV+ в ткани печени, HBs Ab +

5.ЗА СУТКИ HCV МОЖЕТ СИНТЕЗИРОВАТЬ

1) 10 в 3 степени антигенных вариантов вируса
2) 10 в 6 степени антигенных вариантов вируса
3) 10 в 12 степени антигенных вариантов вируса
4) 10 в 20 степени антигенных вариантов вируса
5) 10 в 5 степени антигенных вариантов вируса

6. ТЕЧЕНИЕ ИНФЕКЦИОННОГО ПРОЦЕССА ПРИ ГЕПАТИТЕ С ИМЕЕТ СЛЕДУЮЩИЕ ФАЗЫ:

1) острую, подострую и хроническую
2) латентную и фульминантную
3) скрытую и манифестную

4) активную и неактивную
5) острую, латентную, фазу реактивации

7. ВАЖНЕЙШЕЙ ОСОБЕННОСТЬЮ HDV ЯВЛЯЕТСЯ :

1) его зависимость от наличия вируса В
2) его зависимость от наличия вируса С
3) от наличия вируса ВИЧ
4) от наличия цитомегаловируса
5) от наличия ретровируса

8. ПОКАЗАНИЯ К ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ С ХГВ

1) Все пациенты с хроническим гепатитом В HBeAg-положительные или -негативные, с определяемым ДНК HBV > 2000 МЕ мл и пациенты компенсированным и декомпенсированным ЦП с любым уровнем определения ДНК HBV, и независимо от уровня АЛТ.
2) только пациенты с компесированным ЦП
3) только пациенты и декомпесированным ЦП
4) только пациенты с ХГС при продвинутом фиброзе
5) только пациенты перед трансплантацией печени

9.ПАЦИЕНТЫ С РЕПЛИКАТИВНОЙ HBV-ИНФЕКЦИЕЙ И ВНЕПЕЧЕНОЧНЫМИ ПРОЯВЛЕНИЯМИ ДОЛЖНЫ ПОЛУЧАТЬ

1) NA
2) PegIFNa
3) PegIF
4) Рибавирин
5) PegIF + Рибавирин

10.ПАЦИЕНТЫ, ИНФИЦИРОВАННЫЕ HCV ГЕНОТИПОМ 1, МОГУТ ЛЕЧИТЬСЯ

1) усиленный ритонавиром Паритапревир, омбитасвир и дасабувир
2) Sofosbuvir / velpatasvir
3) Тенофовир
4) Энтековир
5) Гразопревир / эльбасвир

5.2. Основные понятия и положения темы

Хронический гепатит - диффузное воспалительное заболевание печени полиэтиологической природы, длящееся 6 месяцев и более, способное привести к циррозу печени или быть ассоциированным с ним. Морфологическим субстратом этого процесса являются различной степени выраженности дистрофические изменения и некроз гепатоцитов, междольковая и внутридольковая инфильтрация.

Хронические гепатиты по своей природе разнородны. Руководствуясь особенностями этиологии, различают 5 основных разновидностей заболевания: хронические вирусные гепатиты (70-80%), лекарственные (2%), аутоиммунные

(10%), метаболические (болезнь Вильсона 10%), другие факторы (алкоголь, дефицит α_1-антитрипсина, идиопатические - 10%).

Вирусный гепатит В. Возбудителем хронического вирусного гепатита В является один из мельчайших оболочечных ДНК-содержащих вирусов человека. Он состоит из сердцевины (core) - нуклеокапсида и наружной липопротеиновой оболочки - суперкапсид. Оболочка содержит поверхностный (surface) HBsAg. На наружной оболочке вируса, в зоне, предшествующей HBsAg, расположены белки $preS_1$ и $preS_2$, которые играют решающую роль в механизмах взаимодействия вируса и гепатоцитов. HBsAg в избытке и в больших количествах (особенно в интегративную фазу) секретируется в кровь, где определяется не только в составе вирионов, но и в виде свободных агрегатов.

В нуклеокапсид входят: HBcAg (coreAg) - его главный белок и HBeAg (envelope - оболочка). В структуре вируса они располагаются рядом, кодируются одним геномом. И, если HBcAg не секретируется в кровь и находится только в гепатоцитах, то HBeAg, как полагают, представляет секретирующую, растворимую часть HBcAg, выделяется в кровь, где его содержание коррелирует с активностью вирусной репликации. HBxAg на этапе репликации входит в состав HBV-нуклеокапсида, способствует развитию патологического процесса в печени. Полагают, что, наряду с инсерционным мутагенезом (результатом внедрения - инсерции вирусного генома в хромосомы клетки), HBxAg участвует в злокачественном перерождении HBV инфицированных гепатоцитов.

В последние годы, благодаря достижениям молекулярной биологии установлена высокая генетическая вариабельность вируса. На основе филогенетического анализа строения генома вируса и его S-гена выделяют 10 основных генотипов вируса В, которые обозначают латинскими буквами (A - J). Генотипы HBV имеют различное географическое распространение, которое, однако, меняется вследствие постоянной миграции населения.

Так по результатам морфологического исследования, генотип С при сравнении с генотипом D, чаще ассоциируется с более тяжелым поражением печени, а генотип В по сравнению с генотипом С ассоциируется с развитием гепатоцеллюлярной карциномы в более раннем возрасте.

Кроме того, генотип D HBV ассоциируется с повышенным риском развития фульминантной печеночной недостаточности и рецидива HBV-инфекции после трансплантации печени.

Мутации вируса

Последние достижения молекулярной биологии выявили значительную подверженность HBV к мутациям, что связано, прежде всего, с высокой скоростью его репликации (так, за сутки может синтезироваться до 10" вирионов). Частота развития мутаций при HBV-инфекции более чем в десять раз выше, чем у других ДНК-содержащих вирусов. Наиболее известной и распространенной мутацией HBV является мутация в зоне pre-core участка генома вируса, которая приводит к прекращению синтеза HBeAg (развитие HBeAg-негативного гепатита В). Хронический HBeAg-негативный гепатит В характеризуется, как правило, более активным течением воспалительного процесса в печени и резистентностью к противовирусной терапии. Мутации в pre-S/S участке генома вируса могут быть связаны с нарушением синтеза и экспрессии белков поверхностной оболочки

вируса (HBsAg), в том числе ответственных за проникновение вируса внутрь гепатоцита, его выявление с помощью серологических методов при скрининге и взаимодействие с вакцин-индуцированными антителами. Pre-S/S-мутантные штаммы вируса могут не обнаруживаться при стандартном скрининге на гепатит В (из-за изменения строения HBsAg), вызывать заболевание, несмотря на вакцинацию против гепатита В (вакцин-индуцированные антитела не могут блокировать структурно измененный HBsAg), приводить к развитию тяжелого быстропрогрессирующего поражения печени (из-за нарушения секреции HBsAg из гепатоцита в кровь и его избыточного накопления в клетках печени) - фиброзирующий холестатический гепатит В.

Хроническая инфекция HBV может быть разделена на пять фаз: (I) HBeAg-положительная хроническая инфекция, (II) HBeAg-положительный хронический гепатит, (III) HBeAg-негативная хроническая инфекция, (IV) HBeAg-отрицательный хронический гепатит и (V) HBsAg -негативная

Высокая репликативная фаза с положительной реакцией HBeAg (ранее: иммуноустойчивая фаза), регистрируемая, как правило, у молодых, инфицированных в детстве людей и длящаяся в среднем до 20-30-летнего возраста (HBsAg +, HBeAg+ , HBc Ab -, высокий уровень ДНК HBV, АЛТ норма, морфологическая картина в печени –норма или незначительные изменения)

HBeAg-положительная иммунореактивная фаза. (HBsAg+ и HBeAg+ снижение вирусной нагрузки - ДНК HBV, значительное увеличение АЛТ, формирование значительных некровоспалительных изменений в печени и ускоренное прогрессированием фиброза). Клиническая суть второй фазы - **HBeAg-позитивный** хронический **гепатит В.** Ее продолжительность может составлять от нескольких недель до нескольких лет. Наиболее часто фаза "иммунной реактивности" наблюдается у больных, инфицированных в зрелом возрасте

Фаза неактивного вирусоносительства (HBsAg +, HBeAg-, HBe Ab +, низкий мили неопределяемый уровень ДНК HBV, АЛТ норма, морфологическая картина в печени – норма или незначительные изменения)

Фаза HBeAg-негативныи хронический гепатит- характеризуется периодической реактивацией патологического процесса (HBsAg+ и HBeAg-, HBe Ab +, ДНК HBV +, увеличение АЛТ, формирование значительных некровоспалительных изменений в печени и ускоренное прогрессированием фиброза). В эту фазу наблюдается чередование периодов возрастания вирусной нагрузки, сопровождающихся усилением цитолитического синдрома и гистологической активности с периодами спонтанных ремиссий заболевания.

HBsAg-негативной, латентной или скрытой характеризующейся наличием ДНК HBV в печени пациента (с выявляемой или не выявляемой ДНК HBV в сыворотке), при отсутствии в крови HBsAg, определявшегося доступным методом. Такую HBV-инфекцию называют **HBsAg-негативной, латентной или скрытой**

Особую форму представляет так называемая "ложная" латентная HBV-инфекция. Она формируется вследствие мутаций в S-гене вируса, приводящих к нарушению структуры HBsAg, в результате чего он не определяется стандартными тест-системами, несмотря на наблюдающуюся при этом обычную для хронического гепатита В вирусную нагрузку.

К нарушению синтеза или структуры антигенов вируса (главным образом HBsAg) приводят мутации в геноме HBV (S-ген, P-ген), интеграция вируса в геном хозяина и образование HBV-содержащих иммунных комплексов.

инфицирование вирусом В у взрослых заканчивается формированием хронического гепатита в 5-7 %случаев. Если же заражение происходит в возрастном периоде до года, то ХГВ регистрируется у 90-95%, в возрасте от года до 10 лет – у 40%.

Важным открытием современного этапа является возможность **внепеченочной репликации HBV,** в частности, в клетках костного мозга и крови, лимфатических узлах и селезенке. Частота внепеченочных поражений при HBV-инфекции составляет в среднем 22-35% основное внепеченочное проявление HBV-инфекции- **это** острый или подострый системный васкулит с преимущественным поражением артерий среднего калибра, проявляющийся быстро прогрессирующим воспалительным и ишемическим поражением мягких тканей и внутренних органов (узековый полиартериит).

Вирусный гепатит С. Гепатит С (ГС) стал доступным для изучения только с 1989 года. За 11 лет исследований установлена его широкая распространенность, достигающая 10% от всей популяции. HCV представляет собой мелкий вирус с однонитевидной линейной РНК.

Вирус С имеет структурные (они включаются в состав вириона) и неструктурные белки (не входят в состав вириона, участвуют на этапе внутриклеточной репликации вируса). К структурным относятся белок сердцевины С (C-core) и гликопротеины оболочки (E_1 и E_2). Основная роль неструктурной части принадлежит NS3-протеазе - ферменту, катализирующему заключительный этап синтеза вирусного протеина. К каждому белку (структурному и неструктурному) вырабатываются антитела, циркулирующие в крови. Существенной особенностью HCV является его генетическая неоднородность (насчитывается от 6 до 30 генотипов вируса С). Различия в генотипе определяют тяжесть заболевания, ответ на лечение, пути передачи. В России чаще регистрируется 1b генотип.

HCV локализуется в эндоплазматическом ретикулуме и на поверхности жировых капель в цитоплазме, что, возможно, объясняет сочетание хронического вирусного гепатита С с жировой дистрофией. Течение инфекционного процесса при гепатите С имеет три фазы: острую, латентную, фазу реактивации. Острая продолжается до 6 месяцев, и в 80% случаев закономерно переходит в латентную, которая, в свою очередь, может регистрироваться в течение 18-25 лет и заканчиваться фазой реактивации. Хроническую HCV можно отнести к медленным инфекциям с бурным финишем.

В 42 % случаев HCV имеет внепеченочную репликацию в иммунокомпетентные клетки, лимфоузлы, клетки костного мозга. Спектр внепеченочных проявлений достаточно широк, однако, основным внепеченочным проявлением HCV является смешанная криоглобулинемия, HBV – узелковый периартериит

Вирусный гепатит Д. Обнаружен M.Rizzetto в 1977 году в гепатоцитах больных хроническим HBV. HDV называют уникальным, не похожим на все

известные вирусы человека. HDV не имеет ни внутренней, ни внешней оболочки. Геном вируса представляет однонитевую РНК.

Важнейшей особенностью HDV является его зависимость от наличия вспомогательного вируса. Только при этом становится возможной репликация HDV. Роль вируса-помощника играет HBV, во внешнюю оболочку которого (HBsAg) и встраивается HDV. Особенность – развитие микст-гепатитов.

различия в прогрессировании НДV-инфекции в последнее время объясняют генетической вариабельностью вируса Д. Описано 3 основных генотипа НДV. 1 генотип распространен повсеместно, особенно в Европе, на Ближнем востоке, Северной Африке и средиземноморье, 2 генотип – на Дальнем Востоке, 3 – исключительно в северной части Южной Америки. Установлено, что 1 генотип отличается различными вариантами течения- от мягкого до тяжелого, быстропрогрессирующего, 2 генотип – мягким, главным образом не прогрессирующим течением, 3 генотип – наиболее тяжелым, непрерывно прогрессирующим течением с быстрым исходом в цирроз печени..

Вместе с тем, основной особенностью хронического НДV является его преимущественная циррогенность: при инфицировании вирусом Д цирроз печени формируется в 70-80% случаев. При сравнении с хроническими гепатитами иной этиологии, при хроническом НДV цирроз печени развивается не только несравненно чаще, но и в более ранние сроки. Так больные НДV-циррозом в среднем на 10-15 лет моложе больных с циррозом печени, развившимся в результате хронической HBV-инфекции.

В 1994 году международной группой экспертов в Лос-Анджелесе была разработана новая классификация хронических заболеваний печени.

I. ХГ разделятся По этиологическому и патогенетическому критерию (гепатитВ, С и др.), по Степени активности, стадии фиброза, фазе процесса (интеграция, репликация и т.д.)

септами

Клинические проявления ХГ весьма разнообразны. Это касается как поражения печени, так и внепеченочных проявлений. Клиническая картина вирусных гепатитов может варьировать от бессимптомной до фатальной печеночной недостаточности.

Хронический гепатит В и С (ХГВ и ХГС) большей частью имеют клинически сглаженное малосимптомное течение, без желтухи. Диагноз нередко устанавливается на основании результатов лабораторных исследований. Это определило представление о ХГВ как о «немом гепатите». Первые проявления заболевания соответствуют так называемому «астено-вегетативному» синдрому - быстрая утомляемость, слабость, снижение толерантности к физической нагрузке, эмоциональная неустойчивость и др. Реже встречается «диспепсический синдром» - непереносимость алкоголя, жирной пищи, тошнота, горечь во рту и т. д. Из объективных симптомов наиболее постоянным, а иногда и единственным является гепатомегалия, чаще незначительная. Консистенция печени плотная, край круглый. Желтуха при ХГВ и С - не частый, поздний признак, выражена, как правило, незначительно.

Отличительной чертой клиники ХГВ являются внепеченочные проявления, обусловленные иммуно-патологическими реакциями: патология суставов,

миокардиты, васкулиты, синдром Шегрена, болезнь Рейно, нефрит и др., а также репликацией вируса вне печени: иммунная цитопения, лимфосаркома, аутоиммунная гемолитическая анемия идр. Для ХГС внепеченочные проявления являются редкостью.

Разнообразие клинических проявлений внепеченочного поражения приводит к тому, что в 33% случаев больным ХГВ ставятся ошибочные диагнозы. Не должны оставаться без внимания выявляемые увеличение печени, повышение активности аминотрансфераз.

Диагностика хронических гепатитов

Этиотропная диагностика:

Решающее значение в диагностике хронических вирусных гепатитов играют **маркеры вирусной инфекции**. **Лабораторные показатели и морфологическая характеристика хронической HBV-инфекции в зависимости от фазы течения заболевания и HBe-статуса пациента.**

Задачами диагностики HBV является: **доказательство наличия инфекции** (HBsAg « +» - инфекция присутствует), **фазы процесса** – репликация или интеграция – определяется методом ПЦР (ДНК HBV «+» репликация, ДНК HBV нет - интеграция), **разновидность вируса** – «дикий» (HBeAg «+» в фазу репликации) или pre-core мутант (HBeAg «-» в фазу репликации), или Pre-S/S-мутант (отсутствие HBsAg при наличие ДНК HBV), **активность виремии** (количественная ПЦР) и **активность поражения печени** (синдром цитолиза). Таким образом, главным маркером фазы репликации является наличие в сыворотке крови ДНК HBV. При HDV инфекции в сыворотке крови присутствуют маркеры 2 вирусов (HDV и HBV, например, HBsAg + и РНК НДV +). Основными маркерами, подтверждающими наличие вируса Д является антитела к НДV, подтверждающими репликацию - РНК-HDV. Следует отметить, что более чем у 18% больных HBV имеется инфицированность и НДV. Поэтому всем пациентам с HBV необходимо проводить исследование крови на наличие вируса Д (РНК НДV методом ПЦР). Маркерами хронического вирусного гепатита С являются антитела к HCV, а фазы реактивации – РНК HCV. При диагностике HCV необходимо определить степень виремии (количественная ПЦР) и генотип вируса С.

Лабораторные синдромы

Синдром цитолиза проявляется увеличением аминотрансфераз (АЛТ и АСТ). Для хронических форм гепатита диагностическое значение имеет увеличение АЛТ. **Синдром холемии и холестаза**. Проявляется увеличением в сыворотке крови билирубина за счет прямой фракции, холестерина, β-липопротеидов, щелочной фосфатазы, γ-глютамилтранспептидазы.

Сидром мезенхимально-воспалительный. Повышение СОЭ, лейкоцитов (в пределах 8-10 на 10 в 9 степени\л), тимоловой пробы, иммуноглобулинов G (повышение при хроническом процессе) и М (маркер острой фазу инфекции), А (повышен при алкогольном поражении печени), ЦИК.

Синдром печеночно-клеточной недостаточности. Для характеристики функционального состояния печени определяют уровень билирубина, альбумина, мочевины, факторов свертывающей системы крови, протромбиновое время, индекс, фибриноген, исследуют осадочные пробы печени (тимоловая).

К обязательным исследованиям относится: Общий анализ крови (концентрация гемоглобина, содержание эритроцитов, ретикулоцитов, цветной показатель, количество лейкоцитов, лейкоцитарная формула, содержание тромбоцитов, СОЭ

Инструментальные методы исследования

Обязательные инструментальные методы исследования:

- УЗИ органов брюшной полости: печень, селезенка, система воротной вены, желчный пузырь, поджелудочная железа, почки (повышение эгогенности сигнала указывает на наличие жировой дистрофии или фиброз, показатель неспецифичный. Увеличение длиника селезенки более 12,5 см, расширение воротной вены более 1,4 см в диаметре, асцит свидетельствуют о наличии портальной гипертензии и возможно цирроза печени);
- ФЭГДС (наличие варикозно-расширенных вен нижней трети пищевода свидетельство портальной гипертензии и цирроза печени);
- Биопсия печени с гистологическим исследованием биоптата (определение индекса гистологической активности и индекса фиброза, результаты классифицируются по Кноделю и Метавиру соответственно)

Лечение хронических гепатитов

Этиотропная терапия. Единственными

При ХГВ используют **Нуклеози(ти)идные аналоги: энтекавир (Бараклюд), телбивудин (Себиво).**

Лечение энтекавиром (Бараклюд*) проводят в дозе 0,5 мг ежедневно per os у пациентов ранее не получавших лечение аналогами нуклеозидов. Для пациентов с развившейся резистентностью или рефрактерностью к ламивудину или телбивудину лечение проводят в дозе 1,0 мг ежедневно. Энтекавир характеризуется хорошим профилем безопасности, эффективно и быстро подавляет репликацию H BV в течение 48 недель лечения (67% и 90% эффективности при HBeAg-позитивном и

HBeAg-негативном хроническим ВГВ, соответственно). Существенным преимуществом энтекавира служит низкая вероятность развития резистентности к лечению (1,2% через 6 лет терапии). Однако, у пациентов, которым энтекавир назначен вследствие уже развившейся резистентности к ламивудину или телбивудину, риск развития генотипической резистентности повышается до 6% и 15% через год и два года терапии соответственно.

Лечение телбивудином (Себиво) проводят в дозе 600 мг ежедневно per os. Телбивудин характеризуется хорошим профилем безопасности. Телбивудин характеризуется эффективным подавлением репликации HBV в течение 48 недель лечения (60% и 88% эффективности при HBeAg-позитивном и HBeAg-негативном хроническим ВГВ соответственно и с более чем 70% эффективностью формирования биохимической ремиссии при той и другой форме хронического ВГВ). Риск развития резистентности к телбивудину существенно меньший, чем к ламивудину, но выше, чем при лечении энтекавиром (11—25% через 2 года терапии при HBeAg-негативном и HBeAg-позитивном ХГВ, соответственно).

Если на фоне лечения сероконверсии не удается достигнуть, но сохраняется неопределяемый уровень виремии, лечение Нуклеози(ти)идными аналогами рекомендуется продолжать неопределенно долгий период, так как отмена препарата может привести к вирусологическому и биохимическому обострению.

Следует учитывать ряд факторов, снижающих эффективность терапии, и проводить коррекцию холестаза ***урзофальком*** (600-700 мг/сут). Коррекцию высокого уровня железа в сыворотке осуществляют повторными кровопусканиями.

В настоящее время **в лечении ХГС** рекомендуется использовать безинтерфероновые схемы без рибавирина- препараты прямого противовирусного действия, обпадющие почти 100% эффективность и незначительным колическтвом нежелателных явлений. для ранее нелеченных лиц с наличием или без признаков цирроза; лиц с анамнезом предшествующего лечения на основе интерфероновых схем терапии или схем «софосбувира (*Sovaldi*) плюс рибавирин»; а также лиц независимо от их ВИЧ-статуса.

Это NS3/4 ингибиторы протеазы, NS5A ингибиторы репликации, NS5B ингибиторы полимеразы

Рекомендуется использовать «софосбувир / велпатасвир» или «глекапревир / пибрентасвир» для лиц с генотипом 1a, 1b, 2, 3, 4, 5 и 6. В случаях ВГС генотип 3 также рекомендуется использовать «софосбувир / велпатасвир / воксилапревир». Рекомендуемая продолжительность курса терапии для «софосбувир / велпатасвир» - 12 недель, и 8 или 12 недель по схеме «глекапревир / пибрентасвир» для лиц с признаками или без признаков цирроза соответственно. Экспертная комиссия также включила в свои рекомендации ранее предлагаемые генотип-зависящие варианты терапии, которые в некоторых странах могут быть более доступными и менее дорогостоящими вариантами терапии. Эксперты также заявили о возможности использования препаратов-дженериков при условии соблюдения принципов контроля за качеством препаратов. «Софосбувир / ледипасвир (Харвони)» рекомендуется для лечения случаев ВГС генотип 1a, 1b, 4, 5 и 6, в то время как «гразопревир / элбасвир» - для лечения случаев ВГС генотип 1a, 1b и 4. Схема терапии компании «AbbVie» «омбитасвир / паритапревир / ритонавир / дасабувир (*Виекиракс / Эксвиера*) подходит только для лечения легко поддающихся терапии случаев ВГС генотип 1b.

Для людей, которые ранее не лечились комбинированной терапией DAA, группа рекомендует sofosbuvir / velpatasvir / voxilaprevir в течение 12 недель, glecaprevir / pibrentasvir плюс sofosbuvir в течение 12 недель у людей с предикторами плохого ответа или одна из этих комбинаций с добавленным рибавирином или расширенная до 16 или 24 недель для наиболее труднодоступных людей, в том числе с мутациями резистентности NS5A, которые не были излечены двумя предшествующими попытками лечения.

Для лечения ХГД единственным эффективным препаратом является пегелированнй интерферон 1,5 мг/кг в неделю 48-72 недели.

5.3. Самостоятельная работа по теме:

Разбор больных

5.4. Итоговый контроль знаний:

- ответы на вопросы по теме занятия;
- решение ситуационных задач,

Вопросы по теме занятия

1. Современные представления об патогенезе хронических вирусных гепатитов (ХГ). (УК1, ПК5)
2. Особенности хронического гепатита В(УК1, ПК5)
3. Особенности хронического гепатита С (УК1, ПК5)
4. Особенности хронического гепатита Д (УК1, ПК5)
5. Клинические проявления ХВГ. (УК1, ПК5)
6. Диагностика ХВГ. (УК1, ПК5)
7. Современные подходы к терапии ХГ В (УК1, ПК5, ПК 6)
8. Современные подходы к терапии ХГС(УК1, ПК5, ПК 6)
9. Современные подходы к терапии ХГД (УК1, ПК5, ПК 6)

Ситуационные задачи по теме

Задача №1 (УК1, ПК5, ПК 6)

Больного Б., 1982 года рождения, в 5-летнем возрасте через несколько месяцев после аденоидэктомии стали беспокоить выраженная слабость, снижение аппетита. После выраженной инсоляции слабость усиливалась, появлялась истеричность склер. Госпитализирован в стационар по месту жительства, где впервые выявлено увеличение печени и селезенки. Изменения лабораторных показателей за тот период неизвестны. Был установлен диагноз хронического активного гепатита и начато лечение преднизолоном в суточной дозе 20 мг с последующим снижением и полной отменой препарата в течение 6 месяцев. Отмечалась некоторая положительная динамика, однако после отмены преднизолона состояние вновь ухудшилось, появилась желтуха.

При последующих госпитализациях – диагноз хронический АИГ, назначаемая гормонотерапия с непродолжительным положительным эффектом. В 17-летнем возрасте был направлен в одну из клиник г. Красноярска, где при обследовании найдено увеличение печени и селезенки, истеричность склер, 3-кратное увеличение уровня билирубина за счет прямого, 5-кратное увеличение активности АЛТ, повышение уровня общего белка до 92 г/л, гамма-глобулинов – до 36 г/л, неизмененные уровни альбуминов и протромбина, отсутствие HBs Ag и других сывороточных маркеров вирусных гепатитов, ANA –отрицательные. Вновь заболевание было расценено как хронический активный гепатит с формированием цирроза печени и возобновлена терапия преднизолоном. Морфологическое исследование печени не проводилось и, несмотря на непрерывную терапию гормонами, сохранялись лабораторные признаки активности печеночного процесса. Через несколько месяцев сформировалось варикозное расширение вен пищевода, асцит, спленомегалия (18,8 см по длинику), отмечено снижение уровня альбуминов (30 г/л) и протромбинового индекса (41-68%), тромбоцитопения (80 *10 в 9/л).

1. Ваш предположительный диагноз и почему он наиболее вероятен?

2. Какие дополнительные методы исследования следует провести?
3. Какие не характерные черты предполагаемого заболевания имеются у данного пациента?
4. С какой патологией нужно провести дифференциальный диагноз?
5. Необходимые лечебные мероприятия?

Задача №2 (УК1, ПК5, ПК 6)
Больной Х., 33 лет впервые отметил появление лихорадки до 39 С с ознобом, примесь крови в стуле, боли в животе в околопупочной области, диареи 3-4 раза в сутки, похудание за 2 недели перед поступлением. В настоящее время появилась истеричность склер, кожный зуд. При поступлении состояние средней тяжести, имеется желтушность кожных покровов и видимых слизистых оболочек, следы расчесов на коже. При пальпации отмечается болезненность вокруг пупка, печень увеличена на 2 поперечных пальца из-под края реберной дуги, край закруглен, плотно-эластической консистенции, селезенка не пальпируется. Тахикардия до 90 ударов в минуту, ритм сохранен, АД – 110/70 мм рт ст. Патологии со стороны системы органов дыхания не выявлено.
Результаты дополнительных методов исследования: Hb – 110 г/л, эр – 3,0 х 10^{12}/л, Л – 3,9 х 10^{9}/л, СОЭ – 55 мм/ч. Общий билирубин крови: 93,4 мкмоль/л, прямой – 80 мкмоль/л, непрямой – 13,3 мкмоль/л, тимоловая проба – 44 ед. Общий белок – 56 г/л, альбумины – 45%, глобулины - α1 – 4,2%, α2 – 6,3%, β - 10,3%, γ - 34,2%, ПТИ – 90 %. Щелочная фосфатаза – 1246 ед, гамма ГТП – 267 ед, холестерин – 7,96 ммоль/л , бета-липопротеиды – 99 ед, АСТ -61, АЛТ 126 ед. По данным УЗИ – печень несколько увеличена, больше за счет левой доли, селезенка, поджелудочная железа – без патологических изменений, желчный пузырь- размеры в пределах нормы, стенка -4 мм, конкрементов не найдено.
По данным колоноскопии и ФГС – преимущественно сегментарное поражение подвздошной и 12-перстной кишки виде эрозий и единичных щелевых язв на фоне гиперемии СО. Биопсия СО кишечника не проводилась.
По данным пункционной биопсии печени – дольковое строение сохранено, портальные тракты расширены, за счет склероза. Предуктально определяются мощные тяжи соединительной ткани, просвет желчных протоков сужен. Эпителий в отдельных протоках пролиферирует, имеются скопления лимфоидных элементов. АМА-1 отрицательные, сывороточные маркеры вирусных гепатитов отрицательные
1. Ваш предположительный диагноз?
2. Какие дополнительные методы исследования следует провести?
3. Какие морфологические данные Вы ожидаете получить при биопсии СО кишечника?
4. С какой патологией нужно провести дифференциальный диагноз?
5. Необходимые лечебные мероприятия?

Задача № 3 (УК1, ПК5, ПК 6)
Больная С., 45 лет, жалуется на кожный зуд, тяжесть в правом подреберье, желтушное окрашивание кожных покровов, склер, похудание, слабость.

Больной себя считает около года, когда впервые стали беспокоить вышеуказанные жалобы. Последнюю неделю отмечает повышение температуры тела до субфебрильных цифр, кровоточивость из десен, выраженную утомляемость.

При осмотре: состояние больной удовлетворительное. Кожные покровы и видимые слизистые желтушны. Ксантомы на веках, локтях. Кожа на ладонях и подошвенной поверхности стоп пигментирована. Больная пониженного питания. Пульс 60 в мин, ритмичен, АД – 105/70 мм рт.ст. Со стороны органов дыхания патологии не найдено. Живот болезнен в правом подреберье, где пальпируется увеличенная на 5 см из-под края реберной дуги, плотная, болезненная с острым краем печень. Область желчного пузыря безболезненна. Селезенка увеличена, пальпируется на 2-2,5 см из-под края реберной дуги.

По данным УЗИ наличие камней в желчном пузыре не выявлено, печень увеличена больше левой долей. Размеры ККР - , селезенка – 167 *65 мм, свободной жидкости в брюшной полости нет. Поджелудочная железа нормальных размеров, контуры четкие. В биохимических анализах крови - общий билирубин 80 мкмоль/л, прямая фракция - 68 мкмоль/л, реакция прямая быстрая, холестерин – 9,2 ммоль/л, ЩФ – 812 ед (норма 360), ГГТП – 212 ед/л (норма 61), общий белок 60 г/л, альбумины 47,2%, глобулины – 52,8%, СОЭ – 36 мм/ч, антимитохондриальные антитела в титре 1:67.

1. Ваш диагноз?
2. План обследования?
3. Какие морфологические данные Вы ожидаете получить при биопсии печени?
4. С какими заболеваниями следует провести дифференциальную диагностику?
5. Лечение?

Задача № 4 (УК1, ПК5, ПК 6)

Больной М., 43 года, около 3-х лет назад перенес острый вирусный гепатит В. Через год при медицинских осмотрах стали находить увеличение печени. Больному было рекомендовано обследование в стационаре, но он продолжал работать. Последние полгода состояние ухудшилось: отмечает повышенную утомляемость, постоянно беспокоят тошнота, боль в правом подреберье, желтушность склер и кожных покровов.

При объективном обследовании: состояние больного удовлетворительное. Легкие и сердце без патологии. Пульс 80 ударов в минуту, ритмичный, АД – 120/80 мм рт.ст. На грудной клетке единичные сосудистые «звездочки». Живот при пальпации болезнен в правом подреберье. Печень выступает из-под края реберной дуги на 3-4 см, умеренной плотности, болезненная, край закруглен. Селезенка не увеличена.

1. Ваш диагноз?
2. Дополнительные методы исследования?
3. Перечислите основные синдромы заболевания у данного больного?
4. Схемы противовирусной терапии ХГВ?

5. Профилактика ХГВ?

Задача № 5 (УК1, ПК5, ПК 6)

Больная С., 25 лет, жалуется тяжесть в правом подреберье, тошноту, похудание, слабость.

Больной себя считает около года, когда впервые стали беспокоить вышеуказанные жалобы. Последнюю неделю больная отмечает повышение температуры тела до субфебрильных цифр, кровоточивость из десен, выраженную утомляемость.

При осмотре: состояние больной удовлетворительное. Кожные покровы и видимые слизистые желтушны. Больная пониженного питания. ЧСС – 80 ударов в минуту, АД – 100/70 мм рт.ст. Со стороны системы органов дыхания патологии не найдено. Живот мягкий, безболезненный. Печень увеличена на 5 см из-под края реберной дуги, плотная, болезненная, желчный пузырь не пальпируется, селезенка не увеличена.

По данным УЗИ – печень увеличены, сосудистый рисунок обеднен, желчный пузырь нормальных размеров, стенка 4 мм, конкрементов не выявлено. Поджелудочная железа без патологических отклонений. Размеры селезенки – 112* 67 мм. В биохимических анализах крови - общий билирубин 66 мкмоль/л, реакция прямая, быстрая, АЛТ – 320 ед (норма – 40), АСТ – 120 (норма – 36), холестерин – 5,2 ммоль/л, щелочная фосфатаза – 270 ед (норма 360), β-липопротеиды – 31ед, ГГТП 826 ед (норма -60), общий белок – 60,0 г/л, альбумины – 42,2%, гамма-глобулины 36 %, СОЭ – 56 мм/ч, антимитохондриальные антитела, HBs Ag, анти HCV - отрицательные.

1. Ваш диагноз?
2. План обследования?
3. С какими патологиями следует провести дифференциальный диагноз?
4. Перечислите основные синдромы заболевания?
5. Лечение?

6. Домашнее задание для уяснения темы занятия (согласно методическим указаниям к внеаудиторной работ по теме следующего занятия)

7. Примерная тематика НИР- Сравнительная эффективность лечения пациентов с ХГВ различными препаатами группы аналогов нуклеотидов/нуклеозидов

8. 14. **Рекомендуемая литература**

Перечень основной литературы				**Кол-во экземпляров**	
№ п/п	**Наименование, вид издания**	**Автор(-ы), составитель(-и), редактор(-ы)**	**Место издания, издательство, год**	**В библиотеке**	**На кафедре**

1	2	3	4	5	6
1.	Внутренние болезни [Электронный ресурс] : учеб. для мед. вузов. Т. 1.. - Режим доступа: https://www.books-up.ru/ru/read/vnutrennie-bolezni-v-2-t-t-1-2990917/	ред. С. И. Рябов	СПб. : СпецЛит, 2015.	ЭБС Букап	-/-
2.	Внутренние болезни [Электронный ресурс] : учеб. для мед. вузов. Т. 2.. - Режим доступа: https://www.books-up.ru/ru/read/vnutrennie-bolezni-v-2-t-t-2-2991838/	ред. С. И. Рябов	СПб. : СпецЛит, 2015.	ЭБС Букап	-/-
3.	Внутренние болезни [Электронный ресурс] : учебник. Т. 1. - Режим доступа: http://www.studmedlib.ru/ru/book/ISBN9785970433102.html	ред. В. С. Моисеев, А. И. Мартынов, Н. А. Мухин	М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015.	ЭБС Консультант студента (ВУЗ)	-/-
4	Внутренние болезни [Электронный ресурс] : учебник. Т. 2. - Режим доступа: http://www.studmedlib.ru/ru/book/ISBN9785970433119.html	ред. В. С. Моисеев, А. И. Мартынов, Н. А. Мухин	М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015.	ЭБС Консультант студента (ВУЗ)	-/-
5	Гастроэнтерология [Электронный ресурс] : руководство. - Режим доступа: http://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970432730.html	Я. С. Циммерман	М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015.	ЭМБ Консультант врача	-/-

1. **Перечень дополнительной литературы**
2.

				Кол-во экземпляров	
1	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**
1	Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: анатомо-эндоскопические и клинико-инструментальные основы этиологии, патогенеза, диагностики и лечения	О. Б. Дронова, И. И. Каган, А. А. Третьяков	М. : БИНОМ, 2014.	1	-/-
2	Гастроэнтерология [Электронный ресурс] : рук. для врачей. - Режим доступа:	ред. Е. И. Ткаченко	СПб. : СпецЛи	ЭБС Букап	-/

	https://www.books-up.ru/read/gastroenterologiya-3001020/?page=1		т, 2013.		-
3	Гастроэнтерология [Электронный ресурс] : руководство. - Режим доступа: http://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970432730.html	Я. С. Циммерман	М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015.	ЭМБ Консультант врача	- / -
4	Классификации заболеваний внутренних органов [Электронный ресурс] : учеб. пособие. - Режим доступа: https://www.books-up.ru/read/klassifikacii-zabolevanij-vnutrennih-org	ред. А. В. Гордиенко, В. Ю. Голофеевский	СПб. : СпецЛит, 2013.	ЭБС Букап	- / -

3. **Электронные ресурсы:**
4. ЭБС КрасГМУ «Colibris»;
5. ЭБС Консультант студента ВУЗ
6. ЭМБ Консультант врача
7. ЭБС Айбукс
8. ЭБС Букап
9. ЭБС Лань
10. ЭБС Юрайт
11. СПС КонсультантПлюс
12. НЭБ eLibrary
13. БД Sage
14. БД Oxford University Press
15. БД ProQuest
16. БД Web of Science
17. БД Scopus
18. БД MEDLINE Complete

1.Индекс ОД.0.01.1.4. 110. Тема занятия: «Лекарственныйгепатит»

2. Форма организации учебного процесса – практическое занятие

3. Методы обучения: Объяснительно-иллюстративный

4. Значение темы. АИГ — не проходящее самостоятельно хроническое заболевание печени, поражающее в основном женщин и характеризующееся гипергаммаглобулинемией, наличием циркулирующих аутоантител, связью с лейкоцитарными антигенами человека (HLA) DR3 и DR4, перипортальным гепатитом и благоприятным ответом на иммуносупрессию. Без лечения заболевание часто ведет к циррозу, печеночной недостаточности и смерти. АИГ считается редким заболеванием, его распространенность составляет 16–18 случаев на 100 000 жителей Европы. В ходе проведенного в Дании общенационального популяционного исследования отмечен значительный рост заболеваемости АИГ, которая за период с 1994 по 2012 г. практически удвоилась, достигнув в 2012 г. распространенности 24 на 100 000.

Цели обучения:

- общая: обучающийся должен обладать УК и ПК1, ПК 2, ПК 5, ПК 6, ПК 8
-учебная: знать этиологию, патогенез, клиническую картину, основные клинические проявления аутоиммунных гепатитов, наиболее информативные методы диагностики
Уметь: провести обследование больных, интерпретировать данные дополнительных методов исследования;
владеть: современными схемами ведения лечения аутоиммунного гепатита

5. План изучения темы:

5.1. Контроль исходного уровня знаний

Тестовые задания по теме с эталонами ответов. (УК 1, ПК 1, ПК 2, ПК5, ПК 6)

1) ЛЕКАРСТВЕННОМУ ГЕПАТИТУ С СИНДРОМОМ ХОЛЕСТАЗА СООТВЕТСТВУЕТ СИМПТОМОКОМПЛЕКС
1. желтуха, зуд, ксантомы, гепатоспленомегалия, высокие активность щелочной фосфатазы, гамма-ГТП и уровень холестерина
2. желтуха, анорексия, тошнота, мягкая печень, высокая активность трансаминаз и нормальная активность щелочной фосфатазы
3. желтуха, гепатоспленомегалия, умеренно увеличенная активность трансаминаз, гипер-γ-глобулинемия, положительная реакция на антитела к гладкой мускулатуре
4. желтуха, лихорадка, гепатомегалия, почечная недостаточность, кома, изменение ЭЭГ и умеренно повышенная активность трансаминаз
5. желтуха (не всегда), боль в правом верхнем квадранте живота, живот мягкий, лейкоцитоз

2. ПРИ ДИАГНОСТИКЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ГЕПАТИТА С СИНДРОМОМ ХОЛЕСТАЗА НЕОБХОДИМО ИСКЛЮЧИТЬ
1. вирусный цирроз печени с холестазом
2. хронический склерозирующий холангит и перихолангит
3. механическую желтуху
4. все перечисленное
5. ничего из перечисленного

3. ДЛЯ ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ НА ПОЧВЕ ПРИЕМА МЕТАТРЕКСАТА НЕ ХАРАКТЕРНЫ МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ
1. некроз
2. фиброз
3. жировая дистрофия
4. регенерация
5. перестройка архитектоники печени

4. ЛЕКАРСТВЕННОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ ПЕЧЕНИ ВЫЗЫВАЕТ ВСЕ, КРОМЕ:
1. туберкулостатики
2. парацетамол
3. люминал
4. фторотан
5. кордарон

5. ПЕРЕЧИСЛИТЕ СИМПТОМЫ, ИМЕЮЩИЕ МЕСТО ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ЛЕКАРСТВЕННОМ ГЕПАТИТЕ В ФАЗЕ ОБОСТРЕНИЯ, ЭТО

1. Транзиторная желтуха
2. Асцит
3. Увеличение печени
4. Повышение в крови АЛТ и АСТ
5. все перечисленное

6. КОНЪЮГИРОВАННЫЙ БИЛИРУБИН ОБРАЗУЕТСЯ В КЛЕТКАХ ПЕЧЕНИ С ПОМОЩЬЮ ФЕРМЕНТА:

1. глюкоронилтрансферазы
2. лейцинаминопептидазы
3. кислой фосфатазы
4. нуклеотидазы
5. все перечисленное неверно

7.ДЛЯ ЦИТОЛИТИЧЕСКОГО ВАРИАНТА ЛЕКАРСТВЕННОГО ГЕПАТИТА ХАРАКТЕРНО:

1. **Нарушение проницаемости клеточных мембран, повышение активности ферментов в плазме крови, гипербилирубинемия**
2. Повышение в сыворотке крови концентрации железа
3. Понижение активности холинэстеразы в плазме крови
4. Уменьшение содержания в сыворотке крови протромбина

8.ОСНОВНЫМИ ПРИЗНАКАМИ ХРОНИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ ЯВЛЯЮТСЯ

1) Гепатомегалия, желтуха
2) Асцит
3) Анемия
4) Тромбоцитопения
5) спленомегалия

9. ХАРАКТЕРНЫЕ ГИСТОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ПЕЧЕНИ ПРИ ЛЕКАРСТВЕННОМ ГЕПАТИТЕ ЭТО

1) перипортальные мостовидные некрозы и фиброз печени
2) воспалительной деструкцией междольковых и септальных желчных протоков
3) пролиферация и редукция желчных протоков, в связи с чем в печени обнаруживаются признаки холестаза
4) фибротические изменениями без образования узлов регенерации
5) выраженный микронодулярный цирроз с нарушением архитектоники печени и формированием регенераторных узлов на фоне выраженных фибротических изменений

10. РАЗВИТИЮ ЖЕЛТУХИ С «ПСЕВДОХИРУРГИЧЕСКОЙ» СИМПТОМАТИКОЙ СПОСОБСТВУЕТ ПРИЕМ
1) парацетамола
2) **тиреостатиков и Туберкулостатиков**
3) ИПП
4) кордарона
5) Пероральных сахароснижающих препаратов

5.2. Основные понятия и положения темы

1. **ОПРЕДЕЛЕНИЕ.** Лекарственные гепатиты– разнородная группа клинико–морфологических вариантов повреждения **печени**, причиной развития которых явилось применение **лекарственных** средств. В этиологической структуре всех гепатитов лекарственный гепатит составляет 2%. Однако повреждение печени в результате действия лекарств следует рассматривать только при условии повышения АЛТ, ЩФ и/или билирубина более чем в 2 раза от верхней границы нормы.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ. Учитывая роль печени в метаболизме химических веществ, можно априори утверждать, что не существует лекарств, которые в определенных условиях не вызывали бы повреждение печени. Непрерывно возрастающий поток сведений о гепатотоксическом действии многих лекарственных препаратов свидетельствует о том, что медикаментозные поражения печени – одна из важнейших проблем гепатологии. Статистика медикаментозных гепатитов в настоящее время изучена недостаточно. Это в значительной степени обусловлено тем, что непросто отличить симптомы основного заболевания от побочных эффектов лечения. По данным литературы, частота лекарственных гепатитов составляет от 1 до 28% всех побочных действий, связанных с медикаментозной терапией. Примерно у 2% больных, госпитализируемых по поводу желтухи, причиной ее оказываются лекарства. В США в 25% случаев фульминантная печеночная недостаточность обусловлена лекарствами. В последние годы наблюдается четкая тенденция к росту числа **лекарственных поражений**, вызванная постоянным расширением фармацевтического рынка. Так, в Японии за 30–летний период констатирован 11–кратный рост **лекарственной** гепатотоксичности. Нельзя игнорировать роль разнообразных биологически активных добавок к пище и фитопрепаратов, которые формально не являются лекарственными препаратами, однако позиционируются в качестве средств для лечения широкого спектра заболеваний, в том числе **печени.**

До настоящего времени нет четких критериев клинической, лабораторной и морфологической диагностики лекарственных **поражений** печени, отсутствует единая классификация, стандарты лечения.

Использование термина «лекарственное поражение печени» **в МКБ-10 не предусмотрено**, поэтому состояния, идентифицированные как «лекарственная идиосинкразическая болезнь печени» и «лекарственная токсическая болезнь

печени» кодируются под **грифом К71** – «токсические поражения печени» и далее с уточнением по клинико-морфологическим формам заболевания.

ПАТОГЕНЕЗ. Все нежелательные эффекты лекарственных средств с патогенетической точки зрения можно разделить на следующие варианты, которые часто проявляются в комбинированных формах:

1. Токсические.
2. Реакции гиперчувствительности:

а) аллергические;
б) псевдоаллергические;
в) идиосинкратические.

Прямое токсическое действие препаратов на гепатоциты в настоящее время встречается крайне редко вследствие ужесточения контроля за побочным действием лекарственных препаратов. Токсические реакции реализуются через прямое повреждающее действие на клетки печени. Среди применяемых в современной медицине веществ к данной группе с полным основанием можно отнести только этиловый алкоголь и парацетамол. Токсические реакции характеризуются четко прослеживаемой зависимостью от дозы поступившего в организм вещества, а также от времени его экспозиции.

Практически все остальные лекарственные средства проявляют повреждающие свойства лишь у некоторых лиц вследствие реакций гиперчувствительности. Отличительной чертой аллергии является двухфазное течение, состоящее из фазы сенситизации и разрешающей реакции. Последняя может протекать по одному из 4 типов иммунного ответа согласно классификации Джилла–Кумбса. Развитие аллергической реакции не зависит от дозы аллергена.

В отличие от аллергии псевдоаллергическая реакция может развиться уже при первом введении вещества. При этом не выявляются специфические сенситизирующие антитела и прослеживается дозозависимость, хотя и не такая жесткая, как в случае токсического действия.

Идиосинкразия, как правило, обусловлена врожденным дефектом одного или нескольких ферментов, участвующих в метаболизме соответствующей субстанции. Патологическая реакция возникает при первой экспозиции, при этом также отмечается зависимость от дозы.

Печень принимает на себя основной удар в первую очередь при пероральном приеме лекарств, особенно обладающих выраженным эффектом «первого пассажа», т.е. метаболизирующихся преимущественно печенью. Захват большинства ксенобиотиков осуществляется неспецифическим путем посредством диффузии из синусоидов через мембрану гепатоцитов. Обратная диффузия, как правило, затруднена ввиду связывания вещества со специфическими внутриклеточными белками.

Большое значение в патогенезе лекарственных **поражений** печени придается процессам **биотрансформации**, подразделяющимся на две фазы. Первая фаза включает совокупность опосредованных цитохромами Р450, преимущественно **окислительных реакций**, приводящих к образованию активных промежуточных метаболитов, некоторые из которых обладают гепатотоксическими свойствами. Примерами лекарственных средств, не проявляющих самостоятельной

гепатотоксичности, но метаболизирующихся с образованием опасных для клеток печени субстанций, могут служить парацетамол, изониазид, меркаптопурин, метотрексат, тетрациклин и др. **Семейство цитохромов Р450** – это группа изоферментов с доминантной локализацией в эндоплазматическом ретикулуме, осуществляющих реакции **гидроксилирования, деалкилирования и дегидрогенирования.**

Во второй фазе происходит конъюгация упомянутых метаболитов с глутатионом, сульфатом или глюкуронидом с формированием нетоксичных гидрофильных соединений, которые затем выводятся из печени в кровь или желчь. В качестве примера образования токсического продукта метаболизма в фазе 1 можно привести синтез из парацетамола под воздействием цитохрома Р450 2Е1 N–ацетил–пара–бензохинонимина (NAPQI), истощающего запасы клеточного глутатиона и нарушающего окислительное фосфорилирование в митохондриях. В терапевтических дозах (до 4 г в сутки) парацетамол безвреден для печени, однако при приеме больших доз препарата (10–15 г и более) под воздействием NAPQI развивается различной степени выраженности центролобулярный некроз гепатоцитов. Данный патоморфологический феномен клинически проявляется острым гепатитом вариабельной тяжести, вплоть до ФПН. Необходимо учитывать, что у лиц, злоупотребляющих алкоголем, активность цитохрома Р450 2Е1 повышена, что ведет к ускоренному метаболизму парацетамола и возрастанию риска **поражения** печени даже при относительно небольшой передозировке лекарственного средства. Вместе с тем к 2011 г. описано 7 случаев идиосинкратических реакций на терапевтические дозы парацетамола у лиц без дополнительных факторов риска.

ФАКТОРЫ РИСКА. Наличие ряда факторов повышает риск развития лекарственного поражения печени. Безусловно, значимыми являются доза препарата, а также продолжительность приема лекарственного средства, концентрация препарата в сыворотке крови (например парацетамол и метотрексат). Однако для реализации побочных действий лекарств на печень гораздо большее значение имеют особенности самого организма человека **Возраст.** Лекарственные поражения печени наиболее часто развиваются у детей младше трех лет и у взрослых старше 40 лет. С возрастом увеличивается не только частота встречаемости, но и тяжесть поражения печени. **Пол.** Женщины в большей степени предрасположены к развитию лекарственного гепатита. Одинаковое половое распределение наблюдается при медикаментозных холестатических реакциях. **Генетические факторы.** Имеются данные о стойкой связи некоторых форм лекарственного поражения печени с определенными классами человеческого лейкоцитарного антигена (HLA), например при холестатических реакциях на амоксициллин с клавулановой кислотой, тиопронин и другие. **Предшествующий анамнез.** Риск развития лекарственного поражения печени повышен у лиц, имеющих указания в анамнезе на побочные реакции от применения данного препарата или его аналога. **Одновременное применение нескольких лекарственных препаратов.** Поражение печени с большей вероятностью следует ожидать у пациентов, принимающих не одно, а несколько фармакологических препаратов.

Алкоголь. Хроническое злоупотребление алкоголем приводит к тому, что гепатотоксические реакции возникают при более низких дозах, а также увеличивают степень тяжести лекарственного поражения печени, вызванного, например, парацетамолом, изониазидом или никотинамидом. **Трофологический статус**. У пациентов, страдающих ожирением, повышен риск развития гепатита при применении галотана, а употребление метотрексата или тамоксифена является независимым фактором риска развития неалкогольного стеатогепатита и фиброза печени. В то же время голодание предрасполагает к развитию гепатотоксичности при приеме парацетамола и изониазида. **Фоновое заболевание печени.** Наличие любого острого или хронического заболевания печени является фактором риска развития и лекарственного поражения печени. Зачастую присоединение лекарственного поражения остается нераспознанным и трактуется как обострение или декомпенсация основного заболевания, что связано с объективными трудностями в диагностике данного состояния.

Другие заболевания. Среди прочих заболеваний, при которых повышен риск развития лекарственного поражения печени, выделяют ревматоидный артрит, диабет, ожирение, хроническую почечную недостаточность, ВИЧ-инфекцию и СПИД, трансплантированную почку и ряд других.

Несмотря на то, что хронический гепатит определяется на основании длительности воспалительного процесса в печени более 6 мес., диагноз хронического лекарственного гепатита ставится на основании исключительно **гистологических изменений.** Эти изменения заключаются в перипортальных мостовидных некрозах и фиброзе печени. Подобные изменения могут быть обнаружены спустя 6 недель после начала повреждающего действия лекарства на печень. Диагноз хронического гепатита более убедителен в случае наличия клинических симптомов и биохимических изменений, присущих гепатиту, на протяжении 3 мес. и более в сочетании с подтвержденным гистологически фиброзом печени

КЛИНИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ ЛЕКАРСТВЕННОГО ГЕПАТИТА

Список лекарств, которые вызывают лекарственные гепатиты, довольно значительный, **но лекарственно-индуцированные гепатиты встречаются сравнительно редко.** Гепатотоксические реакции, возникающие при применении салицилатов, тетрациклинов и антиметаболитов, зависят от дозы лекарств. Поражения печени, обусловленные лекарственной идиосинкразией, могут возникать при воздействии любых медикаментов. Так, например, галотан, изониазид и парацетомол могут вызвать массивный некроз печени; метилдофа - острый или хронический гепатит. Повреждения печени, связанные с лекарствами, обычно проявляют себя бессимптомным повышением печеночных ферментов, т.е. протекают субклинически, являясь «биохимической находкой» (безжелтушный вариант течения острого лекарственного гепатита). Дальнейший прием препаратов, вызвавших безжелтушный острый лекарственный гепатит, может привести к развитию тяжелых лекарственных гепатитов, сопровождающихся желтухой.

Лекарственные препараты могут вызывать различные морфолгические изменения в печени. Ряд лекарств без каких-либо клинических проявлений может

способствовать развитию цирроза печени (метатрексат). Поражения печени могут развиться спустя несколько лет после приема препарата и не сопровождаться биохимическими нарушениями. Поэтому считается, что если пациент получал метатрексат в общей дозе 2500 и более мг, ему необходимо провести морфологическое исследование печени. Парацетамоловое повреждение печени характеризуется 30-40-кратным увеличением трансаминаз, что и отличает его от вирусной и алкогольной этиологии. Прогноз серьезный, но введение N-ацетилцистеина через зонд позволяет добиться 80% выживаемости.

Современную классификацию лекарственных реакций печени представляет Ш.Шерлок

Классификация лекарственных реакций печени		
Тип реакции	Особенности гепатотоксического действия	Клинико-фармакологическая группа
Холестаз		
Канальцевый	Зависим от дозы, обратим Развитие желтухи с «псевдохирургической» симптоматикой	Антибиотики Гормоны Противоязвенные Антиаритмики Иммунодепрессант
Паренхиматозно-канальцевый	Обратимая желтуха средней степени тяжести	Антибиотики. Уроанитисептики Цитостатики Пероральные сахароснижающие препараты
Дуктулярный	Развитие желтухи с «псевдохирургической» симптоматикой	Антитиреоидные Туберкулостатики
Сладж-синдром	Бессимптомное течение Возможен приступ желчной колики	Антибиотики цефалоспоринового ряда
Цитолиз		
Некроз зоны 3	Зависим от дозы. Безжелтушная форма течения	НПВП Антибиотики Гормоны Противорвотные

		Активаторы образования тромбопластины
Стеатогепатит	Дозозависимый, обратим. Желтуха средней тяжести	Гормоны Антибиотики Противопротозойные
Острый гепатит	Мостовидные некрозы. Различные нарушения пигментного обмена	Статины Противотуберкулезные Нейролептики Противогрибковые Транквилизаторы и антидепрессанты Нейролептики Мочегонные
Аллергические реакции	Часто сопровождаются гранулематозом	Антиаритмики Сульфаниламиды НПВП
Фиброз	Портальная гипертензия. Цирроз	Антитиреоидные Противоподагрические Антихолинэстеразные
Сосудистые реакции		
Пелиоз	Тромбоз	Половые гормоны Антиандрогены Антиэстрогены Антигонадотропные
Неопластические реакции		
Гепатоцеллюлярная аденома	Носит доброкачественный характер	Антигонадотропные Половые и анаболические гормоны

Основные патогенетические варианты острых медикаментозных гепатитов:

1. Холестатический гепатит
1. Цитолитический вариант
2. Смешанный (сочетание цитолиза и холестаза)
3. Безжелтушная форма
4. Псевдохирургический вариант

Диапазон клинических проявлений лекарственных гепатитов разнообразен - от небольшого повышения уровня аминотрансферез, не сопровождающегося клинической симптоматикой, до молниеносных гепатитов и развития циррозов. У человека лекарственные поражения могут напоминать почти все существующие заболевания печени.

Холестатический вариант хронического лекарственного гепатита развивается преимущественно при приеме следующих лекарственных препаратов:

Клопидогрель (плавикс), Ирбесартан (АРАII), Антиаритмики (аймалин, этмозин, аллапинин, пропафенон), Амоксициллин/клавулановая кислота, Эритромицин, Анаболики, Оральные контрацептивы, Эстрогены, Азатиоприн, 6-меркаптопурин, Антитиреоидные препараты, Хлорпромазин , Миртазапин, Фенотиазин, Тербинафин.

В основе внутрипеченочного холестаза лежит повреждение клеточных органелл и прогрессирующая деструкция малых междольковых протоков вследствие истощения содержания глутатиона и замедления тока желчи

Ведущие симптомы: желтуха, кожный зуд, повышение температуры, диспептические явления, «псевдохирургическая» симптоматика (боль в правом подреберье, лейкоцитоз, увеличение желчного пузыря). В анализах крови -↑ Билирубина за счет конъюгированного, ↑ ЩФ, ↑ ГГТП, эозинофилия, ↑ холестерина. Гистологически выявляются дистрофические изменения в печени, накопление пигмента внутриклеточно, холестаз.

Цитолитический вариант наиболее часто вызывает прием**:** Амиодарона, Лозартана (АРАII), Лизиноприла (ИАПФ), Статинов, Ацетаминофена, Аллопуринола, Баклофена, Флуоксетина, Изониазида, Кетоконазола, Метотрексата, Омепразола, Пароксетина, Пиразинамида, Рифампина, Сертралина, Тетрациклина, Тразодона, Тровафлоксацина, Вальпроевой кислоты, Циклофосфамида.

В большинстве случаев осложнения со стороны печени реализуются изолированным повышением уровня аминотрансфераз, без отчетливых клинических проявлений или сопровождаются астеническим синдромом. Бессимптомное повышение уровня аминотрансфераз может наблюдаться при использовании таких лекарственных средств, как изониазид, допегит, амиодарон. При повторном приеме перечисленных препаратов могут развиться тяжелые гепатиты со смертельным исходом. Поэтому на изолированное повышение активности аминотрансфераз необходимо обращать внимание, так как оно может свидетельствовать о развитии лекарственной патологии печени.

Смешанный (сочетание цитолиза и холестаза) вариант - Каптоприл (ИАПФ), Эналаприл (ИАПФ), Верапамил, Туберкулостатики (стрептомицин, рифампицин, ПАСК, фтивазид, паромицин), Амитриптилин, Азатиоприн, Карбамазепин, Клиндамицин, Флутамид, Нитрофурантоин, Фенитоин, Сульфонамиды, Тразодон , Триметоприм-сульфаметоксазол (бисептол)

Клиника. Характерен короткий безжелтушный период с диспептическими явлениями. Желтуха проявляется в течение 7-14 дней с легким зудом. Печень увеличена, чувствительна. Обесцвеченный кал, темная моча.

«Псевдохирургический» вариант (канальцевый холестаз)– значительные боли в правом подреберье, ↑ температуры до фебрильных ицфр, лейкоцитоз.

Гипербилирубинемия за счет конъюгированной фракции, значительный цитолиз, холестаз (↑ ЩФ, ГГТП), ПТИ, ↓ альбумина, ↑ γ-глобулинов. «Виновниками» псевдохирургического варианта являются антибиотики, гормоны, противоязвенные препараты, антиаритмики, иммунодепрессанты **Причиной Безжелтушной формы лекарственного гепатита** в основном являются антибиотики, гормональные препараты, фенотиазиновые препараты. В клинике превалируют: астенические симптомы, диспептические явления, боли в правом подреберье. «Биохимические находки»: ↑ трансаминаз до 5-10 N, ГГТП; ЩФ и холестерин – в норме. Безжелтушный лекарственный гепатит – ранняя форма поражения печени, при продолжении терапии гепатотоксичным препаратом развивается тяжелая форма гепатита. Фактором, способствующим переходу острого гепатита в хронический, является длительный прием лекарств.

ДИАГНОСТИКА

Диагностика медикаментозных гепатитов представляет сложную проблему. Предлагается **несколько критериев**, позволяющих уточнить диагноз и подтвердить ее лекарственный характер:

- хронология возникновения осложнений;
- регресс клинической симптоматики после отмены лечения;
- рецидив осложнения после повторного введения препарата;
- отсутствие другой возможной этиологии;
- результаты лабораторно-инструментальных исследований.

Хронологический критерий очень показателен, хотя время появления осложнений после приема лекарства крайне разнообразно - от нескольких дней (иногда нескольких часов) до нескольких недель и месяцев. В случае полипрагмазии хронологический фактор очень трудно оценить. Регресс клинических признаков осложнения после отмены лечения - довольно четкий диагностический признак. Регресс может быть длительным (более месяца), при этом учитывается нормализация уровня аминотрансфераз. При повторном применении лекарства, ранее уже вызвавшего гепатит, рецидив осложнения рассматривается как результат действия данного лекарства.

В ряде работ указывается на необходимость **дифференциальной диагностики** между медикаментозными гепатитами и вирусными гепатитами, гепатомой, первичным билиарным циррозом печени, алкогольным гепатитом. Кроме того, важно исключить поражение печени вследствие тяжелого инфекционного заболевания, шока, сердечно-сосудистой недостаточности, глистных инвазий, заболеваний желчных путей.

Ключевые рекомендации по диагностике и предупреждению токсического поражения печени при применении кардиологических препаратов: при появлении симптомов (дискомфорт в правом подреберье, тошнота, рвота, слабость), а тем более желтухи и кожного зуда – немедленное исследование «печеночных» проб. Тщательный сбор анамнеза по применению каких-либо

препаратов, добавок, трав и их переносимости в прошлом. Прекращение приема подозреваемого причинного фактора. Консультация гастроэнтеролога и гепатолога. Появление желтухи при приеме лекарственного препарата – грозный, иногда жизнеугрожающий признак, требующий незамедлительных мероприятий

К обязательным лабораторным исследованиям относится:

- **исключить:** Вирусный гепатит =HBsAg, anti1HCV, anti1HAV IgM, Аутоиммунные болезни =AMA M2, ANA, SMA, LKM1, IgG
- Алкогольная болезнь =анамнез, АСТ/АЛТ>2, ГГТП
- Наследственные болезни= Cu, церулоплазмин, Fe, α1-антитрипсин
- Болезни желчевыводящих путей =УЗИ, КТ, МРХГ, ЭРХПГ
- Сосудистое/ишемическое поражение печени=гипотония, МРТ, КТ
- Общий анализ крови (концентрация гемоглобина, содержание эритроцитов, ретикулоцитов, цветной показатель, количество лейкоцитов, лейкоцитарная формула, содержание тромбоцитов, СОЭ (тромбоцитопения выступает одним из проявлений гиперспленизма, повышенное СОЭ – проявление мезенхимально-воспалительного синдрома, количество лимфоцитов в крови отражают степень истощения пациента),
    - группа крови, резус-фактор,
    - общий анализ мочи,
    - копрограмма.

Дополнительные исследования:

- Концентрация железа, общая железосвязывающая способность сыворотки, насыщение трансферрина, концентрация ферритина (исключение гемохроматоза);
- определение клубочковой фильтрации (при подозрении на гепаторенальный синдром);

Инструментальные методы исследования

Обязательные инструментальные методы исследования:

- УЗИ органов брюшной полости: печень, селезенка, система воротной вены, желчный пузырь, поджелудочная железа, почки (повышение эгогенности сигнала указывает на наличие жировой дистрофии или фиброз, показатель неспецифичный. Увеличение длиника селезенки более 12,5 см, расширение воротной вены более 1,4 см в диаметре, асцит свидетельствуют о наличии портальной гипертензии и возможно цирроза печени);
- ФЭГДС (наличие варикозно-расширенных вен нижней трети пищевода свидетельство портальной гипертензии и цирроза печени);
- Биопсия печени с гистологическим исследованием биоптата (определение индекса гистологической активности и индекса фиброза, результаты классифицируются по Кноделю и Метавиру соответственно).
- Эластография с определением степени фиброза по ***Metavir***

Дополнительные методы исследования:

- КТ органов брюшной полости (при затруднении в установлении диагноза или необходимости дифференциального диагноза с объемными процессами).

ЛЕЧЕНИЕ

- Отмена лекарственного препарата, особенно если продолжается ↑ АЛТ и билирубина
- Диета
- Постельный режим
- Нормализация пищеварения и всасывания (ферменты без желчных кислот, пробиотики)

Для коррекции лекарственных поражений печени рекомендовано использовать адеметионин **(Гептрал).** Адеметионин (Гептрал) относится к аминокислотам или их производным. Это соединение играет важнейшую роль в биохимических реакциях трансметилирования, транссульфатирования и аминопропилирования, участвует в биосинтезе фосфолипидов, глутатиона, таурина и других биологически активных соединений. При применении адеметионина повышается элиминация свободных радикалов и других токсических метаболитов из гепатоцитов, стимулируются процессы регенерации. В эксперименте показана антифибротическая активность адеметионина. Препарат также оказывает антидепрессивное действие. Наличие отчетливого гепатопротекторного действия практически при любой патологии печени, в том числе при высоких показателях цитолиза и синдроме холестаза, является несомненным преимуществом адеметионина. Наилучшие показатели при лечении адеметионином наблюдаются при токсических гепатитах, в том числе алкогольных. Препарат максимально эффективен при парентеральном введении по 400- 800 мг 2 раза в сутки № 10 с последующим переходом на пероральный прием. При появлении синдрома холестаза рекомендуется: 1. дезинтоксикационная терапия (глюкозо-аскорбин-инсулиновой смеси, солевых растворов), назначение препаратов УДХК (**Урсосан, Урсофальк**) 15 мг/кг/сут, метод энтерособции (**энтерозгель, смекта, неосмектин, полифепан, энтеродез**), **а**нтигистаминные препараты**,** плазмаферез. Для лечения холестаза также используется S-аденозин-L-метионин (**Гептрал**) по 1600 мг\сут внутривенно. При наличии высокой степени активности гепатита, а также иммуноопосредованных реакций используются **глюкокортикостероиды.**

5.3. Самостоятельная работа по теме:

Разбор больных

5.4. Итоговый контроль знаний:

- ответы на вопросы по теме занятия;
- решение ситуационных задач

Вопросы по теме занятия

1. Этиология и патогенез лекарственных гепатитов (УК 1, ПК 5)
2. Механизмы токсического воздействия лекарственных препаратов на печень(УК 1, ПК 5)
3. Формы лекарственных поражений печени(УК 1, ПК 5)

4. Лекарственные препараты, наиболее часто приводящие к повреждению печени(УК 1, ПК 5)
5. Диагностика и лечение лекарственных гепатитов(УК 1, ПК 5)
6. Классификация лекарственных гепатитов(УК 1, ПК 5)
7. Особенности клиники лекарственных гепатитов(УК 1, ПК 5)
8. Диагностика лекарственных гепатитов(УК 1, ПК 5)

Задача 1. (УК 1, ПК 5, ПК 6)
Больная С., 25 лет, жалуется тяжесть в правом подреберье, тошноту, похудание, слабость.
Больной себя считает около года, когда впервые стали беспокоить вышеуказанные жалобы. Последнюю неделю больная отмечает повышение температуры тела до субфебрильных цифр, кровоточивость из десен, выраженную утомляемость.
При осмотре: состояние больной удовлетворительное. Кожные покровы и видимые слизистые желтушны. Больная пониженного питания. ЧСС – 80 ударов в минуту, АД – 100/70 мм рт.ст. Со стороны системы органов дыхания патологии не найдено. Живот мягкий, безболезненный. Печень увеличена на 5 см из-под края реберной дуги, плотная, болезненная, желчный пузырь не пальпируется, селезенка не увеличена.
По данным УЗИ – печень увеличены, сосудистый рисунок обеднен, желчный пузырь нормальных размеров, стенка 4 мм, конкрементов не выявлено. Поджелудочная железа без патологических отклонений. Размеры селезенки – 112* 67 мм. В биохимических анализах крови - общий билирубин 66 мкмоль/л, реакция прямая, быстрая, АЛТ – 320 ед (норма – 40), АСТ – 120 (норма – 36), холестерин – 5,2 ммоль/л, щелочная фосфатаза – 270 ед (норма 360), β-липопротеиды – 31ед, ГГТП 826 ед (норма -60), общий белок – 60,0 г/л, альбумины – 42,2%, гамма-глобулины 36 %, СОЭ – 56 мм/ч, антимитохондриальные антитела, HBs Ag, анти HCV - отрицательные.
1. Ваш диагноз?
2. План обследования?
3. С какими патологиями следует провести дифференциальный диагноз?
4. Перечислите основные синдромы заболевания?
5. Лечение?

Задача 2. (УК 1, ПК 5, ПК 6)
Женщина, 32 лет, в течение 3-х лет страдает заболеванием печени с частыми рецидивами. При поступлении умеренная желтуха. Тоны сердца глухие. Печень по Курлову 16 х 14 х 10 см, уплотнена, селезенка на 2 см из -под реберной дуги. Рентгенологически в синусах небольшое количество выпота, дисковидные ателектазы, выпот в перикарде. Эритроциты 3,2 лейкоциты 3,9 СОЭ 44 мм тромбоциты 112, 2. Белок 72 г/л, альбумины 44%. Глобулины: а1 4% а.2 9% б 11% у 32%. Связанный билирубин 56 ммоль/л, свободный 38 ммоль/л. RW (+). АСТ , АЛТ 206, ЦИК 908 у.е.
1. Диагноз, каков механизм и форма данного заболевания?
2. Какова форма желтухи?

3. Какие характерны иммунологические показатели для данной патологии?
4. План лечения больной (основная патогенетическая терапия).
5. Противопоказания к назначению кортикостероидов.

Задача 3.
Больной М., 43 года. Около 3-х лет получает кордарон по поводу нарушений ритма сердца. Через год при медицинских осмотрах стали находить увеличение печени. Больному было рекомендовано обследование в стационаре, но он продолжал работать. Последние полгода состояние больного ухудшилось: отмечает повышенную утомляемость, постоянно беспокоит тошнота, тяжесть в правом подреберье, субфебрильная температура тела. Больной обратился к врачу.

Объективно: состояние удовлетворительное. Легкие и сердце без патологии. Пульс 80 в мин, АД – 120/80 мм рт.ст. Язык умеренно влажный, слегка обложен беловатым налетом. Живот при пальпации болезнен в правом подреберье. Печень вступает из-под края реберной дуги на 1,5-2 см, умеренной плотности, болезненная. Селезенка не увеличена. АСТ 2,5 нормы, АЛТ 25 норм.

1. Ваш диагноз?

2. С какими заболеваниями следует проводить дифференциальную диагностику?

3. План обследования?

4. Лечение?

Задача 4. (УК 1, ПК 5, ПК 6)
Больная 33 года, хирургическая медсестра, в течение нескольких лет жалуется на слабость, снижение работоспособности. При обследовании выявлены повышение АЛТ до 15 норм, тимоловая 8. Длительное время принимает НПВП по поводу распространенного остеохондроза На УЗИ –умеренная гепатомегалия, селезенка не увеличена, вор.вена-8мм, сел.вена-0,6 см.На ФГС- эрозивный антральный гастрит, Н.р.- отрицательный.
1. ваш диагноз?
2.дополнительное обследование?
3. Лечение?

Задача 5. (УК 1, ПК 5, ПК 6)
Больная С., 45 лет, жалуется на кожный зуд, тяжесть в правом подреберье, желтушное окрашивание кожных покровов, склер, похудание, слабость. Больной себя считает около года, когда впервые стали беспокоить вышеуказанные жалобы. Последнюю неделю больная отмечает повышение температуры тела до субфебрильных цифр, кровоточивость из десен, выраженную утомляемость. В течение 20 лет принимала контрацептивные препараты.

При осмотре: состояние больной удовлетворительное. Кожные покровы и видимые слизистые желтушны. Ксантомы на веках, локтях. Кожа на ладонях и подошвенной поверхности стоп пигментирована. Больная пониженного питания. Пульс 60 в мин, АД – 105/70 мм рт.ст. В легких без патологии. Живот болезнен в

правом подреберье. Печень увеличена на 5 см из-под края реберной дуги, плотная, болезненная, желчный пузырь не пальпируется, селезенка увеличена, у края реберной дуги, плотная.

По данным УЗИ, наличие камней в желчном пузыре не выявлено. Установлена гипербилирубинемия (общий билирубин 80 мкмоль/л, за счет прямой фракции), холестерин – 9,2 ммоль/л, ЩФ – 676 ммоль\л, ГГТП – 122, общий белок 60 г/л, альбумины 47,2%, глобулины – 52,8%, СОЭ – 36 мм/ч, антимитохондриальные антитела отрицат.

1. Ваш диагноз?

2. Основные синдромы заболевания

3. План обследования?

4. Лечение

6. Домашнее задание для уяснения темы занятия (согласно методическим указаниям к внеаудиторной работ по теме следующего занятия)
Тематика НИР- - Эффективность пентоксифиллина в лечении гепаторенального синдрома

14. Рекомендуемая литература

Перечень основной литературы				Кол-во экземпляров	
№ п/п	Наименование, вид издания	Автор(-ы), составитель(-и), редактор(-ы)	Место издания, издательство, год	В библиотеке	На кафедре
1	2	3	4	5	6
1.	Внутренние болезни [Электронный ресурс] : учеб. для мед. вузов. Т. 1.. - Режим доступа: https://www.books-up.ru/ru/read/vnutrennie-bolezni-v-2-t-t-1-2990917/	ред. С. И. Рябов	СПб. : СпецЛит, 2015.	ЭБС Букап	-/-
2.	Внутренние болезни [Электронный ресурс] : учеб. для мед. вузов. Т. 2.. - Режим доступа: https://www.books-up.ru/ru/read/vnutrennie-bolezni-v-2-t-t-2-2991838/	ред. С. И. Рябов	СПб. : СпецЛит, 2015.	ЭБС Букап	-/-

3.	Внутренние болезни [Электронный ресурс] : учебник. Т. 1. - Режим доступа: http://www.studmedlib.ru/ru/book/ISBN9785970433102.html	ред. В. С. Моисеев, А. И. Мартынов, Н. А. Мухин	М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015.	ЭБС Консультант студента (ВУЗ)	-/-
4	Внутренние болезни [Электронный ресурс] : учебник. Т. 2. - Режим доступа: http://www.studmedlib.ru/ru/book/ISBN9785970433119.html	ред. В. С. Моисеев, А. И. Мартынов, Н. А. Мухин	М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015.	ЭБС Консультант студента (ВУЗ)	-/-
5	Гастроэнтерология [Электронный ресурс] : руководство. - Режим доступа: http://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970432730.html	Я. С. Циммерман	М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015.	ЭМБ Консультант врача	-/-

1. **Перечень дополнительной литературы**
2.

				Кол-во экземпляров	
1	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**
1	Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: анатомо-эндоскопические и клинико-инструментальные основы этиологии, патогенеза, диагностики и лечения	О. Б. Дронова, И. И. Каган, А. А. Третьяков	М. : БИНОМ, 2014.	1	-/-
2	Гастроэнтерология [Электронный ресурс] : рук. для врачей. - Режим доступа: https://www.books-up.ru/read/gastroenterologiya-3001020/?page=1	ред. Е. И. Ткаченко	СПб. : СпецЛит, 2013.	ЭБС Букап	-/-
3	Гастроэнтерология [Электронный ресурс] : руководство. - Режим доступа: http://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970432730.html	Я. С. Циммерман	М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015.	ЭМБ Консультант врача	-/-
4	Классификации заболеваний внутренних органов [Электронный ресурс] : учеб. пособие. - Режим доступа: https://www.books-up.ru/read/klassifikacii-	ред. А. В. Гордиенко, В. Ю. Голофеевск	СПб. : СпецЛит, 2013.	ЭБС Букап	-/-

	zabolevanij-vnutrennih-org	ий			

3. **Электронные ресурсы:**
4. ЭБС КрасГМУ «Colibris»;
5. ЭБС Консультант студента ВУЗ
6. ЭМБ Консультант врача
7. ЭБС Айбукс
8. ЭБС Букап
9. ЭБС Лань
10. ЭБС Юрайт
11. СПС КонсультантПлюс
12. НЭБ eLibrary
13. БД Sage
14. БД Oxford University Press
15. БД ProQuest
16. БД Web of Science
17. БД Scopus
18. БД MEDLINE Complete

2.Индекс ОД.0.01.1.4. 111. Тема занятия: « Аутоиммунный гепатит»

2. Форма организации учебного процесса – практическое занятие

3. Методы обучения: Объяснительно-иллюстративный

4. Значение темы. АИГ — не проходящее самостоятельно хроническое заболевание печени, поражающее в основном женщин и характеризующееся гипергаммаглобулинемией, наличием циркулирующих аутоантител, связью с лейкоцитарными антигенами человека (HLA) DR3 и DR4, перипортальным гепатитом и благоприятным ответом на иммуносупрессию. Без лечения заболевание часто ведет к циррозу, печеночной недостаточности и смерти. АИГ считается редким заболеванием, его распространенность составляет 16–18 случаев на 100 000 жителей Европы. В ходе проведенного в Дании общенационального популяционного исследования отмечен значительный рост заболеваемости АИГ, которая за период с 1994 по 2012 г. практически удвоилась, достигнув в 2012 г. распространенности 24 на 100 000.

Цели обучения:

- общая: обучающийся должен обладать УК и ПК1, ПК 2, ПК 5, ПК 6, ПК 8

-учебная: знать этиологию, патогенез, клиническую картину, основные клинические проявления аутоиммунных гепатитов, наиболее информативные методы диагностики

Уметь: провести обследование больных, интерпретировать данные дополнительных методов исследования;

5. План изучения темы:

5.1. Контроль исходного уровня знаний

Тестовые задания по теме с эталонами ответов. (УК 1, ПК 1, ПК 2, ПК5, ПК 6)

1. АИГ ОБНАРУЖИВАЮТ У
1) 30-40% населения Европы
2) 10-15% населения Европы
3) 16–18 случаев на 100 000 жителей Европы
4) у 5% населения Европы
5) у 20-30% населения Европы

2. К ОСНОВНЫМ АУТОИММУННЫМ ЗАБОЛЕВАНИЯ ПЕЧЕНИ ОТНОСЯТСЯ
1) Хронический гепатит Д
2) Хронический гепатит В
3) Болезнь Вильсона
4) Гемохроматоз
5) АИГ, ПСХ, ПБХ

3. ДЛЯ АИГ 1 ПОДДТИПА ХАРАКТЕРНО НАЛИЧИЕ В КРОВИ
1) анти- LKM3
2) анти-LKM1
3) анти-LC1
4) ANA и SMA
5) AMA

4. ДЛЯ АИГ 2 ПОДДТИПА ХАРАКТЕРНО НАЛИЧИЕ В КРОВИ
1) ANA
2) AMA
3) SMA
4) анти-SLA/ LP
5) анти-LKM1

5. НАИБОЛЕЕ ХАРАКТРНЫМ КЛИНИЧЕСКИМ СИМПТОМОМ ДЛЯ АИГ ЯВЛЯЕТСЯ
1) Гепатомегалия
2) лихорадка
3) Желтуха и кожный зуд
4) Артралгии
5) носовые кровотечения

6. ДИАГНОЗ АИГ ПРЕЖДЕ ВСЕГО ОСНОВАН НА ОБНАРУЖЕНИИ
1) аутоантител, гипергаммаглобулинемии и типичной или характерной гистологической картины (перипортальный гепатит, перипортальный некроз, эмпериполез и гепатоцитарные розетки)
2) сочетанного повышения трансаминаз и гамма- глутаминтранспептидазы
3) изолированного повышения трансаминаз
4) изолированного повышения гамма- глутаминтранспептидазы

5) гипербилирубинемии, повышения щелочной фосфатазы и гамма-глутаминтранспептидазы

7. СОЧЕТАНИЕ ЦИТОЛИТИЧЕСКОГО И МЕЗЕНХИМАЛЬНО-ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО СИНДРОМА ХАРАКТЕРНО ДЛЯ
1) острого вирусного гепатита С
2) острого вирусного гепатита В
3) аутоиммунного гепатита
4) хронического гепатита В в фазе интеграции
5) гемохроматоза

8. НАИБОЛЕЕ РАННИМ И ЧУВСТВИТЕЛЬНЫМ ПОКАЗАТЕЛЕМ ПЕЧЕНОЧНОГО ЦИТОЛИТИЧЕСКОГО СИНДРОМА ЯВЛЯЕТСЯ
1) повышение активности аланиновой аминотрансферазы
2) повышение активности альдолазы
3) повышение активности аспарагиновой аминотрансферазы
4) гипоальбуминемия
5) повышение уровня сывороточного железа

9. ТИМОЛОВАЯ ПРОБА НАХОДИТСЯ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ИЗМЕНЕНИЯ СОДЕРЖАНИЯ В СЫВОРОТКЕ
1) альбумина
2) фибриногена
3) β-глобулина
4)G-глобулина
5) билирубина

10. ПЕРИПОРТАЛЬНЫЙ ГЕПАТИТ, ПЕРИПОРТАЛЬНЫЙ НЕКРОЗ ХАРАКТЕРНЫ ДЛЯ
1) гемохроматоза
2) желчнокаменной болезни
3) жировой дистрофии печени
4) АИГ
5) микронодулярного цирроза печени

1.2. Основные понятия и положения темы

Аутоиммунный гепатит (АИГ) - это хронический воспалительный неразрешившийся в течение 6 месяцев процесс в печени неизвестной природы, характеризующийся перипортальным воспалением, с гипергаммаглобулинемией, типичными антигенами главного комплекса гистосовместимости (преобладают B8, DR3 и DR4), другими аутоиммунными синдромами, такими как тиреоидит, язвенный колит, синдром Шегрена; характерными сывороточными антителами (ANA, анти-LKM-l, SMA).

К Основным критерием диагностики аутоиммунного гепатита так же относится быстрая положительная реакция на кортикостероиды и иммуносупрессивную терапию.
АИГ относится к редким заболеваниям: в Европе и Северной Америке заболеваемость составляет от 50 до 200 случаев на 1 млн населения. По данным европейской и североамериканской статистики, больные АИГ составляют от 10 до 20 % всех больных хроническими гепатитами. **Этиология АИГ неизвестна.**
Патогенез. По современным представлениям, ключевая роль в патогенезе АИГ принадлежит нарушению иммунорегуляции, под воздействием разрешающих факторов, ведущему к появлению “запрещенных” клонов лимфоцитов, сенсибилизированных к аутоантигенам печени
При АИГ 1-го типа роль основного аутоантигена принадлежит печеночно-специфическому протеину. к нему наблюдается сенсибилизация как антител, так и Т-лимфоцитов, причем титр антител снижается на фоне иммуносупрессивной терапии, а его возрастание предшествует развитию рецидива. При АИГ 2-го типа мишенью иммунных реакций служит антиген микросом печени и почек (LKM1), основу которого составляет цитохром P450 IID6.
П**о спектру выявляемых аутоантител выделяют АИГ 1-го и 2-го типов** (некоторые авторы также выделяют 3-й тип). Тип 1 является преобладающим (85% от общего числа больных), Тип 1 ассоциируется с высокими титрами антинуклеарных антител- ANA и Антител к гладкой мускулатуре SMA (более 1:80), тогда как тип 2 на долю которого приходится не более 10-15% случаев. характеризуется наличием Антител к микросомам печени и почек типа 1 - анти-LKM-l, направленных против цитохрома P-450 11 DG. Тип 3 изучен менее подробно и характеризуется наличием антител к солюбилизированному печеночному антигену.
Клиническая картина. Соотношение женщин и мужчин среди заболевших составляет 8:1. Для аутоиммунного гепатита характерно сочетание поражения печени и признаков иммунных расстройств.. Более чем у 1/4 больных встречаются кожные сыпи, язвенный колит, перикардит, миокардит, тиреоидит, специфические язвы. Наиболее часто заболевание развивается постепенно, проявляясь в дебюте неспецифическими симптомами: слабостью, артралгиями, желтушностью кожи и склер. У 25% больных дебют болезни напоминает картину острого вирусного гепатита с резкой слабостью, анорексией, тошнотой, выраженной желтухой, иногда лихорадкой. Наконец, встречаются варианты с доминирующими внепеченочными проявлениями, протекающие под маской системной красной волчанки, ревматоидного артрита, системных васкулитов и т.д
АИГ свойственны многообразные системные проявления: кожные васкулиты, полиартрит, полимиозит, лимфаденопатия, пневмонит, фиброзирующий альвеолит, плеврит, перикардит, миокардит, тиреоидит Хасимото, гломерулонефрит (в т.ч. имеющий черты люпоидного), тубулоинтерстициальный нефрит, синдром Шегрена, язвенный колит, сахарный диабет, гемолитическая анемия, идиопатическая тромбоцитопения, гиперэозинофильный синдром.
Лабораторные исследования. В анализах крови характерны высокие титр антинуклеарных антител-

ANA и Антител к гладкой мускулатуре SMA (более 1:80), гипергаммаглобулинемия с превышением нормы в 2 и более раз, обычно поликлональная с преимущественным повышением IgG. Сывороточные титры > 1: 80 подтверждают правильность диагноза. Без гипергаммаглобулинемии (особенно повышении уровня IgG) — отличительного признака заболевания — диагноз считается недостоверным.

Кроме этого определяется повышение СОЭ, умеренно выраженные лейкопению и тромбоцитопению. Анемия обычно смешанная - гемолитическая и перераспределительная, что подтверждается результатами прямой пробы Кумбса и исследованиями обмена железа.

Билирубин повышен в 2-10 раз, преимущественно за счет прямой фракции у 83% больных. Трансаминазы могут повышаться в 5-10 и более раз, коэффициент де Ритиса (отношение АСТ/АЛТ) меньше 1. Аутоиммунный гепатит не сопровождается выраженным холестазом. Поэтому преобладание таких изменений, как повышение уровня щелочной фосфатазы в крови, зуд, гиперпигментация и повреждение желчных протоков, выявляемое при гистологическом исследовании, предполагает наличие другого заболевания (например первичного билиарного цирроза, первичного склерозирующего холангита или аутоиммунного холангита).

На фоне высокой активности возможно появление симптомов преходящей печеночной недостаточности: гипоальбуминемия, снижение протромбинового индекса (ПИ), увеличение протромбинового времени.

Методы визуальной диагностики, такие как ультрасонография (УЗИ), компьютерная томография (КТ) и магнитно - резонансная томография (МРТ) не играют существенной роли в диагностике АИГ. Однако они позволяют исключить злокачественные опухоли печени и помогают установить, прогрессирует ли аутоиммунный гепатит (с исходом в цирроз печени).

Пункционная биопсия печени и гистологические исследования

Вместе с тем, Важнейший вывод международных консенсусов гласит: «В настоящее время не существует ни клинических, ни лабораторных, ни гистологических признаков, которые могли бы считаться патогноманичными для АИГ. Диагноз данного заболевания должен основываться на комбинации различных характерных признаков с обязательным исключением других_причин, способствующих привести к развитию хронического диффузного поражения печени».

Международная группа по изучению аутоиммунного гепатита (1993) опубликовала диагностические критерии этого заболевания, выделив диагнозы определенного и вероятного аутоиммунного гепатита.

Лечение

Монотерапия преднизоном показана беременным или планирующим беременность женщинам, больным, у которых имеются новообразования, а также тяжелая форма цитопении, связанная с гиперспленизмом.

При монотерапии стероидными гормонами выраженные побочные эффекты не развиваются, если курс лечения составляет менее 18 месяцев, а доза преднизона не превышает 10 мг/сут. Поэтому данную схему можно

использовать у больных, которым предполагается провести короткий (6 месяцев или менее) курс лечения.

Начальная терапия

Поскольку все иммуносупрессанты обладают побочными эффектами, лечение проводится лишь у тех пациентов, у которых его целесообразность однозначно превосходит риск возникновения побочных реакций.

Абсолютными показаниями к лечению аутоиммунного гепатита являются:

Выраженная клиника

прогрессирование патологического процесса;

АлАТ > 10 норм;

АсАТ > 5 норм+ у-глобулины > 2 норм;

Если гистологически в ткани печени обнаруживаются мостовидные или мультилобулярные некрозы.

Относительными показаниями служат:

отсутствие и умеренно выраженная симптоматика заболевания;

АсАТ от 3 до 9 норм;

у-глобулины < 2 норм;

морфологически-перипортальный гепатит.

Лечение не проводится в случае

бессимптомного течения заболевания

декомпенсированного цирроза с кровотечением из вен пищевода в анамнезе,

при АсАТ < 3 норм,

выраженной цитопении,

наличии гистологических признаков портального гепатита,

неактивного цирроза

Начальная суточная доза преднизолона составляет 60 мг (реже 50 мг) в течение 1-й недели, 40 мг - в течение 2-й недели.

1 неделя	преднизолон	60 мг
2 неделя	преднизолон	40 мг
3 неделя	преднизолон	30 мг
4 неделя	преднизолон	25 мг
5 неделя	преднизолон	20 мг
6 неделя	преднизолон	15 мг
Поддерживающая доза через 6 недель		8-10 мг

Суточную дозу препарата можно уменьшают медленно (под контролем клинического течения заболевания, показателей активности процесса), на 2,5 мг каждые 1-2 нед, до поддерживающей, которую больной принимает до достижения полной клинико-лабораторной и гистологической ремиссии.

Лечение поддерживающими дозами преднизолона проводится длительно: от 6 мес до 2 лет, а у ряда больных - в течение всей жизни

Комбинированная терапия – преднизолон назначается в дозе 40 мг

Азатиоприн применяется по 50 мг постоянно после первой недели.

При недостаточной эффективности схемы целесообразно повышение дозы азатиоприна до 150 мг в сутки. Поддерживающая доза предиизолона составляет 5-10 мг, азатиоприна - 25-50 мг.

Эффективность терапии кортикостероидными гормонами доказана только у пациентов с высокоактивным воспалительным процессом. Соотношение "польза-риск" у больных с менее выраженным воспалением неизвестно.
Основные показатели эффективности проводимой терапии — уровни аспартатаминотрансферазы, билирубина и у-глобулина в сыворотке крови. В течение 2-недельного курса лечения, по меньшей мере, у 90 % больных происходит улучшение хотя бы одного из перечисленных параметров, что позволяет прогнозировать выживаемость на ближайшее время с 98 % точностью. Напротив, отсутствие снижения уровня билирубина после 2-недельной терапии у больных с мультилобулярными некрозами неизбежно предвещает смерть в течение 6 месяцев. Таким больным показана пересадка печени. Декомпенсированная печеночная недостаточность развивается у 43 % больных, ремиссия у которых не наступила в течение 2 лет лечения, и у 69 % больных, не достигших ремиссии за 4 года.
После 3-летнего курса лечения клиническая, биохимическая и гистологическая ремиссия наблюдается у 65 % больных. Средняя продолжительность курса лечения, необходимая для достижения ремиссии, составляет 22 месяца.
В течение 6 лет у 36 % пациентов, несмотря на терапию кортикостероидами, развивается цирроз печени. Цирроз печени обнаруживается ежегодно у 11 % больных в течение первых трех лет болезни, и у 1 % — в последующем.
У больных с аутоиммунным гепатитом и циррозом печени может формироваться гепатоцеллюлярный рак. Если цирроз печени существует не менее 5 лет, то рак возникает в 7 % случаев; при наличии цирроза более 13 лет вероятность развития опухоли печени достигает 29 %; при этом риск появления злокачественного новообразования в 311 раз выше, чем у здоровых обследуемых.

5.3. Самостоятельная работа по теме:
Разбор больных
5.4. Итоговый контроль знаний:
- ответы на вопросы по теме занятия;
- решение ситуационных задач

Вопросы по теме занятия

1. Этиология и патогенез аутоиммунных гепатитов (УК 1, ПК5)
2. Классификация аутоиммунных гепатитов (УК 1, ПК5)
3. Особенности клиники аутоиммунных гепатитов (УК 1, ПК5)
4. Диагностика аутоиммунных гепатитов(УК 1, ПК5)
5. Лечение аутоиммунных гепатитов (УК 1, ПК5, ПК 6)
6. Перекрестные синромы (УК 1, ПК5)

Ситуационные задачи по теме занятия
Задача 1. (УК 1, ПК 5, ПК 6)
Больная С., 25 лет, жалуется тяжесть в правом подреберье, тошноту, похудание, слабость.
Больной себя считает около года, когда впервые стали беспокоить вышеуказанные жалобы. Последнюю неделю больная отмечает повышение

температуры тела до субфебрильных цифр, кровоточивость из десен, выраженную утомляемость.
При осмотре: состояние больной удовлетворительное. Кожные покровы и видимые слизистые желтушны. Больная пониженного питания. ЧСС – 80 ударов в минуту, АД – 100/70 мм рт.ст. Со стороны системы органов дыхания патологии не найдено. Живот мягкий, безболезненный. Печень увеличена на 5 см из-под края реберной дуги, плотная, болезненная, желчный пузырь не пальпируется, селезенка не увеличена.
По данным УЗИ – печень увеличены, сосудистый рисунок обеднен, желчный пузырь нормальных размеров, стенка 4 мм, конкрементов не выявлено. Поджелудочная железа без патологических отклонений. Размеры селезенки – 112* 67 мм. В биохимических анализах крови - общий билирубин 66 мкмоль/л, реакция прямая, быстрая, АЛТ – 320 ед (норма – 40), АСТ – 120 (норма – 36), холестерин – 5,2 ммоль/л, щелочная фосфатаза – 270 ед (норма 360), β-липопротеиды – 31ед, ГГТП 826 ед (норма -60), общий белок – 60,0 г/л, альбумины – 42,2%, гамма-глобулины 36 %, СОЭ – 56 мм/ч, антимитохондриальные антитела, HBs Ag, анти HCV - отрицательные.
6. Ваш диагноз?
7. План обследования?
8. С какими патологиями следует провести дифференциальный диагноз?
9. Перечислите основные синдромы заболевания?
10. Лечение?

Задача 2. (УК 1, ПК 5, ПК 6)
Женщина, 32 лет, в течение 3-х лет страдает заболеванием печени с частыми рецидивами. При поступлении умеренная желтуха. Тоны сердца глухие. Печень по Курлову 16 х 14 х 10 см, уплотнена, селезенка на 2 см из -под реберной дуги. Рентгенологически в синусах небольшое количество выпота, дисковидные ателектазы, выпот в перикарде. Эритроциты 3,2 лейкоциты 3,9 СОЭ 44 мм тромбоциты 112, 2. Белок 72 г/л, альбумины 44%. Глобулины: а1 4% а.2 9% б 11% у 32%. Связанный билирубин 56 ммоль/л, свободный 38 ммоль/л. RW (+). АСТ , АЛТ 206, ЦИК 908 у.е.
6. Диагноз, каков механизм и форма данного заболевания?
7. Какова форма желтухи?
8. Какие характерны иммунологические показатели для данной патологии?
9. План лечения больной (основная патогенетическая терапия).
10. Противопоказания к назначению кортикостероидов.

Задача 3. (УК 1, ПК 5, ПК 6)
Больной М., 43 года. Около 3-х лет получает кордарон по поводу нарушений ритма сердца. Через год при медицинских осмотрах стали находить увеличение печени. Больному было рекомендовано обследование в стационаре, но он продолжал работать. Последние полгода состояние больного ухудшилось: отмечает повышенную утомляемость, постоянно беспокоит тошнота, тяжесть в правом подреберье, субфебрильная температура тела. Больной обратился к врачу.

Объективно: состояние удовлетворительное. Легкие и сердце без патологии. Пульс 80 в мин, АД – 120/80 мм рт.ст. Язык умеренно влажный, слегка обложен беловатым налетом. Живот при пальпации болезнен в правом подреберье. Печень вступает из-под края реберной дуги на 1,5-2 см, умеренной плотности, болезненная. Селезенка не увеличена. АСТ 2,5 нормы, АЛТ 25 норм.

1. Ваш диагноз?

2. С какими заболеваниями следует проводить дифференциальную диагностику?

3. План обследования?

4.Перечислите основные синдромы заболевания?
5. Лечение?

Задача 4. (УК 1, ПК 5, ПК 6)
Больная 33 года, хирургическая медсестра, в течение нескольких лет жалуется на слабость, снижение работоспособности. При обследовании выявлены повышение АЛТ до 15 норм, тимоловая 8. Длительное время принимает НПВП по поводу распространенного остеохондроза На УЗИ –умеренная гепатомегалия, селезенка не увеличена, вор.вена-8мм, сел.вена-0,6 см.На ФГС- эрозивный антральный гастрит, Н.р.- отрицательный.
1. ваш диагноз?
2.дополнительное обследование?
3. Лечение?

4. С какими заболеваниями следует проводить дифференциальную диагностику?

5. Перечислите основные синдромы заболевания?

Задача 5. (УК 1, ПК 5, ПК 6)
Больная С., 45 лет, жалуется на кожный зуд, тяжесть в правом подреберье, желтушное окрашивание кожных покровов, склер, похудание, слабость.

Больной себя считает около года, когда впервые стали беспокоить вышеуказанные жалобы. Последнюю неделю больная отмечает повышение температуры тела до субфебрильных цифр, кровоточивость из десен, выраженную утомляемость. В течение 20 лет принимала контрацептивные препараты.

При осмотре: состояние больной удовлетворительное. Кожные покровы и видимые слизистые желтушны. Ксантомы на веках, локтях. Кожа на ладонях и подошвенной поверхности стоп пигментирована. Больная пониженного питания. Пульс 60 в мин, АД – 105/70 мм рт.ст. В легких без патологии. Живот болезнен в правом подреберье. Печень увеличена на 5 см из-под края реберной дуги, плотная, болезненная, желчный пузырь не пальпируется, селезенка увеличена, у края реберной дуги, плотная.

По данным УЗИ, наличие камней в желчном пузыре не выявлено. Установлена гипербилирубинемия (общий билирубин 80 мкмоль/л, за счет прямой фракции), холестерин – 9,2 ммоль/л, ЩФ – 676 ммоль\л, ГГТП – 122, общий белок 60 г/л,

альбумины 47,2%, глобулины – 52,8%, СОЭ – 36 мм/ч, антимитохондриальные антитела отрицат.

1. Ваш диагноз?
2. Основные синдромы заболевания
3. План обследования?
4. Лечение
5. Противопоказания к назначению кортикостероидов при АИГ

6. Домашнее задание для уяснения темы занятия (согласно методическим указаниям к внеаудиторной работ по теме следующего занятия)
Тематика НИР- Соотношение "польза-риск" использования кортикостероидов у больных с АИГ

14. Рекомендуемая литература

Перечень основной литературы				**Кол-во экземпляров**	
№ п/п	**Наименование, вид издания**	**Автор(-ы), составитель(-и), редактор(-ы)**	**Место издания, издательство, год**	**В библиотеке**	**На кафедре**
1	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**
1.	Внутренние болезни [Электронный ресурс] : учеб. для мед. вузов. Т. 1.. - Режим доступа: https://www.books-up.ru/ru/read/vnutrennie-bolezni-v-2-t-t-1-2990917/	ред. С. И. Рябов	СПб. : СпецЛит, 2015.	ЭБС Букап	-/-
2.	Внутренние болезни [Электронный ресурс] : учеб. для мед. вузов. Т. 2.. - Режим доступа: https://www.books-up.ru/ru/read/vnutrennie-bolezni-v-2-t-t-2-2991838/	ред. С. И. Рябов	СПб. : СпецЛит, 2015.	ЭБС Букап	-/-
3.	Внутренние болезни [Электронный ресурс] : учебник. Т. 1. - Режим доступа: http://www.studmedlib.ru/ru/book/ISBN9785970433102.html	ред. В. С. Моисеев, А. И. Мартынов, Н. А. Мухин	М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015.	ЭБС Консультант студента (ВУЗ)	-/-

4	Внутренние болезни [Электронный ресурс] : учебник. Т. 2. - Режим доступа: http://www.studmedlib.ru/ru/book/ISBN9785970433119.html	ред. В. С. Моисеев, А. И. Мартынов, Н. А. Мухин	М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015.	ЭБС Консультант студента (ВУЗ)	-/-
5	Гастроэнтерология [Электронный ресурс] : руководство. - Режим доступа: http://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970432730.html	Я. С. Циммерман	М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015.	ЭМБ Консультант врача	-/-

19. **Перечень дополнительной литературы**
20.

				Кол-во экземпляров	
1	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**
1	Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: анатомо-эндоскопические и клинико-инструментальные основы этиологии, патогенеза, диагностики и лечения	О. Б. Дронова, И. И. Каган, А. А. Третьяков	М. : БИНОМ, 2014.	1	-/-
2	Гастроэнтерология [Электронный ресурс] : рук. для врачей. - Режим доступа: https://www.books-up.ru/read/gastroenterologiya-3001020/?page=1	ред. Е. И. Ткаченко	СПб. : СпецЛит, 2013.	ЭБС Букап	-/-
3	Гастроэнтерология [Электронный ресурс] : руководство. - Режим доступа: http://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970432730.html	Я. С. Циммерман	М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015.	ЭМБ Консультант врача	-/-
4	Классификации заболеваний внутренних органов [Электронный ресурс] : учеб. пособие. - Режим доступа: https://www.books-up.ru/read/klassifikacii-zabolevanij-vnutrennih-org	ред. А. В. Гордиенко, В. Ю. Голофеевский	СПб. : СпецЛит, 2013.	ЭБС Букап	-/-

21. **Электронные ресурсы:**
22. ЭБС КрасГМУ «Colibris»;
23. ЭБС Консультант студента ВУЗ
24. ЭМБ Консультант врача
25. ЭБС Айбукс
26. ЭБС Букап

27.ЭБС Лань
28.ЭБС Юрайт
29.СПС КонсультантПлюс
30.НЭБ eLibrary
31.БД Sage
32.БД Oxford University Press
33.БД ProQuest
34.БД Web of Science
35.БД Scopus
36.БД MEDLINE Complete

1. Индекс ОД. О.01.14.112. ТЕМА: «Холестатические заболевания печени: Первичный билиарный цирроз печени и первичный склерозирующий холангит »

2. Форма организации учебного процесса – практическое занятие
3. Методы обучения: Объяснительно-иллюстративный
4. Значение темы. Первичные аутоиммунные холестатические поражения печени представлены у взрослых двумя основными нозологическими формами — **первичным билиарным циррозом и первичным склерозирующим холангитом.** Первичный билиарный цирроз (ПБЦ) встречается преимущественно у женщин в возрасте от 40 до 60 лет, а первичным склерозирующим холангитом (ПСХ) женщины болеют значительно реже, чем мужчины. При отсутствии своевременной диагностики и адекватного лечения через 10 – 20 лет у больных развивается цирроз печени и печеночная недостаточность. Среди аутоиммунных заболеваний печени ПСХ считается самым редким.
Цели обучения:
Общая цель: - УК 1, ПК 1, ПК 2, ПК 5, ПК 6, ПК 8, ПК 9
Учебная цель: знать - этиологию, патогенез, клиническую картину, закономерности течения, важнейшие осложнения, прогноз и наиболее информативные методы диагностики
Уметь: провести обследование больных, интерпретировать данные дополнительных методов обследования;
владеть: современными схемами патогенетической и симптоматической терапии ЦП, схемами первичной и вторичной профилактики кровотечений из варикозно-расширенных вен пищевода, спонтанного бактериального перитонита, ГРС, диспансеризации и профилактики ЦП

5. План изучения темы:

5.1. Контроль исходного уровня знаний.

Тестовые задания по теме.(УК 1,ПК 1, ПК 2, ПК 5, ПК 6, ПК 8)

1.УВЕЛИЧЕНИЕ АКТИВНОСТИ ЩЕЛОЧНОЙ ФОСФАТАЗЫ НАБЛЮДАЕТСЯ
1) при внутрипеченочном холестазе
2) при вирусном гепатите
3) при первичном раке печени
4) при гемолитической анемии
5) при внутрипеченочном холестазе, при вирусном гепатите

2. В РАСПОЗНАВАНИИ ПБЦ НАИБОЛЕЕ ИНФОРМАТИВНЫМ ЯВЛЯЕТСЯ
1) УЗИ
2) повышение прямого билирубина
3) выявление в анализе крови антимитохондриальных антител 2М
4) высокий уровень активности щелочной фосфатазы
5) повышение непрямого билирубина

3. ПРИ ХОЛЕСТАТИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ УРОБИЛИНОГЕН В МОЧЕ
1) повышается
2) снижается
3) исчезает
4) не изменяется
5) снижается и исчезает

4. ПОЯВЛЕНИЕ БИЛИРУБИНА В МОЧЕ УКАЗЫВАЕТ
1) на паренхиматозную желтуху
2) на подпеченочную желтуху
3) на гемолитическую желтуху
4) на паренхиматозную желтуху и подпеченочную желтуху
5) на синдром портальной гипертензии

5. КЛИНИЧЕСКИМИ ПРОЯВЛЕНИЯМИ БИЛИАРНОГО СИНДРОМА ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ДИФФУЗНЫХ БОЛЕЗНЯХ ПЕЧЕНИ ЯВЛЯЮТСЯ
1) желтуха, кожный зуд, увеличенная печень с бугристой поверхностью, высокий уровень активности щелочной фосфатазы
2) кожный зуд, повышения активности аминотрансфераз
3) высокий уровень активности щелочной фосфатазы, анемия, лейкоцитоз, похудание
4) увеличенная печень с бугристой поверхностью, анемия, гипертермия
5) ксантелазмы, желтуха, кожный зуд, высокий уровень активности щелочной фосфатазы

6. В ДИАГНОСТИКЕ ХОЛЕСТАТИЧЕСКОГО СИНДРОМА ИМЕЮТ ЗНАЧЕНИЕ

1) повышения активности аминотрансфераз
2) уровня сывороточного железа
3)повышения холестерина, липопотеидов
4) повышения активности щелочной фосфатазы крови
5)повышения непрямого (свободного) билирубина крови

7. ПРИ ПСХ ОПАСНЫМ ЯВЛЯЕТСЯ:

1) развитие аутоиммунного тириоидита
2) развитие нефрита
3) лейкопения
4**)** развитие хронических воспалительных заболеваний кишечника
5) ускоренное СОЭ

8. ХАРАКТЕРНОЙ ЧЕРТОЙ ПЕРВИЧНОГО БИЛИАРНОГО ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ ЯВЛЯЕТСЯ

1) злокачественное клиническое течение
2) выраженная гепатомегалия
3) желтуха немеханической природы
4) повышение сывороточных липидов
5) повышение активности аминотрансфераз

9. ПРИ ПЕРВИЧНОМ БИЛИАРНОМ ЦИРРОЗЕ РЕКОМЕНДУЕТСЯ НАЗНАЧЕНИЕ

1) кортикостероидов
2) гепатопротекторов
3) урсодезоксихолевой кислоты
4) интерферонов
5) нуклеозидов

10. ПРЕПАРАТАМИ ВЫБОРА при ПБЦ И ПСХ ЯВЛЯЕТСЯ:

1) глюкокортикоиды
2) 3) кортизон
3) урсодезоксихолевая кислота
4) D-пеницилламин
5) роферон

5.2. Основные понятия и положения темы

Первичный билиарный холангит и первичный склерозирующий холангит (понятие, особенности течения , классификации, диагностика, возможности патогенетической терапии)

Первичный билиарный холангит (ПБХ) — хроническое медленно

прогрессирующее аутоиммунное деструктивно-воспалительное заболевание печени, ассоциированное с наличием антимитохондриальных антител (АМА), характеризующееся хроническим негнойным деструктивным гранулематозным холангитом с поражением междольковых и септальных желчных протоков трансформирующийся на различных этапах его эволюции в билиарный цирроз. При ПБХ постепенно разрушаются внутрипеченочные желчные протоки, что ведет к дуктопении и персистирующему холестазу с развитием в терминальной стадии печеночной недостаточности.

Первичный билиарный холангит (ПБХ), ранее известный как первичный билиарный цирроз, — редкое заболевание, поражающее преимущественно женщин, хотя в последнее время доля мужчин среди больных увеличивается. У детей случаи с классической клинической картиной не известны.

Распространенность

Обычно ПБХ болеют преимущественно женщины европейского происхождения (соотношение женщин и мужчин составляет 10:1), чаще в возрасте 35 лет и старше. Среди всех циррозов печени ПБХ составляет 6–12%. Заболевание встречается с частотой 19–35 случаев на 1 млн населения. Ежегодно ПБХ заболевают от 4 до 15 человек на 1 млн населения. В структуре мировой смертности от всех циррозов печени доля ПБХ составляет около 2%.

Этиология

ПБХ представляет собой заболевание неизвестной этиологии. Ниже представлены возможные триггерные факторы его развития.

1. Бактериальная инфекция: ряд инфекционных агентов (Escherichia coli, Mycobacterium gordonae, Chlamydia pneumoniae, Novosphingobium aromaticovorans) предположительно выступает в качестве запускающих факторов развития ПБХ. У больных ПБЦ часто выявляется хроническая мочевая инфекция, обусловленная контаминацией E. coli. В ряде случаев удается выявить микобактериальную нуклеиновую кислоту в ткани печени больных ПБЦ. Инфекция усиливает текущий аутоиммунный процесс путем локальной активации антигенпрезентирующих клеток и гиперпродукции антигенов.
2. Вирусная инфекция – прежде всего, реовирус III типа. Предполагается триггерная роль реовируса III типа в развитии иммунологически опосредованного пораженижелчных протоков. Вирусы могут стимулировать поликлональную активацию В-лимфоцитов, которые, в свою очередь, усиливают выработку антител и иммунных комплексов, способных повреждать собственные ткани.
3. Лекарственные средства, в первую очередь – хлорпромазин, являющийся триггером аутоиммунного повреждения междольковых и септальных желчных ходов.
5. Гормональные факторы – эстрогены (учитывая соотношение числа заболевших мужчин и женщин).
6. Генетические факторы (в отличие от других аутоиммунных заболеваний при ПБЦ нет четкой ассоциации между болезнью и генотипом HLA-системы).

При развитии заболевания в нескольких поколениях отмечается более ранний дебют и более агрессивное течение в последующих поколениях. Среди генетических факторов, связанных с повышенной частотой развития ПБХ, обнаружено увеличение частоты полиморфизма гена рецептора к витамину D. О мультифакторной генетической природе ПБХ свидетельствует конкордантность заболевания у однояйцевых близнецов, более частая встречаемость заболевания при Х-хромосомной патологии (у женщин с ПБХ встречается потеря одной Х-хромосомы в периферических лейкоцитах), снижение активности анионного переносчика AE2 в лимфоцитах и билиарном эпителии, который участвует в транспорте хлоридов, бикарбонатов и других анионов.

Понимание патогенеза ПБХ. Что приводит к развитию ПБХ, точно не установлено. По-видимому, значительную роль играют средовые факторы, запускающие, при наличии иммуно- и эпигенетических факторов риска, хроническое иммуноопосредованное повреждение эпителия желчных протоков с последующим холестазом, дуктопенией и прогрессирующим билиарным фиброзом.

Расширение познаний относительно ПБХ привело к разграничению уровней риска при нем на высокий и низкий по ответу на терапию препаратом первой линии —урсодезоксихолевой кислотой (УДХК). Для идентификации наибольшего риска тяжелых осложнений значимы возраст начала и длительность заболевания, пол и динамика ряда биохимических и серологических показателей до и на фоне__УДХК-терапии. По данным современного анализа международных регистров, 10-летняя выживаемость у получавших УДХК больных близка к 80 %. По данным прежних популяционных исследований в Великобритании, средняя выживаемость с момента появления симптомов составляла приблизительно 9–10 лет. Примерно у 25 % больных за этот срок развивалась печеночная недостаточность. Йельское исследование, показавшее более высокую, достигавшую 16 лет в «бессимптомных» случаях, медианную выживаемость, свидетельствует о неоднородности уровня риска. В отсутствие эффективной терапии медианный срок развития обширного фиброза печени составлял приблизительно 2 года, но у 1/3 больных на протяжении 4 лет наблюдения сохранялась ранняя стадия заболевания. В то же время, по данным некоторых проспективных исследований, за 6 лет цирроз развился у каждого 2 больного, получавшего пеницилламин или плацебо, тогда как у получавших УДХК это происходило только в 1 из 10 случаев.

Патоморфология

Выделяют 4 морфологические стадии ПБХ:

• стадия 1 (портальная) – воспалительная деструкция междольковых и септальных желчных протоков;

• стадия 2 (перипортальная) – появляется пролиферация желчных протоков и редукция желчных протоков, в связи с чем в печени обнаруживаются признаки холестаза;

• стадия 3 (септальная) – отличается фибротическими изменениями без образования узлов регенерации;

• стадия 4 (цирроз) – морфологическая картина выраженного микронодулярного цирроза с нарушением архитектоники печени и формированием регенераторных

узлов на фоне выраженных фибротических изменений, признаки периферического и центрального холестаза.

При морфологическом исследовании биоптата характерным является асимметричное разрушение желчных протоков в области портальных триад, гранулематоз, инфильтрация портальных трактов эозинофилами, CD4+ лимфоцитами, плазматическими клетками, повышение экспрессии антигенов основного комплекса гистосовместимости I и II классов, повышение билиарной экспрессии HLA II класса, молекул адгезии, костимулирующих молекул. **Клиническая картина**

ПБХ в настоящее время диагностируют на значительно более ранних стадиях, чем в прошлые годы (у 50–60% пациентов на момент установления диагноза еще нет клинических проявлений).

Заболевание выявляют в бессимптомной стадии по изменениям в анализах крови, которые выполняют по причинам, не всегда связанным с заболеваниями печени.

В течении ПБЦ выделяют несколько стадий.

• доклиническая стадия, при которой у пациентов определяется наличие АМА при нормальных биохимических показателях функции печени.

Диагноз подтверждается пункционной биопсией печени.

Период от выявления АМА в сыворотке крови до изменений лабораторных тестов составляет около 6 лет.

Во второй стадии при отсутствии клинических проявлений можно обнаружить повышение уровня щелочной фосфатазы (ЩФ) в 2–3 раза, γ-глютамилтранспептидазы (ГГТП), лейцинаминопептидазы (ЛАП), холестерина (ХС), повышается уровень АМА в диагностическом титре при нормальных показателях функциональных печеночных тестов (кроме синдрома холестаза).

Заболевание проявляется внезапно неспецифической симптоматикой в виде повышенной утомляемости, слабости, кожного зуда, не сопровождающегося желтухой, в связи с которым больные вначале обращаются к дерматологу и психиатру и лечатся по поводу нейродермита, аллергии.

Наиболее характерным начальным симптомом ПБХ у 50–64% больных является зуд кожи, на многие годы опережающий развитие желтухи. Зуд вначале интермиттирующий, а затем постоянный, усиливающийся в ночное время: на коже спины, бедер, рук имеются следы расчесов, что существенно снижает качество жизни больных ПБХ. Нередко зуд кожи, продолжающийся от полугода до 5–10 лет (до появления холестатической желтухи), бывает единственным симптомом болезни и может не сопровождаться гепатомегалией, желтухой и астеновегетативным синдромом. Зуд кожи при ПБХ обусловлен раздражением кожных рецепторов не экскретируемыми печенью желчными кислотами, которые поступают в кровь (холемия) из пораженных внутрипеченочных желчных протоков. Желтуха может отсутствовать в начале заболевания, но появляется через 6 месяцев – 2 года после возникновения зуда. Желтуха – поздний признак ПБХ, нарастает медленно.

В 25% случаев оба симптома возникают одновременно, а появление желтухи, предшествующей зуду, наблюдается крайне редко. Кожный зуд может

появиться в период беременности, что часто расценивается как проявление внутрипеченочного холестаза беременных, а не ПБХ.
Первыми проявлениями заболевания могут быть появление кожных ксантелазм (отложение глыбок холестерина) в области век, ладоней, локтей, ягодиц, боль в суставах и мышцах. Темно-коричневая пигментация кожи (меланодермия) вначале появляется в области лопаток, а затем становится диффузной, имеет место у 53% больных уже в начальных стадиях болезни. Медленно нарастающая холестатическая желтуха с умеренной в начальных стадиях конъюгированной гипербилирубинемией может быть одним из первых симптомов у 50–60% больных ПБХ. В среднем до появления первых печеночных клинических признаков проходит 5 лет, а до развития терминальной стадии болезни – 10–15 лет.
В третьей стадии на фоне ухудшения состояния больного и прогрессирующей слабости появляются развернутые клинические признаки холестаза. Заболевание сопровождается мучительным кожным зудом, интенсивной желтухой со следами расчесов на теле, кожными ксантомами, ксантелазмами, которые могут приводить к парестезиям в конечностях за счет развития периферической полинейропатии (у 50% больных). Патогномоничным является наличие гепатомегалии, часто со спленомегалией и гиперспленизмом.
На поздних стадиях ПБХ часто развивается остеомаляция, остеопороз и периостальное новообразование кости (увеличение концевых фаланг пальцев – барабанные палочки). Остеопороз выражен в позвоночнике, ребрах, костях таза и нередко сопровождается компрессионными переломами нижнегрудных и поясничных позвонков, ребер, трубчатых костей: интенсивная боль в позвоночнике является симптомом поздних стадий ПБХ.
Четвертая стадия характеризуется медленным развитием декомпенсированного цирроза печени (ЦП): прогрессирующая желтуха, кахексия, проявления портальной гипертензии. Зуд кожи в терминальной стадии часто ослабевает или исчезает при прогрессирующей печеночно-клеточной недостаточности. Пигментация кожи усиливается, определятся плотный отек кожи (гиперкератоз), как при склеродермии. Нарушение секреции желчи приводит к атрофии ворсинок тонкой кишки и развитию синдром мальабсорбции жирорастворимых витаминов (А, Д, Е, К). По мере нарастания холестаза прогрессирует диарея, креаторея, стеаторея, остеопороз с остеомаляцией и патологическими переломами, ксерофтальмия и геморрагический синдром.
На стадии сформировавшегося цирроза печени преобладают синдром портальной гипертензии и печеночно-клеточной недостаточности. Больные погибают от явлений печеночно-клеточной недостаточности, кровотечения из расширенных вен пищевода, патологических переломов.
Патогномоничным для ПБЦ являются яркие клинические проявления – интенсивный кожный зуд, желтуха, гиперпигментация кожного покрова, ксантомы и ксантелазмы, стеаторея. Характерным считается повышение в 2–3 раза маркеров холестаза (ЩФ, ГГПТ, ЛАП, холестерин), повышение IgM и

выявление АМА в сыворотке крови в титре >1:40, отсутствие изменений со стороны внепеченочных желчных протоков, системные проявления ПБХ. Системные проявления ПБЦ выявляются в 43–84% случаев.
Под системными поражениями при ПБХ понимают внепеченочные поражения, обусловленные иммунными механизмами, и эта системность поражений часто определяет многообразие клинической картины заболевания, иногда определяет характер течения ПБХ и может приобретать ведущее значение. Системные проявления могут предшествовать развернутой клинической картине ПБХ, долгое время оставаться единственными его признаками. Классификация внепеченочных проявлений и сочетающихся заболеваний при ПБХ включает: эндокринные (аутоиммунный тиреоидит), экзокринные (синдром Шегрена, недостаточность поджелудочной железы), гематологические (аутоиммунная тромбоцитопения, гемолитическая анемия), кожные (красный плоский лишай), нейромышечные и суставные (артропатия, миастения, миелит), почечные (гломерулонефрит, почечный канальциевый ацидоз), легочные (фиброзирующий альвеолит), кишечные (целиакия, коллагеновый колит), аутоиммунные и другие (синдром Рейно, системная склеродермия, CREST-синдром, системная красная волчанка, дерматомиозит, полимиозит, ревматоидный артрит, антифо
ПБХ дифференцируют с обструкцией внепеченочных желчных ходов, первичным склерозирующим холангитом, холангиокарциномой, аутоиммунным гепатитом, аутоиммунным холангитом, лекарственным холестазом, хроническим вирусным гепатитом С, саркоидозом.
Диагностика
Важным в диагностике ПБХ является выраженная и нарастающая гипербилирубинемия, отражающая процесс декомпенсации и являющаяся неблагоприятным прогностическим фактором.
Характерные изменения для синдрома холестаза проявляются повышением активности ЩФ (превышая норму более чем в 4 раза), ГГПТ, ЛАП, конъюгированного билирубина, холестерина.
Уже в начале заболевания характерна выраженная гиперлипидемия с повышением концентрации холестерина, β-липопротеидов, фосфолипидов и неэстерифицированных жирных кислот. Однако значимых доказательств повышения кардиологического риска при ПБХ не опубликовано При иммунологическом исследовании выявляется гипергаммаглобулинемия вследствие изолированного повышения IgM в виде мономера или в сочетании с повышением содержания IgG. Возможно повышение уровня аспартат (АсАТ) и аланинаминотрансфераз (АлАТ), отражающее воспаление и некроз печеночной паренхимы, особенно в сочетании с повышением уровня IgG. Отношение АсАТ/АлАТ > 1 указывает на прогрессирующий фиброз печени. Высокий уровень билирубина характерен для далеко зашедшего заболевания. Сопутствующие гипербилирубинемии тромбоцитопения, гипоальбуминемия и повышение международного нормализованного отношении (МНО) свидетельствуют о развитии клинически значимого цирроза печени.
Специфические антитела при ПБЦ обнаруживаются часто, особенно АМА в титре >1:40. АМА-серопозитивность наблюдается более чем в 90 % случаев. У 10–40% больных определяются

и антинуклеарные антитела (ANA), а у 40% больных ПБХ – антитела к мембранам гепатоцитов, все они принадлежат к классу IgM. До недавнего времени отличительным признаком ПБХ считалось обнаружение АМА в титре ≥1:40, обычно выше 1:160. Типичная гистологическая картина ПБХ может быть при отсутствии АМА в сыворотке и даже при бессимптомном течении процесса и нормальных показателях печеночных проб. Характерным является обнаружение неспецифических аутоантител (ревматоидный фактор, антитела к гладким мышцам (ASMA), антитромбоцитарные антитела и др.), повышение концентрации молекул адгезии в крови (ICAM-1, VCAM-1, E-селектин), периферическая эозинофилия.

Биопсия печени для диагностики ПБЦ обязательна с целью подтверждения диагноза, определения стадии болезни и принципиально важна при подозрении на наличие сочетанного с ПБХ аутоиммунного гепатита (оверлап-синдром).

ПБХ не вызывает морфологических изменений печени, поддающихся визуализации. УЗИ органов брюшной полости при подозрении на ПБХ необходимо, чтобы исключить внепеченочную этиологию холестаза и новообразований печени, а также выявить признаки далеко зашедшего поражения, те же, что и при других заболеваниях: очаговые изменения, портальная гипертензия, спленомегалия, асцит. При ПБХ часто наблюдается увеличение лимфоузлов ворот печени.

Гистологическая картина ПБХ характеризуется хроническим негнойным воспалением вокруг внутридольковых и септальных желчных протоков, разрушающим их. Его описывают как «цветущее поражение». Часто оно обнаруживается уже в начальных стадиях заболевания. Воспалительные инфильтраты состоят преимущественно из Т-лимфоцитов с небольшой примесью В-лимфоцитов, макрофагов и эозинофилов. Иногда наблюдаются эпителиоидные гранулемы. Прогрессирующее поражение желчных протоков приводит к дуктопении, воспалению и отложению коллагена.

Рекомендации

7. У взрослых с холестазом в отсутствие признаков системного заболевания основанием для диагноза ПБХ может быть повышение уровня ЩФ в сочетании с титром АМА > 1:40.

8. При АМА-серонегативности основанием для диагноза ПБХ при холестазе может служить АНА-специфическая флюоресценция в виде пятен в ядре или перинуклеарных колец либо положительный результат твердофазного иммуноферментного анализа на sp100 или gp210.

9. Биопсия печени для подтверждения диагноза ПБХ необходима только при отсутствии ПБХ-специфических антител или подозрении на сопутствующее заболевание печени (аутоиммунный гепатит, НАСГ, поражение системным заболеванием).

Эластометрия печени. Эластичность печени, измеренная путем ультразвуковой эластографии с контролем вибрации (VCTE), показала себя лучшим суррогатным маркером цирроза и тяжелого (например, мостовидного) фиброза при ПБХ. Кроме того, показатель эластометрии печени выше 9,6 кПа сопровождается 5-кратным увеличением риска печеночной недостаточности,

смерти и необходимости ТП. Более информативна, чем сам по себе показатель эластометрии, в отношении исхода ПБХ отрицательная динамика этого показателя, поэтому он может быть использован как суррогатный маркер прогрессирования ПБХ. По данным упомянутого исследования, у получавших УДХК больных
с циррозом показатель эластометрии за период наблюдения значительно ухудшился. Исходя из его результатов,

Лечение
В настоящее время достаточно эффективной и специфической терапии ПБХ нет. Диета при ПБЦ должна быть физиологически полноценной по содержанию белка (1,2–1,4 г/кг), углеводов (4–5 г/кг), с умеренным ограничением жиров (до 1,2 г/кг), с преимущественным потреблением растительных масел, богатых омега-6 жирными кислотами. Необходимо пищевой рацион обогащать антиоксидантами, витаминами А, Е, С, В5, солями кальция, лецитином, омега-3 жирными кислотами, клетчаткой.
Урсодезоксихолевая кислота (УДХК) считается препаратом
выбора для лечения первичного билиарного холангита. Воспроизводимых и неоднозначных данных в пользу применения других препаратов, в
т. ч. иммунодепрессантов, исследования не показали. Результаты этих исследований описаны в ранее опубликованных рекомендациях и обзорах и здесь не приводятся.
Применение препарата способствует снижению уровня основных сывороточных маркеров холестаза и уровня иммуноглобулинов, а также приводит к снижению уровня общего IgM и IgM – АМА в сыворотке крови пациентов. Положительное влияние УДХК связано со следующими эффектами:
• цитопротективное действие – вытесняет токсичные желчные кислоты из энтерогепатической циркуляции и предупреждает их повреждающее действие на мембраны гепатоцитов, митохондрий, что снижает цитолиз в результате окислительного стресса;
• иммуномодулирующее действие – снижает экспрессию молекул HLA 1-го типа на гепатоцитах и HLA 2-го типа на холангиоцитах, предотвращая тем самым развитие аутоиммунных реакций; уменьшение образования цитотоксических Т-лимфоцитов, снижение продукции провоспалительных
цитокинов: IL-1, IL-6, TNF-α, IFN-γ. Подавляет выработку Ig A,M, G – т.е. оказывает иммуносупрессивный эффект;
• антихолестатическое действие – защищает поврежденные холангиоциты от токсического действия гидрофобныжелчных кислот, ограничивает накопление токсических компонентов желчи в гепатоците при холестазе и стимулирует выведение токсичных желчных кислоты из гепатоцита,
снижает синтез холестерина в печени и его всасывание в кишечнике;
• антипруритическое действие – уменьшает образование токсичных желчных кислот;
• антиапоптотическое действие – снижает концентрацию ионизированного кальция в клетках, что предотвращает выход цитохрома С из митохондрий и блокирует активацию каспаз и апоптоз холангиоцитов;

• антифибротическое действие – положительно влияет на соотношение сывороточных маркеров фиброгенеза и фибролиза – отмечается снижение сывороточной концентрации N-терминального пептида коллагена III типа и матриксных металлопротеиназ при одновременном повышении уровня их тканевых ингибиторов;
• холеретическое действие – стимулирует секрецию желчи;
• химиопрофилактическое действие – снижает риск печеночной и внепеченочной малигнизации при ПБЦ, т.е. риск развития холангиоцеллюлярной карциномы и колоректального рака.
УДХК вполне безопасна. Ее побочное действие при приеме в рекомендованных дозах минимально: прибавка массы тела около 3 кг в первые 12 мес. терапии, истончение волос, изредка — диарея и метеоризм.
Препараты УДХК (Урсофальк, Урсолизин, Урсосан, Урсохол) назначается в дозе 13–15 мг/кг в сутки однократно вечером либо в два приема. При неэффективности стандартных доз УДХК возможно применение высоких доз препарата – 20 мг/кг в сутки. Терапия УДХК наиболее эффективна у пациентов с I и II гистологической стадией ПБХ и позволяет повысить показатели выживаемости у этой группы больных. Препарат можно назначать при любой стадии заболевания. Начальный ответ обнаруживается через 4–6 недель после начала лечения, нормализация биохимических показателей через 2 года отмечена у 20% пациентов и у 15% пациентов – через 5 лет. Длительный прием УДХК улучшает биохимические показатели,
включая уровень сывороточного билирубина, ЩФ, повышает выживаемость пациентов, замедляет прогрессирование фиброза печени при раннем ПБХ и развитие варикозного расширения вен пищевода (риск развития варикозно расширенных вен пищевода в течение 4 лет снижается с 58 до 16%). По мере прогрессирования цирротических изменений в печени эффективность препарата снижается. Согласно рекомендациям Американской ассоциации по исследованию заболеваний печени указывается, что пациентам с ПБХ рекомендовано назначение УДХК в дозе 13–15 мг/кг в сутки разделенной на несколько приемов или в виде однократной дозы. При использовании холестирамина интервал между его приемом и приемом УДХК должен составлять не менее 4 часов. В оптимальной дозе – 13–15 мг/кг в сутки препараты УДХК назначаются пожизненно. Сообщений о тератогенности УДХК не опубликовано, как и данных доказательных исследований ее применения у беременных и кормящихженщин. Прием УДХК до беременности, в I и последующих триместрах и при естественном вскармливании считают безопасным, благодаря чему препарат применяют при внутрипеченочном холестазе беременных.
Обетихолевая кислота. Обетихолевая кислота (ОБХК) — полусинтетический аналог гидрофобных желчных кислот, высокоселективный по отношению к FXR. Активирующая эффективность ОБХК во много раз выше, чем ее эндогенного аналога — хенодезоксихолевой кислоты. ОБХК также вызывает экспрессию вырабатываемых слизистой кишечника гормонов, в частности FGF-19. Первое многоцентровое рандомизированное исследование ОБХК с двойным слепым контролем оценивало эффективность трех ее доз (10, 25 и 50 мг/кг в сутки) в дополнение к УДХК-терапии при ПБХ со стойким повышением уровня ЩФ в

сыворотке более чем в 1,5 раза выше верхней границы нормы. Основным оцениваемым показателем в этом исследовании было снижение уровня ЩФ в сыворотке против первоначального под влиянием каждой из доз ОБХК по сравнению с плацебо. У 87, 69 и 7 % больных, получивших полный курс ОБХК, уровень ЩФ снизился соответственно по крайней мере на 10 и 20 % или до нормы (из получавших плацебо — у 14, 8 и 0 % соответственно).

Рекомендации

1. Подтверждение биохимической эффективности перорального применения ОБХК получено в исследовании III фазы у больных с уровнем ЩФ > 1,67 раза выше верхней границы нормы и повышением уровня билирубина менее чем до 2-кратной верхней границы нормы. ОБХК показана в дополнение к УДХК при недостаточном ответе на нее или как монотерапия при ее непереносимости. EASL считает показанным применение ОБХК в подобных случаях в начальной дозе 5 мг с последующим увеличением за 6 мес. до 10 мг в зависимости от переносимости.

Препараты, применяемые вне лицензированных показаний

Будесонид — синтетический кортикостероид, который интенсивно метаболизируется до попадания в системный кровоток при первичном прохождении через печень, а потому обладает минимальным по сравнению с преднизолоном побочным действием. При далеко зашедшем поражении печени метаболизм будесонида снижается, что при циррозе и портальной гипертензии может повлечь за собой неблагоприятные последствия. Имеются единичные сообщения о благоприятном влиянии будесонида (9 мг/кг в сутки) в сочетании с УДХК на гистологическую картину и биохимические показатели при ПБХ с выраженными проявлениями «пограничного» гепатита. Основанием для применения будесонида послужила связь повышения уровня сывороточных аминотрансфераз с «пограничным» гепатитом и прогрессированием ПБХ. Однако повышение уровня аминотрансфераз может быть и следствием холестатического повреждения гепатоцитов, отличающегося от паренхиматозного воспаления. Желчные кислоты в нетоксичных, недетергентных концентрациях индуцируют экспрессию и секрецию медиаторов воспаления, тогда как в высоких — апоптоз, а в очень высоких — даже некроз. С этой точки зрения иммуносупрессия не может оказывать благоприятное действие. Однако примечательно, что *in vitro* будесонид и УДХК оказывают синергичное действие, усиливая экспрессию AE2, защищающую желчные протоки.

По данным 3-летнего рандомизированного исследования (77 больных ПБХ без цирроза), комбинированная терапия будесонидом в дозе 6 мг/сут + УДХК (46 больных) сопровождалась уменьшением фиброза печени на 25 %.

Производные фиброевой кислоты (фибраты). Фибраты оказывают мощное антихолестатическое действие за счет стимуляции рецепторов, активируемых пролифератором пероксисом (PPAR). Потому к этим препаратам при холестатических заболеваниях печени проявляется устойчивый интерес. Однако в некоторых странах ПБХ включен в число противопоказаний к приему фибратов, т. к. имеются сообщения об их гепатотоксичности. В больших дозах фибраты угнетают активность некоторых цитохромных ферментов, в частности CYP2C9. Заслуживает внимание то, что CYP2C9 кон-

тролирует фармакокинетику нестероидных противовоспалительных средств и сочетать последние с большими дозами фибратов нельзя. В терапевтических дозах производные фиброевой кислоты повышают уровень АлАТ и АсАТ в сыворотке, очевидно, в связи с транскрипционным действием на синтез печеночных аминотрансфераз. Возможное повышение уровня креатинина в связи с его гиперпродукцией в мышцах вызывает опасения относительно нефротоксичности и требует настороженности и
постоянного контроля. Кроме того, 5–10 % , принимающих фибраты, особенно безафибрат, больных испытывают боль в мышцах и костях.
Вместе с тем, комбинированная терапия фенофибратом + УДХК выявили снижение под ее влиянием уровня сывороточной ЩФ. По данным метаанализа, в целом частота полного биохимического ответа на такую терапию составила 69 %. Однако остается неясным, как влияют фибраты на прогрессирование фиброза. По одним данным, гистологическая кар-
тина улучшается, по другим — ухудшается.
Рекомендации

1. Результаты рандомизированного клинического исследования применения при ПБХ будесонида (у больных без цирроза) и безафибрата (обоих в сочетании с УДХК) еще не опубликованы, в связи с чем рекомендаций по их терапевтическому применению EASL дать не может.

При одновременном появлении симптомов ПБХ и АИГ или возникновении симптомов АИГ на фоне ПБХ.

Наличие характерных для АИГ симптомов ухудшает прогноз ПБХ и сопровождается более быстрым прогрессированием фиброза. Гистологическая картина «пограничного» гепатита является предиктором прогрессирования ПБХ. Однако крупных продолжительных исследований прогноза при терапии УДХК и кортикостероидами или комбинированной иммуносупрессивной терапии не опубликовано. В большинстве случаев при АИГ на фоне ПБХ назначают кортикостероиды (преднизолон или преднизон). Их эффективность не отличается от таковой при изолированном АИГ. Комбинированная терапия кортикостероидами и азатиоприном реже, чем при изолированном АИГ, сопровождается кумулятивным побочным действием кортикостероидов и при ПБХ с чертами АИГ высокоэффективна
При возникновении симптомов ПБХ на фоне АИГ. Учитывая редкость побочного действия и возможность отдаленного благоприятного эффекта, с практической точки зрения дополнение терапии УДХК рационально, особенно у относительно молодых больных, у которых можно ожидать развития дуктопении и билиарного цирроза в недалеком будущем.
Рекомендации
1. Проявления АИГ обнаруживаются приблизительно у 10 % больных ПБХ. В большинстве случаев они возникают одновременно с проявлениями ПБХ, но иногда — спустя годы после того, как диагностирован ПБХ. Для под-
тверждения сопутствующего АИГ обязательна биопсия.
Она показана при непропорционально высоком уровне АлАТ и/или IgG
2. При ПБХ с характерными для АИГ чертами благоприятное действие оказывает дополняющая УДХК иммуносупрессивная терапия. Она показана при

выраженном «пограничном» гепатите. Показания к ней следует оценивать и при умеренном «пограничном» гепатите. Больных необходимо информировать о возможном побочном действии иммуносупрессивной терапии.

Терапия симптомов ПБХ и его внепеченочных проявлений

Как противозудные препараты первой линии при ПБХ широко используют секвестранты желчных кислот, хотя данные в пользу их эффективности ограничены и они плохо переносятся из-за побочного действия (метеоризма и запора). Может облегчить зуд невсасывающаяся ионообменная смола **холестирамин.** Секвестранты желчных кислот ухудшают всасывание в тонкой кишке других лекарственных средств, в т. ч. УДХК и ОБХК, поэтому принимаются за 2–4 ч до или через 2–4 ч после них, о чем врачи и фармацевты должны предупреждать пациентов. Новый секвестрант **колесевелам** часто переносится лучше, но несмотря на сообщения о его благо приятном действии и снижении уровня желчных кислот под его влиянием, недавнее плацебо-контролируемое испытание его эффективность не подтвердило. Полезным препаратом второй линии является **рифампицин**, действующий, по-видимому, как агонист прегнан-Х-рецептора. Рандомизированные плацебо-контролируемые испытания и данные метаанализов подтвердили его эффективность при холестатическом зуде. Потенциальное побочное действие рифампицина (гепатотоксичность и гемолиз) требует регулярного контроля показателей сыворотки и крови при его применении. Кроме того, рифампицин влияет на метаболизм витамина К, что может, особенно на фоне желтухи, приводить к увеличению МНО. **Антигистаминные препараты** иногда оказывают неспецифическое противозудное действие, вероятно, за счет своих седативных свойств. Как самостоятельные противозудные средства они не рекомендуются, но иногда полезны как дополнительные.

Рекомендации

1. Поэтапный подход к терапии зуда. Тяжелый зуд может быть проявлением агрессивного дуктопенического варианта ПБХ, при котором прогноз неблагоприятен. Больных с подобным зудом следует направлять на консультацию в специализированные центры.
2. Исходя из наиболее благоприятного профиля безопасности, как средство первой линии, несмотря на некоторые его недостатки, рекомендуется назначать холестирамин, не упуская из вида профилактику его взаимодействия с другими препаратами, обусловленного анионсвязывающими свойствами.
3. Как антизудный препарат второй линии рекомендуется рифампицин в дозе 150–300 мг/сут с контролем биохимических показателей функции печени через 6 и 12 нед. от начала терапии и с последующим увеличением дозы, учитывая его потенциальную гепатотоксичность, и немедленной отменой, если она проявилась.

Остеопороз.

Рекомендации

1. Риск остеопороза следует иметь в виду у всех больных ПБХ.

2. Как часть оценки риска остеопороза следует определять минеральную плотность костей посредством ДРА при постановке диагноза ПБХ и повторять измерение позднее в зависимости от показаний.
3. Дотации кальция и витамина D при ПБХ назначаются в соответствии с местными рекомендациями.
4. Бисфосфонаты — эффективные и безопасные средства при связанном с ПБХ остеопорозе со значительным риском переломов костей. При варикозе пищевода и желудка их применение требует осторожности. Проводить терапию следует соответственно рекомендациям по лечению остеопороза.
Бисфосфонаты – производные дифосфоновой кислоты, ингибируют активность остеокластов, снижают резорбцию костнойткани при остеопорозе. Применяют препараты I поколения (клодронат натрия в виде инфузий 300 мг в 5% растворе глюкозы – первые 5 дней, затем в капсулах по 2 капсулы [0,8 г] 3 раза в сутки курсами по 60 дней; алендронат натрия – по 10 мг 1 раз в сутки, длительно, до года, с уменьшением дозы до 5 мг в сутки).
Препараты II поколения (памидронат) – вводят по 15–30 мг в виде инфузий, препараты III поколения – ризедронат натрия – по 5 мг в сутки или 35 мг 1 раз в неделю.
Рекомендуется прием жирорастворимых витаминов per os: ретинол пальмитат (витамин А) – 25 000–50 000 МЕ в сутки 1–3 раза в неделю короткими курсами (длительное назначение приводит к гепатотоксичности), колеальциферол (витамин D3) – 50 000 МЕ/мл 3 раза в неделю или 100 000 МЕ в/м 1 раз в месяц, витамин К – 5–10 мг в сутки, токоферола ацетат (витамин Е) – 100 мг 2 раза в сутки (длительное назначение может вызвать пелиоз печени).

Прогноз

Прогноз зависит от стадии ПБХ: при бессимптомном течении продолжительность жизни достигает 15–20 лет и более, средняя продолжительность жизни у больных с клиническими проявлениями – 8 лет. Средняя продолжительность перехода в IV стадию при ПБЦ составляет для больных с I стадией 25 лет, для больных со II стадией – 20 лет, для больных с III стадией – всего лишь 4 года.
Наиболее важными прогностическими факторами при ПБЦ являются содержание билирубина сыворотки крови и показатели шкалы Мэйо:
• у больных с содержанием билирубина в сыворотке 34,2– 102,6 мкмоль/л средняя ожидаемая продолжительность жизни составляет 4,1 года;
• при содержании билирубина в сыворотке 102,6–170,1 мкмоль/л средняя ожидаемая продолжительность жизни составляет 2,1 года;
• у пациентов с показателями билирубина в сыворотке более 170,1 мкмоль/л средняя ожидаемая продолжительность жизни составляет 1,4 года.
При хорошем биохимическом ответе на терапию УДХК выживаемость пациентов превосходит поргностическую, расчитанную по основной прогностическтй модели выживаемости больных с ПБЦ «Мэйо» **(зеленая кривая).** В свою очередь **хорошим биохимическим ответом** принято считать нормализацию

уровня билирубина - менее 1 мг/дл (либо менее 17 мкмоль/л) в системе Си, уровень щелочной фосфатазы (ЩФ) - меньше или равен трехкратному лимиту нормы, уровень аспартатаминотрансферазы (АСТ) - меньше или две нормы через год терапии УДХК (**Парижские критерии).** Что касается **Барселонских критериев**, то это снижение на 40 % либо нормализация уровня щелочной фосфатазы через год терапии УДХК. Билирубин – это основной прогностический маркер у больных первичным билиарным циррозом.

ПЕРВИЧНЫЙ СКЛЕРОЗИРУЮЩИЙ ХОЛАНГИТ (ПСХ)

ОПРЕДЕЛЕНИЕ. ПСХ - это хроническое прогрессирующее холестатическое заболевание печени неясной этиологии, характеризующееся негнойным деструктивным воспалением, облитерирующим склерозом и сегментарной дилятацией внутри- и внепеченочных желчных протоков, приводящее к развитию вторичного билиарного цирроза, портальной гипертензии и печеночной недостаточности

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ. Распространенность ПСХ в разных странах отличается. Так, в Северной Европе она составляет 10 на 100 тысяч населения, а в Азии ПСХ встречается в 10–100 раз реже

В отличие от первичного билиарного цирроза первичным склерозирующим холангитом болеют преимущественно мужчины. Соотношение мужчин к женщинам 2:1. Как правило, диагностируется заболевание у больных в возрасте 40 лет. Крайне редко – у детей. В 60 – 80-ти % случаев есть сочетание первичного склерозирующего холангита с воспалительными заболеваниями кишечника (болезнь Крона или язвенный колит): 80 % – это больные с неспецифическим язвенным колитом, 10 – 15% – с болезнью Крона.

ЭТИОЛОГИЯ. Этиология заболевания неизвестна.

В патогенезе ПСХ важная роль принадлежит нарушению иммунной толерантности. Доказательством этого являются обнаружение широкого спектра аутоантител в сыворотке крови таких больных: обнаружены антитела к ДНК, к гладкой мускулатуре, к билиарному эпителию, к тиреопероксидазе, антимитохондриальные антитела и некоторые другие (описано более 25 видов аутоантител у больных ПСХ), а также частое сочетание ПСХ с другими аутоиммунными заболеваниями, которые могут быть рассмотрены как системные проявления ПСХ. Хронические воспалительные заболевания кишечника обнаруживают у 80–90% больных ПСХ, чаще это язвенный колит, реже встречается болезнь Крона с поражением толстой кишки. Реже ПСХ сочетается с аутоиммунным гепатитом, аутоиммунным тиреоидитом, сахарным диабетом 1-го типа, псориазом (до 10% случаев).

КЛИНИКА

Возможны различные клинические варианты дебюта первичного склерозирующего холангита. Это может быть бессимптомное повышение уровня печеночных проб. Больной проходит обследование в рамках диспансеризации и у него фиксируют повышенные маркеры синдрома холестаза. Либо это классическая манифестация (кожный зуд, слабость, желтуха). Либо это могут быть маркеры рецидивирующего бактериального холангита. Либо диагностика проходит уже на стадии осложнения холестаза. Либо на стадии осложнения

портальной гипертензии, когда дебют происходит кровотечением из варикозно расширенных вен пищевода.

Чаще всего фиксируется повышение уровня щелочной фосфатазы. Как правило, это стопроцентная находка при биохимическом исследовании крови. Аспарагиновая и аланиновая трансаминазы повышены практически у 90 % больных. Гамма-глутамилтрансфераза в 85-ти % случаев.

Антинейтрофильные цитоплазматические антитела (ANCA) обнаруживаются в 65 – 70-ти % случаев (особенно, если у больного есть еще неспецифический язвенный колит). У 60-ти % может быть повышен билирубин. Антитела в гладкой мускулатуре, антинуклеарный фактор мы встречаем приблизительно у половины пациентов.

Основные диагностические критерии первичного склерозирующего холангита. Это наличие хронического холестаза - повышение уровня блирубина за счет прямой фракции, бета-липопротеидов, гамма-глутамилтранспептидаза, щелочной фосфатазы. Это данные эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии или магнито-резонансной холангиографии - наличие диффузных мультифакальных кольцевидных стриктур, которые чередуются с участками нормальных или слегка делятированных протоков. Наличие коротких тяжеобразных стриктур или мешотчатых выпячиваний, которые напоминают дивертикулы. Морфологически ПСХ характеризуется негнойным деструктивным холангитом с облитерацией просветов желчных протоков и склерозом их стенок, выраженным перидуктальным фиброзом (феномен «луковичной шелухи»). Чаще всего (в 75% случаев) поражаются и крупные, и мелкие протоки, хотя встречаются случаи поражения только крупных или только мелких желчных протоков

ЛЕЧЕНИЕ

«Урсодезоксихолевая кислота» – один из тех препаратов, который интенсивно, активно и широко изучался в терапии больных первичным склерозирующим холангитом. Он хорошо известен и одобрен для лечения первичного билиарного цирроза. Учитывая сходность клинических проявлений, многие исследователи пробовали данный препарат в терапии первичного склерозирующего холангита.

Какие черты, какие действия препарата можно считать привлекательными. «Урсодезоксихолевая кислота» стимулирует процессы детоксикации желчных кислот, стимулирует секрецию, обладает подавляющим апоптос-свойством. Кроме того, защищает холангиоциты от токсического действия гидрофобных желчных кислот. Описано даже антифибротичное действие препарата.

По данным пилотного исследования была отмечена хорошая переносимость препарата в дозе 20 мг/кг/день. Было зарегистрировано улучшение печеночных проб. В США проводилось большое представительное исследование, в котором приняли участие 150 пациентов. Была более высокая доза препарата (28 – 30 мг/кг/день). На протяжении пяти лет больные должны были принимать данный препарат. Однако исследование было прекращено досрочно, потому что в группе, которая получала «Урсодезоксихолевую кислоту», наблюдали более частные фатальные исходы, потребность в трансплантации печени или летального исхода.

Есть интересные данные, что «Урсодезоксихолевая кислота» способна уменьшить риск развития колоректальной дисплазии у больных с первичным склерозирующим холангитом и неспецифическим язвенным колитом. В эксперименте было показано, что «Дезоксихолевая кислота» стимулирует пролиферацию колоректального эпителия у животных. В свою очередь «Урсодезоксихолиевая кислота» подавляет апоптоз, который индуцирован «Дезоксихолевой кислотой». «Урсодезоксихолевая кислота» ингибирует рост раковых клеток кишки, которые стимулированы «Дезоксихолевой кислотой».

В то же время основанием для широких рекомендаций безусловного приема «Урсодезоксихолевой кислоты» у больных, страдающих первичным склерозирующим холангитом, в настоящее время нет. Что касается **рекомендаций Европейского общества по изучению болезней печени**, то доказанным считается, что прием препарата в дозе 15 – 20 мг/кг/день улучшает печеночные пробы и прогностические маркеры болезни. Однако влияние на выживаемость доказано не было. Для профилактики колоректального рака препарат может быть рекомендован в группах высокого риска.

По данным **обзора Cochrane**, который был опубликован в 2012 году, считается, что в настоящее время нет доказательной базы для того, чтобы рекомендовать терапию желчными кислотами, но и также для того, чтобы ее не назначать. Ясно, что терапия желчными кислотами значительно улучшает биохимические тесты, но требуются новые рандомизированные исследования, которые позволят более обоснованно подойти к назначению препарата.

Последнее, что касается перекрестного синдрома. Считается, безусловно (и по данным европейских, и по данным американских экспертов), показана совместная терапия – «Урсодезоксихолевая кислота» плюс иммуносупрессы

Трансплантацию печени у взрослых пациентов по поводу ПБЦ проводят в 10,9% случаев, по поводу ПСХ— в 9,9%.

Трансплантация печени –единственный радикально эффективный метод лечения больных с печеночной недостаточностью при циррозе печени в исходе ПСХ. Трансплантация печени противопоказана при холангиокарциноме из-за высокой вероятности рецидива. Всем пациентам, страдающим воспалительными заболеваниями кишечника необходимо регулярное проведение колоноскопии до и после ОТП для профилактики развития колоректального рака.

5.3. Самостоятельная работа по теме:

Разбор больного

5.4. Итоговый контроль знаний:

- ответы на вопросы по теме занятия;
- решение ситуационных задач

Вопросы по теме занятия.

1. Современные представления об этиопатогенезе ПБЦ и ПСХ (УК 1, ПК 5)
2. Клинические проявления ПБЦ и ПСХ(УК 1, ПК 5)
3. Перекресные синдромы(УК 1, ПК 5)
4. Диагностика ПБЦ и ПСХ(УК 1, ПК 5)
5. значение ретроградной холангиографии в диагностике ПСХ (УК 1, ПК 5)

6. Современные подходы к терапии ПБЦ и ПСХ (УК 1, ПК 5, ПК 6)
7. Показания к трансплантации печени (УК 1, ПК 5, ПК 6)

Ситуационные задачи по теме

Задача№1 (УК 1, ПК 1, ПК 2, ПК 5, ПК 6)

Больная С., 45 лет, жалуется на кожный зуд, тяжесть в правом подреберье, желтушное окрашивание кожных покровов, склер, похудание, слабость.

Больной себя считает около года, когда впервые стали беспокоить вышеуказанные жалобы. Последнюю неделю больная отмечает повышение температуры тела до субфебрильных цифр, кровоточивость из десен, выраженную утомляемость.

При осмотре: состояние больной удовлетворительное. Кожные покровы и видимые слизистые желтушны. Ксантомы на веках, локтях. Кожа на ладонях и подошвенной поверхности стоп пигментирована. Больная пониженного питания. Пульс 60 в мин, АД – 105/70 мм рт.ст. В легких без патологии. Живот болезнен в правом подреберье. Печень увеличена на 5 см из-под края реберной дуги, плотная, болезненная, желчный пузырь не пальпируется, селезенка увеличена, у края реберной дуги, плотная.

По данным УЗИ наличие камней в желчном пузыре не выявлено. Установлена гипербилирубинемия (общий билирубин 80 мкмоль/л, за счет прямой фракции), холестерин – 9,2 ммоль/л, ЩФ – 1200 ЕД, ГГТП – 240 ед/л, общий белок 60 г/л, альбумины 47,2%, глобулины – 52,8%, СОЭ – 36 мм/ч, антимитохондриальные антитела 1 в титре 1:67.

1. Ваш диагноз?
2. План обследования?
3. Лечение?
4. Показания к назначению кортикостероидов?
5. Прогноз?

Задача№2 (УК 1, ПК 1, ПК 2, ПК 5, ПК 6)

Больная К., 44 лет, поступила в клинику с жалобами на общую слабость, быструю утомляемость, снижение аппетита, вздутие живота, тупую боль в правой половине живота, неустойчивый стул, кожный зуд.

Из анамнеза болезни: кожный зуд беспокоит пациентку около 6 месяцев, желтуха появилась впервые.

При поступлении: состояние больной средней степени тяжести. Кожные покровы и видимые слизистые желтушны. При пальпации: печень плотноэластической консистенции, болезненная, край ее неровный, увеличена на 5-6 см.

Общий анализ крови: Hb – 110 г/л, эр – 3,0 х 10^{12}/л, Л – 3,9 х 10^{9}/л, СОЭ – 45 мм/ч. Маркеры вирусных гепатитов отрицательные.

Общий билирубин: 443,4 мкмоль/л, прямой – 29,1 мкмоль/л, непрямой – 14,3 мкмоль/л, сулемовая проба 1,6 мл, тимоловая – 44 ед. Общий белок – 56 г/л, альбумины – 45%, глобулины - α1 – 4,2%, α2 – 6,3%, β - 10,3%, γ - 34,2%.

1. Ваш предварительный диагноз. ?

2. С какими заболеваниями необходимо дифференцировать?

3. Какое дополнительное исследование необходимо произвести с целью установления окончательного диагноза?

4. Необходимые лечебные мероприятия?
5. прогноз?

Задача№3. (УК 1, ПК 1, ПК 2, ПК 5, ПК 6)

Женщина 28 лет обратилась в поликлинику по месту жительства к гастроэнтерологу с жалобами кожный зуд, особенно в ночное время, тяжесть в правом подреберье, слабость, тошноту, горечь во рту. Указанные жалобы впервые появились в последнем триместре беременности и беспокоят на протяжении 10 месяцев после родов. Соблюдение диеты (исключение жирных, жареных и острых блюд) существенного облегчения не приносило. Объективно: пальпаторная чувствительность в области правого подреберья, печень пальпируется по краю реберной дуги. Другой патологии не найдено.

1. Между какими заболеваниями следует проводить дифференциальную диагностику?
2. Назначьте обследование?
3. Какие изменения со стороны печени, желчного пузыря и поджелудочной железы могут быть выявлены при УЗИ?
4. Какое лечение следует назначить при выявлении АМА 1 в титре 1 60

Задача 4. (УК 1, ПК 1, ПК 2, ПК 5, ПК 6)

Пациент 44 лет обратился к гастроэнтерологу с жалобами на тупые тянущие боли в области правого подреберья, горечь во рту, желтушность склер и кожных покровов. Заболевание развивалось постепенно, вначале возник кожный зуд, слабость, затем присоединилась желтуха. Вирусными гепатитами не болел, алкоголь не употребляет, лекарственные препараты в течение последних 6 месяцев не получал. По данным УЗИ наличие камней в желчном пузыре не выявлено. Установлена гипербилирубинемия (общий билирубин 80 мкмоль/л, за счет прямой фракции), холестерин – 10,2 ммоль/л, ЩФ – 1100 ЕД, ГГТП – 240 ед/л, общий белок 60 г/л, альбумины 47,2%, гамма-глобулины – 32,8%, СОЭ – 36 мм/ч

1. Диагноз?
2. Тактика ведения пациента?
3. Назначьте обследование?
4. Терапия
5. Какое обязательное обследование необходимо

Задача 5. (УК 1, ПК 1, ПК 2, ПК 5, ПК 6)

Больной Х., 33 лет впервые отметил появление лихорадки до 39 С с ознобом, примесь крови в стуле, боли в животе в околопупочной области, диареи 3-4 раза в сутки, похудание за 2 недели перед поступлением. В настоящее время появилась истеричность склер, кожный зуд. При поступлении состояние средней тяжести, имеется желтушность кожных покровов и видимых слизистых оболочек, следы расчесов на коже. При пальпации отмечается болезненность вокруг пупка, печень увеличена на 2 поперечных пальца из-под края реберной дуги, край закруглен, плотно-эластической консистенции, селезенка не пальпируется. Тахикардия до 90 ударов в минуту, ритм сохранен, АД – 110/70 мм рт ст. Патологии со стороны системы органов дыхания не выявлено.

Результаты дополнительных методов исследования: Hb – 110 г/л, эр – 3,0 х 10^{12}/л, Л – 3,9 х 10^{9}/л, СОЭ – 55 мм/ч. Общий билирубин крови: 93,4 мкмоль/л, прямой – 80 мкмоль/л, непрямой – 13,3 мкмоль/л, тимоловая проба – 44 ед. Общий белок – 56 г/л, альбумины – 45%, глобулины - α1 – 4,2%, α2 – 6,3%, β - 10,3%, γ - 34,2%, ПТИ – 90 %. Щелочная фосфатаза – 1246 ед, гамма ГТП – 267 ед, холестерин – 7,96 ммоль/л , бета-липопротеиды – 99 ед, АСТ -61, АЛТ 126 ед. По данным УЗИ – печень несколько увеличена, больше за счет левой доли, селезенка, поджелудочная железа – без патологических изменений, желчный пузырь- размеры в пределах нормы, стенка -4 мм, конкрементов не найдено.

По данным колоноскопии и ФГС – преимущественно сегментарное поражение подвздошной и 12-перстной кишки виде эрозий и единичных щелевых язв на фоне гиперемии СО. Биопсия СО кишечника не проводилась.

По данным пункционной биопсии печени – дольковое строение сохранено, портальные тракты расширены, за счет склероза. Предуктально определяются мощные тяжи соединительной ткани, просвет желчных протоков сужен. Эпителий в отдельных протоках пролиферирует, имеются скопления лимфоидных элементов. АМА-1 отрицательные, сывороточные маркеры вирусных гепатитов отрицательные

1. Ваш предположительный диагноз?
2. Какие дополнительные методы исследования следует провести?
3. Какие морфологические данные Вы ожидаете получить при биопсии СО кишечника?
4. С какой патологией нужно провести дифференциальный диагноз?
5. Необходимые лечебные мероприятия?

6. Домашнее задание для уяснения темы занятия (согласно методическим указаниям к внеаудиторной работ по теме следующего занятия)

7. Тематика НИР – Эффективность терапии пациентов с ПБЦ препаратами урсодезоксихолвой кислоты

8. Рекомендуемая литература

Перечень основной литературы	**Кол-во экземпляров**

№ п/п	Наименование, вид издания	Автор(-ы), составитель(-и), редактор(-ы)	Место издания, издательство, год	В библиотеке	На кафедре
1	2	3	4	5	6
1.	Внутренние болезни [Электронный ресурс] : учеб. для мед. вузов. Т. 1.. - Режим доступа: https://www.books-up.ru/ru/read/vnutrennie-bolezni-v-2-t-t-1-2990917/	ред. С. И. Рябов	СПб. : СпецЛит, 2015.	ЭБС Букап	-/-
2.	Внутренние болезни [Электронный ресурс] : учеб. для мед. вузов. Т. 2.. - Режим доступа: https://www.books-up.ru/ru/read/vnutrennie-bolezni-v-2-t-t-2-2991838/	ред. С. И. Рябов	СПб. : СпецЛит, 2015.	ЭБС Букап	-/-
3.	Внутренние болезни [Электронный ресурс] : учебник. Т. 1. - Режим доступа: http://www.studmedlib.ru/ru/book/ISBN9785970433102.html	ред. В. С. Моисеев, А. И. Мартынов, Н. А. Мухин	М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015.	ЭБС Консультант студента (ВУЗ)	-/-
4	Внутренние болезни [Электронный ресурс] : учебник. Т. 2. - Режим доступа: http://www.studmedlib.ru/ru/book/ISBN9785970433119.html	ред. В. С. Моисеев, А. И. Мартынов, Н. А. Мухин	М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015.	ЭБС Консультант студента (ВУЗ)	-/-
5	Гастроэнтерология [Электронный ресурс] : руководство. - Режим доступа: http://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970432730.html	Я. С. Циммерман	М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015.	ЭМБ Консультант врача	-/-

1. **Перечень дополнительной литературы**
2.

				Кол-во экземпляров	
1	2	3	4	5	6
1	Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: анатомо-эндоскопические и клинико-	О. Б. Дронова,	М. : БИНО	1	-/

	инструментальные основы этиологии, патогенеза, диагностики и лечения	И. И. Каган, А. А. Третьяков	М, 2014.		-
2	Гастроэнтерология [Электронный ресурс] : рук. для врачей. - Режим доступа: https://www.books-up.ru/read/gastroenterologiya-3001020/?page=1	ред. Е. И. Ткаченко	СПб. : СпецЛит, 2013.	ЭБС Букап	- / -
3	Гастроэнтерология [Электронный ресурс] : руководство. - Режим доступа: http://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970432730.html	Я. С. Циммерман	М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015.	ЭМБ Консультант врача	- / -
4	Классификации заболеваний внутренних органов [Электронный ресурс] : учеб. пособие. - Режим доступа: https://www.books-up.ru/read/klassifikacii-zabolevanij-vnutrennih-org	ред. А. В. Гордиенко, В. Ю. Голофеевский	СПб. : СпецЛит, 2013.	ЭБС Букап	- / -

3. **Электронные ресурсы:**
4. ЭБС КрасГМУ «Colibris»;
5. ЭБС Консультант студента ВУЗ
6. ЭМБ Консультант врача
7. ЭБС Айбукс
8. ЭБС Букап
9. ЭБС Лань
10. ЭБС Юрайт
11. СПС КонсультантПлюс
12. НЭБ eLibrary
13. БД Sage
14. БД Oxford University Press
15. БД ProQuest
16. БД Web of Science
17. БД Scopus
18. БД MEDLINE Complete

1. Индекс ОД. О.01.1.4.113. Тема: «Болезни накопления »

2. Форма организации занятия: практическое

3. Методы обучения: Объяснительно-иллюстративный

4. Значение изучаемой темы. В 1912 г. С.А. Вильсон впервые описал несколько семейных случаев синдрома прогрессирующей лентикулярной дегенерации у больных циррозом печени. Патогенез этого заболевания был раскрыт в 1948 г., когда впервые появились данные Кумингса о повышенном уровне меди в печени и головном мозге пациентов с болезнью Вильсона (БВ). С этого времени достигнут значительный прогресс в понимании физиологической функции меди и механизмов ее гепатотоксичности, расшифрован генетический дефект БВ. Эффективная и своевременная лекарственная терапия, направленная на снижение содержания меди в организме, позволила отнести это заболевание к немногим метаболическим заболеваниям печени, которые поддаются лечению.

Цели обучения:

Общая цель: - УК 1, ПК 1, ПК 2, ПК 5, ПК 6, ПК 8

Учебная цель: знать - этиологию, патогенез, клиническую картину, закономерности течения, важнейшие осложнения, прогноз и наиболее информативные методы диагностики болезни Коновалова-Вильсона (БВ)

Уметь: провести обследование больных, интерпретировать данные дополнительных методов обследования;

владеть: современными схемами терапии БВ, диспансеризации и профилактики прогрессирования заболевания

5. План изучения темы:

5.1. Контроль исходного уровня знаний.

Тестовые задания по теме (УК 1, ПК 1, ПК 2, ПК 5, ПК 6)

1. В РОССИИ БВ ОБНАРУЖИВАЮТ У

1) 30-40% населения
2) 10-15%
3) 30 случаев заболевания на 1 млн человек
4) до 5%
5) 20-30%

2. БВ ХАРАКТЕРИЗУЕТСЯ
1) нарушением экскреции меди из организма, приводящее к избыточному накоплению этого микроэлемента в тканях (прежде всего в печени и головном мозге).
2) негнойным деструктивным воспалением, облитерирующим склерозом и сегментарной дилятацией внутри- и внепеченочных желчных протоков
3**)** развитием воспаления и некрозов в 3 зоне
4) развитием вторичного билиарного цирроза, портальной гипертензии и печеночной недостаточности
5) характеризуется жировой инфильтрацией гепатоцитов и развитием умеренного перипортального фиброза

3. ОСНОВНАЯ РОЛЬ В РЕГУЛЯЦИИ ВНУТРИКЛЕТОЧНОЙ КОНЦЕНТРАЦИИ МЕДИ ОТВОДИТСЯ
1) медь-транспорирующей АТФазе,
2) апоцерулоплазмину
3) щелочной фосфатазе
4) гамма-ГТП
5) ацетальдегиддегидрогеназе

4**.** СКРИНИНГ НА БВ НЕОБХОДИМО ПРОВОДИТЬ У ПАЦИЕНТОВ
1) в возрасте от 3 до 40 лет, имеющих необъяснимое повышение активности аминотрансфераз, хронический гепатит, цирроз печени; неврологические и психические изменения неустановленной этиологии, необъяснимую приобретенную Кумбс-отрицательную гемолитическую анемию
2) с наличием вторичного билиарного цирроза печени, портальной гипертензии и печеночной недостаточности
3) с увеличением АСТ и АЛТ более чем в 30 -50 раз
4) при быстро нарастающей желтухе
5) с негнойным деструктивным воспалением, облитерирующим склерозом и сегментарной дилятацией внутри- и внепеченочных желчных протоков

5. ДЛЯ ПОДТВЕРЖДЕНИЯ ДИАГНОЗА БВ ПРОВОДЯТ
1) Исследование экскреции меди с суточной мочой (> 100 мкг за 24 часа) и биоптатов печени – накопление меди в гепатоцитах, определяемое специальной окраской
2) исследование гепатопанели
3) плотности печени методом элатографии
4) МРТ, МСКТ

5) ретроградную панкретохолангиографию

6. НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ БОЛЕЗНИ ВИЛЬСОНА-МАНИФЕСТИРУЮТ В ВОЗРАСТЕ
1) От 1 до 3 лет
2) от 10 до 35 лет
3) после 55 лет
4) от 20 до 30 лет
5) от 10 до 15 лет

7. КУМБС-НЕГАТИВНАЯ ГЕМОЛИТИЧЕСКАЯ АНЕМИЯ ПРИ БВ РАЗВИВАЕТСЯ ПРИМЕРНО У
1) 15% пациентов
2) у 50% пациентов
3) у 30% пациентов
4) 25% пациентов
5) у 1,5 % пациентов

8. ДЛЯ УСТАНОВЛЕНИЯ ДИАГНОЗА БОЛЕЗНИ КОНОВАЛОВА-ВИЛЬСОНА ДОСТОВЕРНЫМИ ДИАГНОСТИЧЕСКИМИ МЕТОДАМИ ЯВЛЯЮТСЯ
1) уровень меди в сыворотке крови
2) церулопразмин в сыворотке
3) обнаружение кольца Кайзера-Флейшер
4) 24-часовая экскреция меди с мочой
5) церулопразмин в сыворотке и обнаружение кольца Кайзера-Флейшер

9. ПРЕПАРАТАМИ ВЫБОРА ТЕРАПИИ БОЛЕЗНИ ВИЛЬСОНА- ЯВЛЯЕТСЯ
1) глюкокортикоиды
2) имуран
3) кортизон
4) D-пеницилламин
5) роферон

10. НАЧАЛЬНАЯ ДОЗА D-ПЕНИЦИЛАМИНА СОСТАВЛЯЕТ
1) 1–2 г/сут
2) 250–500 мг/сут
3) 0,75–1,25 г/сут
4) 1,5 г/сут
5) 3 г/сут

5.2. Основные понятия и положения темы

БВ представляет собой редкое наследственное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, проявляющееся преимущественно в молодом возрасте и характеризующееся избыточным накоплением меди в организме. На начальных стадиях болезни медь накапливается в печени, что приводит к

развитию гепатита, цирроза печени (ЦП) или фульминантной печеночной недостаточности (ФПН). На следующих стадиях избыток меди попадает в другие органы и системы, вызывая их повреждение, и прежде всего в головной мозг, приводя к нервно-психическим изменениям.

Экспорт меди осуществляется с помощью транспортного белка – церулоплазмина (ЦПЛ), относящегося к а2-фракции глобулинов. Включение в ЦПЛ происходит в аппарате Гольджи при участии продукта гена БВ – медьтранспортирующего АТФазного протеина Р-типа, который, как предполагается, также принимает активное участие в лизосомальной экскреции меди. С желчью экскретируется до 80% всей поступившей в печень меди. В желчи медь связана с крупномолекулярными белками, которые препятствуют ее реабсорбции в тонкой кишке. Таким образом предотвращается энтерогепатическая циркуляция меди, а соотношение между ее поступлением и выделением становится практически равным.

Распространенность, этиология и патогенез

БВ опосредуется рецессивным геном, расположенным в 13-й хромосоме. Болезнь распространена повсеместно с приблизительной частотой 30 случаев заболевания на 1 млн человек. К настоящему моменту описано более 40 мутаций гена БВ, что объясняет различную степень нарушения транспорта меди и соответственно различие в клинической картине и биохимических показателях в семьях больных БВ.

У гетерозиготных носителей гена заболевание не развивается, хотя при биохимическом исследовании выявляются субклинические изменения в метаболизме меди.

В патогенезе БВ ведущую роль играет нарушение баланса между поступлением и экскрецией меди. Токсическое действие меди связано с несколькими механизмами. Выступая как прооксидант, медь катализирует образование свободных радикалов и запускает процесс перекисного окисления липидов. Образующийся в результате перекисного окисления липидов малоновый диальдегид стимулирует синтез коллагена, способствуя фиброгенезу. Накопление меди в головном мозге (хвостатое ядро, скорлупа) приводит к появлению психической и неврологической симптоматики. Отложение меди в десцеметовой мембране роговицы проявляется формированием колец Кайзера–Флейшера (ККФ)

Клинические особенности

Недостаточная экскреция меди при БВ приводит к постепенному ее накоплению в органах и системах в определенной последовательности. После рождения ребенка с дефектным геном БВ медь начинает накапливаться первоначально в печени. Поэтому у детей БВ обычно манифестирует одним из вариантов поражения печени, которое клинически проявляется в возрасте старше 4–5 лет, хотя практически с рождения периодически отмечается умеренно повышенный уровень печеночных аминотрансфераз. **Печеночная манифестация БВ является наиболее частой и отмечается у 42% больных.**

После того как печень насыщается медью, что в ряде случаев происходит бессимптомно, медь перераспределяется системно**, накапливаясь прежде всего в ЦНС, что ведет к нейропсихическим проявлениям,** которые чаще всего

развиваются во 2-м и 3-м десятилетиях жизни. Неврологическая и психическая манифестации наблюдаются (соответственно) у 34 и 10% больных БВ. У некоторых пациентов происходит перекрест печеночной манифестации БВ с неврологической или психической.

У 15% больных заболевание проявляется гематологическими синдромами, прежде всего гемолитической анемией.

В роговице накопление меди происходит после насыщения ею печени практически одновременно с появлением нейропсихической симптоматики. Поэтому ККФ могут отсутствовать у детей и подростков с печеночной манифестацией БВ.

Другими органами и системами, которые поражаются при БВ в результате накопления меди, являются **почки, кожа, сердце, костно-суставная и эндокринная системы.**

Клинические манифестации

Острый гепатит

Примерно у 25% пациентов заболевание начинается остро с развития желтухи, астенического синдрома, анорексии. При биохимическом исследовании определяются положительные печеночные тесты. Указанные эпизоды самостоятельно разрешаются и наступает временное клинико-биохимическое улучшение. Из-за острого начала заболевания, а также самостоятельного разрешения часто предполагается инфекционная этиология заболевания, хотя результаты серологических тестов оказываются отрицательными.

Хронический гепатит

Хронический гепатит представляет собой наиболее частую манифестацию БВ у подростков и молодых пациентов и характеризуется всеми клиническими и биохимическими признаками данного заболевания. Поэтому в круг дифференциальной диагностики этиологических причин хронического гепатита у пациентов моложе 35 лет должна включаться БВ. Исследование на БВ проводится при наличии неврологической или психической симптоматики, Кумбс-отрицательной гемолитической анемии, семейного анамнеза по БВ. Особенностью БВ является диссоциация между умеренным повышением уровня аминотрансфераз и наличием выраженных гепатоцеллюлярных некрозов. Ответ этой группы больных на терапию медьхелатирующими препаратами обычно хороший.

Фульминантная печеночная недостаточность

Фульминантная печеночная недостаточность (ФПН) представляет собой редкую и одновременно наиболее неблагоприятную в прогностическом плане манифестацию БВ. Обычно развивается у подростков и молодых пациентов, приводя практически всегда к летальному исходу. Клиническая картина схожа с ФПН, вызванной инфекционными агентами или токсическими факторами, которые, как правило, предполагаются в первую очередь. Характерным для ФПН при БВ является наличие Кумбс-отрицательной гемолитической анемии, которая развивается при массивном освобождении меди из печени **Пациенты с ФПН как манифестацией БВ не отвечают на терапию медьхелатирующими соединениями. Единственным эффективным способом лечения таких больных является трансплантация печени.** ФПН описана у пациентов с БВ,

которые получали адекватное лечение медьхелатирующими средствами, но самостоятельно прекратили их прием на срок 9 мес и более. Последующее быстрое развитие печеночной недостаточности у этих больных делает неэффективным возобновление ранее проводившегося лечения, им необходима трансплантация печени.

Цирроз печени

ЦП при БВ может длительное время протекать бессимптомно или малосимптомно. Однако он выявляется у всех больных с неврологическими изменениями, связанными с БВ. Клинические проявления ЦП и его осложнения, а также результаты биохимических тестов не отличаются от таковых при другой этиологии циррозов. Исключать БВ у больных ЦП необходимо при наличии следующих признаков: молодой возраст пациентов, нейропсихическая симптоматика, Кумбс-отрицательная гемолитическая анемия, ККФ, семейный анамнез по БВ. У больных ЦП, обусловленным БВ, не отмечено увеличения частоты развития гепатоцеллюлярной карциномы.

Неврологические изменения

Обычно выявляются во 2–3-м десятилетии жизни. Начинаются незаметно с появления одного симптома, далее заболевание прогрессирует и присоединяются дизартрия, неуклюжесть, тремор, повышенная саливация, нарушение походки и маскообразное лицо. Примерно у 6% больных отмечаются эпилептические припадки. Ригидность с явными признаками паркинсонизма, сгибательные контрактуры, большие эпилептические припадки и мышечная спастичность встречаются менее часто и в основном на поздних стадиях заболевания. Познавательная функция остается обычно сохранной, несмотря на выраженную неврологическую симптоматику. При адекватной терапии медьхелатирующими препаратами неврологическая симптоматика значительно уменьшается.

Психические изменения

Примерно у одной трети пациентов с БВ отмечаются психические симптомы. Психические изменения выявляются практически у всех пациентов с неврологической симптоматикой, обусловленной БВ, и тяжесть психических симптомов коррелирует с тяжестью неврологических изменений. Ранними симптомами являются: изменение поведения, снижение работоспособности и способности к обучению (у детей – отставание в освоении школьной программы). Позднее присоединяются изменения личности, лабильность настроения, повышенная эмоциональность, импульсивное и антисоциальное поведение, депрессия, которая может вести к суицидальным попыткам, гиперсексуальность. Шизоформный психоз, большая депрессия, патологический страх и нарушения познавательной деятельности при БВ развиваются редко. Всем пациентам с психическими симптомами, у которых наблюдаются признаки неврологических нарушений или заболевания печени, имеющим семейный анамнез по БВ или рефрактерным к традиционной терапии, рекомендуется проводить скрининг на БВ. Психическая симптоматика значительно уменьшается или полностью разрешается при проведении терапии медьхелатирующими препаратами.

Диагностика

Скрининг на БВ необходимо проводить у пациентов в возрасте от 3 до 40 лет, имеющих следующие признаки и симптомы:

• необъяснимое повышение активности аминотрансфераз, ФПН, хронический гепатит, цирроз печени;

• неврологические изменения неустановленной этиологии: нарушение поведения, некоординированность, тремор, дискинезия;

• психические симптомы в комбинации с неврологическими изменениями или признаками заболевания печени, а также рефрактерность к традиционной терапии;

• кольца Кайзера–Флейшера, определяемые при обычном исследовании;

• необъяснимая приобретенная Кумбс-отрицательная гемолитическая анемия;

• семейный анамнез по БВ.

Используются следующие диагностические тесты:

Церулоплазмин (ЦПЛ). Используется как скрининг-тест, наряду с обнаружением ККФ, в диагностике БВ. Нормальная концентрация в сыворотке крови 20–40 мг/дл. Сниженный уровень ЦПЛ характерен, но не патогномоничен для БВ (см. табл.). У 15% пациентов с печеночной манифестацией БВ уровень ЦПЛ остается в пределах нормы. Это объясняется тем, что ЦПЛ является “реактантом острой фазы” и при выраженном воспалении в печени увеличивается его синтез. У таких пациентов снижение уровня ЦПЛ ассоциировано с уменьшением активности воспалительного процесса в печени. Уровень ЦПЛ также снижается по отношению к исходному при проведении медьхелатирующей терапии.

Суточная экскреция меди с мочой. Нормальные значения экскреции меди с мочой составляют менее 40 мкг/сут. У большинства больных с клиническими признаками БВ эти значения превышают 100 мкг/сут, а при ФПН составляют 1000 мкг/сут и более. У пациентов с бессимптомным течением БВ экскреция меди с мочой соответствует норме. Тест не используется в качестве скрининга, однако пригоден для подтверждения диагноза и оценки эффективности проводимого лечения. В начале лечения экскреция меди с мочой значительно повышается и достигает уровня от 2000 до 5000 мкг/сут.

Биопсия печени. При обычном морфологическом исследовании специфические изменения не определяются. В качестве диагностического метода используется определение содержания меди в печени. Нормальное содержание меди в ткани печени 15–55 мкг на 1 г сухого вещества ткани печени. У пациентов с БВ эти значения увеличены и колеблются от 250 до 3000 мкг/г. Тест является дополнительным в диагностике БВ.

Генетическое исследование. Использование ДНК-маркеров позволяет с высокой точностью установить диагноз БВ. Однако генетическое исследование имеет значительные ограничения, в числе которых высокая стоимость методики и значительная вариабельность мутаций гена БВ. В настоящее время это исследование проводится у детей, чьи близкие родственники страдают БВ, и когда стандартные тесты не дают однозначного ответа, подтверждающего или отрицающего диагноз БВ.

Лечение

Диета. Назначают диету, направленную на уменьшение поступления меди в организм:

– исключаются продукты с высоким содержанием меди;
– используется деионизированная или дистиллированная вода, если питьевая вода содержит значительные количества меди;
– исключается использование нетестированной и несмягченной воды.

Лекарственная терапия

Лекарственная терапия проводится на протяжении всей жизни с момента установления диагноза БВ или обнаружения гомозиготного носительства дефектного гена и является залогом увеличения выживаемости. Необоснованное прекращение лечения может привести к необратимым изменениям и летальному исходу.

D-пеницилламин. Используется в лечении БВ с середины 50-х годов. До сих пор этот препарат остается средством выбора и “золотым стандартом” в лечении БВ. Механизмы действия D-пеницилламина: образование хелатных комплексов с медью, которые выделяются с мочой, и перевод внутриклеточной меди в неактивное состояние. Препарат рекомендуется принимать натощак (за 30 мин до еды), так как пища уменьшает его абсорбцию. Учитывая, что D-пеницилламин дает антипиридоксиновый эффект, к терапии необходимо добавлять пиридоксин в дозе 25 мг/л внутрь.

Схема лечения: Первый этап – начальная фаза лечения. Начальная доза препарата составляет 250–500 мг/сут, ее делят на 4 приема. Затем дозу постепенно увеличивают до 1–2 г/сут (каждые 7 дней на 250 мг), пока экскреция меди с мочой не повысится до 2000–5000 мкг/сут. После достижения клинического улучшения, которое наступает через несколько месяцев от начала лечения, и снижения экскреции меди с мочой, переходят на поддерживающую терапию. В течение двух первых месяцев лечения клинический анализ крови (количество форменных элементов) и мочи (величина протеинурии) проводят каждые 2 нед, в течение следующих 6 мес – ежемесячно.

Второй этап **– поддерживающая терапия.** Поддерживающие дозы составляют 0,75–1,25 г/сут. Экскреция меди с мочой уменьшается до 500–1000 мкг/сут. Ежегодно проводится исследование ККФ в щелевой лампе. При адекватном лечении происходит уменьшение и полное исчезновение ККФ у 80% больных через 3–5 лет после начала лечения.

Триентин. Используется с 1969 г. как альтернативный медьхелатирующий агент у пациентов, интолерантных к D-пеницилламину. При переходе на триентин большинство побочных эффектов D-пеницилламина исчезает. Дозы триентина составляют 1–2 г в день, разделенных на 3 приема. Препарат принимают натощак. Наиболее тяжелым побочным эффектом является сидеробластная анемия.

Цинк. Использование цинка при БВ основано на его способности увеличивать синтез медьсвязывающих белков в эпителии тонкой кишки и в гепатоцитах. Это препятствует абсорбции меди из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и обеспечивает перевод меди в нетоксичное состояние. Ежедневные дозы сульфата или ацетата цинка составляют 150 мг в день, разделенных на два–три приема. Препарат назначают между приемами пищи. **Тетратиомолибдат.** Механизмами действия этого препарата являются: образование комплексов с медью в ЖКТ и сыворотке крови, что препятствует соответственно ее абсорбции и проникновению в ткани. Рассматривается как потенциально более эффективный

хелатор меди, чем D-пеницилламин и триентин. В настоящее время имеются только ограниченные данные о клиническом использовании этого препарата. Суточная доза составляет 120–200 мг. В качестве побочных эффектов описано угнетение костномозгового кроветворения.

Лечение БВ во время беременности

Лечение хелаторами меди во время беременности не должно прекращаться. Рекомендуемые дозы D-пеницилламина, составляющие 0,75–1 г/сут, не представляют риска для плода. Если планируется кесарево сечение, то за 6 нед до родоразрешения и на весь срок до заживания послеоперационной раны дозу D-пеницилламина необходимо снизить до 250 мг/сут.

Трансплантация печени

Показаниями к трансплантации печени при БВ являются:

• ФПН, ассоциированная с гемолизом и гиперурикемией.

• Прогрессирование печеночной недостаточности, не поддающейся медикаментозной коррекции.

Показатели однолетней выживаемости после трансплантации составляют около 80%.

5.3. Самостоятельная работа по теме:

Разбор больных

5.4. Итоговый контроль знаний:

- ответы на вопросы по теме занятия;
- решение ситуационных задач,

Вопросы по теме занятия

- Современные представления об этиопатогенезе БВ (УК 1, ПК 5)
- Клинические проявления БВ (УК 1, ПК 5)
- Особенности острого гепатита при БВ (УК 1, ПК 5)
- Особенности хронического гепатита и фульминантной печеночной недостаточности при БВ (УК 1, ПК 5)
- Особенности ЦП при БВ (УК 1, ПК 5)
- Особенности неврологических и психических расстройств при БВ(УК 1, ПК 5)
- Офтальмологические изменения при БВ(УК 1, ПК 5)
- Диагностика БВ. (УК 1, ПК 5)
- Современные подходы к терапии БВ. (УК 1, ПК5 , ПК 6)
- Показания к трансплантации печени при БВ УК 1, ПК5 , ПК 6)

Ситуационные задачи по теме

Задача №1 (УК 1, ПК1, ПК2, ПК 5, ПК 6)

Больного Б., 1982 года рождения, в 5-летнем возрасте через несколько месяцев после аденоидэктомии стали беспокоить выраженная слабость, снижение аппетита. После выраженной инсоляции слабость усиливалась, появлялась истеричность склер. Госпитализирован в стационар по месту жительства, где впервые выявлено увеличение печени и селезенки. Изменения лабораторных показателей за тот период неизвестны. Был установлен диагноз хронического

активного гепатита и начато лечение преднизолоном в суточной дозе 20 мг с последующим снижением и полной отменой препарата в течение 6 месяцев. Отмечалась некоторая положительная динамика, однако после отмены преднизолона состояние вновь ухудшилось, появилась желтуха.
При последующих госпитализациях – диагноз хронический АИГ, назначаемая гормонотерапия с непродолжительным положительным эффектом. В 17-летнем возрасте был направлен в одну из клиник г. Красноярска, где при обследовании найдено увеличение печени и селезенки, истеричность склер, 3-кратное увеличение уровня билирубина за счет прямого, 5-кратное увеличение активности АЛТ, повышение уровня общего белка до 92 г/л, гамма-глобулинов – до 36 г/л, неизмененные уровни альбуминов и протромбина, отсутствие HBs Ag и других сывороточных маркеров вирусных гепатитов, ANA –отрицательные. Вновь заболевание было расценено как хронический активный гепатит с формированием цирроза печени и возобновлена терапия преднизолоном. Морфологическое исследование печени не проводилось и, несмотря на непрерывную терапию гормонами, сохранялись лабораторные признаки активности печеночного процесса. Через несколько месяцев сформировалось варикозное расширение вен пищевода, асцит, спленомегалия (18,8 см по длинику), отмечено снижение уровня альбуминов (30 г/л) и протромбинового индекса (41-68%), тромбоцитопения (80 *10 в 9/л).
1. Ваш предположительный диагноз и почему он наиболее вероятен?
2. Какие дополнительные методы исследования следует провести?
3. Какие не характерные черты предполагаемого заболевания имеются у данного пациента?
4. С какой патологией нужно провести дифференциальный диагноз?
5. Необходимые лечебные мероприятия?

Задача №2(УК 1, ПК1, ПК2, ПК 5, ПК 6)

Больной 23 года, поступил в клинику с жалобами на увеличение живота в объеме, резкую слабость, желтушность склер, повышенную кровоточивость десен. При обследовании - состояние больного удовлетворительное. Кожные покровы и видимые слизистые желтушны, питание удовлетворительное. ЧСС – 70 ударов в минуту, АД – 130/900 мм рт.ст. Со стороны системы органов дыхания патологии не найдено. Живот мягкий, безболезненный. Печень увеличена на 6 см из-под края реберной дуги, плотная, безболезненная, желчный пузырь не пальпируется,

По данным УЗИ – печень увеличена, сосудистый рисунок обеднен, воротная вена – 1,6 см в Д, селезеночная вена – 85 мм в Д, желчный пузырь нормальных размеров, стенка 4 мм, конкрементов не выявлено. Селезенка 143*67 мм, имеется умеренное количество свободной жидкости в брюшной полости Поджелудочная железа без патологических отклонений. В биохимических анализах крови- АЛТ-125 ед, АСТ-90ед, билирубин -58,4мкмоль/л, реакция прямая, быстрая, тимоловая проба -6 ед, антимитохондриальные антитела, HBs Ag, анти HCV - отрицательные.

Никаких лекарственных препаратов не принимает. Алкоголь и наркотики не употребляет. На вредном производстве не работал. Хронических заболеваний нет. Вспомнил, что в детстве длительно лечился у невропатолога.
1. О какой патологии необходимо подумать в данном случае?
2. С какой патологией необходимо провести дифференциальный диагноз?
3. Необходимое дообследование?
4. лечение?
5. Прогноз?

Задача №3 (УК 1, ПК1, ПК2, ПК 5, ПК 6)

Больная Г., 18 лет до августа 2011 г. чувствовала себя здоровой, хотя с 6-летнего возраста отмечалось увеличение печени, не находившее при обследовании своего объяснения. 28.08.2011 внезапно появились чувство жжения во всем теле, боль в кистях рук, резкая слабость, госпитализирована в одну из ГКБ г МОСКВЫ, где на третий день пребывания возникли интенсивное желтушное окрашивание кожи и склер, лихорадка до 39ºС , зарегистрировано повышение уровня билирубина и активности аминотрансфераз сыворотки. С подозрением на острый вирусный гепатит переведена в инфекционный стационар, при обследовании вирусная природа желтухи не подтвердилась. Выявлены признаки внутрисосудистого гемолиза (гемоглобинурия). Назначен преднизолон 40мг/сут, проводилась трансфузия Эритроцитарной массы, детоксикационная терапия. Состояние больной улучшилось, признаки гемолиза и желтуха исчезли. Однако при снижении дозы преднизолона до 30 мг/сут возник рецидив лихорадки до 38 ºС, ощущение жжения во всем теле, появились симптомы дерматита. Доза преднизолона повышена до 60 мг/сут, больная переведена в клинику им. Е.М. Тореева. При поступлении – состояние удовлетворительное, кожные покровы обычной окраски. Обращали на себя внимание субиктеричность склер, увеличение размеров печени (по Курлову 13/2-10-9см) и селезенки (длинник 14см). При обследовании умеренный цитолитический синдром (АСТ – 3-кратное, АЛТ – 6-кратное превышение нормы), увеличение уровня билирубина за счет как прямой (0,7 мг/дл), так и непрямой фракций (0,8 мг/дл), признаки печеночно-клеточной недостаточности (уровень альбумина в сыворотке крови снижен до 32 г/л, холинэстеразы до 3200 МЕ). Выполнена пункционная биопсия печени, выявившая морфологические признаки цирроза печени. Патологии ЦНС не выявлено.

1. Ваш предварительный диагноз?
2. Необходимое дообследование для верификации диагноза?
3. Окончательный диагноз при положительных диагностических тестах на болезнь Вильсона – Коновалова и тактика ведения?
4. Перечислите клинические синдромы при гепатоцеребральной дистрофии?
5. Перечислите клинические синдромы, имеющиеся у данной больной?

Задача 4. (УК 1, ПК1, ПК2, ПК 5, ПК 6)

У больной, 48 лет, жалобы на увеличение живота, тошноту, плохой аппетит. Больна 2 недели. Пять лет назад перенесла вирусный гепатит. Объективно:

небольшие отеки голеней и стоп. Живот увеличен в объеме, пупок сглажен, выражена подкожная венозная сеть. Печень на 5 см ниже края реберной дуги, плотная с неровной поверхностью и острым краем. Пальпируется край селезенки. АД 100/60. В остальном без особенностей. Общий белок крови 65 г/л, альбумины 35 г/л, билирубин 15 мкмоль/л, холестерин 4,9 ммоль/л тимоловая проба 127 ЕД, протромбин 85%, АЛТ 0,65 ммоль/л, АСТ 0,80 ммоль/л, ЩФ 350 ЕД. Начато лечение: бессолевая диета с ограничением белков, преднизолон 25 мг, лазикс 80 мг в/в, глюкоза 40% -40,0 в/в.

1. Диагноз?
2. Какова предположительно этиология заболевания?
3. Какие исследования необходимо еще провести?
4. Укажите нелогичные лечебные назначения
5. Показания к назначению гепатопротекторов при ПЭ?

Задача 5. (УК 1, ПК1, ПК2, ПК 5, ПК 6)

Больной 22 г, поступил в клинику с жалобами на увеличение живота в объеме, выраженные боли в верхней половине живота. Появлению асцита предшествовала травма живота: неоднократные сильные удары ногой в живот. Асцит появился 3 недели назад через 3 месяца после травмы. В поликлинике был выставлен диагноз цирроза печени. Алкоголь, наркотики больной отрицает.

Объективно: выраженная бледность кожных покровов, снижение веса. В легких – без особенностей, ЧСС 92 в мин., АД100/70 мм рт ст. Живот увеличен за счет асцита. Асцит напряженный. Биохимический анализ крови: общий белок-70, альбумины -45%, билирубин-20,4 мкмоль/л, реакция непрямая, холестерин-5,5ммоль/л, АЛТ-1.8 ммол/л, АСТ-1,4ммоль/л. Клинический анализ крови: Нв-100 г/л, л-10.2*10 ^{9}/л, СОЭ-30мм /час. ЦИК-100 ед. По УЗИ: воротная вена -16 мм, выраженная гепатомегалия, селезеночная вена - 10мм, умеренная спленомегалия. На фоне проводимой терапии отмечается рефрактерность асцита.

1. Какой синдром является ведущим в данной клинической картине?
2. Ваш предположительный диагноз?
3. Необходимое обследование для верификации диагноза?
4. Перечислите заболевания, при которых чаще всего регистрируется асцит
5. Что вы ожидаете получить при СКТ с болюсным усилением?

6. Домашнее задание для уяснения темы занятия (согласно методическим указаниям к внеаудиторной работ по теме следующего занятия)

7. **Тематика УИР Нежелательные явления терапии купренилом (ранние и поздние)**

8. Рекомендуемая литература

Перечень основной литературы				**Кол-во экземпляров**	
№	**Наименование, вид издания**	**Автор(-**	**Место**	**В**	**На**

п/п		ы), составитель(-и), редактор (-ы)	издания, издательство, год	библиотеке	кафедре
1	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**
1.	Внутренние болезни [Электронный ресурс] : учеб. для мед. вузов. Т. 1.. - Режим доступа: https://www.books-up.ru/ru/read/vnutrennie-bolezni-v-2-t-t-1-2990917/	ред. С. И. Рябов	СПб. : СпецЛит, 2015.	ЭБС Букап	-/-
2.	Внутренние болезни [Электронный ресурс] : учеб. для мед. вузов. Т. 2.. - Режим доступа: https://www.books-up.ru/ru/read/vnutrennie-bolezni-v-2-t-t-2-2991838/	ред. С. И. Рябов	СПб. : СпецЛит, 2015.	ЭБС Букап	-/-
3.	Внутренние болезни [Электронный ресурс] : учебник. Т. 1. - Режим доступа: http://www.studmedlib.ru/ru/book/ISBN9785970433102.html	ред. В. С. Моисеев, А. И. Мартынов, Н. А. Мухин	М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015.	ЭБС Консультант студента (ВУЗ)	-/-
4	Внутренние болезни [Электронный ресурс] : учебник. Т. 2. - Режим доступа: http://www.studmedlib.ru/ru/book/ISBN9785970433119.html	ред. В. С. Моисеев, А. И. Мартынов, Н. А. Мухин	М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015.	ЭБС Консультант студента (ВУЗ)	-/-
5	Гастроэнтерология [Электронный ресурс] : руководство. - Режим доступа: http://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970432730.html	Я. С. Циммерман	М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015.	ЭМБ Консультант врача	-/-

1. **Перечень дополнительной литературы**
2.

				Кол-во экземпляров	
1	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**
1	Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: анатомо-эндоскопические и клинико-инструментальные основы этиологии,	О. Б. Дронова, И. И.	М. : БИНОМ,	1	-/-

	патогенеза, диагностики и лечения	Каган, А. А. Третьяков	2014.		
2	Гастроэнтерология [Электронный ресурс] : рук. для врачей. - Режим доступа: https://www.books-up.ru/read/gastroenterologiya-3001020/?page=1	ред. Е. И. Ткаченко	СПб. : СпецЛит, 2013.	ЭБС Букап	- / -
3	Гастроэнтерология [Электронный ресурс] : руководство. - Режим доступа: http://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970432730.html	Я. С. Циммерман	М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015.	ЭМБ Консультант врача	- / -
4	Классификации заболеваний внутренних органов [Электронный ресурс] : учеб. пособие. - Режим доступа: https://www.books-up.ru/read/klassifikacii-zabolevanij-vnutrennih-org	ред. А. В. Гордиенко, В. Ю. Голофеевский	СПб. : СпецЛит, 2013.	ЭБС Букап	- / -

3. **Электронные ресурсы:**
4. ЭБС КрасГМУ «Colibris»;
5. ЭБС Консультант студента ВУЗ
6. ЭМБ Консультант врача
7. ЭБС Айбукс
8. ЭБС Букап
9. ЭБС Лань
10. ЭБС Юрайт
11. СПС КонсультантПлюс
12. НЭБ eLibrary
13. БД Sage
14. БД Oxford University Press
15. БД ProQuest
16. БД Web of Science
17. БД Scopus

БД MEDLINE Complet

1. Индекс ОД. О.01.1. 4. 114. Тема «Циррозы печени»
2. Форма организации занятия: практическое

3. Методы обучения: Объяснительно-иллюстративный

3. Значение изучаемой темы. От цирроза печени в мире ежегодно умирает около 300 000 человек. Основную массу циррозов составляют заболевания вирусной (B, C, D) и алкогольной этиологии. По данным ВОЗ, в мире насчитывается более 300 млн носителей вируса В и более 500 млн - вируса С, поэтому следует и в дальнейшем ожидать рост количества больных ЦП. Этим объясняется огромная социальная значимость данного заболевания. В то же самое время диагностика ЦП, особенно на ранних стадиях, когда лечение заболевания может отдалить финал, представляет определенные трудности. В связи с этим чрезвычайно важным является хорошее знание клинических проявлений ЦП, методов лабораторной и инструментальной диагностики, особенно ранней, а также адекватная терапия и профилактика.
Цели обучения:

Общая цель: - УК 1, ПК 1, ПК 2, ПК 3, ПК 5, ПК 6, ПК8
Учебная цель: знать - этиологию, патогенез, клиническую картину, закономерности течения, важнейшие осложнения, прогноз и наиболее информативные методы диагностики ЦП
Уметь: провести обследование больных с ЦП, интерпретировать данные дополнительных методов обследования;
владеть: современными схемами ПВТ, патогенетической и симптоматической терапии ЦП, схемами первичной и вторичной профилактики кровотечений из варикозно-расширенных вен пищевода, спонтанного бактериального перитонита, ГРС, диспансеризации и профилактики ЦП
5. План изучения темы:
5.1. Контроль исходного уровня знаний.

1. **Тестовые задания по теме с эталонами ответов (УК 1, ПК 5, ПК 6, ПК 1, ПК 2, ПК 8)**

1. ПРИ ЛЕЧЕНИИ АСЦИТА У БОЛЬНОГО ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ ДИУРЕТИКАМИ ВОЗМОЖНЫ ОСЛОЖНЕНИЯ
1) гипербилирубинемия, аллергические реакции
2) гиповолемический шок, фибрилляция предсердий, энцефалопатия
3) гиперкалиемия, азотемия, анурия
4) гипокалиемия, цитопения, гиперлипидемия
5) электролитные нарушения, прогрессирование печеночной энцефалопатии, развитие ГРС.

2. ПРИ ОТЕЧНО-АСЦИТИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ, СВЯЗАННОМ С ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ, РАЦИОНАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ДИУРЕТИКАМИ КОНТРОЛИРУЕТСЯ
1) уровенем липидов крови, натрия, калия, измерение температуры тела
2) взвешиваниеем больного, измерение окружности живота, контроль АД
3) оценка общего состояния больного, уровень тимоловой пробы
4) измерением суточного диуреза, контролем липидов крови, измерением АД
5) взвешиванием больного, измерением суточного диуреза, определением натрия и калия в сыворотке крови

3. ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ ПЕЧЕНОЧНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ РЕКОМЕНДУЕТСЯ
1) диета с ограничением белка, пробиотики и пребиотики
2) гепатопротекторы, интерферон, нуклеозид
3) переливание свежезамороженной плазмы, парацентез
4) ноотропы, сосудистые препараты
5) лактулоза, орницетил, диета с низким содержанием белка, ципрофлоксацин или метронидазол

4. ЗНАЧИТЕЛЬНО УМЕНЬШАЕТ РИСК РАЗВИТИЯ СПОНТАННОГО БАКТЕРИАЛЬНОГО ПЕРИТОНИТА ПОСЛЕ КРОВОТЕЧЕНИЯ ИЗ ВРВП
1) раннее введение антибиотиков
2) введение раствора альбумина
3) курс сандостатина
4) длительная гемостатическая терапия
5) курс кортикостероидов

5. ПРОФИЛАКТИКА ГЕПАТОРЕНАЛЬНОГО СИНДРОМА У БОЛЬНЫХ СО СПОНТАННЫМ БАКТЕРИАЛЬНЫМ ПЕРИТОНИТОМ СОСТОИТ В ВЕДЕНИИ
1) раствора альбумина
2) раствора кристаллоидов
3) 5% раствора глюкозы и витаминов
4) свежезамороженной плазмы
5) антибактериальных препаратов

6. БАЗИСНЫМ ПРЕПАРАТОМ ТЕРАПИИ ПОРТАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ ПРИ ЦИРОЗЕ ПЕЧЕНИ ЯВЛЯЕТСЯ
1) спиронолактон
2) петливые диуретики
3) раствор альбумина
4) альдоктон
5) гепотопротекторы

7. ЛАБОРАТОРНЫМ ПРИЗНАКОМ ПЕЧЕНОЧНОКЛЕТОЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ЯВЛЯЕТСЯ
1) увеличение билирубина крови
2) увеличение холестерина
3) гипергаммаглобулинемия
4) снижение альбумина крови
5) снижение трансаминаз

8. МЕТОД ЛЕЧЕНИЯ ГИПЕРСПЛЕНИЗМА У БОЛЬНОГО ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ
1) спленэктомия
2) глюкокортикоиды и эмболизация селезеночной артерии
3) переливание фракций крови
4) глюкокортикоиды и спленэктомия
5) глюкокортикоиды и цитостатики

9. ПРОГНОЗ КРОВОТЕЧЕНИЯ ИЗ ВАРИКОЗНЫХ ВЕН ПИЩЕВОДА НЕБЛАГОПРИЯТЕН ПРИ НАЛИЧИИ:
1) активности печеночных проб
2) наличия желтухи
3) отсутствия аппетита
4) гиперспленизма
5) асцита

10. НЕВСАСЫВАЮЩИМСЯ АНТИБИОТИКОМ, ИСПОЛЬЗУЕМЫМ ПРИ ПЕЧЕНОЧНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ, ЯВЛЯЕТСЯ
1) кларитромицин
2) амоксициллин
3) рифаксимин (альфа нормикс)
4) ровамицин
5) левофлоксацин

Основные понятия и положения темы

Цирроз печени (ЦП) – это хроническое полиэтиологическое диффузное заболевание печени, характеризующееся образованием узлов-регенератов, выраженного фиброза, нарушающими дольковую структуру органа и его сосудистую архитектонику.
Морфологическим признаком цирроза печени является формирование ложных долек или узлов- регенератов.

В экономически развитых странах цирроз печени входит в число шести основных причин смерти в возрасте 35–60 лет и составляет от 14 до 30 случаев на 100000 населения. Среди причин смерти в США он занимает 4 место, в Германии - 10.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Ведущими являются вирусные гепатиты (особенно гепатит С) и алкогольная болезнь печени (острый алкогольный гепатит, алкогольный стеатоз печени с фиброзом, алкогольный стеатогепатит). На долю вирусной этиологии приходится от 40 до 80% случаев циррозов печени, на долю алкогольной болезни -30-40% Приблизительно у 10-35% больных этиологию цирроза установить не удается.

Хронический гепатит В относительно рано, по сравнению с вирусом С, приводит к развитию цирроза печени. Так за 5 летний срок у 8-20 % больных уже формируется ЦП. При инфицировании вирусом С за 20 летний срок цирроз печени формируется в 25-30% случаев, чаще у лиц старше 50 лет. Среди причин формирования цирроза печени HCV-инфекция лишь незначительно уступает хроническому алкоголизму. При инфицировании вирусом Д цирроз печени формируется в 70-80% случаев.

Морфология. Морфологическая картина при ЦП не зависит от этиологии заболевания, и при гистологическом исследовании выявляется фиброз, некрозы и формирование ложных долек – узлов регенерации. В зависимости от размеров узлов - регенератов выделяют мелкоузловой, крупноузловой и смешанный циррозы печени. Ключевым моментом при постановке диагноза истинно цирротической стадии является находка васкуляризированных септ – прямых анастомозов между афферентными сосудами (печеночная артерия и портальная вена) и эфферентными сосудами (центральная дольковая вена)

Общая схема патогенеза ЦП:

Некроз – регенерация – перестройка сосудистого русла – ишемия паренхимы – некроз

КЛАССИФИКАЦИЯ ЦП

Классификация цирроза печени Акапулько, Мексика (1974 г.), ВОЗ (1978 г.), Лос-Анджелес (1994)

I. По морфологии:

1. макронодулярный (крупноузловой) цирроз печени;
2. микронодулярный (мелкоузловой);
3. смешанный макро- и микронодулярный (неполный септальный);
4. первичный билиарный.

II. По этиологии :

1. вирусные (вирус гепатита В, С, D и др.);

III. По выраженности печеночно-клеточной недостаточности:

1. компенсированный;
2. субкомпенсированный;
3. декомпенсированный.

IV. Степень портальной гипертензии:

1. I-стадия (доклиническая);
2. II-стадия (умеренно выраженная);
3. III- стадия (резко выраженная);

V. Активность процесса:

1. активный;
2. неактивный.

Для оценки степени компенсации заболевания используется индекс тяжести цирроза печени по системе Чайльд–Пью. Класс А – до 6 баллов включительно, класс В -7-9 баллов, класс С -10-15 баллов

КЛИНИКА

Основными признаками и синдромами хронического поражения печени являются:

- Гепатомегалия
- Желтуха
- Цитолитический синдром
- Синдром холестаза
- «малые» печеночные знаки
- синдром портальной гипертензии
- печеночно-клеточная недостаточность
- Мезенхимально-воспалительный синдром
- синдром опухолевого роста и регенерации

Клиническая картина ЦП определяется двумя кардинальными синдромами – **портальной гипертензией и печеночно-клеточной недостаточностью**, а так же малыми печеночными знаками, синдромом холестаза, синдромом цитолиза, мезенхимально-воспалительным синдромом и многообразными внепеченочными проявлениями, при которых вовлекаются практически все органы и системы.

Портальная гипертензия.

- Варикозное расширение вен нижней трети пищевода и кардиального отдела желудка, передней поверхности живота
- - Спленомегалия, гиперспленизм
- - Асцит и его осложнения:
- - Портальная гастро- , энтеро- , колопатия
- - Спонтанный перитонит
- - Портальная энцефалопатия
- - Гепаторенальный синдром
- - Печеночно-легочный синдром

В патогенезе ПГ основное место принадлежит нарушению сосудистой архитектоники на фоне узловой регенерации печени.

Варикозное расширение вен пищевода (ВРВП)

В норме отток крови из пищевода осуществляется в систему нижней полой вены по щитовидным венам и в систему воротной вены по левым желудочным венам. При ПГ происходит обратный ток крови из воротной вены через венечные вены желудка в вены пищевода в верхнюю полую вену. Повышенное давление из портальной системы передается на вены желудка и пищевода, возникает ВРВП этих областей. У каждого 5-го пациента с ВРВП возникают **кровотечения.** Самый большой процент кровотечений – более 69% в год, возникает у пациентов с ЦП класса С по Чайлд-Пью с наличием средних и больших (более 4-5 мм в

диаметре) варикозных узлов и красных пятен на СО пищевода. Летальность от кровотечений из ВРВП при ЦП приблизительно равняется 40% при каждом эпизоде. У 60% больных рецидивы кровотечений наблюдаются еще до выписки из стационара.

Одним из наиболее серьезных проявлений ПГ является **асцит.**

Асцит – (от греческого слова "askos" - сумка или мешок) – патологическое скопление жидкости в полости перитонеума

Основной причиной асцита является цирроз печени (75-85% случаев), острый алкогольный гепатит, реже - злокачественные опухоли (10%), застойная сердечная недостаточность (3%) и туберкулез (2%) и др. Более редкими причинами асцита являются нефротический синдром, острый панкреатит.

Спленомегалия при ПГ обусловлена застойными явлениями в селезенке, разрастанием соединительной ткани и гиперплазией клеток ретикуло-гистиоцитарной системы. Спленомегалия может сочетаться с **синдромом гиперспленизма. Диагностический парацентез** является основным методом уточнения этиологии асцита и проводится:

- при впервые возникшем асците,
- у всех госпитализированных в стационар больных с асцитом,
- а также при необъяснимом ухудшении состояния у больных циррозом печени и асцитом.

У 8-32% больных с асцитом развивается **спонтанный бактериальный перитонит**, который характеризуется высокой летальностью в течение года. Общая смертность достигает 61-78%. **Спонтанный перитонит (СП)** или спонтанное инфицирование асцитической жидкости в отсутствии перфорации полых органов или очагов интраабдоминального воспаления (острый панкреатит, холецистит, аппендицит) относится к наиболее частым и характерным инфекционным осложнениям ЦП с асцитом. Вероятность развития первого эпизода СБП в течение года наблюдения за больными ЦП с асцитом составляет 10%. Выживаемость больных СП в прошлом составляла 0-20%. Использование диагностического лапароцентеза с целью распознавания инфекции на ранних этапах и применение адекватной антибактериальной терапии способствовало повышению выживаемости больных СП до 50-70% и улучшению прогноза больных ЦП.

Escherichia coli – самая частая причина СП. Заражение происходит транслокационно. Бактерия путем пассажа через кишечную стенку попадает в мезентериальные лимфоузлы, затем колонизирует асцитическую жидкость.

Основным методом верификации диагноза, наряду с клиническими данными, является подсчет количества нейтрофильных лейкоцитов в литре асцитической жидкости. СП определяется как лейкоцитарный асцит с содержанием сегментоядерных лейкоцитов не менее 250/мл куб. Диагностика СП без исследования асцитической жидкости может быть затруднена, так как описано бессимптомное течение заболевания в отдельных случаях.

Наиболее тяжелым осложнением СП является **гепаторенальный синдром (ГРС).** ГРС встречается у 10% больных с циррозом печени и асцитом, включает в себя почечную недостаточность гемодинамической природы. Это функциональная почечная недостаточность, которая вызвана внутрипочечной

вазоконстрикцией и вазодилятацией большинства паренхиматозных органов. Морфологически почки почти не изменены, за исключением сокращения мезангиальных клеток. Прогноз плохой особенно при 1 варианте течения ГРС, при котором медиана выживаемости составляет менее месяца.
После появления асцита ГРС 1 типа развивается у 18% больных циррозом печени в течение 1 года и 2 типа – у 39% больных за 5 лет. При острой печеночной недостаточности без предшествующей патологии ГРС возникает почти у 50% больных.

Вторым наиболее значимым синдромом ЦП является печеночно-клеточная недостаточность (ПКН), характеризующаяся нарушением множества функций печени, из которых для клинициста важны, прежде всего, детоксикационная и синтетическая. Нарушение этих функций и лежит в основе данного синдрома.

Нарушение детоксикационнной функции реализуется **печеночной энцефалопатией (ПЭ)** – синдрома, объединяющего комплекс потенциально обратимых неврологических и психоэмоциональных нарушений.

Наиболее полно объясняет механизмы ПЭ теория «глии». Среди эндогенных нейротоксинов ведущее место отводится **аммиаку.**

Стадии ПЭ:

- 1 стадия: Спутанность сознания. Нарушения настроения и поведения. Инверсия сна (сонливость днем и бессонница ночью);
- 2 стадия: Круглосуточная летаргия. Неадекватное поведение;
- 3 стадия: Ступор, дизартрия;
- 4 стадия: Кома.

К ранним признакам изменения сознания относятся уменьшение числа спонтанных движений, фиксированный взгляд, заторможенность и апатия, краткость ответов.

Клиническое подозрение на наличие ПЭ может быть объективизировано определением концентрации аммиака в сыворотке крови, однако нужно помнить, что отсутствует четкая зависимость между концентрацией аммиака и степенью ПЭ, хотя гипераммонемия выявляется у большинства больных ЦП.

Крайним проявлением синдрома печеночно-клеточной недостаточности является **печеночная кома -** синдром гепатоцеребральной недостаточности, возникающий вследствие выраженных нарушений функции печени и/или массивного портосистемного сброса крови. Клинически этот синдром представляет собой портокавальную, экзогенную (вследствие портокавальных анастомозов), либо смешанную с эндогенной (печеночно-клеточной недостаточностью) - на фоне массивных некрозов паренхимы печени, печеночную кому.

- **Гепатомегалия,** так же, как и желтуха относится к «большим» печеночным признакам. Гепатомегалия – важный и порой единственный признак заболевания печени, указывающий на поражения данного органа в рамках различных диффузных заболеваний печени. Но только изменений размеров печени не отражает стадию процесса (в частности цирроза печени, в пользу наличия которого свидетельствует уплотнение ткани органа, острый фестончатый край).

Синдром малых печеночных признаков (синдром малой печеночно-клеточной недостаточности)

• телеангиэктазии (сосудистые “звездочки”)
• пальмарная и/или плантарная эритема
• гинекомастия, атрофия яичек, феминизация облика, импотенция, выпадение волос у мужчин
• нарушение менструального цикла у женщин
• гипертрофия околоушных слюнных желез (симптом “хомячка”)
• расширенная капиллярная сеть на лице (симптом “долларовой” купюры)
• контрактура Дюпюитрена
• ринофима
• симптом “барабанных палочек” и “часовых стекол”

ДИАГНОСТИКА

Этиотропная диагностика:

1. Маркеры вирусных гепатитов (см «Хронические гепатиты») 2. определение уровня церулоплазмина (маркер болезни Коновалова-Вильсона), 3. определение Ig M и АМА-2 (маркеры ПБЦ), 4. определение антитела к печеночному мембранному блоку (анти- LMP), антигену специфического печеночного протеина (анти- LSP), ядерным (анти-ANA) и гладкомышечным (анти- SMA) антигенам, в том числе к актину (анти-F-актин) – маркеры АИГ 1 типа.

Биохимическое исследование крови:

1. активность АСТ и АЛТ, гамма-глютамилтранспептидазы (ГГПТ) (увеличены при синдроме цитолиза, кроме этого ГГТП может быть единственным лабораторным маркером алкогольной и неалкогольной жировой печени, а также токсического лекарственного ее поражения, повышается при синдроме холестаза); 2. концентрация билирубина, холестерина, бета-липопротеидов, щелочной фосфатазы (маркеры синдрома холестаза); 3.концентрация общего белка и протеинограмма (белково-синтетическая функция печени), 4. Коагулограмма: определение протромбинового времени, протромбинового индекса, К-зависимых факторов свертывания, фибриногена, 5. концентрация мочевины в плазме крови, 6. содержание в крови иммуноглобулинов А (повышается при алкогольном повреждении печени), М (повышается при остром процессе, обострении хронического процесса в печени, при ПБЦ), G (повышается при хроническом процессе), циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК),
2. кроме того, определяется содержание глюкозы, креатинина (креатинин повышается при развитии ГРС), натрия, калия в сыворотке крови,

1. Инструментальные методы исследования

УЗИ органов брюшной полости: печени, селезенки, системы воротной вены, желчного пузыря, поджелудочной железы, почек (повышение эхогенности печени указывает на наличие жировой дистрофии или фиброза, увеличение селезенки более 12,5 см, увеличение воротной вены более 1,4 см, селезеночной вены – более о,6-,0,7 см, видимые коллатерали, свободная жидкость в брюшной полости указывают на наличие портальной гипертензии)

1. Фиброгастроскопия: при установлении диагноза цирроза печени ее проведение обязательно для определения наличия варикозно-расширенных вен пищевода, определения степени их расширения, обнаружения факторов риска возможного кровотечения - 2-3 степень увеличения, красные «пятна» и полоски на варикозах.

2. Биопсия печени с гистологическим исследованием в сомнительных случаях проводят при приемлемых коагуляционных показателях (МНО менее 1,3 или протромбиновый индекс более 60%, количество тромбоцитов – более 60* 10 в 9 степени\л)

Альтернативой методу пункционной биопсии печени может служить метод **ультразвуковой эластографии с помощью аппарата FibroScan,** позволяющий неинвазивно и за короткий промежуток судить о выраженности фиброза печени на основании определения плотности органа. Доказано, что при нарастании стадии ФП увеличивается эластичность печени в кПа. В соответствии с четырех стадийной классификацией печеночного фиброза по METAVIR по данным эластометрии выделяют следующие стадии:

F0 – 1,5-5,8 кПа,

F1 – 5,9-7,1 кПа,

F2 – 7,2-9,5 кПа,

F3 - 9,6-12,5 кПа,

F4 – более 12,5 кПа – ЦП [Диденко В.И.,2013].

Диагностическая точность идентификации поражения печени составила для F1 - 78%. F2 - 84%, F3 - 86%, F4 - 89%.

Противопоказаниями к проведению эластографии являются:

- асцит
- ожирение
- большие объемные образования печени

3. Исследование асцитической жидкости проводят при впервые выявленном асците, в случаях дифференциальной диагностики с асцитами другой этиологии, при подозрении на развитие спонтанного перитонита. Определяют клеточный состав асцитической жидкости, содержание белка и проводят микробиологическое исследование. Наличие как минимум 250 полиморфноядерных клеток в 1 кубическом мл свидетельствует в пользу спонтанного бактериального перитониты, наличие экссудата (концентрация белка более 30 г\л) может быть проявление опухоли, туберкулеза, панкреатита; геморрагический транссудат (количество эритроцитов более 1,3*10 в 12 степени\л) встречается при мезентериальном тромбозе, опухолях, туберкулезе.

4. Дополнительные инструментальные методы исследования

КТ, МРТ органов брюшной полости.

ЛЕЧЕНИЕ

Показания к госпитализации

Стационарному лечению подлежат больные с циррозом печени с наличием признаков суб- и декомпенсации (классы В и С по Чайлду-Пью).

Продолжительность стационарного лечения в зависимости от степени тяжести составляет 28- 35 дней. Госпитализация показана также в следующих ситуациях:

- При подозрении на кровотечение из варикозно-расширенных вен пищевода и желудка (смертельно опасное осложнение0 – наличие кровавой рвоты или мелены, а так же гемодинамические признаки внутреннего кровотечения снижение систолического давления менее 100 мм рт ст со снижением его на 20 мм рис т при переходе в вертикальное положение, ЧСС более 100 уд. в минуту)
- При наличии печеночной энцефалопатии 3-4 стадии, а также 2 стадии при невозможности осуществить адекватное наблюдение и лечение в амбулаторных условиях
- При развитии осложнений асцита: затруднении дыхания, требующих проведения лапароцентеза и наблюдения за больными после удаления асцитической жидкости; появления выраженного дискомфорта в животе, требующего проведения лапароцентеза и исключения спонтанного перитонита; разрыва пупка вследствие чрезмерного внутрибрюшного давления, при которых необходимо хирургическая коррекция
- При развитии на фоне цирроза печени почечной недостаточности (ГРС), диагностируемой в первую очередь при повышении концентрации сывороточного креатинина более 132 ммоль\л (1,5 мг\%).

Лекарственная терапия

Главная цель лечения цирроза печени - достичь устойчивого вирусологического ответа (УВО), т.к. элиминация (удаление) вируса снижает риск декомпенсации и развития печеночноклеточного рака.

Противовирусная терапия хронической С– инфекции. Пациентам с компенсированным ЦП назначаются препараты 3 DAA. – препараты прясого противирусного действия.

В РФ заргистрированы Викейра Пак (комбинация омбитасвира, паритапревира, ритонавира +дасабувира), софосбувир, даклатасвир, асунапревир

Препараты 3 DAA обладают высокой эффективностью (98-100%), хорошей переносимостью, отсутствием серьезных НЯ

Пациенты с компенсированным ЦП могут лечиться комбинацией софосбувира (400 мг) и рибавирина в течение 16-20 недель (2-й генотип),

или комбинацией софосбувира (400 мг) и даклатасвира (60мг) (все генотипы) с рибавирином в дозе, зависящей от массы тела, в течение 12 недель

Или комбинация омбитасвира (75 мг), паритапревира (12,5 мг) и ритонавира (50 мг) (2 таблетки один раз в сутки) и дасабувира (250 мг 2 раза в сутки) Викейра Пак (1 b генотип) без рибавирина сроком на 12 недель . В

настоящее время для лечения больных с декомпенсированным ЦП в исходе ХГС в РФ доступна только комбинация даклатасвира и софосбувира с рибавирином в дозе, зависящей от массы тела

При генотипах 1, 4, 5, 6 лечение проводится 12 недель с рибавирином, при генотипе 3 - в течение 24 недель в сочетании с РБВ

При ЦП класса С по Чайлд-Пью курс лечения проводится комбинацией ДАК, СОФ + РБВ при любом генотипе 24 недели.

Противовирусная терапия хронической В – инфекции. Имеются убедительные доказательства того, что ПВТ значительно изменяет естественную историю декомпенсированного ЦП, улучшает функцию печени
Примерно 35% пациентов, получавших лечение могут быть исключены для трансплантации печени, а улучшение показателя Child-Pugh ⩾2 наблюдается, по меньшей мере, у 40-50%. Пациентам с компенсированным или декомпенсированным ЦП в исходе ХГВ ПВТ назначается при любом уровне вирусной нагрузки независимо от уровня АЛТ
Основными препаратами в лечении компенсированного и декомпенсированного ЦП в исходе ХГВ являются аналоги нуклеозидов/нуклеотидов с высоким барьером против резистентности- энтекавир (0,5-1,0 мг\сут), телбивудин (600 мг\сут) тенофовир дизопроксилфумарат (TDF) и тенофовир алафенамид (300 мг/сут) пожизненно.

Терапия и профилактика синдрома портальной гипертензии

Первичная профилактика
Поскольку первое кровотечение из ВРВП сопровождается летальностью в 30-50% наблюдений, то при наличии ВРВП показано проведение мер первичной профилактики кровотечения. В настоящее время при ЦП с портальной гипертензией в целях своевременной диагностики и первичной профилактики кровотечения из ВРВП предлагается следующая тактика ведения различных категорий больных:

- Больным без ВРВП показано выполнение эзофагоскопии 1 раз в 1-2 года. Профилактическое лечение не показано. Больные с начальной степенью ВРВП контролируются эндоскопически 1 раз в год. Профилактическое лечение не показано.
- Больные со средней и выраженной степенями ВРВП без прогностических признаков кровотечения должны получать длительное профилактическое медикаментозное лечение неселективными бета-адреноблокаторами при отсутствии противопоказаний к их применению и при хорошей их переносимости с ежегодным эндоскопическим контролем.
- Больным с высоким риском кровотечения независимо от степени ВРВП, а также при наличии противопоказаний к назначению (бета-адреноблокаторов или плохой их переносимости необходимо выполнение эндоскопического лигирования варикозных венозных стволов пищевода с последующим ежегодным эндоскопическим контролем. Возможно использование бета-адреноблокаторов после эндоскопического лечения.

Разрабатывавшаяся ранее допервичная профилактика (профилактика развития ВРВП у больных ЦП без ВРВП) в настоящее время признана несостоятельной, поскольку в ходе клинических исследований было показано отсутствие влияние различных вариантов медикаментозного лечения на частоту регистрации новых случаев ВРВП. Также показано **отсутствие влияния профилактического лечения на частоту кровотечения из ВРВП при начальных степенях варикозного изменения вен**, в то время как не подлежит

сомнению целесообразность различных методов профилактики кровотечения при средних и выраженных степенях ВРВП.

Факторы риска кровотечения из варикозно- расширенных вен пищевода при циррозе печени:

- Большие размеры варикозно-расширенных вен пищевода (II-III степень)
- Красные "пятна" и "полоски" на стенках варикозных узлов
- Класс В и С цирроза печени по классификации Child-Pugh
- Злоупотребление алкоголем
- Наличие тромбоза воротной вены
- Градиент печеночного венозного давления > 12 мм рт. ст.

Неселективные бета-адреноблокаторы составляют основу медикаментозной первичной профилактики кровотечения из ВРВП и являются единственным классом препаратов, рекомендованным международными согласительными комиссиями экспертов для первичной профилактики кровотечений из ВРВП у больных ЦП, поскольку их эффективность и безопасность доказана во многих проспективных рандомизированных контролируемых клинических исследованиях и мета-анализах. При их использовании риск кровотечения из ВРВП в течение 2 лет наблюдения уменьшается на **40-50%.** Кроме того, использование неселективных бета-адреноблокаторов позволяет уменьшить на 20-30% общую смертность больных ЦП.

Механизм действия бета-адреноблокаторов заключается в снижении сердечного выброса, сужении брыжеечных артерий и уменьшении кровотока в органах брюшной полости, снижении давления в портальной системе и венозных коллатералях. Основным критерием эффективности бета-адреноблокаторов является снижение ГДПВ <12 мм рт.ст. или на >20% от исходного, что представляет собой цель лечения, достижение которой практически устраняет возможность или значительно уменьшает риск кровотечения из ВРВП. В настоящее время для первичной профилактики широко используются пропранолол и надолол. Начинают лечение с минимальной дозы, которую постепенно повышают до оптимальной, обеспечивающей приемлемое значение ГДПВ. Начальные дозы составляют 20-40 мг/сут пропранолола в два приема (максимальная — 160 мг/сут) или 40 мг/сут надолола однократно (поскольку надолол выделяется почками, требуется коррекции его дозы у больных с нарушением функции почек) под контролем частоты сердечных сокращений, артериального давления и электрокардиограммы. При использовании надолола отмечается меньшая частота нежелательных явлений, чем при приеме пропранолола. В отсутствие возможности измерения ГДПВ дозы бета-адреноблокаторов подбираются по частоте пульса: оптимальной считают дозу, при которой частота пульса в покое составляет 55 уд/мин или снижается на 25% от исходной (последний критерий предпочтительнее, поскольку более строго коррелирует со снижением портального давления). В большинстве случаев лечение бета-адреноблокаторами в отсутствие выраженных нежелательных явлений является пожизненным.

В ряде исследований было показано, что добавление **нитратов**, в частности изосорбита 5-мононитрата, к бета-адреноблокаторам усиливает эффект

последних. Однако последние исследования продемонстрировали, **что комбинированная терапия сопровождается большей частотой нежелательных явлений, и поэтому не рекомендована международными согласительными комиссиями экспертов для первичной профилактики кровотечения из ВРВП.** Монотерапия нитратами, показавшая сопоставимую с пропранололом эффективность в первичной профилактике кровотечения из ВРВП, в то же время сопровождается большей частотой смертности у больных ЦП с асцитом старше 50 лет. Таким образом, оснований для использования нитратов в первичной профилактике кровотечения из ВРВП нет.

В настоящее время изучаются новые перспективные препараты в лечении портальной гипертензии, в частности **карведилол** — неселективный бета-адреноблокатор с альфа-адреноблокирующей активностью. По сути, его фармакологический эффект определяется комбинацией пропранолола или надолола с празозином — альфа-адреноблокатором, значительно снижающем ГДПВ, однако вызывающем часто артериальную гипотонию. Считается, что **карведилол** является наиболее эффективным препаратом, назначается по 12,5 мг 1 раз в сутки.

У больных со средней и выраженной степенями ВРВП при отсутствии прогностических признаков кровотечения эффективность длительного приема неселективных бета-адреноблокаторов сопоставима с эндоскопическими методами лечения ВРВП. **В то же время медикаментозная первичная профилактика кровотечения из ВРВП признана лечением "первой" линии.**

- Вместе с тем, у больных ЦП с ВРВП больших размеров риск развития кровотечения из них на фоне первичной медикаментозной профилактики в течение 2 лет достаточно высок и составляет 15-20%. Кроме того, 15% больных, которым показано проведение первичной медикаментозной профилактики кровотечения из ВРВП, имеют противопоказания к назначению неселективных бета-адреноблокаторов (**бронхиальная астма, сахарный диабет, атеросклероз магистральных артерий нижних конечностей**) или при их использовании наблюдаются нежелательные явления **(слабость, одышка, артериальная гипотония)**. Поэтому при неэффективности (отсутствие достижения целевых показателей ГДПВ и/или пульса), выраженных нежелательных явлениях медикаментозного лечения (в частности, артериальной гипотонии), а также при высоком риске развития кровотечения из ВРВП (большие размеры варикозно-расширенных вен пищевода -II-III степень, красные "пятна" и "полоски" на стенках варикозных узлов, класс В и С цирроза печени по классификации Child-Pugh, злоупотребление алкоголем, наличие тромбоза воротной вены и др.) независимо от их размеров в качестве мер "первого" ряда применяют **эндоскопические методы лечения**, среди которых наибольшее распространение в последние годы получило **лигирование варикозных узлов,** которое практически вытеснило применявшееся ранее склерозирование варикозных вен пищевода (последний метод лечения характеризуется большой частотой местных и общих осложнений). Эндоскопическое лигирование варикозных узлов — надежный и безопасный метод профилактики кровотечения из ВРВП, который, как показали

многочисленные исследования, значительно снижает риск кровотечения и в данной категории больных превосходит по своей эффективности бета-адреноблокаторов.

-

ТЕРАПИЯ АСЦИТА

Показания к госпитализации:

• впервые выявленный асцит;
• асцит, резистентный к терапии;
• напряженный асцит;
• если асцит осложняется ГРС или СП.

Базисная терапия асцита состоит из нескольких этапов

- Пациентам с выраженным асцитом рекомендуется **постельный режим в первые 4–7 дней лечения.** Постельный режим целесообразен, так как горизонтальное положение тела влияет на выработку ренина-ангиотензина и снижение тонуса симпатической нервной системы. Вертикальное положение способствует стимуляции симпатической нервной системы, уменьшению гломерулярной фильтрации и увеличению абсорбции натрия в канальцах.
- **Лечение основного заболевания**, приведшего к возникновению асцита.
- **Ограничение употребления соли**. Каждый грамм натрия, принятый сверх меры, задерживает примерно 250–300 мл воды. При обнаружении сниженного уровня натрия в сыворотке крови не следует рекомендовать прием поваренной соли, так как общее содержание натрия в организме и так значительно повышено. Восполнять дефицит электролитов необходимо медикаментозно.
- **Ограничение употребления жидкости** до 750–1000 мл/сут при отсутствии лихорадки.
- **Диуретическая терапия**. Применение диуретиков приводит к уменьшению объема плазмы, который восполняется, поскольку жидкость переходит из интерстициальной ткани (периферические отеки) и брюшной полости (асцит) в кровяное русло.

Динамический контроль эффективности диуретической терапии.
Контролировать эффективность мочегонной терапии целесообразно также при взвешивании пациента (снижение массы тела за 1 неделю должно составлять 2,5–3 кг) и измерении окружности талии.

Контролировать уровень электролитов в сыворотке крови необходимо не реже 2 раз в неделю. Если состояние пациента стабильно, то он может измерять диурез 2–3 раза в неделю при ежедневном взвешивании.

- **Оценка эффективности диуретической терапии.** Терапия эффективна если происходит:
  - • снижение массы тела;
  - • уменьшение размера живота при измерении окружности талии;
  - • уменьшение периферических отеков.

Кроме этого при оценке эффективности диуретической терапии производят оценку выраженности печеночной энцефалопатии (тест связи чисел); исследование мочи (суточный диурез);
Определяют суточную экскрецию натрия с мочой; исследование крови [биохимические показатели: электролиты (натрий, калий), креатинин].

Для лечения асцита наиболее часто применяют **петлевые (фурасемид, этакриновая кислота) и калийсберегающие (спиронолактон, триамтерен) диуретики.**

Препаратом **первой линии является спиронолактон (верошпирон),** в случае недостаточности эффекта которого назначаются петлевые диуретики. Подбор дозы диуретиков основывается на выраженности асцита и контролируется диурезом, уровнем электролитов.

Больной должен быть ориентирован на ежедневный подсчет диуреза и взвешивание, что позволяет контролировать достаточность диуретической терапии. **Мочегонная терапия считается достаточной, если превышение выделяемой жидкости над потребляемой составляет не более 500 мл для больных без периферических отеков и 800–1000 мл для больных с периферическими отеками.**

При малом и умеренном асците (у пациентов с циррозом печени класс А и В по Чайлд-Пью) ограничивают потребление соли до 2 г/сут и суточное потребление жидкости до 1 л, если содержание натрия в сыворотке крови не превышает 130 мэкв/л. Базовой терапией является спиронолактон (верошпирон) 75–100 мг/сут. При необходимости дозу спиронолактона увеличивают по 100 мг каждые 4–5 дней до максимальной, которая составляет 300 мг/сут. Достаточно часто при умеренном асците (класс В) назначают комбинацию спиронолактона и фуросемида (примерное соотношение: на 100 мг спиронолактона – 40 мг фуросемида). При сохранении асцита целесообразна госпитализация.

При выраженном асците (у пациентов с циррозом печени класс С по Чайлд-Пью) больные должны лечиться стационарно. В первые дни назначают бессолевую диету. Комбинируется терапия спиронолактоном и фуросемидом. Сохранение небольшого количества асцитической жидкости оправдано, поскольку реже нарушается функция почек.

Рефрактерным называется персистирующий, несмотря на адекватное лечение, асцит. В этом случае ограничение приема натрия и назначение высоких доз диуретиков (400 мг/сут спиронолактона и 160 мг/сут фуросемида в течение 1–4 нед) не приводят к эффективному диурезу, уменьшению массы тела, разрешению асцита.

Причины возникновения рефрактерного асцита:

- слишком большое поступление натрия (с пищей, лекарствами);
- отсутствие ограничения приема жидкости при гипонатриемии;
- нарушение функции почек (следует с осторожностью применять нестероидные противовоспалительные препараты, аспирин, аминогликозиды, метоклопрамид).

Кроме этого рефрактерный асцит часто формируется при злокачественных опухолях, поражающих органы брюшной полости и малого таза.

Если развитие осложнений диуретической терапии не позволяет увеличивать дозу диуретиков, то возможно проведение гипербарической оксигенации, а в случае неэффективности – **лечебного лапароцентеза.**

Показаниями для лечебного лапароцентеза являются:

• напряженный асцит;

• рефрактерный асцит.

Иногда при большом асците терапию можно начинать с лапароцентеза с последующим назначением диуретиков.

В этом случае одномоментно эвакуируют 4–6 л асцитической жидкости с последующим **введением 20% раствора альбумина** из расчета 25 мл на 1 л удаленной жидкости для поддержания эффективного внутрисосудистого объема. Введение альбумина является обязательным и предупреждает развитие гепаторенального синдрома и гиповолемии. Необходимо помнить, что удаление большого количества асцитической жидкости приводит к значительному усугублению печеночной энцефалопатии.

При формировании правостороннего **гидроторакса** на фоне асцита с диагностической целью или при критическом накоплении уровня жидкости показан **торакоцентез.**

Осложнения диуретической терапии:

• энцефалопатия (в 25% случаев);

• электролитные нарушения (в 38–41% случаев);

• гепаторенальный синдром (ГРС).

Наиболее частыми осложнениями диуретической терапии являются электролитные нарушения, прогрессирование печеночной энцефалопатии, развитие ГРС.

Повышенное выделение калия, натрия и хлоридов при назначении диуретиков в больших дозах и избыточном диурезе может приводить к метаболическому алкалозу и усугублению респираторного алкалоза. **Гипокалиемия** приводит к уменьшению выделения аммиака почками.

В условиях метаболического алкалоза повышается содержание в плазме свободного аммиака и облегчается его проникновение в клетки центральной нервной системы, что усугубляет **энцефалопатию.**

В этом случае необходимо отменить салуретики и назначить заместительную терапию 3% раствором калия в дозе 60–80 ммоль (4–6 г хлорида калия) в течение 4–6 дней. Кроме того, следует назначить терапию печеночной энцефалопатии (Лактулоза, Гепамерц и др.).

Однако необходимо помнить о возможном развитии **гиперкалиемии,** которая манифестирует нарастанием слабости, признаками сердечной недостаточности, аритмиями. Гиперкалиемия на электрокардиограмме проявляется наличием высоких остроконечных зубов Т, расширением комплекса QRS, удлинением интервала QT.

Ведение пациента с асцитом является чрезвычайно непростой задачей, с которой сталкивается терапевт в своей ежедневной практике, и требует особого внимания лечащего врача и хорошей теоретической подготовки.

Наиболее типичные ошибки при ведении пациента с асцитом:

• интенсивная диуретическая терапия;

• форсированные лечебные лапароцентезы без адекватной заместительной терапии;

• недооценка значимости вторичной бактериальной инфекции в формировании СБП.

Требования к пациенту:

• соблюдение водно-солевого режима;

• контроль веса и диуреза;

• ношение корсета или бандажа при наличии грыжевых выпячиваний.

ТЕРАПИЯ ПЕЧЕНОЧНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ

Базисные мероприятия – элиминация этиологического фактора заболевания печени, когда это возможно (например в случаях алкогольного или вирусного цирроза печени); **элиминация триггерных и отягощающих факторов** – остановка кровотечения, коррекция гиповолемии, поддержание кислотно-щелочного равновесия; **санация кишечника** (очищение толстого кишечника с целью удаления азотосодержащих соединений - очистительные клизмы, пероральные слабительные, которые лучше вводить через назогастральный зонд (введение 1000 мл 10% маннитола в течение 60-90 минут обеспечивает практически полную элиминацию кишечного содержимого на протяжении 3-4 часов), **диета.**

Медикаментозная терапия и диетотерапия направлена на уменьшение гипераммонемии.

Диета. В начальных стадиях ПЭ (1-2) рекомендуется уменьшение содержание белка в ежедневном рационе до 40-60 г\сут, при стадиях 3-4, печеночной коме- строго до 20 г\сут. Ограничение употребление белка в пищевом рационе – также один из путей уменьшения образования аммиака в толстой кишке. 70% суточной энергетической потребности должно обеспечиваться за счет углеводов, 25% - за счет жиров. При улучшении состояния больного содержание белка увеличивается до обычных величин (1 г\кг в сутки, по 10 г каждые сутки). Если пациент находится в состоянии прекомы или комы требуемые для жизнедеятельности 1200 – 2000 ккал восполняются внутривенным введением 10 % раствора глюкозы. Следует отметить, что растительные белки переносятся легче, чем животные; они содержат небольшое количество метионина и ароматических аминокислот (при его приеме образуется меньше аммиака). Используют также молочный белок, содержащий в большом количестве аминокислоты с разветвленной цепью, хотя некоторые сорта сыра относятся к продуктам, резко повышающим уровень аммиака.

Медикаментозная терапия. С целью уменьшения образования токсинов, в том числе и аммиака в толстой кишке, применяются антибактериальные препараты, лактулоза, L-орнитин-L-аспартат (ГепаМерц).

Для терапии печеночной энцефалопатии могут использоваться антибиотики широкого спектра действия, подавляющие кишечную микрофлору, выделяющиеся желчью или накапливающиеся в просвете кишечника в необходимой концентрации. С этой целью в настоящее время применяются метронидазол (800 мг\сут), ципрофлоксацин (500-1000 мг\сут), норфлоксацин (500 мг\сут) курсом 5-7 дней. Используемые ранее аминогликозиды – неомицин и

канамицин, в настоящее время не применяются из-за ото- и нефротоксичности. Антибактериальные препараты высокоэффективны, они быстрее, чем лактулоза купируют клинику печеночной энцефалопатии, но существенным недостатком антибактериальной терапии является ограниченная продолжительность курсов (5-7 дней).

Препаратом выбора при печеночной энцефалопатии является лактулоза – синтетический дисахарид. Слизистая оболочка кишечника не содержит ферменты, расщепляющие лактулозу, поэтому, принятая перорально, она достигает слепой кишки, в которой расщепляется бактериями с образованием преимущественно молочной кислоты. Лактулоза подавляет рост уреазоположительных бактерий, затрудняет абсорбцию аммиака, обладает свойствами осмотического слабительного. Эффект приема лактулозы отмечается у 70% больных, доза подбирается индивидуально: от 15 до 30мл 1- 3 раза в сутки до появления двух- трехкратной дефекации полужидким калом. При невозможности использования лактулоза внутрь, ее назначают в клизмах (300мл лактулоза разводят в 700 мл воды 2 раза в сутки). При тяжелой энцефалопатии препарат назначают внутрь и в клизмах.

Побочные эффекты включают в себя метеоризм, диарею и боли в кишечнике. Диарея может быть настолько сильной, что уровень натрия в сыворотке крови превышает 145 ммоль\л, уровень калия снижается, и развивается алкалоз. ОЦК снижается, в результате чего нарушается функция почек. Такие осложнения развиваются, если суточная доза лактулоза превышает 100 мл.

К препаратам, усиливающим обезвреживание аммиака в печени относится **L-орнитин-L-аспартат (ГепаМерц).** Кроме этого положительный эффект этого препарата заключается в ингибировании катаболизма белка в мышцах, нормализация соотношения аминокислот в крови и антиоксидантный эффект. ГепаМерц на 1 этапе лечения тяжелой печеночной энцефалопатии используют в виде внутривенных инфузий в дозе 20-40 г\сут, скорость введения не должна превышать 5г\час. На 2 этапе при снижении проявлений печеночной энцефалопатии переходят на прием препарата внутрь в среднем 18 г\сут в 3 приема. Эффект ГепаМерца при тяжелой энцефалопатии составляет 40%, при легкой – 70-90%. При длительном применении (6-месячный курс ГепаМерца по 9 г\сут) препарат эффективно предотвращает рецидивы ПЭ. ГепаМерц не обладает серьезными побочными эффектами. Возникновение тошноты при внутривенном введении купируется уменьшением скорости введения до 4-8 капель в минуту.

Объем лечения на различных стадиях печеночной энцефалопатии

Стадии ПЭ	лечение	
латентная	Лактулоза – 10-30 мл 3 раза в сутки, ГепаМерц гранулят 5г 3 раза в сутки	
1-2	Сокращение потребление белка до 60-70 г\сут Лактулоза – 10-30 мл 3 раза в сутки ГепаМерц гранулят 5- 10г 3 раза в сутки Метронидазол- 800 мг\сут (ципрофлоксацин 500 мг\сут)	
3-4	Сокращение потребление белка до 10-30 г\сут Очищение кишечника с помощью клизм с лактулозой (300 мл+ 700 мл воды) Лактулоза – 10-30 мл 3 раза в сутки или через назогастральный зонд каждый час до получения стула в\в инфузии ГепаМерца 10-20 г \сут, в особо тяжелых случаях – до 40г\сут Метронидазол- 800 мг\сут (ципрофлоксацин 500 мг\сут)	

Кроме этого в терапии печеночной энцефалопатии используется так называемая Дезинтоксикационная терапия – 10% раствор глюкозы с аскорбиновой кислотой в/в по 1 л каждые 12 часов. Внутривенное введение раствора глюкозы показано из-за высокого риска возникновения гипогликемии. Необходимо поддерживать сахар крови выше 3,5 ммоль/л.

Поддержание электролитного баланса состоит в назначении низкосолевой диеты, а так же в/в капельного введения препаратов калия, для удержания его уровня в плазме крови выше 3,5 ммоль/л. С целью дезинтоксикации за сутки вводят до 2,5-3 литров жидкости с проведением форсированного диуреза. Следует избегать введения больших доз изотонического раствора хлорида натрия из-за риска повышения давления в воротной вене.

В отечественной литературе довольно часто встречается упоминание гепатопротекторов в лечении ПЭ. Приводятся описания отдельных случаев или открытых исследований. В большинстве публикаций отсутствует патогенетическое обоснование их применения в лечении ПЭ с позиции современной концепции ее патогенеза. Некоторые из этих препаратов в силу механизма их действия могут усиливать симптоматику ПЭ. Еще одним характерным признаком всех исследований является их низкое методологическое качество. Применение подобных препаратов создает серьезную этическую проблему: лечение пациентов проводится медикаментозными средствами с недоказанным эффектом. Такие лечебные вмешательства существенно затрудняют последующее лечение и ухудшают жизненный прогноз пациентов.

5.3. Самостоятельная работа по теме:

Разбор больных.

5.4. Итоговый контроль знаний:

- ответы на вопросы по теме занятия;
- решение ситуационных задач

Вопросы по теме занятия

1. Современные представления об этиопатогенезе циррозов печени (ЦП).(У 1, ПК 5)
2. Клинические проявления ЦП.(УК 1, ПК 5)
3. синдром портальной гипертензии).(УК 1, ПК 5)
4. синдром печеночно-клеточной недостаточности).(К 1, ПК 5)
5. Диагностика ЦП.).(УК 1, ПК 5)
6. Современные подходы к терапии ЦП. (УК 1, ПК 5, ПК 6)
7. Неотложные состояния у больных с осложненным ЦП.).(УК 1, ПК 5, ПК 6, ПК 8)

Ситуационные задачи по теме

Задача №1 (Ук 1, ПК 5, ПК6)

Больной 52 лет, поступил в клинику с жалобами на боли в правом подреберье, головокружение, резкую слабость, кал черного цвета. В анамнезе в течение 5 лет диагностируется цирроз печени в исходе ХГС. Несколько раз был госпитализирован в гастроэнтерологическое отделение с симптомами декомпенсации заболевания (прогрессировал асцит). После выписки диету не соблюдал, рекомендуемые медикаментозные препараты не принимал, употреблял алкоголь.

Объективно: состояние тяжелое, кожные покровы бледные с желтушным оттенком, печеночный запах изо рта, несколько заторможен, на вопросы отвечает нечетко, отмечаются «провалы» памяти. Пульс 110 ударов в минуту, малого наполнения и напряжения, ритмичен, АД – 95/50 мм рт.ст. Печень увеличена на 5 см из-под края реберной дуги, край острый, селезенка на 4-5 см ниже реберной дуги, плотная, имеется умеренное количество свободной жидкости в брюшной полости. Hb – 75 г/л.

1.Ваш диагноз?

2. Дополнительные методы исследования?

3. Неотложные мероприятия?

4. Стадия печеночного процесса?

5. Назовите очевидную причину декомпенсации процесса?

Задача №2 (Ук 1, ПК 5, ПК6)

Больная К., 44 лет, поступила в клинику с жалобами на общую слабость, быструю утомляемость, снижение аппетита, вздутие живота, тупую боль в правой его половине, неустойчивый стул, желтушность склер, кожный зуд.

Из анамнеза болезни известно, что 5 лет назад перенесла острый гепатит В.

При поступлении: состояние больной средней степени тяжести. Кожные покровы и видимые слизистые истеричны, живот увеличен в размерах, на передней брюшной стенке отмечается расширение подкожных вен, имеется ладонная эритема, обилие мелких нитевидных подкожных сосудов на лице. При пальпации: печень плотная, болезненная, край ее неровный, острый, выступает на 5-6 см из-под края реберной дуги, имеется увеличение селезенки (пальпируется на 4-5 см ниже реберной дуги).

Общий анализ крови: Hb – 110 г/л, эр – 3,0 х 10^{12}/л, Л – 3,9 х 10^{9}/л, тромбоциты – 96 х 10^{9}/л, СОЭ – 45 мм/ч. Общий билирубин крови: 83,4 мкмоль/л, прямой – 69,1 мкмоль/л, непрямой – 14,3 мкмоль/л, тимоловая проба – 44 ед, общий белок – 56 г/л, альбумины – 45%, глобулины - α1 – 4,2%, α2 – 6,3%, β - 10,3%, γ - 34,2%.

1. Ваш диагноз?
2. План обследования?
3. План лечения?
4. Прогноз?
5. Перечислите основные синдромы заболевания

Задача №3 (Ук 1, ПК 5, ПК6)

Больная 31 года, 3 года назад перенесла острый вирусный гепатит. Поступила с жалобами на резкую слабость, небольшое увеличение живота в объеме, субиктеричность склер. Печень выступает из подреберной дуги на 5-6 см, чувствительна при пальпации, плотноватая, край заострен

При обследовании на УЗИ - умеренная гепатомегалия, селезенка верхняя граница нормы, небольшое количество жидкости в брюшной полости (асцит). Общ.белок-70, альбумины -32, билирубин -45,3 реакция прямая быстрая, тимоловая проба-20 ед, АЛТ-5 норм, .АСТ-3нормы, ЦИК-400 ЕД, HBSAg пол

1. Ваш предварительный диагноз?
2. Какие лабораторные синдромы позволяет сделать предположение?
3. Необходимое дообследование для подтверждения диагноза?
4. Какой синдром свидетельствует об активности печеночного процесса?
5. Принципы лечения?

Задача № 4 (Ук 1, ПК 5, ПК6)

Больной 48 лет. Жалобы на увеличение и тяжесть в животе. В прошлом злоупотреблял алкоголем. В течение 5 лет отмечалось увеличение печени. Увеличение живота заметили 1 месяц назад.

Объективно: телеангиоэктазии на коже туловища, гиперемия ладоней, живот увеличен в объеме, пупок сглажен, определяется тупость ниже пупка и флюктуация. Печень, селезенка не пальпируется. Диурез – 700 мл. Билирубин крови 30 мкмоль/л, АСТ 0,8 ммоль/л, АЛТ 1,2 ммоль/л, ПТВ 50%, натрий 135 ммоль/л, калий 3,9 ммоль/л, креатинин 80 мкмоль/л, белок 52 г/л.

1. Ваш полный диагноз?
2. Какова причина асцита?
3. Определите биохимические синдромы?
4. Сделайте назначения на первую неделю
5. Показания для проведения лапароцентеза?

ЗАДАЧА №5 (Ук 1, ПК 5, ПК6)

Больной Р., 52г. Считает себя больным с мая 1999 г, когда появились боли в мелких суставах кистей, умеренная скованность, субфебрильная температура тела. По месту жительства назначены местные физиотерапевтические процедуры

(ионофорез с новокаином) на суставы кистей. После первого сеанса у больного на коже туловища возникла мелкоточечная диссеминированная геморрагическая сыпь, резкая общая слабость, головокружение. При обследовании: снижение Hb до 50 г/л, ЦП 1,0, Rt – 5.6%, увеличение красного ростка в костном мозге при стернальной пункции, положительная прямая проба Кумбса, повышение уровня непрямого билирубина до 80 ммоль/л, АСТ – 132 МЕ (норма до 40МЕ), АЛТ – 184 МЕ (норма до 40МЕ), общий белок 68 г/л, альбумины – 33 г/л, γ – глобулины – 51,3 г/л, Ig G – 28,5 г/л, СОЭ – 40 м/час, криоглобулины + +, тип которых идентифицировать не удалось, ревматоидный фактор 1:160. На ФГС: ВРВП IIст. УЗИ: гепатоспленомегалия. Вирусологическое исследование не выявило маркеров В,С,Д. Обращает на себя наличие «печеночных ладоней», «сосудистых звездочек».

1. Выделите характерные симптомы заболевания:
2. Предварительный диагноз?
3. Необходимые дообследования для подтверждения диагноза
4. Что на ваш взгляд способствовало дебюту кожно – геморрагического симптома заболевания?
5. Тактика ведения больного?

6. Домашнее задание для уяснения темы занятия (согласно методическим указаниям к внеаудиторной работ по теме следующего занятия)

7. Тематика НИР –Трансплантация печени, показания, противопоказания, эффективность метода

8. Рекомендуемая литература

Перечень основной литературы				**Кол-во экземпляров**	
№ п/п	**Наименование, вид издания**	**Автор(-ы), составитель(-и), редактор(-ы)**	**Место издания, издательство, год**	**В библиотеке**	**На кафедре**
1	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**
1.	Внутренние болезни [Электронный ресурс] : учеб. для мед. вузов. Т. 1.. - Режим доступа: https://www.books-up.ru/ru/read/vnutrennie-bolezni-v-2-t-t-1-2990917/	ред. С. И. Рябов	СПб. : СпецЛит, 2015.	ЭБС Букап	-/-
2.	Внутренние болезни [Электронный ресурс] : учеб. для мед. вузов. Т. 2.. -	ред. С. И. Рябов	СПб. : СпецЛит,	ЭБС Букап	-/-

	Режим доступа: https://www.books-up.ru/ru/read/vnutrennie-bolezni-v-2-t-t-2-2991838/		2015.		
3.	Внутренние болезни [Электронный ресурс] : учебник. Т. 1. - Режим доступа: http://www.studmedlib.ru/ru/book/ISBN9785970433102.html	ред. В. С. Моисеев, А. И. Мартынов, Н. А. Мухин	М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015.	ЭБС Консультант студента (ВУЗ)	-/-
4	Внутренние болезни [Электронный ресурс] : учебник. Т. 2. - Режим доступа: http://www.studmedlib.ru/ru/book/ISBN9785970433119.html	ред. В. С. Моисеев, А. И. Мартынов, Н. А. Мухин	М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015.	ЭБС Консультант студента (ВУЗ)	-/-
5	Гастроэнтерология [Электронный ресурс] : руководство. - Режим доступа: http://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970432730.html	Я. С. Циммерман	М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015.	ЭМБ Консультант врача	-/-

1. **Перечень дополнительной литера**туры
2.

				Кол-во экземпляров	
1	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**
1	Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: анатомо-эндоскопические и клинико-инструментальные основы этиологии, патогенеза, диагностики и лечения	О. Б. Дронова, И. И. Каган, А. А. Третьяков	М. : БИНОМ, 2014.	1	-/-
2	Гастроэнтерология [Электронный ресурс] : рук. для врачей. - Режим доступа: https://www.books-up.ru/read/gastroenterologiya-3001020/?page=1	ред. Е. И. Ткаченко	СПб. : СпецЛит, 2013.	ЭБС Букап	-/-
3	Гастроэнтерология [Электронный ресурс] : руководство. - Режим доступа: http://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970432730.html	Я. С. Циммерман	М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015.	ЭМБ Консультант врача	-/-
4	Классификации заболеваний внутренних	ред. А. В.	СПб. :	ЭБС	-

	органов [Электронный ресурс] : учеб. пособие. - Режим доступа: https://www.books-up.ru/read/klassifikacii-zabolevanij-vnutrennih-org	Гордиенко, В. Ю. Голофеевский	СпецЛит, 2013.	Букап	/ -

3. **Электронные ресурсы:**
4. ЭБС КрасГМУ «Colibris»;
5. ЭБС Консультант студента ВУЗ
6. ЭМБ Консультант врача
7. ЭБС Айбукс
8. ЭБС Букап
9. ЭБС Лань
10. ЭБС Юрайт
11. СПС КонсультантПлюс
12. НЭБ eLibrary
13. БД Sage
14. БД Oxford University Press
15. БД ProQuest
16. БД Web of Science
17. БД Scopus

БД MEDLINE Complet

1. ОД. О.01.1.4.115 . Тема: «Заболевания сосудов печени »
2. Форма организации занятия: практическое
3. Методы обучения: Объяснительно-иллюстративный

4. Значение изучаемой темы. Причинами портальной гипертензии с развитием асцита, варикозно-расширенных вен пищевода, спленомегалией могут быть различные патологии сосудов печени, приводящие к летальным исходам в связи с развитием острой ПКН, кровотечением и ВРВП. Диагностика подобных поражений достаточно сложна и требует специального медицинского оборудования, а ведение часто требует срочного хирургического вмешательства. Это обуславливает необходимость хорошо ориентироваться в данной проблеме, чтобы обоснованно и своевременно диагностировать сосудистую патологию печени

Цели обучения:

Общая цель: - УК 1, ПК 1, ПК 2, ПК 5, ПК 6, ПК 8, ПК 9
Учебная цель: знать - этиологию, патогенез, клиническую картину, закономерности течения, важнейшие осложнения, прогноз и наиболее информативные методы диагностики заболеваний сосудов печени, синдрома портальной гипертензии
Уметь: провести обследование больных с заболеваниями сосудов печени, интерпретировать данные дополнительных методов обследования;
владеть: современной тактикой ведения пациентов с над, подпеченойной формой портальной гипертензии
Занятие№ 86
5. План изучения темы:
5.1. Контроль исходного уровня знаний.
Тестовые задания по теме (УК 1, ПК 1, ПК 2, ПК 5, ПК 6, ПК 8, ПК 9)

1. В РАЗВИТИИ ТРОМБОЗА ВОРОТНОЙ ВЕНЫ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ИМЕЮТ:

1. патологические изменения стенки сосуда, замедление кровотока и увеличение свертываемости крови.
2. гипоальбуминемия
3. увеличение продукции печеночной лимфы
4. увеличение активности ренин-альдостероновой системы и продукции вазопрессина
5. воспаление брюшины

2. В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ЛОКАЛИЗАЦИИ РАЗЛИЧАЮТ:

1. тотальный пилетромбоз
2. стволовой и радикулярный пилетромбоз
3. сегментарный пилетромбоз
4. тотальный, стволовой и радикулярный пилетромбоз пилетромбоз
5. все перечисленного

3. НАИБОЛЕЕ ЧАСТЫМИ ПРОЯВЛЕНИЯМИ НАДПЕЧЕНОЧНОГО БЛОКА ЯВЛЯЮТСЯ:

1. кровотечения из вен пищевода (которые иногда являются первым симптомом заболевания),
2. спленомегалия,
3. гиперспленизм,
4. тромбоз воротной вены.
5. все верно

4. ПРИЧИНАМИ ПРЕСИНУСОИДАЛЬНОЙ ПГ ЯВЛЯЮТСЯ:

1. Сдавление ствола воротной или тромбозы воротной или селезёночной вены
2. Хирургические вмешательства на печени, жёлчных путях; удаление селезенки
3. Повреждение воротной вены в результате травмы или ранения
4. Увеличение селезенки при полицитемии, остеомиелофиброзе, геморрагической тромбоцитемии, Врождённые аномалии воротной вены
5. все перечисленное

5. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯМИ К ПРОВЕДЕНИЮ ДИАГНОСТИЧЕСКОГО ПАРАЦЕНТЕЗА У БОЛЬНОГО ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ И АСЦИТОМ ЯВЛЯЮТСЯ:

1. лихорадка
2. нарастание симптомов печеночной энцефалопатии
3. синдром гиперспленизма
4. ДВС
5. все перечисленные

6. ВЕНООККЛЮЗИОННАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ ИЛИ БОЛЕЗНЬ КИАРИ – ЭТО

1. облитерирующий эндофлебит печеночных вен,

2. нетромботическая окклюзия мелких печеночных вен,
3. вызванная разрастанием соединительной ткани и коллагеновых волокон
4. тромбоз воротной вены
5. тромбоз селезеночной вены

7. ГИСТОЛОГИЧЕСКИ ОСТРОМУ СИНДРОМУ БАДДА-КИАРИ СВОЙСТВЕННЫ
1. патологические изменения стенки сосуда,
2. застойные изменения в центральной части дольки печени и расширение перивенулярных синусоидов
3. некроз гепатоцитов зоны III
4. застойные изменения в центральной части дольки печени и расширение перивенулярных синусоидов, некроз гепатоцитов зоны III
5. неверно все перечисленное

8. "ЗОЛОТОЙ СТАНДАРТ" ДИАГНОСТИКИ СИНДРОМА БАДДА-КИАРИ ВКЛЮЧАЕТ
1. катетеризацию печеночной вены и ангиографию
2. УЗИДГ с допплером
3. КТ или МРТ
4. катетеризацию печеночной вены и ангиографию, УЗИДГ с допплером
5. все из перечисленного

9. НАИБОЛЕЕ ЧАСТЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ ПОДПЕЧЕНОЧНОГО БЛОКА:
1. кровотечения из вен пищевода (которые иногда являются первым симптомом заболевания)
2. спленомегалия,
3. гиперспленизм
4. тромбоз воротной вены.
5. все верно

10 ОСНОВНЫЕ СИМПТОМЫ И ЖАЛОБЫ У БОЛЬНОГО С СИНДРОМОМ БАДДА-КИАРИ
1. Асцит, боль в животе, гепатоспленомегалия
2. Печеночная энцефалопатия и кровотечение из варикозно-расширенных вен пищевода
3. синдром гиперспленизма
4. Желтуха
5. все перечисленные

Основные понятия и положения темы

Впервые в клиническую практику **термин портальная гипертензия** был введен Жильбером в 1901 году. Он означает комплекс изменений, возникших при нарушении оттока крови из системы воротной вены. Эти изменения сводятся к резкому повышению портального давления с замедлением тока крови, развитию спленомегалии, варикозного расширения вен пищевода, желудка, верхних

прямокишечных вен, кровотечений их них, расширение вен передней брюшной стенки, асцита и др.

система кровообращения печени включает 2 приносящих сосуда (воротная вена и печеночная артерия) и уносящий – печеночные вены, которая впадает в нижнюю полую вену. В систему воротной вены включаются все вены, по которым осуществляется ток крови от внутрибрюшной части желудочно-кишечного тракта, селезенки, поджелудочной железы, желчного пузыря.
Оба приносящих сосуда разветвляются в печени до капиллярной сети, которые, в свою очередь, открываются в центральные дольковые вены, далее кровь поступает в собирательные, затем главные печеночные вены, и, наконец – в нижнюю полую вену.

В прекапиллярной части артериальной системы давление составляет 100 мм рт ст, а в венулах – 4-10 мм рт ст. Эта огромная разница должна была бы привести к исключительно артериальному току крови, но сложная система специальных сфинктеров (сфинктер на границе дольки и синусоиды, сфинктер, где артерия открывается в печеночную дольку, сфинктер в месте впадения синусоиды в печеночную вену) выравнивают давление, давая возможность адекватному току крови попасть в печеночную вену. В воротной вене нет клапанов, и любые структурные изменения в портальной системе вызывают увеличение давления в ней. В норме уровень давления в воротной вене равен 5-10 мм рт ст или 50-115 мм водного столба, он на 2-4 мм рт ст выше, чем в печеночных венах. Варикозное расширение вен пищевода и желудка появляется при градиенте портального давления более 12 мм рт ст. Увеличение сопротивления портальному току приводит к развитию спленомегалии и портосистемных коллатералей. В норме портальная кровь может оттекать по печеночным венам. При циррозе печени с ПГ по печеночным венам оттекает только 13% крови. Остальная кровь проходит по коллатералям, соединяющим портальную систему с большим кругом кровообращения в обход печени.

Основное значение имеют следующие коллатерали (рис.2): **область кардиального отдела** желудка, где левая, задняя и короткие желудочные вены портальной системы анастомозируют с межреберными, диафрагмальными, пищеводной и верхней малой непарной веной кавальной системы; **верхняя геморроидальная вена** портальной системы анастомозирует со средней и нижней геморроидальной венами кавальной системы; коллатеральный ток крови через ококлопупочные вены (голова медузы, рис. 2); ток крови непосредственно в левую почечную вену.

Существуют пресинусоидальная форма ПГ (блокада находится в стволе воротной вены или ее ветвей), синусоидальная (блокада на уровне внутрипеченочных разветвлений) и постсинусоидальная (блокада на уровне печеночных вен или нижней полой вены).

Причины портальной гипертензии

1. Внутрипечёночные причины (синусоидальной ПГ)

- Цирроз печени (80%)
- Узловое разрастание (при ревматоидном артрите, синдроме Фелти)
- Острый алкогольный гепатит
- Приём цитостатиков (метотрексат, азатиоприн, меркаптопурин)

- Интоксикация витамином А
- Шистосомоз
- Саркоидоз и др.

2. Предпечёночные причины (пресинусоидальной ПГ)

- Сдавление ствола воротной или селезёночной вены
- Хирургические вмешательства на печени, жёлчных путях; удаление селезенки
- Повреждение воротной вены в результате травмы или ранения
- Увеличение селезенки при полицитемии, остеомиелофиброзе, геморрагической тромбоцитемии
- Врождённые аномалии воротной вены

3. Постпечёночные причины (постсинусоидальной ПГ)

- Синдром Бадда—Киари
- Констриктивный перикардит (например, при кальцификации перикарда) вызывает повышение давления в нижней полой вене, усиливая сопротивление венозному кровотоку в печени
- Тромбоз или сдавление нижней полой вены.

Самой частой формой ПГ является синусоидальная, а в свою очередь, самой частой причиной синусоидальной формы ПГ– цирроз печени.

КЛИНИКА ПГ

- Варикозное расширение вен нижней трети пищевода и кардиального отдела желудка, передней поверхности живота
- Спленомегалия, гиперспленизм
- Портальная гастро- , энтеро- , колопатия
- Асцит и его осложнения:
- Спонтанный перитонит
- Портальная энцефалопатия
- Гепаторенальный синдром
- Печеночно-легочный синдром

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ПРЕДПЕЧЕНОЧНОЙ И НАДПЕЧЕНОЧНОЙ ФОРМ ПГ

Существуют пресинусоидальная форма ПГ (блокада находится в стволе воротной вены или ее ветвей), синусоидальная (блокада на уровне внутрипеченочных разветвлений) и постсинусоидальная (блокада на уровне печеночных вен или нижней полой вены).

Синдром Бадда-Киари — это тромбоз печеночных вен. Он может развиться у пациентов с травмой живота; миелопролиферативными синдромами; пароксизмальной ночной гемоглобинурией; системной красной волчанкой; заболеваниями, сопровождающимися дефицитом противосвертывающих факторов, антитромбина III, протеина С и S; опухолями поджелудочной железы, надпочечников и почек; печеночно-клеточным раком, а также у беременных женщин и пациентов, принимающих препараты, повышающие свертываемость крови (пероральные контрацептивы и дакарбазин).

У 25-30 % пациентов никаких сопутствующих заболеваний диагностировать не удается (в таком случае синдром Бадда-Киари называют "идиопатическим").

Симптомы и жалобы у пациентов с синдромом Бадда-Киари:
• Асцит — обнаруживается более чем у 90 % пациентов; является основным проявлением синдрома Бадда-Киари.
•Боль в животе — возникает у 80 % пациентов; локализуется в правом подреберье.
• Гепатоспленомегалия — встречается часто.
• Желтуха — выражена незначительно; может отсутствовать.
• Печеночная энцефалопатия и кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода и желудка — диагностируется менее часто (в 10-20 % случаев) и наблюдается, как правило, у пациентов с далеко зашедшими стадиями заболевания.

У 75 % больных **диагноз** ставится по результатам допплеровского ультразвукового исследования печеночных вен. При этом могут выявляться гиперэхогенный тромб в просвете сосуда, уменьшение или отсутствие кровотока или гиперэхогенный тяж (полоса) на месте одной (или более) главных печеночных вен. **"Золотой стандарт" диагностики заболевания** — катетеризация печеночной вены и ангиография. Этот метод характеризуется высокой чувствительностью и специфичностью, а при остром синдроме Бадда—Киари используется для введения в тромбированные вены стрептокиназы. В настоящее время изучается магнитно-резонансная ангиография, которая может стать весьма полезным неинвазивным методом диагностики синдрома Бадда-Киари.

Примерно у 50 % пациентов с синдромом Бадда-Киари наблюдается компенсаторная гипертрофия хвостатой доли печени. Причина этого состоит в том, что отток от хвостатой доли осуществляется по собственным, дорсальным, венам печени, впадающим непосредственно в нижнюю полую вену. Если окклюзия происходит ниже уровня этих вен, они остаются свободно проходимыми, в то время как основные печеночные вены тромбируются. Хвостатая доля печени гипертрофируется, чтобы компенсировать уменьшение функциональной паренхимы печени. Гипертрофия может быть значительной и давать характерное вдавление на флебограмме нижней полой вены.

Гистологически острому синдрому Бадда-Киари свойственны застойные изменения в центральной части дольки печени и расширение перивенулярных синусоидов. Возможен некроз гепатоцитов зоны III. Через 4 недели на этом месте развиваются фиброз, а через 4 месяца — регенеративные узелки и цирроз. При исследовании печеночных вен и нижней полой вены иногда выявляется концентрическое утолщение их стенок без признаков воспаления. К нарушению оттока крови от печени приводит как фиброзный процесс под интимой сосудов, так и организация тромба в его просвете.

Лечение пациентов с синдромом Бадда-Киари во многом зависит от того, каким, острым или хроническим, является процесс, а также от наличия сопутствующих заболеваний. В случае острого начала, когда диагноз тромбоза печеночных вен не вызывает сомнений (например у пациентов с травмой живота или рецидивирующим синдромом Бадда-Киари после пересадки печени), показана тромболитическая терапия и введение гепарина. Показатели применения тканевых активаторов плазминогена и стрептокиназы весьма неубедительны.

Первоначально успешные результаты чрескожной внутрипросветной и хирургической ангиопластики сведены на нет большим числом рецидивов.

У пациентов с миелопролиферативными заболеваниями интенсивное лечение препаратами гидроксимочевины в сочетании с гепарином обеспечивает благоприятный исход. Хороший эффект дает также симптоматическая терапия — лапароцентез и назначение диуретиков.

Тем не менее, отдаленный прогноз при синдроме Бадда-Киари достаточно неутешителен, и большинство пациентов (по данным одного исследования > 90 %) умирают в течение 3,5 лет. Единственный метод лечения, позволяющий снизить смертность при этом заболевании,— пересадка печени. Хотя вопрос о данном радикальном методе остается спорным, трансплантация печени с последующей антикоагулянтной терапией с успехом применялась во многих лечебных центрах; пятилетняя выживаемость после операции составляла более 60 %. Однако имеются сообщения, что после пересадки печени синдром Бадда-Киари рецидивирует у 20 % пациентов. При невозможности выполнения трансплантации печени производят наложение портокавальных анастомозов; данная манипуляция сопровождается приблизительно таким же показателем рецидивов.

Вено окклюзионная болезнь печени или болезнь Киари – это облитерирующий эндофлебит печеночных вен, нетромботическая окклюзия мелких печеночных вен, вызванная разрастанием соединительной ткани и коллагеновых волокон. Поражения печеночных вен большого диаметра при этом не происходит. Заболевание характеризуется появлением застойных изменений в центре печеночной дольки с некрозом гепатоцитов и без такового. Болезнь Киари может прогрессировать с возникновением экстенсивного перивенулярного фиброза, образованием соединительно-тканных мостиков между центральными венулами (мостовидный некроз) и, в конечном счете, формированием цирроза.

Причинами развития облитерирующего эндофлебита печеночных вен могут послужить употребление в пищу растений, содержащих алкалоиды пирролизидина, химиотерапия раковой опухоли, пересадка костного мозга, облучение печени, а также лечение арсфенамином и уретаном. После трансплантации костного мозга заболевание выявляется у 2-64 % пациентов (показатель зависит от происхождения трансплантата -аутологичного или аллогенного и от интенсивности химиотерапии).

Клиническая картина болезни Киари у пациентов, перенесших пересадку костного мозга, характеризуется увеличением массы тела и возникновением асцита в первые две недели после операции. Большинство случаев диагностируются в течение 1-2 месяцев. К основным симптомам заболевания относятся желтуха, гепатомегалия, боли в животе и асцит. **Трансяремная биопсия печени,** выполненная на этой стадии, способствует ранней диагностике заболевания. **При гистологическом исследовании** определяются расширение перивенулярных синусоидов, фиброз, некроз гепатоцитов зоны III, окклюзия центральных венул и флебосклероз.

Следует отметить, что кроме синдрома и болезни Киари застойные явления в печени наблюдаются при всех **врожденных и приобретенных заболеваниях сердца,** вызывающих развитие сердечной недостаточности. Имеются сообщения о

нарушении функции печени у больных с ишемической болезнью сердца, артериальной гипертонией, ревматической болезнью сердца, легочным сердцем, врожденными пороками, констриктивным перикардитом, склеродермией и поздним сифилисом. Основным патогенетическим механизмом является нарушение насосной функции сердца, приводящее к стазу крови на уровне печеночных вен.

Для пациентов с правожелудочковой недостаточностью характерны боли в правом подреберье различной интенсивности, и, иногда, слабо выраженная желтуха. При объективном обследовании могут выявляться гепатомегалия с печеночно-яремным рефлюксом, асцит и периферические отеки.

При острой сердечной недостаточности (шоковых состояниях) возможно тяжелое поражение печени. У таких пациентов отмечается резкое возрастание уровней АСТ и АЛТ (обычно уровень АЛТ выше, чем уровень АСТ), удлинение протромбинового времени и постепенное повышение уровня билирубина. У некоторых больных развиваются необратимые изменения печени и полная клиническая и биохимическая картина острой печеночной недостаточности. При хронической сердечной недостаточности уровни АСТ и АЛТ увеличены незначительно; характерны высокие уровни билирубина и щелочной фосфатазы.

2. **Предпечёночные причины (пресинусоидальной ПГ)**

- Сдавление ствола воротной или тромбозы воротной или селезёночной вены
- Хирургические вмешательства на печени, жёлчных путях; удаление селезенки
- Повреждение воротной вены в результате травмы или ранения
- Увеличение селезенки при полицитемии, остеомиелофиброзе, геморрагической тромбоцитемии
- Врождённые аномалии воротной вены

При предпеченочной форме синдрома на почве врождённой аномалии воротной вены заболевание возникает чаще в детском возрасте, протекает относительно благоприятно. Макроскопически у некоторых больных воротная вена замещена множеством мелких расширенных вен (кавернома). Наиболее частые проявления заболевания:

- кровотечения из вен пищевода (которые иногда являются первым симптомом заболевания),
- спленомегалия,
- гиперспленизм,
- тромбоз воротной вены.

Тромбоз воротной вены (ТВВ) Тромбоз воротной вены (ТВВ) является редким заболеванием сосудов печени. Он может локализоваться в различных ее отделах, в том числе и селезеночных венах. Среди всех тромбоэмболических поражений сердечно-сосудистой системы острый тромбоз воротной вены (пилетромбоз) встречается в 0,8%.

Как правило, пилетромбоз развивается на фоне взаимодействия трех ведущих патогенетических факторов: патологических изменений стенки сосуда, замедления кровотока и увеличения свертываемости крови. Эти факторы сопровождают такие заболевания как: цирроза печени, полицитемия, энтероколит, аппендицит, геморрой, воспалительные заболевания малого таза у

женщин и травмы органов брюшной полости. Повторные тромбозы мелких ветвей воротной вены нередко наблюдается при первичном раке печени. Выделяют врожденные дефекты развития (врожденное сужение воротной вены с тромбозом), т.е. внутрипеченочный тромбоз воротной вены с незаращением пупочной вены и вследствие этого с особо выраженным симптомом "головы медузы". Но проявляются эти заболевания обычно к 5 - 10 годам жизни.
В ряде случаев причина тромбоза остается не выясненной и идеопатический пилетромбоз составляет 13 - 61% всех случаев тромбоза.

В зависимости от локализации тромбоза в бассейне воротной вены различают стволовой и радикулярный пилетромбоз (закупорка внутрипеченочных разветвлений воротной вены).
Стволовой пилетромбоз имеет острое начало. Появляются сильные боли в правом подреберье и надчревной области, сопровождающиеся частыми рвотами, нередко с примесью крови. Наблюдается понос, тоже часто с примесью крови. Нередко быстро появляются симптомы местного перитонита. Бурно и прогрессивно нарастают признаки портальной гипертензии (асцит, расширение подкожных вен брюшной стенки, пищевода, геморроидальных вен). Возможны желтуха и печеночная недостаточность. Общее состояние больных очень тяжелое и прогрессивно ухудшается из-за обильных желудочно-кишечных кровотечений. Возможно подострое течение заболевания, когда те же его симптомы менее выражены. Заболевание длится от нескольких месяцев до года.
Радикулярный тромбоз воротной вены чаще всего встречается в двух вариантах: **тромбоза брыжеечных вен и тромбоза селезеночной вены**. Острый тромбоз селезеночной вены начинается остро с болей в левом подреберье, кровавой рвоты, дегтеобразного стула. При обычных размерах печени отмечается увеличение селезенки. Температура тела субфебрильная. Возможно подострое и хроническое течение заболевания. В последнем случае можно выделить 2 периода: силеномегалический и период кровотечений. Первый период может быть продолжительным, сопровождается постепенным увеличением селезенки, асцитам, расширением подкожных вен. При реканализации тромба возможно выздоровление. Второй период более короткий, и исход его зависит от рецидивов кровотечений и распространения тромбоза на ствол воротной вены или ее мезентериальную ветвь.
Терминальный пилетромбоз распознается при жизни редко и лишь при обширном распространении тромбоза. Наблюдаются выраженная спленомегалия и расширение подкожных вен передней брюшной стенки - симптомокомплекс по типу синдрома Крювелье - Баумгартена.
Прогноз неблагоприятен и смерть чаще всего наступает от ЖКК, печеночной комы.
Диагностика заболевания сложна. Критерием достоверности диагноза служат данные спленопортографии. При лапароскопии выявляется неизмененная печень, асцит, увеличение селезенки. При ультразвуковом исследовании возможна визуализация тромбов в воротной вене, а при наличии цветного доплеровского картирования можно установить проходимость сосуда, наличие коллатералей.
При дифференциальной диагностике необходимо иметь в виду такие заболевания,

как циррозы печени, тромбоцитопеническая пурпура, спленомегалия, язвенная болезнь с кровотечением и др.-
Все больные с пилетромбозами должны быть госпитализированы в хирургическое отделение, в лучшем случае - в специализированные гепатологические или сосудистые отделения. Транспортировать больных следует на носилках.
Неотложная медикаментозная помощь сводится к введению ненаркотических анальгетиков, антигистаминных препаратов, спазмолитиков.
В условиях стационара проводится лечение антикоагулянтами прямого и непрямого действия под контролем за временем свертывания крови, тромболитиками. При кровотечениях проводится гемостатическая терапия с учетом того, что при пилетромбозе кровотечения могут протекать по типу тромбогеморрагического синдрома. Наряду с назначением викасола, гемотрансфузий, фибриногена, плазмы, е-аминокапроновой кислоты применяют небольшие дозы гепарина (5000 ЕД), трасилол, цалол. Кроме того, необходимо лечение основного заболевания.
При своевременно распознанных острых стволовых и радикулярных тромбозах воротной вены возможно использование хирургических методов реканализации сосуда. При хронических тромбозах селезеночной вены показана спленэктомия. Для уменьшения портальной гипертензии применяют различные сосудистые анастомозы: порто-кавальные, порто-ренальные, брыжеечно-кавальные.

5.3. Самостоятельная работа по теме:
Разбор больного
.5.4. Итоговый контроль знаний:
Вопросы по теме занятия

1. Анатомия портальной системы. (УК 1, ПК 5)
2. Определение понятия синдрома портальная гипертензия. (УК 1, ПК 5)
3. Классификация портальной гипертензии. (УК 1, ПК 5)
4. Клинические проявления портальной гипертензии. (УК 1, ПК 5)
5. Патогенез осложнений портальной гипертензии. (УК 1, ПК 5)
6. Патогенез кровотечений из ВРВП(УК 1, ПК 5)
7. Диагностика портальной гипертензии: (УК 1, ПК 5)
8. Клиника кровотечений из варикозных вен пищевода и желудка(УК 1, ПК 5)
9. Диагностика кровотечений из варикозных вен желудка и пищевода. (УК 1, ПК 5)
10. Лечение кровотечений из варикозных вен пищевода и желудка(УК 1, ПК 5, ПК 6)
11. Методы консервативной терапии: (УК 1, ПК 5, ПК 6)
12. Хирургические методы лечения кровотечений: (УК 1, ПК 5, ПК 6)

Ситуационные задачи по теме

Задача №1(УК 1, ПК 5, ПК 6)

Больной 44 года доставлен в стационар «скорой помощью». Заболел остро. Появилась обильная рвота с примесью крови и резкая слабость. Из анамнеза

известно, что много лет злоупотреблял алкоголем. При обследовании обнаружена увеличенная и плотная селезенка, печень не пальпируется. При исследовании сосудов с допплером обнаружена следующая картина:



1. 1. Ваше мнение относительно источника кровотечения?
2. Какое исследование наиболее информативно для подтверждения диагноза?
3. Ваша тактика?
4. Перечислите причины радикулярного тромбоза воротной вены?
5. Венооклюзионная болезнь печени это?

Задача №2(УК 1, ПК 5, ПК 6)

Больной К., 44 лет, поступила в клинику с жалобами на общую слабость, быструю утомляемость, снижение аппетита, вздутие живота, тупую боль в правой половине живота, неустойчивый стул, кожный зуд, повышение температуры тела к вечеру до 40 С в последние 4 недели.

Из анамнеза болезни: 5 лет назад в анализах крови обнаружены антитела к HCV. Считает настоящее ухудшение связано с удалением зуба
При поступлении: состояние больной средней степени тяжести. Кожные покровы и видимые слизистые бледно-серые, живот увеличен в размерах, на передней брюшной стенке – расширение вен. Имеются выраженные периферические отеки. При пальпации: печень плотная, болезненная, край ее неровный, выступает на 5-6 см из-под края реберной дуги, селезенка пальпируется. АД 100\40 мм рт ст

Общий анализ крови: Hb – 110 г/л, эр – 3,0 х 10^{12}/л, Л –18,9 х 10^{9}/л, СОЭ – 65 мм/ч.Общий билирубин крови: 43,4 мкмоль/л, прямой – 29,1 мкмоль/л, непрямой – 14,3 мкмоль/л, тимоловая проба – 10 ед. Общий белок – 56 г/л, альбумины – 45%, глобулины - α1 – 4,2%, α2 – 6,3%, β - 10,3%, γ - 34,2%.
1. Ваш диагноз?
2. План обследования?
3. С какими заболеваниями следует дифференцировать данный случай?
4. Перечислите основные симптомы синдрома Бадда-Киари?

Задача №3(УК 1, ПК 5, ПК 6)

Больной 44 лет, поступил в стационар в порядке оказания экстренной медицинской помощи. Заболел внезапно, когда после чихания появилась обильная кровавая рвота. Кожные покровы бледные, выраженная слабость. Из

анамнеза удалось выяснить, что в течение многих лет злоупотребляет спиртным. При осмотре больного на передней брюшной стенке голова медузы, печень не увеличена, селезенка резко увеличена, плотная.

1. Что стало источником кровотечения?

2. С какими заболеваниями следует дифференцировать кровотечение?

3. Перечислите необходимые методы обследования?

4. Перечислите формы портальной гипертензии?

Задача №4(УК 1, ПК 5, ПК 6)

Больной 45 лет, доставлен в хирургическое отделение с клиникой с желудочного кровотечения. Из анамнеза известно, что 4 года назад оперирован по поводу гангренозно измененного червеобразного отростка. В послеоперационном периоде длительное время отмечалась гипертермия до 38 – 39 градусов С, с неопределенными болями в животе. При гастрофиброскопии выявлено кровотечение из расширеных вен пищевода и кардиального отдела желудка. В анамнезе инфекционными заболеваниями не болел, вредные привычки отрицает.

1. Определите возможную причину развившейся патологии?

2. методы исследования для уточнения диагноза?

3. Назовите наиболее частую причину подпеченочной портальной гипертензии?

4. Назовите противопоказания к проведению лапароцентеза у больных с ЦП?

Задача № 5(УК 1, ПК 5, ПК 6)

Больной 45 лет страдающий декомпенсированным циррозом печени с синдромом ПГ, асцитом после выполнения абдоменоцетеза (количество жидкости 10 литров) развилась острая кишечная непроходимость (клинически) и от прогрессирования полиорганной недостаточности наступила смерть больного.

1. Назовите количество асцитической жидкости, которое возможно удалить без серьезных последствий в следующем

2. Назовите причину возникновения острой кишечной непроходимости?

3. Назовите причину внутрипеченочной портальной гипертензии?

4. Золотой стандарт диагностики синдрома Бадда-Киари

6. Домашнее задание для уяснения темы занятия (согласно методическим указаниям к внеаудиторной работ по теме следующего занятия)

7. Рекомендуемая литература

Перечень основной литературы				Кол-во экземпляров	
№	Наименование, вид издания	Автор(-	Место	В	На

п/п		ы), составитель(-и), редактор (-ы)	издания, издательство, год	библиотеке	кафедре
1	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**
1.	Внутренние болезни [Электронный ресурс] : учеб. для мед. вузов. Т. 1.. - Режим доступа: https://www.books-up.ru/ru/read/vnutrennie-bolezni-v-2-t-t-1-2990917/	ред. С. И. Рябов	СПб. : СпецЛит, 2015.	ЭБС Букап	-/-
2.	Внутренние болезни [Электронный ресурс] : учеб. для мед. вузов. Т. 2.. - Режим доступа: https://www.books-up.ru/ru/read/vnutrennie-bolezni-v-2-t-t-2-2991838/	ред. С. И. Рябов	СПб. : СпецЛит, 2015.	ЭБС Букап	-/-
3.	Внутренние болезни [Электронный ресурс] : учебник. Т. 1. - Режим доступа: http://www.studmedlib.ru/ru/book/ISBN9785970433102.html	ред. В. С. Моисеев, А. И. Мартынов, Н. А. Мухин	М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015.	ЭБС Консультант студента (ВУЗ)	-/-
4	Внутренние болезни [Электронный ресурс] : учебник. Т. 2. - Режим доступа: http://www.studmedlib.ru/ru/book/ISBN9785970433119.html	ред. В. С. Моисеев, А. И. Мартынов, Н. А. Мухин	М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015.	ЭБС Консультант студента (ВУЗ)	-/-
5	Гастроэнтерология [Электронный ресурс] : руководство. - Режим доступа: http://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970432730.html	Я. С. Циммерман	М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015.	ЭМБ Консультант врача	-/-

1. **Перечень дополнительной литературы**
2.

				Кол-во экземпляров	
1	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**
1	Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: анатомо-эндоскопические и клинико-инструментальные основы этиологии,	О. Б. Дронова, И. И.	М. : БИНОМ,	1	-/-

	патогенеза, диагностики и лечения	Каган, А. А. Третьяков	2014.		
2	Гастроэнтерология [Электронный ресурс] : рук. для врачей. - Режим доступа: https://www.books-up.ru/read/gastroenterologiya-3001020/?page=1	ред. Е. И. Ткаченко	СПб. : СпецЛит, 2013.	ЭБС Букап	- / -
3	Гастроэнтерология [Электронный ресурс] : руководство. - Режим доступа: http://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970432730.html	Я. С. Циммерман	М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015.	ЭМБ Консультант врача	- / -
4	Классификации заболеваний внутренних органов [Электронный ресурс] : учеб. пособие. - Режим доступа: https://www.books-up.ru/read/klassifikacii-zabolevanij-vnutrennih-org	ред. А. В. Гордиенко, В. Ю. Голофеевский	СПб. : СпецЛит, 2013.	ЭБС Букап	- / -

3. **Электронные ресурсы:**
4. ЭБС КрасГМУ «Colibris»;
5. ЭБС Консультант студента ВУЗ
6. ЭМБ Консультант врача
7. ЭБС Айбукс
8. ЭБС Букап
9. ЭБС Лань
10. ЭБС Юрайт
11. СПС КонсультантПлюс
12. НЭБ eLibrary
13. БД Sage
14. БД Oxford University Press
15. БД ProQuest
16. БД Web of Science
17. БД Scopus

БД MEDLINE Complet

1. Индекс ОД. О.01.1.4.116. Тема: «Алкогольные поражения печени»

2. Форма организации занятия: практическое

3. Методы обучения: Объяснительно-иллюстративный

4. Значение изучаемой темы. Злоупотребление алкоголем представляет серьезную медицинскую и социальную проблему. Увеличение приема алкоголя наблюдается во всем мире, в том числе в России**.** По данным ВОЗ более 90% населения употребляют алкогольные напитки, причем 40-45% преимущественно мужчин употребляют алкоголь ежемесячно в течение 1-3 дней, 10% мужчин и 3-5% женщин употребляют спиртные напитки ежедневно. В России на 1пьющего приходится 50-60 л в год. Поэтому после вирусных гепатитов В и С алкоголь является 3 причиной развития ХДЗП и высокой летальности во всем мире. От 40 до 80% всех случаев цирроза печени ассоциированы с приемом алкоголя. Смертность от этой формы болезни печени выше, чем от многих форм рака, таких как рак молочной железы, толстой кишки и простаты.

Цели обучения:

Общая цель: - УК 1, ПК 1, ПК 2, ПК 5, ПК 6, ПК 8, ПК 9

Учебная цель: знать - этиологию, патогенез, клиническую картину, закономерности течения, важнейшие осложнения, прогноз и наиболее информативные методы диагностики АБП

Уметь: провести обследование больных с АБП, интерпретировать данные дополнительных методов обследования;

владеть: современными схемами терапии острых алкогольных гепатитов, жирового гепатоза, ЦП, диспансеризации и профилактики АБП

5. План изучения темы:

5.1. Контроль исходного уровня знаний.(УК 1, ПК1, ПК 2, ПК 5, ПК 6)

1. К АЛКОГОЛЬНЫМ ЗАБОЛЕВАНИЯМ ПЕЧЕНИ ОТНОСЯТСЯ:

1. жировой гепатоз
2. болезнь Вильсона-Коновалова
3. цирроз легких
4. гепаторенальный синдром
5. гемахроматоз

2. ОСНОВНЫМИ МАРКЕРАМИ АЛКОГОЛИЗМА ЯВЛЯЮТСЯ:

1. сосудистые звездочки
2. асцит
3. гиперемия лица с расширением сети кожных капилляров, увеличение околоушных слюнных желез
4. желтуха
5. расширение сосудистой сети на передней поверхности брюшной стенки

3. ГЛАВНЫМ МЕСТОМ МЕТАБОЛИЗМА АЛКОГОЛЯ В ОРГАНИЗМЕ ЯВЛЯЕТСЯ
1. жировая ткань
2. почки
3. печень
4. головной мозг
5. желудочно-кишечный тракт.

4. ПРИ ИЗБЫТОЧНОМ УПОТРЕБЛЕНИИ АЛКОГОЛЯ ВОЗМОЖНЫМИ МЕХАНИЗМАМИ ЖИРОВОЙ ДИСТРОФИИ ПЕЧЕНИ ЯВЛЯЮТСЯ
1. повышенная мобилизация жирных кислот из жировой ткани
2. увеличение синтеза жирных кислот в печени
3. уменьшение выделения жиров печенью
4. оксидативный стресс и цитокиновая атака
5. некроз гепатоцитов

5. ПРИ ИЗБЫТОЧНОМ УПОТРЕБЛЕНИИ АЛКОГОЛЯ ВОЗМОЖНЫМИ МЕХАНИЗМАМИ ОСТРОГО ГЕПАТИТА ЯВЛЯЮТСЯ:
1. повышенная мобилизация жирных кислот из жировой ткани
2. увеличение синтеза жирных кислот в печени
3. уменьшение выделения жиров печенью
4. оксидативный стресс и цитокиновая атака
5. некроз гепатоцитов

6.. БОЛЬНОМУ С АЛКОГОЛЬНЫМ ГЕПАТИТОМ ПОКАЗАНА ДИЕТА
1) общий полноценный рацион
2) с преобладанием углеводов
3) с преобладанием белков
4) с преобладанием жиров
5) с преобладанием железа

7. ВЫСОКИЙ УРОВЕНЬ ГАММА-ГЛУТАМИНТРАСПЕПТИДАЗЫ НАИБОЛЕЕ ХАРАКТЕРЕН
1) острого алкогольного гепатита
2) хронического гепатита В и С
3) гемахроматоза
4) сахарного диабета
5) хронического панкреатита

8.РАСЩЕПЛЕНИЕ АЛКОГОЛЯ В ПЕЧЕНИ ПРОИСХОДИТ С ПОМОЩЬЮ
1. трипсина
2. УДФ-глюкуронилтрансферазы
3. алкогольдегидрогеназы
4. всего перечисленного
5. ничего из перечисленного

9. РАЗВИТИЕ РАКА ПРИ АЛКОГОЛЬНЫХ ЦИРРОЗАХ ВСТРЕЧАЕТСЯ В
1. 3,2%
2. 12%
3. 50%
4. 20%
5. 70%

10. СТЕАТОЗ ПЕЧЕНИ
1) является доброкачественным состоянием
2) является независимым фактором прогрессирования хронических диффузных заболеваний печени, в частности рака печени
3) всегда обратимое состояние
4) прогрессирует только до стеатогепатита
5) никогда не приводит к развитию гепатоцеллюлярной карциномы

5.2. Основные понятия и положения темы

Злоупотребление алкоголем представляет серьезную медицинскую и социальную проблему. Увеличение приема алкоголя наблюдается во всем мире, в том числе в России**.** По данным ВОЗ более 90% населения употребляют алкогольные напитки, причем 40-45% преимущественно мужчин употребляют алкоголь ежемесячно в течение 1-3 дней, 10% мужчин и 3-5% женщин употребляют спиртные напитки ежедневно. В России на 1пьющего приходится 50-60 л в год. Поэтому после вирусных гепатитов В и С алкоголь является 3 причиной развития ХДЗП и высокой летальности во всем мире. От 40 до 80% всех случаев цирроза печени ассоциированы с приемом алкоголя. Смертность от этой формы болезни печени выше, чем от многих форм рака, таких как рак молочной железы, толстой кишки и простаты.

Злоупотребление алкоголем оказывает отрицательное действие на все органы, однако печень наиболее подвержена его влиянию, поскольку именно в печени происходит окисление этанола.

Современная классификация алкогольной болезни печени основана на клинико-морфологических критериях. Согласно современным представлениям, она проявляется **4-мя основными формами:**

- алкогольная жировая дистрофия печени,
- алкогольный гепатит,
- алкогольный фиброз печени,
- алкогольный цирроз печени.

Систематическое употребление алкоголя последовательно инициирует вначале жировую дистрофию, которая выявляется у 60-75% интенсивно пьющих, затем острый гепатит 30-50%, Терминальная стадия АБП - цирроз, развивающийся у 10-15%, страдающих алкоголизмом, в тоже время у 5-15% из них формируется ГЦК. Следует отметить, что при формировании центральнодольковых фиброзов, алкогольный цирроз печени может сформироваться минуя стадию гепатита. Вместе с тем, ОАГ занимает исключительные позиции в формировании АЦП: смертность в атаку ОАГ достигает 20%, и зависит от варианта его течения.

Прогрессирование АБП может развиваться, несмотря на прекращение приема этанола, однако чаще всего прогресс патологии связан с продолжающимся алкоголизмом.

На долю АБП приходится около 30% всех форм хронических диффузных болезней печени.

Существует статистическая корреляция между количеством потребляемого алкоголя в популяции и смертностью от цирроза печени. по данным ВОЗ, мужчинам не рекомендуется употреблять более 21, женщинам – более 14 порци1 алкоголя в неделю (1 порция эквивалентна 150 мл сухого вина, 250 мл пива или 40 мл 40% алкоголя0. При употреблении более 80 г чистого 100% алкоголя в сутки не менее 5 лет, риск развития АБП возрастает многократно. Необходимо подчеркнуть, что для больных с ХДЗП, в том числе вирусной этиологии безопасных доз алкоголя вообще не существует.

Однако абсолютного соответствия между количеством, частотой употребляемого алкоголя и степенью повреждения печени нет. Многое определяется **наследственностью, полом, возрастом, этнической принадлежностью, исходным состоянием самой печени, социально-бытовыми факторами, питанием.**

У здорового субъекта с массой тела в 70 кг окисляется приблизительно 7 г этанола в час. Элиминация этанола и его метаболитов осуществляется почками, легкими, потовыми железами. От 2 до 7 % принятого алкоголя выделяется в неизмененном виде. В метаболизме алкоголя принимают участие 3 системы:

- Система дегидрогеназ (АДГ желудочная и печеночная и АлДГ)
- МЭОС
- Система каталазы

Если концентрация этанола в крови не превышает 10 ммоль/л, то основную работу по преобразованию алкоголя (Около 85%) выполняет АДГ желудка и печени, окисляя последний до ацетальдегида. Окисление этанола начинается в желудке желудочной фракцией АДГ. Это лимитирует поступление этанола в портальную систему и в какой-то степени ограждает печень от воздействия больших доз токсического продукта.

Вообще именно ацетальдегид обуславливает практически все токсические эффекты этанола:

- ацетальдегид оказывают повреждающее действие на гепатоциты, вызывая разрушение мембран,
- некроз,
- снижает бета-окисление липидов в печени, способствуя увеличению синтеза триглицеридов и их отложение в гепатоцитах – жировая инфильтрация, гиперлипидемия, ожирение
- ингибируют синтез альбумина,
- нарушают обезвреживающую функцию печени по отношению к экзогенным и эндогенным токсинам,
- стимулируют усиление перекисного окисления липидов (ПОЛ),
- процессы фиброгенеза и канцерогенеза.

Если концентрация этанола в крови превышает 10 ммоль\л, происходит стимуляция МЭОС, и она, а не дегидрогеназы, метаболизирует основную часть

принятого этанола. В результате работы МЕОС (а она работает очень быстро0 образуется большое количество ацетальдегида, превышающее возможности АлДГ. В печени, крови накапливается токсический ацетальдегид. При повышенной нагрузке на систему МОЭС она проявляет свойства самоиндукции, что обусловливает повышение толерантности к алкоголю на определенном этапе развития алкоголизма.

Итак,

Основными факторами риска АБП являются:

- ежедневное употребление алкоголя в дозах, превышающих 40 - 60 г этанола для мужчин и 20 г для женщин;
- генетическая предрасположенность;
- иммунные нарушения;
- пол и этническая принадлежность;
- одновременное применение препаратов, метаболизирующихся в печени;
- инфицирование вирусами гепатитов В и С;
- избыточная масса тела.

Метаболизм 10 - 15% этанола осуществляется в ферментной системе цитохрома Р450-2-Е1. Там же происходит преобразование многих лекарственных препаратов. Увеличение нагрузки этанолом сопровождается повышением чувствительности к лекарственным веществам, образованием токсичных метаболитов и токсическим поражением печени при применении терапевтических доз лекарств. Некоторые лекарственные препараты (аспирин, антагонисты Н2-гистаминовых рецепторов) уменьшают активность желудочной фракции АДГ.

В патогенезе **алкогольного гепатита** играет важную роль не только токсическое воздействие этанола и ацетальдегида, но и нарушения системы **клеточного иммунитета** Метаболиты этанола (ацетальдегид или алкогольным гиалин) способствуют сенсибилизации Т-клеток ,в результате чего происходит образование большого числа **цитотоксических Т-лимфоцитов**. Взаимодействие иммунокомпетентных клеток приводит к высвобождается значительное количество цитокинов (интерлейкинов, тумор-некротизирующего фактора (ТНФ-)), которые через стимуляцию продукции активных форм кислорода и оксида азота вызывают повреждение не только гепатоцитов, но и других клеток-мишеней, обусловливая картину полиорганной недостаточности.

Формирование **цирроза при АБП** может происходить путем прогрессирования фиброза в отсутствие выраженного воспаления. В развитии алкогольного фиброза печени предполагается роль гена ангиотензиногена, синтезирующегося в печени, ангиотензина II, проколлагена I типа и фибронектина.

Характеристика отдельных форм АБП.

Формы АБП (стеатоз, гепатит острый и хронический, цирроз печени) могут встречаться как изолировано, так и в сочетании друг с другом

Алкогольный стеатоз – наиболее частая форма АБП. В изолированном виде выявляется, по разным данным, у 50 – 90% больных, злоупотребляющих алкоголем. Характеризуется диффузным патологическим внутри- и внеклеточным отложением жировых капель. Может формироваться за короткий период (около 3 – 4 недель), подвергаться регрессу в течение нескольких недель или месяцев либо трансформироваться в фиброз и алкогольный цирроз печени (в 30 – 50% случаев).

Следует отметить, что жировая инфильтрация печени развивается после употребления всего 240 г алкоголя(1,5 л водки) в течение 1 уикенда.
Жалобы удается выявить у 60 – 80% больных. Они носят неспецифический характер: снижение аппетита, ощущение тяжести в правом подреберье, метеоризм и диарея после употребления жирной пищи, повышенная утомляемость. Обычно их появление связано с недавним употреблением больших доз алкоголя. У 50% больных стеатоз протекает латентно и случайно обнаруживается при обследовании. Объективные изменения в виде телеангиэктазий, пальмарной эритемы определяются у 10 – 30% больных. Характерна гепатомегалия, при пальпации печень плотноэластической консистенции с закругленным краем. Желтушность и увеличение селезенки встречаются редко.
При осмотре можно выявить комплекс следующих, характерных для всех форм АБП, симптомов: расширение сосудов носа и склер, увеличение околоушных раковин, атрофия мышц плечевого пояса, яркие сосудистые звездочки, гинекомастия, контрактуры Дюпюитрена, атрофия яичек

Показатели функциональных печеночных проб не изменены либо отмечается умеренное транзиторное повышение активности трансаминаз, гамма-глютамилтранспептидазы (ГГТП) и щелочной фосфатазы (ЩФ). У 1/3 больных имеет место гипербилирубинемия и гиперлипидемия. При ультразвуковом исследовании (УЗИ) характерна картина гиперэхогенной "яркой печени" с ослаблением визуализации сосудистого рисунка. При морфологическом исследовании печени чаще обнаруживается макровезикулярное ожирение, однако может наблюдаться и микровезикулярный стеатоз, отражающий более глубокие метаболические процессы и имеющий худший прогноз. При одновременном развитии воспалительных реакций, которые проявляются увеличением сывороточных трансаминах, и стеатоза формируется стеатогепатит.

Клинические формы острого алкогольного гепатита

- Латентная форма (38%)
- Желтушная форма (49%)
- Холестатическая форма (13%)
- фульминантная форма
- Выраженность некрозов при ОАГ зависит от уровня ФНО, именно ФНО обуславливает наличие некрозов, лихорадки, гипотонии, энцефалопатии др

Острый холестатический гепатит – после фульминантной формы наиболее тяжелый вариант ОАГ, характеризуется 20-кратным увеличением билирубина и 50-60% смертностью. Смертность при ОАГ вообще коррелирует с уровнем фактора некроза опухолей. Причинами смерти при ОАГ являются:

- Печеночная кома – 56%
- Кровотечения из ВРВП – 31%,
- гепаторенальный синдром – 28%
- Бактериальные инфекции – 15%

ОАГ развивается, как правило, через несколько дней после тяжелого запоя, представляет собой острый токсический некроз печени, может развиваться на фоне алкогольного стеатоза, фиброза и цирроза печени. Для ОАГ характерно острое появление болевого и диспепсического синдромов, однако у некоторых больных заболевание может развиваться постепенно. Течение и прогноз ОАГ

зависят от тяжести нарушения функции печени (легкое, тяжелое). Нетяжелое течение ОАГ обычно малосимптомное. Наблюдаются общая слабость, анорексия, умеренная гепатомегалия, повышение активности трансаминаз (характерно превышение АСТ над АЛТ в 2 раза и более, что отличает эту форму гепатита от вирусных поражений печени).

Тяжелый алкогольный гепатит протекает с лихорадкой, выраженным астеническим синдромом, значительной гепатомегалией. Отмечаются признаки печеночной недостаточности, асцит, печеночная энцефалопатия, похудание, полинейропатия, макроцитарная анемия, лейкоцитоз с палочкоядерным сдвигом, ускорение СОЭ, умеренный тромбоцитоз, повышение активности трансаминаз, соотношения АСТ/АЛТ, ГГТП, ЩФ и гамма-глобулинов, протромбинового времени, уровня билирубина за счет обеих фракций или с преобладанием прямого билирубина, гипоальбуминемия. Наиболее тяжелое течение ОАГ развивается после алкогольных эксцессов на фоне сформировавшегося АЦП, нередко оно заканчивается летальным исходом.

Особенности течения клинических форм ОАГ

Латентная форма

Латентная форма, как следует из ее названия, не дает самостоятельной клинической картины или же протекает с умеренными болями в правом подреберье, диспепсическими явлениями, симптомами панкреатита и гастрита. Диагностируется по повышению трансаминаз у больного, злоупотребляющего алкоголем.

Для подтверждения диагноза иногда нужна биопсия печени и исключение другой этиологии заболевания

Наиболее часто встречается **желтушная форма**, которая имитирует клиническую картину острого вирусного гепатита, поэтому таких больных обычно госпитализируют в инфекционные отделения. Субъективные ощущения: тошнота, анорексия, рвота, метеоризм, тяжесть в правом подреберье, желтуха, диарея. У половины больных наблюдается ремиттирующая или постоянная лихорадка, часто достигающая фебрильных цифр. Кожный зуд не характерен. Печень увеличена, болезненна при пальпации, гладкая. Отмечаются признаки смешанной энцефалопатии (алкогольной и печеночной). Выявление спленомегалии, асцита, телеангиэктазий и пальмарной эритемы свидетельствует о наличии фонового цирроза. Часто отмечаются сопутствующие инфекции: пневмония, пиелонефрит, активный туберкулез. Возможно развитие перитонита, септицемии и абсцесса легких.

Прогностически неблагоприятным является холестатический вариант ОАГ, который встречается в 13% случаев. Он сопровождающаяся яркими клиническими (выраженная желтуха, кожный зуд, лихорадка, снижение массы тела, обесцвечивание кала, потемнение мочи) и биохимическими признаками холестаза (резкое увеличение ГГТП, ЩФ, коньюгированного билирубина до 20 норм, холестерина).

Фульминантная форма ОАГ отличается наиболее тяжелым и быстропрогрессирующим течением с высокой летальностью и является отражением острого массивного некроза гепатоцитов Развивается у 10 – 15% больных ОАГ. Клинически проявляется быстрым нарастанием желтухи,

анорексией, высокой лихорадкой, спутанностью сознания, появлением характерного печеночного запаха изо рта, нарастанием отечно-асцитического синдрома и энцефалопатией. Возможно присоединение геморрагического синдрома, почечной недостаточности, гипогликемии, инфекционных осложнений, отека мозга. Течение фульминантной формы ОАГ завершает печеночная кома, которая через несколько недель от начала заболевания приводит к смерти больного.

Определение тяжести гепатита проводится в соответствие с Индексом **Maddrey.**
Индекс Maddrey = 4,6 х (Протромбиновое время (с) + билирубин (ммоль/л) /17
Значение большее 32 свидетельствует о тяжелом алкогольном гепатите и является пороговым для назначения кортикостероидов. 30-дневная выживаемость при Индексе Maddrey < 32 – 80-100%, при ИМ > 32 – 50%

Для постановки диагноза используют:

- **клинические и лабораторно-инструментальные признаки**, связанные с употреблением алкоголя (на фоне запоя) включают:
- **клиническую картину заболевания** (астения, желтуха, диспепсия, лихорадка, гепатомегалия, возможны также асцит и другие симптомы);
- **Изменения основных функциональных проб печени** — синдромы цитолиза, холестаза, иммунного воспаления и ПКН;
- **жировое и некротическое поражение печени** по данным УЗИ, компьютерной, магнитно-резонансной томографии, морфологического исследования;
- **полисистемность поражений** (сердце, почки, поджелудочная железа, нервная система и пр.);
- **данные об употреблении алкоголя** (количество, продолжительность) со слов больного, близких родственников, коллег по работе, соседей.

В развитии алкогольного цирроза печени (АЦП) наряду с воспалительно-некротическими изменениями участвуют перицеллюлярный и перисинусоидальный фиброз. Формирование узлов происходит относительно медленно вследствие ингибирующего действия алкоголя на регенерацию печени. В ряде случаев признаков выраженного сопутствующего воспаления не наблюдается, что допускает возможность развития цирроза через стадию перивенулярного фиброза.

АЦП развивается у 20% интенсивно пьющих, сочетается с полиорганной патологией, может прогрессировать, несмотря на отказ от приема алкоголя. При компенсированном циррозе при прекращении приема алкоголя 5-летняя выживаемость составляет 90%, при декомпенсированном- 30%. Смерть обычно обусловлена кровотечениями из варикозно-расширенных вен пищевода, гепаторенального синдрома. АЦП в начальной стадии обычно микронодулярный. На поздних стадиях он может приобретать черты макронодулярного, что ассоциировано с повышением риска развития гепатоцеллюлярной карциномы.

АЦП практически не имеет патогномоничных синдромов, поэтому важной задачей является тщательный сбор алкогольного анамнеза. Только 10% больных с АЦП признаются в злоупотреблении алкоголя, 40%- признают умеренный прием пива или вина. Причем дозы всегда значительно занижены. Поэтому для установления алкогольной природы заболевания необходимо всегда беседовать с

родственниками, а чтобы ориентировочно представить себе размеры употребляемых напитков, следует руководствоваться старым правилом: максимальное количество выпитого, о котором сообщает больной нужно умножить на 5.

Постановке правильного диагноза помогает наличие мультиорганных поражений, свойственных алкогольной интоксикации - периферическая полинейропатия, энцефалопатия, миокардиодистрофия, хронический панкреатит и др. При постановке диагноза следует исключить вирусную этиологию заболевания.

Для АЦП, как впрочем, и для цирроза иной этиологии характерно наличие 2 кардинальных синдромов – **печеночно-клеточной недостаточности и внутрипеченочной портальной гипертензии,**

Лечение

- Немедленное и пожизненное воздержание от алкоголя является необходимым для предотвращения прогрессирования алкогольного гепатита

Кортикостероидная терапия

- обрывает воспалительный процесс, при алкогольном гепатите. эти эффекты проявляются в виде
- уменьшения уровня циркулирующих провоспалительных цитокинов интерлейкина 8 и TNF-alpha, растворимых молекул адгезии (soluble intercellular adhesion molecules - SICAM-1) в венозной крови печени и на мембранах гепатоцитов. Недавний мета -анализ показал, что кортикостероиды в значительной степени снижают смертность в подгруппе из пациентов, дискриминантная функция Маддрея которых, по крайне мере, 32, или с наличием печеночной энцефалопатии.Предполагается назначения преднизолона в дозе 40 мг в сутки в течение 28 дней. В конце курса терапии прием преднизолона полностью одномоментно прекращается, либо доза может быть постепенно снижена в течение 3 недель

Показанием для назначения является дискриминантная функция Маддрея 32 и более (или 21 по шкале MELD) в отсутствие сепсиса, гепаторенального синдрома, хронического вирусного гепатита В и желудочно-кишечного кровотечения.

Пять пациентов должны пролечиться кортикостероидами для предотвращения одной смерти

Пентоксифиллин-

ингибитор фосфодиэстеразы с множеством эффектов, включая управление транскрипцией TNF-alpha, уменьшает краткосрочную смертность у пациентов с алкогольным гепатитом

В исследовании 101 пациент с функцией Маддрея 32 и более получали наравне с плацебо 400 мг пентоксифиллина 3 раза в сутки на протяжении 28 дней. Никто из пациентов не получал кортикостероиды

24% пациентов в пентоксифиллиновой группе и 46% пациентов в группе плацебо погибли в течение первичной госпитализации ($P<0.01$).

Причиной смерти у 50% пациентов в пентоксифиллиновой группе в 92%- в группе плацебо стал гепаторенальный синдром

Нутритивная поддержка

- риск гибели сильно коррелирует со степенью истощения
- В рандомизированных, контролируемых испытаниях сравнили зондовое питание (2000 ккал в сутки) с преднизолоновой терапией (40 мг преднизолона в сутки) в течение 28 дней у 71 пациента с тяжелым АГ
- Выживаемость в двух группах была сходной в течение 28 дней и в течение года, что предполагает равную эффективность нутритивной поддержки и кортикостероидов у некоторых пациентов.

Энергетическая ценность диеты должна быть не менее 2000 ккал в сутки, с содержанием белка 1г на 1кг массы тела и достаточным количеством витаминов (в составе продуктов или мультивитаминных комплексов)

При выборе **«базисного» гепатопротекторного средства** у больных АБП следует ориентироваться, прежде всего, на наличие признаков холестаза и цитолиза, присутствующих с разной частотой и степенью выраженности при всех формах заболевания и существенно ограничивающих использование эссенциальных фосфолипидов и растительных гепатопротекторов.

С этих позиций наиболее адекватным, патогенетически обоснованным методом терапии больных АБП представляется использование **препаратов УДХК (Урсофальк).** Безопасность и эффективность которых доказана в многочисленных, в том числе плацебоконтролируемых исследованиях

Эссенциальные фосфолипиды применяются для лечения только **неактивных форм АБП** и при отсутствии у больных признаков холестаза и синдрома цитолиза, в основном, при жирововм гепатозе

Гептрал (S-адеметионин) являвляется препаратом выбора при АБП, поскольку может использоваться **при наличии признаков холестаза**, а сочетание гепатопротекторных и антидепрессивных свойств определяет применение препарата при депрессивных расстройствах в случаях токсического поражения печени

5.3. Самостоятельная работа по теме:
Разбор больного
5.4. Итоговый контроль знаний:
- ответы на вопросы по теме занятия;
- решение ситуационных задач

Вопросы по теме занятия

1. Современные представления об этиопатогенезе АБП (УК 1, ПК 5)
2. Факторы риска АБП(УК 1, ПК 5)
3. Классификация АБП(УК 1, ПК 5)
4. Клинические проявления и диагностика алкогольного гепатоза(УК 1, ПК 5)
5. Клинические проявления и диагностика различных вариантов острого алкогольного гепатита(УК 1, ПК 5)

6. Клинические проявления и диагностика алкогольного цирроза печени (УК 1, ПК 5)
7. синдром печеночно-клеточной недостаточности(УК 1, ПК 5)
8. Современные подходы к терапии алкогольных гепатитов (УК 1, ПК 5, ПК 6)

Ситуационные задачи по теме

Задача 1. . (УК 1, ПК 5, ПК 6)

Больного К., 48 лет беспокоят слабость, увеличение живота в объеме, повышение температуры тела к вечеру до 37,8С. В прошлом злоупотреблял алкоголем. В течение 5 лет находят гепатомегалию. Увеличение живота заметили 1 месяц назад.

Объективно: телеангиэктазии на коже туловища, гиперемия ладоней, живот увеличен в объеме, пупок сглажен, ниже определяется тупость и флюктуация. Печень, селезенка не пальпируется. Диурез – 700 мл. Билирубин крови 39 мкмоль/л, АСТ- 0,8 ммоль/л, АЛТ - 1,2 ммоль/л, ПТВ 20 сек., натрий 135 ммоль/л, калий 3,9 ммоль/л, креатинин 0,223 мкмоль/л, общий белок 52 г/л.

1. Ваш полный диагноз?
2. Какова причина асцита?
3. Определите биохимические синдромы?
4. Сделайте назначения на первую неделю
5. Какие показатели следует наблюдать?

Задача 2. (УК 1, ПК 5, ПК 6)

У больного 10 дней назад появилась резкая слабость, черный жидкий стул. В анамнезе - злоупотребление алкоголем, язвенной болезнью не страдал. При осмотре выявлено наличие асцитической жидкости, увеличение печени на 2 см, плотной консистенции, край острый. Селезенка пальпируется на 4 см из подреберья, плотная, имеется расширение вен передней брюшной стенки.

1. Поставьте диагноз.
2. Какое осложнение развилось у данного больного?
3. Какой синдром явился причиной данного осложнения?
4. Какие еще синдромы характерны для данного заболевания?
5. С какими заболеваниями в первую очередь следует провести дифференциальный диагноз?

Задача 3. (УК 1, ПК 5, ПК 6)

Больной, 44 лет, поступил в стационар по скорой помощи. Заболел внезапно. Появились обильная рвота с примесью крови и резкая слабость. Из анамнеза известно, что пациент много лет злоупотреблял алкоголем. Обнаружена увеличенная и плотная селезенка, печень не пальпировалась.

1. Ваше мнение относительно источника кровотечения?
2. Какое исследование показано для подтверждения диагноза?
3. Ваша тактика ведения?
4. Какие проявления портальной гипертензии у данного больного?
5. Прогноз

Задача 4. (УК 1, ПК 5, ПК 6)
У пациента В., 46 лет через неделю после запоя появилась выраженная слабость, анорексия, тупая боль в правом подреберье, тошнота, рвота, диарея, похудание, желтуха; последняя не сопровождается кожным зудом ремиттирующая лихорадка, часто достигающая фебрильных цифр. Печень увеличена, уплотнена, с гладкой поверхностью, болезненна при пальпации. Селезенка не пальпируется, асцита нет. Алкоголь употребляет более 15 лет.
Л-15–20х10^9/л, СОЭ 40 мм/ч, макроцитоз. Билирубин 230 ммоль/л, реакция прямая быстрая. АСТ 216, АЛТ 106 (№ 36-40), g–глутамилтранспептидаза 718 (№ 60), IgA -5,6 г/л. Протромбиновое время 20 (донор-16 сек.). Маркеры вирусных гепатитов отрицательные.
1. Ваш диагноз
2. Дополнительные методы исследования
3. Тактика ведения
4. Как определяется тяжесть гепатита
5. Показания к назначению кортикостероидов

Задача 5. (УК 1, ПК 5, ПК 6)
У больного 10 дней назад появилась резкая слабость, черный жидкий кал. В анамнезе злоупотребление алкоголем, язвенной болезнью не страдал. Выявлено наличие асцитической жидкости, увеличение печени на 2 см. Печень плотная, край острый. Селезенка - на 4 см из-под реберной дуги, плотная. Расширение вен передней брюшной стенки.
1. Поставьте диагноз.
2. Какое осложнение развилось у данного больного?
3. Какой синдром явился причиной данного осложнения?
4. Лечение больного.
5. Перечислите алкогольные стигмы

6. Домашнее задание для уяснения темы занятия (согласно методическим указаниям к внеаудиторной работ по теме следующего занятия)

7. Тематика НИР – Гепатоцеллюлярная карцинома. Современное состояние вопроса

8. Рекомендуемая литература

Перечень основной литературы				**Кол-во экземпляров**	
№ п/п	**Наименование, вид издания**	**Автор(-ы), составитель(-и),**	**Место издания, издательство, год**	**В библиотеке**	**На кафедре**

		редактор (-ы)			
1	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**
1.	Внутренние болезни [Электронный ресурс] : учеб. для мед. вузов. Т. 1.. - Режим доступа: https://www.books-up.ru/ru/read/vnutrennie-bolezni-v-2-t-t-1-2990917/	ред. С. И. Рябов	СПб. : СпецЛит, 2015.	ЭБС Букап	-/-
2.	Внутренние болезни [Электронный ресурс] : учеб. для мед. вузов. Т. 2.. - Режим доступа: https://www.books-up.ru/ru/read/vnutrennie-bolezni-v-2-t-t-2-2991838/	ред. С. И. Рябов	СПб. : СпецЛит, 2015.	ЭБС Букап	-/-
3.	Внутренние болезни [Электронный ресурс] : учебник. Т. 1. - Режим доступа: http://www.studmedlib.ru/ru/book/ISBN9785970433102.html	ред. В. С. Моисеев, А. И. Мартынов, Н. А. Мухин	М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015.	ЭБС Консультант студента (ВУЗ)	-/-
4	Внутренние болезни [Электронный ресурс] : учебник. Т. 2. - Режим доступа: http://www.studmedlib.ru/ru/book/ISBN9785970433119.html	ред. В. С. Моисеев, А. И. Мартынов, Н. А. Мухин	М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015.	ЭБС Консультант студента (ВУЗ)	-/-
5	Гастроэнтерология [Электронный ресурс] : руководство. - Режим доступа: http://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970432730.html	Я. С. Циммерман	М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015.	ЭМБ Консультант врача	-/-

1. **Перечень дополнительной литературы**
2.

				Кол-во экземпляров	
1	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**
1	Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: анатомо-эндоскопические и клинико-инструментальные основы этиологии, патогенеза, диагностики и лечения	О. Б. Дронова, И. И. Каган, А. А. Третьяков	М. : БИНОМ, 2014.	1	-/-

2	Гастроэнтерология [Электронный ресурс] : рук. для врачей. - Режим доступа: https://www.books-up.ru/read/gastroenterologiya-3001020/?page=1	ред. Е. И. Ткаченко	СПб. : СпецЛит, 2013.	ЭБС Букап	- / -
3	Гастроэнтерология [Электронный ресурс] : руководство. - Режим доступа: http://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970432730.html	Я. С. Циммерман	М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015.	ЭМБ Консультант врача	- / -
4	Классификации заболеваний внутренних органов [Электронный ресурс] : учеб. пособие. - Режим доступа: https://www.books-up.ru/read/klassifikacii-zabolevanij-vnutrennih-org	ред. А. В. Гордиенко, В. Ю. Голофеевский	СПб. : СпецЛит, 2013.	ЭБС Букап	- / -

3. **Электронные ресурсы:**
4. ЭБС КрасГМУ «Colibris»;
5. ЭБС Консультант студента ВУЗ
6. ЭМБ Консультант врача
7. ЭБС Айбукс
8. ЭБС Букап
9. ЭБС Лань
10. ЭБС Юрайт
11. СПС КонсультантПлюс
12. НЭБ eLibrary
13. БД Sage
14. БД Oxford University Press

1.Индекс ОД. 0.01.1.4. 117. Тема: «Неалкогольный стеатогепатит »

2. **Форма организации занятия**: практическое
3. Методы обучения: Объяснительно-иллюстративный

4. Значение изучаемой темы. С эпидемиологической точки зрения неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), безусловно, вышел на передовые позиции гепатологии, существенно изменив современные представления об этиологической структуре хронических диффузных заболеваний. В европейских странах он диагностируется приблизительно у 11 % пациентов, которым проводят биопсию печени в связи с повышенным уровнем трансаминаз. У тучных людей распространенность НАСГ составляет 19 %, у людей с нормальным весом - 2,7 % . Отмечено, что СП в 12–14% случаев прогрессирует в стеатогепатит, в 5–10% – в выраженный фиброз, в 13% – непосредственно в цирроз печени. Полагают, что примерно у 20% пациентов с НАСГ формируется цирроз, который декомпенсирует и приведет к летальному исходу в течение 10 лет у 30–40%. В 60–80% случаев цирроз печени неясной этиологии формируется на фоне нераспознанного НАСГ. Как показали результаты 15-летнего наблюдения за больными ХГС, СП в 3 раза повышает риск развития рака печени
Цели обучения:

Общая цель: - уК 1, ПК 1, ПК 2, ПК 5, ПК 6, ПК 8, ПК 9
Учебная цель: знать - этиологию, патогенез, клиническую картину, закономерности течения, важнейшие осложнения, прогноз и наиболее информативные методы диагностики НАСГ
Уметь: провести обследование больных с НАСГ, интерпретировать данные дополнительных методов обследования;
владеть: современными схемами патогенетической и симптоматической терапии НАСГ, схемами профилактики НАЖБП

5. План изучения темы:
5.1. Контроль исходного уровня знаний.
Тестовые задания по теме (УК 1, ПК 1, ПК 2, ПК 5, ПК 6, ПК 8)

1. К МОРФОЛОГИЧЕСКИМ ФОРМАМ НАЖБП ОТНОСЯТСЯ:
1**)** жировая дистрофия
2) болезнь Вильсона
3) цирроз легких
4) хронический гломерулонефрит
5) хронический холецистит

2. НАЖБП ХАРАКТЕРИЗУЕТСЯ ИЗБЫТОЧНЫМ НАКОПЛЕНИЕМ ЖИРА В ПЕЧЕНИ, АССОЦИИРУЕТСЯ С
1) инсулинорезистентностью (ИР)
2) повышенной мобилизацией жирных кислот из жировой ткани
3) увеличением синтеза жирных кислот в печени

4) уменьшением выделения жиров печенью
5) некрозом гепатоцитов и воспалением

3. СТЕАТОЗ ПЕЧЕНИ ХАРАКТЕРИЗУЕТСЯ
1) развитием некрозов и воспалительной реакции
2) диффузным патологическим внутри- и внеклеточным отложением жировых капель
3) развитием фиброза
4) развитием узлов регенерации
5) нарушением дольковой структуры печени

4. НЕАЛКОГОЛЬНЫЙ СТЕАТОГЕПАТИТ ОТРАЖАЕТ
1) диффузное патологическое внутри- и внеклеточное отложение жировых капель
2) развитие фиброза
3) формирование узлов регенерации
4) нарушение дольковой структуры печени
5) развитие некрозов и воспалительной реакции на фоне крупнокапельного стеатоза печени

5. РАЗВИТИЕ ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ ПРИ НАЖБП ВСТРЕЧАЕТСЯ В
1) 3,2% случаев
2)12% случаев
3) 50% случаев
4) 20% случаев
5) 70% случаев

6. СТЕАТОЗ ПРИ НАЖБП ПРОГРЕССИРУЕТ В СТЕАТОГЕПАТИТ В
1)13,2% случаев
2)12 - 14% случаев
3) 50% случаев
4) 20% случаев
5) 70% случаев

7. ЦИРРОЗ ПЕЧЕНИ НЕЯСНОЙ ЭТИОЛОГИИ ФОРМИРУЕТСЯ НА ФОНЕ НЕРАСПОЗНАННОГО НАСГ В
1) 60–80% случаев
2)12 - 14% случаев
3) 50% случаев
4) 20 – 30 % случаев
5) 70% случаев

8. ДИАГНОЗ НАЖБП СТАВЯТ ПРИ
1) исключении вторичных причин и значительного употребления алкоголя (более 30 г в день для мужчин и 20 г в день для женщин).

2) только при исключении болезни Вильсона
3) только при исключении цирроза печени
4) только при исключении хронического гломерулонефрита
5) только при исключении алкогольной болезни печени

9. КАКОЙ ПРОЦЕНТ ХРОНИЧЕСКОГО ЦИТОЛИТИЧЕСКОГО СИНДРОМА СВЯЗАН С НАСГ
1) от 20 до 30% случаев
2) 10-15 % случаев
3) 50% случаев
4) 80% случаев
5) 70% случаев

10. К ФАКТОРАМ РИСКА, СПОСОБСТВУЮЩИМ РАЗВИТИЮ НАЖБП ОТНОСЯТСЯ
1) Высококалорийное питание, избыточное потребление (насыщенных) жиров, рафинированных углеводов
2) наличие сопутствующего цирроза печени
3) наличие сопутствующего нарушения обмена меди
4) наличие сопутствующего нарушения обмена железа
5) наличие гемолитической анемии

5.2. Основные понятия и положения темы

По данным Европейской ассоциации по изучению болезней печени (European Association for the Study of the Liver; EASL), Европейской ассоциации по изучению диабета (European Association for the Study of Diabetes; EASD) и Европейской ассоциации по изучению ожирения (European Association for the Study of Obesity; EASO, 2016)

ОПРЕДЕЛЕНИЕ. Термин неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) употребляется для описания гетерогенной группы патологических изменений органа, которые развиваются у пациентов, не употребляющих алкоголь в гепатотоксических дозах. Характеризуется воспалительной инфильтрацией на фоне жировой дистрофии гепатоцитов. По данным Европейской ассоциации по изучению болезней печени (European Association for the Study of the Liver; EASL), Европейской ассоциации по изучению диабета (European Association for the Study of Diabetes; EASD) и Европейской ассоциации по изучению ожирения (European Association for the Study of Obesity; EASO, 2016) **НАЖБП** характеризуется избыточным накоплением жира в печени, ассоциируется с инсулинорезистентностью (ИР) и определяется при наличии стеатоза в более чем 5% гепатоцитов по результатам гистологического исследования.

Хотя Международная классификация болезней не содержит соответствующего раздела, НЖБП выделена как самостоятельная нозологическая единица, подразделяющаяся две морфологические формы заболевания с различным прогнозом:

• стеатоз печени;
• Неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) с исходом в фиброз, цирроз печени, и развитие гепатоцеллюлярной карциномы на фоне цирроза.

Стеатоз печени характеризуется диффузным патологическим внутри- и внеклеточным отложением жировых капель**.**

НАСГ отражает развитие некрозов и воспалительной реакции на фоне крупнокапельного стеатоза печени.

В настоящее время СП уже не рассматривается как доброкачественное состояние. Считалось, то стеатоз без признаков стеатогепатита потенциально обратимый процесс и имеет доброкачественное течение. И в большинстве случаев это на самом деле так, если исключить этиопатогенетические факторы его развития. Вместе с тем отмечено, что СП в 12–14% случаев прогрессирует в стеатогепатит, в 5–10% – в выраженный фиброз, в 13% – непосредственно в цирроз печени. Полагают, что примерно у 20% пациентов с НАСГ формируется цирроз, который декомпенсирует и приведет к летальному исходу в течение 10 лет у 30–40%.

В 60–80% случаев цирроз печени неясной этиологии формируется на фоне нераспознанного НАСГ. Как показали результаты 15-летнего наблюдения за больными ХГС, СП в 3 раза повышает риск развития рака печени.
Диагноз НАЖБП ставят при исключении вторичных причин и значительного употребления алкоголя (более 30 г в день для мужчин и 20 г в день для женщин). Употребление алкоголя в дозах, превышающих отмеченные, указывает уже на алкогольную болезнь печени. Связь между алкоголем и поражением печени зависит от нескольких кофакторов (вид алкогольного напитка, тип потребления алкоголя и время его воздействия, индивидуальная и генетическая предрасположенность), что делает определение простого порогового значения частично произвольным. В частности, умеренное количество алкоголя может спровоцировать развитие НАЖБП у пациентов с метаболическими факторами риска. Следует отметить, что общее влияние метаболических факторов риска на развитие стеатоза превышает влияние алкоголя у этих больных. Для установления окончательного диагноза НАСГ следует выполнить биопсию печени. Таким образом:
• Пациентов с ИР и/или метаболическими факторами риска (ожирение или метаболический синдром) необходимо обследовать на НАЖБП, которую диагностируют на основе выявления избыточного жира в печени;
• Пациентам со стеатозом необходим скрининг на предмет вторичных причин НАЖБП, в том числе тщательная оценка потребления алкоголя. Нужно всегда учитывать взаимодействие между умеренным потреблением алкоголя и метаболическими факторами в развитии болезни;
• Рекомендуется идентифицировать другие хронические заболевания печени, сопутствующие НАЖБП, поскольку они создают основу для более серьезных повреждений печени.

Распространенность и заболеваемость НАЖБП является одним из самых распространенных заболеваний ЖКТ в странах Западной Европы и США, где на ее долю приходится до 69% хронической патологии печени. В экономически развитых странах на сегодняшний день она уже вытеснила такие распространенные патологии печени как алкогольная болезнь и вирусные гепатиты, заняв первое место по распространенности. С этим заболеванием связаны от 20 до 30% случаев хронического цитолитического синдрома. В зависимости от метода диагностики, возраста, пола и этнической принадлежности его частота среди взрослого населения составляет от 17 до 46%. НАЖБП выявляется у 76% пациентов с ожирением, 50% больных сахарным диабетом 2-го типа и дислипидемией. У лиц, имеющих сочетание сахарного диабета 2-го типа и морбидного ожирения, жировая дистрофия гепатоцитов имеется практически в 100% случаев. В России всего обследовано 30417 человек. НАЖБП была выявлена у 26,1% пациентов, среди них цирроз печени обнаружен у 3% больных, стеатоз – у 79,9%, стеатогепатит – у 17,1%.

НЖБП встречается во всех возрастных группах, но наибольшему риску ее развития подвержены женщины в возрасте 40–60 лет с признаками метаболического синдрома (МС), хотя до настоящего времени НАЖБП и ее проявления не входят ни в критерии постановки диагноза МС, ни в алгоритм обследования больных с подозрением на его наличие. Тем не менее, необходимо обследовать пациентов высокого риска (возраст >50 лет, сахарный диабет 2 типа или МС) для выявления прогрессирующей формы НАЖБП (то есть НАСГ), особенно в сочетании с выраженным фиброзом

Патогенез: Высококалорийное питание, избыточное потребление (насыщенных) жиров, рафинированных углеводов, подслащенных сахаром напитков, высокое потребление фруктозы и западная диета коррелируют с увеличением массы тела и ожирением, а в последнее время выявлена их связь с НАЖБП. Активное потребление фруктозы повышает риск развития НАСГ и выраженного фиброза, эта связь может быть не очевидной при избыточной калорийности пищи или при нездоровом и малоподвижном образе жизни, типичных для больных НАЖБП. Итак, нездоровый образ жизни – главная причина развития и прогрессирования НАЖБП, поэтому оценка режима питания и физической активности является важной частью комплексного скрининга заболевания. **Первичная НАЖБП, ассоциируется с метаболическими факторами риска/ компонентами метаболического синдрома**: 1. Окружность талии ≥94 см у мужчин и ≥80 см у женщин европеоидной расы. 2. Артериальное давление ≥130/85 мм рт.ст. или прием гипотензивных средств. 3. Уровень глюкозы натощак ≥100 мг/дл (5,6 ммоль/л) или принем сахароснижающих средств по поводу СД2. 4. Уровень триацилглицерола в сыворотке >150 мг/дл (>1,7 ммоль/л). 5. Уровень ХС ЛПВП менее 1,0-1,3 ммоль/л

Вторичный НАСГ индуцируется внешними воздействиями и развивается в результате некоторых метаболических расстройств, приема ряда медикаментов: Амиодарон; Тамоксифен; Глюкокортикоиды; Тетрациклин; Эстрогены; Метотрексат; Таллий; синдрома мальабсорбции; длительного парентерального питания; синдрома избыточного бактериального обсеменения кишечника.

Примерно у 42% пациентов не удается выявить факторов риска развития заболевания. Исследуется роль наследственной предрасположенности. Генетические факторы развития НАСГ остаются неясными.

Биопсия печени Биопсия печени имеет решающее значение в диагностике НАСГ, это единственный надежный способ отличить НАЖГ от НАСГ, несмотря на ограничения, связанные с погрешностью забора материала. НАЖГ включает: а) стеатоз печени, б) стеатоз с лобулярным или портальным воспалением без баллонной дистрофии, с) стеатоз с баллонной дистрофией, но без воспаления. Для установления диагноза НАСГ необходимо наличие стеатоза, баллонной дистрофии и лобулярного воспаления одновременно. Возможны и другие гистологические изменения, но они не считаются необходимыми для постановки диагноза: портальное воспаление, полиморфноядерные инфильтраты, тельца Мэллори– Денка, апоптотические тельца, прозрачные вакуолизированные ядра, микровезикулярный стеатоз и мегамитохондрии. Перисинусоидальный фиброз также часто встречается, но не является частью диагностических критериев; что же касается термина «пограничный» НАСГ, то он не вполне ясен и его лучше не применять. Ркомендовано:

• Всех пациентов со стеатозом необходимо обследовать на наличие проявлений МС независимо от уровня ферментов печени. Больным с постоянным повышенным уровнем ферментов следует проводить скрининг для выявления НАЖБП, поскольку она является основной причиной неожиданного повышения уровня печеночных ферментов

• В стандартный план обследования пациентов с ожирением или МС необходимо включать анализ ферментов печени и/или УЗИ для выявления НАЖБП. У пациентов высокого риска (возраст >50 лет, СД2, МС) целесообразно интенсивное выявление тяжелой формы заболевания – НАСГ, отягощенного фиброзом

Неинвазивные исследования. Неинвазивные маркеры способствуют тому, чтобы: 1) на уровне первичной медицинской помощи определить риск развития НАЖБП у лиц с высоким метаболическим риском; 2) на вторич- ном и третичном уровне медицинской помощи идентифицировать пациентов с более плохим прогнозом (например, тяжелый НАСГ); 3) оценить прогрессирование заболевания; 4) спрогнозировать ответ на терапевтические вмешательства. Достижение этих целей позволит снизить потребность в биопсии печени.

Стеатоз

При подозрении на НАЖБП (в качестве первичного или сопутствующего заболевания) необходимо подтверждать наличие стеатоза. Он также влияет на риск развития сахарного диабета, сердечно-сосудистых событий и артериальной гипертензии. В клинической практике определение количества жира представляет интерес только как показатель эффективности лечения и поэтому обычно не рекомендуется. У конкретных пациентов, особенно в высокоспециализированных медицинских центрах, стеатоз должен быть идентифицирован с помощью лучевой диагностики, предпочтительно **методом УЗИ**, наиболее доступным и дешевым по сравнению с «золотым стандартом», МРТ. Однако при стеатозе 40 кг/м2 чувствительность УЗИ ограничена. Несмотря на то, что многое зависит от опыта

специалиста, УЗИ (или **компьютерная томография, или МРТ**) позволяет достоверно диагностировать стеатоз средней и тяжелой степени тяжести и предоставляет дополнительную информацию о гепатобилиарной системе и, следовательно, рекомендуется в качестве метода первой линии диагностики. Компьютерная томография позволяет выявить снижение плотности паренхимы печени. При проведении КТ печени основными признаками, свидетельствующими о наличии стеатоза, являются:

- снижение рентгеноплотности печени, которая в норме составляет 50–75 единиц;
- рентгеноплотность печени при стеатозе меньше рентгеноплотности селезенки;
- визуализация внутрипеченочных сосудов, воротной и нижней полой вен как более плотных структур по сравнению с печеночной тканью;
-

Однако для крупномасштабного скрининга используют **сывороточные биомаркеры**, поскольку доступность и стоимость методов лучевой диагностики существенно влияют на целесообразность их применения. Наиболее проверенными шкалами для оценки стеатоза являются индекс ожирения печени (fatty liver index; FLI), SteatoTest® и шкала содержания жира при НАЖБП (NAFLD liver fat score). Их внешняя валидность подтверждена в общей популяции и у лиц с ожирением 3-й степени, они позволяют с различной степенью точности прогнозировать исходы и смертность, связанные с метаболическими, печеночными и сердечно-сосудистыми проявлениями. Эти показатели связаны с ИР и позволяют надежно прогнозировать наличие стеатоза, но не его тяжесть. Другим методом лучевой диагностики стеатоза является контролируемый параметр затухания (controlled at tenuation parameter; CAP), однако он не позволяет четко определить гистологическую степень и его эффективность никогда не сравнивали с результатами ПМРС. Кроме того, результаты исследований этого метода в сравнении с УЗИ неоднозначны.
Рекомендации
• УЗИ – предпочтительный метод первой линии диагностики НАЖБП, поскольку оно обеспечивает дополнительную диагностическую информацию;
Выделяют 4 основных ультразвуковых признака стеатоза печени:

- дистальное затухание эхосигнала;
- диффузная гиперэхогенность печени («яркая печень»); симптома «белой печени» по сравнению с почками или селезенкой.. при УЗИ
- увеличение эхогенности печени
- нечеткость сосудистого рисунка.

Чувствительность УЗИ метода колеблется от 60 до 94%

- Когда методы лучевой диагностики недоступны или неосуществимы (например, в крупных эпидемиологических исследованиях), сывороточные биомаркеры и шкалы считаются приемлемой альтернативой для диагностики стеатоза;

Стеатогепатит

Выявление НАСГ обеспечивает достоверную прогностическую информацию, указывает на повышенный риск прогрессирования фиброза, цирроза и, возможно, сопутствующей патологии печени (ГЦК) и служит обоснованием для более частого наблюдения и, возможно, более интенсивного лечения. Клинические, биохимические и лучевые методы диагностики не позволяют дифференцировать НАСГ и стеатоз. Фрагменты цитокератина-18 (СК-18), которые выделяются при гибели клеток (фрагменты М65) или апоптозе (фрагменты М30), имеют небольшую диагностическую ценность при НАСГ (чувствительность – 66%, специфичность – 82%). Уровень этих фрагментов изменяется при улучшении гистологических показателей, но не позволяет оценить гистологический ответ лучше, чем **аланинаминотрансфераза (АЛТ).** В настоящее время неинвазивные методы не позволяют достоверно диагностировать НАСГ.

Рекомендации

• Для установления диагноза НАСГ необходимо наличие стеатоза, баллонной дистрофии гепатоцитов и лобулярного воспаления в биоптате печени;

Итак, диагностика НАСГ представляет значительные трудности, так как клинико-биохимические маркеры поражения органа имеют низкую диагностическую значимость и не являются специфичными для данного заболевания. Диагноз НАСГ является диагнозом исключения.

Поэтому программа обследования пациента в первую очередь должна быть направлена на исключение:

- вирусной инфекции (HBV, HCV, HDV);
- болезни Коновалова–Вильсона (определение уровня церулоплазмина в крови);
- врожденной недостаточности α1-антитрипсина;
- идиопатического гемохроматоза (исследование обмена железа);
- аутоиммунного гепатита (оценка титров ANA, SMA);
- употребления алкоголя в гепатотоксической дозе (более 20 мг этанола в сутки).

Фиброз печени

Фиброз – наиболее важный прогностический фактор при НАЖБП и коррелирует с исходами и смертностью, вызванными нарушениями функции печени. Наличие выраженного фиброза означает, что пациенту необходимы тщательное обследование печени, включая биопсию, а также интенсивная терапия. Кроме того, необходимо регулярно контролировать прогрессирование фиброза. Многие сывороточные маркеры обеспечивают приемлемый уровень диагностической точности, например, FibroTest® прогнозируют общую и сердечно-сосудистую смертность, а также смертность, вызванную заболеваниями печени. Среди методов лучевой диагностики транзиторная эластография более достоверна при циррозе (F4), чем при выраженном фиброзе (F3). При эластографии частота ложноположительных результатов выше, чем ложноотрицательных, а отрицательное прогностическое значение превышает положительное прогностическое значение. Следовательно, способность метода диагностировать мостовидный фиброз или цирроз недостаточна для клинического применения.

Основной недостаток транзиторной эластографии – ненадежные результаты при высоком ИМТ и/или значительной толщине грудной складки. В большой неотобранной европейской серии обследований недостоверные результаты получены в 20% случаев, в основном у пациентов с НАЖБП в сочетании с ожирением. У этих пациентов следует использовать зонд размера XL, чтобы уменьшить частоту недостоверных результатов, которая остается достаточно высокой (35%). Не существует согласованного мнения экспертов относительно пороговых значений или клинических стратегий, которые позволяли бы избежать биопсии печени. На основании некоторых данных можно предположить, что сочетание эластографии и сывороточных маркеров позволяет добиться лучших результатов, чем использование одного метода.

Распространенные метаболические нарушения, связанные с НАЖБП тесно связана с нарушением поглощения глюкозы не только тканями печени, но и мышечной и жировой. МС определяется при наличии любых трех из следующих пяти проявлений, связанных с ИР: нарушенная гликемия натощак (НГН) или СД2, гипертриглицеридемия, низкий уровень липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), скорректированный по полу и этнической принадлежности, увеличенная окружность талии, высокое артериальное давление. Поскольку все компоненты МС коррелируют с содержанием жира в печени независимо от ИМТ, при наличии МС у любого пациента необходимо оценить риск развития НАЖБП и, наоборот, при НАЖБП следует оценить наличие компонентов МС. Накопление триацилглицеролов в печени сопровождается нарушением энергетического обмена и способности инсулина подавлять продукцию глюкозы и липопротеинов очень низкой плотности в печени, что приводит к гипергликемии, гипертриглицеридемии и гиперинсулинемии. У лиц, не страдающих диабетом, индекс HOMA-IR (уровень глюкозы натощак (ммоль/л) × инсулин (МЕ/мл): 22,5) может служить в качестве суррогата ИР и, следовательно, считается приемлемой альтернативой более дорогого и времязатратного динамического тестирования. Прогрессирование болезни печени коррелирует с продолжительностью или ухудшением метаболических нарушений, в том числе индекса HOMA-IR. Однако достоверность индекса HOMA-IR зависит от способности секреции инсулина адаптироваться к ИР, что ставит под сомнение его эффективность при явном сахарном диабете. Кроме того, методы определения уровня инсулина существенно различаются и нет единого мнения относительно порогового значения, определяющего ИР по индексу HOMA-IR.

• Биомаркеры и шкалы оценки фиброза, а также транзиторная эластография – общепринятые неинвазивные методы выявления пациентов с низким риском развития выраженного фиброза/цирроза печени.

Сочетание биомаркеров/шкал и показателей транзиторной эластографии обеспечивает дополнительную диагностическую эффективность и позволяет в ряде случаев избежать биопсии печени.

• Мониторинг прогрессирования фиброза в клинической практике можно проводить с помощью комбинации биомаркеров/шкал и транзиторной эластографии, однако эффективность этого подхода требует подтверждения.

• При выраженном фиброзе или циррозе печени эффективность сывороточных биомаркеров/шкал и/ или эластографии недостаточна, диагноз необходимо

подтверждать с помощью биопсии печени, учитывая клиническое состояние пациента.
• У некоторых пациентов с высоким риском прогрессирования болезни мониторинг должен включать повторную биопсию печени через 5 лет периода наблюдения.
• Индекс HOMA-IR обеспечивает суррогатную оценку ИР у лиц, не страдающих диабетом, его применение рекомендовано при условии определения соответствующих референтных значений

Ожирение

ИМТ и окружность талии, которая служит показателем висцерального ожирения, свидетельствуют о наличии НАЖБП и позволяют прогнозировать развитие тяжелой формы заболевания, особенно у пожилых. У многих пациентов с криптогенным циррозом часто присутствуют метаболические факторы риска, что служит свидетельством того, что большинство случаев криптогенного цирроза – это «затухающий» НАСГ. Сопутствующие патологии, связанные с ожирением, – СД2, апноэ во сне, синдром поликистозных яичников и другие эндокринные нарушения (гипогонадизм) – также повышают распространенность и усугубляют тяжесть НАЖБП.

Рекомендации

При ожирении, которое считается основным фенотипом и фактором риска НАЖБП, обусловленным ИР, увеличивает риск развития тяжелой формы заболевания, показано наблюдение.
• У большинства пациентов с НАЖБП при нормальной массе тела наблюдаются ИР и изменение распределения жира в организме, хотя в этих случаях метаболические нарушения менее выражены, чем при НАЖБП с ожирением. Тем не менее, таким пациентам требуется наблюдение, поскольку заболевание может прогрессировать.

Сахарный диабет

Пациенты с СД2 инсулинорезистентны, часто страдают ожирением, имеют дислипидемию и повышенную активность печеночных ферментов, для них характерна тенденция к накоплению жира в печени независимо от ИМТ. Распространенность НАЖБП наиболее высока среди лиц с риском развития СД2, то есть при уровне гликированного гемоглобина [HbA1c] – 5,7–6,4%, НГН (уровень глюкозы натощак) –5,55–6,94 ммоль/л и/или нарушении толерантности к глюкозе (НТГ; глюкоза: 7,77–11,04 ммоль/л через 2 ч после перорального глюкозотолерантного теста [ПГТТ] с 75 г глюкозы). СД2 и риск диабета тесно связаны с тяжестью НАЖБП и способствуют развитию НАСГ, выраженного фиброза и ГЦК независимо от уровня печеночных ферментов. С другой стороны, НАЖБП, выявленная при УЗИ, ассоциируется с 2–5-кратным риском развития СД2 (с учетом образа жизни и метаболических факторов). Поэтому у лиц с повышенным риском развития диабета следует проводить ПГТТ с 75 г глюкозы. Инсулинотерапия обуславливает накопление жира в организме, но не способствует развитию или усугублению НАЖБП при СД. Хотя быстрая инфузия инсулина дозозависимо увеличивает содержание жира в печени при СД2 , длительная инсулинотерапия улучшает ИР жировой ткани и, следовательно,

снижает уровень неэстерифицированных жирных кислот и содержание жира в печени. Рекомендации
У лиц с НАЖБП необходимо проводить скрининг на СД по уровню глюкозы крови натощак или в случайной пробе или HbA1c и по возможности с помощью ПГТТ с 75 г глюкозы в группах высокого риска.
• Пациентов с СД2 необходимо обследовать на наличие НАЖБП вне зависимости от уровня печеночных ферментов, поскольку у них высок риск прогрессирования заболевания

Естественное течение заболевания и осложнения

В общем, НАЖБП медленно прогрессирует как у взрослых, так и у детей, но фиброз быстро прогрессирует в 20% случаев. Скорость его прогрессирования соответствует одной стадии каждые 14 лет при НАЖГ и каждые 7 лет при НАСГ и удваивается при артериальной гипертензии. Стандартизованный показатель смертности у больных НАСГ превышает аналогичный показатель в общей популяции, и болезнь печени остается третьей из наиболее распространенных причин смерти после сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и рака. НАЖБП, выявленная при УЗИ, не ассоциируется с повышенной смертностью, вероятно потому, что НАСГ и фиброз редко развиваются на фоне одного стеатоза.

Лечение

Успешное лечение НАСГ должно улучшить клинический исход, то есть снизить смертность, связанную с НАЖБП, и развитие цирроза или ГЦК. Гистологическое улучшение при НАСГ принято в качестве суррогатной конечной точки, особенно в клинических исследованиях.

Изменение питания и образа жизни

Эпидемиологические данные свидетельствуют о тесной взаимосвязи между нездоровым образом жизни и НАЖБП, поэтому коррекция образа жизни необходима всем пациентам. Следует отметить, что ежедневного употре- бления до 30 г (мужчины) или 20 г (женщины) алкоголя недостаточно, чтобы вызвать алкогольный стеатоз, в таких дозах алкоголь даже обладает протективным воздействием в отношении фиброза в сравнении с полным отказом от него. Относительно небольшое снижение массы тела способству- ет снижению содержания жира в печени и помогает преодолеть ИР. Снижение массы тела на ≥7% ассоциировано с гистологическим улучшением. По данным неконтролируемого 12-месячного исследования с 261 парной биопсией свидетельствует, что, умеренное снижение массы тела на фоне изменения образа жизни коррелирует с уменьшением выраженности НАСГ (25% общего числа случаев) без прогрессирования фиброза. Необходимо применять индивидуальный подход, сочетающий диету и постепенное увеличение аэробной/силовой нагрузки. Данные о долгосрочном влиянии этого подхода на естественное течение НАЖБП отсутствуют
При НАЖБП целесообразно использовать структурированные программы, направленные на изменение образа жизни в плане здорового питания и привычной физической активности
• Пациентам без НАСГ или фиброза рекомендованы только здоровое питание и физическая активность без фармакотерапии

• У пациентов с НАЖБП и избыточной массой тела/ ожирением ее снижение на 7–10% – цель большинства программ по изменению образа жизни, что приводит к нормализации уровня печеночных ферментов и гистологических показателей
• Диетические рекомендации должны включать ограничение энергетической ценности рациона и исключение консервированных пищевых продуктов, а также продуктов и напитков с высоким содержанием фруктозы.
• Состав макроэлементов следует скорректировать в соответствии со средиземноморской диетой
• Аэробные упражнения и силовые тренировки эффективно снижают содержание жира в печени. Упражнения подбирают индивидуально с учетом предпочтений пациента, чтобы повысить его приверженность **Фармакотерапия**
Лекарственную терапию обычно назначают при прогрессирующем НАСГ (мостовидный фиброз и цирроз), а также на ранней стадии НАСГ с повышенным риском прогрессирования фиброза (возраст >50 лет; СД, МС, повышение АЛТ) или при НАСГ с выраженной некровоспалительной активностью. В настоящее время ни один препарат не был оценен в исследовании III фазы или одобрен регулирующими органами для лечения НАСГ. Таким образом, невозможно рекомендовать определенное лечение, а все препараты применяются по незарегистрированным показаниям. Безопасность и переносимость лекарственной терапии – необходимые условия при сопутствующих патологиях, связанных с НАСГ, и полипрагмазии, которая считается потенциальным источником лекарственных взаимодействий.
Препараты, повышающие чувствительность к инсулину
Данных о гистологической эффективности метформина при НАСГ на сегодняшний день недостаточно. **Метформин** слабо воздействует на содержание жира в печени, поскольку не способен восстанавливать уровень сывороточного адипонектина в краткосрочном периоде. Некоторые доклинические данные подтверждают противоопухолевую активность метформина при раке печени, однако снижение частоты ГЦК выявлено лишь в ретроспективных исследованиях и не может служить основой для разработки достоверных рекомендаций.
Тиазолидиндионы – это агонисты гамма-рецепторов, активируемых пролифераторами пероксисом (PPAR-γ), которые имеют свойства инсулиносенситайзера. В исследовании PIVENS сравнивали низкую дозу пиоглитазона vs. витамина Е vs. плацебо в течение 2 лет у пациентов без явного сахарного диабета. Пиоглитазон улучшил все гистологические показатели (за исключением фиброза) и в сравнении с плацебо чаще приводил к регрессу НАСГ. Гистологический эффект наблюдался вместе с улучшением уровня АЛТ и частичной коррекцией ИР. Аналогичные результаты были получены в двух меньших и более коротких РКИ. Длительная терапия (до 2 лет) росиглитазоном не привела к дальнейшему улучшению гистологических показателей, хотя длительное применение пиоглитазона официально не оценивали. Побочные эффекты глитазонов вызывают беспокойство: увеличение массы тела, переломы костей у женщин и, реже, хроническая сердечная недостаточность. Не- смотря на профиль безопасности и переносимости, пиоглитазон можно использовать у некоторых пациентов с НАСГ, особенно при СД2, – применение препарата при этом заболевании одобрено. **Инкретиномиметики**, которые влияют на

взаимодействие глюкозы-инсулина, показали положительные результаты в дорегистрационных исследованиях по оценке печеночных ферментов. В ходе небольшого экспериментального исследования по применению ежедневных инъекций **лираглутида** достигнута гистологическая ремиссия НАСГ без ухудшения фиброза.

Антиоксиданты, цитопротекторные и гиполипидемические препараты

В исследовании PIVENS применение витамина Е (800 МЕ в сутки) позволило снизить выраженность стеатоза, воспаления и баллонной дистрофии и стимулировать регресс НАСГ у 36% пациентов (21% в группе плацебо). Снижение активности АЛТ коррелирует с гистологическим улучшением, а при отсутствии гистологического ответа снижения АЛТ не отмечается. Вызывает сомнения долгосрочная безопасность витамина Е, поскольку отме- чается увеличение общей смертности, частоты геморрагического инсульта и рака простаты у мужчин старше 50 лет. Витамин Е возможно использовать у пациентов с НАСГ при отсутствии цирроза и СД, однако дать определенные рекомендации пока не представляется возможным: необходимы дальнейшие исследования. **Урсодезоксихолевую кислоту (УДХК)** изучали в нескольких РКИ в различных дозах и при наблюдении до 2 лет, однако омечалось улучшение всего лишь некоторых биохимических показателей без гистологического улучшения.

Обетихолевая кислота (ОК) – синтетический агонист фарнезоид-х-рецепторов, способствующий преодолению ИР при СД2. В исследовании IIb фазы FLINT 72-недельный курс лечения ОК у пациентов с НАСГ и без цирроза снизил выраженность НАСГ и фиброз. Основными проблемами, связанными с безопасностью и переносимостью, были повышение уровня ЛПНП и зуд. Имеющиеся данные об эффективности пентоксифиллина и орлистата ограниченны или неокончательны. Кроме того, данных о гиполипидемических препаратах недостаточно; результаты недавних исследований по оценке эзетимиба были отрицательными, а статины недостаточно изучены. Их применение при НАЖБП безопасно, не сопровождается повышенным риском гепатотоксичности и даже может значительно снизить уровень аминотрансфераз.

Новые перспективные препараты с противовоспалительными, антифиброзными и инсулинсенситизирующими свойствами (двойные агонисты PPAR-α/γ, двойные антагонисты хемокиновых рецепторов [CCR]2/CCR5 и конъюгаты жирных кислот/ желчных кислот) и антифиброзные препараты (антилизилокси-дазаподобные [анти-LOXL2] моноклональные антитела) также проходят РКИ поздних фаз по лечению НАСГ

Пациентам с НАСГ, особенно при выраженном фиброзе (стадия F2 и выше), требуется медикаментозное лечение.

Пациентам с менее тяжелым течением заболевания, но с высоким риском его прогрессирования (при СД, МС, устойчивом повышении уровня АЛТ, выраженном некровоспалительном процессе) также показана профилактическая терапия

• В лечении НАСГ можно использовать пиоглитазон (данные свидетельствуют о наибольшей эффективности препарата, однако за исключением применения при СД2 во всех остальных случаях он используется вне зарегистрированных показаний), или витамин Е (наиболее безопасный и хорошо переносимый

препарат в краткосрочной перспективе), или комбинацию этих препаратов, однако достоверные рекомендации на этот счет отсутствуют
• Оптимальная длительность терапии не определена; у пациентов с исходно повышенным уровнем АЛТ лечение нужно прекратить, если после 6 месяцев терапии уровень аминотрансферазы не снижается; в отношении пациентов с нормальным уровнем АЛТ рекомендации отсутствуют
• Статины можно уверенно рекомендовать для снижения уровня ЛПНП и предотвращения сердечно-сосудистого риска, положительное или отрицательное воздействие на печеночную патологию не установлено. ПНЖК способствуют снижению уровня жира в плазме и печени, но нет никаких данных в поддержку их использования именно при НАСГ

Бариатрическая (метаболическая) хирургия

У пациентов, не реагирующих на изменение образа жизни и медикаментозное лечение, бариатрическая хирургия позволяет снизить массу тела и частоту метаболических осложнений со стабильными результатами в долгосрочной перспективе. Суррогатные маркеры показывают, что бариатрическая хирургия эффективна в лечении поражений печени при НАЖБП; новые данные подтверждают ее эффективность в лечении не- кровоспалительного процесса и фиброза. По данным нового когортного исследования с 1-летним периодом наблюдения, снижение массы тела на фоне бариатрической хирургии способствовало устранению НАСГ у 85% пациентов и уменьшило выраженность фиброза у 34% , хотя этот эффект сле- дует сбалансировать с учетом периоперационных и послеоперационных осложнений. Достоверные данные по сравнению влияния различных бариатрических процедур на содержание жира в печени отсутствуют. За счет контроля ожирения и сахарного диабета бариатрическая (метаболическая) хирургия снижает содержание жира в печени и уменьшает прогрес- сирование НАСГ; проспективные данные показали улучшение гистологической картины при НАСГ, в том числе фиброза.

В настоящее время в мировой практике применяются несколько основных бариатрических операций.



1. **Установка желудочного баллона (BIB, intragastric balloon);**

В просвет желудка вводится специальный круглый баллон, который значительно уменьшает объём оставшейся части желудка, что способствует быстрому насыщению. Баллон может находиться в желудке не более 6 месяцев, после чего

его необходимо удалять. Эта процедура применяется у пациентов со сверхожирением для предварительного снижения веса, перед планируемой радикальной операцией.



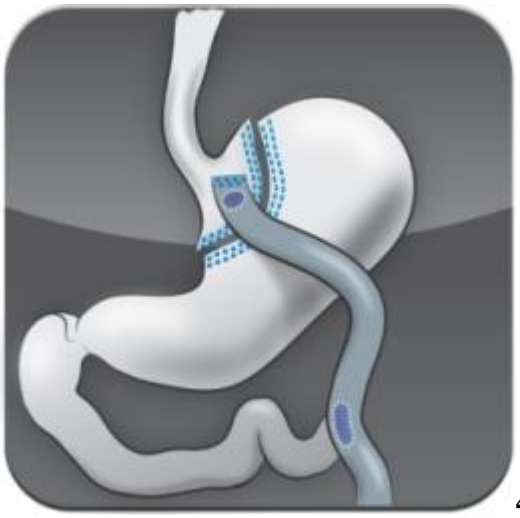
2. Регулируемое бандажирование желудка (Adjustable gastric banding);

Это распространённая лапароскопическая операция, применяющаяся уже более 20 лет для снижения массы тела. На верхнюю часть желудка накладывается специальный силиконовый регулируемый желудочный бандаж, значительно ограничивающий поступление пищи в желудок. Съеденная пища быстро вызывает чувство насыщения. Средняя потеря веса после операции достигает 45-55% от избыточной массы тела. В настоящее время наблюдается постепенный отход от бандажирования в сторону более эффективной рукавной резекции желудка.



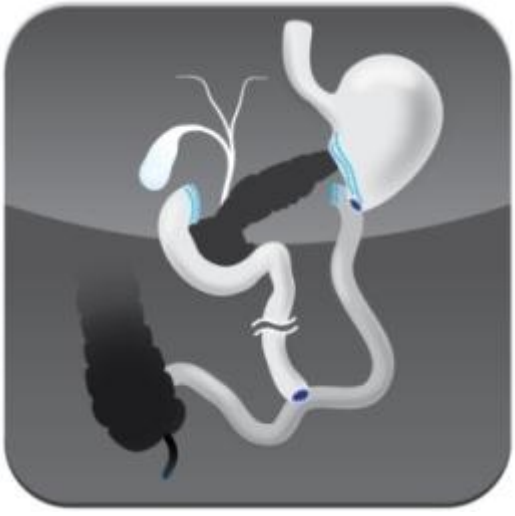
3. Рукавная резекция желудка (Продольная резекция желудка, Sleeve gastrectomy);

Операция заключается в формировании длинного узкого «рукава» из малой кривизны желудка. Это ограничивает прохождение твердой пищи. Операция выполняется лапароскопическим способом. Средняя потеря лишней массы тела после продольной резекции желудка составляет 65-70%, операция характеризуется выраженным сахароснижающим эффектом и приводит к излечению от сахарного диабета II типа (у 80-90% пациентов). В некоторых случаях операция является первым этапом лечения пациентов со сверхожирением



4. Желудочное шунтирование (Гастрошунтирование, Gastric bypass);

Желудочное шунтирование – «золотой стандарт» лечения ожирения в США. Это сложная операция, сочетающая уменьшение объема желудка и реконструкцию тонкой кишки, направленную на уменьшение всасывания жиров и углеводов. Она показана пациентам с ожирением при наличии сахарного диабета 2 типа, и позволяет в 75-85% случаев навсегда отказаться от приема инсулина и других сахароснижающих препаратов. После желудочного шунтирования пациенты теряют от 70 до 85% избыточной массы тела.



5. Билиопанкреатическое шунтирование (Biliopancreatic diversion)

Операция включает в себя резекцию части желудка, а также выключение из пищеварения большей части тонкой кишки, что способствует уменьшению всасывания жира. В результате операции достигается потеря до 80-90% избыточной массы тела, а явления сахарного диабета II типа полностью купируются у 90-95% пациентов. Значительное улучшение отмечается и при других проявлениях метаболического синдрома – артериальной гипертонии, гиперхолестеринемии, при заболеваниях крупных суставов ног, позвоночника и хронической венозной недостаточности нижних конечностей. После этой операции можно потреблять пищи несколько больше, чем после других бариатрических операций.

Диспансерное наблюдение за больными с НАЖБП

Оптимальный план ведения пациентов с НАЖБП пока не определен. Необходимо учитывать не только риск прогрессирования заболевания печени и

сопутствующих метаболических нарушений, но и экономические аспекты. Мониторинг должен включать рутинный биохимический анализ, оценку сопутствующих патологий и неинвазивную оценку фиброза. У пациентов с НАЖГ без ухудшения метаболических факторов риска мониторинг рекомендуется проводить каждые 2–3 года. У пациентов с НАСГ и/или фиброзом – ежегодно, а у больных с НАСГ/ циррозом – каждые 6 мес. Биопсию печени можно повторить по показаниям через 5 лет.

5.3. Самостоятельная работа по теме:
Разбор больного
5.4. Итоговый контроль знаний:
- ответы на вопросы по теме занятия;
- решение ситуационных задач
Вопросы по теме занятия

- Современные представления об этиопатогенезе НАЖБП (УК 1, ПК 5)
- Основные формы НАЖБП(УК 1, ПК 5)
- Определение НАСГ(УК 1, ПК 5)
- этиопатогенез НАСГ(УК 1, ПК 5)
- Клинические проявления НАСГ. (УК 1, ПК 5)
- Программа диагностики НАСГ(УК 1, ПК 5)
- Показания к пункционной биопсии (УК 1, ПК 5)
- Современные подходы к терапии НАСГ (УК 1, ПК 5, ПК 6).

Ситуационные задачи по теме
Задача 1(УК 1, ПК 5, ПК 6, ПК 8)
Больная 47 лет на слабость, тошноту, снижение работоспособности. В течение 2 лет диагностируется сахарный диабет 2 тип (принимает инкркитины и метформин), гиперхолестеринемия до 9,6 ммоль/л, ГБ. При осмотре обращает на себя избыточная масса тела, превышающая идеальную на 10-40%. АД - 160/100 мм рт. ст. Живот при пальпации мягкий, чувствительный в правом подреберье, где пальпируется на 3 см ниже края реберной дуги, безболезненная, плотноэластической консистенции печень. На УЗИ органов брюшной полости – печень увеличена в размерах, отмечается дистальное затухание эхосигнала; диффузная гиперэхогенность («яркая печень»); нечеткость сосудистого рисунка. В анализах крови - уровень сывороточных аминотрансфераз и активность γ-глутамилтранспептидазы в 3 раза превышает норму, глюкоза – 6,1 ммоль/л.
1. Предварительный диагноз?
2. Какие исследования нужны для прямого подтверждения диагноза
3. Алгоритм диагностики предполагаемого заболевания печени
4. Что можно ожидать при морфологическом анализе ткани печени?
5. Терапия

Задача 2(УК 1, ПК 5, ПК 6, ПК 8)

Больная 68 лет поступила с жалобами на слабость, увеличение живота в объеме. В течение 15 лет страдает сахарным диабетом 2 типа, ГБ, ожирением. В течение 10 лет диагностируется цитолитический синдром, жировой гепатоз. Увеличение живота заметила 1 месяц назад.

Объективно: телеангиэктазии на коже туловища, гиперемия ладоней, живот увеличен в объеме, пупок сглажен, определяется тупость ниже пупка и флюктуация. Печень, селезенка не пальпируется. Диурез – 700 мл. Билирубин крови 30 мкмоль/л, АСТ- 3,8 ммоль/л, АЛТ - 10,2 ммоль/л, ПТВ 50%, натрий 135 ммоль/л, калий 3,9 ммоль/л, креатинин 80 мкмоль/л, белок 52 г/л. Маркеры вирусных гепатитов отрицат., церулоплазмин в пределах нормальных значений,

1. Ваш полный диагноз?
2. Перечислите предикторы, позволяющие предположить высокий риск прогрессирования НАЖБП ?
3. Определите биохимические синдромы?
4. Сделайте назначения на первую неделю
5. Какие показатели следует наблюдать?

Задача 3 (УК 1, ПК 5, ПК 6, ПК 8)

Больная 57 лет, поступила по направлению из поликлиники вследствие хронического цитолитического синдрома (АСТ и АЛТ 3 норы в течение 2 лет), периодически легкую желтушность склер. Причина цитолитического синдрома не установлена: - маркеры вирусной инфекции (HBV, HCV, HDV);
-болезни Коновалова–Вильсона (определение уровня церулоплазмина в крови);-врожденной недостаточности α1-антитрипсина;
-идиопатического гемохроматоза (исследование обмена железа);
-аутоиммунного гепатита (оценка титров ANA, SMA, AMA) отрицательные; употребления алкоголя в гепатотоксической дозе (более 20 мг этанола в сутки) и употребление гепатотоксичных препаратов отрицает. В течение 13 лет диагностируется ожирение, сахарный диабет 2 типа, ГБ, гиперхолестериемия. На УЗИ - печень увеличена в размерах, отмечается дистальное затухание эхосигнала; диффузная гиперэхогенность («яркая печень»); нечеткость сосудистого рисунка.

Объективно: повышенного питания, печень выступает на 3 см из - под края реберной дуги, плотноэластической консистенции. Анализ крови и мочи без изменений. Билирубин 35,4ммоль/л, АСТ 0,8 ммоль/л, АЛТ 3,5ммоль/л.

1.Ваш вероятный диагноз?
2. Перечислите показания к пункционной биопсии?
3. Какие исследования необходимы для подтверждения диагноза?
4.Тактика лечения?

Задача 4 (УК 1, ПК 5, ПК 6, ПК 8)

Больная 45 лет, поступила в отделение гастроэнтерологии с жалобами на слабость, неприятные ощущения в правом подреберье. По УЗИ в течение 4 лет определяется гиперэхогенная увеличенная печень в биохимических анализах крови- активность γ-глутамилтранспептидазы в 2 раза превышает норму, АСТ – 0,4, АЛТ – 0,6 ммоль/л, глюкоза – 6,1 ммоль/л. При объективном осмотре – повышенного

питания, АД- 135/95 мм рт ст, живот мягкий, безболезненный. Печень пальпируется на 3 см из-под края реберной дуги, плотноэластической консистенции.
1.Ваш вероятный диагноз?
2. Какие исследования необходимы для подтверждения диагноза?
3. Назовите «золотой стандарт» диагностики НАЖБП
4. Перечислите 4 основных ультразвуковых признака стеатоза печени

ЗАДАЧА № 5(УК 1, ПК 5, ПК 6, ПК 8)

Больной М., 43 года, около 3-х лет назад перенес острый вирусный гепатит В. Через год при медицинских осмотрах стали находить увеличение печени. Больному было рекомендовано обследование в стационаре, но он продолжал работать. Последние полгода состояние ухудшилось: отмечает повышенную утомляемость, постоянно беспокоят тошнота, боль в правом подреберье, желтушность склер и кожных покровов.

При объективном обследовании: состояние больного удовлетворительное. Легкие и сердце без патологии. Пульс 80 ударов в минуту, ритмичный, АД – 120/80 мм рт.ст. На грудной клетке единичные сосудистые «звездочки». Живот при пальпации болезнен в правом подреберье. Печень выступает из-под края реберной дуги на 3-4 см, умеренной плотности, болезненная, край закруглен. Селезенка не увеличена.

1. Ваш диагноз?
2. Дополнительные методы исследования?
3. Перечислите основные синдромы заболевания у данного больного?
4. Схемы противовирусной терапии ХГВ?
5. Профилактика ХГВ?

6. Домашнее задание для уяснения темы занятия (согласно методическим указаниям к внеаудиторной работ по теме следующего занятия)

7. Темы НИР – Эффективность эссенциальных фосфолипидов в терапии НАЖБП

8. Рекомендуемая литература

Перечень основной литературы				Кол-во экземпляров	
№ п/п	Наименование, вид издания	Автор(-ы), составитель(-и),	Место издания, издательство, год	В библиотеке	На кафедре

		редактор (-ы)			
1	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**
1.	Внутренние болезни [Электронный ресурс] : учеб. для мед. вузов. Т. 1.. - Режим доступа: https://www.books-up.ru/ru/read/vnutrennie-bolezni-v-2-t-t-1-2990917/	ред. С. И. Рябов	СПб. : СпецЛит, 2015.	ЭБС Букап	-/-
2.	Внутренние болезни [Электронный ресурс] : учеб. для мед. вузов. Т. 2.. - Режим доступа: https://www.books-up.ru/ru/read/vnutrennie-bolezni-v-2-t-t-2-2991838/	ред. С. И. Рябов	СПб. : СпецЛит, 2015.	ЭБС Букап	-/-
3.	Внутренние болезни [Электронный ресурс] : учебник. Т. 1. - Режим доступа: http://www.studmedlib.ru/ru/book/ISBN9785970433102.html	ред. В. С. Моисеев, А. И. Мартынов, Н. А. Мухин	М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015.	ЭБС Консультант студента (ВУЗ)	-/-
4	Внутренние болезни [Электронный ресурс] : учебник. Т. 2. - Режим доступа: http://www.studmedlib.ru/ru/book/ISBN9785970433119.html	ред. В. С. Моисеев, А. И. Мартынов, Н. А. Мухин	М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015.	ЭБС Консультант студента (ВУЗ)	-/-
5	Гастроэнтерология [Электронный ресурс] : руководство. - Режим доступа: http://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970432730.html	Я. С. Циммерман	М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015.	ЭМБ Консультант врача	-/-

1. **Перечень дополнительной литературы**
2.

				Кол-во экземпляров	
1	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**
1	Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: анатомо-эндоскопические и клинико-инструментальные основы этиологии, патогенеза, диагностики и лечения	О. Б. Дронова, И. И. Каган, А. А. Третьяков	М. : БИНОМ, 2014.	1	-/-

2	Гастроэнтерология [Электронный ресурс] : рук. для врачей. - Режим доступа: https://www.books-up.ru/read/gastroenterologiya-3001020/?page=1	ред. Е. И. Ткаченко	СПб. : СпецЛит, 2013.	ЭБС Букап	- / -
3	Гастроэнтерология [Электронный ресурс] : руководство. - Режим доступа: http://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970432730.html	Я. С. Циммерман	М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015.	ЭМБ Консультант врача	- / -
4	Классификации заболеваний внутренних органов [Электронный ресурс] : учеб. пособие. - Режим доступа: https://www.books-up.ru/read/klassifikacii-zabolevanij-vnutrennih-org	ред. А. В. Гордиенко, В. Ю. Голофеевский	СПб. : СпецЛит, 2013.	ЭБС Букап	- / -

3. **Электронные ресурсы:**
4. ЭБС КрасГМУ «Colibris»;
5. ЭБС Консультант студента ВУЗ
6. ЭМБ Консультант врача
7. ЭБС Айбукс
8. ЭБС Букап
9. ЭБС Лань
10. ЭБС Юрайт
11. СПС КонсультантПлюс
12. НЭБ eLibrary
13. БД Sage
14. БД Oxford University Press
15. БД ProQuest
16. БД Web of Science
17. БД Scopus

БД MEDLINE Complet

1. Индекс ОД.О.01.1.4.118 **Тема – «Дисфункция желчевыводящих путей и хронический бескаменный холецистит»**

2. Форма организации занятия– *практическое занятие.*

3. Значение темы. Согласно современным представлениям дискинезия желчевыводящих путей (ДЖВП) рассматривается, как ранняя эволюционная форма ЖКБ. Поэтому необходимо нацелить врачей курсантов на важность диагностики билиарной патологии именно на ее ранних этапах развития, при этом, в связи с общей направленностью современной медицины на повышение качества жизни, принципиальное значение имеет дифференцированный подход к терапии ДЖВП в зависимости от характера нарушения моторики. Патология билиарной системы является, как правило, уделом женского организма и, в первую очередь, молодых женщин детородного возраста. Это придает рассматриваемой проблеме еще большую социальную значимость.

4. Цели обучения:

- Общая : должен обладать УК 1, ПК 1, ПК 2, ПК 5, ПК 6, ПК 8, ПК 9

Учебная: знать - этиологию, патогенез, клиническую картину, закономерности течения, важнейшие осложнения, прогноз и наиболее информативные методы диагностики

Уметь: провести обследование больных, интерпретировать данные дополнительных методов обследования;

Владеть: современными схемами патогенетической и симптоматической терапии

5. План изучения темы:

5.1. Контроль исходного уровня знания УК 1, ПК 1, ПК 2, ПК 5, ПК 6, ПК 8, ПК 9

- Тестовые задания по теме - УК 1, ПК 1, ПК 2, ПК 5, ПК 6, ПК 8, ПК 9

1. ГИПЕРКИНЕТИЧЕСКАЯ ФОРМА ДИСКИНЕЗИИ ЖЕЛЧНОГО ПУЗЫРЯ ХАРАКТЕРИЗУЕТСЯ

1)коликообразными или схваткообразными болями

2)болью, появляющейся через 1-2 часа после еды, обычно иррадиирующей в правую лопатку,ключицу, нередко - в поясницу и подложечную область

3)сокращением желчного пузыря и ускоренным его опорожнением, выявленными при

динамическом УЗИ с холеретичкской пробой.

4)всем перечисленным

5)ничем из перечисленного

2. ГИПОКИНЕТИЧЕКАЯ ФОРМА ДИСКИНЕЗИИ ЖЕЛЧНОГО ПУЗЫРЯ ХАРАКТЕРИЗУЕТСЯ

1)ноющими болями в правом подреберье

2)удлинением, расширением, замедленным опорожнением желчного пузыря, выявленных при динамическом УЗИ с холеретической пробой.

3)частым сочетанием с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки и гастродуоденитом

4)всем перечисленным

5)верно-ноющими болями в правом подреберье, удлинением, расширением, замедленным опорожнением желчного пузыря, выявленных при динамическом УЗИ с холеретической пробой.

3. ДИАГНОЗ ДИСКИНЕЗИИ ЖЕЛЧНОГО ПУЗЫРЯ ОСНОВЫВАЕТСЯ

1)на клинических данных
2)на результатах пятифазного дуоденального зондирования
3)на эхографических данных
4)на всем перечисленном
5)верно а) и б)

4. В ЛЕЧЕНИИ ГИПЕРКИНЕТИЧЕСКОЙ ФОРМЫ ДИСКИНЕЗИИ ЖЕЛЧНОГО ПУЗЫРЯ ИСПОЛЬЗУЮТ

1)Н2-блокаторы гистамина
2)сукралфат и его аналоги
3)спазмолитические средства
4)беззондовые тюбажи
5)хирургическое лечение

5. В ЛЕЧЕНИИ ГИПОКИНЕТИЧЕСКОЙ ФОРМЫ ДИСКИНЕЗИИ ЖЕЛЧНОГО ПУЗЫРЯ ИСПОЛЬЗУЮТ

1)холекинетики
2)спазмолитики
3)хирургическое лечение
4)антациды
5)ферменты

6. ЭТИОЛОГИЧЕСКИМИ ФАКТОРАМИ РАЗВИТИЯ ХОЛЕЦИСТИТА ЯВЛЯЮТСЯ

1)количественные и качественные отклонения в режиме питания
2)моторно-секреторные нарушения в системе желчного пузыря и желчных путей
3)инфекция
4)все перечисленные
5)верно количественные и качественные отклонения в режиме питания, инфекция

7. К ОСНОВНЫМ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИМ ЗВЕНЬЯМ РАЗВИТИЯ ФЕРМЕНТАТИВНОГО ХОЛЕЦИСТИТА ОТНОСЯТСЯ

1)панкреатопузырный рефлюкс
2)стаз желчи
3)изменение соотношения давления в панкреатическом и общем желчном протоке
4)верно панкреатопузырный рефлюкс, стаз желчи
5)все перечисленные

8.БОЛЕВОЙ СИНДРОМ ПРИ ХОЛЕЦИСТИТАХ ВЫЗЫВАЕТСЯ

1)спазмом мускулатуры желчного пузыря
2)растяжением стенки желчного пузыря или протоков

3)повышением давления в желчевыводящей системе
4)верно спазмом мускулатуры желчного пузыря и повышением давления в желчевыводящей системе
5)всем перечисленным

9.К "ПУЗЫРНЫМ" СИМПТОМАМ ОТНОСЯТСЯ
1)симптом Поргеса
2)симптом Мейо - Робсона
3)симптом Ортнера
4)симптом Образцова
5)все перечисленные симптомы

10. 30 ЛЕТНЕЙ БОЛЬНОЙ С ПРИСТУПООБРАЗНЫМИ БОЛЯМИ В ПРАВОМ ПОДРЕБЕРЬЕ ПРОВЕДЕНА ДИНАМИЧЕСКАЯ УЗИ С ХОЛЕРЕТИЧЕСКОЙ ПРОБОЙ. ДИАГНОСТИРОВАНА ГИПЕРТОНИЧЕСКАЯ ДИСКИНЕЗИЯ ЖЕЛЧНОГО ПУЗЫРЯ. КАКОЙ ИЗ ЭХОГРАФИЧЕСКИХ ПРИЗНАКОВ ПОЗВОЛИТЬ ПОДТВЕРДИТЬ ДАННЫЙ ДИАГНОЗ?
1)утолщение стенки желчного пузыря
2) уплотнение стенки желчного пузыря
3) деформация желчного пузыря
4) недостаточное сокращение увеличенного желчного пузыря
5) ускоренное и сильное сокращение желчного пузыря

5.2. Основные понятия и положения темы

Нарушение моторно-эвакуаторной функции желчевыводящих путей - это несогласованное, чрезмерное или недостаточное сокращение желчного пузыря и сфинктеров 0дди, Люткенса, Мирицци.

Основные клинические дискинезий рассматриваются в «римских критериях».Согласно РИМСКИМ КРИТЕРИЯМ-111 от 2006.г термин дискинезия ЖВП переименован отдельно в дискинезию желчного пузыря,билиарной зоны сф.Одди,панкреатической зоны сф.Одди.РИМ-3 2006 ВЫРАБОТАЛ определение билиарной боли:локализуется вэпигастрии и\ или правом верхнем квадранте живота,рецидивирует,эпизоды длятся 30 мин. И более,нарастает до постоянной Дополнительные симптомы: тошнота и рвота,иррадиация в спину и\или правую подлопаточную область,приводит к пробуждению ночью.Алгоритм ведения больных также обсуждался в Римских критериях.

Выделяют эндокринную (спастическую) дискинезию, проявляющуюся у женщин в предменструальный период на фоне гиперфолликулинемии. Известно влияние возраста, пола, профессиональных, наследственных, социально-бытовых, диетических факторов, конституциональных особенностей, а также влияние сопутствующей патологии на функциональную активность желчевыводящих путей.

Велико влияние сопутствующей патологии. Так у больных сахарным диабетом, ожирением наблюдается снижение сократительной функции желчного пузыря. У больных язвенной болезнью ДПК формируется гипермоторная дискинезия желчевыводящих путей.

Согласно отечественной терминологии дискинезии классифицируются в зависимости от наличия или отсутствия морфологических изменений в стенке желчного пузыря. Дискинезия может быть первичной (функциональной), без морфологических изменений в стенке желчного пузыря, т.е. вызванной изменениями функционального состояния Ц.Н.С., гормональными нарушениями, висцеральными рефлексами при заболеваниях органов брюшной полости и вторичной, связанной с морфологическими изменениями в стенке желчного пузыря в результате воспалительных процессов в ней (холецистите).

По характеру нарушений моторно-эвакуаторной функции желчного пузыря различают гипо- и гиперкинетическую форму дискинезии.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Классически считается, что при гиперкинетической дискинезии отмечаются достаточно интенсивные приступообразные боли в правом подреберье, напоминающие колику.

Для гипокинетической дискинезии характерно ощущение тяжести, распирания в области правого подреберья, выраженный диспепсический синдром. Хотя характер жалоб может варьировать.

ДИАГНОСТИКА

Для диагностики типа дискинезии целесообразно использовать методы фракционного хроматического дуоденального зондирования (ФХДЗ) с метиленовым синим и ультразвуковую эхолокацию с холеретической пробой.

ФХДЗ

С целью отличия пузырной желчи от порции А и С во время зондирования накануне обследования в 19 часов ОО мин. больному дается внутрь 0,15 гр. метиленовой сини в желатиновой капсуле. Производится точный учет оттока желчи по минутам с регистрацией пяти фаз (фракций) желчеотделения.

1. Фаза - холедоховая. Сфинктер Одди находится в расслабленном состоянии. В среднем за 15 - 20 мин получают 15 - 20 мл желчи из общего желчного протока и двенадцатиперстной кишки.

II. Фаза – фаза закрытого сфинктера Одди – от введения холекинетического средства (сорбит) до появления желчи. Продолжительность 3-6 минут. Удлинение II фазы свидетельствует о гипертонусе сфинктера Одди.

III. Фаза - выделение желчи порции А - от открытия сфинктера Одди после введения холекинетика до появления желчи порции В. Продолжительность в норме 3-5 минут, то есть до тех пор, пока сокращение желчного пузыря не преодолеет тонус пузырного протока. Выделяется в среднем 3 - 4 мл светлой желчи из пузырного и общего желчного протоков.

IV. Фаза - получение желчи порции В (пузырная фаза). Характеризует расслабление сфинктера Люткенса (в месте перехода в пузырный проток) и опорожнение желчного пузыря. Продолжительность зависит от двигательной активности желчного пузыря, а количество получаемой желчи - от его тонуса. В норме время эвакуации желчи составляет 20 - 30 минут, в течение которых выделяется от 30 - 50 мл (Г. В. Цодиков с соавт., 1995) до 75,82 $\pm$2,14 мл желчи (Л.Г. Воробьев с соавт., 1995) со скоростью 2 -3,5 мл/мин.

V. Фаза - получение желчи порции С, в результате открытия сфинктера Мирицци. В норме время эвакуации составляет 10 - 20 минут, в течение которых

выделяется 10 - 30 мл. желчи со скоростью 1 - 1,5 мл в мин. Наступает от окончания эвакуации пузырной желчи. Скорость истечения печеночной желчи в норме в 2 - 3 раза медленнее пузырной. После окончания V фазы производится повторная стимуляция пузырного рефлекса (30 мл. 33% раствора сернокислой магнезии) для получения остаточной желчи. В норме ее количество не превышает 35 мл.

Скорость истечения пузырной желчи вычисляется по формуле:

H=V/t , где

H - скорость (мл/мин);

V - объем желчи (мл);

t – время истечения.

Однако, в клинической практике получение 5-ти фракций желчи достаточно сложно, П и Ш фазы обычно не различимы. Поэтому время от введения холекинетического средства до появления пузырной желчи считают временем появления пузырного рефлекса, равным 10-12 минутам. Удлинение времени появления пузырного рефлекса расценивается как гипертонус сфинктера Одди.

Гипокинетическая форма дискинезии устанавливается на основании удлинения времени эвакуации пузырной желчи более 30 минут, снижения скорости ее выделения менее 2 мл/мин и наличия остаточной желчи более 35 мл.

Гиперкинетическая форма дискинезии устанавливается на основании ускорения времени эвакуации пузырной желчи менее 15 минут, возрастания скорости ее выделения более 3,5 мл/мин, отсутствием остаточной желчи или ее количеством менее 35 мл.

Ультразвуковая эхолокация желчного пузыря с холеретической пробой.

При динамическом УЗИ с желчегонным завтраком определяется объем желчного пузыря натощак и каждые 15 мин. после желчегонного завтрака в течении 45 мин. В качестве желчегонного завтрака используется 2 сырых яичных желтка.

Объем желчного пузыря определяется по формуле:

$V = p \times (d/2)^2 \times l$, где

V – объем желчного пузыря;

p - 3,14;

d – максимальный поперечник;

l – максимальный длинник.

При степени сокращения желчного пузыря за 45 минут менее, чем на 1/3 от своего первоначального объема, устанавливается гипокинетическая форма дискинезии.

При степени сокращения желчного пузыря за 45 минут более, чем на 1/2 от своего первоначального объема, устанавливается гиперкинетическая форма дискинезии.

Данные методы исследования целесообразны в клиническом использовании в силу своей доступности, достоверности и безвредности для больного.

ЛЕЧЕНИЕ

Моторика желчного пузыря корригируется в зависимости от типа нарушения.

При гипокинезии рекомендуются тюбажи.

Мотилиум 10 мг 3-4 раза в день.

.Препаратом выбора является ХОФИТОЛ ,усиливающий сократительную способность желчного пузыря в 3,5-5 и более раз,что было выявлено врезультате исследования 25 больных,получавших хофитол в/в капельно по 5,0 мл. в течение 5-10 дней на базе ГЭО гор. Б-цы № 20 в мае-июне 2007г.

Показана лечебная физкультура, активный двигательный режим, плавание.

При гиперкинезии показано назначение миотропных спазмолитиков: дицетел,дюспаталин,бускопан,метеоспазмил.Целесообразен прием данных препаратов при сопутствующем синдроме раздраженной толстой кишки с явлениями спастического колита.

Показания к назначению желчегонных препаратов.

1. В фазе ремиссии хронического бескаменного холицистита – холеретики в сочетании с ферментами для коррекции кишечных расстройств.

2. В фазе затухающего обострения – терапевтический эффект холеретиков связан с тем, что они, повышая секрецию желчи, усиливают ток ее по желчным ходам, что уменьшает интенсивность воспалительного процесса и предупреждает распространение восходящей инфекции (никодин, аллохол, циквалон, желчегонные травы, гепатофальк планта 2 капс. 3 раза в день перед едой).

3. Для сохранения мицелярности желчи с целью профилактики ЖКБ – холеретики с повышенным содержанием желчных кислот (дехолин, либил, холензим, дегидрохолевя кислота и др.).

4. Холекинетики – при гипокинезии желчного пузыря и стазе желчи (сульфат магния, сорбит, ксилит, олиметин, холосас**).**

Противопоказания к назначению желчегонных.

1. Выраженное обострение воспалительного процесса в желчном пузыре и желчных протоках. Назначаются через 3-5 дней после купирования обострения.

2. Хронический активный гепатит (чтобы избежать стимуляции больной клетки).

3. При гиперкинетической дискинезии желчного пузыря противопоказаны холекинетики.

4. Хронический панкреатит в стадии обострения.

5. Состояние после холецистэктомии. Однако, при наличии неприятных ощущений в правом подреберье, наличии застойных явлений во внепеченочных желчных путях показаны в качестве желчегонного средства минеральные воды. При необходимости возможно назначение никодина, циквалона, как желчегонных, обладающих антибактериальным действием.

В настоящее время основным регламентирующим документом по ведению функциональных расстройств желчного пузыря и сфинктера Одди являются рекомендации Римского конгресса – IV (Римские критерии IV) от 2016г. Особенностью Рима – IV является пересмотр значения РХПГ, которую принято рассматривать не как дигностическую, а как лечебную малоинвазивную хирургическую манипуляцию.

ХРОНИЧЕСКИЙ БЕСКАМЕННЫЙ ХОЛЕЦИСТИТ

Хронический бескаменный холецистит – это хроническое рецидивирующее воспаление стенки желчного пузыря, сопровождающееся нарушением его моторно-тонической функции**.**

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Ведущую роль в развитии хронического холецистита играет инфекция, возбудитель инфекции обычно поступает гематогенным и лимфогенным путями, реже - восходящим, т.е. из двенадцатиперстной кишки. Наблюдается развитие токсического и аллергического воспаления в желчном пузыре. Возможно также повреждение стенки желчного пузыря панкреатическими ферментами, попадающими туда вследствие повышения давления в ампуле общего желчного протока. Такие формы холециститов относятся к ферментативным.

Отмечается роль вирусного гепатита в патогенезе хронического воспаления билиарной системы.

У лиц среднего и старшего возраста негативную роль играют расстройства кровообращения в стенке желчного пузыря, развивающиеся на фоне выраженного атеросклеротического поражения артерий желчного пузыря, реже - при системных поражениях сосудов.

В отдельную группу следует выделить холециститы, обусловленные паразитарной инвазией, в том числе описторхоз.

Существенную роль в патогенезе хронического холецистита играет нарушение моторно-эвакуаторной функции желчного пузыря (дискинезия), которое может, как способствовать развитию хронического воспалительного процесса, так и быть следствием его (вторичная дискинезия),

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Клинические проявления дискинезии желчного пузыря и хронического холецистита многообразны и не имеют достоверных симптомов и специфических черт. Классическим считается "симптом правого подреберья" (Н. А. Скуя) - болевые ощущения в верхней правой половине живота, если они не являются симптомом другого заболевания.

Общепринято считать, что характер жалоб при хроническом холецистите определяет тип дискинезии. Классически считается, что при гиперкинетической дискинезии отмечаются достаточно интенсивные приступообразные боли в правом подреберье, напоминающие колику.

Для гипокинетической дискинезии характерно ощущение тяжести, распирания в области правого подреберья, выраженный диспепсический синдром. Хотя характер жалоб может варьировать.

ДИАГНОСТИКА

Диагноз хронического холецистита выставляется клинико-эхографически. Основным диагностическим критерием хронического холецистита является ультразвуковая эхолокация желчного пузыря. О степени выраженности воспалительного процесса свидетельствует толщина и плотность стенки - желчного пузыря.

Усиление эхоструктуры желчного пузыря (уплотнение) расценивается, как признак органических изменений в стенке желчного пузыря, характерных для хронического холецистита; а утолщение стенки желчного пузыря более 3 мм, двойной контур расцениваются, как обострение хронического воспалительного процесса в нем.

В соответствии с международными рекомендациями результаты УЗИ свидетельствуют о воспалении в желчном пузыре при:

1. Толщине стенки желчного пузыря более 4 мм у лиц без патологии печени, почек, сердечной недостаточности, при этом высказывается предположительное заключение, а при толщине стенки более 5 мм – утвердительное.
2. Наличии сонографического симптома Мерфи;
3. Увеличении размеров желчного пузыря более, чем на 5 см от верхней границы нормы для пациентов данного возраста.
4. Наличии тени от стенок желчного пузыря;
5. Наличии паравезикальной эхонегактивности (жидкость), что более типично для острого процесса.

Истинный холецистит – заболевание сравнительно нечастое. Под маской холецистита идут бесконечные дискинезии желчных путей, которых, конечно, гораздо больше. Поэтому для постановки диагноза хронического холецистита требуется тщательное сопоставление и скрупулезный анализ анамнестических, клинических и эхографических данных.

Для диагностики типа дискинезии целесообразно использовать методы фракционного хроматического дуоденального зондирования (ФХДЗ) с метиленовым синим и ультразвуковую эхолокацию с холеретической пробой.

ЛЕЧЕНИЕ

Варианты антибактериальной терапии при обострении хронического холецистита

1. Ципрофлоксацин – 500 - 750 мг - 2 раза в день, 7-10 дней.
2. Препараты тетрациклинового ряда: Доксициклин (Вибрамицин -Польша) в терапевтических дозах.

3. Эритромицин 200 - 400 мг Х 4 раза в день, 7-14 дней или ровамицин 1,5 МЕ х 2 раза в день per os.

Возможна коррекция терапии в зависимости от клинического эффекта и результатов исследования дуоденального содержимого.

4. На выходе из обострения - желчегонные; аллохол 2 табл. 3 - 4 раза в день после еды. .хофитол и другие препараты, усиливающие холерез и холекинез.

Адекватная терапия хронического холецистита и коррекция моторно-эвакуаторных нарушений желчного пузыря дают определенную возможность предупредить развитие желчнокаменной болезни.

5.3. Самостоятельная работа по теме (разбор больных)

5.4. Итоговый контроль знаний

- ответы на вопросы по теме занятия - УК 1, ПК 1, ПК 2, ПК 5, ПК 6, ПК 8, ПК 9

1. Основные жалобы больного с ХХ и ДЖВП. - УК 1, ПК 5
2. Типы нарушений мотороно-эвакуаторной функции желчного пузыря. - УК 1, ПК 5
3. Принципы диагностики ХХ. - УК 1, ПК 5
4. Значение методов ультразвуковой эхолокации и дуоденального зондирования при исследовании больного с патологией желчевыводящей системы. - УК 1, ПК 5
5. Принципы лечения ХХ и ДЖВП. - УК 1, ПК 5

6 Основные положения *Рим IV - 2016г*- ***УК 1, ПК 5***

- Ситуационные задачи по теме - УК 1, ПК 1, ПК 2, ПК 5, ПК 6, ПК 8, ПК 9

Задача 1. УК 1, ПК 1, ПК 2, ПК 5, ПК 6, ПК 8, ПК 9

У больной 35 лет жалобы на боли в правом подреберье после приема жирной пищи и при эмоциональных нагрузках, продолжительностью не более 30 минут, проходят самостоятельно. Подобная симптоматика беспокоит с юности. Желтухи, повышения температуры при этом не бывает. Объективно: кожа и слизистые обычного цвета. Со стороны легких и сердца изменений нет. Язык не обложен. Живот при пальпации безболезненный. Печень и селезенка на увеличены. Анализ мочи и крови без изменений. Билирубин 12 мкмоль/л непр. Динамическое УЗИ: желчный пузырь V 60 мм^3, после приема желчегонного завтрака сократился до 29 мм^3,теней конкрементов, полипов не обнаружено. Дуоденальное исследование - без особенностей; паразитов не обнаружено. ЭФДС, рентгеноскопия желудка в пределах нормы.

1. Диагноз и его обоснование?
2. Какая форма данной патологии вероятна?
3. Что свидетельствует в пользу данного варианта нарушения?
4. Лечебная тактика?

5. Перечислите препараты, рекомендуемые при данной патологии.

Задача 2. УК 1, ПК 1, ПК 2, ПК 5, ПК 6, ПК 8, ПК 9

Женщина 32 лет, обратилась с жалобами на приступообразные боли в правом подреберье, возникающие после эмоционального напряжения, в предменструальный период, иногда после приема острой или холодной пищи. Боли снимались приемом таблеток валерианы и но-шпы. При пальпации живота – чувствительность в точке желчного пузыря, по УЗИ желчный пузырь 5х2,5 см, стенка 2,5 мм, не уплотнена. Просвет свободный. Дуоденальное зондирование: порция «В» 60 мл, время истечения 16 минут. Анализ крови без особенностей.

1. Предварительный диагноз.
2. Чем обусловлены боли в предменструальный период?
3. Какие эхографические критерии определяют характер патологического процесса в желчном пузыре?
4. Какие показатели дуоденального зондирования важны в данном случае?
5. Тактика ведения больной.

Задача 3. УК 1, ПК 1, ПК 2, ПК 5, ПК 6, ПК 8, ПК 9

У пациента 42 лет, во время медицинского осмотра при поступлении на работу обнаружены полипы желчного пузыря 6мм и 4мм, желчный пузырь 68 мм×31мм, стенка его 2,5мм, уплотнена, наличие эховзвеси. Биохимический и клинический анализы крови без патологии. Отмечает периодически неприятные ощущения в правом подреберье, наклонность к запорам, метеоризм.

1. Ваш диагноз?
2. О чем свидетельствует уплотненная стенка желчного пузыря по УЗИ?
3. О чем свидетельствует наличие эховзвеси в желчном пузыре?
4. Ваша тактика ведения полипоза желчного пузыря.
5. Принципы терапии на данном этапе.

Задача 4. УК 1, ПК 1, ПК 2, ПК 5, ПК 6, ПК 8, ПК 9

Больная 43года. Жалуется на эпизодические приступообразные боли после еды в правом верхнем квадранте живота, сопровождающиеся тошнотой, иногда рвотой. Полгода назад перенесла холецистэктомию по поводу ЖКБ. На момент осмотра показатели биохимического и клинического анализов крови в норме. По УЗИ холедох 8 мм; поджелудочная железа 28-21-19мм. ФГС – хронический гастрит.

1. Ваш предварительный диагноз.
2. Дифференциальный диагноз
3. Тактика ведения

4. Показано ли дообследование, если да, то какое?
5. Принципы медикаментозной терапии.

Задача 5. УК 1, ПК 1, ПК 2, ПК 5, ПК 6, ПК 8, ПК 9

Больная 43 лет, жалуется на эпизодические приступообразные боли в правом верхнем квадранте живота, сопровождающиеся тошнотой, иногда рвотой. Полгода назад перенесла холецистэктомию по поводу ЖКБ. На момент осмотра отмечается подъем прямого билирубина до 83мкмоль/л и ЩФ до 1,5 норм. По УЗИ холедох 12 мм; поджелудочная железа 28-21-19мм. ФГС – хронический гастрит.

1. Ваш предварительный диагноз.
2. Дифференциальный диагноз.
3. Дообследование для верификации диагноза.
4. Эндоскопическая тактика.
5. Принципы хирургической тактики.

6. Домашнее задание по теме занятия (согласно методическим указаниям к внеаудиторной работе по теме следующего занятия)

7. **Тематика НИР по теме.**

- Основные положения Римских критериев-4 от 2016 года
- Дифференциальная диагностика функциональных расстройств желчного пузыря и хронического холецистита (НА ОСНОВАНИИ КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКИХ ДАННЫХ, результатов УЗИ, МРТ брюшной полости)
- Токсические и паразитарные холециститы: этиология, симптоматика, коррекция

8 Рекомендуемая литература

Рекомендуемая литература

Перечень основной литературы				**Кол-во экземпляров**	
№ п/п	**Наименование, вид издания**	**Автор(-ы), составитель(-и), редактор(-ы)**	**Место издания, издательство, год**	**В библиотеке**	**На кафедре**
1	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**
1.	Внутренние болезни [Электронный ресурс] : учеб. для мед. вузов. Т. 1.. -	ред. С. И. Рябов	СПб. : СпецЛит,	ЭБС Букап	-/-

	Режим доступа: https://www.books-up.ru/ru/read/vnutrennie-bolezni-v-2-t-t-1-2990917/		2015.		
2.	Внутренние болезни [Электронный ресурс] : учеб. для мед. вузов. Т. 2.. - Режим доступа: https://www.books-up.ru/ru/read/vnutrennie-bolezni-v-2-t-t-2-2991838/	ред. С. И. Рябов	СПб. : СпецЛит, 2015.	ЭБС Букап	-/-
3.	Внутренние болезни [Электронный ресурс] : учебник. Т. 1. - Режим доступа: http://www.studmedlib.ru/ru/book/ISBN9785970433102.html	ред. В. С. Моисеев, А. И. Мартынов, Н. А. Мухин	М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015.	ЭБС Консультант студента (ВУЗ)	-/-
4	Внутренние болезни [Электронный ресурс] : учебник. Т. 2. - Режим доступа: http://www.studmedlib.ru/ru/book/ISBN9785970433119.html	ред. В. С. Моисеев, А. И. Мартынов, Н. А. Мухин	М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015.	ЭБС Консультант студента (ВУЗ)	-/-
5	Гастроэнтерология [Электронный ресурс] : руководство. - Режим доступа: http://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970432730.html	Я. С. Циммерман	М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015.	ЭМБ Консультант врача	-/-

1. **Перечень дополнительной литера**туры
2.

				Кол-во экземпляров	
1	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**
1	Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: анатомо-эндоскопические и клинико-инструментальные основы этиологии, патогенеза, диагностики и лечения	О. Б. Дронова, И. И. Каган, А. А. Третьяков	М. : БИНОМ, 2014.	1	-/-
2	Гастроэнтерология [Электронный ресурс] : рук. для врачей. - Режим доступа: https://www.books-up.ru/read/gastroenterologiya-3001020/?page=1	ред. Е. И. Ткаченко	СПб. : СпецЛит, 2013.	ЭБС Букап	-/-
3	Гастроэнтерология [Электронный ресурс] :	Я. С.	М. :	ЭМБ	-

	руководство. - Режим доступа: http://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970432730.html	Циммерман	ГЭОТАР-Медиа, 2015.	Консультант врача	/ -
4	Классификации заболеваний внутренних органов [Электронный ресурс] : учеб. пособие. - Режим доступа: https://www.books-up.ru/read/klassifikacii-zabolevanij-vnutrennih-org	ред. А. В. Гордиенко, В. Ю. Голофеевский	СПб. : СпецЛит, 2013.	ЭБС Букап	- / -

3. **Электронные ресурсы:**
4. ЭБС КрасГМУ «Colibris»;
5. ЭБС Консультант студента ВУЗ
6. ЭМБ Консультант врача
7. ЭБС Айбукс
8. ЭБС Букап
9. ЭБС Лань
10. ЭБС Юрайт
11. СПС КонсультантПлюс
12. НЭБ eLibrary
13. БД Sage
14. БД Oxford University Press
15. БД ProQuest
16. БД Web of Science
17. БД Scopus

БД MEDLINE Complet

Индекс — ОД.О.01.1.4.119. **Тема** – «Желчнокаменная болезнь»

2. Форма организации учебного процесса – *практическое*

3. Значение темы. Согласно современным представлениям, хронический холецистит (ХХ) и дискинезия желчевыводящих путей (ДЖВП) рассматриваются как ранние эволюционные формы желчно-каменной болезни (ЖКБ). ЖКБ по распространенности стоит на первом месте, уступая лидерство лишь атеросклерозу и , оставляя позади себя даже язвенную болезнь. **.** При ультразвуковом исследовании практически здоровых взрослых людей у 10-15% выявляются камни в желчном пузыре, частота которых увеличивается с возрастом. Желчнокаменная болезнь (ЖКБ) ассоциируется с такими серьезными осложнениями, как острый панкреатит, острый холецистит, механическая желтуха, требующими порой незамедлительного хирургического вмешательства. Вместе с тем, своевременно распознанная ЖКБ и оперативное вмешательство (в том числе и виде малого, лапараскопического), способно радикально излечить больного.

Цели обучения*:*

Общая цель: УК-1, ПК-1, ПК-2, ПК-5, ПК-6, ПК-8, ПК-9

Учебная цель: знать этиологию, патогенез, классификации, клинические проявления ЖКБ и калькулезного холецистита, показания к оперативному лечению;

Уметь диагностировать заболевания, интерпретировать данные УЗИ, РХПГ, МРТ при ЖКБ;

Владеть методами терапевтического лечения и профилактики заболевания

5. План изучения темы:

5.1. Контроль исходного уровня знания УК 1, ПК 1, ПК 2, ПК 5, ПК 6, ПК 8, ПК 9

- Тестовые задания по теме - УК-1, ПК-1, ПК-2, ПК-5, ПК-6, ПК-8, ПК-9

1.ПРИСТУП ЖЕЛЧНОЙ КОЛИКИ СОПРОВОЖДАЕТСЯ

1)острой болью
2)рвотой
3)лихорадкой
4)всем перечисленным
5)верно острой болью и рвотой

2.ЛОКАЛИЗАЦИЯ ВЕНТИЛЬНОГО КАМНЯ В ПУЗЫРНОМ ПРОТОКЕ СОПРОВОЖДАЕТСЯ

1)кратковременными болями
2)переполнением и растяжением желчного пузыря
3)повторяющейся кратковременной желтухой
4)верно кратковременными болями и повторяющейся кратковременной желтухой
5)всем перечисленным

3.РАСТВОРЕНИЕ КАМНЕЙ В ЖЕЛЧНОМ ПУЗЫРЕ ВЫЗЫВАЮТ ВСЕ ПЕРЕЧИСЛЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ, КРОМЕ

1) мебеверин
2)урсосан
3)урсофалька
4. хенофальк
5. хеносан

4.ПРИ ЛЕЧЕНИИ ЖЕЛЧНОКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ ПРИМЕНЯЮТ

1)холевую кислоту
2)хенодезоксихолевую кислоту
3)литохолевую кислоту
4)граурохолевую кислоту
5)дегидрохолевую кислоту

5.ХЕНОДЕЗОКСИХОЛЕВУЮ КИСЛОТУ ПРИМЕНЯЮТ С ЦЕЛЬЮ

1)растворения холестериновых конкрементов в желчном пузыре
2)снижения уровня холестерина в сыворотке крови
3)улучшения утилизации жиров в кишечнике
4)улучшения утилизации углеводов в кишечнике
5. все перечисленное

6.ПОКАЗАНИЯМИ К ЛИТОТРИПСИИ ЯВЛЯЕТСЯ ВСЕ ПЕРЕЧИСЛЕННОЕ, КРОМЕ

1)одиночных камней
2)камней диаметром менее 2 см
3)желтухи
4)холестериновых камней
5)сохранения сократительной функции желчного пузыря

7.К ПРИЧИНАМ ПОСТХОЛЕЦИСТЭКТОМИЧЕСКОГО СИНДРОМА ОТНОСЯТСЯ

1)ошибки предоперационной диагностики
2)технические дефекты операции
3)наличие осложнений
4)сопутствующие заболевания
5)все перечисленные

8.ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ ПОСТХОЛЕЦИСТЭКТОМИЧЕСКОГО СИНДРОМА НАИБОЛЕЕ ПРЕДПОЧТИТЕЛЬНО

1)рентгенологический метод исследования
2)эндоскопическая ретроградная панкреатохолангиография
3)эхография
4)фракционное дуоденальное зондирование

5)радиорентгенохромодиагностика

9.В ЛЕЧЕНИИ ПОСТХОЛЕЦИСТЭКТОМИЧЕСКОГО СИНДРОМА ПРИМЕНЯЮТСЯ ВСЕ ПЕРЕЧИСЛЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ, КРОМЕ

1) дюспаталин
2) креон
3) метеоспазмил
4) бускопан
5) аллохол.

10.ЛЕЧЕНИЕ ПОСТХОЛЕЦИСТОЭКТОМИЧЕСКОГО СИНДРОМА НАПРАВЛЕНО

1)на устранение дискинезии сфинктера одди
2)на усиление желчеотделения
3)на подавление инфекции
4) верно на устранение дискинезии сфинктера одди и на подавление инфекции
5)на все перечисленное

5.2. Основные понятия и положения темы

ЭТИОЛОГИЯ ЖКБ

К факторам, предрасполагающим к образованию *холестериновых* желчных камней, относят: пол (женщины); ожирение, диету (малое содержание пищевых волокон в рационе); цирроз печени, болезни терминального отдела подвздошной кишки (болезнь Крона и др.), либо резекцию подвздошной кишки; лекарства (оральные контрацептивы, клофибрат).

К образованию черных пигментных камней, состоящих преимущественно из билирубината кальция, предрасполагают следующие факторы: хронический гемолиз, цирроз печени, инфекция билиарного тракта (E. coli, Clostridium Sp.). Инфицирование желчи микроорганизмами, продуцирующими □-глюкоронидазу, приводит к увеличению содержания в желчи плохо растворимого прямого несвязанного билирубина.

Коричневые пигментные камни обычно образуются у больных склерозирующим холангитом и при билиарных инвазиях (описторхоз, клонеархоз, лямблиоз и др.). Коричневые пигментные камни, также состоящие в основном из билирубината кальция, являются мягкими, преимущественно внутрипеченочные и обнаруживаются крайне редко.

Наряду с холестериновыми (одиночными) и пигментными (чисто пигментные черные и коричневые), часто встречаются смешанные, обычно множественные желчные камни.

Крайне редко обнаруживаются камни, состоящие из карбоната кальция и фосфора.

ПАТОГЕНЕЗ ОБРАЗОВАНИЯ ЖЕЛЧНЫХ КАМНЕЙ

Между приемами пищи желчь концентрируется в желчном пузыре, который выполняет роль резервуара для желчных кислот (холевой и дезоксихолевой).

Желчные кислоты формируют наружный слой мицеллы, который содержит в центре жирорастворимый холестерин, фосфолипиды, повышающие ее возможности по удержанию холестерина от кристаллизации. Недостаток желчных кислот, участвующих в энтерогепатической циркуляции (например, при поражении терминальных тонкой кишки), или дисбаланс между концентрацией фосфолипидов и холестерина в желчи могут привести к преципитации кристаллов холестерина из перенасыщенной желчи, которые затем формируют ядро с образованием желчных камней (литогенная желчь).

Пигментные камни состоят из билирубина с образованием нерастворимых с кальцием преципитатов (билирубинат кальция). Черные мелкие плотные пигментные камни составляют 70% всех рентгеноконтрастных камней желчного пузыря.

КЛАССИФИКАЦИЯ ЖКБ

В современных классификациях предусматривается выделение не менее трех стадий ЖКБ. Первая стадия ЖКБ – физико-химическая (в этой стадии печень продуцирует желчь, перенасыщенную холестерином, с уменьшением содержания в ней желчных кислот и фосфолипидов – литогенная желчь). У пациентов отсутствуют клинические симптомы и диагноз основывается на результатах исследования пузырной желчи (порция В). Камней в желчном пузыре нет.

Вторая стадия ЖКБ – латентное, бессимптомное камненосительсво.

Третья стадия ЖКБ – клиническая, осложненная (калькулезный холецистит острый, хронический и др.).

КЛИНИКА ЖКБ

Клинические проявления ЖКБ зависят от расположения желчных камней, их размеров, локализации и активности воспаления, функционального состояния желчевыделительной системы, а также от поражения других органов пищеварения.

Камень, попавший в шейку желчного пузыря, обтурирует его выход и тем самым вызывает желчную (печеночную) колику. Если камень проникает и останавливается в общем желчном протоке, чаще в дистальной его части, приводя к полной или перемежающейся обтурации (вентильный камень) с клиникой механической желтухи.

Осложнениями ЖКБ являются острый калькулезный холецистит с возможной эмпиемой или перфорацией желчного пузыря и

присоединением перитонита, образованием желчнокаменной фистулы (вплоть до развития желчнокаменной кишечной непроходимости); хронический калькулезный холецистит; механическая желтуха, холангит; гангрена желчного пузыря, сепсис, эмфизематозный холецистит (результат деятельности газообразующих бактерий), холангиокарцинома.

ДИАГНОСТИКА

а) наиболее эффективный и доступный неинвазивный метод – УЗИ;

б) компьютерная томография имеет преимущества перед УЗИ для выявления камней в общем желчном протоке;

в) обзорная рентгенография органов брюшной полости – имеет диагностическое значение при наличии острых абдоминальных болей (важна с точки зрения проведения дифференциального диагноза с другой острой хирургической патологией, может выявить кальцифицирующие камни в желчевыводящих путях);

г.) ЭРХПГ используется для диагностики при холестатическом синдроме,в том числе для диагностикт холелитиаза..

ЛЕЧЕНИЕ ЖКБ.

Научно обоснованным методом лечения ЖКБ является оперативный. Нехирургические методы лечения (литолитическая терапия, экстракорпоральная ударно-волновая литотрипсия) имеют ограниченные показания, недостаточную эффективность, высокую частоту рецидивов и нуждаются в дальнейшем совершенствовании. Согласно международным рекомендациям по отбору пациентов с ЖКБ для хирургического лечения (программа Euricterus) лишь бессимптомная ЖКБ, явившаяся случайной находкой, может быть поводом для отсрочки оперативного лечения., а также больным, которые не дают согласия на операцию, и больным, имеющим высокий хирургический риск (сопутствующие заболевания), может проводиться консервативная терапия.

5.3. Самостоятельная работа по теме

- разбор больных

5.4. Итоговый контроль знаний

- ответы на вопросы по теме занятия - УК-1, ПК-1, ПК-2, ПК-5, ПК-6, ПК-8, ПК-9.

1. Основные жалобы больного с ЖКБ. УК-1, ПК-5, ПК-6
2. Классификация ЖКБ. УК-1, ПК-5, ПК-6
3. Принципы диагностики ЖКБ. УК-1, ПК-5, ПК-6
4. Значение методов ультразвуковой эхолокации при исследовании больного с ЖКБ.. УК-1, ПК-5, ПК-6

5. Принципы лечения ЖКБ. УК-1, ПК-5, ПК-6

- Ситуационные задачи по теме - УК-1, ПК-1, ПК-2, ПК-5, ПК-6, ПК-8, ПК-9

Задача 1. УК-1, ПК-1, ПК-2, ПК-5, ПК-6

У пациента 42 лет, во время медицинского осмотра при поступлении на работу обнаружены полипы желчного пузыря 6мм и 4мм, желчный пузырь 68 мм×31мм, стенка его 2,5мм, уплотнена, наличие эховзвеси. Биохимический и клинический анализы крови без патологии. Отмечает периодически неприятные ощущения в правом подреберье, наклонность к запорам, метеоризм.

1. Ваш диагноз?
2. О чем свидетельствует уплотненная стенка желчного пузыря по УЗИ?
3. О чем свидетельствует наличие эховзвеси в желчном пузыре?
4. Ваша тактика ведения полипоза желчного пузыря.
5. Принципы терапии на данном этапе.

Задача 2. УК-1, ПК-1, ПК-2, ПК-5, ПК-6

Пациент 59 лет, наблюдается по поводу полипоза желчного пузыря в течение 7 лет. Диагностированы полипы размером 7мм и 10мм. В течение последнего года отмечается увеличение размера полипа с 10мм до 11мм. Второй полип остался прежних размеров: 7мм. Пузырь растянут: 9,8мм×40мм. Стенка не утолщена, уплотнена. При этом ухудшения состояния не отмечает. Биохимический и клинический анализ крови без патологии.

1. Чем обусловлена необходимость динамического наблюдения за полипами?
2. Возможная тактика ведения данного больного.
3. Ведущие факторы риска, определяющие показания к оперативному лечению у данного больного.
4. Необходимое дообследование для исключения неопластического перерождения полипов.
5. Принципы терапии на данном этапе.

Задача 3. УК-1, ПК-1, ПК-2, ПК-5, ПК-6

Женщина 35 лет обратилась с жалобами на боли в верхнем правом квадранте живота после обильной пищи, вздутие живота. Из анамнеза известно, что подобные приступы уже бывали, сопровождаются тошнотой и рвотой. Снимала их самостоятельно приемом но-шпы. Пять лет назад лапаротомия по поводу удаления кисты правого яичника. Осмотрена гинекологом. Острой гинекологической патологии нет. На обзорной рентгенограмме брюшной полости свободного газа нет, чаш Клойбера нет. На УЗИ выявлены дополнительные структуры в желчном пузыре, 2мм и 6мм, с наличием эхотени, общий желчный проток 8 мм. Биохимия крови и общий анализ крови без патологии. Сопутствующих хронических заболеваний нет.

1. Ваш диагноз?
2. О чем свидетельствует отсутствие свободного газа в брюшной полости у данной пациентки?
3. О чем свидетельствует отсутствие чаш Клойбера у данной пациентки?
4. Тактика ведения данной пациентки: оперативное или консервативное лечение?
5. Детализируйте выбранный способ терапии и объясните его выбор.

Задача 4. УК-1, ПК-1, ПК-2, ПК-5, ПК-6

Больная 43года. Жалуется на эпизодические приступообразные боли после еды в правом верхнем квадранте живота, сопровождающиеся тошнотой, иногда рвотой. Полгода назад перенесла холецистэктомию по поводу ЖКБ. На момент осмотра показатели биохимического и клинического анализов крови в норме. По УЗИ холедох 8 мм; поджелудочная железа 28-21-19мм. ФГС – хронический гастрит.

1. Ваш предварительный диагноз.
2. Дифференциальный диагноз
3. Тактика ведения
4. Показано ли дообследование, если да, то какое?
5. Принципы медикаментозной терапии.

Задача 5. УК-1, ПК-1, ПК-2, ПК-5, ПК-6

Больная 43 лет, жалуется на эпизодические приступообразные боли в правом верхнем квадранте живота, сопровождающиеся тошнотой, иногда рвотой. Полгода назад перенесла холецистэктомию по поводу ЖКБ. На

момент осмотра отмечается подъем прямого билирубина до 83мкмоль/л и ЩФ до 1,5 норм. По УЗИ холедох 12 мм; поджелудочная железа 28-21-19мм. ФГС – хронический гастрит.
1. Ваш предварительный диагноз.
2.Дифференциальный диагноз.
3.Дообследование для верификации диагноза.
4.Эндоскопическая тактика.
5.Принципы хирургической тактики.

1. настомоз.

6. Домашнее задание по теме занятия (согласно методическим указаниям к внеаудиторной работе по теме следующего занятия)
7. Тематика НИР
- Сравнить патогенез образования пигментных камней и холестериновых и соотнести это с этиологией тех и других кокрементов
- Принципы ведения пациентов с ЖКБ в терапевтической практике
- Выбор наблюдательной тактики при ЖКБ: в каких случаях
- Лечебная тактика при подозрении на холедохолитиаз

8. Рекомендуемая литература

Рекомендуемая литература

Перечень основной литературы				**Кол-во экземпляров**	
№ п/п	**Наименование, вид издания**	**Автор(-ы), составитель(-и), редактор(-ы)**	**Место издания, издательство, год**	**В библиотеке**	**На кафедре**
1	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**
1.	Внутренние болезни [Электронный ресурс] : учеб. для мед. вузов. Т. 1.. - Режим доступа: https://www.books-up.ru/ru/read/vnutrennie-bolezni-v-2-t-t-1-2990917/	ред. С. И. Рябов	СПб. : СпецЛит, 2015.	ЭБС Букап	-/-
2.	Внутренние болезни [Электронный ресурс] : учеб. для мед. вузов. Т. 2.. - Режим доступа: https://www.books-	ред. С. И. Рябов	СПб. : СпецЛит, 2015.	ЭБС Букап	-/-

	up.ru/ru/read/vnutrennie-bolezni-v-2-t-t-2-2991838/				
3.	Внутренние болезни [Электронный ресурс] : учебник. Т. 1. - Режим доступа: http://www.studmedlib.ru/ru/book/ISBN9785970433102.html	ред. В. С. Моисеев, А. И. Мартынов, Н. А. Мухин	М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015.	ЭБС Консультант студента (ВУЗ)	-/-
4	Внутренние болезни [Электронный ресурс] : учебник. Т. 2. - Режим доступа: http://www.studmedlib.ru/ru/book/ISBN9785970433119.html	ред. В. С. Моисеев, А. И. Мартынов, Н. А. Мухин	М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015.	ЭБС Консультант студента (ВУЗ)	-/-
5	Гастроэнтерология [Электронный ресурс] : руководство. - Режим доступа: http://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970432730.html	Я. С. Циммерман	М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015.	ЭМБ Консультант врача	-/-

1. **Перечень дополнительной литера**туры
2.

				Кол-во экземпляров	
1	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**
1	Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: анатомо-эндоскопические и клинико-инструментальные основы этиологии, патогенеза, диагностики и лечения	О. Б. Дронова, И. И. Каган, А. А. Третьяков	М. : БИНОМ, 2014.	1	-/-
2	Гастроэнтерология [Электронный ресурс] : рук. для врачей. - Режим доступа: https://www.books-up.ru/read/gastroenterologiya-3001020/?page=1	ред. Е. И. Ткаченко	СПб. : СпецЛит, 2013.	ЭБС Букап	-/-
3	Гастроэнтерология [Электронный ресурс] : руководство. - Режим доступа: http://www.rosmedlib.ru/book/ISBN978597	Я. С. Циммерман	М. : ГЭОТАР-	ЭМБ Консультант врача	-/-

	0432730.html		Медиа, 2015.		
4	Классификации заболеваний внутренних органов [Электронный ресурс] : учеб. пособие. - Режим доступа: https://www.books-up.ru/read/klassifikacii-zabolevanij-vnutrennih-org	ред. А. В. Гордиенко, В. Ю. Голофеевский	СПб. : СпецЛит, 2013.	ЭБС Букап	- / -

3. **Электронные ресурсы:**
4. ЭБС КрасГМУ «Colibris»;
5. ЭБС Консультант студента ВУЗ
6. ЭМБ Консультант врача
7. ЭБС Айбукс
8. ЭБС Букап
9. ЭБС Лань
10. ЭБС Юрайт
11. СПС КонсультантПлюс
12. НЭБ eLibrary
13. БД Sage
14. БД Oxford University Press
15. БД ProQuest
16. БД Web of Science
17. БД Scopus

БД MEDLINE Complet

1. Индекс ОД. О. 01.1.4.120 **Тема : «Постхолецистэктомический синдром»**

2. Форма организации занятия –практическое.

3. Значение темы. При неполноценном предоперационном обследовании и технических погрешностях при выполнении операции больной обрекается на многолетни страдания. Поэтому точная диагностика нарушений органов гастродуоденопанкоеатической зоны служит предпосылкой правильной трактовки изменений в организме после операции Их своевременная и соответствующая коррекция предупреждает развитие осложнений после холецистэктомии. Умение правильно вести больных после холецистэктомии является условием повышения качества жизни у данной категории больных.

4. Цели обучения:

- общая : - УК - 1, ПК- 1, ПК - 2, ПК - 5, ПК - 6, ПК-8, ПК- 9.

- **учебная:** знать этиологию, патогенез, клиническую картину, закономерности течения, важнейшие осложнения, прогноз и наиболее информативные методы диагностики .

Уметь: провести обследование больных , интерпретировать данные дополнительных методов обследования;

владеть: современными схемами патогенетической и симптоматической терапии ПХЭС

5. План изучения темы:

5.1. Контроль исходного уровня знаний

Тестовые задания по теме - УК - 1, ПК- 1, ПК - 2, ПК - 5, ПК - 6, ПК-8, ПК- 9.

1.СРЕДНЯЯ СУТОЧНАЯ ДОЗА ПРЕПАРАТОВ УРСОДЕЗОКСИХОЛЕВОЙ КИСЛОТЫ

1)5 мг/кг
2)15 мг/кг
3)20 мг/кг
4. 25 мг/кг
5. 50 мг/кг

2.ЛИТОГЕННОСТЬ ЖЕЛЧИ УМЕНЬШАЕТСЯ ПРИ НАЗНАЧЕНИИ

1) урсофалька
2) гепатофалька
3) гепабене
4) фосфоглива
5. всего перечисленного.

3.В ЖЕЛЧЬ ХОРОШО ПРОНИКАЕТ

1)тетрациклины
2) макролиды
3)ципрофлоксацин
4.фторхинолоны
4)все перечисленное.

4.ОСНОВНЫМИ ЭТИОЛОГИЧЕСКИМИ ФАКТОРАМИ ЖЕЛЧНОКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ ЯВЛЯЮТСЯ

1)моторно-секреторные нарушения
2)нарушение процессов метаболизма в организме
3)количественные и качественные отклонения в режиме питания
4)наследственная предрасположенность
5)все перечисленные

5.ОСНОВНЫМИ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИМИ ЗВЕНЬЯМИ ОБРАЗОВАНИЯ КАМНЕЙ В ЖЕЛЧЕВЫВОДЯЩЕЙ СИСТЕМЕ ЯВЛЯЮТСЯ
1)нарушение метаболизма холестерина и билирубина
2)изменение pH желчи
3)холестаз
4)продукция печеночной клеткой литогенной желчи
5)все перечисленные

6. ЖЕЛЧНЫЕ КАМНИ ЧАЩЕ ВСЕГО СОСТОЯТ
1)из солей желчных кислот
2)из холестерина
3)из оксалатов
4)из мочевой кислоты
5)из цистина

7. ПРИ ЖЕЛЧНОКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ ИМЕЕТ МЕСТО
1)снижение соотношения желчных кислот и холестерина
2)снижение уровня билирубина желчи
3)повышение уровня желчных кислот
4)повышение уровня лецитина
5)снижение уровня белков желчи

8. ПРИ ПОДОЗРЕНИИ НА ХРОНИЧЕСКИЙ КАЛЬКУЛЕЗНЫЙ ХОЛЕЦИСТИТ С ЦЕЛЬЮ УТОЧНЕНИЯ ДИАГНОЗА НЕОБХОДИМО ПРОВЕСТИ
1)дуоденальное зондирование
2)обзорную рентгенографию органов брюшной полости
3)ультразвуковое исследование
4)верно обзорную рентгенографию органов брюшной полости и ультразвуковое исследование
5. все перечисленное

9. В ОСНОВЕ ДИСКИНЕЗИИ СФИНКТЕРА ОДДИ ПРИ ПОСТХОЛЕЦИСТОЭКТОМИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ ЛЕЖИТ :
1)отсутствие феномена перепада давления в желчном протоке
2)инфекционный процесс в желчной системе.
3)сопутствующая патология гастродуоденальной зоны(дуоденит)
4)верно отсутствие феномена перепада давления в желчном протоке и инфекционный процесс в желчной системе
5) верно феномена перепада давления в желчном протоке и дуоденит

10.ВАРИАНТЫ ДИСКЕНЕЗИИ СФ.ОДДИ ОБУСЛОВЛЕНЫ:
1)особенностями сопутствующей патологии
2) послеоперационными погрешностями

3)его анатомическими особенностями
4. ничем из перечисленного
5. всем перечисленным

5.2. Основные понятия и положения темы

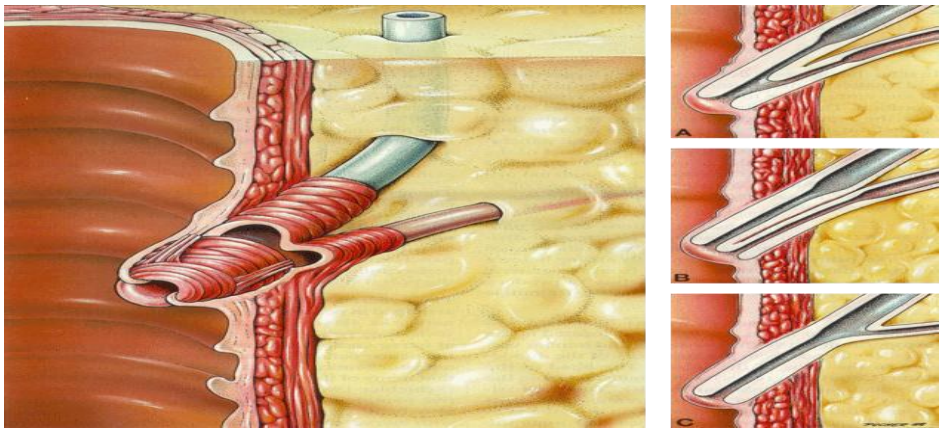
ПХЭС – это сложный симптомокомплекс, проявляющийся, прежде всего, функциональным расстройством сфинктера Одди (СО) по билиарному или панкреатическому типу, развившимся в результате холецистэктомии (ХЭ) и/или наличием органических изменений и патологических состояний, возникших в результате хронического калькулезного холецистита (ХКК) и манифестирующих после ХЭ, либо в результате технических погрешностей ее выполнения, либо усугубленных ею.

В основе истинного ПХЭС лежит функциональное расстройство СО в результате «выпадения» функции желчного пузыря. ПХЭС включен и в **международную классификацию болезней 10-го пересмотра**: postcholecystectomy syndrome (**шифр К 31.5).** Важно подчеркнуть, что аббревиатура «ПХЭС» не может иметь самостоятельного значения и требует расшифровки с указанием конкретных причин, лежащих в основе данной патологии. Например: «ПХЭС: дисфункция сфинктера Одди по билиарному типу»; или: «ПХЭС: послеоперационная травматическая стриктура холедоха».

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Римский консенсус IV (2016г.) констатировал, что дисфункция СО может наблюдаться у пациентов и с неудаленным ЖП, однако в большинстве своем дисфункция СО встречается у пациентов, перенесших холецистэктомию. Поэтому Рим IV определил дисфункцию СО, как проявление постхолецистэктомического синдрома и сформулировал тактику ведения пациентов с данной патологией.

В связи с особенностями строения и расположения различают дисфункцию СО по билиарному и по панкреатическому типу



В норме работа ЖП и СО ритмично скоординирована. Сокращение желчного пузыря сопровождается расслаблением СО. И, напротив, по мере

наполнения ЖП сфинктер Одди находится в спазмированном состоянии, чтобы не допустить рефлюкса дуоденального содержимого в холедох и вирсунгов проток . В результате ХЭ феномен наполнения ЖП исключается. СО не получает сигнала на расслабление. Наступает его длительный спазм. Давление в ампуле БДС, холедохе и вирсунговом протоке значительно повышается, что проявляется либо билиарной, либо панкреатической симптоматикой. Преобладание того или иного типа дисфункции, по всей видимости, зависит и от варианта впадения холедоха и вирсунгова протока в ампулу БДС.

При этом ДПК, являясь мощнейшей рефлексогенной зоной, в ответ на изменение активности СО и нарушение поступления желчи и панкреатического секрета, реагирует изменением своей моторно-эвакуаторной активности. Дискинезия ДПК усиливает холестаз и застой в протоках поджелудочной железы, способствует развитию различных рефлюксов и микробной контаминации тонкой кишки.

КЛАССИФИКАЦИЯ

Органические проявления ПХЭС условно подразделяются на 3 группы.

1. Органические проявления ПХЭС, обусловленные техническими погрешностями хирургического вмешательства

- Посттравматическая стриктура холедоха
- Оставленная длинная культя пузырного протока
- Резидуальный (оставленный) камень холедоха
- Травматические повреждения БДС (при зондировании или извлечении вколоченного камня из ампулы БДС)
- Папиллостеноз
- Камни ампулы БДС
- Папиллит
- Рецидив холедохолитиаза
- Подпеченочный спаечный процесс с деформацией и сужением холедоха

2. Дооперационные осложнения ХКХ, проявления которых до операции стушевывались клиникой ХКХ, а после операции стали доминировать в клинической картине

- Билиарный панкреатит
- Парапапиллярный дуоденальный дивертикул
- Папиллостеноз, развившийся в силу длительной микротравматизации БДС мигрирующими микролитами
- Киста холедоха, осложнившаяся его аневризматической дилатацией

1. Сопутствующие заболевания, не распознанные до операции.

КЛИНИКА

Функциональное расстройство СО по билиарному типу:

1. Боль, характерная для ФРЖП и СО (в эпигастрии и/или в правом верхнем квадранте живота , 30 минут, достаточно интенсивная, повторяющиеся в различных интервалах (не ежедневно), не уменьшается после дефекации и перемене положения тела, не купируется кислотонейтрализующими средствами, может сопровождаться тошнотой и рвотой,иррадиацией в поясницу и/или правую подлопаточную область, возникать ночью)
2. Нормальные амилаза/липаза
3.Преходящее повышение АЛТ, ЩФ, прямого билирубина связанное, по меньшей мере, с двумя эпизодами болей.

Функциональные расстройства СО по билиарному типу разделяются на: I тип - билиарная боль + наличие лабораторных маркеров: ↑АСТ/АЛТ, билирубина, ЩФ >2норм в 2-х или более случаях + расширение холедоха более 8 мм в d по УЗИ (65%-95% структурные изменения)

II тип - билиарная боль + наличие лабораторных маркеров

III тип - билиарная боль

Функциональное расстройство СО по пакреатическому типу

1. Боль, характерная для функциональных расстройств желчного пузыря и СО в отсутствие традиционных причин панкреатита с длительными промежутками (месяцы)
2. Преходящее повышение амилазы/липазы

ДИАГНОСТИКА. Диагностическая тактика при ПХЭС направлена на исключение органической патологии.

Обязательные лабораторные методы исследования

Общий анализ крови (возможны лейкоцитоз и повышение СОЭ при билиарном панкреатите)

- Определение активности амилазы в сыворотке крови и моче (характерно повышение при билиарном панкреатите), липазы в сыворотке крови (характерно повышение при билиарном панкреатите, более специфичное, чем определение амилазы, гиперферментемия сохраняется дольше), эластазы в сыворотке крови (гиперферментемия сохраняется дольше, чем при исследовании амилазы и липазы).

- Копрограмма: при билиарном панкреатите характерны полифекалия (свыше 400 г/сут — результаты достоверны при ежедневном взвешивании кала в течение 3 дней), стеаторея (более 9% жиров при содержании в суточном рационе 100 г жиров), креаторея (10 и более мышечных волокон в поле зрения) — признак тяжёлой панкреатической недостаточности.

- Определение концентрации глюкозы плазмы крови — возможна гипергликемия.

- Б/х анализ крови - ↑АСТ/АЛТ, билирубина, ЩФ >2норм в 2-х или более случаях. Специфичность невысока

Инструментальная диагностика

1. ФГДС с дуоденоскопией, распологающей боковой оптикой и позволяющей осмотреть БДС;
2. УЗИ - оценка диаметра печеночного и общего желчного протока.

Нормальный размер общего печеночного протока – 6 мм. Расширение холедоха более 8 мм свидетельствует о наличии билиарной гипертензии. В то же время диагностическая ценность этого метода ограничена, т.к. у 3%-4% больных наблюдается бессимптомное расширение холедоха.(тест с приемом жирной пищи)

3.ЭРХПГ – рентгенологически расширение холедоха более 12 мм свидетельствуют в пользу наличия дисфункции СО. Учитывая частоту осложнений, не рекомендуется проводить ЭРХПГ просто лишь при подозрении на дисфункцию СО. Целесообразна одновременная с манометрией СО, одновременное проведение эндоскопических лечебных манипуляций: папиллосфинктеротомия, стентирование в специализированных центрах.

Однако в настоящее время РХПГ расценивется как эндоскопическая хирургическая операция, на которую направляется пациент, у которого уже диагностироыван камень холедоха либо стриктура холедоха. Во время РХПГ осуществляется ПСТ (рассечение ампулы БЛС) и эвакуация камня из холедоха.

4. Манометрия СО (МСО) – выполняется во время ЭРХПГ. Основным манометрическим критерием диагностики ФР СО является повышение давления сфинктера более 40 мм.

Деление функциональных расстройств СО (ФРСО) по билиарному типу на 3 варианта обусловлено дифференцированным подходом в назначении обследований. Если при ФРСО I типа проведение РХПГ является однозначным, то при ФРСО III РХПГ не показана. МСО в нашей стране выполняется лишь в специализированных крупных клиниках. В большинстве медицинских учреждений для диагностики патологии холедоходуоденопанкреатической зоны выполняется РХПГ без МСО, являясь при этом достаточно информативной в случае технически успешного ее выполнения.

С целью **дифференциальной диагностики** функциональных и органических изменений ghtlkfuftncz назначение ботулотоксина для расслабления панкреатического сфинктера. Однако в клинической практике данная рекомендация не нашла применения. К тому же у пациента с ПХЭС по поводу ЖКБ, как правило, есть хронический панкреатит и разграничить в

данном случае функциональные и органические изменения едва ли возможно.

ЛЕЧЕНИЕ

Как желчнокаменная болезнь, так и ПХЭС поворачивается лицом то к терапевту, то к хирургу. При отсутствии органической патологии лечебную тактику определяет терапевт. Терапия направлена на снятие спазма СО и восстановление нормального пассажа желчи и секрета поджелудочной железы. С этой целью назначаются селективные спазмолитики. Проводится терапия дуоденита (ИПП) с восстановлением нормальной перистальтики ДПК (прокинетики при необходимости) и коррекцией микробиоценоза. Заместительная терапия ферментами. В зависимости от типа дисфункции (по панкреатическому или билиарному типу) терапия детализируется.

При выявлении органических изменений (стриктура холедоха, стеноз ампулы БДС) выполняются восстановительные эндоскопические пособия (папиллосфинктеротомия, папиллодилатация, стентирование или установка эндопротеза) или реконструктивные операции (холедоходуоденоанастомоз, холедохоеюноанастомоз).

5.3. Самостоятельная работа по теме:

- разбор больных

5.4. Итоговый контроль знаний:

- ответы на вопросы по теме занятия - УК - 1, ПК- 1, ПК - 2, ПК - 5, ПК - 6, ПК-8, ПК- 9.

1. Основные жалобы больного с постхолецистэктомическим синдромом. **УК - 1,. ПК - 5,**
2. Патологические нарушенияпри при постхолецистэктомическом синдроме,обусловленном оперативными погрешностями. **УК - 1,**
3. Принципы диагностики постхолецистэктомического синдрома. **УК - 1,**
4. Патологические нарушенияпри при постхолецистэктомическом синдроме, обусловленном состояниями,имеющимися до операции. **УК - 1, ПК - 5,**
5. Принципы лечения постхолецистэктомического синдрома **УК - 1, ПК - 5, ПК - 6,**
6. Показания к проведению РХПГ **УК - 1, ПК - 5,**
7. Показания к проведению МРТ и МСКТ брюшной полости **УК - 1, ПК - 5,**
8. Реабилитация и трудовая экспертиза пациентв с ПХЭС **УК - 1, ПК - 5, ПК - 6,**

-

- Ситуационные задачи по теме - УК - 1, ПК- 1, ПК - 2, ПК - 5, ПК - 6, ПК-8, ПК- 9.

1. **Задача №1 УК - 1, ПК - 5, ПК - 6,**

Женщина 32 лет, обратилась с жалобами на приступообразные боли в правом подреберье, возникающие после эмоционального напряжения, в предменструальный период, иногда после приема острой или холодной пищи. Боли снимались приемом таблеток валерианы ино-шпы. При пальпации живота – чувствительность в точке желчного пузыря, по УЗИ желчный пузырь 5х2,5 см, стенка 2,5 мм, не уплотнена. Просвет свободный. Дуоденальное зондирование: порция «В» не получена .Анализ крови без особенностей.

Ваш диагноз и тактика ведения больной.

1. **Задача 2. УК - 1, ПК - 5, ПК - 6,**

У больной 35 лет жалобы на боли в правом подреберье после приема жирной пищи и при эмоциональных нагрузках, продолжительностью не более 30 минут, проходят самостоятельно. Подобная симптоматика беспокоит с юности. Желтухи, повышения температуры при этом не бывает. Объективно: кожа и слизистые обычного цвета. Со стороны легких и сердца изменений нет. Язык не обложен. Живот при пальпации безболезненный. Печень и селезенка на увеличены. Анализ мочи и крови без изменений. Билирубин 12 мкмоль/л непр. Динамическое УЗИ: желчный пузырь V 60 мм^3, после приема желчегонного завтрака сократился до 29 мм^3,теней конкрементов, полипов не обнаружено. Дуоденальное исследование - без особенностей; паразитов не обнаружено. ЭФДС, рентгеноскопия желудка в пределах нормы.

1. Диагноз и его обоснование?
2. Какая форма данной патологии вероятна?
3. Что свидетельствует в пользу данного варианта нарушения?
4. Лечебная тактика?
5. Перечислите препараты, рекомендуемые при данной патологии.

Задача 3. УК - 1, ПК - 5, ПК - 6,

Больной 52 лет, из города Ачинска. Болен в течение полугода: беспокоят боли в эпигастрии, в правом подреберье, эпизоды опоясывающих болей, чередование запоров с поносами. В городской больнице г.Ачинска проведен курс лечения по поводу обострения хронического панкреатита: инфузии, спазмолитиков, ферменты, биопрепараты. Одновременно был диагностирован хронический остеохондроз, грыжа диска поясничного отдела позвоночника, по поводу чего пролечился в неврологическом отделении. Однако не смотря на проводимую терапию оставался упорный болевой синдром, в связи с чем обратился в специализированное ГЭО ГКБ №20 г .Красноярска. При поступлении –упорные боли в эпигастрии, правом и левом подреберьях. В легких- дыхание везикулярное, хрипов нет. Сердечные тоны умеренно приглушены, ритмичные., ч.с.с.78 в мин., АД 140-90 мм.рт.ст. Живот при пальпации мягкий, болезненность в точке желчного пузыря, эпигастрии, в зоне Шоффара. Клинический и биохимический анализы крови без патологии. Ф.Г.С.- хронический гастрит. УЗИ органов брюшной полости: умеренная гепатомегалия, желчный пузырь 98-38мм, уплотнение его стенки, холедох - 10мм, поджелудочная железа - 35-32-30мм, в кале - стеаторея, креаторея. Курс инъекций сандостатина оказался неэффективным.

1. Учитывая клинико-анамнестические данные, о какой патологии можно думать?
2. Ваш предварительный диагноз? Обоснуйте.
3. Какие данные УЗИ диктуют необходимость дальнейшего дообследования?
4. Какое дообследование показано данному больному?
5. Возможные диагностические варианты при дообследовании.

9. **Задача 4. УК - 1, ПК - 5, ПК - 6,**

Женщина 32 лет, обратилась с жалобами на приступообразные боли в правом подреберье, возникающие после эмоционального напряжения, в предменструальный период, иногда после приема острой или холодной пищи. Боли снимались приемом таблеток валерианы и но-шпы. При пальпации живота – чувствительность в точке желчного пузыря, по УЗИ желчный пузырь 5х2,5 см, стенка 2,5 мм, не уплотнена. Просвет свободный. Дуоденальное зондирование: порция «В» 60 мл, время истечения 16 минут. Анализ крови без особенностей.

1. Предварительный диагноз.
2. Чем обусловлены боли в предменструальный период?
3. Какие эхографические критерии определяют характер патологического процесса в желчном пузыре?

4. Какие показатели дуоденального зондирования важны в данном случае?
5. Тактика ведения больной.

10. **Задача 5. УК - 1, ПК - 5, ПК - 6,**

Больной А., 20 лет, любитель рыбалки, жалуется на боли в правом подреберье, горечь во рту, тошноту, слабость, субфебрильную температуру, кожный зуд. Заболел около 6 месяцев назад после поездки к родственникам в Балахтинский район. Лечение амбулаторно желчегонными и антибиотиками без эффекта. При осмотре: субиктеричность кожных покровов и слизистых, мелкоточечная сыпь со следами расчесов. По УЗИ – растянутый желчный пузырь, эховзвесь, конкрементов в желчном пузыре нет, холедох 4 мм. В анализе крови Л – 8,2 х 10^9, п – 8, э – 14, с – 52, л – 20, м – 6, СОЭ – 32 мм/час.; Повышение непрямого билирубина до 53 мкмоль/л.

1. Ваш предположительный диагноз?
2. Какова тактика обследования?
3. Уточняющие методы обследования.
4. Принципы терапии.
5. Дальнейшая тактика ведения после лечения.

6. Домашнее задание по теме занятия (согласно методическим указаниям к внеаудиторной работе по теме следующего занятия)

7. Тематика НИР по теме

1. Рассмотреть возможные клинические ситуации при ПХЭС
2. Варианты лечения пациентов с ПХЭС в зависимости от клинической ситуации
3. Дифференциальная диагностика функциональных расстройств и органических изменений при ПХЭС
4. Возможности применения УДХК при ПХЭС
5. Медикаментозная терапия при ПХЭС, её основная направленность и подходы.

8. Рекомендуемая литература

Перечень основной литературы				**Кол-во экземпляров**	
№ п/п	**Наименование, вид издания**	**Автор(-ы), составитель(-и), редакто**	**Место издания, издательство, год**	**В библиотеке**	**На кафедре**

		р(-ы)			
1	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**
1.	Внутренние болезни [Электронный ресурс] : учеб. для мед. вузов. Т. 1.. - Режим доступа: https://www.books-up.ru/ru/read/vnutrennie-bolezni-v-2-t-t-1-2990917/	ред. С. И. Рябов	СПб. : СпецЛит, 2015.	ЭБС Букап	-/-
2.	Внутренние болезни [Электронный ресурс] : учеб. для мед. вузов. Т. 2.. - Режим доступа: https://www.books-up.ru/ru/read/vnutrennie-bolezni-v-2-t-t-2-2991838/	ред. С. И. Рябов	СПб. : СпецЛит, 2015.	ЭБС Букап	-/-
3.	Внутренние болезни [Электронный ресурс] : учебник. Т. 1. - Режим доступа: http://www.studmedlib.ru/ru/book/ISBN9785970433102.html	ред. В. С. Моисеев, А. И. Мартынов, Н. А. Мухин	М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015.	ЭБС Консультант студента (ВУЗ)	-/-
4	Внутренние болезни [Электронный ресурс] : учебник. Т. 2. - Режим доступа: http://www.studmedlib.ru/ru/book/ISBN9785970433119.html	ред. В. С. Моисеев, А. И. Мартынов, Н. А. Мухин	М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015.	ЭБС Консультант студента (ВУЗ)	-/-
5	Гастроэнтерология [Электронный ресурс] : руководство. - Режим доступа: http://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970432730.html	Я. С. Циммерман	М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015.	ЭМБ Консультант врача	-/-

1. **Перечень дополнительной литера**туры
2.

				Кол-во экземпляров	
1	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**
1	Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: анатомо-эндоскопические и клинико-инструментальные основы этиологии, патогенеза, диагностики и	О. Б. Дронова, И. И. Каган, А.	М. : БИНОМ, 2014.	1	-/-

	лечения	А. Третьяков			
2	Гастроэнтерология [Электронный ресурс] : рук. для врачей. - Режим доступа: https://www.books-up.ru/read/gastroenterologiya-3001020/?page=1	ред. Е. И. Ткаченко	СПб. : СпецЛит, 2013.	ЭБС Букап	- / -
3	Гастроэнтерология [Электронный ресурс] : руководство. - Режим доступа: http://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970432730.html	Я. С. Циммерман	М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015.	ЭМБ Консультант врача	- / -
4	Классификации заболеваний внутренних органов [Электронный ресурс] : учеб. пособие. - Режим доступа: https://www.books-up.ru/read/klassifikacii-zabolevanij-vnutrennih-org	ред. А. В. Гордиенко, В. Ю. Голофеевский	СПб. : СпецЛит, 2013.	ЭБС Букап	- / -

3. **Электронные ресурсы:**
4. ЭБС КрасГМУ «Colibris»;
5. ЭБС Консультант студента ВУЗ
6. ЭМБ Консультант врача
7. ЭБС Айбукс
8. ЭБС Букап
9. ЭБС Лань
10. ЭБС Юрайт
11. СПС КонсультантПлюс
12. НЭБ eLibrary
13. БД Sage
14. БД Oxford University Press
15. БД ProQuest
16. БД Web of Science
17. БД Scopus

БД MEDLINE Complet

.

1. Индекс ОД.О.01.1.4.121 Тема: «Хронические панкреатиты»
2. Форма организации занятия: практическое
3. Значение изучаемой темы. За последние 30 лет отмечен более чем 2-кратный рост числа ХП. ХП “помолодел” - средний возраст с момента установления диагноза заболевания снизился с 50 до 39 лет. На 30% увеличилась доля женщин, доля алкогольного панкреатита возросла с 40 до 75%, отмечен рост заболеваемости карциномой ПЖ, которая развивается на фоне ХП. Как известно, сахарный диабет становится буквально болезнью века, при этом накапливается все больше данных о связи последнего с ХП. В связи с этим чрезвычайно важна своевременная диагностика, проведение грамотной дифференциальной диагностики данного заболевания и выбор адекватной терапии.
Цели обучения:

Общая цель: - обучающийся должен обладать УК 1, ПК 1, ПК 2, ПК 5, ПК 6, ПК 8, ПК 9
Учебная цель: знать - этиологию, патогенез, клиническую картину, закономерности течения, важнейшие осложнения, прогноз и наиболее информативные методы диагностики ХП
Уметь: провести обследование больных с ХП, интерпретировать данные дополнительных методов обследования;
владеть: современными схемами ведения больных с ХП, в том числе выраженным болевым синдромом и внешнесекреторной недостаточностью ПЖ, диспансеризации и профилактики

5.План изучения темы

5.1. Контроль исходного уровня знания УК 1, ПК 1, ПК 2, ПК 5, ПК 6, ПК 8, ПК 9

- **Тестовые задания по теме с эталонами ответов-** УК 1, ПК 1, ПК 2, ПК 5, ПК 6, ПК 8, ПК 9

1. ПОЛОЖЕНИЕ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПО ОТНОШЕНИЮ К БРЮШИНЕ

1) интраперитонеальное положение
2) мезоперитонеальное положение
3) экстраперитонеальное положение
4) интраперитонеальное положение, при наличии брыжейки
5) экстраплевральное положение

2. ДОБАВОЧНЫЙ ПРОТОК ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ОТКРЫВАЕТСЯ
1) в большой сосочек двенадцатиперстной кишки

2) в малый сосочек двенадцатиперстной кишки
3) в печеночную-поджелудочную ампулу
4) в продольную складку двенадцатиперстной кишки
5) в тощую кишку

3. ПРОТОК ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ОТКРЫВАЕТСЯ
1) в верхнюю часть двенадцатиперстной кишки
2) в нисходящую часть двенадцатиперстной кишки
3) в восходящую часть двенадцатиперстной кишки
4) в горизонтальную часть двенадцатиперстной кишки
5) в подвздошную кишку

4. СЕКРЕЦИЮ ПАНКРЕАТИЧЕСКОГО СОКА НАИБОЛЕЕ АКТИВНО СТИМУЛИРУЮТ
1) соматостатин
2) гастрин
3) секретин и гастрин
4) брадикинин
5) секретин и холецистокинин

5. ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЕЙ ПРИ ПАНКРЕАТИТЕ
1) чаще локализуются в верхней половине живота
2) чаще локализуются в левом подреберье
3) носят опоясывающий характер, усиливаются в положении на спине
4) чаще локализуются в правом подреберье
5) чаще локализуются в левом подреберье, носят опоясывающий характер, усиливаются в положении на спине

6. НАИБОЛЕЕ ЧАСТЫМИ ПОСЛЕДСТВИЯМИ ХРОНИЧЕСКОГО ПАНКРЕАТИТА ЯВЛЯЮТСЯ
1) экзокринная недостаточность поджелудочной железы
2) перитонит
3) псевдокисты
4) асцит
5) эндокринная недостаточность

7. ПОСЛЕДСТВИЕ ХРОНИЧЕСКОГО ПАНКРЕАТИТА, ВОЗНИКШЕГО ВСЛЕДСТВИЕ ЗЛОУПОТРЕБЛЕНИЯ АЛКОГОЛЕМ
1) экзокринная недостаточность поджелудочной железы
2) эндокринная недостаточность поджелудочной железы

3) перитонит
4) кисты в поджелудочной железе
5) асцит

8. ОСНОВНЫМИ ЛАБОРАТОРНЫМИ ПОКАЗАТЕЛЯМИ ХРОНИЧЕСКОГО ПАНКРЕАТИТА (ДЛИТЕЛЬНОЕ ТЕЧЕНИЕ) В СТАДИИ РЕМИССИИ, ЯВЛЯЮТСЯ
1) гипергликемия, повышение содержание кетоновых тел
2) гипохолестеринемия, гипокалиемия
3) креаторея, стеаторея, повышение содержание мылов в кале, лейкоцитоз
4) креаторея, стеаторея, снижение уровня ферментов в дуоденальном содержимом
5) повышение содержания крахмала в кале, стеаторея, гипергликемия

9. НАИБОЛЕЕ ДОСТОВЕРНЫМ ДИАГНОСТИЧЕСКИМ КРИТЕРИЕМ ВНЕШНЕСЕКРЕТОРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ПАНКРЕАТИТЕ ЯВЛЯЕТСЯ ИССЛЕДОВАНИЕ
1) амилазы/липазы
2) копрограммы
3) посева кала на дисбактериоз
4) эластазы 1 в кале
5) кала на скрытую кровь

10. ХРОНИЧЕСКИЙ РЕЦИДИВИРУЮЩИЙ ПАНКРЕАТИТ НАБЛЮДАЕТСЯ ЧАЩЕ ВСЕГО
1) при язвенной болезни
2) при холелитиазе
3) при постгастрорезекционном синдроме
4) при хроническом колите
5) при лямблиозе

5.2. Основные понятия и положения темы

ХРОНИЧЕСКИЙ ПАНКРЕАТИТ - это длительное воспаление ПЖ, характеризующееся постепенным изменением ее основных анатомических структур с развитием прогрессирующей функциональной экзо- и эндокринной недостаточности, даже если причина устранена

По данным аутопсии, частота ХП варьирует от 0,04 до 5%. В год регистрируется в среднем 8,5-10 новых случаев на 100 000 населения. А распространенность составляет от 26,7 до 50 на 100 000 населения и зависит от страны, расы и пищевых привычек.

Этиология ХП: Несомненными этиологическими факторами ХП являются **алкоголь** (преимущественно у мужчин) и **патология билиарной системы** (преимущественно у женщин). Более редкими причинами развития ХП являются гиперпаратиреоз, гиперлипидемия, прием лекарственных препаратов (аспирин, диуретики, азатиоприн, тетрациклин, эстрогены и др.), травмы ПЖ, в том числе послеоперационные, белковая недостаточность, уремия, инфекции, муковисцидоз (у детей).

Кроме того, выделяются наследственные формы ХП с аутосомно-доминантным типом наследования. В 10-40% больных установить причину ХП не удается - идиопатический панкреатит.

Частота ХП у интенсивно пьющих на аутопсии составляет 45-50%. Высокобелковая диета (с низким или высоким содержанием жиров), никотин усиливают повреждающее действие алкоголя на ПЖ.

Международная классификация
болезней и причин смерти
10-го пересмотра (МКБ-10) – рубрики К 86 (Алкогольный хронический панкреатит, непрерывно рецидивирующий и др)

Согласно **Марсельско-Римской классификации ХП (1989),** принятой в европейских странах, выделяются следующие формы ХП:

- хронический кальцифицирующий панкреатит;
- хронический обструктивный панкреатит;
- хронический фиброзно-индуративный панкреатит;
- хронические кисты и псевдокисты ПЖ

Наиболее частой формой ХП является **хронический кальцифицирующий панкреатит (ХКП)**, на долю которого приходится от 49 до 95% всех панкреатитов. Высказывают предположение о 2 разновидностях хронического кальцифицирующего панкреатита. **Первая разновидность** характеризуется наличием камней правильной формы с высокой степенью кальцификации и имеет четкую связь с алкоголем или неполноценным питанием. Для **второй** характерно наличие мелких нерастворимых протеиновых пробок со слабой степенью кальцификации. Эта разновидность не имеет связи с алкоголем и неполноценным питанием и является врожденным вариантом.

Этиологические факторы ХКП

- употребление алкоголя
- воздействие химического веществ, включая лекарственные препараты
- гиперлипидемия (приобретенная и врожденная)
- гиперкальцемия (гиперпаратиреоз)
- наследственная предрасположенность (женщины группа крови О (I), возраст 10-12 или 30-40 лет, семейственность)

- рацион с резким ограничением содержания белка и жиров (недоедание), риск развития панкреатита у детей, мать которых во время беременности недоедала
- дефицит антиоксидантов в пище
- идиопатическая –10-40%
- комбинация факторов

Хронический кальцифицирующий панкреатит характеризуется неравномерным лобулярным поражением ПЖ, различающимся по интенсивности в соседних дольках. В протоках обнаруживаются кальцинаты, стеноз и атрезия, а также атрофия ацинарной ткани. Для данной формы характерно рецидивирующее течение с эпизодами обострения, на ранних этапах напоминающими острый панкреатит. Второй по частоте формой ХП является **обструктивный панкреатит- ХОП.**

Этиологические факторы ХОП

- желчекаменная болезнь
- стеноз фатерова соска
- оддит (папиллит)
- опухоли (ампуломы и др.)
- гипертрофии сфинктера Одди
- травматический панкреатит
- удвоение панкреатического протока

Общей типичной характеристикой данной формы является наличие обструкции панкреатических протоков на любом уровне. Наиболее часто обструкция локализуется на уровне ампулярного отдела, при этом имеется вначале внутренняя гипертензия выше места обструкции, затем развивается дилатация протоковой системы. В клинической картине доминирует постоянный болевой синдром. При обструктивном панкреатите могут образовываться камни в протоках ПЖ. Однако, в отличие от алкогольного панкреатита, внутрипротоковые белковые кальцинаты развиваются редко, а структурные и функциональные изменения уменьшаются при исчезновении обструкции, например, после папиллотомии по поводу аденомы фатерова сосочка.

Хронический индуративно-фиброзный панкреатит характеризуется развитием очагов воспаления в паренхиме с преобладанием в инфильтрате мононуклеарных клеток и участков фиброза, которые замещают паренхиму ПЖ. При этой форме отсутствуют поражение протоков и кальцинаты в ПЖ. В клинической картине доминирует постоянный болевой синдром.

Клинические синдромы ХП

- абдоминальный болевой синдром
- экскреторная недостаточность ПЖ (диспепсия, нарушение стула, стето-, креаторея)
- нарушение углеводного обмена
- синдром мальабсорции
- нарушение проходимости внепеченочных ЖП и 12-перстной кишки

- развитие сегментарной портальной гипертензии

Клиническая картина

Складывается в большинстве случаев из абдоминальных болей, нарушений процессов пищеварения и признаков сахарного диабета.

Болевой синдром является ведущим в клинике ХП. Боли, обусловленные воспалительным процессом в ПЖ, связаны с отеком, инфильтрацией паренхимы и повышением внутритканевого давления, а также со сдавлением нервных окончаний. Эти боли носят постоянный характер, локализуются в центре эпигастрия, иррадиируют в спину, не зависят от приема пищи, обычно спонтанно затихают или незначительно уменьшаются через 5-7 дней после начала обострения, лучше купируются анальгетиками, спазмолитиками и препаратами, снижающими панкреатическую секрецию.

Боли при наличии обструкции панкреатических протоков, а также при развитии псевдокист и кист связаны с повышением давления в протоках. Боли, как правило, опоясывающего характера, приступообразные, возникают во время еды, нередко сопровождаются тошнотой, рвотой, не приносящей облегчения. Эти боли уменьшаются после приема спазмолитиков и препаратов, снижающих панкреатическую секрецию.

У 15% больных боли отсутствуют.

Признаки панкреатической экзогенной и эндогенной недостаточности развиваются **при потере 80-90% функционирующей паренхимы ПЖ.**

Внешнесекреторная недостаточность ПЖ характеризуется нарушением процессов кишечного пищеварения и всасывания, развитием избыточного микробного роста в тонкой кишке. В результате этого у больных появляются поносы, стеаторея, боли в животе, отрыжка, тошнота, эпизодическая рвота, потеря аппетита, похудание. Позднее присоединяются симптомы гиповитаминоза. В основе внешнесекреторной недостаточности лежит атрофия ацинарных клеток, в результате чего снижается синтез пищеварительных ферментов, обструкция главного панкреатического протока, нарушение поступления ферментов в ДПК, снижение продукции бикарбонатов эпителием протоков, приводящее к закислению содержимого ДПК до pH 4 и ниже. В результате этого происходит денатурация панкреатических ферментов и преципитация желчных кислот.

Ранним признаком внешнесекреторной недостаточности является стеаторея. При выраженной стеаторее появляются поносы от 3 до 6 раз в сутки, кал кашицеобразный, зловонный, с жирным блеском. Однако если больной уменьшит количество потребляемых жиров или в терапии используются панкреатические ферменты, стеаторея уменьшается. Значительно реже у больных ХП наблюдаются водянистые поносы. Они возникают вследствие недостаточной секреции бикарбонатов, нарушения гидролиза углеводов, в результате дефицита амилазы, что приводит к бактериальному расщеплению углеводов с образованием осмотически активных компонентов и развитием осмотической диареи. У значительной части больных отмечается похудание вследствие нарушения процессов

переваривания и всасывания. Дефицит жирорастворимых витаминов наблюдается редко и преимущественно у больных с тяжелой и продолжительной стеатореей. Расстройства углеводного обмена при ХП выявляются примерно у 1/3 больных и только у половины из них наблюдаются клинические симптомы сахарного диабета. В основе развития данных нарушений лежит поражение всех клеток островкового аппарата, в результате чего возникает дефицит не только инсулина, но и глюкагона. Это объясняет особенности течения панкреатического сахарного диабета: склонность к гипогликемии, потребность в низких дозах инсулина, редкое развитие кетоацидоза, сосудистых и других осложнений. Другие проявления ХП включают в себя желтуху, обусловленную сдавлением общего желчного протока увеличенной головкой ПЖ. У 4% больных с длительным течением ХП (более 20 лет) развивается аденокарцинома ПЖ.

При осмотре больного наряду с дефицитом массы тела на коже груди и спины могут выявляться мелкие красные пятна правильной формы (симптом красных “капелек”), сухость кожи, шелушение, глоссит, стоматит, обусловленные гиповитаминозом. При пальпации живота обычно выявляется болезненность в эпигастральной области в проекции ПЖ или левом подреберье, часто - в треугольнике Шоффара. Описан ряд болевых точек, однако диагностическое значение их невелико.

Осложнения. Смертность при ХП достигает 50% при 20-25-летнем сроке заболевания. 15-20% пациентов погибают от осложнений, связанных с атаками панкреатита. К наиболее частым осложнениям относятся холестаз (15-20%), инфекционные осложнения (воспалительные инфильтраты, гнойный холангит, перитониты, септические состояния), крупные псевдокисты (10-20%), кровотечения из пищевода, гастродуоденальной зоны (3-5%), аденокарцинома ПЖ (1,5-2%).

Диагностика ХП. Диагностика ХП основывается на данных анамнеза (болевые приступы, злоупотребление алкоголем, ЖКБ, описторхоз), наличия экзокринной и эндокринной недостаточности и структурных изменений ПЖ.

Первичные обязательные исследования:

- Общий анализ крови и мочи
- Общий билирубин и фракции, АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТП, амилаза, липаза крови, общий белок и белковые фракции
- Копрограмма
- Эластаза 1 в кале
- Сахар крови натощак и, по показаниям, сахарная кривая
- Кальций крови
- УЗИ органов брюшной полости (комплексное)
- ЭРХПГ (по показаниям)
- Коагулограмма

Эластаза-1 - специфический панкреатический фермент, определяется в фекалиях, так как сохраняет свои энзимные свойства при прохождении по кишечнику. Более того, на ее активность в фекалиях и сыворотке крови мало

влияет прием панкреатических ферментов. Снижение ее в фекалиях ниже 100 ед/г наблюдается у 75% больных ХП, при тяжелых формах - у 100%. Эластаза-1 рассматривается как чувствительный индикатор внешнесекреторной недостаточности.

Исследование кала. Человек за сутки выделяет в среднем в нормальных условиях около 250 г кала. Заведомая полифекалия характерна для внешнесекреторной недостаточности железы, когда вес кала превышает 400 г. Характерным проявлением ХП является стеаторея. Нормальным показателем считается выделение за сутки 7 г жира на диете, содержащей 100 г жира. Явные признаки недостаточности липазы свидетельствуют о поражении 70-90% паренхиматозных элементов ПЖ. Наличие нейтрального жира в испражнениях (стеаторея) в сочетании с непереваренными мышечными волокнами (креаторея) свидетельствует о панкреатической недостаточности.

УЗИ относится к необходимым исследованиям, проводимым при подозрении на ХП. Исследование можно считать полноценным, если удалось визуализировать протоки ПЖ. В пользу ХП свидетельствуют:

- негомогенное усиление эхогенности
- фокальное или диффузное увеличение
- фокальное уплотнение эхосигнала
- кисты, псевдокисты, кальцификаты
- изменение общего желчного протока, главного панкреатического протока
- фокальный неоднородный эхосигнал контуров
- может не быть изменений

Многочисленные исследования показывают, что чувствительность УЗИ при ХП составляет 85%. Необходимо также отметить, что если полагаться только на данные УЗИ, то это может привести к гипердиагностике ХП.

МСКТ брюшной полости – один из самых информативных методов обследования, позволяющий диагностировать рак ПЖ, кисты, оценить состояние протоково системы органа.

Лечение ХП

Основной задачей лечения ХП является снижение внешнесекреторной функции ПЖ. Этот принцип должен сохраняться не только в период обострения, но и в период ремиссии заболевания, что позволит снизить частоту и тяжесть рецидива заболевания.

К прямым стимулятором панкреатической секреции относятся алкоголь, гиперлипидемия, ряд лекарственных препаратов (аспирин, нитрофуран и др.). Поэтому при лечении ХП должны учитываться данные положения.

Задачи по снижению внешнесекреторной функции решаются с помощью:

1) диетотерапии;

2) назначения: антиферментных препаратов;

3) ингибиторов протонной помпы ;
4) ферментов поджелудочной железы.

При тяжелых обострениях ХП с гиперферментемией назначают голод на 3-5 дней. По показаниям используется парентеральное питание: внутривенное введение жидкости до 3 л/сут (реополиглюкин - 400 мл/сут, гемодез - 300 мл/сут, 10% р-р альбумина 100 мл/сут, 5-10% р-р глюкозы 500 мл/сут). При дуоденостазе проводят непрерывную аспирацию желудочного содержимого. По мере стихания болевого синдрома через 3-5 дней от начала обострения диета постепенно расширяется. Вначале разрешается прием жидкости, затем - овсяная или рисовая каша на воде, обезжиренная белковая пища (яичный белок, вареная нежирная рыба, телятина, курица), черствый белый хлеб. Основанием для назначения белка является то, что он стимулирует синтез ингибиторов протеаз, увеличивает активность репаративных процессов. При легком обострении ограничивают количество принимаемой пищи и назначают кашу на воде, макаронные изделия, обезжиренную белковую пищу.

При всех случаях ХП ограничивают прием пищевых продуктов, способных стимулировать панкреатическую секрецию. В состав суточного рациона должны включаться жиры - 80 г/сут (70% растительных, 30% - животных), белки - 80-120 г/сут, углеводы - 600 г/сут, лучше в виде полисахаридов.

Задачи по купированию болевого синдрома решаются с помощью:

1) Полное исключение алкоголя

2) ненаркотические аналгетики (аналгин, баралгин, спазмолгон), миотропные спазмолитики (ношпа. Метеоспазмил, голидор), холинолитики (платифиллин, буксопан). При отсутствии эффекта в течение 3-4 часов назначаются анальгетики центрального действия (трамал, трамадол, синтрадон) или синтетические аналоги эндогенных опиоидных пептидов (даларгин 1 мг 2 раза в день в/м).

2) Панкреатические ферменты (креон, мезим форте, панкреофлат с каждым приемом пищи)

3) синтетические аналоги соматостатина (сандостатин – 50-100 мг п\к 2 раза в день 5-7 дней, октреатитд))

4) ферментов поджелудочной железы.

Сандостатин - синтетический октапептид, является производным гормона соматостатина. Он подавлет секрецию пептидов в желудочно-кишечном тракте: гастрина, инсулина, холецистокинина; секрецию ферментов поджелудочной железы: амилазы, липазы, трипсина.

Даларгин снижает выраженность болевого синдрома, нарушения моторной функции желудка и ДПК. Нередко дополнительно используется в/в введение лекарственных коктейлей или литических смесей, например, р-р новокаина

0,25% - 100 мл, р-р эуфиллина 2,4% - 10 мл, баралгин 5 мл, супрастин - 2 мл, изотонический р-р хлорида натрия 250-500 мл.

В случаях выраженного болевого синдрома, если описанные мероприятия не дают положительных результатов. проводят нейролептанальгезию (1-2 мл 0,005% р-ра фентанила, 1-2 мл 0,25% р-ра дроперидола в 10 мл изотонического р-ра хлорида натрия). Из наркотических анальгетиков обычно используют 1 мл 1-2% р-ра промедола, он обладает обезболивающим и спазмолитическим действием.

Если в течение недели болевой синдром существенно не уменьшается или рецидивирует, а так же, если для его купирования больной требует введения наркотических анальгетиков, следует думать о наличии осложнений, требующих хирургического вмешательства, о наличии опухоли ПЖ или развитии наркотической зависимости.

Пациентам с внешнесекреторной недостаточностью ферменты должны назначаться пожизненно, а дозы могут снижаться или увеличиваться в зависимости от диеты. Увеличение дозы ферментов более 30 000 Ед липазы с каждым приемом пищи не повышает эффективности терапии.

У большинства больных ХП с экзогенной недостаточностью развивается синдром избыточного бактериального роста в кишечнике. Поэтому целесообразно проводить лечение дисбактериоза по следующим схемам: эрцефурил 1 капс. х 4 раза 7 дней, интетрикс 1 капс. х 4 раза в сутки 7 дней, линекс, бифиформ

5.3. Самостоятельная работа по теме

- разбор больных

5.4. Итоговый контроль знаний:

- **ответы на вопросы по теме занятия** УК 1, ПК 5, ПК 6, ПК 8, ПК 9

1. Классификация ХП УК 1, ПК 5,
2. Патогенез различных вариантов ХП УК 1, ПК 5,
3. Патогенез болевого синдрома при ХП УК 1, ПК 5,
4. Основные диагностические критерии ХП УК 1, ПК 5,
5. Цель назначения ферментных препаратов при ХП УК 1, ПК 5,
6. Большедозовая терапия ферментными препаратами при ХП УК 1, ПК 5,
7. Преимущества препарата Креон перед другими ферментными УК 1, ПК 5, препаратами
8. Характеристика современных селективных спазмолитиков УК 1, ПК 5,
9. Тактика ведения больных с ХП на амбулаторной этапе УК 1, ПК 5,

- Ситуационные задачи с эталонами ответов- УК 1, ПК 5, ПК 6, ПК 8,

Задача №1 УК 1, ПК 5, ПК 6, ПК 8,

Больной 40 лет жалуется на боли в эпигастральной области, иногда опоясывающего характера, частые поносы. В течение многих лет злоупотреблял алкоголем. В течение года диагностируется сахарный диабет, принимал бигуаниды. В течение 6 месяцев- поносы с полужидким калом беловатого цвета. Похудел на 10кг. *Объективно:* масса тела - 55 кг, рост - 170 см. При пальпации отмечается нерезкая болезненность над пупком. Печень на 3 см ниже края реберной дуги, плотная, безболезненная. Диастаза мочи - 256 ЕД. Глюкоза крови - 15,5 моль/л, в моче ацетон (-). *В анализе кала* много нейтрального жира, мыл и жирных кислот, непереваренной клетчатки.

1. Диагноз?
2. Форма кишечной диспепсии?
3. Диета и заместительная терапия?
4. Лечение сахарного диабета?
5. УЗИ критерии хронического панкреатита?

Задача №2 УК 1, ПК 5, ПК 6, ПК 8,

Больной М., 47 лет жалуется на боли в эпигастральной области, не связанные **с едой,** тошноту, плохой аппетит и частые поносы. В течение многих лет зло**употреблял** алкоголем, 4года назад лечился по поводу описторхоза. В течение года ежедневно - поносы с полужидким калом беловатого цвета. Похудел на 8 кг.

Объективно: масса тела - 60 кг, рост - 170 см. Кожа сухая, тургор снижен. АД - 90/70 мм рт. ст, чсс 80 уд. в минуту. Язык красного цвета, со сглаженными сосочками. Не резкая болезненность над пупком в треугольнике Шофара Печень пальпируется по краю реберной дуги.

1. Какова вероятная причина поносов?
2. Как объяснить похудание и признаки гипогидратации у больного?
3. Какие исследования нужны для прямого подтверждения диагноза и что ожидается?
4. Что можно ожидать в анализе кала, как объяснить эти изменения?
5. Назначено лечение: стол N5, панкреатин 0.5х3, контрикал 1500.0 ЕД/сут, атропин п/к. Оцените адекватность этого лечения.

Задача №3 УК 1, ПК 5, ПК 6, ПК 8,

У больного С., 57 лет появились жалобы на боли в эпигастральной области, не связанные с едой, тошнота, плохой аппетит и частые поносы. В течение многих лет злоупотреблял алкоголем. 6 месяцев поносы с полужидким калом беловатого цвета. Похудел на 8 кг. Кожа сухая, тургор снижен. АД 90/70 мм

рт. ст. Язык красного цвета, со сглаженными сосочками. Нерезкая болезненность над пупком. Печень на 3 см низке края реберной дуги, безболезненная, плотная.

1. Каков вероятный диагноз?
2. Как объяснить похудание и признаки гипогидратации у больного?
3. Какие исследования нужны для прямого подтверждения диагноза и что ожидается?
4. Что можно ожидать при анализе кала, как объяснить эти изменения?
5. Особенности панкреатогенного сахарного диабета?

Задача № 4 УК 1, ПК 5, ПК 6, ПК 8,

Больной Д., 56 лет, поступил в приемное отделение с жалобами на сильный приступ болей в верхней половине живота опоясывающего характера, многократную рвоту, расстройство стула, стул более 3-х раз в течение суток с обильным количеством каловых масс серой окраски и гнилостным запахом; жажду, сухость во рту.

Больным себя считает в течение года, когда после погрешности в диете и злоупотребления алкоголя впервые возник подобный приступ болей с иррадиацией в спину, левую половину грудной клетки. Боль сопровождалась рвотой, расстройством стула. В поликлинику не обращался, самостоятельно принимал баралгин, но-шпу. За последние 2 месяца подобные приступы болей возникали трижды.

При поступлении: сознание ясное, состояние средней степени тяжести. Тургор кожи снижен, кожные покровы и видимые слизистые бледны. Сердце – границы умеренно расширены влево, тоны приглушены, ритм правильный, ЧСС 80 в мин, АД 110/70 мм рт.ст. Живот несколько вздут, участвует в акте дыхания, резко болезнен в эпигастральной области и особенновтреугольнике Шофара. Положительные симптомы Мейо-Робсона, Гротта. Печень и селезенка не увеличены. Общий анализ крови: Hb – 156 г/л, лейкоциты – 10,5 х 10^9/л, СОЭ – 24 мм/ч. Сахар крови 7,7 ммоль/л.

1. Ваш диагноз?
2. Какова тактика обследования?
3. С какой частотой встречается лекарственный панкреатит?
4. Лечение данного пациента?
5. Назовите ранний признак экзокринной недостаточности поджелудочной железы

Задача №5 УК 1, ПК 5, ПК 6, ПК 8,

Больной 52 лет, из города Ачинска. Болен в течение полугода: беспокоят боли в эпигастрии, в правом подреберье, эпизоды опоясывающих болей,

чередование запоров с поносами. По месту жительства проводились неоднократные курсы лечения хронического панкреатита: инфузии контрикала, спазмолитиков, ферменты, биопрепараты. Однако, не смотря на проводимую терапию, оставался упорный болевой синдром. При поступлении в гастроэнтерологическое отделение –упорные боли в эпигастрии, правом и левом подреберьях, В легких- дыхание везикулярное, хрипов нет. Сердечные тоны умеренно приглушены, ритмичные, чсс 78 в мин., АД 140/90 мм рт ст. Живот при пальпации мягкий, болезненный в точке желчного пузыря, эпигастрии, зоне Шоффара. Клинический и биохимический анализы крови без патологии. На ФГС- визуальные признаки антрального гастрита и дуоденита. По данным УЗИ - умеренная гепатомегалия, желчный пузырь 98*38 мм, стенка- 5 мм, холедох-0,7 см, пожелудочная железа-45*32*30 мм. В анализе кале- стеаторея, креаторея.

1.Учитывая клинико- анамнестические данные и результаты обследования о какой патологии можно думать? Объясните почему.
2. Какие имеющиеся инструментальные данные диктуют дальнейший план обследования?
3. Какие методы инструментального обследования позволят уточнить предположительный диагноз?
4. Назначьте план ведения пациента
5. Назовите основную этиологическую причину ХП

6. Домашнее задание по теме занятия (согласно методическим рекомендациям к внеаудиторной работе по теме следующего занятия)

7. Тематика НИР по теме

- Паразитарные панкреатиты: патогенез, клиника, диагностика
- Кисты и псевдокисты ПЖ: различия, этиология
-Подходы к лечению кист ПЖ
- Варианты малоинвазивного лечения постнекротических кист ПЖ

8. Рекомендуемая литература

Перечень основной литературы				**Кол-во экземпляров**	
№ п/п	**Наименование, вид издания**	**Автор(-ы), составитель(-и),**	**Место издания, издательство, год**	**В библиотеке**	**На кафедре**

		редактор(-ы)			
1	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**
1.	Внутренние болезни [Электронный ресурс] : учеб. для мед. вузов. Т. 1.. - Режим доступа: https://www.books-up.ru/ru/read/vnutrennie-bolezni-v-2-t-t-1-2990917/	ред. С. И. Рябов	СПб. : СпецЛит, 2015.	ЭБС Букап	-/-
2.	Внутренние болезни [Электронный ресурс] : учеб. для мед. вузов. Т. 2.. - Режим доступа: https://www.books-up.ru/ru/read/vnutrennie-bolezni-v-2-t-t-2-2991838/	ред. С. И. Рябов	СПб. : СпецЛит, 2015.	ЭБС Букап	-/-
3.	Внутренние болезни [Электронный ресурс] : учебник. Т. 1. - Режим доступа: http://www.studmedlib.ru/ru/book/ISBN9785970433102.html	ред. В. С. Моисеев, А. И. Мартынов, Н. А. Мухин	М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015.	ЭБС Консультант студента (ВУЗ)	-/-
4	Внутренние болезни [Электронный ресурс] : учебник. Т. 2. - Режим доступа: http://www.studmedlib.ru/ru/book/ISBN9785970433119.html	ред. В. С. Моисеев, А. И. Мартынов, Н. А. Мухин	М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015.	ЭБС Консультант студента (ВУЗ)	-/-
5	Гастроэнтерология [Электронный ресурс] : руководство. - Режим доступа: http://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970432730.html	Я. С. Циммерман	М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015.	ЭМБ Консультант врача	-/-

1. **Перечень дополнительной литературы**
2.

				Кол-во экземпляров	
1	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**
1	Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: анатомо-эндоскопические и клинико-инструментальные основы	О. Б. Дронова, И. И.	М. : БИНОМ,	1	-/-

	этиологии, патогенеза, диагностики и лечения	Каган, А. А. Третьяков	2014.		
2	Гастроэнтерология [Электронный ресурс] : рук. для врачей. - Режим доступа: https://www.books-up.ru/read/gastroenterologiya-3001020/?page=1	ред. Е. И. Ткаченко	СПб. : СпецЛит, 2013.	ЭБС Букап	- / -
3	Гастроэнтерология [Электронный ресурс] : руководство. - Режим доступа: http://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970432730.html	Я. С. Циммерман	М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015.	ЭМБ Консультант врача	- / -
4	Классификации заболеваний внутренних органов [Электронный ресурс] : учеб. пособие. - Режим доступа: https://www.books-up.ru/read/klassifikacii-zabolevanij-vnutrennih-org	ред. А. В. Гордиенко, В. Ю. Голофеевский	СПб. : СпецЛит, 2013.	ЭБС Букап	- / -

3. **Электронные ресурсы:**
4. ЭБС КрасГМУ «Colibris»;
5. ЭБС Консультант студента ВУЗ
6. ЭМБ Консультант врача
7. ЭБС Айбукс
8. ЭБС Букап
9. ЭБС Лань
10. ЭБС Юрайт
11. СПС КонсультантПлюс
12. НЭБ eLibrary
13. БД Sage
14. БД Oxford University Press
15. БД ProQuest
16. БД Web of Science
17. БД Scopus

БД MEDLINE Complet

.

1. Индекс ОД. О.01.1.4. 122 Тема занятия: «Анатомия и гистология тонкой и толстой кишки»

2. Форма организации занятия –практическое.

3. Методы обучения: Объяснительно-иллюстративный

4. Значение темы. Кишечник (intestina) — часть пищеварительного канала, начинающаяся от привратника желудка и заканчивающаяся заднепроходным отверстием. В кишечнике происходит переваривание и всасывание пищи, удаление образующихся шлаков, синтезируются некоторые интестинальные гормоны, он также играет важную роль в иммунных процессах.

Цели обучения: знать - этиологию, патогенез, клиническую картину, закономерности течения, важнейшие осложнения, прогноз и наиболее информативные методы диагностики

Уметь: провести обследование больных, интерпретировать данные дополнительных методов обследования;

Владеть: современными схемами патогенетической и симптоматической терапии

Общая цель: - УК 1, ПК 4, ПК 5, ПК 6

Учебная цель: знать – анатомию и физиологию тонкого и толстого кишечника

Уметь:, интерпретировать данные дополнительных методов обследования;

Владеть: провести объективное обследование больных сзаболеваниями тонкой и толстой кишки

5. План изучения темы:

5.1. Контроль исходного уровня знаний.

Тестовые задания по теме (УК 1, ПК 5)

1. ВРЕМЯ ТРАНЗИТА КИШЕЧНОГО СОДЕРЖИМОГО У ЛИЦ С ЗАПОРАМИ

1)около 60 часов
2) 48 часов
3) 67-120 часов
4) 24 часа
5) до 24 часов

2. СОСТАВ МИКРОФЛОРЫ ПРОКСИМАЛЬНОГО ОТДЕЛА ТОНКОЙ КИШКИ

1) стерильна
2) лактобактерии, стрептококки, хеликобактер пилори
3) лактобактерии, стрептококки, бактероиды, бифидобактерии
4) лактобактерии, стрептококки
5) бифидобактерии, лактобактерии, бактероиды, энтерококки, эшерихии, стафилококки, стрептококки, клостридии, протей

3. СОСТАВ МИКРОФЛОРЫ ДИСТАЛЬНОГО ОТДЕЛА ТОНКОЙ КИШКИ

1)бифидобактерии, лактобактерии, бактероиды, энтерококки, эшерихии, стафилококки, стрептококки, клостридии, протей
2) стерильна
3) лактобактерии, стрептококки, хеликобактер пилори
4) лактобактерии, стрептококки, бактероиды, бифидобактерии
5) лактобактерии, стрептококки

4. СОСТАВ МИКРОФЛОРЫ ТОЛСТОЙ КИШКИ

1) бифидобактерии, лактобактерии, бактероиды, энтерококки, эшерихии, стафилококки, стрептококки, клостридии, протей
2) стерильна
3) лактобактерии, стрептококки, хеликобактер пилори
4) лактобактерии, стрептококки, бактероиды, бифидобактерии
5) лактобактерии, стрептококки

5 . К ИНВАЗИВНЫМ МЕТОДАМ ОБСЛЕДОВАНИЯ ТОНКОГО КИШЕЧНИКА ОТНОСЯТСЯ

1) фиброколоноскопия
2) двухбалонная энтероскопия

3) капсульная энтероскопия
4) фиброгастроскопия
5) виртуальная колоноскопия

6. ДЛЯ СКРИНИНГОВОЙ ДИАГНОСТИКИ РАКА ТОЛСТОГО КИШЕЧНИКА ИСПОЛЬЗУЕТСЯ
1) виртуальная колоноскопия
2) фиброколоноскопия
3) ирригоскопия
4) трансабдоминальное УЗИ толстого кишечника
5) капсульная эндоскопия

7 . АБСОЛЮТНЫМИ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯМИ К ПРОВЕДЕНИЮ КОЛОНОСКОПИИ ЯВЛЯЮТСЯ
1) тяжелая форма неспецифического язвенного колита и болезни Крона, декомпенсированная сердечная и легочная недостаточность
2) декомпенсированная сердечная и легочная недостаточность, гемофилия
3) гемофилия, острый парапроктит
4) острый парапроктит, кровоточащий геморрой
5) тяжелая форма неспецифического язвенного колита и болезни Крона, кровоточащий геморрой

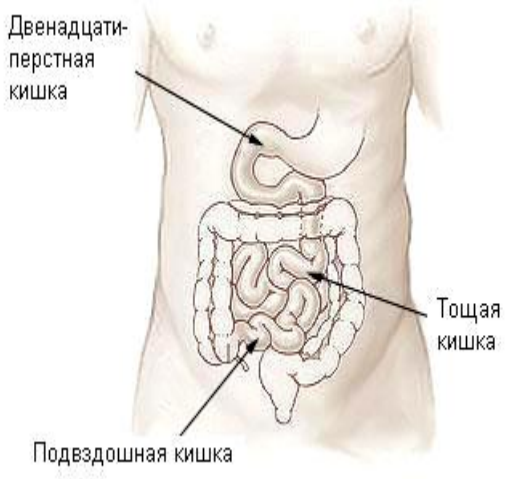
8. БРЫЖЕЕЧНОЙ ЧАСТЬЮ ТОНКОЙ КИШКИ ЯВЛЯЕТСЯ
1) восходящая часть двенадцатиперстной кишки
2) подвздошная кишка
3) сигмовидная кишка
4) нисходящая часть двенадцатиперстной кишки
5) ободочная кишка

9. ОТДЕЛ КИШЕЧНИКА, ИМЕЮЩИЙ ЛИМФОИДНЫЕ БЛЯШКИ (ПЕЙЕРОВЫ)
1) слепая кишка
2) подвзошная кишка
3) тощая кишка
4) сигмовидная кишка
5) прямая кишка

10. ЧАСТЬ ТОЛСТОЙ КИШКИ, ИМЕЮЩАЯ БРЫЖЕЙКУ
1) сигмовидная кишка
2) нисходящая ободочная кишка
3) восходящая ободочная кишка
4) слепая кишка
5) прямая кишка

5.2. Основные понятия и положения темы

КРАТКИЙ АНАТОМО-ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЙ ОЧЕРК



Тонкая кишка (лат. ***intestinum tenue***) — отдел желудочно-кишечного тракта, расположенный между желудком и толстой кишкой. Вместе с толстой кишкой составляют кишечник. Название тонкой кишки обусловлено тем, что её стенки менее толсты и прочны, а внутренний диаметр её просвета меньше, чем у толстой кишки.

Анатомия тонкой кишки

В тонкой кишке выделяют три отдела: двенадцатиперстную кишку- ***duodenum,*** тощую кишку - ***jejunum*** и подвздошную кишку - ***ileum.*** Тощая и подвздошная кишки не имеют между собой чёткой границы. Обычно на долю тощей кишки отводят первые 2/5 общей длины, а на долю подвздошной — остальные 3/5. При этом подвздошная кишка имеет больший диаметр, стенка её толще, она богаче снабжена сосудами, в отношении срединной линии петли тощей кишки лежат главным образом слева, петли подвздошной кишки — справа. Тонкая кишка отделяется от более верхних отделов пищеварительного тракта выполняющим роль клапана привратником желудка и от толстой кишки илеоцекальным клапаном.

Толщина стенки тонкой кишки — 2–3 мм, при сокращении — 4–5 мм. Диаметр тонкой кишки не равномерен. В проксимальном отделе тонкой кишки он равен 4–6 см, в дистальном — 2,5–3 см. Тонкая кишка является самым длинным отделом пищеварительного тракта, её длина — 5–6 м. Масса тонкой кишки «условного человека» (с массой тела 70 кг) в норме — 640 г. Тонкая кишка занимает почти весь нижний этаж брюшной полости и частично полость малого таза. Начало и конец тонкой кишки фиксированы корнем брыжейки к задней стенке брюшной полости. Остальная брыжейка обеспечивает ее подвижность и положение в виде петель. С трех сторон их окаймляет ободочной кишка. Сверху — поперечная ободочная кишка, справа — восходящая ободочная, слева — нисходящая ободочная. Кишечные петли в брюшной полости располагаются в несколько слоев, поверхностный слой соприкасается с большим сальником и передней брюшной стенкой, глубокий прилегает к задней стенке. Тощая и подвздошная кишки со всех сторон покрыты брюшиной.

Строение стенки тонкой кишки

Стенка тонкой кишки состоит из четырёх оболочек (часто подслизистую основу относят к слизистой оболочке и тогда говорят, что тонкая кишка имеет три оболочки):

слизистая оболочка, подразделяется на три слоя: эпителиальный;

собственная пластинка, имеющую углубления — либеркюновы железы (кишечные крипты) и мышечная пластинка.

Подслизистая основа, образуется соединительной тканью, кровеносными сосудами и нервами; в подслизистой оболочке, со стороны мышечного слоя, находится мейсснерово нервное сплетение. Мышечная оболочка, состоит из внутреннего циркулярного (в котором, несмотря на название, мышечные волокна идут косо) и внешнего продольного слоёв гладких мышц; между циркулярным и продольным слоями располагается нервное ауэрбахово сплетение. Серозная оболочка, представляет собой висцеральный листок брюшины, состоящий из плотной соединительной ткани и покрытой с внешней стороны плоским эпителием.

Слизистая оболочка тонкой кишки имеет большое число круговых складок, наиболее хорошо наблюдаемых у двенадцатиперстной кишки. Складки увеличивают всасывательную поверхность тонкой кишки примерно в три раза. В слизистой оболочке располагаются лимфоидные образования в виде лимфоидных узелков. Если в двенадцатиперстной и тощей кишке они встречаются только в одиночном виде, то в подвздошной могут образовывать групповые лимфоидные узелки — фолликулы. Общее число таких фолликулов — примерно 20–30.

Функции тонкой кишки

В тонкой кишке происходят важнейшие этапы пищеварения. В слизистой оболочке тонкой кишки продуцируется большое число пищеварительных ферментов. Поступающая из желудка частично переваренная пища, химус, в тонкой кишке подвергается воздействию кишечных и панкреатических ферментов, а также других компонентов кишечного и панкреатического соков, желчи. В тонкой кишке происходит основное всасывание продуктов переваривания пищи в кровеносные и лимфатические капилляры. В тонкой кишке также всасывается большинство перорально введённых лекарственных веществ, ядов и токсинов.
Время пребывания содержимого (химуса) в тонкой кишке в норме — около 4 часов.

- Пищеварительная – гидролиз белков, жиров и углеводов, не проходит гидролиз только клетчатка.
- Всасывание моносахаридов, аминокислот, глицерина через микроворсинки.

- Моторная (продвижение кишечного содержимого). В норме не может быть схваткообразных болей, так как в тонкой кишке нет сфинктеров (антрум, баугиниевая заслонка).

Экскретирование белков плазмы крови – альбуминов

Функции различных отделов тонкой кишки (Саблин О.А. и др.):

Двенадцатиперстная кишка	Тощая кишка	Подвздошная кишка
Выброс ферментов, гидролиз белков, жиров, углеводов, обогащение химуса желчью, изменение кислотности среды, перемешивание содержимого и его транспорт, всасывание	Гидролиз полимеров, инкреторная, всасывательная, двигательная, эвакуаторная, гормональная	Всасывание продуктов гидролиза, желчных кислот, иммунная, инкреторная, моторно-эвакуаторная

Эндокринные клетки и содержание горомонов в тонкой кишке

Тонкая кишка — важнейшая часть гастроэнтеропанкреатической эндокринной системы. В ней продуцируется целый ряд регулирующих пищеварительную и моторную деятельность желудочно-кишечного тракта гормонов. В проксимальных отделах тонкой кишки представлен самый большой среди других органов желудочно-кишечного тракта набор эндокринных клеток: I-клетки, продуцирующие холецистокинин, S-клетки — секретин, K-клетки — глюкозозависимый инсулинотропный полипептид (ГИП), M-клетки — мотилин, D-клетки — соматостатин, G-клетки — гастрин и другие. В либеркюновых железах двенадцатиперстной и тощей кишках находится абсолютное большинство из всех I-клеток, S-клеток и K-клеток организма. Некоторая часть перечисленных эндокринных клеток располагается также в проксимальной части тощей кишки и ещё меньшая в дистальной части тощей кишки и в подвздошной кишке. В дистальной части подвздошной кишки имеются, кроме того, L-клетки, продуцирующие пептидные гормоны энтероглюкагон (глюкагоноподобный пептид-1) и пептид YY.

Микробиота тонкой кишки

В двенадцатиперстной кишке обитают бифидобактерии, фекальный стрептококк, в тонкой кишке - бифидобактерии, фекальный стрептококк, лактобактерии

Анатомия толстой кишки

Толстая кишка является конечной частью пищеварительного тракта человека. Ее началом считается слепая кишка, на границу которой с восходящим отделом в толстую кишку впадает тонкая кишка. Заканчивается толстая кишка наружным отверстием заднего прохода. Общая длина всей толстой кишки у человека составляет около 2 метров. В толстой кишке выделяют две части: **ободочную и прямую кишки.**

Ободочная кишка- ***colon,*** носит такое название потому, что она, как ободом, окаймляет брюшную полость, располагаясь по ее периферии. Длина ее 1,5—1,75 метра. В ободочной кишке различают несколько отделов: **слепая кишка-** . ***caecum*****, восходящая ободочная кишка, правый изгиб, поперечная ободочная кишка, левый изгиб, нисходящая ободочная кишка, сигмовидная ободочная кишка.**

Поперечная ободочная и сигмовидная кишки имеют брыжейки, на которых они висят и которыми прикреплены к задней стенке живота. Поэтому им свойственна некоторая подвижность, смещаемость. Подвижной может быть также и **слепая кишка**. Эти отделы ободочной кишки располагаются в брюшной полости и со всех сторон покрыты специальной оболочкой — брюшиной.

Другие отделы ободочной кишки в нормальных условиях фиксированы на задней стенке живота и покрыты брюшиной только по передней полуокружности.

Диаметр различных отделов толстой кишки неодинаков. В слепой кишке и восходящем отделе он достигает 7—8 сантиметров, а в сигмовидной — всего 3—4 сантиметра. Вокруг кишки имеется много связок и других образований, удерживающих ее в определенном положении. От слепой кишки отходит червеобразный отросток (аппендикс), приносящий порой много страданий человеку.

Стенка ободочной кишки состоит из четырех слоев. Изнутри кишка покрыта слизистой оболочкой, которая имеет много складок, способствующих перевариванию и всасыванию питательных веществ. Она вырабатывает и выделяет слизь, которая, сама уже защищает стенку кишки и способствует продвижению ее содержимого. Под слизистой оболочкой расположен слой жировой клетчатки (подслизистая оболочка), в которой проходят кровеносные и лимфатические сосуды.

Дальше снаружи находится мышечная оболочка ободочной кишки. Эта оболочка состоит из двух слоев: внутреннего циркулярного и наружного продольного. Оба мышечных слоя выполняют важную функцию,

способствуя перемешиванию и продвижению кишечного содержимого по направлению к прямой кишке. Самым наружным слоем стенки кишки является серозная оболочка, покрывающая или всю кишку, или только ее переднюю полуокружность. Толщина стенки ободочной кишки в различных ее отделах неодинакова, в правой половине она составляет всего 1—2 миллиметра, а в сигмовидной кишке — 5 миллиметров.

Прямая кишка – ***rectum,*** является конечным отделом толстой кишки и имеет длину 15—20 сантиметров. Свое название она получила потому, что у новорожденных действительно имеет прямое направление, но позже, как только человек начинает ходить, являются боковые и переднезадние изгибы. В прямой кишке различают три отдела; промежностный (он также называется задним проходом, анальным каналом, анусом), ампулярный и надампулярный.

Промежностный отдел прямой кишки имеет наиболее сложное строение, и именно здесь возникают беспокоящие больных геморрой, трещины, зуд, свищи и др. Высота этого отдела составляет 2,5—3,5 сантиметра. В пассивном состоянии анальный канал закрыт вследствие сокращения окружающих мышц, внутреннего и наружного мышечных сфинктеров, или жомов.

При пальцевом исследовании прямой кишки врач определяет тонус сфинктеров и состояние их верхнего края. Здесь находятся сплетения прямокишечных вен, которые могут составлять основу внутренних геморроидальных узлов при геморрое. По краю наружного отверстия заднего прохода способны образовываться наружные геморроидальные узлы.

Выше анального канала располагается **ампулярный отдел (ампула)** прямой кишки. Он имеет длину 9—12 сантиметров, наибольший диаметр ампулы составляет 8—9 сантиметров, но она может растягиваться до диаметра 15—17 сантиметров. В ампуле скапливается каловое содержимое; На ее слизистой оболочке имеется много продольных и три поперечные складки. Продольные складки в нижнем отделе образуют так называемые анальные столбики, между которыми располагаются заслонки из слизистой оболочки.

За указанными заслонками находятся **анальные пазухи**, или синусы. Это очень важные образования. Именно в них скапливается твердый кал, который при запорах и чрезмерном натуживании во время акта дефекации может травмировать слизистую оболочку, что впоследствии и приводит к развитию воспалительных заболеваний. Кроме того, в анальных синусах располагаются выводные протоки желез, в которые способна проникать инфекция, вызывающая развитие парапроктита. Здесь же находятся внутренние отверстия большинства свищей прямой кишка.

Линия, образованная анальными столбиками и синусами, носит название зубчатой линии, она определяется по верхнему краю мышечных сфинктеров.

Надампулярный отдел прямой кишки длиной 2,5—4 сантиметра имеет узкий просвет, слизистая его состоит из поперечных складок, выше он переходит в сигмовидную кишку.

Прямая кишка у мужчин спереди предлежит к мочевому пузырю, семенным пузырькам, предстательной железе, у женщин — к матке и к задней стенке влагалища. Воспалительные процессы с этих органов могут переходить на прямую кишку и наоборот. Сзади прямая кишка прилежит к крестцу и копчику, отделяясь от них слоем жировой ткани.

Функции толстой кишки многообразны, но среди них можно выделить три основные:

- всасывательная;
- резервуарная;
- эвакуаторная.

Всасывание в толстой кишке осуществляется в большом объеме. Из тонкой кишки в толстую ежедневно проходит около 2000 граммов пищевой кашицы (химуса), из них после всасывания остается 200—300 граммов кала.

Наиболее интенсивно указанный процесс происходит в правой половине ободочной кишки. Здесь хорошо усваивается вода, небольшое количество, солей, углеводов, жиров. В левой половине ободочной кишки почти ничего не всасывается (так же, как и в прямой кишке), но не потому, что слизистая оболочка кишки не способна к этому, а потому, что уже нечего всасывать. Если в прямую или сигмовидную кишку влить воду, то она будет усваиваться. На этом основано применение питательных клизм.

Резервуарная функция толстой кишки состоит в накапливании и удержании каловых масс до выведения их наружу. Эта функция принадлежит левой половине ободочной кишки и прямой кишке. При запорах кал скапливается и в вышерасположенных отделах толстой кишки. Накопление кала в прямой кишке приводит к ощущению переполнения и рефлекторному позыву на стул.

Эвакуация содержимого из толстой кишки осуществляется вследствие последовательного сокращения мышц стенки кишки, Эти сокращения приводят к разнообразным движениям как стенки, так и самой кишки, в результате которых каловое содержимое перемещается из верхних в нижние отделы толстой кишки. Сокращения стенки кишки с перемещениями некоторых ее сегментов называются перистальтикой. В толстой кишке могут

быть и антиперистальтические волны, которые способствуют перемешиванию содержимого и всасыванию жидкости.

Каловые массы передвигаются по толстой кишке медленно. Так, если кишечное содержимое проходит по тонкой кишке (5 метров) за 4—5 часов, то по толстой (2 метра) — за 12—18 часов, то есть почти в 6—9 раз медленнее.

Характеристика моторной функции толстой кишки

параметры	У здоровых лиц	У лиц с запорами
Частота стула,	От 3 раз в день до 3 раз в неделю	Реже чем 3 раза в неделю
консистенция кала	Оформленный, до 70% воды	3 тип по Бристольской шкале, мене 60% воды
Масса кала	110 г\сут, (от 50до 260 г)	Менее 50 г



Рисунок 6. Бристольская шкала

Характеристика моторной функции толстой кишки 2

параметры	У здоровых лиц	У лиц с запорами
Время транзита	Около 60 часов (муж- 55	67- 120 часов

кишечного содержимого	часов, жен- 72)	
Период натуживания при дефекации	Менее 25%	Более 25%
Циркадные и дневные ритмы иоторной функции толстой кишки	Увеличение сегментарной и пропульсивной активности утром, сохранение днем, ингибирование во время сна	Полностью нарушены

Стимуляторы моторной функции толстой кишки: ацетилхолин, серотонин, вещество Р, АТФ, галанин, мотилин, гастрин, кальцитонин ген-связанный пептид, холецистокинин, нейротензин, гастрин-релизинг пептид, панкреатический полипептид пептид, гистидин- изолейцин .

Ингибиторы моторной функции толстой кишки:
норадреналин, оксид азота (NO), ВИП, нейропептид Y (N-PY), P-YY, энкефалины/эндорфины , энтероглюкагон , соматостатин

Симпатическая нервная система (норадреналин) способствует расслаблению моторной функции, парасимпатическая нервная система (ацетилхолин)-сокращению.

Кроме упомянутых основных функций, толстая кишка обладает способностью выделять в просвет пищеварительные соки с небольшим количеством ферментов. Из крови в просвет кишки могут выделяться соли, алкоголь и другие вещества» которые иногда вызывают раздражение слизистой оболочки и развитие таких болезней, как проктит, проктосигмоидит. Таков же механизм раздражающего действия на слизистую оболочку толстой кишки острой и соленой пищи.

Микробиота толстой кишки

Толстая кишка в значительно большей степени, чем тонкая, заселена различными микроорганизмами, количество видов которых приближается к 500. В толстой кишке микроорганизмы составляют 30 % сухой массы просветного содержимого. Наиболее распространенными и физиологически значимыми считаются анаэробы: **бифидобактерии, лактобактерии, бактероиды, вейлонеллы, фузобактерии, эубактерии, пептострептококки, клостридии и аэробы и условные анаэробы: кишечная палочка, лактозонегативные энтеробактерии (протей,**

энтеробактер, цитробактер и т.д.), энтерококки, клебсиеллы, стафилококки, дрожжеподобные грибы. Количество микроорганизмов увеличивается в направлении дистальных отделов толстой кишки, причем больше в просветных, а не в пристеночных зонах.

Качественный и количественный состав основной микрофлоры толстой кишки у здорового человека в колониеобразующих единицах (КОЕ) в пересчете на 1 г кала (по ОСТ 91500.11.0004-2003 «Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника»):

Виды микроорганизмов	***Возраст, лет***		
	менее 1	***1–60***	***более 60***
Бифидобактерии (*Bifidobacterium*)	10^{10}–10^{11}	10^{9}–10^{10}	10^{8}–10^{9}
Лактобактерии (*Lactobacillus*)	10^{6}–10^{7}	10^{7}–10^{8}	10^{6}–10^{7}
Бактероиды (*Bacteroides*)	10^{7}–10^{8}	10^{9}–10^{10}	10^{10}–10^{11}
Энтерококки (*Enterococcus*)	10^{5}–10^{7}	10^{5}–10^{8}	10^{6}– 0^{7}
Фузобактерии (*Fusobacterium*)	$<10^{6}$	10^{8}–10^{9}	10^{8}–10^{9}
Эубактерии (*Eubacterium*)	10^{6}–10^{7}	10^{9}–10^{10}	10^{9}–10^{10}
Пептострептококки (*Peptostreptococcus*)	$<10^{5}$	10^{9}–10^{10}	10^{10}
Клостридии (*Clostridium*)	$\leqslant 10^{3}$	$\leqslant 10^{5}$	$\leqslant 10^{6}$
Кишечные палочки (*Escherichia coli*) типичные	10^{7}–10^{8}	10^{7}–10^{8}	10^{7}–10^{8}
Кишечные палочки лактозонегативные	$<10^{5}$	$<10^{5}$	$<10^{5}$
Кишечные палочки гемолитические	0	0	0
Другие условнопатогенные энтеробактерии (*Enterobacteriaceae*): клебсиеллы (*Klebsiella*), энтеробактер (*Enterobacter*), гафнии (*Hafnia*), серратии (Serratia), протей (*Proteus*), морганеллы (*Morganella*), провиденции (*Providencia*), цитробактер (*Citrobacter*) и другие	$<10^{4}$	$<10^{4}$	$<10^{4}$
Стафилококк золотистый	0	0	0

(*Staphylococcus aureus*)			
Стафилококк сапрофитный (*Staphylococcus saprophyticus*) и эпидермальный (*Staphylococcus epidermidis*)	$\leqslant 10^4$	$\leqslant 10^4$	$\leqslant 10^4$
Дрожжеподобные грибы рода *Candida*	$\leqslant 10^3$	$\leqslant 10^4$	$\leqslant 10^4$
Неферментирующие бактерии: псевдомонады (*Pseudomonas*), ацинетобактер (*Acinetobacter*) и другие	$\leqslant 10^3$	$\leqslant 10^4$	$\leqslant 10^4$

Кроме перечисленных, в толстой кишке человека в различном количестве присутствуют бактерии родов: *Actinomyces, Bacillus, Corynebacterium, Peptococcus, Acidaminococcus, Anaerovibrio, Butyrovibrio, Acetovibrio, Campylobacter, Disulfomonas, Propionibacterium, Roseburia, Ruminococcus, Selenomonas, Spirochetes, Succinomonas, Coprococcus*. Помимо указанных групп микроорганизмов можно обнаружить также представителей и других анаэробных бактерий (*Gemiger, Anaerobiospirillum, Metanobrevibacter, Megasphaera, Bilophila*), различных представителей непатогенных простейших родов (*Chilomastix, Endolimax, Entamoeba, Enteromonas*) и более десяти кишечных вирусов. По некоторым данным, примерно 1 % всей микробиоты составляют бактерии *Christensenella minuta*. Уменьшение количества *Faecalibacterium prausnitzii* в составе нормальной микрофлоры может быть ассоциировано с болезнью Крона.

5.3. Самостоятельная работа по теме:

Разбор больных.

5.4. Итоговый контроль знаний:

- ответы на вопросы по теме занятия;
- решение ситуационных задач

Вопросы по теме занятия

1. Основные отделы тонкого кишечника. (УК 1, ПК 5)
2. Основные отделы толстого кишечника (УК 1, ПК 5)
3. Гистология тонкого кишечника (УК 1, ПК 5)
4. Гистология толстого кишечника (УК 1, ПК 5)
5. Состав кишечной микрофлоры тонкой кишки (УК 1, ПК 5)
6. Состав кишечной микрофлоры толстой кишки (УК 1, ПК 5)
7. Характеристика моторной функции толстой кишки (УК 1, ПК 5)

Ситуационные задачи

Задача№1 (УК 1, ПК 5, ПК 6)

Больная Б., 34 лет, поступила в клинику с жалобами на постоянные боли по всему животу, особенно в левых отделах, «урчание», частый жидкий стул с примесью слизи и крови, а также общую слабость, быструю утомляемость, летучие боли в суставах, периодическое повышение температуры тела более 38 градусов.

Больной себя считает в течение 2-х месяцев, когда впервые появились боли в животе и частый стул с наличием крови, по поводу чего была госпитализирована в инфекционное отделение с диагнозом «Острая дизентерия». Через 5 дней была выписана, т.к. диагноз не подтвердился. Через 2 недели состояние больной снова ухудшилось; стул стал до 6-7 раз в сутки, амбулаторно принимала «смекту», отвары зверобоя. Стул стал реже, но сохраняются примеси в кале. Обратилась к врачу, была госпитализирована в клинику.

Объективно: состояние средней степени тяжести. Кожные покровы и видимые слизистые бледные. В легких перкуторно – легочный звук, аускультативно – дыхание везикулярное. ЧДД – 19 в мин. Границы сердца в пределах нормы, ритм правильный, тоны приглушены. Пульс 87 в мин, ритмичный. АД – 100/70 мм рт.ст. Язык влажный, живот болезнен при пальпации по ходу толстой кишки. Печень, селезенка не пальпируются. Мочеиспускание не нарушено.

Общий ан. крови: Hb – 104 г/л, эр – 3,2х10^{12}/л, ретикулоциты 0,3%, тромоциты 240 х10^{9}/л, лейкоциты 8,9 х10^{9}/л, э – 5%, б – 1%, с – 73%, л – 17%, м – 4%, СОЭ – 27 мм/ч.

Общий белок – 70 г/л, альбумины – 59%, глобулины: α1- 2,9%, α2- 7%, β- 12,7%, γ- 18,4%. Общий билирубин 15,6 мкмоль/л, прямой 3,6 мкмоль/л. холестерин 4,6 ммоль/л, тимоловая проба 4 ед., сулемовая 1,78 мл, АСТ – 0,7 ммоль/л, АЛТ – 0,88 ммоль/л.

Анализ мочи: цвет – бледно-розовый, реакция – кислая, уд.вес – 1012, белок и сахар – не обнаружены. Лейкоциты – единичные в поле зрения.

3. Ваш диагноз?
4. План обследования?
5. План лечения?
6. С какими заболеваниями следует роводить диагностику?
7. Золотой стандарт диагностики колоректального рака?

Задача№2 (УК 1, ПК 5, ПК 6)

Больной К., 42 лет, поступил на стационарное лечение в кардиоревматологическое отделение по поводу ревматизма в активной фазе, возвратного ревмокардита, сложного митрального порока с преобладанием стеноза, тахисистолической формы мерцательной аритмии, СН II Б. Под влиянием антиервматического лечения , сердечных гликозидов , мочегонных и антиаритмических средств состояние больного улучшилось:

нормализовался ритм сердечной деятельности, исчезли периферические отеки и застойные в легких, сократилась печень до нормальных размеров. Накануне выписки из стационара, после очередного внутривенного введения коргликона с глюкозой, у больного внезапно появились резкие схваткообразные боли в правой подвздошной области. В связи с подозрением на острый аппендицит на консультацию был приглашен хирург, сделавший запись в истории болезни, что у больного данных за наличие острой хирургической патологии нет. К утру состояние больного резко ухудшилось. На консультацию был приглашен терапевт, обнаруживший у больного явления разлитого перитонита и паралитической кишечной непроходимости, возникших, по его мнению, в результате тромбоза мезентериальных сосудов. Терапевтом было рекомендовано срочное оперативное лечение по жизненным показаниям, с чем согласился и хирург. Во время доставки больного в хирургическое отделение произошло непроизвольное опорожнение кишечника мутным кровянистым содержимым. При вскрытии брюшной полости обнаружено наличие ихорозного выпота с каловым запахом, почернение части петель в павой половине ободочной кишки. Брюшная полость осушена и промыта, произведена резекция омертвевших участков ободочной кишки, установлены дренажи и рана частично зашита. Послеоперационный период протекал тяжело, однако жизнь больному удалось спасти.

1) Укажите причину развития острого живота у данного больного.
2) В чем заключалась диагностическая ошибка хирурга, консультировавшего больного?
3) Укажите, в какой из артерий произошла катастрофа?
4. Прогноз?
5) Наиболее вероятная причина развития осложнения?

Задача №3(УК 1, ПК 5, ПК 6)

В хирургическое отделение поступила больная М.,28 лет, с жалобами на резкую общую слабость, головокружение, шум и звон в ушах, повторный кашицеобразный стул темно-вишневого цвета. С детства отмечает появление «синяков» после малейших ушибов, носовых кровотечений, а с появлением менструаций – их обильность и длительность. Объективно: общее состояние больной удовлетворительное, кожные покровы и видимые слизистые бледные, нормального питания. В легких без особенностей. Сердце в размерах не увеличено, тоны сердца ритмичные, на верхушке и аорте дующий систолический шум, ЧСС 94 в мин., АД 100/60 мм рт ст. Язык чистый, влажный. При поверхностной и глубокой пальпации живота отмечается незначительная болезненность справа и выше от пупка, прощупывается нижний край печени и увеличенная селезёнка. Передненижний её край выстоит из-под реберной дуги на 1-2 см, поверхность её гладкая, сама селезенка плотно-эластической консистенции,

слегка чувствительная при пальпации. Со стороны мочеполовой системы без особенностей. Ан.крови: эр.: 3200000 в мл, Hb 58 г/л, СОЭ 25 мм/час, лейк.: 9200 в мл, Э-1%, Ю- 5%, П-12%, С-58%, Л-19%, М-5%, ретикулоциты-5%, тромбоциты-35000 в мл.
Ан.мочи: уд.вес 1020, белок- нет, сахар - нет, микроскопия осадка-N

1) Ваш предварительный диагноз.

2) С какими заболеваниями необходимо дифференцировать?

3) Какое дополнительное исследование необходимо произвести с целью становления окончательного диагноза?

5) Каким должно быть лечение больной и на что оно должно быть направленным?

Задача №4 (УК 1, ПК 5, ПК 6)

Больной Ч., 35 лет, поступил в гастроэнтерологическое отделение больницы с жалобами на поносы (стул бывает до 10-12 раз в сутки), сменяющиеся запорами, схваткообразные боли в левой подвздошной области, усиливающиеся перед дефекацией, тенезмы, выделение кала со слизью и кровью, а иногда чистой кровью, чувство жжения внизу живота, общую слабость, раздражительность, субфебрилитет. Больным себя считает в течении 5 лет, когда стал замечать появление болей внизу живота, слизи и крови в кале. По этому поводу находился на стационарном лечении в инфекционной больнице, однако бактериологически диагноз дизентерии не был подтверждён. В дальнейшем почти ежегодно находился на стационарном лечении в гастроэнтерологических отделениях города по поводу обострений заболевания. После лечения отмечал улучшение, продолжительностью до 1 года. Объективно: общее состояние удовлетворительное, нормального питания, кожные покровы и видимые слизистые розовой окраски. В легких и со стороны сердца без особенностей. Язык обложен белесоватым влажным налетом. При поверхностной пальпации живота отмечается защитное напряжение брюшных мышц в левой подвздошной области, а при глубокой – резкая болезненность сигмовидной кишки. Сама кишка плотная, толщиной около 1 см в диаметре. Отмечается также незначительная болезненность по ходу нисходящего отдела ободочной кишки, особенно в дистальном её отделе. Печень и селезенка не увеличены, со стороны мочеполовой системы без отклонений. Анализ крови: эритр.:4500000 в мл, Hb-82г/л, СОЭ 8мм/час, лейк.: 7600 в мл, Э-3%, П-4%, С-68%, Л-19%, М-6%, ретикулоциты-0,8%, тромбоциты-320000 в мл. Секреторная и кислотообразующая функции желудка сохранены в норме.
Коагулограмма без отклонений от нормы. Рентгеноскопическое исследование органов грудной клетки и желудка – органических изменений не выявлено. Ректороманоскопия: тубус введен на глубину 25 см, слизистая прямой и сигмовидной кишки отечна, гиперемирована, легко ранимая,

кровоточит при исследовании. Отмечается наличие точечных геморрагий и единичные язвы, размерами около 0,5∗0,7 см. При ирригоскопии установлено: сглаженность гаустр в дистальном отделе сигмы, спастическое состояние сигмовидной кишки с наличием отдельных рельеф-ниш в её слизистой после опорожнения и раздувания кишки. Посев кала и соскобов из язв на дизентерийную группу микроорганизмов роста не дал; простейшие в кале не обнаружены.

1) Поставьте развернутый клинический диагноз с учетом классификации В.К. Карнаухова.
2) Каким должно быть лечение больного?
3) На что должно быть направлено лечение больного?
4) Укажите возможные осложнения заболевания.

Задача№ 5(УК 1, ПК 5, ПК 6)

В приемное отделение больницы машиной «скорой помощи» доставлена больная Н., 16 лет, с жалобами на разлитые боли в животе, повышение температуры тела до 38ºС, кровавый понос. В связи с подозрением на дизентерию была переправлена в инфекцион- ную больницу. При осмотре – общее состояние средней тяжести, кожные покровы и видимые слизистые бледные. В легких без особенностей. Сердечная деятельность ритмична, ускорена, на верхушке сердца и аорте выслушивается систолический шум, 100 уд. в/мин., удовлетворительных свойств, АД 100/60 мм рт. ст. Язык обложен белесоватым влажным налетом, живот слегка запавший, при пальпации живота отмечается разлитая болезненность справа и выше над пупком, урчание и шум плеска в тонком кишечнике, слепой и правой половине поперечной ободочной кишки. Сигмовидная кишка и доступные пальпации отделы ободочной кишки безболезненные, опухолевидных образований в них не прощупывается. Стул частый, безболезненный. Микроскопически слизи и гноя в изливающейся частично измененной крови не отмечается. При экстренной ректороманоскопии патологических изменений в прямой и сигмовидной кишке не обнаружено. ПРИ рентгеноскопии желудка органических изменений не выявлено.

Анализ крови: эр. 3200000/мл, Hb 58 г/л, СОЭ 30мм/ч, лейк. 10200/мл, Э-5%, Ю-2%, П-10%, С-62%. Л-15%, М-4%, тромбоциты 250000/мл, ретикулоциты 4,2%, длительность кровотечения 4 мин. Коагулограмма без отклонений от нормы. Все эти данные давали основания инфекционисту усомниться в диагнозе острой дизентерии, однако причина кишечного кровотечения оставалась неясной. К утру диагноз прояснился, у девочки появились боли и припухлость коленных суставов, точечные кровоизлияния на коже голеней и вокруг коленных суставов, а также в локтевых ямках и в местах наложения жгута при проведении внутривенных вливаний. На консультацию был приглашен ревматолог, высказавший мнение, что у больной сосудистая патология и назначил необходимое лечение.

1) Сформулируйте клинический основного заболевания и его осложнения.

2) В чем заключалась диагностическая трудность заболевания на первом этапе?
3) Каким должно быть лечение больной?
4) На что должно быть направленно лечение данной больной?
6. Домашнее задание для уяснения темы занятия (согласно методическим указаниям к внеаудиторной работ по теме следующего занятия)

7**. Тематика НИР**- Состав микрофлоры проксимального отдела толстой кишки

8. Рекомендуемая литература

Перечень основной литературы				**Кол-во экземпляров**	
№ п/п	**Наименование, вид издания**	**Автор(-ы), составитель(-и), редактор(-ы)**	**Место издания, издательство, год**	**В библиотеке**	**На кафедре**
1	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**
1.	Внутренние болезни [Электронный ресурс] : учеб. для мед. вузов. Т. 1.. - Режим доступа: https://www.books-up.ru/ru/read/vnutrennie-bolezni-v-2-t-t-1-2990917/	ред. С. И. Рябов	СПб. : СпецЛит, 2015.	ЭБС Букап	-/-
2.	Внутренние болезни [Электронный ресурс] : учеб. для мед. вузов. Т. 2.. - Режим доступа: https://www.books-up.ru/ru/read/vnutrennie-bolezni-v-2-t-t-2-2991838/	ред. С. И. Рябов	СПб. : СпецЛит, 2015.	ЭБС Букап	-/-
3.	Внутренние болезни [Электронный ресурс] : учебник. Т. 1. - Режим доступа: http://www.studmedlib.ru/ru/book/ISBN9785970433102.html	ред. В. С. Моисеев, А. И. Мартынов, Н. А. Мухин	М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015.	ЭБС Консультант студента (ВУЗ)	-/-
4	Внутренние болезни [Электронный ресурс] : учебник. Т. 2. - Режим	ред. В. С. Моисеев,	М. : ГЭОТАР	ЭБС Консул	-/-

	доступа: http://www.studmedlib.ru/ru/book/ISBN9785970433119.html	А. И. Мартынов, Н. А. Мухин	-Медиа, 2015.	ьтант студента (ВУЗ)	
5	Гастроэнтерология [Электронный ресурс] : руководство. - Режим доступа: http://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970432730.html	Я. С. Циммерман	М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015.	ЭМБ Консультант врача	-/-

1. **Перечень дополнительной литера**туры
2.

				Кол-во экземпляров	
1	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**
1	Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: анатомо-эндоскопические и клинико-инструментальные основы этиологии, патогенеза, диагностики и лечения	О. Б. Дронова, И. И. Каган, А. А. Третьяков	М. : БИНОМ, 2014.	1	-/-
2	Гастроэнтерология [Электронный ресурс] : рук. для врачей. - Режим доступа: https://www.books-up.ru/read/gastroenterologiya-3001020/?page=1	ред. Е. И. Ткаченко	СПб. : СпецЛит, 2013.	ЭБС Букап	-/-
3	Гастроэнтерология [Электронный ресурс] : руководство. - Режим доступа: http://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970432730.html	Я. С. Циммерман	М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015.	ЭМБ Консультант врача	-/-
4	Классификации заболеваний внутренних органов [Электронный ресурс] : учеб. пособие. - Режим доступа: https://www.books-up.ru/read/klassifikacii-zabolevanij-vnutrennih-org	ред. А. В. Гордиенко, В. Ю. Голофеевский	СПб. : СпецЛит, 2013.	ЭБС Букап	-/-

3. **Электронные ресурсы:**
4. ЭБС КрасГМУ «Colibris»;
5. ЭБС Консультант студента ВУЗ
6. ЭМБ Консультант врача

7. ЭБС Айбукс
8. ЭБС Букап
9. ЭБС Лань
10. ЭБС Юрайт
11. СПС КонсультантПлюс
12. НЭБ eLibrary
13. БД Sage
14. БД Oxford University Press
15. БД ProQuest
16. БД Web of Science
17. БД Scopus

БД MEDLINE Complet

Индекс ОД. О.01.1.4. 123 Тема занятия: «Наследственные энтеропатии. Тропическая форма спру, Болезнь Уипла».

2. Форма организации занятия –практическое.

3. Методы обучения: Объяснительно-иллюстративный

4. Значение темы. Болезнь Уиппла встречается в трудоспособном возрасте у мужчин-40-45лет,снижает значительно качество жизни и может приводить к инвалидизации.. Глютеновая энтеропатия-патология, верифицированная в 1897году,является тяжелой патологией и трудно поддающейся лечению.. С учетом того, что наследственные энтеропатии в ряде случаев приобретают прогрессирующий характер, с инвалидизацией больных в молодом, трудоспособном возрасте, развитием грозных осложнений, они имеют большое социальное значение.

Цели обучения*:*

Общая цель: - УК 1, ПК 1, ПК 2, ПК 5, ПК 6, ПК 8

Учебная цель: знать - этиологию, патогенез, клиническую картину, закономерности течения, важнейшие осложнения, прогноз и наиболее информативные методы диагностики

Уметь: провести обследование больных , интерпретировать данные дополнительных методов обследования;

владеть: современными схемами патогенетической и симптоматической терапии

5. План изучения темы:

5.1. Контроль исходного уровня знаний. (УК 1, ПК 5, ПК 6)

1.ГИСТОЛОГИЧЕСКАЯ КАРТИНА ПРИ БОЛЕЗНИ УИППЛА

1)гранулематозное воспаление с поражением всех слоев кишечной стенки

2)плазматическая инфильтрация с псевдополипами в пределах собственной Зластинки

4)крупные макрофаги с пенистой цитоплазмой в собственном слое слизистой

2.ДЛЯ БОЛЕЗНИ УИППЛА ХАРАКТЕРНО

1)лихорадка

2)полиартрит

3)диарея со стеатореей

4)лимфаденопатия

5)все перечисленное

3.ПРЕДПОЧТИТЕЛЬНЫЙ ОТДЕЛ КИШКИ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ БОЛЕЗНИ УИППЛА

1)ДПК

2) место перехода ДПК в тощую

3)илеоцекальный отдел

4) поперечноободочная

5)сигмовидная

4. ГЛЮТЕНОВАЯ ЭНТЕРОПАТИЯ ХАРАКТЕРИЗУЕТСЯ

1)дефицитом фермента церулоплазмина

2) дефицитом фермента,осуществляющего гидролиз глютена

3) дефицитом фермента глюкоронилтрансфераза

5.ГИСТОЛОГИЧЕСКАЯ КАРТИНА ПРИ ГЛЮТЕНОВОЙЯ ЭНТЕРОПАТИИ

1)плазматическая инфильтрация

2)гибель микроворсмнок

3)атрофия криптального слоя

4)все перечисленное в зависимости от стадии

5) эозинофильная инфильтрация

6.)ТИП ОПУХОЛИ,ЧАЩЕ ВСЕГО ОСЛОЖНЯЮЩЕЙ ГЛЮТЕНОВУЮ ЭНТЕРОПАТИЮ

1) низко дифференцированная аденокарцинома

2)перстневидноклеточный рак

3)лимфома
4) аденокарцинома
5) инсулинома

7.ДЛЯ ДИСАХАОИДАЗНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ХАРАКТЕРНО
1)дефицит целлобиазы
2) дефицит трегалазы
3) дефицит лактазы
4) дефицитсахаразы
5)все перечисленное.

8.ДЕФИЦИТ ЛАКТАЗЫ ПРОЯВЛЯЕТСЯ
1)непериносимостью молока
2)непереносимостью мяса
3)непереносимостью клетчатки
4) непереносимостью растительного белка
5) непереносимостью сложных углеводов

9. У ЛИЦ С ВРОЖДЕННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ ЛАКТАЗЫ ОТМЕЧАЕТСЯ ВЗДУТИЕ ЖИВОТА, СКОПЛЕНИЕ ГАЗОВ И ДИАРЕЯ ПРИ ПЕРЕВАРИВАНИИ
1) молока
2) яиц
3) черного хлеба
4) капусты
5) сладостей

10. САМОЙ МАЛЕНЬКОЙ АДСОРБИРУЮЩЕЙ ЕДИНИЦЕЙ СЛИЗИСТОЙ ТОНКОЙ КИШКИ ЯВЛЯЕТСЯ
1) микроворсинка
2) бокаловидная клетка
3) цилиндрическая клетка
4) ворсинка
5) главная клетка

5.2. Основные понятия и положения темы

Болезнь Уипла.

Болезнь Уипла – системное заболевание, по-видимому, инфекционной природы. В 80% случаев болеют мужчины среднего возраста (40-50 лет).

Этиология и патогенез до конца не изучены. В тканевых макрофагах различных органов находят многочисленные мелкие грамположительные кокки. Недавно в качестве инфекционного возбудителя идентифицированы грамположительные актиномицеты – Troperyna Whippeli.

Клиника зависит от поражения органа. В собственном слое слизистой оболочки тонкой кишки обнаруживают ШИК-положительные макрофаги (макрофаги, содержащие бациллы). Возможно поражение брыжеечных лимфатических узлов, сердца, селезенки, легких и ЦНС. В развернутой стадии болезни наблюдаются: диарея, истощение, лихорадка, артралгия и артрит.

Диагноз подтверждается исследованием биоптата слизистой тонкой кишки, в том числе биоптата из дистальных отделов ДПК. В редких случаях заболевание носит очаговый характер с нормальной гистологической картиной в биоптатах.

Лечение: тетрациклин или ампициллин, или левомицетин в терапевтических дозах в течение 4-6 месяцев; терапию можно продолжать в прерывистом режиме (напр., через день). Частота рецидивов – примерно 10%.

Целиакия.

Целиакия, или глютеновая энтеропатия (нетропическое спру), характеризуется атрофией тонкокишечных ворсин, которые восстанавливаются, если исключается глютен из диеты.

Этиология и патогенез окончательно неизвестны; аномальная чувствительность к глютену вызывает повреждение слизистой оболочки кишечника. Глютен – это группа протеинов, содержащихся в пшенице, ржи и ячмене, но не в овсе, рисе и кукурузе. В состав глютена входит L-глиадин, являющийся токсическм веществом, но механизм действия его окончательно не изучен.

Симтомы: диарея, стеаторея, похудание и вздутие живота, иногда наблюдаются системные расстройства: герпетиформный дерматит (интенсивные зудящие пузырьковые папулы на локтевых или ягодичных участках кожи), аутоиммунные болезни (сахарный диабет, тиреотоксикоз, аддисоновая болезнь). Симптомы могут появиться в 30-60 лет.

Единственным достоверным методом диагностики целиакии является биопсия слизистой оболочки из дистальных отделов ДПК или тощей кишки, выявление при этом атрофии ворсин и восстановление их после 3-6 месяцев на фоне аглютеновой диеты.

Дисахаридазная недостаточность.

К дисахаридазной недостаточности относят хроническую диарею из-за врожденной или приобретенной недостаточности ферментов гидролиза дисахаридов (лактазы, сахаразы, мальтазы, трекалазы).

Клиника гиполактазии характеризуется появлением поноса после употребления молока и некоторых молочных продуктов. Сахарозно-изомальтазная недостаточность ответственна за непереносимость грибов.

Тропическая спру. Тропическая спру (то голландского sprew — пена или афты) известна еще под названиями тропические афты, белая диарея, тропическая диарея, горный понос, цейлонская болезнь рта, кохинхинская диарея.

Заболевание впервые описал голландец Ketelaer в 1669 г., а Manson в 1897 г. дал детальную клиническую характеристику болезни под названием спру. В нашей стране заболевание подробно описано в 1922 г. А. Н. Крюковым.

Заболевание распространено в тропических и субтропических областях (Индия, Индонезия, Пакистан, Бирма, Камбоджа, Таиланд, Шри-Ланка, тропические районы Африки и Америки, Пуэрто-Рико, Гонконг, Куба), а также в жарких странах с континентальным климатом (Афганистан, Иран, Ирак, Япония, Китай). В Советском Союзе встречается в республиках Средней Азии и Закавказье. В Узбекистане издавна известно под названием чиляшир, что означает по-ирански сорок. Такое название заболевание получило в связи с тем, что возникало у женщин спустя 40 дней после родов.

Чаще болеют женщины в среднем возрасте и пожилые люди в весенне-летний Период.

Этиология и патогенез.

Причина болезни пока неизвестна. Установлено важное значение в патогенезе заболевания недостатка в организме фолиевой кислоты.

Большинство исследователей полагают, что заболевание развивается при наличии комплекса эндогенных и экзогенных факторов. В числе эндогенных факторов — дисфункция эндокринных желез в связи с беременностью, лактацией, в период угасания половой функции, нервно-психические нарушения, недавно перенесенные кишечные заболевания (дизентерия, брюшной тиф, паратифы, туберкулез, банальный энтероколит, язвенный колит). Из экзогенных факторов имеют значение жаркий климат, недостаток в пище белков, витаминов (А, В2, В12, никотиновой, фолиевой кислоты и др.), избыточное употребление углеводов, особенно большого количества грубой растительной клетчатки. Раньше в условиях Узбекистана спру часто развивалась при соблюдении обычая, когда женщина в течение 40 дней после родов должна была питаться безбелковой, обезжиренной пищей.

Развитию болезни способствуют ослабление и истощение организма, алкоголизм.

Adlersberg (1959) усматривает важное значение в патогенезе заболевания врожденных (наследственных) дефектов энзимного аппарата кишечной стенки и относит спру к первичному синдрому недостаточного всасывания. С. Я. Михлин и Н. И. Исмаилов, С. Я. Михлин отметили тенденцию к снижению концентрации энтерокиназы в дуоденальном содержимом. В биопсированном материале слизистой оболочки тонкой кишки Santini констатировал снижение концентрации сахаразы в 2 раза по сравнению с нормой. Sneehy и Anderson обнаружили недостаточную дисахаридазную

активность (лактазы, мальтазы, сахаразы) в гомогенатах слизистой оболочки тощей кишки, полученных при пероральной биопсии.

Неоднократные попытки выделить каких-либо инфекционных возбудителей были безуспешными и приводили к обнаружению в кале больных спру большого количества дрожжевых грибков типа Monilia. Однако показано, что они не являются возбудителями спру и в норме могут содержаться в небольших количествах в кишечнике. Полагают, что увеличение числа этих грибков зависит от усиления в кишечнике бродильных процессов. Наряду, с этим усиливаются и гнилостные процессы в кишечнике вследствие метанового гниения углеводов. Токсические продукты гниения и брожения всасываются в кишечнике и отравляют организм. Усиленно размножающаяся в кишечнике грибковая флора, свойственная торулезу или кандидамикозу, подавляет рост микробной флоры, участвующей в биосинтезе многих витаминов и, в частности, фолиевой кислоты, что ведет к эндогенному гиповитаминозу. Он усугубляется недостаточным экзогенным введением витаминов с пищей. Обеднение организма витаминами, недостаточное введение с пищей белка, раздражение кишечной стенки грубой растительной клетчаткой и продуктами бродильного гнилостного распада ведут к развитию хронического энтерита, а иногда и колита. Их возникновению способствуют ранее перенесенные кишечные заболевания.

В дальнейшем патогенез спру, по-видимому, совпадает с патогенезом хронического энтерита, а иногда колита с той разницей, что у больных спру более выражена степень всех нарушений, особенно нервно-эндокринных сдвигов и обеднения организма фолиевой кислотой. В связи с этим спру рассматривают как более тяжелую стадию хронического энтерита, о чем, в частности, свидетельствует сходство во многих чертах патоморфологической и клинической картин этих двух заболеваний.

Патологическая анатомия. Вскрытия умерших, случаи пробной лапаротомии и биопсия слизистой оболочки тонкой кишки показали, что в тонкой кишке развиваются воспалительно-атрофические или, реже, язвенно-некротические изменения. Отмечаются истончение всех слоев кишечной стенки, гиперемия слизистой оболочки, укорочение, утолщение и уменьшение числа воронок, уплощение и слущивание кишечного эпителия, уменьшение количества паннетовских и увеличение бокаловидных клеток, отечность и инфильтрация слизистой нейтрофилами, лимфоцитами и особенно плазматическими клетками и эозинофилами, фиброз подслизистого слоя.

При электронной микроскопии слизистой оболочки тонкой кишки определяются вакуолизация цитоплазмы кишечного эпителия, увеличение числа рибопротеиновых зерен, фрагментация межклеточных мембран,

уменьшение числа, утолщение и укорочение микроворсинок. В желудке нередко обнаруживаются явления атрофического гастрита. Отмечаются воспалительно-атрофические изменения, иногда с изъязвлениями прочих слизистых оболочек — полости рта, языка, глотки, пищевода, влагалища и т. д.

В паренхиматозных органах, в том числе центральной нервной системе и эндокринных железах, выявляются дегенеративно-атрофические процессы. Костный мозг гиперплазируется.

Клиническая картина. В связи с развитием бродильного энтерита (реже энтероколита) отмечается вздутие и громкое урчание, чувство тяжести и распирания в средней части живота. Реже беспокоят боли в его нижних и нижнебоковых отделах. Больные нередко испытывают некоторое облегчение после стула. Он учащается, становится объемистым, жидким или полужидким. Наличие лейкоуробилина (особой разновидности уробилина) и большого количества жира является причиной того, что каловые массы имеют сероватый или белесоватый вид. Они приобретают зловонный запах и содержат большое количество пузырьков газа, придающих фекалиям пенистый вид. Реже отмечаются болезненность при дефекации и тенезмы. Обильно отделяются газы. Иногда бывает отрыжка, тошнота и даже рвота. Снижается аппетит. Больные теряют в весе. Усиливается слюноотделение. Нарастает общая слабость. Ухудшается память. Появляются тяжесть в голове и головокружения. Постепенно наступает истощение вплоть до кахексии. Кожа истончается, шелушится и приобретает бледно-землистый оттенок, тургор ее падает. Мышцы становятся дряблыми и атрофируются, тонус их резко снижается.

Появляется ряд гиповитаминозных и трофических нарушений. Волосы утрачивают блеск, становятся ломкими и выпадают. Ногти теряют нормальную исчерченность, крошатся. Появляются кровоточивость десен, трещинки в углах рта, снижается сумеречное зрение. Нередко отмечаются пеллагрозные изменения на открытых участках кожи, своеобразный дерматит в области лба, крыльев носа, носогубных складок, парестезии и боли в ногах. Реже отмечаются геморрагии на коже от петехий до кровоподтеков. Появляется чувство жжения и болезненности в языке, во рту, пищеводе, особенно при употреблении горячей или острой пищи, что связано с развитием глоссита, стоматита и эзофагита. Сосочки языка атрофируются, в связи с чем он становится гладким, блестящим. По краям, на кончике, а иногда в середине язык воспаляется и становятся ярко-красным. Нередко на нем обнаруживаются продольные или поперечные трещинки. На краях языка, деснах, слизистой оболочке щек, мягкого и твердого неба появляются пузырьки, которые легко лопаются с образованием поверхностных язвочек, покрытых желтоватым налетом. Живот вздут. Через его истонченную

дряблую стенку иногда вырисовываются петли кишок. Нередко отмечаются неприятные ощущения и урчание при пальпации в области тонких и толстых кишок. Отрезки толстой кишки иногда болезненны.

В связи с недостатком белка в организме появляются отеки, нередко распространенные, на ногах, руках, лице и др. В дальнейшем развиваются явные признаки недостаточности эндокринных желез. Нарастают симптомы гипофункции надпочечников (аддисонизм — пигментация кожи, адинамия, снижение артериального давления), половых желез (бесплодие, снижение libido, аменорея у женщин, импотенция у мужчин), гипофиза (инсипидарный синдром — жажда, полиурия с низким удельным весом мочи), щитовидной железы (признаки микседемы — заторможенность, одутловатость лица, снижение температуры тела) и паращитовидных желез (гипокальциемия с болями в костях, остеопорозом, остеомаляцией, деформацией костей, спонтанными переломами костей, тетанией с классическими признаками Хвостека, Труссо).

В кахектической стадии болезни развивается картина плюригландулярной недостаточности по типу гипофизарного истощения Симмондса.

Наблюдается периферический полиневрит по типу бери-бери или, реже, поражение задних и боковых столбов спинного мозга. Отмечаются изменения в сердце по типу миокардиодистрофии. Может развиваться гепатит с нарушением функций печени. Иногда изменяется психика больных.

Лабораторные исследования. Для спру характерно обнаружение в крови макроцитарной, чаще гиперхромной или, реже, нормохромной анемии. При тяжелом течении заболевания могут появляться мегалобласты с приближением картины крови к пернициозноанемической. Однако иногда обезвоживание и сгущение крови могут маскировать анемию. Отмечаются небольшая лейкопения за счет гранулоцитопении, появление полясегментоядерных нейтрофилов, относительный лимфоцитоз, тенденция к тромбоцитопении. В костном мозге обнаруживается макронормобластический тип эритропоэза, иногда с мегалобластическим сдвигом вплоть до развития в некоторых случаях истинной пернициозной анемии.

Наблюдаются гипопротеинемия и изменение белкового состава крови в сторону гипоальбуминемии, повышенного содержания а1- и а2-глобулиновых фракций, а иногда и у-глобулин.

Снижается содержание в крови холестерина, сахара, протромбина, витаминов, натрия, калия, кальция, магния, железа, фосфора, фосфолипидов. Нередко отмечается гипохлоремическая азотемия.

В моче часто обнаруживаются небольшие количества белка, иногда повышенное число лейкоцитов, гиалиновые и зернистые цилиндры.

Кал имеет кислую реакцию, содержит в большом количестве жир, жирные кислоты, мыла, мышечные волокна, переваренную и непереваренную клетчатку, дрожжевые грибки, органические кислоты.

Выявляется тенденция к снижению ферментативной активности слизистой оболочки тонкой кишки. С помощью лабораторных тестов определяется недостаточность всасывательной функции тонкой кишки.

Важное значение имеет обнаружение гистологических изменений, свойственных тропической спру, в слизистой оболочке тонкой кишки, полученной с помощью аспирационной биопсии.

Кислотность желудочного сока нормальная или повышенная. Реже отмечается гипохилия или ахилия.

Рентгенодиагностика. При исследовании обнаруживаются в кишечных петлях газ и уровни жидкости. Определяются ускоренное продвижение бариевой взвеси по кишечнику, дистония, чаще в сторону снижения тонуса со значительным расширением просвета отдельных петель по типу мегаколон, в которых нередко длительно задерживается контрастная масса. Кишечные контуры сглаживаются. Слизистая оболочка набухает, ее рельеф деформируется.

И. А. Кассирский различает: легкие формы спру, которые напоминают длительно и циклически текущие хронические бродильные энтериты жарких стран; средние по тяжести формы спру, осложненные алиментарной недостаточностью; тяжелые формы спру, обычно осложненные алиментарной дистрофией и полиавитаминозом;терминальные формы спру, осложненные плгоригландулярной недостаточностью.

Течение и прогноз. Заболевание развивается постепенно и часто приобретает циклическое течение с периодами обострения в теплое время года (весной и летом). Глоссит часто не проходит даже в период ремиссии. Анемия в это время нередко уменьшается и становится гипохромной, микроцитарной. Заболевание длится от нескольких месяцев до нескольких лет. Легкие случаи спру при своевременном рациональном лечении оканчиваются выздоровлением. Запущенные случаи болезни с трудом поддаются лечению и их прогнозсомнительный. Нередко смерть наступает от присоединения интеркуррентных инфекций (грипп, пневмония и др.).

Больные ограниченно трудоспособны лишь в период ремиссий и в некоторых случаях сравнительно легкого (субклинического) течения заболевания.

Лечение. Рекомендуется высококалорийная диета с повышенным содержанием белка (140—160 г.) и витаминов. Количество жиров не ограничивается при условии введения легкоусвояемых (сливочное и растительное масло) и исключения тугоплавких (свиной, говяжий, бараний и др.). Резко ограничиваются углеводы (150—200 г), исключаются овощи, фрукты, мучные изделия, молоко. Лишь при оформлении стула и его щелочной реакции введение углеводов постепенно расширяется.

Не разрешаются копчености, пряности, консервированные продукты, перебродившие, газированные и холодные напитки, острые блюда.

Пища должна быть хорошо механически обработана (протертая, приготовленная на пару). Принимается в теплом виде дробно, до 4—5 раз в день.

В остальном терапия спру принципиально та же, что и хронического энтерита.

К особенностям лечения спру относятся назначение больших доз фолиевой кислоты (до 200—300 мг . в день), которая является одним из наиболее действенных средств. Ее приём необходимо дополнять витамином В12 по 100—200 мкг внутримышечно через день. Назначать фолиевую кислоту следует и в период ремиссии по 20—30 мг. в день с витамином В12 по 50—100 мкг 1 раз в 2 недель.Хороший эффект дают внутримышечные инъекции антианемина по 2 — 4 мл. Введение значительных количеств солей кальция рекомендуется дополнять назначением витамина D (по 50000—100000 МЕ в день) и паратиреоидина (по 0,5— 1 мл внутримышечно).В тяжелых случаях с нарушением общего питания показано назначение гормонов — АКТГ (с 30—40 единиц), глюкокортикоидных (преднизолон с 30—50 мг в день и др.) и анаболических (метандростенолон по 0,005 г, метиландростендиол по 0,01 г 2 раза в день и т. д.). При выраженных эндокринопатиях целесообразно введение и других гормонов (фолликулин, тиреоидин, адиурекрин).

5.3. Самостоятельная работа по теме:

Разбор больного

5.4. Итоговый контроль знаний:

- ответы на вопросы по теме занятия;
- решение ситуационных задач

Вопросы по теме занятия

1. Этиология, патогенез наследственных энтеропатий .(УК 1, ПК 5)
2. Классификация наследственных энтеропатий. .(УК 1, ПК 5)
3. Особенности поражения кишечника при болезни Уиппла. .(УК 1, ПК 5)

4. Внекишечные проявления при болезни Уиппла . .(УК 1, ПК 5)
5. Диагностика болезни Уиппла и целиакии. .(УК 1, ПК 5)
6. Дифференциальная диагностика наследственных энтеропатий. .(УК 1, ПК 5)
7. Подходы к терапии наследственных энтеропатий .(УК 1, ПК 5)

Ситуационные задачи по теме

Задача 1. (УК 1, ПК 5, ПК 6, ПК 8)

Больная О.,19 лет в течение 3-х месяцев отмечает подъемы температуры до 38 градусов, боли в крупных суставах нижних конечностей. Обследована ревматологами, выявлен реактивный артрит, предложено более широкое обследование, прежде всего кишечника. При RRS - выявлены на протяжении всей прямой и части сигмовидной кишки значительные изменения слизистой - набухание, отечность гиперемия слизистой с множественными эрозиями, при контакте кровоточат. При уточнении анамнеза больная вспомнила, что в начале заболевания был 2-3 дневный эпизод жидкого стула до 10 раз в сутки. Больная самостоятельно принимала левомицетин, после чего кишечный синдром ее не беспокоил.

1. Ваш диагноз? Дифференциальный диагноз?
2. План обследования?
3. Была проведена ФКС (осмотр тотальный): нисходящая ободочная кишка на всем протяжении резко гиперемирована, отечна, гаустрация слабо выражена, слизистая контактно кровоточит, множество мелких эрозий; взята биопсия – определяется обильная лейкоцитарная инфильтрация слизистой, уменьшение количества бокаловидных клеток, повреждение эпителия, единичные крипт-абсцессы. В бактериологическом исследовании кала – грибы Candida 10^5, E.coli 10^8, патогенной флоры не выявлено. Кал на я/глист трижды – отрицательно. А/т к паразитам – отрицательно. Уточните диагноз.
4. Какие данные оказались определяющими в установлении диагноза?
5. Назовите препараты базисной терапии при данной патологии.

Задача 2. (УК 1, ПК 5, ПК 6, ПК 8)

Больной Д., 32 лет, отмечает в течение полугода кашицеобразный стул 2-3 раза в сутки, с небольшой примесью крови, объясняет это имеющимся у него геморроем. Во время профосмотра на предприятии в анализе крови обнаружена ускоренная СОЭ до 45 мм/час, направлен на обследование в гастроэнтерологическое отделение.

При RRS – слизистая рыхлая, кровоточит, имеются 4 неглубокие язвы, покрытые фибрином. Ирригоскопия, ирригография - нисходящая, поперечно-ободочная кишка ригидны, гаустрация практически отсутствуют, перистальтика резко снижена.

1. Ваш диагноз?

2. Какие морфологические изменения ожидаемы при биопсии?
3. Назначьте лечение.
4. Критерии ремиссии?
5. Тактика ведения после достижения ремиссии?

Задача 3. (УК 1, ПК 5, ПК 6, ПК 8)

Больной Л., 48 лет, в течение года отмечает периодически кровь в кале (прожилки крови в кале), выраженный метеоризм. За месяц до поступления в больницу кровь в кале стала появляться при каждом акте дефекации. Стул ежедневный, оформленный, кровь в виде «малинового желе». Раньше страдал геморроем, чем и объяснял появившуюся симптоматику.

1. Предварительный диагноз. Дифференциальный диагноз.
2. План обследования?
3. При ректоскопии – на 10 см выявлено образование до 3 см в диаметре с неровной по типу «цветной капусты», мацерированной, местами эрозированной поверхностью. Какой наиболее вероятный диагноз?Дифференциальный диагноз.
4. Методика, верифицирующая окончательный диагноз?
5. Лечебная тактика?

Задача 4. (УК 1, ПК 5, ПК 6, ПК 8)

Больная И., 43 года. В течение нескольких лет отмечает нарушение стула, проявляющееся чередованием запоров и поносов. В последние 3 месяца стали появляться ноющие практически постоянные боли по ходу толстой кишки, больше в левой половине живота. После акта дефекации интенсивность болей снижается, но полностью не проходит. Отмечает эпизоды появления алой крови поверх каловых масс после натуживания. Общеклинические анализы в пределах нормы. Поступила в стационар на обследование с целью исключения рака кишечника, язвенного колита, функционального запора с геморроем. RRS – свежие геморроидальные узлы. Эрозивных и язвенных поражений слзистой прямой кишки нет. При ирригографии удлинение и снижение тонуса сигмовидной кишки, на всем се протяжении определяются мешотчатые выпячивания разных размеров, после опорожнения кишки в них остаются следы бария.

1. Ваш диагноз?
2. Какие данные инструментального обследования однозначно исключают диагноз язвенного колита?
3. Назовите возможные осложнения выставленного диагноза.
4. Назначьте лечение.
5. Показаны ли данной пациентке очистительные клизмы?

Задача 5. (УК 1, ПК 5, ПК 6, ПК 8)

Больная с детства страдала поносами с примесью крови. Наблюдалась в детской поликлинике с диагнозом язвенный колит. Морфологического

исследования ребенку не прводили. В подростковом периоде вышеописанная симптоматика прекратилась. Больная чвствовала себя удовлетворительно, набрала в весе. Родила в 19 лет. Через полгода после родов внезапно появились резкие боли в правой подвздошной области и с клиникой острого аппендицита была госпитализирована в хирургческую клинику. При лапоротомии обнаружена гигантская перфоративная язва слепой кишки, выраженный отек терминального отдела подвздошной кишки. Осуществлена правосторонняя гемиколэктомия с наложением илеотранзверзанастомоза. На биопсии – аденокарцинома слепой кишки. В последующем – рецидивирующие язвы желудка с наличием щелевидного дефекта слизистой большой кривизны желудка и ДПК, осложненные кровотечением, афтозные поражения слизистой рта.

В первый год после операции появились приступообразные боли в животе, умеренной интенсивности, проходящие самостоятельно и сопровождающиеся обильным отхождением газов. При обследовании на ирригографии обнаружен свищ из области илеотранзверзанастомоза. От оперативного лечения отказалась. Периодически появляется кашицеобразный кал с прожилками крови. Постоянно наблюдается гастроэнтерологом. Полуцчает консервативную терапию. Через 20 лет после операции поступила в стационар с ухудшением состоянии: участились вышеописанные приступы, с появлением кала с прожилками крови, похудела.

1. Укажите первичный диагноз и его осложнения.
2. Что свидетельствует в пользу вынесенного вами первичного диагноза?
3. Назначьте медикаментозное лечение.
4. Рекомендуемое обследование.
5. На выявление каких патологических процессов направлено обследование?

6. Домашнее задание для уяснения темы занятия (согласно методическим указаниям к внеаудиторной работ по теме следующего занятия)

7**. Тематика НИР** – Особенности поражения кишечника при болезни Уиппла

8.Рекомендуемая литература

Перечень основной литературы				**Кол-во экземпляров**	
№ п/п	**Наименование, вид издания**	**Автор(-ы), составитель(-и), редакто**	**Место издания, издательство, год**	**В библиотеке**	**На кафедре**

		р(-ы)			
1	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**
1.	Внутренние болезни [Электронный ресурс] : учеб. для мед. вузов. Т. 1.. - Режим доступа: https://www.books-up.ru/ru/read/vnutrennie-bolezni-v-2-t-t-1-2990917/	ред. С. И. Рябов	СПб. : СпецЛит, 2015.	ЭБС Букап	-/-
2.	Внутренние болезни [Электронный ресурс] : учеб. для мед. вузов. Т. 2.. - Режим доступа: https://www.books-up.ru/ru/read/vnutrennie-bolezni-v-2-t-t-2-2991838/	ред. С. И. Рябов	СПб. : СпецЛит, 2015.	ЭБС Букап	-/-
3.	Внутренние болезни [Электронный ресурс] : учебник. Т. 1. - Режим доступа: http://www.studmedlib.ru/ru/book/ISBN9785970433102.html	ред. В. С. Моисеев, А. И. Мартынов, Н. А. Мухин	М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015.	ЭБС Консультант студента (ВУЗ)	-/-
4	Внутренние болезни [Электронный ресурс] : учебник. Т. 2. - Режим доступа: http://www.studmedlib.ru/ru/book/ISBN9785970433119.html	ред. В. С. Моисеев, А. И. Мартынов, Н. А. Мухин	М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015.	ЭБС Консультант студента (ВУЗ)	-/-
5	Гастроэнтерология [Электронный ресурс] : руководство. - Режим доступа: http://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970432730.html	Я. С. Циммерман	М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015.	ЭМБ Консультант врача	-/-

1. **Перечень дополнительной литера**туры
2.

				Кол-во экземпляров	
1	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**
1	Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: анатомо-эндоскопические и клинико-инструментальные основы этиологии, патогенеза, диагностики и	О. Б. Дронова, И. И. Каган, А.	М. : БИНОМ, 2014.	1	-/-

	лечения	А. Третьяков			
2	Гастроэнтерология [Электронный ресурс] : рук. для врачей. - Режим доступа: https://www.books-up.ru/read/gastroenterologiya-3001020/?page=1	ред. Е. И. Ткаченко	СПб. : СпецЛит, 2013.	ЭБС Букап	-/-
3	Гастроэнтерология [Электронный ресурс] : руководство. - Режим доступа: http://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970432730.html	Я. С. Циммерман	М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015.	ЭМБ Консультант врача	-/-
4	Классификации заболеваний внутренних органов [Электронный ресурс] : учеб. пособие. - Режим доступа: https://www.books-up.ru/read/klassifikacii-zabolevanij-vnutrennih-org	ред. А. В. Гордиенко, В. Ю. Голофеевский	СПб. : СпецЛит, 2013.	ЭБС Букап	-/-

3. **Электронные ресурсы:**
4. ЭБС КрасГМУ «Colibris»;
5. ЭБС Консультант студента ВУЗ
6. ЭМБ Консультант врача
7. ЭБС Айбукс
8. ЭБС Букап
9. ЭБС Лань
10. ЭБС Юрайт
11. СПС КонсультантПлюс
12. НЭБ eLibrary
13. БД Sage
14. БД Oxford University Press
15. БД ProQuest
16. БД Web of Science

1. Индекс ОД. О.01.1.4.124. Тема: «Функциональные болезни кишечника (СРК)»

2. Форма организации занятия: практическое

3. Методы обучения: Объяснительно-иллюстративный

4. Значение изучаемой темы. Считается, что СРК является одним из самых распространенных и загадочных заболеваний. По необъяснимой причине около 1 млрд. жителей Земли испытывают боли в животе, страдают от избыточного газообразования и неустойчивого стула, возникающих в любое время и в любом месте, внося неуверенность в жизнь как самых юных, так и пожилых людей. По данным Международного Сообщества по изучению функциональных гастроэнтерологических расстройств, СРК является одной из основных причин невыхода на работу, уступая пальму первенства лишь простудным заболеваниям. По данным большинства исследований, симптомы СРК имеют приблизительно 10–20% взрослого населения во всем мире. Средний возраст пациентов составляет 24–41 год, две трети из них – женщины. Появление характерных симптомов впервые у пациентов старше 60 лет ставит под сомнение данный диагноз. Таким пациентам следует особенно тщательно исключать органические заболевания, в первую очередь колоректальный рак, дивертикулез, полипоз, ишемический колит и др.

Цели обучения:

Общая цель: - УК 1, ПК 1, ПК 2, ПК 5, ПК 6, ПК 8

Учебная цель: знать - этиологию, патогенез, клиническую картину, закономерности течения, прогноз и наиболее информативные методы диагностики СРК

Уметь: провести обследование больных с СРК, интерпретировать данные дополнительных методов обследования;

владеть: современными схемами патогенетической и симптоматической терапии СРК, особенностями амбулаторного ведения больны

5. План изучения темы:

5.1. Контроль исходного уровня знаний. (УК 1, ПК 5, ПК 6)

1. СИМПТОМЫ, ИСКЛЮЧАЮЩИЕ ДИАГНОЗ СРК
1) поносы
2) боли
3) запоры
4) изменения в биохимическом и общем анализе крови
5) метеоризм

2. ДЛЯ СРК ХАРАКТЕРНЫ
1) ночная симптоматика
2) лихорадка
3) немотивированная потеря веса
4) изменения в биохимическом и общем анализе крови
5) метеоризм, поносы

3. К ВОЗМОЖНЫМ КЛИНИЧЕСКИМ ВАРИАНТАМ СРК ОТНОСЯТСЯ
1) СРК с преобладанием поносов или запоров

2) СРК с гипертоническим синдромом
3) СРК с гипотонией
4) СРК с чередованием запоров и диареи
5) СРК с преобладанием дисбактериоза

4. ОБЯЗАТЕЛЬНЫМ ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫМ ИССЛЕДОВАНИЕМ В ПОЛТВЕРЖДЕНИИ ДИАГНОЗА СРК ЯВЛЯЕТСЯ
1) ЭХОКС
2) колоноскопия с биопсией
3) ФЭГДС
4) УЗИ органов брюшной полости
5) Компьютерная томография

5. ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ СРК С ПРЕОЛАДАНИЕМ БОЛЕЙ И МЕТЕОРИЗМА ПРИМЕНЯЮТСЯ
1) диета
2) селективные миотропные спазмолитики, антидепрессанты, пеногасители
3) прокинетики, ферменты, желчегонные
4) слабительные
5) лоперамид

6. ПРИ ЛЕЧЕНИЯ СРК С ПРЕОЛАДАНИЕМ БОЛЕЙ И МЕТЕОРИЗМА ИЗ СПАЗМОЛИТИКОВ ПРЕДПОЧТИТЕЛЕН:
1) бускопан
2) дюспаталин.
3) метеоспазмил
4) дицетел
5) дротаверин

7. БОЛЬНОМУ СРК С ПРЕОЛАДАНИЕМ ПОНОСОВ ПОКАЗАНО ЛЕЧЕНИЕ
1) диета
2) лоперамид, энтеросорбенты, энтерол
3) прокинетики, сорбенты, дюфалак
4) спазмолитики, желчегонные
5) спазмолитики, салофальк

8. БОЛЬНОМУ СРК С ПРЕОЛАДАНИЕ ЗАПОРОВ ПОКАЗАНО ЛЕЧЕНИЕ
1) диетотерапия
2) осмотические слабительные, желчегонные, ферменты с желчными кислотами
3) спазмолитики, салофальк
4) лоперамид, энтерособенты, энтерол
5) прокинетики, сорбенты

9. НОРМАЛИЗАЦИИ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ КИШЕЧНИКА ПРИ ПОНОСАХ СПОСОБСТВУЮТ СЛЕДУЮЩИЕ ПИЩЕВЫЕ ПРОДУКТЫ

1) картофель
2) плоды черемухи
3) черника
4) грецкие орехи
5) плоды черемухи, черника

10. ФЕРМЕНТНЫЙ ПРЕПАРАТ ПОСЛЕДНЕГО ПОКОЛЕНИЯ, ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОТОРОГО ОБУСЛОВЛЕНА ОСОБЕННОСТЯМИ ТЕХНОЛОГИЙ ЕГО ПРОИЗВОДСТВА

1) креон
2) панкреофлат
3) мезим 10 000
4) панкреатин
5) панзинорм

5.2. Основные понятия и положения темы

на Американской гастроэнтерологической неделе в Сан-Диего 22 мая 2016 года были озвучены новые критерии функциональных нарушений (так называемые римские критерии IV).

Внесенным изменениям послужили результаты множественных исследований, которые проводились на протяжении десяти лет. Естественно, ввиду масштабности поправок, большого количества нюансов, ниже приведены основные изменения **Римских критериев IV (2016)** :

Больше не будет звучать термин «функциональный», так как это наиболее принципиальная «реформа» самого подхода к патологии. Теперь, корректно будет использовать следующую терминологию: **«нарушения церебро-интестинального взаимодействия» -«расстройства взаимодействия «кишка–головной мозг» («ЖКТ-ЦНС») (disorders of gut-brain interaction).** Хотя произносить данное словосочетание гораздо сложнее, но в него вложен смысл реального патогенеза возникающих нарушений, более детально отображаются механизмы, происходящие в организме человека.

Официально утвердили причастность **микробов и некоторых пищевых продуктов к этиологическим** факторам возникновения нарушений церебро-васкулярного взаимодействия.

«Нарушение центрального восприятия гастроинтестинальной боли» заменило привычное «функциональная абдоминальная боль».

Из «синдрома раздраженного кишечника» исключили понятие «дискомфорта», которое не передавало диагностически значимого смысла, и не редко дезориентировало самих больных. Теперь в этом понятии подразумевается конкретно боль в момент дефикации.

в определении СРК изменена частота абдоминальной боли – для постановки диагноза СРК пациент должен испытывать **абдоминальную боль по меньшей мере 1 день в неделю** в течение 3 последних месяцев

Кроме того, в новых критериях фраза «улучшение после дефекации» модифицирована на «связанная с дефекацией», поскольку у большого числа пациентов с СРК после дефекации отмечается не уменьшение, а усиление абдоминальной боли

Функциональные кишечные расстройства в новой редакции Римских критериев 4 рассматриваются как спектр кишечных симптомов, который формирует 5 различных категорий: **СРК, фукнциональный запор, функциональная диарея, функциональное вздутие/растяжение и неспецифическое функциональное кишечное расстройство. При этом несколько изменена идентификация субтипов СРК. Как известно, в Римских критериях III разделение на субтипы (СРК с запором, диареей, смешанный или неклассифицируемый) основывалось на пропорции нарушения консистенции стула по Бристольской шкале по отношению к общему стулу.** Однако, поскольку у многих пациентов часто отмечаются длительные периоды стула нормальной консистенции, это приводит к необоснованному увеличению числа пациентов с неклассифицируемым субтипом СРК по отношению к другим субтипам. В новой редакции Римских критериев при разделении на субтипы рекомендуется учитывать только пропорцию измененного стула (комковатый/твердый или неоформленный/жидкий), а не весь стул (включая нормальный). В результате существенно уменьшилось число больных с неклассифицируемым субтипом СРК.

.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ. СРК определяется как **«нарушение церебро-интестинального взаимодействия» -«расстройства взаимодействия «кишка–головной мозг» («ЖКТ-ЦНС») (disorders of gut-brain interaction)**, характеризующееся болями в животе, которые связанная с дефекацией, сопровождаются изменениями частоты и консистенции стула и сочетаются с не менее чем с 2 стойкими симптомами нарушения функции кишечника:

- Изменение частоты стула (чаще 3 раз в день или реже 3 раз в неделю)
- Изменение консистенции кала (комковатые, плотные каловые массы или водянистый стул)
- Изменение акта дефекации
- Императивные позывы
- Чувство неполного опорожнения кишечника
- Необходимость дополнительный усилий при дефекации
- Выделение слизи с калом
- Вздутие живота, метеоризм
- Урчание в животе

Длительность этих расстройств должна быть **абдоминальную боль по меньшей мере 1 день в неделю** в течение 3 последних месяцев не менее 3 раз в месяц на протяжении 6 последних месяцев. Среди расстройств акта дефекации особое значение предается императивным позывам, тенезмам, чувству неполного опорожнения кишечника, дополнительным усилиям при акте дефекации (Римские

критерии 3). Функциональные заболевания кишечника составляют часть большой группы заболеваний, относящихся к функциональной патологии желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), и включают такие клинические состояния, как синдром раздраженного кишечника, функциональный метеоризм, функциональный запор, функциональную диарею и неспецифические функциональные расстройства кишечника.

В МКБ 10 Синдром раздраженного кишечника занимает рубрику **К58,** СРК с диареей **К 58.0**, СРК без диареи **К 58.9** и СРК с запором **К 59.0**.

Во всем мире приблизительно 10–20% взрослого населения имеют соответствующие симптомы СРК, и, по данным большинства исследований, женщины страдают приблизительно в 2 раза чаще мужчин. Средний возраст пациентов составляет 24–41 год. Появление характерных симптомов впервые у пациентов старше 60 лет ставит под сомнение диагноз СРК. Таким пациентам следует особенно тщательно исключать органические заболевания, в первую очередь колоректальный рак, дивертикулез, полипоз, ишемический колит и др. Среди лиц пожилого возраста (65–93 года) распространенность СРК составляет 10,9% по сравнению с 17% у лиц 30–64 лет.

Этиопатогенез

Этиопатогенез синдрома сложен и до конца не изучен. Различные аспекты, касающиеся его сущности, уже много лет изучают гастроэнтерологи, физиологи, социологи, экспериментаторы-психологи, нейробиологи. Согласно современным представлениям СРК является биопсихосоциальным расстройством, в основе развития которого лежит взаимодействие двух основных патологических механизмов: психосоциального воздействия и сенсорно-моторной дисфункции, т.е. нарушения висцеральной чувствительности и двигательной активности кишечника

В последние годы на основании проведенных исследований получено достаточно много информации относительно биологических изменений, вносящих свой вклад в формирование симптомов заболевания. Например, доказано повышение проницаемости кишечной стенки за счет нарушения экспрессии белков, формирующих плотные клеточные контакты между эпителиоцитами; изменение экспрессии генов сигнальных рецепторов, отвечающих, в том числе, за распознавание элементов клеточной стенки бактерий (toll-like receptors, TLR); нарушение цитокинового баланса в сторону увеличения экспрессии провоспалительных и снижения экспрессии противовоспалительных цитокинов, в связи с чем происходит формирование чрезмерно сильного и длительного воспалительного ответа на инфекционный агент; кроме того, в кишечной стенке пациентов, страдающих СРК, обнаруживаются элементы воспаления. Доказанным можно считать также отличие качественного и количественного состава кишечной микрофлоры у пациентов, страдающих СРК, и здоровых лиц. Под влиянием совокупного влияния всех вышеперечисленных факторов, у таких больных формируется формируется повышенная чувствительность ноцицепторов кишечной стенки, так называемая периферическая сенситизация, заключающаяся в их спонтанной активности, снижении порога возбуждения и развитии повышенной чувствительности к подпороговым раздражителям.

В настоящее время доказано, что острые бактериальные гастроэнтериты являются серьезным фактором риска развития СРК, так как по различным данным у 7–33% пациентов после кишечной инфекции развивается клиническая картина, подобная СРК с преобладанием диареи. Патофизиологической основой **постинфекционного СРК (ПИ-СРК)** является ускоренный кишечный транзит, нарушенная висцеральная чувствительность, мальабсорбция желчных кислот и повышенная кишечная проницаемость. У большинства людей, которые заболевают острой бактериальной диареей, самопроизвольное исчезновение симптомов наступает в течение < 5 дней, однако у части из них появляется неспецифическая кишечная симптоматика, как ответ на неспецифические инфекции, вызванные различными кишечными возбудителями, такими как, например, Campylobacter, Salmonella, диарейные штаммы Escherichia coli, Shigella, Entamoeba histolytica, Yersinia, Cryptosporidium, Legionella, которая может проявляться в течение многих лет.

Таким образом, СРК в настоящее время рассматривается как взаимодействие важных биологических и психосоциальных факторов. В зависимости от особенностей человека в этиопатогенез СРК в различной степени вовлечены измененная моторика, висцеральная гипералгезия, расстройство взаимодействия в системе "головной мозг–кишка", т.е. патологическая центральная обработка, вегетативные и гормональные сдвиги, генетические факторы и факторы окружающей среды, постинфекционные последствия и психосоциальные расстройства.

КЛАССИФИКАЦИЯ

В соответствие с Римскими критериями 3, принято говорить о следующих вариантах СРК:

- СРК с преобладанием диареи
- СРК с преобладанием запора
- СРК с чередованием запоров и диареи
- не классифицированный (СРК-Н) -выражен болевой синдром и метеоризм, нет выраженных нарушений консистенции стула

◆ Впервые в Римских критериях 3 выделяется постинфекционная форма СРК

◆ Это ситуации, когда после перенесенной кишечной инфекции длительное время сохраняется кишечная симптоматика, а в посевах кала фиксируется выраженные изменения показателей микробиоза. Именно перенесенная кишечная инфекция и рост патогенной флоры приводит к нарушениям энтериновой нервной системы и развитию клиники СРК

IBS-LIKE SYMPTOMS – СРК подобный синдром

Это Состояния, сходные с СРК, но без:

- Висцеральной гипералгезии
- Нейропсихических отклонений
- Полиморфности жалоб

маски СРК- Не диагностированные инфекционные и паразитарные колиты

- Постинфекционный синдром (СРК?)
- Микроскопические колиты

- Коллагеновый колит
- Лимфоцитарный колит
- Эозинофильный колит
- Амилоидоз кишечника

КЛИНИКА

Все симптомы СРК делятся на 3 группы:

- Кишечные
- Симптомы, относящиеся к другим отделам ЖКТ
- Негастроэнтерологические симптомы

Кишечные симптомы классифицируются в соответствие с римскими критериями 3 (СРК с преобладанием болей и метеоризма, СРК с преобладанием диареи, СРК с преобладанием запора)

Дополнительными симптомами являются:

- патологическая частота стула (<3 раз в неделю или > 3 раз в день);
- патологическая форма стула (комковатый/твердый стул или жидкий/водянистый стул);
- натуживание при дефекации;
- императивный позыв или чувство неполного опорожнения, выделение слизи и вздутие

Примечание:

Критерии присутствуют в течение последних 3 месяцев с началом симптомов не менее 6 месяцев до того.

Дискомфорт означает неприятное ощущение, не описанное как боль.

Абдоминальная боль – ведущий психосоматический синдром заболевания. Боль при СРК обычно усиливается после приема пищи, перед актом дефекации и уменьшается или исчезает после опорожнения кишечника, и никогда не возникает ночью. Последняя характеристика – важная отличительная черта болевого синдрома при СРК. Боли обычно локализованы в боковых или нижних отделах живота, в левом или правом подреберьях (синдром печеночного или селезеночного углов). Нарушения стула могут проявляться как запорами, так и диареей. При диарее частота стула может составлять 3-5 раз в сутки с выделением небольшого количества кала. Позывы на дефекацию могут носить императивный характер, что обусловлено не только повышенной активностью двигательной функции кишечника, но и повышенным газообразованием. Общая масса кала в течение суток не превышает 200 г. СРК с преобладанием запоров помимо абдоминальных болей характеризуется затрудненной, редкой дефекацией (2 раза в неделю и реже), с ощущением неполного опорожнения кишечника. Задержка стула обычно связана с фиксацией пациента на этой функции, с ложными представлениями об угрозе отравления застойным кишечным содержимым. При расспросе больных с запорами необходимо уточнять спектр формы стула при жалобах на натуживание, императивный позыв и чувство неполного опорожнения.

◆ В настоящее время в основу современной клинической классификации положена не частота, а консистенция стула (6)

- Так СРК с диареей диагностируется, когда – 30% актов дефекации стул носит кашецеобразный или водянистый характер или содержит пушистые комочки (тип 6 и 7)
- СРК с запорами, когда – в 30% актов дефекации отмечается овечий стул или колбаски (тип 1 и 2)

Бристольская шкала



Симптомы, относящиеся к другим отделам ЖКТ

Среди симптомов, характерных для поражения других отделов ЖКТ, в 87% случаев у больных СРК регистрируются признаки функциональной диспепсии (боль или дискомфорт в эпигастральной области).

Негастроэнтерологические симптомы СРК

Негастроэнтерологические симптомы СРК чаще проявляются симптомокомплексом так называемой «раздражительной слабости», типичными признаками которой являются психосоматическая астенизация (слезливость, снижение умственной продукции и физической трудоспособности, апатия ко всему, что не входит в круг узколичностных интересов с мрачной оценкой жизненных перспектив, чрезвычайно типично чувство внутреннего беспокойства и страха).

Из негастроэнтерологических симптомов СРК часто встречаются следующие:

- Слабость -97%
- Головная боль- 90%
- Ощущение внутренней дрожи- 75%
- Сердцебиение – 78,5%
- Ощущение неполного вдоха -75%

Нередко именно они играют главную роль в снижение качества жизни у больных с СРК.

Известно, что диагноз СРК является диагнозом исключения, поэтому при его постановке обязательно должны исключаться так называемые симптомы тревоги.

Симптомы, исключающие диагноз СРК
(Римские критерии СРК 3, 2006)

Жалобы и анамнез	**Физикальное обследование**
• Немотивированная потеря массы тела • Ночная симптоматика • Постоянные интенсивные боли в животе как единственный ведущий симптом поражения ЖКТ • Начало в пожилом возрасте • Рак толстой кишки у родственников	• Лихорадка • Изменения в статусе (гепатомегалия, спленомегалия и др.) **Лабораторные показатели** • Кровь в кале • Лейкоцитоз • Анемия • Увеличение СОЭ • Изменения в биохимии крови

Клинические особенности ПИ-СРК

Установлено, что клиническая картина ПИ-СРК характеризуется преобладанием диареи и более редкими психическими расстройствами по сравнению с типичным СРК.

С практической точки зрения, целесообразным является выделение диагностических критериев ПИ-СРК. Отечественные исследователи предлагают шесть основных критериев:

1. Упоминание в анамнезе о перенесенной ОКИ.
2. Обнаружение маркеров ОКИ в биологических средах больного.
3. Наличие в крови антител к ОКИ в низких титрах.
4. Изменения фекальной микрофлоры в бактериологических посевах кала.
5. Высокий бактериальный рост в тонкой кишке.
6. положительный эффект терапии биологически активными препаратами, пре- и пробиотиками.

ДИАГНОСТИКА

Диагноз СРК – диагноз исключения, под его маской могут скрываться целиакия, лактазная недостаточность, полипы, дивертикулы, микроскопические

колиты, опухоли, панкреатическая недостаточность.



Лабораторные исследования

Обязательные лабораторные исследования

Проводят для исключения «симптомов тревоги» и заболеваний, протекающих со сходной клинической картиной:

- Общий анализ крови (для исключения воспалительного или паранеопластического генеза болевого синдрома)
- Анализ кала на кишечную группу патогенных бактерий (шигеллы, сальмонеллы, иерсинии), яйца глистов и паразитов (исследование проводят, как минимум, трижды)
- Копрограмма
- Общий анализ мочи
- Концентрация альбумина в сыворотке крови
- Содержание в крови калия, натрия, кальция
- Протеинограмма
- Исследование иммуноглобулинов крови
- Концентрация в крови гормонов щитовидной железы

Для СРК характерно отсутствие изменений в лабораторных исследованиях.

Дополнительные методы исследования

- Сывороточные трансаминазы, ГГТП, ЩФ
- Концентрация сывороточного билирубина
- Исследование маркеров вирусных гепатитов

Дополнительные исследования проводят для выявления сопутствующих заболеваний гепатобилиарной системы.

Инструментальные методы исследования

Обязательные инструментальные методы исследования

- Ирригоскопия: типичные признаки дискинезии – неравномерность заполнения и опорожнения, чередование спастически сокращенных и расширенных участков или избыточная секреция жидкости в просвете кишечника
- Колоноскопия с биопсией – обязательный метод исследования, так как она позволяет исключить органическую патологию. Кроме того, только морфологическое исследование биоптатов слизистой оболочки кишечника дает возможность в конечном итоге отличить СРК от воспалительных заболеваний кишечника. Исследование нередко провоцирует симптомы заболевания ввиду характерной для СРК висцеральной гиперчувствительности
- ФЭГДС с биопсией слизистой оболочки тонкой кишки- проводят для исключения целиакии
- УЗИ органов брюшной полости – позволяет исключить ЖКБ, кисты и кальцинаты в поджелудочной железе, объемные образования органов брюшной полости
- Тест с нагрузкой лактозой или диета с исключением лактозы на 2-3-недели для исключения скрытой лактозной недостаточности

Дополнительные инструментальные исследования

Проводят с целью детализации изменений, обнаруженных при проведении обязательных методов исследования

- РКТ
- Доплеровское исследование сосудов брюшной полости

Таким образом, СРК считается одним из самых распространенных заболеваний внутренних органов, в то же время диагноз СРК является сложным и одним из самых дорогостоящих в гастроэнтерологию, поскольку требует исключения всех других болезней кишечника с использованием практически всего лабораторно-инструментального арсенала.

ЛЕЧЕНИЕ

Показания к госпитализации

Стационарному лечению подлежат больные, нуждающиеся в углубленном обследовании для уточнения диагноза.

Режим

Необходимы полноценный режим труда и отдыха, адекватные, но не чрезмерные физические нагрузки

Диета

Назначают диету с исключением некоторых продуктов. Чаще всего больные с СРК плохо переносят молоко, газированные напитки, животные жиры, капусту (в том числе брокколи, цветную), бобовые, алкоголь. Больным с запорами рекомендуется употребление большого количества растительной клетчатки,

нерафинированных продуктов, овощей, фруктов, морской капусты, хлеба с отрубями. Эффективно введение в рацион пищевых волокон и отрубей в возрастающих дозах. Они способствуют нормализации объема кишечного содержимого и внутрикишечного давления, ускоряют пассаж по толстой кишке, что позволяет предотвратить запор. Суточный объем потребляемой жидкости должен быть не менее 1,5-2 литров. При диареи следует исключить лактазную недостаточность и убедиться, что пациент не употребляет большого количества кофеина, фруктозы, сорбитола, и слабительных средств.



Лекарственная терапия (Методические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по лечению синдрома раздраженного кишечника, 2013)

Лечение больных СРК является очень трудной задачей. Непрекращающиеся до настоящего времени попытки разработать эффективную схему терапии СРК с пролонгированным действием пока не дали результата ни для одного варианта течения заболевания. Очевидно, это связано с тем, что проблема поиска и объективной оценки эффективности того или иного препарата очень непроста из-за сложности и малоизученности патофизиологии СРК и достаточно высокого эффекта плацебо (до 41% и более) в этой группе пациентов.

Лекарственная терапия назначается с учетом преобладания у больных с СРК тех или иных клинических симптомов – болевого, диареи, запоров, метеоризма и т.д.

Так, при преобладании болевого синдрома, связанного, как правило, с повышенным тонусом гладкой мускулатуры кишечника и висцеральной гиперчувствительностью, препаратами выбора являются миотропные спазмолитики, селективные блокаторы кальциевых канальцев гладких мышц – альбеверин цитрат в комбинации с семетиконом (Метеоспазмил 1 кап. 2-3 раза в сутки, курсом на 2-3 недели), мебеверин гидрохлорид (Дюспатолин по 200 мг 2 раза в сутки за 20 минут до еды, курсом на 2-3 недели), пиноверия бромид (Дицетел по 50-100 мг 3 раза в сутки на 4 недели). К средствам, снижающим

висцеральную гиперчувствительность, относятся атипичные нейролептики (Просульпин 100-200 мг\сут в 2-3 приема) и трициклические антидепрессанты (амитриптилин по схеме) в низких дозах. Монотерапия антидепрессантами используется достаточно редко. Чаще применяется комбинированная терапия: к антидепрессантам добавляется «поведенческий» нейролептик Санопакс в дозе 75 мг\сут. Коррекция психопатических проявлений СРК представляет достаточно сложную и кропотливую работу. Оптимальные результаты можно получить при совместном наблюдении пациентов с психотерапевтом.

Когда в клинике СРК преобладают жалобы на вздутие и метеоризм, при адекватной оценке роли газообразования в каждом конкретном случае показано назначение препаратов, механизм действия которых основан на ослаблении поверхностного натяжения пузырьков газа в пищеварительном тракте, что обеспечивает резорбцию и свободное выделение газов. Одним из таких препаратов является Эспумизан (основное действующее вещество – симетикон). В физиологическом и химическом отношении симетикон инертен. В пищеварительном тракте он не абсорбируется и выводится из организма в неизмененном виде. Снижая поверхностное натяжение на границе раздела фаз, симетикон затрудняет образование и способствует разрушению газовых пузырьков в питательной взвеси и слизи ЖКТ. Высвобождаемые при этом газы могут поглощаться стенками кишечника или выводиться благодаря перистальтике.

При метеоризме назначают по 2 капсулы симетикона 3–5 раз в сутки. Для подготовки к диагностическим исследованиям назначают по 2 капсулы 3 раза в сутки за день до исследования и еще 2 капсулы утром в день его проведения. Следует отметить, что симетикон входит в состав Метеоспазмила и Панкреофлата, которые с успехом применяются в терапии метеоризма.

В терапии СРК с преобладанием диареи лидирующее положение занимают лоперамид (4 мг, 2 капсулы после первого жидкого стула, затем по 2 мг после каждого стула, но не более 16 мг\сут, при отсутствие стула в течение 12 часов лечение прекращают), адсорбенты (активированный уголь, смекта, неосмектин). Применение антибиотиков при СРК нецелесообразно.

Лечение больных с преобладанием запоров. Если обогащение рациона питания балластными веществами оказалось недостаточным, прибегают к назначению слабительных (гуттолакс, дульколакс), в том числе, осмотических слабительных, среди которых наилучшим образом зарекомендовали себя лактулоза, магнезиальное молочко, макроголь 4000 (Форлакс*)* по 2 пакетика 2 раза в день и др. При упорных запорах следующим шагом к нормализации стула может быть присоединение к терапии прокинетиков. Назначения сурфактантных слабительных, особенно солевых, следует избегать, т.к. они могут усилить болевой синдром при СРК. При сочетании болевого синдрома с запорами применение трициклических антидепрессантов и анксиолитиков может усилить запоры, метеоризм и боли.

При появлении микробной контаминации кишечника использую биопрепараты – пробиотики (бифидобактерии, лактобактерии, энтерококки – бифиформ, линекс, бактисубтил и др.)– пищевые и лекарственные: монокультуры или комплексы живых нормальных симбионтов-представителей облигатной микрофлоры;

микробные метаболиты–хилак- форте; Пребиотики (целлюлоза, гемицеллюлоза, пектины, лактулоза)-
непереваривaемые вещества, натуральные или синтетические с избирательной стимуляцией роста и метаболической активности одного или нескольких групп микроорганизмов. Не всасываются в тонкой кишке, подвергаются бактериальной ферментации в толстой кишке;
симбиотики- комбинация пробиотиков и пребиотиков

- бифидумбактерин, лактобактерин, бифиформ, бификол, ацилак и др. – 5-10 доз 2 недели;
- энтерол (лиофилизированные клетки лечебных дрожей) 2 пакета в сутки или 2-4 капсулы в сутки;
- бактисубтил (спорообразный микроорганизм IP 5832 в кишечнике превращается в вегетативную форму – антагонист патогенных штаммов) 4 капсулы в сутки;
- линекс (комбинированный пробиотик) по 2 кап. 3-4 раза в сутки
- бифиформ (комбинированный пробиотик-Bifidobacterium longum, Enterococcus faecium) по 1 табл 3 раза в сутки
- хилак-форте – продукт обмена нормальной микрофлоры кишечника (молочная кислота, лактоза, аминокислоты) восстанавливает кишечную флору 40-60 капсул 3 раза в день 1-2 недели;
- препараты панкреатических ферментов (панкреатин, мезим-форте, креон и др.);
- витамины;

В настоящее время самой перспективной группой лекарственных препаратов для купирования симптомов СРК являются серотонинергические. В кишечнике серотонин (5-гидрокситриптамин, 5-НТ) содержится в энтерохромаффинных клетках и в группе нисходящих интернейронов. Серотонин оказывает выраженное влияние на моторику кишечника посредством активации рецепторов, находящихся на эффекторных клетках и в нервных окончаниях. 5-$НТ_3$- и 5-$НТ_4$-рецепторы стоят в ряду наиболее изученных рецепторов. Считается, что эти рецепторы играют ведущую роль в ноцицепции посредством модулирования афферентной стороны висцеральных рефлексов. В настоящее время из препаратов этой группы доступны антагонист 5-$НТ_3$ алосетрон (с ограничениями) и частичный агонист 5-$НТ_4$ тегасерод.

Исходя из особенностей патогенеза, в комплексное **лечение больных ПИ-СРК** рекомендуется включать препараты для **нормализации кишечной микрофлоры, купирования абдоминальных болей, антидиарейные препараты.** Для коррекции нарушенной микрофлоры кишечника используют кишечные антисептики, пре- и пробиотики. Показанием к назначению кишечных антисептиков являются:
а) избыточный бактериальный рост в тонкой кишке;
б) транслокация кишечных бактерий за пределы кишки;
в) воспалительные процессы в кишечнике;
Препаратом выбора для деконтаминации тонкой кишки стал рифаксимин **Альфа Нормикс,** который во многих рандомизированных плацебо-контролируемых

исследованиях показал хорошие результаты при лечении СРК. Препарат назначают по 200 мг (1 таблетки) каждые 8 ч или по 400 мг (2 таблетки) каждые 8-12 ч. в течение 7 дней. После курса антисептиков рекомендовано в курс терапии ПИ СРК обязательно включать **пре- и пробиотики.** Пробиотики, содержащие бифидобактерии, предпочтительно использовать при нарушениях микробного состава толстой, а аэробные штаммы — тонкой кишки. Ведущий симптом ПИ-СРК — боль. Потому в национальных практических руководствах по СРК (Guideline IBS) разных стран рекомендуются основные спазмолитики различных групп: **отилония бромид, тримебутин, циметропия бромид, гиосцина бутилбромид, пинаверия бромид, алверина цитрат, мебеверин.** Почти все они показали значительное преимущество по сравнению с плацебо.

Среди лекарственных средств, избирательно влияющих на моторику ЖКТ, наибольшей доказательной базой обладает **пинаверия бромид (Дицетел).**
В последнее время в лечение ПИ СРК стали использовать **висмута трикалия дицитрата.** Терапевтический эффект основан на бактерицидных свойствах препарата. В результате 3-недельного курса Де-Нолом получена положительная динамика течения СРК с преобладанием диареи, характеризующаяся уменьшением частоты стула, болевого синдрома и метеоризма. После лечения Де-Нолом показатели микробного профиля фекалий улучшились: снизилось количество условно-патогенной микрофлоры, выросло (в среднем на порядок) число лакто- и бифидобактерий. В отличие от антибиотиков Де-Нол не подавляет нормальную микрофлору кишечника.
Реабилитация. Больным с СРК может быть рекомендовано санаторно-курортное лечение (в санаториях Дорохова, Ессентуков, Железноводска и др.). Оно включает грязе- и торфолечение, хвойно-морские ванные, прием щелочных минеральных вод
Диспансеризация. Необходимо наблюдение у терапевта и/или психотерапевта по месту жительства (посещение не реже 1 раза в год). С целью исключения органической патологии – рекомендованный объем лабораторных и инструментальных обследований. Для профилактики - обучение пациентов диетотерапии; психосоциальная поддержка
Профилактика. В качестве профилактических мер стоит отметить нормализацию питания и образа жизни (сбалансированная диета, регулярные приемы пищи, избегание гиподинамии, злоупотребления алкоголем, кофе, газированными напитками, острыми и жирными продуктами), поддержание положительной эмоциональной обстановки, прием лекарственных средств строго по показаниям. СРК не относится к прогрессирующим заболеваниям, несмотря на продолжительное течение, не склонен к осложнениям

5.3. Самостоятельная работа по теме:
Разбор больного
5.4. Итоговый контроль знаний:
- ответы на вопросы по теме занятия;
- решение ситуационных задач

Вопросы по теме занятия

1. Нормальная микрофлора кишечника (состав, физиологическое значение) (УК 1, ПК 5)
2. Этиология, патогенез **СРК.** (УК 1, ПК 5)
3. **Классификация СРК.** (УК 1, ПК 5)
4. Диагностика СРК.(УК 1, ПК 5)
5. Дифференциальная диагностика (УК 1, ПК 5)
6. **Основные положения РИМ-4 от 2016 г по СРК**(УК 1, ПК 5)
7. **Клиника СРК**(УК 1, ПК 5)
8. Основные принципы терапии СРК (УК 1, ПК 5)

Ситуационные задачи по теме

Задача 1. (УК 1, ПК 5, ПК 6)
Больная 36 лет жалуется на боли в животе, поносы с примесью слизи, возникающие после психоэмоциональных нагрузок и молочно-растительной пищи, метеоризм. Болеет несколько лет, периоды улучшения сменяются периодами ухудшения. Вес и аппетит стабильные. При объективном осмотре: состояние удовлетворительное. Живот мягкий, болезненный по ходу толстой кишки. Печень – по ребру. Тоны сердца ритмичные, ЧСС 75 в мин. ЧДД 16 в мин. АД 120/80 мм. рт.ст.
1.Для какого заболевания характерны указанные жалобы?
2.Назначьте обследование.
3.Какие изменения лабораторных проб могут быть при данной патологии?
4.Какие рентгенологические изменения можно выявить?
5.План лечения.

Задача 2. (УК 1, ПК 5, ПК 6)
Больной А., 22-х лет, в течение 3-х месяцев отмечает боли по ходу толстой кишки, уменьшающиеся после акта дефекации, редкий стул 1 раз в неделю. В анамнезе – многочисленные психотравмирующие ситуации в подростковом и юношеском возрасте. Фон настроения снижен, тревожен, высказывает мысли о наличии у него серьезного, «ракового» заболевания. Однако, при обследовании: со стороны желудочно-кишечного тракта патологии не выявлены. Лабораторные показатели в норме.
1.Ваш диагноз?
2.Дифференциальный диагноз?
3.Консультация какого специалиста необходима?
4.Показано ли стационарное лечение?
5.Какие препараты можно назначить?

Задача 3. (УК 1, ПК 5, ПК 6)
Больная 30 лет, обратилась по поводу постоянных запоров в течение многих лет. Оправляется с трудом 1 раз в 3-4 дня, каловые массы твердые, без примеси слизи и крови. В течение 2 месяцев принимает слабительные.
Объективно: без особенностей, за исключением снижения тонуса брюшных мышц. Пальцевое исследование прямой кишки, ирригография без патологических

изменений. Патологических изменений в общем и биохимических анализах крови не найдено.
1.Вероятная причина запоров?
2.Ваше мнение о приеме слабительных?
3.Ваши рекомендации по медикаментозному лечению?
4.Ваши советы по диете?
5.Прогноз для данной пациентки?

Задача 4. (УК 1, ПК 5, ПК 6)
В поликлинику к терапевту обратился больной 61 года с жалобами на слабость, снижение аппетита и работоспособности, запоры, сменяющиеся поносами, за последние 4 месяца похудел на 6 кг.
В анализах крови гипохромная анемия (гемоглобин - 85г/л).
При рентгенологическом исследовании органов грудной клетки патологии не выявлено.
При фиброгастроскопии выявлена картина атрофического гастрита.
1. О какой патологии можно подумать?
2.Какие методы обследования необходимо провести больному?
3.Для опухоли какой локализации характерна гипохромная анемия?
4.Тактика в отношении данного больного?
5.Предполагаемый объем вмешательства?

Задача 5. (УК 1, ПК 5, ПК 6)
Больной В., 21 год, поступил с жалобами на частый жидкий стул до 10-15 раз в сутки, слабость, похудание, субфебрильную температуру, неприятные ощущения внизу живота, справа от пупка. Обследован в инфекционной больнице, патологии не найдено, направлен на дообследование в гастроэнтерологическое отделение с диагнозом хронический энтероколит, неизвестной давности. Объективно: состояние средней тяжести, кожные покровы бледные, пониженного питания. Язык обложен белым налетом, влажный, выраженный сосочковый слой. Живот вздут, болезненный в правой подвздошной области, здесь же пальпируется слепая кишка, уплотненная, малоподвижная, не урчит.

RRS - слизистая прямой кишки слегка гиперемирована и отечна, других изменений нет. Ирригоскопия, ирригография - значительные изменения определяются в области слепой кишки: стенки ее уплотнены, по типу «булыжной мостовой», просвет сужен, отмечается ограничение подвижности. Четко определяется заброс бария в терминальный отдел подвздошной кишки.

Копрология: крови в кале нет, слизь ++, жирные кислоты ++, мыла ++, растительная клетчатка ++, крахмал++, иодофильная флора +, лейкоциты до 10 в п/зр.

1. Ваш диагноз?
2. Самая типичная локализация процесса при данной патологии?
3. Какие ещё отделы могут поражаться?
4. С какими заболеваниями необходимо проводить дифференциальный диагноз?
5. План лечения?

6. Домашнее задание для уяснения темы занятия (согласно методическим указаниям к внеаудиторной работ по теме следующего занятия)
7.Тематика НИР- Эффективность миотропных спазмолитиков в лечении пациентов с СРК

8. Рекомендуемая литература

Перечень основной литературы				**Кол-во экземпляров**	
№ п/п	**Наименование, вид издания**	**Автор(-ы), составитель(-и), редактор(-ы)**	**Место издания, издательство, год**	**В библиотеке**	**На кафедре**
1	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**
1.	Внутренние болезни [Электронный ресурс] : учеб. для мед. вузов. Т. 1.. - Режим доступа: https://www.books-up.ru/ru/read/vnutrennie-bolezni-v-2-t-t-1-2990917/	ред. С. И. Рябов	СПб. : СпецЛит, 2015.	ЭБС Букап	-/-
2.	Внутренние болезни [Электронный ресурс] : учеб. для мед. вузов. Т. 2.. - Режим доступа: https://www.books-up.ru/ru/read/vnutrennie-bolezni-v-2-t-t-2-2991838/	ред. С. И. Рябов	СПб. : СпецЛит, 2015.	ЭБС Букап	-/-
3.	Внутренние болезни [Электронный ресурс] : учебник. Т. 1. - Режим доступа: http://www.studmedlib.ru/ru/book/ISBN9785970433102.html	ред. В. С. Моисеев, А. И. Мартынов, Н. А. Мухин	М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015.	ЭБС Консультант студента (ВУЗ)	-/-
4	Внутренние болезни [Электронный ресурс] : учебник. Т. 2. - Режим доступа: http://www.studmedlib.ru/ru/book/ISBN9785970433119.html	ред. В. С. Моисеев, А. И. Мартынов, Н. А. Мухин	М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015.	ЭБС Консультант студента (ВУЗ)	-/-
5	Гастроэнтерология [Электронный ресурс] : руководство. - Режим доступа:	Я. С. Циммерм	М. : ГЭОТАР-	ЭМБ Консуль	-/-

	http://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970432730.html	ан	Медиа, 2015.	тант врача	

1. **Перечень дополнительной литера**туры
2.

				Кол-во экземпляров	
1	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**
1	Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: анатомо-эндоскопические и клинико-инструментальные основы этиологии, патогенеза, диагностики и лечения	О. Б. Дронова, И. И. Каган, А. А. Третьяков	М. : БИНОМ, 2014.	1	-/-
2	Гастроэнтерология [Электронный ресурс] : рук. для врачей. - Режим доступа: https://www.books-up.ru/read/gastroenterologiya-3001020/?page=1	ред. Е. И. Ткаченко	СПб. : СпецЛит, 2013.	ЭБС Букап	-/-
3	Гастроэнтерология [Электронный ресурс] : руководство. - Режим доступа: http://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970432730.html	Я. С. Циммерман	М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015.	ЭМБ Консультант врача	-/-
4	Классификации заболеваний внутренних органов [Электронный ресурс] : учеб. пособие. - Режим доступа: https://www.books-up.ru/read/klassifikacii-zabolevanij-vnutrennih-org	ред. А. В. Гордиенко, В. Ю. Голофеевский	СПб. : СпецЛит, 2013.	ЭБС Букап	-/-

3. **Электронные ресурсы:**
4. ЭБС КрасГМУ «Colibris»;
5. ЭБС Консультант студента ВУЗ
6. ЭМБ Консультант врача
7. ЭБС Айбукс
8. ЭБС Букап
9. ЭБС Лань
10. ЭБС Юрайт
11. СПС КонсультантПлюс

1. Индекс ОД. О.01.4.125 Тема занятия: «Язвенный колит и Болезнь Крона»

2. Форма организации занятия –практическое.

3.Методы обучения: Объяснительно-иллюстративный**4. Значение темы.** Заболеваемость язвенным колитом (ЯК) составляет 4-10 случаев на 100 тыс.

населения в год, распространенность – 40-117 на 100 тыс. населения. С учетом того, что заболевание в ряде случаев приобретает прогрессирующий характер, с инвалидизацией больных в молодом, трудоспособном возрасте, развитием грозных осложнений, оно имеет большое социальное значение.
С учетом того, что Болезнь Крона (БК) в ряде случаев приобретает прогрессирующий характер, с инвалидизацией больных в молодом, трудоспособном возрасте, развитием грозных осложнений, оно имеет большое социальное значение.

Цели обучения*:*

Общая цель: - УК 1, ПК 1, ПК 2, ПК 5, ПК 6, ПК 8

Учебная цель: знать - этиологию, патогенез, клиническую картину, закономерности течения, важнейшие осложнения, прогноз и наиболее информативные методы диагностики

Уметь: провести обследование больных , интерпретировать данные дополнительных методов обследования; владеть: современными схемами патогенетической и симптоматической терапии

5. План изучения темы:

1. **5.1. Контроль исходного уровня знаний.** (УК 1, ПК 5, ПК 6, ПК 8)

1.ОСНОВНЫМИ КЛИНИЧЕСКИМИ СИМПТОМАМИ ЯЗВЕННОГО КОЛИТА ЯВЛЯЮТСЯ

1) кишечные кровотечения, боли в животе, поносы, запоры, метеоризм, лихорадка
2) тенезмы, нейропсихические отклонения,
3) висцеральная гипералгезия, нейропсихические отклонения, полиморфизм жалоб
4) чередование запоров и поносов
5) абдоминальная боль и метеоризм

2. ПРИ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОМ ЯЗВЕННОМ КОЛИТЕ ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ИМЕЮТ СЛЕДУЮЩИЕ РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ

1) увеличение диаметра кишки
2) множественные гаустрации
3) картина "булыжной мостовой"
4) мешковидные выпячивания по контуру кишки
5) изменения гаустрации, вплоть до ее исчезновения, укорочение и сужение просвета кишки

3. В ДИАГНОСТИКЕ ЯЗВЕННОГО КОЛИТА ВЕДУЩЕЕ ЗНАЧЕНИЕ ИМЕЕТ

1) физикальное обследование
2) анализ кала на скрытую кровь
3) ирригоскопия
4) колоноскопия с биопсией
5) ирригоскопия, колоноскопия

4. ПРИ ЯЗВЕННОМ КОЛИТЕ СРЕДНЕЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ МЕДИКАМЕНТОЗНЫМИ СРЕДСТВАМИ ВЫБОРА ЯВЛЯЮТСЯ

1) кортикостероиды
2) фторхинолоны
3) ципрофлоксацины
4) Сульфапрепараты (сульфасалазин, салофальк, месалазим и др**)**
5) иммуномодуляторы

5. ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ РАКА ТОЛСТОЙ КИШКИ У ПАЦИЕНТОВ С ЯЗВЕННЫМ КОЛИТОМ ЭТО

1) длительный срок заболевания ЯК (> 10 лет), тотальное поражение толстой кишки, наличие выраженной тяжелой дисплазии
2) прогрессирующие форм заболевания
3) резистентность к консервативной терапии
4)частые массивное кровотечение
5) длительный прием глюкокортикоидов

6. НАИБОЛЕЕ ЧАСТАЯ ЛОКАЛИЗАЦИЯ ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ПРОЦЕССА ПРИ БОЛЕЗНИ КРОНА

1) прямая кишка
2) только подвздошная кишка
3) илеоцекальный отдел
4) ободочная кишка
5) пищевод, желудок

7. БОЛЕЗН КРОНА РАСЦЕНИВАЕТСЯ КАК ТЯЖЕЛАЯ ПРИ СУММЕ БОЛЛОВ ПО ИНДЕКСУ АКТИВНОСТИ БЕСТА *CDAL*

1) 150
2) 150 – 200
3) более 200
4) более 300
5) 100

8. ЭНДОСКОПИЧЕСКАЯ КАРТИНА ПРИ БОЛЕЗНИ КРОНА ХАРАКТЕРИЗУЕТСЯ НАЛИЧИЕМ

1) поверхностных округлых и звездчатых язв слизистой кишечника
2) глубоких щелевидных язв - трещин
3) неправильной формы язв с подрытыми и валообразно приподнятыми краями со склонностью сливаться в более крупные, чаще локализующимися по ходу лимфатических сосудов кишечной стенки с очагами казеозного некроза
4) довольно глубоких язв с подрытыми и приподнятыми краями, некротическим процессом в центре, реактивной гиперемией и мелкими геморрагиями вокруг, на фоне не резко измененного рельефа слизистой оболочки , избирательным поражение правых отделов кишки и чередованием пораженных и непораженных ее участков
5) разлитой гиперемии, отека и инфильтрациии слизистой

9 . КАРДИНАЛЬНЫЕ СИНДРОМЫ БОЛЕЗНИ КРОНА

1) диарея, боли в животе, падение массы тела

2) коликообразные боли в животе без системных проявлений и локальной пальпаторной болезненности

3) Мальабсорбция

4) анорексией без диареи и болей в животе

5) желудочно-кишечное кровотечение

10. ПРЕПАРАТАМИ ПЕРВОЙ ЛИНИИ ПРИ БОЛЕЗНИ КРОНЫ ТОЛСТОЙ КИШКИ (КРОМЕ АНАРЕКТАЛЬНОЙ ЗОНЫ) УМЕРЕННОЙ АКТИВНОСТИ ЯВЛЯЮТСЯ

1) препараты, содержащие 5-аминосалициловую кислоту,

2) цитостатики

3) инфликсимаб

4) антибактериальные

5) системные стероиды, антибиотики (рифаксимин, метронидазол + фторхинолоны)

1. ОСНОВНЫМИ КЛИНИЧЕСКИМИ СИМПТОМАМИ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОГО ЯЗВЕННОГО КОЛИТА ЯВЛЯЮТСЯ

3) кишечные кровотечения, боли в животе, поносы, запоры, метеоризм, лихорадка

4) тенезмы, нейропсихические отклонения,

3) висцеральная гипералгезия, нейропсихические отклонения, полиморфизм жалоб

6) чередование запоров и поносов

7) абдоминальная боль и метеоризм

5.2. Основные понятия и положения темы

ЯЗВЕННЫЙ КОЛИТ (ЯК)

ОПРЕДЕЛЕНИЕ. ЯК - хроническое заболевание толстой кишки, характеризующееся иммунным воспалением ее слизистой оболочки. При ЯК поражается только толстая кишка, в процесс обязательно вовлекается прямая кишка, воспаление чаще всего ограничивается слизистой оболочкой (за исключением фульминантного колита) и носит диффузный характер.

В МКБ-10 пересмотра язвенный колит занимает рубрику **К51.**

ЭТИОПАТОГЕНЕЗ. В настоящее время считается, что воспалительные заболевания кишечника возникают вследствие генетически обусловленного нарушения иммунного ответа на безопасные внутриполостные антигены (нормальная микрофлора кишечника), что сопровождается хроническим воспалением и повреждением тканей ЖКТ.

КЛАССИФИКАЦИЯ (Российская группа по изучению ВЗК, 2016)

Для описания протяженности поражения применяется Монреальская классификация (2005), оценивающая протяженность макроскопических изменений при эндоскопическом исследовании толстой кишки: проктит - поражение ограничено прямой кишкой; левосторонний колит - поражение

распространяется до левого изгиба толстой кишки (включая проктосигмоидит); тотальный колит.

Тяжесть атаки ЯК согласно критериям Truelove-Witts

	Легкая	**Среднетяжелая**	**Тяжелая**
Частота дефекаций с кровью	<4	*>4*	>6, если:
Пульс	Нормальны значения	<90 уд/мин	>90 уд/мин или
Температура		<37,5°С	>37,5°С
Гемоглобин		>105 г/л	< 105 г/л или
СОЭ		<30 мм/ч	>30 мм/ч
Контактная ранимость слизистой оболочки толстой кишки	Нет	Есть	Есть

По **х**арактеру течения выделяют:1**.** Острое течение (менее 6 месяцев от дебюта заболевания): с фульминантным началом; с постепенным началом. 2. Хроническое непрерывное течение (отсутствие более чем 6-месячных периодов ремиссии на фоне адекватной терапии). 3.Хроническое рецидивирующее течение (наличие более чем 6-месячных периодов ремиссии): редко рецидивирующее (1 раз в год или реже); часто рецидивирующее (2 и более раз в год).

КЛИНИКА. Клиника ЯК включает кишечные, внекишечные симптомы и ассоциированные заболевания. Во всех случаях в патологический процесс вовлекается прямая кишка (проктит). Кроме этого может поражаться сигмовидная кишка (проктосигмоидит) и нисходящая ободочная кишка (левосторонний колит), или вся ободочная кишка (панколит). Внекишечные проявления заболевания встречаются у 6-47% пациентов и могут включать в себя остеопороз (15%), изъязвления полости рта (10%), артрит (5-10%), первичный склерозирующий холангит (3%), увеит (0,5-3%), пустулёзно-язвенный токсико-аллергический дерматит (0,5-2%), тромбоз глубоких вен (0,3%) и эмболию лёгочной артерии (0,2%). Ремиссией ЯК считают исчезновение основных клинических симптомов заболевания и заживление слизистой оболочки толстой кишки. Выделяют:1. Клиническую ремиссию - отсутствие примеси крови в стуле, отсутствие императивных/ложных позывов при частоте дефекаций не более 3 раз в сутки; 2. Эндоскопическую ремиссию - отсутствие видимых макроскопических признаков воспаления при эндоскопическом исследовании толстой кишки; 3. Гистологическую ремиссию - отсутствие микроскопических признаков воспаления.

Кишечные осложнения ЯК: 1. Кишечное кровотечение; 2. Токсическая дилатация ободочной кишки (токсический мегаколон). Если осложнение развивается на фоне адекватной интенсивной терапии показана экстренная операция, если пациент ранее не лечился назначают в/в ГКС в дозе, эквивалентной 75 мг преднизолона в сутки + метронидазол 1,5 г/сутки в/в. 3. Перфорация толстой кишки, являющаяся наиболее опасным осложнением ЯК с почти 50% смертностью. 4. Колоректальный рак: риск наиболее повышен у пациентов с тотальным ЯК, наличием ПСХ, семейного анамнеза колоректального рака.

ДИАГНОСТИКА. Однозначных диагностических критериев ЯК не существует. Диагноз выставляется на основании сочетания данных анамнеза, клинической картины и типичных эндоскопических и гистологических изменений

Обязательные лабораторные методы исследования:1. Общий анализ крови; 2. биохимический анализ крови - концентрация альбумина, калия, натрия, кальция, печеночные ферменты, креатинин, мочевина в сыворотке крови; 3. Белки острой фазы (повышение СРБ, кальпротектин - показатели, характеризующие активность заболевания); 4. Гемокоагулограмма; 5. Анализ кала на кишечную группу патогенных бактерий, яйца глистов и паразитов (исследование проводят, как минимум, трижды), исследование токсинов А и В Cl.difficile (при недавно проведенном курсе антибиотикотерапии или пребывании в стационаре для исключения псевдомембранозного колита).

Обязательные инструментальные методы исследования: 1. Обзорная рентгенография брюшной полости (при тяжелой атаке) для исключения токсической дилятации и перфорации толстой кишки; 2. RRS; 3. Колоноскопия с биопсией слизистой оболочки толстой кишки, последняя проводится при первичной постановке диагноза, при сомнениях в правильности ранее выставленного диагноза, при длительном анамнезе ЯК (более 7-10 лет);

4. Ирригоскопия; 5. Видеокапсульная эндоскопия; 6. Одно- или двухбаллонная энтероскопия. **Дополнительные инструментальные методы исследования:1.** Ультразвуковое исследование органов брюшной полости, забрюшинного пространства, малого таза; 2. Фиброгастродуоденоскопия.

ЛЕЧЕНИЕ (Российская группа по изучению ВЗК, 2016)

Показания к госпитализации: Уточнение диагноза основного заболевания, выявление его внекишечных проявлений. Обострение, которое невозможно купировать в амбулаторно-поликлинических условиях. Подозрение на развитие осложнений заболевания, в том числе и при необходимости их хирургического лечения.

Медикаментозная терапия. Проктит. Легкая и среднетяжелая атака.

Терапия заключается в назначении суппозиториев с месалазином (1-2 г/сут.) или ректальной пены месалазина (1-2 г/сут.). Оценка терапевтического ответа производится в течение 2 недель. При хорошем ответе терапия в указанных дозах пролонгируется до 6-8 недель. При неэффективности лечения эффективно подключение ректальных форм ГКС (суппозиториев с преднизолоном 10 мг х 1-2 раза в сутки). При достижении ремиссии проводится поддерживающая терапия - местное введение месалазина (свечи или ректальная пена) 1 -2 г х 3 раза в неделю в виде монотерапии (не менее 2 лет). При неэффективности к лечению следует подключить пероральные формы месалазина в дозе 3-4 г/сут. При отсутствии эффекта показано назначение системных кортикостероидов (преднизолон 30-40 мг/кг) в комбинации с азатиоприном (АЗА) 2 мг/кг или 6-меркаптопурином (6-МП) 1,5 мг/кг. Местная терапия (свечи с преднизолоном 10 мгх1-2 раза в сутки) может быть продолжена. При достижении ремиссии, индуцированной при помощи ГКС, поддерживающая терапия проводится при помощи АЗА 2 мг/кг или 6-МП 1,5 мг/кг не менее 2 лет.

Тяжелая атака (развивается крайне редко) – требует госпитализации в стационар.

Левосторонний тотальный колит. Легкая атака. Первая атака или рецидив требуют назначения месалазина внутрь 3 г/сут. (или сульфасалазин 4 г/сут.) в комбинации с месалазином в клизмах 2-4 г/сут. (в зависимости от эндоскопической активности). Терапевтический ответ оценивается в течение 2 недель. При ответе терапия продолжается до 6-8 недель. При отсутствии эффекта от местных и пероралъных препаратов 5-АСК целесообразно подключение ректальных форм ГКС (клизмы с суспензией гидрокортизона 125 мг 1-2 раза в сутки). Отсутствие ответа на терапию пероральной 5-АСК в сочетании с местным лечением, как правило, является показанием к назначению системных ГКС в дозе, эквивалентной 50-75 мг преднизолона. Суммарная продолжительность гормональной терапии не должна превышать 12 недель. При достижении ремиссии поддерживающая терапия проводится при помощи перорального месалазина 1,5 г/сут. Дополнительное введение месалазина в клизмах по 2 г 2 раза в неделю (т.н. «терапия выходного дня») увеличивает вероятность долгосрочной ремиссии. Допустимо назначение сульфасалазина (3 г) вместо месалазина.

Левосторонний тотальный колит среднетяжелая и тяжелая атака – лечение в условиях специализированного стационара. Основными препаратами, используемыми при тяжелых атаках ЯК являются системные ГКС и топические стероиды (будесанид), в комбинации с АЗА или 6-МП, генно-инженерные биологические препараты (инфликсимаб, адалимумумаб, голимумаб или ведолизумаб) в комбинации с АЗА или 6-МП.

Показаниями к хирургическому лечению ЯК служат неэффективность консервативной терапии (гормональная резистентность, неэффективность биологической терапии) или невозможность ее продолжения (гормональная зависимость), кишечные осложнения ЯК (токсическая дилатация, перфорация кишки, кишечное кровотечение), а также рак толстой кишки или высокий риск его возникновения.

Реабилитация. Санаторно-курортное лечение больным язвенным колитом и болезнью Крона не показано. В стадии ремиссии возможно применение лекарственных трав в качестве вспомогательной терапии **для лечения и профилактики анемии, при дисбактериозе кишечника, при метеоризме на этапе реабилитации (**трава зверобоя, цветки крапивы глухой, листья ежевики трава сушеницы топяной, тысячелистника и др.).

Диспансеризация. Цели диспансеризации –консолидация ремиссии, своевременная терапия обострений, профилактика осложнений в том числе ранняя диагностика колоректального рака. Группа «Д» наблюдения. Все больные наблюдаются районным гастроэнтерологом. При стойкой ремиссии периодичность наблюдений 1 раз в год, при неполной – индивидуально по показаниям. При отсутствие дисплазии ФКС 1 раз в 8-10 лет, при тотальном колите через 2-4 года, при легкой дисплазии –через 1-2 года, при тяжелой дисплазии – колэктомия.

Профилактика. Специфическая профилактика ЯК не разработана, так как причина заболевания не ясна. Вторичная профилактика проводится в рамках диспансерного наблюдения и включает: диетотерапию с исключением молока, перегоревших жиров, овощей и фруктов, содержащих плотную клетчатку. При

ЯК крайне нежелательно принимать НПВП, антибиотики, негативную роль может сыграть прерывание поддерживающей терапии.

БОЛЕЗНЬ КРОНА

ОПРЕДЕЛЕНИЕ. Болезнь Крона (БК) — хроническое рецидивирующее заболевание желудочно-кишечного тракта неясной этиологии, характеризующееся трансмуральным гранулематозным воспалением с сегментарным поражением различных отделов пищеварительного тракта.

В МКБ 10 БК занимает рубрики – **К 50** БК (регионарный энтерит); **К 50.0** БК тонкой кишки; **К 50.1** БК толстой кишки; **К 50.8** Другие разновидности Б;, **К 50.9** БК неуточненная.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Этиология воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК), в том числе БК, не установлена: заболевание развивается в результате сочетания нескольких факторов, включающих генетическую предрасположенность, дефекты врожденного и приобретенного иммунитета, кишечную микрофлору и различные факторы окружающей среды.

Патоморфологически БК любой локализации имеют общий характер: наличие гранулем, глубоких узких язв с ровными краями, напоминающие ножевые порезы, сегментарность поражения. Одним из существенных микроскопических отличий БК от ЯК является распространение воспалительного инфильтрата на все слои кишечной стенки (трансмуральный характер воспаления).

КЛАССИФИКАЦИЯ. Монреальская классификация БК (2005) по локализации поражения: терминальный илеит ± поражение верхних отделов желудочно-кишечного тракта ± поражение аноректальной зоны; 2. Колит; Илеоколит

По **распространенности поражения** выделяют: **1.** Локализованную БК: а. Поражение протяженностью менее 30 см. (<30 см подвздошной кишки + правый отдел толстой кишки); б. Возможно изолированное поражение небольшого участка толстой кишки; 2. Распространенную БК**:** а. Поражение протяженностью более 100 см (сумма всех пораженных участков).

По **характеру течения** выделяют: 1. Острое течение (менее 6 месяцев от дебюта заболевания); Хроническое непрерывное течение (отсутствие более чем 6-месячных периодов ремиссии на фоне адекватной терапии); 3. Хроническое рецидивирующее течение (наличие более чем 6-месячных периодов ремиссии).

Таблица 1

Тяжесть атаки по критериям Общества по изучению ВЗК при Ассоциации колопроктологов России (2009)

Критерий	**Степень тяжести атаки**		
	Легкая	**Среднетяжелая**	**Тяжелая**
Средняя частота стула/сутки за последние 3 дня	менее 4	4-6	7 и более
Боль в животе	отсутствует или незначительная	умеренная	сильная
Лихорадка, °С	отсутствует	<38°	>38°

Тахикардия	отсутствует	< 90 уд. в 1 мин.	> 90 уд. в 1 мин.
Снижение массы тела	отсутствует	< 5%	5% и более
Гемоглобин	> 100 г/л	90-100 г/л	< 90 г/л
СОЭ	норма	< 30 мм/час	> 30 мм/час
Лейкоцитоз	отсутствует	умеренный	высокий с изменением формулы
СРБ	норма	< 10 г/л	>10г/л
Гипопротеинемия	отсутствует	незначительная	выраженная
Внекишечные проявлении я (любые)	нет	есть	есть
Кишечные осложнения (любые)	нет	есть	есть

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

Внекишечные проявления БК:1. Артропатии (артралгии,артриты);2. Поражение кожи (узловатая эритема, гангренозная пиодермия); 3. Поражение слизистых (афтозный стоматит); 4. Поражение глаз (увеит, ирит, иридоциклит, эписклерит); 5. Анкилозирующий спондилит (сакроилеит), аксиальная или периферическая форма); 6. Первичный склерозирующий холангит (редко); 7. Остеопороз, остеомаляция; 8.Псориаз.

К осложнениям БК относятся: наружные свищи (кишечно-кожные); внутренние свищи (межкишечные, кишечно-пузырные, ректо-вагинальные); инфильтрат брюшной полости; межкишечные или интраабдоминальные абсцессы; стриктуры ЖКТ; кишечная непроходимость; анальные трещины; парапроктит (при аноректальном поражении); кишечное кровотечение.

ДИАГНОСТИКА. Однозначных диагностических критериев БК не существует, и диагноз выставляется на основании сочетания данных анамнеза, клинической картины и типичных эндоскопических и гистологических изменений.

Обязательные лабораторные методы исследования:1. Общий анализ крови; 2. Биохимический анализ крови - концентрация альбумина, калия, натрия, кальция, печеночные ферменты, креатинин, мочевина в сыворотке крови 3. Белки острой фазы (повышение СРБ, кальпротектин- показатели, характеризующие активность заболевания). 4. Гемокоагулограмма; 5. Анализ кала на кишечную группу патогенных бактерий, яйца глистов и паразитов (исследование проводят, как минимум, трижды), исследование токсинов А и В Cl.difficile (при недавно проведенном курсе антибиотикотерапии или пребывании в стационаре для исключения псевдомембранозного колита).

Обязательные инструментальные методы исследования: 1. Ректороманоскопия; 2. Обзорная рентгенография брюшной полости (при симптомах кишечной непроходимости); 3. Колоноскопия с илеоскопией;

4.ФЭГДС; 5. МРТ, КТ с контрастированием кишечника (диагностика свищей, абсцессов, инфильтратов);

6. Видеокапсульная эндоскопия; 7. Биопсия слизистой оболочки кишки в зоне поражения; 8. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости, забрюшинного пространства, малого таза; 8. Трансректальное ультразвуковое исследование прямой кишки и анального канала (при перианальных поражениях). Диагноз должен быть подтвержден: эндоскопическим и морфологическим методом; и/или эндоскопическим и рентгенологическим методом.

Общепринятыми являются **критерии достоверного диагноза БК по Lennard-Jones (1989),** включающие определение шести ключевых признаков заболевания:
1. Поражение от полости рта до анального канала: хроническое гранулематозное поражение слизистой оболочки губ или щек; пилородуоденальное поражение, поражение тонкой кишки, хроническое перианальное поражение; 2. Прерывистый характер поражения; 3. Трансмуральный характер поражения: язвы-трещины, абсцессы, свищи; 4. Фиброз: стриктуры; 5. Лимфоидная ткань (гистология): афтоидные язвы или трансмуральные лимфоидные скопления; 6. Муцин (гистология): нормальное содержание муцина в зоне активного воспаления слизистой оболочки толстой кишки; 7. Наличие саркоидной гранулемы.
Диагноз БК считается достоверным при наличии 3 любых признаков или при обнаружении гранулемы в сочетании с любым другим признаком.
ЛЕЧЕНИЕ. Показания к госпитализации. Диетотерапия (см. ЯК)
Лекарственные препараты, назначаемые пациентам с БК условно подразделяются на: 1. Средства для индукции ремиссии: глюкокортикостероиды (ГКС) [системные (преднизолон и метилпреднизолон) и топические (будесонид)], 2. Биологические препараты: инфликсимаб, адалимумаб и цертолизумаб пегол, а также антибиотики и 5-аминосалициловая кислота (5-АСК); 2. Средства для поддержания ремиссии (противорецидивные средства): 5-аминосалициловая кислота и ее производные, иммуносупрессоры (азатиоприн - АЗА, 6-меркаптопурин - 6-МП), инфликсимаб, адалимумаб и цертолизумаб пегол; 3. Вспомогательные средства для профилактики осложнений заболевания и нежелательного действия лекарственных препаратов (омепразол, препараты кальция, железа и т.п.).
БК илеоцекальной локализации (терминальный илеит, илеоколит), лёгкая атака. В качестве терапии первой линии используется будесонид (9 мг/сут. в течение 8 недель с последующим снижением по 3 мг в неделю до полной отмены). Терапевтический эффект будесонида следует оценивать через 2-4 недели. Эффективность месалазина при БК ограничена. В случае первой атаки при достижении клинической ремиссии (ИАБК≤150) допустима поддерживающая противорецидивная терапия месалазином или сульфасалазином не менее 2 г/сут.,
При среднетяжелой и тяжелой атаке БК обследование и лечение проводится в условиях стационара.
БК толстой кишки. Лёгкая атака. В данной ситуации может быть эффективен сульфасалазин в дозе 4 г или пероральный прием месалазина 4-4,8 г (таблетки,

таблетки ММХ, гранулы). Оценка терапевтического эффекта производится через 2-4 недели. При достижении клинической ремиссии (ИАКБ≤150) поддерживающая терапия проводится также сульфасалазином 2 г или месалазином 1,5-2 г (не менее 4 лет). При отсутствии терапевтического ответа лечение проводится как при среднетяжелой БК системными ГКС в сочетании с иммуносупрессорами, генно-инженерными биологическиит препаратами (инфликсимаб, адалимумумаб, голимумаб или ведолизумаб) в комбинации с АЗА или 6-МП

БК толстой кишки. Среднетяжелая и тяжелая атака любой локализации. Лечение проводится в условиях стационара.

БК с перианальными поражениями. Перианальные проявления при БК часто требуют хирургического лечения.

БК тонкой кишки (кроме терминального илеита). Легкая атака. Показано назначение месалазина 4 г/сут., прием которого в этой же дозе продолжается и в качестве поддерживающей терапии не менее 2 лет. Следует отдавать предпочтение препаратам с этилцеллюлозной оболочкой, обеспечивающей создание достаточной концентрации месалазина (Пентаса) в зоне поражения.

БК тонкой кишки. ***Среднетяжелая и тяжелая атака.*** Тяжелая атака БК любой локализации требует проведения интенсивной противовоспалительной терапии в специализированном стационаре

Реабилитация. Санаторно-курортное лечение больным язвенным колитом и болезнью Крона не показано. В стадии ремиссии возможно применение лекарственных трав в качестве вспомогательной терапии **для лечения и профилактики анемии, при дисбактериозе кишечника, при метеоризме на этапе реабилитации (**трава зверобоя, цветки крапивы глухой, листья ежевики трава сушеницы топяной, тысячелистника и др.).

Диспансеризация. Цели диспансеризации –консолидация ремиссии, своевременная терапия обострений, профилактика осложнений. Группа «Д» наблюдения. Все больные наблюдаются районным гастроэнтерологом.

Каждые 3 месяца - исследование С-реактивного белка, фекального кальпротектина; общий анализ крови. При динамическом нарастании уровня маркеров воспаления рекомендуется выполнять (илео) колоноскопию для оценки активности заболевания. Каждые 6 месяцев - УЗИ кишечника или колоноскопия. Ежегодно - рентгенологическое или МР-исследование кишечника исключения стриктурирующих и иных осложнений; местный осмотр перианальной области.

Профилактика. Специфическая профилактика БК не разработана, так как причина заболевания не ясна. Вторичная профилактика проводится в рамках диспансерного наблюдения и включает: диетотерапию с исключением молока, перегоревших жиров, овощей и фруктов, содержащих плотную клетчатку. При ЯК крайне нежелательно принимать НПВП, антибиотики, негативную роль может сыграть прерывание поддерживающей терапии.

- **5.3. Самостоятельная работа по теме:**

Разбор больного

5.4. Итоговый контроль знаний:

- - ответы на вопросы по теме занятия;

- - решение ситуационных задач

Вопросы по теме занятия

2. Этиология, патогенез язвенного колита (ЯК), БК (УК 1, ПК 5)
3. Гистологическая картина при ЯК, БК(УК 1, ПК 5)
4. Классификация ЯК, БК(УК 1, ПК 5)
5. Особенности поражения кишечника при ЯК, БК(УК 1, ПК 5)
6. Внекишечные проявления ЯК, БК (УК 1, ПК 5)
7. Диагностика ЯК, БК(УК 1, ПК 5)
8. Дифференциальная диагностика ЯК, БК (УК 1, ПК 5)
9. Подходы к терапии ЯК, БК(УК 1, ПК 5, ПК 6)
10. Показания к оперативному вмешательству при ЯК,БК (УК 1, ПК 5, ПК 6)

Ситуационные задачи по теме

Задача 1. (УК 1, ПК 5, ПК 6, ПК 8)

У больной 38 лет, жидкий стул со слизью и кровью до 6 - 8 раз в сутки, боли в животе больше слева в подвздошной области, тенезмы, субфебрильная температура, снижение веса, слабость. Страдает данным заболеванием 4 года, заболевание имеет тенденцию к рецидивированию. Объективно: бледность кожных покровов, тахикардия до 100, болезненность при пальпации живота по ходу нисходящей толстой кишки, которая пальпируется в виде болезненного спазмированного тяжа в диаметре 3 см. В анализе крови: гемоглобин 75 г/л, лейкоциты 10,0тыс., СОЭ 30мм/ч, гамма - глобулины 28,2%. Ирригоскопия: сглаженность рельефа слизистой нисходящего отдела толстой кишки, отсутствие гаустраций. ФКС - кишка спазмирована, осмотр крайне затруднен, отмечается контактная кровоточивость, на осмотренном участке прямой кишки множественные эрозии.

1. Сформулируйте диагноз.
2. Какое осложнение возникло у больной и какова причина?
3. С чем чаще всего приходится дифференцировать это заболевание?
4. Принципы терапии.
5. Какой лабораторный показатель коррелирует с эндоскопической активностью заболевания?

Задача 2. (УК 1, ПК 5, ПК 6, ПК 8)

Больная Б., 34 лет, поступила в клинику с жалобами на постоянные боли по всему животу, особенно в левых отделах, «урчание», частый жидкий стул с примесью слизи и крови, а также общую слабость, быструю утомляемость, летучие боли в суставах, периодическое повышение температуры тела более 38 градусов.

Больной себя считает в течение 2-х месяцев, когда впервые появились боли в животе и частый стул с наличием крови, по поводу чего была госпитализирована в инфекционное отделение с диагнозом «острая дизентерия». Через 5 дней была выписана, т.к. диагноз не подтвердился. Через 2 недели состояние больной снова ухудшилось: стул стал до 6-7 раз в сутки, амбулаторно

принимала «смекту», отвары зверобоя. Стул стал реже, но сохраняются примеси крови и слизи в кале. Обратилась к врачу, была госпитализирована в клинику.

Объективно: состояние средней степени тяжести. Кожные покровы и видимые слизистые бледные. В легких перкуторно - легочный звук, аускультативно - дыхание везикулярное. ЧДД - 19 в мин. Границы сердца в пределах нормы, ритм правильный, тоны приглушены. Пульс 87 в мин, ритмичный. Ад - 100/70 мм рт. Ст. Язык влажный, живот болезнен при пальпации по ходу толстой кишки. Печень, селезенка не пальпируются. Мочеиспускание не нарушено.

Общий анализ крови: нь - 104 г/л, эр - $3,2x10^{12}$/л, ретикулоциты 0,3%, тромбоциты 240 $x10^9$/л, лейкоциты 8,9 $x10^9$/л, э - 5%, б - 1%, с - 73%, л -17%, м - 4%, СОЭ - 27 мм/ч.

Общий белок - 70 г/л, альбумины - 59%, глобулины: α1 - 2,9%, α2- 7%, β- 12,7%, γ- 18,4%. Общий билирубин 15,6 мкмоль/л, прямой 3,6 мкмоль/л. Холестерин 4,6 ммолъ/л, тимоловая проба 4 ед., сулемовая 1,78 мл, АСТ - 0,7 ммоль/л, АЛТ - 0,88 ммоль/л.

Анализ мочи: цвет – бледно-желтый, реакция - кислая, уд.вес - 1012, белок и сахар - не обнаружены. Лейкоциты - единичные в поле зрения.

1. Ваш предварительный диагноз?
2. Какие обследования нужно провести для верификации диагноза?
3. При RRS (осмотрено 20 см): слизистая прямой кишки резко гиперемирована, контактно кровоточит, сосудистый рисунок ослаблен, на всем протяжении – множество эрозий до 5 мм в диаметре; на ирригоскопии – форма и положении толстой кишки обычные, полностью отсутствует гаустрация в области сигмовидной и нисходящей ободочной кишки. Уточните диагноз на основании клинических и дополнительных инструментальных данных.
4. План лечения?
5. Критерии ремиссии и перехода на поддерживающую базисную терапию?

Задача 3. (УК 1, ПК 5, ПК 6, ПК 8)

Больная П., 28 лет заболела внезапно: появилась высокая температура до 39 градусов, боли в левой подвздошной области, частый стул до 9 раз в день с кровью. В кале обнаружены: слизь, большое количество лейкоцитов, эозинофилов, эритроцитов.

В анализе крови: Нв - 90 г/л, ЦП - 0,75, лейкоциты $14*10^9$/л, э-12, п/я-10, с-38, л-34, м-6, СОЭ-35 мм/ч.

RRS - слизистая прямой кишки резко гиперемированна, контактно кровоточит, множество поверхностных язв, покрытых фибрином.

a. Ваш предварительный диагноз, в том числе дифференциальный?
b. План обследования?
c. При биопсии дистальных отделов сигмовидной кишки – отек и набухание слизистой, дефекты эпителия, выраженная полиморфноклеточная инфильтрация слизистой, множественные крипт-абсцессы. Для какого заболевания характерна данная картина?

d. Окончательный диагноз.
e. Лечебная тактика

Задача 4. (УК 1, ПК 5, ПК 6, ПК 8)

Больной В., 21 год, поступил с жалобами на частый жидкий стул до 10-15 раз в сутки, слабость, похудание, субфебрильную температуру, неприятные ощущения внизу живота, справа от пупка. Обследован в инфекционной больнице, патологии не найдено, направлен на дообследование в гастроэнтерологическое отделение с диагнозом хронический энтероколит, неизвестной давности. Объективно: состояние средней тяжести, кожные покровы бледные, пониженного питания. Язык обложен белым налетом, влажный, выраженный сосочковый слой. Живот вздут, болезненный в правой подвздошной области, здесь же пальпируется слепая кишка, уплотненная, малоподвижная, не урчит.

RRS - слизистая прямой кишки слегка гиперемирована и отечна, других изменений нет. Ирригоскопия, ирригография - значительные изменения определяются в области слепой кишки: стенки ее уплотнены, по типу «булыжной мостовой», просвет сужен, отмечается ограничение подвижности. Четко определяется заброс бария в терминальный отдел подвздошной кишки.

Копрология: крови в кале нет, слизь ++, жирные кислоты ++, мыла ++, растительная клетчатка ++, крахмал++, иодофильная флора +, лейкоциты до 10 в п/зр.

1) Ваш диагноз?
2) Самая типичная локализация процесса при данной патологии?
3) Какие ещё отделы могут поражаться?
4) С какими заболеваниями необходимо проводить дифференциальный диагноз?
5) План лечения?

Задача 5. (УК 1, ПК 5, ПК 6, ПК 8)

Больной Н., 30 лет в течение нескольких лет лечится у проктолога по поводу рецидивирующего парапроктита, геморроя. Длительное время страдает запорами, в последний месяц отмечает жидкий стул 4-6 раз в сутки с примесью крови, боли в крестце.

RRS - слизистая прямой кишки отечна, гиперемирована, имеются щелевидные язвы глубокие с гнойным налетом, на 6 часах свищевой ход. Биопсия - гигантоклеточная гранулема.

1. Ваш диагноз?
2. Дальнейшее обследование?
3. Какие внекишечные проявления можно заподозрить у данного больного? Какое обследование нужно провести?
4. Своевременно ли был установлен диагноз?
5. План лечения?

6.Домашнее задание для уяснения темы занятия (согласно методическим указаниям к внеаудиторной работ по теме следующего занятия)

7. Тематика НИР – Эффективность терапии ингибиторами ФНО пациентов с БК

8. Рекомендованная литература по теме занятия (включая законодательные и нормативно-правовые документы)

Перечень основной литературы				Кол-во экземпляров	
№ п/п	Наименование, вид издания	Автор(-ы), составитель(-и), редактор(-ы)	Место издания, издательство, год	В библиотеке	На кафедре
1	2	3	4	5	6
1.	Внутренние болезни [Электронный ресурс] : учеб. для мед. вузов. Т. 1.. - Режим доступа: https://www.books-up.ru/ru/read/vnutrennie-bolezni-v-2-t-t-1-2990917/	ред. С. И. Рябов	СПб. : СпецЛит, 2015.	ЭБС Букап	-/-
2.	Внутренние болезни [Электронный ресурс] : учеб. для мед. вузов. Т. 2.. - Режим доступа: https://www.books-up.ru/ru/read/vnutrennie-bolezni-v-2-t-t-2-2991838/	ред. С. И. Рябов	СПб. : СпецЛит, 2015.	ЭБС Букап	-/-
3.	Внутренние болезни [Электронный ресурс] : учебник. Т. 1. - Режим доступа: http://www.studmedlib.ru/ru/book/ISBN9785970433102.html	ред. В. С. Моисеев, А. И. Мартынов, Н. А. Мухин	М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015.	ЭБС Консультант студента (ВУЗ)	-/-
4	Внутренние болезни [Электронный ресурс] : учебник. Т. 2. - Режим доступа: http://www.studmedlib.ru/ru/book/ISBN9785970433119.html	ред. В. С. Моисеев, А. И. Мартынов, Н. А. Мухин	М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015.	ЭБС Консультант студента (ВУЗ)	-/-
5	Гастроэнтерология [Электронный ресурс] : руководство. - Режим доступа: http://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970432730.html	Я. С. Циммерман	М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015.	ЭМБ Консультант врача	-/-

1. **Перечень дополнительной литературы**

2.

				Кол-во экземпляров	
1	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**
1	Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: анатомо-эндоскопические и клинико-инструментальные основы этиологии, патогенеза, диагностики и лечения	О. Б. Дронова, И. И. Каган, А. А. Третьяков	М. : БИНОМ, 2014.	1	-/-
2	Гастроэнтерология [Электронный ресурс] : рук. для врачей. - Режим доступа: https://www.books-up.ru/read/gastroenterologiya-3001020/?page=1	ред. Е. И. Ткаченко	СПб. : СпецЛит, 2013.	ЭБС Букап	-/-
3	Гастроэнтерология [Электронный ресурс] : руководство. - Режим доступа: http://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970432730.html	Я. С. Циммерман	М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015.	ЭМБ Консультант врача	-/-
4	Классификации заболеваний внутренних органов [Электронный ресурс] : учеб. пособие. - Режим доступа: https://www.books-up.ru/read/klassifikacii-zabolevanij-vnutrennih-org	ред. А. В. Гордиенко, В. Ю. Голофеевский	СПб. : СпецЛит, 2013.	ЭБС Букап	-/-

3. **Электронные ресурсы:**
4. ЭБС КрасГМУ «Colibris»;
5. ЭБС Консультант студента ВУЗ
6. ЭМБ Консультант врача
7. ЭБС Айбукс
8. ЭБС Букап
9. ЭБС Лань
10. ЭБС Юрайт
11. СПС КонсультантПлюс
12. НЭБ eLibrary
13. БД Sage
14. БД Oxford University Press
15. БД ProQuest
16. БД Web of Science
17. БД Scopus

БД MEDLINE Complet

1. Индекс ОД. О.01.14.126. Тема занятия: «Болезни кишечника, ассоциированные с приемом анибактериальных препаратов».

2. Форма организации занятия –практическое.

3. Методы обучения: Объяснительно-иллюстративный

4. Значение темы. Неоправданное и бессистемное использование современных антибиотиков способно существенно изменить микрофлору желудочно-кишечного тракта, не только вызывая нарушение функции, но и патоморфологические изменения кишечника. Такие нозологические формы получили название антибиотикассоциированной диареи (ААД). Исследования в США и Канаде показали ежегодное увеличение на 20% количества связанных с CDI госпитализаций у пациентов, выписанных из учреждений экстренной медицинской помощи.

Цели обучения*:*

Общая цель: - УК 1, ПК 1, ПК 2, ПК 5, ПК 6, ПК 8

Учебная цель: знать - этиологию, патогенез, клиническую картину, закономерности течения, важнейшие осложнения, прогноз и наиболее информативные методы диагностики

Уметь: провести обследование больных , интерпретировать данные дополнительных методов обследования;

владеть: современными схемами патогенетической и симптоматической терапии

5. План изучения темы:

5.1. Контроль исходного уровня знаний.

Тестовые задания по теме с эталонами ответов .(УК 1, ПК5, ПК 6 ПК 8)

1. 1. ЧАСТАЯ ПРИЧИНА РАЗВИТИЯ ПСЕВДОМЕМБРАНОЗНОГО КОЛИТА
1) неизвестна
2) длительное применение антибиотиков
3) пищевая токсикоинфекци
4) злоупотребление алкоголем
5) Helicobacter pylori

2. ЭТИОЛОГИЧЕСКИМ ФАКТОРОМ ПСЕВДОМЕМБРАНОЗНОГО КОЛИТА ЯВЛЯЕТСЯ
1) clostridium dificille
2) неспецифическая кокковая флора
3) гемолитический стрептококк
4) кишечная палочка
5) причина болезни неизвестна

3. ЧЕМ В МОРФОЛОГИЧЕСКОМ ОТНОШЕНИИ ПРЕДСТАВЛЕНЫ МЕМБРАНЫ ПРИ ПСЕВДОМЕМБРАНОЗНОМ КОЛИТЕ?
1) соединительной тканью;
2) клетками собственной пластинки слизистой оболочки кишечной стенки;
3) тканевым детритом
4)лимфоцитами
5) фибрином.

4. КАКОЙ ИЗ ПЕРЕЧИСЛЕННЫХ МЕТОДОВ ИНСТРУМЕНТАЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ЯВЛЯЕТСЯ «ЭТАЛОННЫМ» ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ ПСЕВДОМЕМБРАНОЗНОГО КОЛИТА НА РАННЕЙ СТАДИИ ЗАБОЛЕВАНИЯ?

1) ректороманоскопия;
2) ирригоскопия;
3) колоноскопия.
4) УЗИ органов брюшной полости
5) МСКТ

5. НАИБОЛЕЕ ЧАСТАЯ ПРИЧИНА РАЗВИТИЯ ПСЕВДОМЕМБРАНОЗНОГО КОЛИТА В МНОГОПРОФИЛЬНОМ СТАЦИОНАРЕ:

1) неизвестна;
2) применение антибиотиков или суперинфекция при выполнении медицинских манипуляций;
3) пищевая токсикоинфекция.
4) нарушение микрофлоры кишечника
5) неправильно подобранная диета

6. К ОСЛОЖНЕНИЯМ ПСЕВДОМЕМБРАНОЗНОГО КОЛИТА ОТНОСЯТ ВСЕ НИЖЕПЕРЕЧИСЛЕННЫЕ, КРОМЕ:

1. электролитные нарушения
2. артериальная гипотония
3. дегидратация
4. перфорация тонкой кишки
5. токсический мегаколон

7. ПРЕПАРАТОМ ВЫБОРА ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПСЕВДОМЕМБРАНОЗНОГО КОЛИТА ЯВЛЯЕТСЯ:

1. ванкомицин
2. ципрофлоксацин
3. цефалоспорины
4. аминогликозиды
5. макролиды

8. КАКОЕ УТВЕРЖДЕНИЕ НЕВЕРНО В ОТНОШЕНИИ ПСЕВДОМЕМБРАНОЗНОГО КОЛИТА:

1. обычно развивается после приема антибиотиков
2. лечение заключается в назначении метронидазола (внутрь или внутривенно) и при необходимости ванкомицина (только внутрь)
3. токсин Cl. difficile выявляется в 100% случаев
4. осложнением могут быть токсический мегаколон и перфорация кишечника
5. может развиться после однократного приема антибиотика

9. «ЭТАЛОННОЙ» КОМБИНАЦИЕЙ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПСЕВДОМЕМБРАНОЗНОГО КОЛИТА ЯВЛЯЕТСЯ:

1. линкомицин + цефалоспорин;

2. ванкомицин + тетрациклин;
метронидазол + клиндамицин + кишечные адсорбенты**:**
3. ванкомицин + метронидазол + кишечные адсорбенты;
4. эритромицин + клиндамицин + кишечные адсорбенты.
5.

10. ГДЕ ЧАЩЕ ЛОКАЛИЗУЮТСЯ ПСЕВДОМЕМБРАНЫ ПРИ ПМК?
1. дистальные отделы ободочной кишки и в прямой кишке
2. двенадцатиперстная кишка
3. проксимальные отделы ободочной кишки
4.только в прямой кишке
5.вся ободочная кишка

5.2. Основные понятия и положения темы
ПСЕВДОМЕМБРАНОЗНЫЙ КОЛИТ

Неоправданное и бессистемное использование современных антибиотиков способно существенно изменить микрофлору желудочно-кишечного тракта, не только вызывая нарушение функции, но и патоморфологические изменения кишечника. Такие нозологические формы получили название антибиотикассоциированной диареи (ААД).

Clostridium difficile является ведущим клинически значимым патогеном, на долю которого приходится до 20% всех ААД и 40- 45% всех случаев внутрибольничной ААД в странах Европы и Северной Америки. Наиболее серьезную проблему ААД представляют в больницах с числом коек более 200, в которых уровень заболеваемости инфекцией Clostridium difficile (CDI) составляет от 30,8 до 40,3 случаев на 100 000 больных. Исследования в США и Канаде показали ежегодное увеличение на 20% количества связанных с CDI госпитализаций у пациентов, выписанных из учреждений экстренной медицинской помощи. В последующие годы рост стал более умеренным, но начали появляться сообщения о случаях CDI в амбулаторной практике, с чем раньше не сталкивались.

Псевдомембранозный колит (ПМК) – острое воспалительное заболевание кишечника, которое является вариантом тяжелого течения антибиотик-ассоциированной диареи (ААД), вызываемым спорообразующим анаэробным микробом Clostridium difficile (CD).

Код по МКБ-10 – А 04.7 - Энтероколит, вызванный CD.

ПМК впервые был описан американским хирургом J. Finney в 1893 году у пациентки, прооперированной по поводу опухоли пилорической части желудка, у которой развилась тяжёлая диарея, повлекшая смерть на 15-й день. На аутопсии в кишечнике были обнаружены дифтеритические мембраны, что, собственно, и послужило основанием для введения данного термина. Лишь во второй половине 70-х годов XX столетия было уста- новлено этиологическое значение специфического возбудителя CD в патогенезе ААД.

Этиология. Псевдомембранозный колит возникает в результате колонизации кишечника микроорганизмом CD. CD – грамположительный, спорообразующий,

анаэробный микроорганизм, который входит в состав нормальной микрофлоры кишечника (0,01-0,001% всей микро- флоры). CD широко распространены в природе, поскольку являются постоянными обитателями кишечника многих видов животных (домашних и диких). Споры устойчивы к нагреванию и способны к длительному (в течение нескольких лет) переживанию в аэробных условиях. Важнейшими факторами патогенности CD являются энтеротоксин А, вызывающий повреждение колоноцитов, диарею, и токсин В (цитотоксин), предположительно ответственный за цитопатогенное действие и развитие энцефалопатии у пациентов с ПМК.

Эпидемиология. CD могут обнаруживаться в испражнениях приблизительно 3-6% здоровых людей различных возрастных групп, включая новорожденных, и более чем у 20% пациентов, получающих антибактериальную терапию. Хотя риск инфицирования при прямом контакте с бактериовыделителем или пациентом, как правило, невелик, длительный контакт может привести к развитию инфекций, с выраженными клиническими проявлениями. Наблюдения показывают, что наибольший риск инфицирования CD имеют пациенты хирургических и реа- нимационных отделений и палат интенсивной терапии. ПМК развивается среди госпитализированных пациентов с частотой до 1 случая на 100-200 пациентов (в зависимости от профиля стационара), а среди амбулаторных пациентов при получении оральных антибиотиков - с частотой 1-3 случая на 100 000 больных. Трансмиссия вегетативных форм CD от инфицированных (дети, медицинский персо- нал, лица, осуществляющие уход за больными, и сами пациенты) к здоровым лицам осущест- вляется через такие факторы передачи, как руки и предметы ухода. Кроме этого, установлена возможность широкого контаминирования CD различных внутригоспитальных объектов (по- стельные принадлежности, мебель, душевые, туалеты и др.) . Бытовая передача CD с уча- стием различных факторов создает серьезный риск развития внутрибольничной инфекции, особенно у пациентов, получающих массивную антибактериальную терапию и длительно на- ходящихся в стационаре . Эпидемиологическая оценка случаев ин-фекции CD основывается на длительности вре- менного интервала от момента госпитализа- ции до появления клинических проявлений . ПМК может развиваться как в период антибактериальной терапии, так и через 1-10 дней после прекращения лечения. Возможно отсроченное развитие колита через 6-8 недель максимально до 12 недель после антибиотико- терапии [10, 20, 21]. Исследования вспышек больничной инфекции в Квебеке и США показали, что их воз- будителем преимущественно был прежде мало- распространенный штамм CD BI/NAP1/027. Этот штамм имеет несколько уникальных осо- бенностей, в т. ч. способность вырабатывать большое количество токсинов А и В, наличие двойного (бинарного) токсина и устойчивость к фторхинолонам. Изучение вспышки в Квебеке выявило угрожающую заболеваемость (22,5 случая на 1000 госпитализаций) и высо- кую летальность (6,9%). До этой вспышки за-болеваемость составляла 6 случаев на 1000 го- спитализаций, а летальность - 1,5% Сложность современной ситуации по контролю за внутрибольничным инфициро- ванием пациентов CD состоит в том, что, во- первых, контроль за

обсемененностью спорами CD в стационарах не проводится и, во-вторых, споры CD резистентны к действию стандартных дезсредств.
Патогенез. Патогенез ПМК включает следующие этапы - нарушение нормальной микрофлоры толстой кишки; колонизация толстой кишки продуцирующими токсин штаммами CD; вы- работка токсинов (A и B); воспаление и по-вреждение слизистой оболочки толстой кишки (до некроза эпителия и образования мембран в тяжелых случаях). Важнейшим и наиболее мощным ко-фактором, способствующим развитию CDI яв- ляется использование антибиотиков. Недавнее (обычно не позднее 2 месяцев) применение анти-биотиков служит предшествующим фактором развития ПМК в 60-85% случаях. Длительноеприменение антибиотиков или же одновремен- ное применение 2-х и более антибактериальных препаратов ещё более повышает риск развития ПМК . Несмотря на то, что CDI может быть спровоцирована практически любыми анти-биотиками и/или антимикробными препарата- ми, включая сульфаниламиды и метронидазол, тем не менее, наиболее часто развитие CDI (до 6% от общего числа лечившихся) отмечается на фоне приема цефалоспоринов II и III поколе-ния, клиндамицина, ампициллина, амоксицил- лина с клавулановой кислотой, фторхинолонов . Предрасполагающие факторы ПМК, при которых имеет место нарушение микроэколо- гии кишечника, сопровождающееся колони- зацией CD: возраст старше 60 лет; длительное нахождение в стационаре (особенно в одной палате с инфекционным пациентом, в хирургическом и реанимационном отделении); дли- тельное использование назогастральных зон- дов и клизм; операции на органах брюшной полости; антисекреторная терапия ингибито-рами протонной помпы и H2-блокаторами; антинеопластическая химиотерапия и имму- носупрессивная терапия; злокачественные но- вообразования; ишемия кишечника; почечная недостаточность; хронические воспалительные заболевания кишечника; хронические обструк- тивные заболевания легких; иммунодефицит- ные состояния. Патоморфология. Патоморфологические изменения вы- вляются преимущественно в толстой кишке. Протяженность поражения толстой кишки ва-риабельна: чаще процесс локализуется в пря- мой, сигмовидной и нисходящей кишке, но не- редки случаи тотального поражения толстой кишки (ректосигмоидит -54%, левосторонний колит – 28%, тотальный колит – 18%). У 35% пациентов с ПМК воспалительные изменения ограничены толстой кишкой, в остальных слу- чаях вовлекается и тонкий кишечник. Морфологическая картина слизистой толстой кишки при C. difficile-ассоциированном колите может выглядеть, в зависимости, от тя-жести заболевания следующим образом: неиз- мененная при визуальном осмотре слизистая; незначительная эритема и отек слизистой; вы- раженная эритема, зернистость, отечность, появление геморрагий; образование псевдо- мембран на фоне резко выраженных воспа- лительно-геморрагических изменений [1, 31]. Псевдомембраны - морфологический признак псевдомембранозного колита (ПМК) - фибри- нозные пленки, образовавшиеся на участках некроза клеток эпителия слизистой кишки, макроскопически выглядящие как бледные серовато-желтые бляшки размером 0,5-2,0 см диаметре на слегка приподнятом основании. В тяжелых случаях видны фокальные некрозы, глубокие язвы с перфорацией . При исследовании микропрепарата при ПМК выявляется некроз эпителия;

фибрино- вый выпот с нейтрофилами, типичные изъяз- вления слизистой напоминающие извержения вулкана; формирование псевдомембран [1, 4, 13]. Клиника ПМК Клиническая картина ПМК вариабельна, особенно в острый период заболевания, может развиваться как в период антибактериальной Таблица 2 – Факторы риска, ассоциированные с инфекции Clostridium difficile

Изменения	Факторы риска
Нарушение кишечной флоры/или иммунной системы слизистой оболочки	Лечение антибиотиками Фторхинолон-резистентный штамм BI/NAP1/027 Ингибиторы протонной помпы и блокаторы Н2-рецепторов Химиотерапия, трансплантации гемопоэтических стволовых клеток и солидных органов Глюкокортикостероиды Лучевая терапия Кишечный стаз (медикаментозный) Абдоминальная хирургия Назогастральный зонд и клизмы
Контаминация окружающей среды	Продолжительность пребывания в больнице Инфицирование продуктов питания, домашних животных
Факторы хозяина	Возраст >65 лет Несколько сопутствующих заболеваний Peripartum (месяц до родов и первые несколько месяцев после родов) Воспалительные заболевания кишечника ВИЧ Хроническая болезнь почек, требующая проведения гемодиализа Злокачественные новообразования ХОБЛ

терапии, так и через 1-10 дней после прекраще- ния лечения. Возможно отсроченное развитие колита (через 6-8 недель после антибиотикоте- рапии) [2-5, 31]. В клинической картине ПМК доминирует диарейный синдром, который в отдельных слу- чаях может выступать даже как единственный симптом. В отдельных случаях манифестация заболевания может начинаться с лихорадки. Частота дефекаций в сутки достигает 5 и более раз, доходя в отдельных случаях до 20–30. Стул, как правило, водянистый, небольшого объема, но учитывая кратность дефекаций, могут раз- виваться водно-электролитные расстройства разной степени выраженности. Диарея носит упорный характер и может сохраняться до 8-10 недель, в отдельных случаях расстройство стула может носить перемежающий характер, когда диарея сменяется оформленным стулом, сохраняющимся таковым в течение 1 - 2 дней. Часто стул содержит примесь слизи, тогда как примесь крови не характерна [1, 2, 4, 9]. Легкие формы ПМК чаще всего не диа- гностируются, можно предположить развитие ПМК у

пациентов с диареей, возникшей на фоне лечения антибиотиками. При заболевании лег- кой степени развивается водянистая диарея, не сопровождающаяся системными симптомами и явлениями колита при эндоскопическом обсле- довании. Отмена антибиотика приводит к прекращению поносов через 3-4 дня [2-5]. При среднетяжелых формах ПМК отмена антибиотика не приводит к исчезновению диареи. Стул частый, водянистый, со слизью и кровью. Повышается температура, появляются признаки интоксикации: слабость, разбитость, тошнота, рвота, тахикардия до 100 ударов в минуту умеренное снижение артериального давления. Боли в животе, которые усиливаются перед дефекацией, могут быть ложные позывы, тенезмы. При объективном исследовании жи- вот умеренно вздут, отмечается болезненность при пальпации по ходу толстой кишки. Ха- рактерен умеренный лейкоцитоз (до 15,0×10-9 /л) с нейтрофильным сдвигом. При эндоско- пии можно часто наблюдать характерную для ПМК картину [4, 9]. При тяжелом течении ПМК на первое место выходят системные про- явления: спутанное сознание, лихорадка; тахи- кардия больше 100 ударов в минуту, падение систолического артериального давления ниже 100 мм рт. ст.; вентиляционные нарушения; лейкоцитоз достигает 15,0×10-9 /л и выше (до лей- кемоидной реакции), азотемия. У пациентов с таким вариантом заболевания диарея может отсутствовать при токсической дилатации тол- стой кишки [1, 2, 4, 9, 19, 20]. Осложнения псевдомембранозного ко- лита: токсический мегаколон, перитонит, пер- форация толстой кишки, тяжёлый синдром мальабсорбции (истощение, отёки, асцит); дегидратация, артериальная гипотензия, гипока- лиемия, почечная недостаточность [9, 15, 20]. Фульминантное течение ПМК пред- ставляет наибольшую трудность в плане диа- гностики в силу необычности выявляемой клинической симптоматики [13, 15]. Для фуль- минантного течения ПМК характерно бы- строе прогрессирование процесса. Диарейный синдром при фульминантном течении может отсутствовать. Почти у половины больных регистрируются запор и признаки кишечной не- проходимости. У таких пациентов выявляются признаки «острого живота», лихорадка бывает выше 40°С. У ряда больных, получавших хими- отерапию по поводу злокачественных опухо- лей, псевдомембранозный колит развивается на фоне лейкопении. При УЗИ и компьютерной томографии брюшной полости выявляется ас- цит и значительное утолщение стенки толстой кишки .

Особенностью ведения таких пациентов является то, что базисная медикаментозная терапия оказывается малоэффек- тивной и требуется радикальное хирургическое вмешательство (субтотальная колэктомия). Ле- тальность при фульминантном течении псевдо- мембранозного колита достигает 58% [15, 20]. Рецидивирующее течение ПМК наблюда- ется в 20% случаев у пациентов с первично уста- новленным диагнозом после проведения стан- дартной антибиотикотерапии. У пациентов, которые перенесли хотя бы один рецидив, риск рецидивирующего течения ПМК возрастает до 45-68%. Механизм формирования рецидиви- рующего течения ПМК до сих пор остается до конца не выясненным. Полагают [4, 6, 9], что основной причиной является неполная санация кишечника от спор CD, хотя не исключается ре- инфицирование. Факторы риска рецидивирую- щего течения ПМК: наличие в анамнезе пред-

шествующих эпизодов диареи, обусловленных CD; длительные курсы антибиотикотерапии в анамнезе; женский пол, начало заболевания весной. Диагностика ПМК Анамнез - диагноз ПМК следует заподо- зрить у любого пациента с диареей, который получал антибиотики в течение предшествую- щих 3 месяцев, был недавно госпитализирован и / или возникла диарея через 48 часов или бо- лее с момента госпитализации. Общий анализ крови при ПМК – лейко- цитоз, достигающий 15,0×109 /л, а в ряде случаев выявляются даже лейкемоидные реакции, при которых количество лейкоцитов может дости- гать 40,0-50,0×109 /л, сдвиг лейкоцитарной фор- мулы влево, повышение СОЭ. Биохимический анализ крови: при тяжелом течении болезнинаблюдается гипопротеинемия, гипоальбуми- немия, гипокалиемия, гиперкреатининемия. Уровень лактата сыворотки крови, как прави- ло, повышен (≥ 5 ммоль/л) [4, 5, 15, 19]. Общий анализ кала: слизь, детрит, лей- коциты, эритроциты, иногда кристаллы Шар- ко-Лейдена. Рутинное бактериологическое ис- следование кала выявляет, как правило, рост Staphylococcus, Proteus или Pseudomonas. Бактериологическое исследование кала (копрокультура) имеет важное значение для эпидемиологических исследований (уровень рекомендаций AII). В клинической практике выделение возбудителя имеет второстепенное значение, так как малодоступно, дорогосто-яще и не отвечает клиническим потребностям в связи с медленным ростом бактерий. В то же время, это наиболее чувствительный тест (чув- ствительность - 90-100%, специфичность - 84- 100%), но рост медленный и может привести к задержке в диагнозе, если используется отдель- но. В исполнении экспертной лаборатории тест обеспечивает стандарт, по которому другие клинические испытания результаты сравнива- ются (уровень рекомендаций BIII) (табл. 3). Иммуноферментный анализ (ИФА) на глутаматдегидрогеназу - очень чувствительный тест (чувствительность - 85-100%, специфич- ность - 87-98%). Тест обнаруживает присутствие глутаматдегидрогеназы, продуцируемой CD (уровень рекомендаций BII). Токсин-тестирование является наиболее важным клинически, но затрудняется недоста- точной чувствительностью. Одной из потенци- альных стратегий для преодоления этой пробле- мы является 2-х ступенчатый метод, который использует ИФА для обнаружения глутамат- дегидрогеназы (GDH) как первоначального теста, а затем используют анализ на клеточную цитотоксичность или токсигенную культуру, как подтверждающий тест только для образ- цов GDH-положительного стула. Полимераз- ная цепная реакция (ПЦР), как представляется, быстрый, чувствительный, и конкретный тест, который может обеспечить решение проблемы диагностики CDI. Обзорная рентгенография органов брюшной полости при ПМК - характерно взду- тие толстой кишки. В некоторых случаях при обзорном исследовании выявляется токсиче- ское расширение толстой кишки, сочетающее- ся с симптомом «отпечатка большого пальца» за счет изъязвлений, что является противопо- казанием к проведению контрастного иссле- дования. Ирригография выявляет отёк стенки кишки, расширение складок, нарушение гау- страции, зубчатость контуров толстой кишки, связанная с изъязвлением слизистой оболочки или наличием псевдомембран, между выпуклы- ми поверхностями которых затекает бариевая взвесь. При ректороманоскопии и колоноскопии отмечают диффузную

гиперемию и отечность слизистой кишечника с утолщением стенки кишки, серо-желтые бляшки (мембраны) диа- метром 0,2-1,5 см, которые плотно спаяны сослизистой, при попытке их снять появляется кровь; бляшки могут сливаться, образуя псев- домембранозные поля. Выделяют 3 эндоско- пические стадии развития ПМК: катаральное воспаление (отек и гиперемия) слизистой обо- лочки, эрозивно-геморрагическое поражение, псевдомембранозное поражение (образование псевдомембран на фоне резко выраженных вос- палительно-геморрагических изменений)
Ректороманоскопия и колоноскопия у па- циентов с фульминантным колитом могут быть противопоказаны из-за риска перфорации. Ограниченная проктоскопия с минимальной инсуфляцией воздуха может быть полезным диагностическим инструментом в случае диа- гностической дилеммы [4, 15, 19, 20]. Компьютерная томография и эхография обнаруживают утолщение или диффузный отек стенки толстой кишки с явлениями периколита и, в тяжелых случаях, выпот в брюшной поло- сти. Чувствительность метода эхографии со- ставила 95%, специфичность - 47%, точность - 84%. Ультразвуковой метод может служить одним из первых и общедоступных методов вы- явления признаков ПМК у тяжелой категории пациентов, получающих массивную антибакте- риальную терапию. Обоснование диагноза ПМК В клинических условиях в основе диагно- за ПМК лежит правильно собранный анамнез, подтверждающий связь диареи с антибиоти- котерапией. Эндоскопия толстой кишки выявляет патогномоничные для ПМК псевдомембраны, обеспечивает проведение дифференциальной диагностики и выявление сопутствующих заболеваний. Однако эндо- скопия толстой кишки характеризуется низкой чувствительностью, высокой стоимостью, и инвазивностью обследования. Ультразву- ковой метод может служить одним из первых и общедоступных методов выявления признаков ПМК у тяжелой категории пациентов, получа- ющих массивную антибактериальную терапию. Диагноз CDI подтверждается, когда ци- тотоксин присутствует в стуле пациента. Тести- рование стула на CD или его токсины должно выполняться только при диарее (неоформлен- ный стул), если кишечную непроходимость из- за CD не подозревают (уровень рекомендацииBII). Тестирование стула от бессимптомных пациентов не является клинически полезным, в том числе в качестве теста на излечение. Это не рекомендуется, за исключением эпидемиоло- гических исследований (уровень рекомендаций BIII). Дифференциальная диагностика ПМК проводится с другими кишечными инфекция- ми – вирусный гастроэнтерит, сальмонеллез, шигеллез, холера; воспалительными заболева- ниями кишечника - неспецифический язвенный колит, болезнь Крона, ишемический колит; синдромом раздражённой толстой кишки, ди- вертикулитом толстой кишки; интраабдоми- нальным сепсисом, синдромом мальабсорбции [4, 5]. Принципы лечения ПМК Диета П – частое дробное питание, обиль- ное питье. Исключить - жирную, жареную и острую пищу, газированные напитки, апель-синовый сок и других цитрусовых, алкоголь, кофе . Терапия ПМК включает следующие ос- новные направления: 1) этиотропную терапию, направленную на уничтожение CD в кишечнике; 2) сорбцию и удаление из просвета кишки микробных тел и их токсинов; 3) восстановление микробной экосисте- мы кишки; 4) устранение

дегидратации и коррекцию нарушений водно-электролитного баланса. Лечебная тактика, согласно рекомен- дациям SHEA/IDSA 2010 г. [19] , заключается в отмене проводимой антибактериальной те- рапии (если возможно) и назначении метро- нидазола и/или ванкомицина внутрь (табл. 4). Лечение ПМК необходимо начинать с отмены антибиотика, на фоне терапии которым раз- вилась клиническая картина заболевания, как можно скорее, так как это может влиять на риск рецидива CDI (уровень рекомендаций AII).

Таблица 4 – Принципы лечения инфекции псевдомембранозного колита

Описание	Лечение	Уровень рекомендаций
Первичный ПМК легкой и средней тяжести *	Метронидазол по 500 мг внутрь каждые 8 часов 10-14 дней	
Тяжелый ПМК, без осложнений **	Ванкомицин 125 мг внутрь каждые 6 часов 10-14 дней	
Тяжелый ПМК с осложнениями***	Ванкомицин 500 мг внутрь каждые 6 часов или через назогастральный зонд плюс метронидазол по 500 мг внутривенно каждые 8часов; дополнительно возможно ванкомицин 250 мг каждые 6 часов ректально в ретенционной (удерживаемой) клизме при кишечной непроходимости Хирургическая консультация по поводу возможной субтотальной колэктомии	
Первый рецидив ПМК	Так же, как и при первичной инфекции на основе тяжести заболевания	
После второго рецидива в течение 30-90 дней или если состояние пациента значительно ухудшается после прекращения лечения	Ванкомицин, постепенно снижая дозу: 1-ая неделя - 125 мг внутрь через 6 час; 2-ая неделя - 125 мг через 12 час; 3-я неделя - 125 мг в сутки; 4-ая неделя -	

	125 мг через день; 5-6 – ая недели - 125 мг каждые 3 дня. Ванкомицин - пульс-дозировка: до 125-500 мг внутрь каждые 2-3-ий день в течение 3 недель	

Примечания: * - лейкоцитоз не достигает 15,0×10-9 /л, сывороточный кретинин не достигает 1,5- крат- ного преморбидного уровня; ** - лейкоцитоз достигает 15,0×10-9 /л и выше, сывороточный кретинин до- стигает 1,5- кратного преморбидного уровня и более; *** - осложнения включают токсический мегаколон, кишечную непроходимость, перфорацию кишечника, синдром системного воспалительного ответа, или сепсис.

- **5.3. Самостоятельная работа по теме:**

Разбор больного

.

- **5.4. Итоговый контроль знаний:**
- - ответы на вопросы по теме занятия;
- - решение ситуационных задач

Вопросы по теме занятия

1. Этиология, патогенез ПМК.(УК 1, ПК5).
2. Нормальная микрофлора кишечника. .(УК 1, ПК5).
3. Классификация препаратов для лечения дисбактериоза. .(УК 1, ПК5).
4. Характеристика пробиотиков.(УК 1, ПК5).
5. Характеристика пребиотиков. .(УК 1, ПК5).
6. Диагностика ПМК. .(УК 1, ПК5).
7. Дифференциальная диагностика ПМК.(УК 1, ПК5)..
8. Подходы к терапии ПМК.(УК 1, ПК5, ПК 6).

Ситуационные задачи по теме

Задача 1 (УК 1, ПК 5, ПК 6, ПК 8)

У Больной Б., 33 лет, на фоне приема амоксиклава на день появились сильные схваткообразные боли в животе, частота стула достигала 15–30 раз в сутки, нарос лейкоцитоз (более 15×109/л) и лихорадка (до 40°С).

Объективно: состояние средней степени тяжести. Кожные покровы и видимые слизистые бледные. В легких перкуторно – легочный звук, аускультативно – дыхание везикулярное. ЧДД – 19 в мин. Границы сердца в пределах нормы, ритм правильный, тоны приглушены. Пульс 87 в мин, ритмичный. АД – 100/70 мм рт.ст. Язык влажный, живот болезнен при пальпации по ходу толстой кишки. Печень, селезенка не пальпируются. Мочеиспускание не нарушено.

1) Ваш диагноз?
2) План обследования?

3) План лечения?
4) Эндоскопическая картина
5) Какие еще симптомы характерны для данного заболевания

Задача 2(УК 1, ПК 5, ПК 6, ПК 8)

У больного М., 40, через 10 днец после прекращения курса лечения макролидами появилась диарея с увеличением частоты стула до 3 раз в день и более, боли в животе по типу кишечных колик, лихорадка до 39 С, симптомы общей интоксикации и лейкоцитоз в крови до 15*10 9/л.

1) Укажите причину развития острого патологии у данного больного.
2) Ваш диагноз
3)методы диагностики?
4) Эндоскопическая картина
5. прогноз

Задача 3(УК 1, ПК 5, ПК 6, ПК 8)

В хирургическое отделение поступила больная М.,28 лет, с жалобами на резкую общую слабость, головокружение, шум и звон в ушах, повторный кашицеобразный стул темно-вишневого цвета. С детства отмечает появление «синяков» после малейших ушибов, носовых кровотечений, а с появлением менструаций – их обильность и длительность. Объективно: общее состояние больной удовлетворительное, кожные покровы и видимые слизистые бледные, нормального питания. В легких без особенностей. Сердце в размерах не увеличено, тоны сердца ритмичные, на верхушке и аорте дующий систолический шум, ЧСС 94 в мин., АД 100/60 мм рт ст. Язык чистый, влажный. При поверхностной и глубокой пальпации живота отмечается незначительная болезненность справа и выше от пупка, прощупывается нижний край печени и увеличенная селезёнка. Передне-нижний её край выстоит из-под реберной дуги на 1-2 см, поверхность её гладкая, сама селезенка плотно-эластической консистенции, слегка чувствительная при пальпации. Со стороны мочеполовой системы без особенностей. Ан.крови: эр.: 3200000 в мл, Hb 58 г/л, СОЭ 25 мм/час, лейк.: 9200 в мл, Э-1%, Ю- 5%, П-12%, С-58%, Л-19%, М-5%, ретикулоциты-5%, тромбоциты-35000 в мл.
Ан.мочи: уд.вес 1020, белок-нет, сахар-нет, микроскопия осадка-N

1) Ваш предварительный диагноз.

2) С какими заболеваниями необходимо дифференцировать?

3) Какое дополнительное исследование необходимо произвести с целью установления окончательного диагноза?

4) Каким должно быть лечение больной и на что оно должно быть направленным?

5) прогноз

Задача 4 (УК 1, ПК 5, ПК 6, ПК 8)

Больной Ч., 35 лет, поступил в гастроэнтерологическое отделение больницы с жалобами на поносы (стул бывает до 10-12 раз в сутки), сменяющиеся запорами, схваткообразные боли в левой подвздошной области, усиливающиеся перед дефекацией, тенезмы, выделение кала со слизью и кровью, а иногда чистой кровью, чувство жжения внизу живота, общую слабость, раздражительность, субфебрилитет. Больным себя считает в течении 5 лет, когда стал замечать появление болей внизу живота, слизи и крови в кале. По этому поводу находился на стационарном лечении в инфекционной больнице, однако бактериологически диагноз дизентерии не был подтверждён. В дальнейшем почти ежегодно находился на стационарном лечении в гастроэнтерологических отделениях города по поводу обострений заболевания. После лечения отмечал улучшение, продолжительностью до 1 года. Объективно: общее состояние удовлетворительное, нормального питания, кожные покровы и видимые слизистые розовой окраски. В легких и со стороны сердца без особенностей. Язык обложен белесоватым влажным налетом. При поверхностной пальпации живота отмечается защитное напряжение брюшных мышц в левой подвздошной области, а при глубокой – резкая болезненность сигмовидной кишки. Сама кишка плотная, толщиной около 1 см в диаметре. Отмечается также незначительная болезненность по ходу нисходящего отдела ободочной кишки, особенно в дистальном её отделе. Печень и селезенка не увеличены, со стороны мочеполовой системы без отклонений. Анализ крови: эритр.:4500000 в мл, Hb-82г/л, СОЭ 8мм/час, лейк.: 7600 в мл, Э-3%, П-4%, С-68%, Л-19%, М-6%, ретикулоциты-0,8%, тромбоциты-320000 в мл. Секреторная и кислотообразующая функции желудка сохранены в норме.

Коагулограмма без отклонений от нормы. Рентгеноскопическое исследование органов грудной клетки и желудка – органических изменений не выявлено. Ректороманоскопия: тубус введен на глубину 25 см, слизистая прямой и сигмовидной кишки отечна, гиперемирована, легко ранимая, кровоточит при исследовании. Отмечается наличие точечных геморрагий и единичные язвы, размерами около 0,5∗0,7 см. При ирригоскопии установлено: сглаженность гаустр в дистальном отделе сигмы, спастическое состояние сигмовидной кишки с наличием отдельных рельеф-ниш в её слизистой после опорожнения и раздувания кишки. Посев кала и соскобов из язв на дизентерийную группу микроорганизмов роста не дал; простейшие в кале не обнаружены.

1) Поставьте развернутый клинический диагноз с учетом классификации В.К. Карнаухова.
2) Каким должно быть лечение больного?
3) На что должно быть направлено лечение больного?
4) Укажите возможные осложнения заболевания.
5) прогноз

Задача 5(УК 1, ПК 5, ПК 6, ПК 8)

Больная С., 36 лет, доставлена в приемное отделение с жалобами на разлитые боли в животе, повышение температуры тела до 38°С, кровавый понос. В связи с подозрением на дизентерию была переправлена в инфекционную больницу. При осмотре – общее состояние средней тяжести, кожные покровы и видимые

слизистые бледные. В легких без особенностей. Сердечная деятельность ритмична, ускорена, на верхушке сердца и аорте выслушивается систолический шум, 100 уд. в/мин., удовлетворительных свойств, АД 100/60 мм рт. ст. Язык обложен белесоватым влажным налетом, живот слегка запавший, при пальпации живота отмечается разлитая болезненность справа и выше над пупком, урчание и шум плеска в тонком кишечнике, слепой и правой половине поперечной ободочной кишки. Сигмовидная кишка и доступные пальпации отделы ободочной кишки безболезненные, опухолевидных образований в них не прощупывается. Стул частый, безболезненный. Микроскопически слизи и гноя в изливающейся частично измененной крови не отмечается. При экстренной ректороманоскопии патологических изменений в прямой и сигмовидной кишке не обнаружено. ПРИ рентгеноскопии желудка органических изменений не выявлено.
Анализ крови: эр. 3200000/мл, Hb 58 г/л, СОЭ 30мм/ч, лейк. 10200/мл, Э-5%, Ю-2%, П-10%, С-62%. Л-15%, М-4%, тромбоциты 250000/мл, ретикулоциты 4,2%, длительность кровотечения 4 мин. Коагулограмма без отклонений от нормы. Все эти данные давали основания инфекционисту усомниться в диагнозе острой дизентерии, однако причина кишечного кровотечения оставалась неясной. К утру диагноз прояснился, у девочки появились боли и припухлость коленных суставов, точечные кровоизлияния на коже голеней и вокруг коленных суставов, а также в локтевых ямках и в местах наложения жгута при проведении внутривенных вливаний. На консультацию был приглашен ревматолог, высказавший мнение, что у больной сосудистая патология и назначил необходимое лечение.
1) Сформулируйте клинический основного заболевания и его осложнения.
2) В чем заключалась диагностическая трудность заболевания на первом этапе?
3) Каким должно быть лечение больной?
4) На что должно быть направленно лечение данной больной?
5. прогноз

6. Домашнее задание для уяснения темы занятия (согласно методическим указаниям к внеаудиторной работ по теме следующего занятия)
7. Тематика НИР – Эффективность ванкомицина у больных с ПМК

8**. Рекомендованная литература по теме занятия (включая законодательные и нормативно-правовые документы)**

Перечень основной литературы				**Кол-во экземпляров**	
№ п/п	**Наименование, вид издания**	**Автор(-ы), составитель(-и), редактор(-ы)**	**Место издания, издательство, год**	**В библиотеке**	**На кафедре**

1	2	3	4	5	6
1.	Внутренние болезни [Электронный ресурс] : учеб. для мед. вузов. Т. 1.. - Режим доступа: https://www.books-up.ru/ru/read/vnutrennie-bolezni-v-2-t-t-1-2990917/	ред. С. И. Рябов	СПб. : СпецЛит, 2015.	ЭБС Букап	-/-
2.	Внутренние болезни [Электронный ресурс] : учеб. для мед. вузов. Т. 2.. - Режим доступа: https://www.books-up.ru/ru/read/vnutrennie-bolezni-v-2-t-t-2-2991838/	ред. С. И. Рябов	СПб. : СпецЛит, 2015.	ЭБС Букап	-/-
3.	Внутренние болезни [Электронный ресурс] : учебник. Т. 1. - Режим доступа: http://www.studmedlib.ru/ru/book/ISBN9785970433102.html	ред. В. С. Моисеев, А. И. Мартынов, Н. А. Мухин	М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015.	ЭБС Консультант студента (ВУЗ)	-/-
4	Внутренние болезни [Электронный ресурс] : учебник. Т. 2. - Режим доступа: http://www.studmedlib.ru/ru/book/ISBN9785970433119.html	ред. В. С. Моисеев, А. И. Мартынов, Н. А. Мухин	М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015.	ЭБС Консультант студента (ВУЗ)	-/-
5	Гастроэнтерология [Электронный ресурс] : руководство. - Режим доступа: http://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970432730.html	Я. С. Циммерман	М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015.	ЭМБ Консультант врача	-/-

1. **Перечень дополнительной литературы**
2.

				Кол-во экземпляров	
1	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**
1	Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: анатомо-эндоскопические и клинико-инструментальные основы этиологии, патогенеза, диагностики и лечения	О. Б. Дронова, И. И. Каган, А. А. Третьяков	М. : БИНОМ, 2014.	1	-/-
2	Гастроэнтерология [Электронный ресурс] :	ред. Е. И.	СПб. :	ЭБС	-

	рук. для врачей. - Режим доступа: https://www.books-up.ru/read/gastroenterologiya-3001020/?page=1	Ткаченко	СпецЛит, 2013.	Букап	/ -
3	Гастроэнтерология [Электронный ресурс] : руководство. - Режим доступа: http://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970432730.html	Я. С. Циммерман	М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015.	ЭМБ Консультант врача	- / -
4	Классификации заболеваний внутренних органов [Электронный ресурс] : учеб. пособие. - Режим доступа: https://www.books-up.ru/read/klassifikacii-zabolevanij-vnutrennih-org	ред. А. В. Гордиенко, В. Ю. Голофеевский	СПб. : СпецЛит, 2013.	ЭБС Букап	- / -

3. **Электронные ресурсы:**
4. ЭБС КрасГМУ «Colibris»;
5. ЭБС Консультант студента ВУЗ
6. ЭМБ Консультант врача
7. ЭБС Айбукс
8. ЭБС Букап
9. ЭБС Лань
10. ЭБС Юрайт
11. СПС КонсультантПлюс
12. НЭБ eLibrary
13. БД Sage
14. БД Oxford University Press
15. БД ProQuest
16. БД Web of Science
17. БД Scopus

БД MEDLINE Complet

1. Индекс ОД. О.01.14.127. Тема – «Опухоли пищевода. Рак пищевода. Неэпителиальные злокачественные опухоли пищевода. Саркома пищевода. Лимфогранелематоз пищевода. Доброкачественные опухоли пищевода»

2. Форма организации занятия –практическое.

3. Методы обучения: Объяснительно-иллюстративный

4. Значение темы.. В некоторых районах среди населения чрезвычайно широко распространен хронический эзофагит (60—80% населения и более), который, очевидно, имеет значение в развитии рака пищевода. При гистологическом исследовании на фоне хронического эзофагита обнаруживают очаговые и диффузные атрофические и гиперпластические изменения многослойного плоского эпителия, пролиферацию базальных клеток, очаги дисплазии, внутриэпителиальный и ранний инвазивный рак

Цели обучения*:*

Общая цель: УК 1, ПК 1, ПК 2, ПК 5, ПК 6, ПК 8

Учебная цель: знать - этиологию, патогенез, клиническую картину, закономерности течения, важнейшие осложнения, прогноз и наиболее информативные методы диагностики

Уметь: провести обследование больных , интерпретировать данные дополнительных методов обследования;

владеть: современными схемами патогенетической и симптоматической терапии

5. План изучения темы:

5.1. Контроль исходного уровня знаний.

Тестовые задания по теме с эталонами ответов(УК 1, ПК 5, ПК 6, ПК 8)

1. РАК ПИЩЕВОДА ЧАЩЕ ВСЕГО ПОРАЖАЕТ
1) верхнюю треть
2) среднюю треть
3) нижнюю треть
4) закономерности не существует

2. ГЕМАТОГЕННЫЕ МЕТАСТАЗЫ ПРИ РАКЕ ПИЩЕВОДА ЧАЩЕ НАБЛЮДАЮТСЯ
1) в печени
2) в легких
3) в почках
4) в костях
5) головном мозге

3. ПРИ РАКЕ ПИЩЕВОДА ВСТРЕЧАЮТСЯ СЛЕДУЮЩИЕ АНАТОМИЧЕСКИЕ ТИПЫ РОСТА ОПУХОЛИ
1) язвенный
2) узловой
3) инфильтративный

4) язвенно-инфильтративный
5) все перечисленное

4. НАИБОЛЕЕ ХАРАКТЕРНЫМ КЛИНИЧЕСКИМ ПРИЗНАКОМ РАКА ПИЩЕВОДА ЯВЛЯЕТСЯ
1) повышенное слюноотделение
2) тошнота
3) дисфагия
4) рвота
5) снижение массы тела

5. БОЛИ ПРИ РАКЕ ПИЩЕВОДА МОГУТ ЛОКАЛИЗОВАТЬСЯ В ОБЛАСТИ
1) шеи
2) грудной клетки
3) эпигастрия
4) межлопаточной области
5) все перечисленное

6. КЛИНИЧЕСКИМИ ПРОЯВЛЕНИЯМИ ОСЛОЖНЕНИЙ РАКА ПИЩЕВОДА МОГУТ БЫТЬ
1) охриплость голоса
2) кашель
3) эмпиема плевры
4) триада Горнера
5) все перечисленное

7. ДЛЯ УТОЧНЕНИЯ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ ОПУХОЛЕВОГО ПРОЦЕССА ПРИ РАКЕ ПИЩЕВОДА ПРИМЕНЯЮТСЯ
1) прескаленная биопсия
2) медиастиноскопия
3) лапароскопия
4) компьютерная томография
5) все перечисленное

8. РАК ПИЩЕВОДА ДИФФЕРЕНЦИРУЮТ
1) с кардиоспазмом
2) с пептическими язвами
3) с рубцовой стриктурой
4) с доброкачественными опухолями
5) со всем перечисленным

9. ХИРУРГИЧЕСКИЙ МЕТОД ПРИМЕНЯЮТ ПРИ ЛЕЧЕНИИ РАКА
1) шейного отдела пищевода

2) верхнегрудного отдела пищевода
3) нижнегрудного отдела пищевода
4) тотальном поражении пищевода
5) при всех перечисленных
локализациях

10. ДЛЯ ЭЗОФАГОПЛАСТИКИ ПОСЛЕ ОПЕРАЦИИ ДОБРОМЫСЛОВА-ТОРЕКА В НАСТОЯЩЕЕ ВРЕМЯ ПРИМЕНЯЮТ
1) пластику тонкой кишки
2) пластику толстой кишки
3) пластику желудком
4) пластику анти- и
изоперистальтическими стеблями
из большой кривизны желудка
5) пластику мочевом пузырем

5.2. Основные понятия и положения темы

Выделяют доброкачественные и злокачественные опухоли пищевода. К числу доброкачественных опухолей пищевода относятся эпителиальные (папилломы, аденомы) и неэпителиальные (лейомиомы, гемангиомы). Они берут начало в толще стенки пищевода, затем образуют тонкую длинную ножку. В таком виде их чаще называют полипами. Полипы пищевода, как правило, бывают одиночными, локализуются на уровне раздвоения трахеи или в нижней половине пищевода.
Среди злокачественных опухолей пищевода выделяют опухоли эпителиального происхождения (рак) и неэпителиального происхождения (различные виды сарком, меланома).
Рак пищевода — злокачественная опухоль, исходящая из слизистой оболочки пищевода.
1.2 Этиология.
В этиологии заболевания придаётся значение постоянному химическому, механическому или термическому раздражению слизистой оболочки пищевода, вызывающему эзофагит с последующим развитием диспластических процессов. К непосредственным факторам риска относится постоянное употребление слишком горячей пищи и напитков. Курение табака и употребление алкоголя являются независимыми факторами риска, однако в сочетании с другими увеличивают риск возникновения заболевания. У пациентов с аутосомно-доминантным заболеванием, характеризующимся гиперкератозом ладоней и стоп риск развития рака пищевода составляет 37 %. Отдельно выделяют заболевание — пищевод Баррета, при котором желудочный эпителий (однослойный, однорядный, цилиндрический) находится в дистальных отделах пищевода. Риск возникновения рака пищевода у таких пациентов примерно в 30 раз выше, чём в популяции. Развитее пищевода Баррета связано с длительным рефлюксэзофагитом .

1.3 Эпидемиология Рак пищевода является одним из самых агрессивных злокачественных новообразований и занимает восьмое место в структуре смертности в мире. По данным Международного агентства по изучению рака (International Agency for Research on Cancer, IARC) на 2008 г., заболеваемость составила 49,2 случая на 100 тыс. населения в год, смертность — 34,3. По расчётам Росстата Минздрава РФ заболеваемость среди мужчин и женщин составила 7.6 и 2.4 случая на 100 тыс. населения, соответственно.
Наиболее частыми морфологическими формами являются плоскоклеточный рак (95%) и аденокарцинома (3%). Крайне редко встречаются, карциносаркома, мелкоклеточный рак и меланома

Клиническая картина

Клинические симптомы рака пищевода можно разделить на три группы: первичные, или местные, симптомы, обусловленные поражением стенок пищевода; вторичные симптомы, возникающие в результате распространения опухолевого процесса на соседние органы и ткани; общие симптомы, обусловленные интоксикацией и нарушением питания. К первичным симптомам относятся дисфагия, боли за грудиной, ощущение полноты за грудиной, срыгивание пищей (регургитация), усиленная саливация. Практически все эти симптомы свидетельствуют о достаточно большом распространении патологического процесса по пищеводу. Типичные симптомы рака пищевода обусловлены феноменом обтурации. Наиболее ярким из них является дисфагия — затруднение прохождения пищи по пищеводу. Дисфагия обусловлена сужением просвета органа растущей опухолью (механическая дисфагия), но иногда она зависит от спазма в вышележащих отделах пищевода (рефлекторная дисфагия). В большинстве случаев дисфагия нарастает постепенно. Вначале появляется едва заметная задержка при прохождении по пищеводу твердой пищи. Больной ощущает твердый пищевой комок, продвигающийся по пищеводу. Сужение прогрессирует, и вскоре больной вынужден запивать твердую пищу глотком воды или отказываться от приема вторых блюд. В дальнейшем, через несколько недель или месяцев перестает проходить полужидкая пища, а затем и жидкость. Такое последовательное развитие дисфагии наблюдается не всегда. Иногда в результате распада опухоли или медикаментозного лечения проходимость пищевода частично или полно стью восстанавливается. Улучшение состояния длится недолго, и вскоре дисфагия вновь начинает прогрессировать. Выделяют 5 степеней дисфагии: I степень — проходит любая пища, но при глотании твердой пищи возникают неприятные ощущения (жжение, царапание, иногда боль); II степень — твердая пища задерживается в пищеводе и проходит с трудом, приходится запивать твердую пищу водой; III степень — твердая пища не проходит. При попытке проглотить ее возникает срыгивание. Больные питаются жидкой и полужидкой пищей; IV степень — по пищеводу проходить только жидкость; V степень — полная непроходимость пищевода. Больные не в состоянии проглотить глоток воды, не проходит даже слюна. Важными для диагностики симптомами являются регургитация пищи и пищеводная рвота. Регургитация

чаще обусловлена спазмом, она возникает сразу после приема пищи. Пищеводная рвота проявляется при выраженном стенозе спустя некоторое время после еды. Регургитация наряду с другими диспепсическими расстройствами (отрыжка, изжога, тошнота) у некоторых больных может явиться первым симптомом заболевания. В отдельных случаях довольно рано возникает обильное слюноотделение (гиперсаливация), но чаще оно встречается при выраженном стенозе. Гиперсаливацию рассматривают как защитный рефлекс, облегчающий пище преодолевать препятствия. Наряду с перечисленными признаками рак пищевода может сопровождаться неприятным или даже зловонным запахом изо рта, который обусловлен распадом опухоли и гнилостными процессами выше сужения и ощущается самим больным и/или окружающими. Вторичные симптомы относятся к поздним проявлениям рака пищевода. Они свидетельствуют об осложнениях болезни, вследствие выхода процесса за стенки пищевода. Вторичные симптомы — это охриплость голоса, триада Горнера (миоз, псевдоптоз, эндофтальм), увеличение регионарных лимфатических узлов, брадикардия, приступы кашля, изменение звучности голоса, рвота, одышка, удушье со стридорозным дыханием. Из общих симптомов, присущих злокачественым новообразованиям внутренних органов, наблюдается прогрессирующая потеря веса, вплоть до кахексии, нарастающая общая слабость, утомляемость, анемия.

Метастазирование. Рак пищевода метастазирует как лимфогенным путем — в лимфатические узлы средостения и левой надключичной области, так и гематогенным путем, чаще всего поражая печень (20 %), легкие (10 %), костную систему, головной мозг, реже имплантационным. Для рака шейного отдела пищевода характерно раннее метастазирование в средостение, клеточные пространства шеи, надключичные области. Рак грудного отдела пищевода метастазирует по ходу лимфатических пространств подслизистой оболочки пищевода, в лимфатические узлы средостения и околопищеводную клетчатку. Рак нижнего отдела пищевода метастазирует в лимфатические узлы верхнего отдела малого сальника. Для запущенных форм всех локализаций характерны вирховские метастазы в левой надключичной области. Метастазирование редко является главной причиной смерти, основное влияние оказывает прогрессирующее общее истощение на почве распространения первичной опухоли. Рецидивы рака пищевода наступают вследствие недостаточного радикализма операции или при неизлеченности опухоли лучевой терапией. После возникновения РП, прогрессирование заболевания происходит быстро: так, например, при инвазии слизистого и подслизистого слоя (Т1) частота метастазов в регионарные лимфатические узлы составляет 25 %, а при инвазии мышечного слоя стенки пищевода — 38–61 %. К моменту выявления заболевания, более чем у 50 % больных опухоль является нерезектабельной либо определяются отдаленные метастазы

Пищевод Барретта (ПБ) развивается у 15-20% больных с эзофагитом и относится к предраковым заболеваниям.

Пищевод Барретта – состояние, при котором эпителий пищевода меняет свою структуру. В норме поверхностный слой состоит из многослойного плоского эпителия. Для пищевода Барретта характерно замещение многослойного плоского эпителия другим типом клеток, например, цилиндрическим эпителием (кишечная метаплазия).
Некоторые исследователи рассматривают пищевод Барретта как осложнение ГЭРБ, другие – как одну из форм ГЭРБ, третьи считают его отдельным заболеванием. Трудность диагностики ПБ состоит в том, что он не имеет патогномоничной симптоматики. Эндоскопическая картина характеризуется наличием языков пламени - вельветоподобной слизистой оболочки красного цвета в дистальном отделе пищевода.
Аденокарцинома пищевода представляет собой самое грозное осложнение ГЭРБ, развивается у 0,5% больных с пищеводом Барретта в год при низкой степени дисплазии эпителия, у 6% в год - при дисплазии высокой степени. Этапы развития аденокарциномы пищевода – метаплазия – дисплазия – рак. Риск аденокарциномы пищевода увеличивается с повышением частоты и продолжительности изжоги. Аденокарцинома включает в себя появление тонкокишечного метаплазированного эпителия в слизистой оболочке пищевода. При аденокарциноме пищевода отмечается низкая пятилетняя выживаемость, которая составляет не более 11%. Это связывают с неблагоприятными характеристиками данного вида рака - раннее прорастание стенок органа и метастазирование задолго до появления первых клинических симптомов. Примерно 95% случаев аденокарциномы пищевода диагностируется у больных с пищеводом Барретта. Поэтому основным путем профилактики и ранней диагностики рака пищевода необходимо считать диагностику и эффективное лечение ПБ. Хочется подчеркнуть, что после применения ИПП у больных ПБ отмечается четкое снижение маркеров пролиферации. Такого снижения не наблюдается у пациентов с сохраняющимся стойким патологическим кислотным рефлексом (pH<4).

Дифференциальная диагностика. Дифференциальную диагностику проводят с целым рядом различных заболеваний этого органа, протекающих с синдромом дисфагии: грыжами пищеводного отверстия диафрагмы в сочетании с рефлюкс-эзофагитом, дивертикулами, пептическими язвами и стриктурами пищевода, ахалазией кардии, послеоперационными рубцовыми стриктурами и доброкачественными новообразованиями пищевода, а также другими заболеваниями, сопровождающимися синдромом дисфагии: лимфогранулематозом, аневризмой грудной части аорты, различными опухолями средостения.

Принципы диагностики и обследования больных

Оптимальный план обследования для постановки диагноза, определения клинической стадии и выработки лечебного плана должен включать в себя следующие процедуры:

- Основным методом диагностики является эзофагогастродуоденоскопия, которая позволяет получить материал для морфологического подтверждения диагноза, а также оценить распространенность первичной опухоли по пищеводу. С целью повышения информативности метода в настоящее время могут применяться такие методики, как хромоэндоскопия, эндоскопия в узко-спектральном пучке света, аутофлюоресценция.

- Эндосонография (Эндо-УЗИ) является наиболее информативным методом в оценке глубины инвазии опухоли в стенку пищевода (символ Т), а также позволяет с высокой точностью (чувствительность 0,8 и специфичность 0,7) оценить состояние регионарных лимфоколлекторов. Для более точного предоперационного стадирования и определения тактики лечения возможно выполнение пункционной биопсии медиастинальных лимфатических узлов. - Рентгеноконтрастное исследование пищевода.

- Для оценки состояния регионарных лимфоузлов и исключения отдаленных метастазов выполняется КТ органов грудной клетки и брюшной полости с внутривенным контрастированием. По сравнению с эндо-УЗИ она обладает меньшей чувствительностью (0,5), но большей специфичностью (0,83) в диагностике регионарных метастазов. Для отдаленных метастазов этот показатель составляет 0,52 и 0,91 соответственно.

- Совмещенная позитронно-эмиссионная компьютерная томография с 18Fдезоксиглюкозой (ПЭТ/КТ) малоинформативна для определения Т- и N-статуса, но демонстрирует более высокую чувствительность и специфичность в обнаружении отдаленных метастазов по сравнению с КТ. ПЭТ/КТ рекомендуется выполнять в случае, если у пациента по данным КТ нет отдаленных метастазов (М1).

- Фибробронхоскопия выполняется для исключения инвазии в трахею и главные бронхи при опухолях пищевода, расположенных на уровне или выше ее бифуркации. Кр оме того бронхоскопия и эндоскопия верхних дыхательных путей у пациентов с плоскоклеточным раком позволяет исключить вторую опухоль области головы и шеи. При подготовке к хирургическому лечению с целью оценки функционального статуса по показаниям проводят дополнительные функциональные тесты: эхокардиографию, холтеровское мониторирование, исследование функции внешнего дыхания, УЗДГ сосудов, исследование свёртывающей системы крови, анализы мочи, консультации врачей-специалистов (кардиолога, эндокринолога, невропатолога и т.п.)

Лечение. Лечение хирургическое, в отдельных случаях назначается лучевая терапия.

5.3. Самостоятельная работа по теме:

Разбор больного

5.4. Итоговый контроль знаний:

- ответы на вопросы по теме занятия;
- решение ситуационных задач

Вопросы по теме занятия

1. Классификация опухолей пищевода (УК 1, ПК 5)
2. Клиника опухолей пищевода. (УК 1, ПК 5)
3. Принципы диагностики опухолей пищевода(УК 1 ПК 5)
4. Принципы лечения опухолей пищевод (УК 1, ПК 5, ПК 6)

Ситуационные задачи по теме

Задача № 1. (УК 1, ПК 5, ПК 6, ПК 8)

Больной 50 лет на протяжении 1 мес ощущает задержку твердой пищи в пищеводе на уровне мечевидного отростка. Дисфагия не прогрессирует. Заболеваний пищевода раньше не было.

1. Каков Ваш предположительный диагноз?
2. Может ли рак пищевода проявиться внезапной непроходимостью пищи, возникшей среди полного здоровья?
3. Ахалазия пищевода это?
4. Основные методы диагностики рака пищевода?
5. В каких случаях рекомендуется выполнение ПЭТ КТ?

Задача 2. (УК 1, ПК 5, ПК 6, ПК 8)

У больного 48 лет длительное время наблюдалась дисфагия. Он был вынужден запивать пищу водой и прибегать к повторным глотательным пищи, появились распирающего характера боли за грудиной после еды. Однако месяц тому назад у больного стала проходить по пищеводу твердая пища и хуже - жидкая.

1. Какой характер носит дисфагия?

2. При каком заболевании она встречается?

3. Наиболее частая локализация рака пищевода?

4. Синдром Горнера это?

5. Что такое пищевод Барретта?

Задача 3(УК 1, ПК 5, ПК 6, ПК 8)

Больной 65 лет обратился к врачу с жалобами на боли в левой половине грудной клетки приступообразного характера. В течение месяца периодически возникают непостоянные затруднения в прохождении твердой пищи, ухудшение аппетита. В анамнезе - пневмония, холецистит, гастрит, почечно-каменная болезнь. При осмотре: состояние больного

удовлетворительное, телосложение нормостеническое, питание не снижено. Умеренная болезненность при пальпации в эпигастральной области. Анализ крови: НЬ - 100 г/л, лейк. - 6.7х109/л, п/я - 1, с/я - 68, эоз. - 1. лимф. - 25, мон. - 5, СОЭ - 35 мм/час. Анализ мочи: без патологии. ЭКГ: выраженные изменения в миокарде. Рентгенограмма легких без видимой патологии.

1. Как называется нарушение глотания?
2. Ваш предварительный диагноз?
3. Какие методы обследования следует применить для уточнения диагноза?
4. С какими заболеваниями проводят диагностику рака пищевода?
5. Метастазирование рака пищевода?

Задача 4(УК 1, ПК 5, ПК 6, ПК 8)

Больной 45 лет, поступил в клинику с жалобами на царапывающего характера боли, чувство жжения и першение в горле, гиперсаливацию, кашель во время еды, неприятный запах изо рта. Больной отмечает, что во время еды у него возникают булькающие звуки в горле, слышимые на расстоянии. Когда "останавливается пища" он вынужден глотать, вытянув шею и повернув голову влево. Объективно: кроме снижения веса тела больного других отклонений от нормы нет.

1. Ваш предварительный диагноз?

2. Какие инструментальные методы диагностики необходимы для уточнения диагноза?

3. Метод лечения?

4. Этапы развития аденокарциномы пищевода?

5. Перечислите первичные симптомы рака пищевода?

Задача 5 (УК 1, ПК 5, ПК 6, ПК 8)

Больной 63 лет восемь месяцев назад впервые подавился картофельным пюре. С того времени стал отмечать затрудненное прохождение по пищеводу не только твердой, но и полужидкой пищи. Во время прохождения пищи чувствует за грудиной боль, которая иррадиирует в правое подреберье. За время болезни потерял 12 кг. Последние два месяца питается полужидкой и жидкой пищей. Общее состояние больного удовлетворительное, питание понижено.

1. Ваш предварительный диагноз?
2. План обследования?
3. Варианты хирургического лечения?
4. Для уточнения распространенности опухолевого процесса проводят?
5. Перечислите наиболее частые морфологические формы рака пищевода?

6. Домашнее задание для уяснения темы занятия (согласно методическим указаниям к внеаудиторной работ по теме следующего занятия)
7.Тематика НИР – Ведение больных с пищеводом Барретта, сравнительная эффективность различных групп ИПП

8. Рекомендуемая литература

Перечень основной литературы				**Кол-во экземпляров**	
№ п/п	**Наименование, вид издания**	**Автор(-ы), составитель(-и), редактор(-ы)**	**Место издания, издательство, год**	**В библиотеке**	**На кафедре**
1	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**
1.	Внутренние болезни [Электронный ресурс] : учеб. для мед. вузов. Т. 1.. - Режим доступа: https://www.books-up.ru/ru/read/vnutrennie-bolezni-v-2-t-t-1-2990917/	ред. С. И. Рябов	СПб. : СпецЛит, 2015.	ЭБС Букап	-/-
2.	Внутренние болезни [Электронный ресурс] : учеб. для мед. вузов. Т. 2.. - Режим доступа: https://www.books-up.ru/ru/read/vnutrennie-bolezni-v-2-t-t-2-2991838/	ред. С. И. Рябов	СПб. : СпецЛит, 2015.	ЭБС Букап	-/-
3.	Внутренние болезни [Электронный ресурс] : учебник. Т. 1. - Режим доступа: http://www.studmedlib.ru/ru/book/ISBN9785970433102.html	ред. В. С. Моисеев, А. И. Мартынов, Н. А. Мухин	М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015.	ЭБС Консультант студента (ВУЗ)	-/-
4	Внутренние болезни [Электронный ресурс] : учебник. Т. 2. - Режим	ред. В. С. Моисеев,	М. : ГЭОТАР	ЭБС Консул	-/-

	доступа: http://www.studmedlib.ru/ru/book/ISBN9785970433119.html	А. И. Мартынов, Н. А. Мухин	-Медиа, 2015.	ьтант студента (ВУЗ)	
5	Гастроэнтерология [Электронный ресурс] : руководство. - Режим доступа: http://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970432730.html	Я. С. Циммерман	М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015.	ЭМБ Консультант врача	-/-

1. **Перечень дополнительной литера**туры
2.

				Кол-во экземпляров	
1	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**
1	Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: анатомо-эндоскопические и клинико-инструментальные основы этиологии, патогенеза, диагностики и лечения	О. Б. Дронова, И. И. Каган, А. А. Третьяков	М. : БИНОМ, 2014.	1	-/-
2	Гастроэнтерология [Электронный ресурс] : рук. для врачей. - Режим доступа: https://www.books-up.ru/read/gastroenterologiya-3001020/?page=1	ред. Е. И. Ткаченко	СПб. : СпецЛит, 2013.	ЭБС Букап	-/-
3	Гастроэнтерология [Электронный ресурс] : руководство. - Режим доступа: http://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970432730.html	Я. С. Циммерман	М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015.	ЭМБ Консультант врача	-/-
4	Классификации заболеваний внутренних органов [Электронный ресурс] : учеб. пособие. - Режим доступа: https://www.books-up.ru/read/klassifikacii-zabolevanij-vnutrennih-org	ред. А. В. Гордиенко, В. Ю. Голофеевский	СПб. : СпецЛит, 2013.	ЭБС Букап	-/-

3. **Электронные ресурсы:**
4. ЭБС КрасГМУ «Colibris»;
5. ЭБС Консультант студента ВУЗ
6. ЭМБ Консультант врача
7. ЭБС Айбукс

8. ЭБС Букап
9. ЭБС Лань
10. ЭБС Юрайт
11. СПС КонсультантПлюс
12. НЭБ eLibrary
13. БД Sage
14. БД Oxford University Press
15. БД ProQuest
16. БД Web of Science
17. БД Scopus

БД MEDLINE Complet

1. Индекс ОД. О.01.1. 4. Тема: «Опухоли желудка: Рак желудка. Неэпителиальные злокачественные опухоли желудка. Саркома желудка. Лимфогранулематоз желудка. Доброкачественные опухоли желудка»

2. Форма организации занятия: практическое

Методы обучения: Объяснительно-иллюстративный

3**. Значение изучаемой темы.** Рак желудка является второй по частоте формой злокачественных новообразований. Ежегодно в мире регистрируется 798 тыс. (9,9%) новых случаев и 628 тыс. (12,1%) смертей от этого заболевания. В структуре онкологической заболеваемости женского населения он занимает 4-е ранговое место. В последние 60 лет эпидемиология РЖ значительно изменилась: заболеваемость и смертность от дистального РЖ во многих странах снижается. По оценкам авторов, уровни заболеваемости РЖ в 2000 г. были на 11% меньше, чем в 1990 г. Это снижение может быть обусловлено улучшением качества обработки и хранения пищевых продуктов; оно может также отражать изменения распространенности H. pylori среди возрастных когорт, возможно, в

результате снижения инфицированности в детском возрасте благодаря улучшению гигиенических условий и снижению скученности. В противоположность общему снижению частоты РЖ наблюдается необъяснимое увеличение частоты рака, локализующегося в области кардии, очевидное в ряде популяций. Причины такого увеличения неизвестны.

Цели обучения:

Общая цель: - УК 1, ПК 1, ПК 2, ПК 3, ПК 4, ПК 5

Учебная цель: знать - этиологию, патогенез, клиническую картину, закономерности течения, важнейшие осложнения, прогноз и наиболее информативные методы диагностики, в том числе ранней диагностики злокачественных и доброкачественных опухолей желудка (рак, саркома, неэпителиальные злокачественные опухоли желудка, лимфогранулематоз желудка.

Уметь: провести обследование больных со злокачественными и доброкачественными опухолями желудка, интерпретировать данные дополнительных методов обследования;

владеть: современными стандартами ведения больных с опухолями желудка, методами канцеропревенции

5. План изучения темы:

5.1. Контроль исходного уровня знаний.

Тестовые задания по теме с эталонами ответов (УК 1, ПК 5, ПК 6, ПК 8)

1. У БОЛЬНОГО 56 ЛЕТ ОФОРМЛЕННЫЙ ЧЕРНЫЙ СТУЛ, РВОТА КОФЕЙНОЙ ГУЩЕЙ. Гемодинамика стабильная, кожа бледная. При пальпации живота патологии нет. При пальцевом исследовании прямой кишки на перчатке кал черного цвета. В анализах анемия. Какую патологию в данной клинической ситуации можно заподозрить?

1. рак желудка
2. синдром Меллори-Вейса
3. полипоз желудка
4. цирроз печени
5. лейкоз

2.КАКОЙ МЕТОД ИССЛЕДОВАНИЯ У БОЛЬНОГО С ПОДОЗРЕНИЕМ НА РАК ЖЕЛУДКА МОЖНО СЧИТАТЬ НАИБОЛЕЕ ДОСТОВЕРНЫМ

1. рентгенография желудка
2. ФГДС
3. гастроскопия с полифокусной биопсией
4. цитология промывных вод желудка
5. исследование кислотного желудочного содержимого

3.ОРГАНЫ, В КОТОРЫЕ НЕ МЕТАСТАЗИРУЕТ АДЕНОКАРЦИНОМА ЖЕЛУДКА

1. яичники
2. печень

3. надключичные лимфоузлы
4. трубчатые кости бедра
5. дугласовое пространство

4. У БОЛЬНОГО С ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЖЕЛУДКА ПРОГРЕССИРУЮЩЕЕ ПОХУДАНИЕ, снижение аппетита и анемия. В левой надключичной области определяется плотный малоподвижный лимфоузел. О чем можно думать?
1. о малигнизирующей язве желудка
2. о диафрагмальной грыже
3. о полипе желудка
4. о язвенном кровотечении
5. о лимфодените

5. У БОЛЬНОГО РАКОМ ЖЕЛУДКА ВЫЯВЛЕН МЕТАСТАЗ ВИРХОВА. КАКАЯ СТАДИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ У БОЛЬНОГО?
1. 1-ая
2. 2-ая
3. 3-я
4. 4-ая
5. 5-ая

6. ПРИ КАКОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ РАК ЖЕЛУДКА КЛИНИЧЕСКИ ПРОТЕКАЕТ МАЛОСИМПТОМНО
1. выходной отдел
2. кардиальный отдел
3. тело желудка
4. антральный отдел
5. угол желудка

7.НАИБОЛЕЕ ЧАСТЫЕ ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ ПИЩЕВОДА
1. полип
2. лейомиома
3. аденома
4. липома
5. фиброма

8. У ПОЖИЛОГО БОЛЬНОГО СИЛЬНЫЕ БОЛИ В ЖИВОТЕ, НАЧАВШИЕСЯ ВНЕЗАПНО 4 ЧАСА назад. В анамнезе ИБС. Пульс 88 в минуту, АД 120*80 мм рт ст., умеренное напряжение мышц брюшной стенки. С-м Щеткина-Блюмберга положительный. В эпигастрии пальпируется объемное образование. В анализе крови: Эритроциты - 4,8*10*12/л, лейкоциты - 14,4*0*9/л. О чем можно думать?
1. инфаркт миокарда

2. перфоративный рак желудка.
3. расслаивающаяся аневризма аорты
4. панкреонекроз
5. болезнь Крона

9.К ПРЕДРАКРВЫМ ЗАБОЛЕВАНИЯМ ЖЕЛУДКА ОТНОСИТСЯ ВСЕ, КРОМЕ
1. полипоза желудка
2. болезни Менетрие
3. синдрома Мэллори-Вэйса
4. хронической язвы желудка
5. дисплазии слизистой желудка

10.КАКАЯ САМАЯ ЧАСТАЯ ОПУХОЛЬ ПЕЧЕНИ
1) аденома
2)доброкачественная гепатома
3) гемартома
4)гемангиома
5) рак печени.

5.2. Основные понятия и положения темы

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ. В настоящее время рак желудка (РЖ) занимает четвертое место в мире в структуре заболеваемости и второе место в структуре смертности от онкологических заболеваний. Высокие уровни заболеваемости населения обоего пола отмечены в Японии (50 на 100 тыс. населения), в странах Восточной Азии (33 на 100 тыс. населения)**.** Низкими оказались уровни заболеваемости в Западной и Северной Африке, Северной Америке (3-5 на 100 тыс. населения)**.** Самые высокие стандартизованные показатели заболеваемости раком желудка в России в 2000 г. приходились на республики Тува (50 на 100 тыс. населения), Карелия, Новгородскую, Костромскую и Вологодскую области; минимальные показатели выявлялись на Северном Кавказе и Алтае. В течение последних 50 лет, особенно в экономически развитых странах, заболеваемость и смертность от этой патологии снижается.

В России по показателям заболеваемости (оба пола) рак желудка устойчиво занимает 3-е ранговое место (8,0%) после рака кожи с меланомой, а по показателям смертности – второе (12,2%) после рака трахеи, бронхов, легкого

Относительно хорошая выживаемость при РЖ отмечена только в Японии (52%), где массовый скрининг посредством фотофлюорографии практикуется с 60-х годов прошлого века. В США, Европе и Китае уровни выживаемости варьировали в пределах 20—25%.

Несмотря на рост диагностических возможностей, оснащение медицинских учреждений высокоэффективным диагностическим оборудованием, в России

рак желудка почти в 70% случаев выявляется в III – IV стадии заболевания, что предопределяет неудовлетворительные результаты лечения и плохой прогноз. Неблагоприятный прогноз обусловлен, главным образом, высокой распространенностью, отсутствием специфической ранней клиники, запоздалой диагностикой, отсутствием узаконенных мер профилактики, тогда как последние является эффективной мерой канцерпревенции желудка. **КЛАССИФИКАЦИИ.** Японскими специалистами предложено различать **предраковые состояния и предраковые изменения** слизистой оболочки желудка. Согласно существующей терминологии предраковые состояния – это заболевания, значительно увеличивающие риск возникновения рака, а предраковые изменения – это морфологические изменения ткани, в которой рак может возникнуть с большей вероятностью, чем в нормальной ткани.

К предраковым состояниям относят **хронический атрофический пангастрит с метаплазией, язвы, аденоматозные полипы желудка.** Основными предраковыми изменениями, которые часто обозначаются как нестабильный желудочный эпителий, являются **гистологически доказанные диспластические изменения слизистой оболочки желудка,** свидетельствующие о развитии процесса в сторону злокачественного роста, но недостаточные для установления рака в настоящий момент.

В отношении РЖ обязательно должно проводиться разграничение между аденокарциномой проксимального отдела желудка, расположенной в пределах 2 см от гастроэзофагеального соединения, которая классифицируется как **кардиальный РЖ**, и аденокарциномой дистального отдела **– некардиальным РЖ,** который составляет около 80% всех случаев заболевания.

Уровни заболеваемости **дистальным РЖ снижаются** (в 2000 г. на 11% меньше, чем в 1990 г.). На этом фоне наблюдается необъяснимое увеличение частоты кардиального рака. Оно наблюдается параллельно с увеличением распространенности пищевода Барретта и аденокарциномы нижней трети пищевода.

Кроме этого, в соответствии **с классификацией Lauren** (Laurén P.,1965) РЖ подразделяется на 2 основных типа**– кишечный и диффузный.**

РЖ кишечного типа возникает путем последовательного развития каскада патогистологических изменений, начиная с гастрита, с последующим появлением атрофии, кишечной метаплазии, дисплазии и в финале – аденокарциномы. РЖ диффузного типа возникает без явных предшествующих гистологических изменений слизистой оболочки.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

К хроническим атрофическим гастритам относятся: Н.р.-ассоциированный атрофический гастрит, аутоиммунный и мультифокальный гастрит, атрофический гастрит культи желудка. Считается, что при отсутствии хронического атрофического гастрита рак желудка наблюдается редко.

В настоящее время получены неопровержимые доказательства основной роли **Helicobacter pylori** (H. pylori) в развитии **некардиального РЖ.** В 1994

году H. pylori был объявлен комитетом экспертов ВОЗ канцерогеном 1-го класса, т.е. к тем биологическим объектам, роль которого в развитии заболевания доказана абсолютно, несмотря на то, что окончательный механизм H. pylori-ассоциированного канцерогенеза не изучен. В целом 80% дистальных аденокарцином желудка связаны с Н.р.-ассоциированным хроническим атрофическим пангастритом. Известно также, что риск развития РЖ у H. pylori-инфицированных субъектов значительно (в 6–25 раз и более) выше, чем у неинфицированных.

В соответствии с парадигмой Correa (1992), некардиальный РЖ возникает путем последовательного развития каскада патогистологических изменений, начиная с поверхностного гастрита, с последующим появлением атрофии, кишечной метаплазии, дисплазии (10%) и в финале – аденокарциномы (1-2%). Эта модель была многократно подтверждена в Кроме этого, риск заболеть раком зависит от того, **в каком возрасте произошло заражение хеликобактером**, так как атрофический финал Н.р.-ассоциированного гастрита наступает, как правило, через 10- 20 лет. Поэтому особенно опасно заражение в детском возрасте. Если заражение происходит в детском возрасте, хронический Н.р.-ассоциированный гастрит будет наблюдаться у 70% больных.

В последнее время выделяют 2 фенотипа ХГ - **классический антральный и фундальный.** Именно топографические особенности ХГ определяют клинические последствие инфицирования Н.р. Установлено, что у 1% пациентов **с антральным гастритом** ежегодно возникают **дуоденальные язвы**, но у них не развивается рак желудка. **При фундальном гастрите** в 1% ежегодно развивается **рак желудка** и у них не возникает язвенная болезнь. Данный феномен может быть объяснен состоянием желудочной секреции. Если ее уровень низкий, Н.р. может колонизировать любой отдел желудка, в том числе фундальный, где находится основное количество обкладочных клеток, выделяющих соляную кислоту, и усугубить кислотодепрессию. Если уровень кислотопродукции высокий, бактерия может выжить только в антральном отделе. Поэтому антральный атрофический гастрит не предрасполагает к развитию кишечной метаплазии, а соответственно к дисплазии и раку. Фундальный же гастрит приводит к потере секретирующих желез, снижению кислотопродукции, метаплазии, дисплазии и карциноме кишечного типа.

Известно, что 3 млн. населения планеты инфицированы Н.р. **и только 1% из них могут иметь рак желудка.** Поэтому для развития рака важны вирулентные факторы H. pylori, генетический полиморфизм хозяина, а так же влияние факторов окружающей среды.

Различные штаммы Helicobacter pylori имеют разный канцерогенный потенциал. Так, известно, что штаммы, имеющие **фактор вирулентости CagA,** вызывают более выраженное воспаление в желудке. Мета-анализ, состоящий из 16 исследований случай–контроль, показал, что среди H.pylori–позитивных пациентов ифицирование CagA-позитивными штаммами в 1,64

увеличивает риск возникновения рака желудка. Другие бактериальные факторы вирулентности, такие как CagA-формы с множественными EPIYA-C сегментами и штаммы с harbor VacA сигнальной областью типа s1 и mid-region m1 также связаны с повышенным риском рака желудка

Что касается **генетических особенностей человека,** предопределяющих исход взаимодействия с H. pylori, наиболее убедительные результаты получены по **полиморфизму интерлейкина-1бета,** определенные варианты которого ассоциированы с возникновением рака желудка.

Чем тяжелее и распространеннее хронический гастрит, атрофия и метаплазия, тем больше вероятность возникновения рака желудка. В когортном исследовании H. Ohata и соавт. (2004) наблюдали 4655 бессимптомных здоровых людей в возрасте 40–59 лет в течение 7,7 года, причем за это время было зарегистрировано 45 случаев рака желудка. Наличие H. pylori и атрофии СО устанавливалась по серологическим тестам – определение уровня антител к H. pylori, а также пепсиногенов I и II. Доказано, что при отсутствии H. pylori и атрофии СО рак желудка не возникает. При наличии хеликобактерной инфекции и отсутствии атрофии отношение шансов (ОШ) появления рака желудка составляет 7,1, при наличии H. pylori и атрофии – 14,5, отсутствии H. pylori и наличии атрофии – 61,8. Хотя H. pylori сам по себе может отсутствовать при раке желудка, но подготовительный этап (хроническое воспаление с развитием атрофии СО) протекает с участием этого микроорганизма.

Предраковые изменения. Метаплазия - это патологические изменения слизистой оболочки, заключающиеся в замещении желудочного эпителия кишечным. Главным диагностическим признаком кишечной метаплазии является наличие бокаловидных клеток. В настоящее время используемые классификации принимают во внимание наличие клеток Панета (полная метаплазия) и степени отсутствия клеток Панета (неполная метаплазия), а также характер и тип продуцируемого муцина. Полная КМ не имеет морфологических сходств с дисплазией, отчасти, поэтому данный тип не относят к предраковым изменениям. Кроме того, тонкокишечный эпителий, образующий участки метаплазии, вообще мало склонен к малигнизации. Так, широко известным фактом является большая редкость рака тонкой кишки. Неполная КМ включает II и III типы, которые характеризуются наличием призматического эпителия и бокаловидных клеток, продуцирующих сиаломуцины и/или сульфомуцины. При II типе метаплазии секретируются нейтральные или кислые сиаломуцины, а при III типе — сульфомуцины**.** При III типе КМ (толстокишечной метаплазии) отмечаются расширение желез и отсутствие клеток Панета

О предраковом характере неполной КМ свидетельствует наличие в ней лактоферрина, который играет важную роль в обмене железа. Как известно, железо необходимо для синтеза ДНК и соответственно в повышенном количестве требуется для репликации опухолевых клеток. Регуляция пролиферации и апоптоза в эпителиоцитах при толстокишечной метаплазии сильно нарушена, в некоторых из них выявляется мутация гена p53, что

позволяет данным клеткам подвергаться дальнейшему перерождению под влиянием различных мутагенов, вплоть до злокачественного, поскольку они защищены от апоптоза. Существуют данные о том, что при III типе КМ вероятность развития рака желудка в 4 раза выше, чем при I типе. Наличие неполной КМ показало высокую специфичность этого признака (98 %) для РЖ, однако чувствительность оказалась достаточно низкой — всего 38 %. То есть неполная КМ не может рассматриваться как маркер прогноза развития РЖ кишечного типа. **Фактором риска для рака желудка было определено внутрижелудочное распределение и степень кишечной метаплазии (КМ).** Имеются две формы обширной кишечной метаплазии: в первом случае КМ распопложена, в так называемом “желудочном канале Вальдейера” (“magenstrasse”) - на малой кривизне от кардии до привратника, во втором – в “переходных зонах от кардии до тела, и от тела до антральногоотдела желудка. При указанных топографических моделях распределения кишечной метаплазии отношение шансов риск развития рака желудка составляет соответственно 5,7 [95% ДИ 1,3 – 26] и 12,2 [2,0 – 72,9].

Желудочная дисплазия представляет собой предпоследний этап последовательности желудочного канцерогенеза и включает в себя однозначно опухолевую пролиферацию, которая характеризуется вариабельной клеточной и цитоархитектурной атипией, но без убедительных доказательств инвазии (определение ВОЗ, 2010)

В соответствии с действующей классификацией ВОЗ, следует учитывать следующие диагностические категории:

1. Отрицательные данные относительно дисплазии
2. Неопределенность данных относительно дисплазии
3. Низкая степень Низкая степень ИЭН/дисплазии показывает минимальные нарушения архитектоники с легкой или умеренной степенью клеточной атипии.
4. Высокая степень дисплазии включает опухолевые клетки, как правило, чаще кубической формы, с высоким ядерно/цитоплазматическим соотношением. Отмечаются более выраженные цитоархитектурные нарушения, а также многочисленные митозы, которые могут быть нетипичными. Важно отметить, что ядра часто распространяются в часть клетки ближе к просвету железы и ядерная полярность, как правило, теряется (рис. 2 g, справа). Большинство таких поражений классифицируется как высокая степень дисплазии с высоким риском как синхронного инвазивного рака, так и его быстрого развития [34] (
5. Внутрислизистое инвазивное новообразование/внутрислизистый рак.

Метаанализ данных литературы свидетельствует о том, что уровень трансформации дисплазии низкой степени в рак достаточно низкий, а дисплазия высокой степени прогрессирует в РЖ в течение 6 мес в 80% случаев. С другой стороны, скорость прогрессии раннего рака в распространенный РЖ вариабельна, и некоторые опухоли могут оставаться на ранних стадиях развития в течение всей жизни индивидуума. В

крупнейшее западное исследование были включены 7616 пациентов с низкой степенью дисплазии, и 562- с тяжелой дисплазией: в течение 5 лет наблюдения, ежегодная заболеваемость раком желудка составила 0,6% для низкой дисплазии, и 6% для тяжелой дисплазии.

Хотя в подавляющем большинстве случаев рак желудка рассматривается как приобретенное заболевание, существуют три наследственных его формы.

Первая — синдром Гарднера — один из вариантов семейного аденоматозного полипоза, отличающегося высокой частотой развития сочетанных аденом нижних и верхних отделов ЖКТ практически с 100% риском малигнизации, поэтому он входит в группу абсолютных предраковых заболеваний как в отношении колоректального рака, так и желудка.

Вторая — синдром Линча II — аутосомно-доминантный синдром с высокой степенью пенетрантности генов, вариант наследственного неполипозного колоректального рака, для которого характерно сочетание раннего правостороннего рака и аденокарцином другой локализации, в первую очередь мочеполовой системы, желудка и тонкой кишки. Частота синдромов очень мала — от 1 на 7000 до 1 на 30 000 лиц. Несмотря на то, что синдромы занимают тонкую полоску в спектре предраковой патологии желудка, следует помнить, что они представлены, как правило, пациентами молодого возраста (до 40 лет), которым необходимо проведение генетического скрининга и ежегодных профилактических эндоскопии — верхних и нижних.

Третьей формой признан семейный рак желудка у родственников I степени родства, у которых риск развития карцином желудка в 3 раза выше, чем в общей популяции. Это предраковое состояние легко диагностировать при изучении наследственного анамнеза. Анализ семейной заболеваемости показал, что близкие родственники больных РЖ представляют группу риска. АКЖ является наиболее частой злокачественной опухолью в семьях пациентов с эндемической формой РЖ. Риск развития РЖ в 2–3 раза выше у родственников первой линии пациентов, страдающих данным видом опухоли, что подтверждается наличием у некоторых пациентов с семейной заболеваемостью РЖ гаметических мутаций гена E-cadherin. Вместе с тем семейный риск развития РЖ существенно изменяется в зависимости от влияния факторов среды. В некоторых семьях риск развития этой опухоли повышается до 8 раз, указывая на более вероятную роль генетических факторов по сравнению со средовыми. Ни в одном случае РЖ не был обнаружен у супругов больных. У молодых пациентов до 40 лет 94% случаев РЖ относятся к эндемическому диффузному типу. При этом отмечается выраженная ассоциация с наличием группы крови А. Взаимоотношения

между группой крови, тканевым типом HLA, иммунопатологическими состояниями и развитием рака до конца не ясны.

В группу лиц с вероятным риском развития аденокарциномы желудка, составляющим 5—10%, вошли пациенты с гамартомными полипами и гиперпластическими гастропатиями.

Синдром Пейтца—Егерса — редкое аутосомно-доминантное заболевание с нераспознанным локусом генного повреждения. Его нельзя отнести к наследственным формам предрака желудка, поскольку риск развития рака у таких больных значительно ниже, а частота составляет всего l/4 частоты семейного полипоза.

Клиническая диагностика синдрома Пейтца — Егерса осуществляется на основании сочетания гамартомных полипов желудка, тонкой и толстой кишки с характерной меланиновой пигментацией, расположенной не только периорально, но и на других участках лица, ладонях, слизистых оболочках полости рта и желудка, реже — толстой кишки. Эти пациенты подвержены повышенному риску развития как гастроинтестинальных, так и экстраинтестинальных опухолей, чаще всего рака молочной железы, яичника, шейки матки (у женщин) и яичка (у мужчин), рака поджелудочной железы у лиц обоего пола. Больному с синдромом Пейтца — Егерса проводятся верхняя и нижняя эндоскопия и энтерография. Обнаруженные полипы подлежат удалению и морфологическому исследованию. Параллельно осуществляется направленная диагностика возможных сопутствующих опухолей других систем. При таком ведении больных прогноз синдрома Пейтца — Егерса благоприятный.

В первую группу абсолютно предраковых состояний и заболеваний входят дисплазия слизистой оболочки желудка, семейный аденоматозный полипоз (синдром Гарднера), аденоматозные полипы и пищевод Баррета (в отношении проксимального рака желудка).

Вторую группу безусловно предраковых состояний и заболеваний составляют наследственный неполипозный колоректальный рак (синдром Линча II), инфекция H. pylori, хронический атрофический пангастрит и кишечная метаплазия.

К третьей группе с определенным риском развития относятся резецированный по Бильрот-П желудок и аутоиммунный атрофический гастрит.

Четвертая группа вероятного риска представлена синдромом Пейтца—Егерса, гамартомными полипами желудка и гиперпластической гастропатией (болезнью Менетрие).

В пятую группу возможного риска развития рака желудка входят гиперпластические полипы и доброкачественные язвы желудка.

РЖ подразделяется на 2 основных типа в соответствии с классификацией Lauren – кишечный и диффузный. РЖ кишечного типа, в соответствии с парадигмой Correa [6], возникает путем последовательного развития каскада патогистологических изменений, начиная с гастрита, с последующим появлением атрофии, кишечной метаплазии, дисплазии и в финале – аденокарциномы (рис. 1). РЖ диффузного типа возникает без явных предшествующих гистологических изменений слизистой оболочки. Оба типа РЖ характеризуются наличием явной ассоциации с H. pylori-инфекцией .

Клинические проявления РЖ включают раннее насыщение, анорексию, дискомфорт в эпигастрии, боль при еде, дисфагию и астенический синдром. Наиболее частые признаки — потеря массы тела (от 50 до 70 % пациентов) и боли в эпигастрии (от 45 до 65 %), сопровождаемые тошнотой и рвотой или анорексией (от 20 до 30 % для каждого симптома). Вследствие неспецифичности эти симптомы редко настораживают пациента и врача первичного звена. С другой стороны, если подобные клинические проявления вызываются диетическими погрешностями или неопухолевой патологией, они редко длятся более 2 нед. Постоянные или периодически возникающие симптомы желудочного дискомфорта служат поводом тщательного обследования пациента, что иногда приводит к диагностике РЖ.

Ранних физикальных признаков, специфических для рака, не существует. У 10–46% пациентов при раннем раке возникают кровотечения. Физикальные признаки обычно появляются на поздних стадиях, и их развитие обычно свидетельствует о неоперабельности опухоли. К таким признакам относятся пальпаторное увеличение желудка с шумом плеска, редко – с пальпируемым новообразованием, увеличение печени, Вирхова метастаз (левый надключичный лимфоузел) и т.д. Симптомы потери массы тела или даже кахексии менее показательны вследствие их развития на стадии неизлечимости заболевания. Бледность кожи может быть обусловлена кровотечением. Редко специфические поражения кожи в виде acanthosis nigricans, индуцируемого избытком TGF-a, или дерматомиозита могут быть первыми признаками локализованного РЖ.

Поздние осложнения рака верхних отделов пищеварительного тракта включают: наличие патологического плеврального и перитонеального выпота; обструкцию пищевода, желудочно-пищеводного соединения, выходного отдела желудка или тонкой кишки; желудочно-кишечное кровотечение — из варикозно расширенных пищеводных вен или анастомоза

после хирургического вмешательства; печеночную желтуху, вызванную массивной гепатомегалией; внепеченочную желтуху (гемолитическую, механическую); отдаленные метастазы; истощение вследствие голодания или кахексию, обусловленную опухолью. В связи с применением методов интенсивной терапии путем сосудистых доступов, стали более частыми осложнения в виде гиперкоагуляции и тромбоза плечевых сосудов.

Диагностика

Диагностика предраковых состояний и изменений включает:

- Серологические методы диагностики атрофии с применением сывороточных биомаркеров пепсиногена I (PGI), пепсиногена II (PGII) и гастрина-17 (G-17).
- диагностику H.p.
- Эндоскопическое обследование желудка с биопсией и морфологическим исследованием.

Считается, что надежные серологические тесты для определения H. pylori и маркеры атрофии (пепсиногены) являются наилучшими неинвазивными тестами для выявления субъектов с высоким риском возникновения рака желудка (Маастрихт 4, 2010-2011)

Сывороточные пепсиногены (PG), связанны с атрофическими изменениями слизистой оболочки желудка и состоят из двух типов: PG I, который в основном выделяется слизистой оболочки фундального отдела и PG II, который выделяют главные клетки, а также пилорические железы и клетки слизистой оболочки проксимального отдела двенадцатиперстной кишки. Воспаление слизистой оболочки желудка приводит к увеличению уровня PG I и PG II в сыворотке крови, как правило, с более выраженным увеличением уровня PG II и, следовательно, снижением соотношения PG I/II. С развитием атрофии и потерей специализированных клеток фундальных желез, уровни PG1 и PG II могут уменьшиться, но обычно отмечается более значительное снижение PG I. Таким образом, низкий уровень PG I, низкое соотношение PG I/II, или снижение обоих показателей, являются хорошими свидетельством атрофических изменений в слизистой оболочке фундального отжела желудка. Несколько исследований «случай–контроль» по сравнению больных раком желудка со здоровым контингентом, включающих от 84 до 511 случаев в каждом, обнаружили статистически значимое отношение шансов (ОШ) рака в пределах от 2,24 до 12,0 для уровня PGI < 50 нг/мл и 2.78–10.92 для отношения PGI/PGII < 3.

Из всех методов диагностики **высококвалифицированное эндоскопическое исследование желудка – гастроскопия - является наиболее эффективным в диагностике предопухолевой патологии.** Вместе с тем, обычная эндоскопия не позволяет точно диагностировать предраковые изменения слизистой оболочки желудка. Современная гастроскопия – это хромоскопия, узкоспектральная или увеличительная эндоскопии, аутофлуоресцентной эндоскопии, позволяющая выявлять патологические образования даже самых небольших размеров.

Положения Маастрихтского консенсуса 5 (2015): предупредить развитие рака желудка эрадикацией H. pylori лучше удается у пациентов с **начальными проявлениями атрофического гастрита**. Поэтому целесообразно оценивать степень тяжести и распространенности поражения. В этом отношении системы OLGA и OLGIM оценки степени и стадии хронического гастрита представляются прогрессивными и полезными. Стадия III, IV по системе OLGA – вероятность развития рака желудка.

Отмечено, что с учетом известного каскада Корея (P.Correa) риск рака желудка существует у 1% инфицированных H. pylori, обычно начиная с 6-го десятилетия жизни. Однако чтобы добиться надежной канцерпревенции, лечение инфекции следует проводить в 30–40 лет. Еще эксперты консенсуса Маастрихт-3 высказались по обсуждаемой проблеме достаточно убедительно: «Эрадикация H. pylori останавливает развитие атрофического гастрита и может привести к регрессии атрофии. Эффект эрадикации на кишечную метаплазию не ясен. Имеются все увеличивающиеся доказательства, что после эрадикации H. pylori функция тела желудка восстанавливается (улучшается), однако сопровождается ли это уменьшением атрофии, остается неясным.

Методы канцеропревенции

Эрадикация H. pylori устраняет воспаление и замедляет или останавливает прогрессирование атрофии СОЖ. В некоторых случаях наблюдается уменьшение атрофии СОЖ. Недавние рандомизированные исследования и мета-анализы показали, что на ранних стадиях заболевания, таких как хронический гастрит и атрофия слизистой оболочки желудка без метаплазии, эрадикация Helicobacter pylori заметно улучшает гистологическое состояние слизистой оболочки желудка до нормальной. Результаты другого систематического обзора также продемонстрировали, что атрофический гастрит может регрессировать в течение 1-2 лет после эрадикации Helicobacter pylori. Вместе с тем, нет доказательств, что эрадикация H. pylori приводит к регрессии кишечной метаплазии.

Эрадикационная терапия обладает потенциалом в отношении профилактики развития рака желудка. Однако в гистологическом каскаде изменений слизистой оболочки желудка от хронического гастрита к аденокарциноме существует так называемая **«точка невозврата»,** при достижении которой эрадикационная терапия не может предотвратить развитие рака желудка. Представлять собой ту самую критическую точку, после которой развитие неоплазии происходит независимо от устранения инфекционного фактора, может **кишечная метаплазия.**

Риск рака желудка может быть уменьшен эрадикацией H. pylori наиболее эффективно до появления предопухолевых изменений.

Вместе с тем, появившиеся в последнее врнмя данные исвидетельствуют о том, что специфическое хроническое воспаление слизистой оболочки желудка не исчезает вместе с элиминацией возбудителя. Сохранение воспаления означает и сохранение риска повреждения слизистой оболочки желудка. Так инфильтрация слизистой оболочки желудка

нейтрофильными лейкоцитами сопровождается выработкой активных форм кислорода («оксидативный стресс»), длительное воздействие активных форм кислорода приводит к необратимым повреждениям ДНК, которые накапливаются с течением времени и создают «стартовую площадку» для развития рака желудка. В норме нейтрофильная инфильтрация исчезает спустя лишь 1 месяц после успешной эрадикации хеликобактерной инфекции. Анализ результатов гистологического исследования гастробиоптатов через 1 год от эрадикации инфекта позволил выявить, что восстановление структуры слизистой оболочки желудка (полная редукция воспалительных изменений слизистой оболочки желудка), отмечается у 24 (13,2%) пролеченных; частичный регресс воспалительных изменений при гистологическом исследовании гастробиоптатов выявляется у 106 (58,6%) больных; сохранение выраженности воспалительных изменений в слизистой оболочке желудка и спустя 1 год после элиминации возбудителя фиксируется у 51 (28,2%) пациента.

Безусловно, проведение эрадикации несет в себе потенциал нормализации клеточного обновления, что, собственно, и является мерой канцерпревенции. Вместе с тем сохраняющаяся определенное время воспалительная инфильтрация слизистой оболочки желудка ассоциирована с возможностью повреждения клеток, в том числе и за счет повышенной активности ферментов перекисного окисления липидов — циклооксигеназы-2 (COX-2) и индуцибельной синтазы окиси азота (INOS) — белков, участвующих в канцерогенезе в течение года после состоявшейся эрадикации.

Таким образом, для пациентов с экс-хеликобактерным гастритом необходимо в программу курации включать курсы муко/цитопротективной терапии, позволяющей защитить клетки слизистой оболочки желудка от повреждающего действия продуктов воспаления с целью профилактики прогрессирования гастрита (например, препараты висмута).

Ведущие позиции в эрадикации H. pylori по-прежнему занимает **тройная терапия: ИПП + АМО + КЛАР,** эффективность которой может быть повышены включением в схему препаратов висмута (**Ди-нол**), повышением дозы ИПП (40мг 2 раза в сутки) и удлинением сроков эрадикации до 10- 14 дней.

Терапия 2 линии: 1. левофлоксацинсодержащая тройная терапия. (ИПП +левофлоксацин 500 мг* 2 раза + амоксициллин 1000 мг *2 раза в день) – 14 дней или квадротерапия, если не была использована как терапия 1 линии.

5.3. Самостоятельная работа по теме

Разбор больного

5.4. Итоговый контроль знаний:

- ответы на вопросы по теме занятия;

- решение ситуационных задач

Вопросы по теме занятия

1. основные факторы, способствующие развитию рака желудка (УК 1, ПК 5)
2. Роль Н.р.-инфекции в развитии РЖ. (УК 1, ПК 5)
3. Перечислите заболевания, характеризующиеся как «предраковые». (УК 1, ПК 5)
4. Патогенез возникновения РЖ на фоне атрофического гастрита. (УК 1, ПК 5)
5. Классификация РЖ по ВОЗ. (УК 1, ПК 5)
6. Назовите наиболее частую локализацию РЖ. (УК 1, ПК 5)
7. Перечислите разновидности рака по характеру роста и формам поражения.
8. Перечислите гистологические разновидности РЖ. (УК 1, ПК 5)
9. Назовите клинические признаки ранних стадий РЖ. (УК 1, ПК 5)
10. назовите другие злокачественные опухоли желудка, исключая рак. (УК 1, ПК 5)
11. **Ситуационные задачи по теме**

Задача 1. (УК 1, ПК 5, ПК 6, ПК 8)

Больной, 55 лет, поступил в гастроэнтерологическое отделение с диагнозом язвенная болезнь желудка, остановившееся желудочное кровотечение. Последние 3 месяца отмечает снижение аппетита, практически постоянные ноющие боли в эпигастральной области, несколько усиливающиеся после приема пищи, тошноту, слабость. Объективно: пониженного питания, кожа бледная, периферические лимфоузлы не увеличены. Отмечается умеренная болезненность при пальпации в эпигастральной области. Симптомов раздражения брюшины нет. Печень и селезенка не пальпируются, размеры не увеличены. Со стороны органов дыхания и сердечно-сосудистой системы – тахикардия до 89 уд. в минуту, небольшая одышка в покое.
Гемоглобин 95 г/л, лейкоциты 7 *10 в 9/л, формула: п/я- 5%, с/я -68%, э – 1% л – 23%, м – 3%, СОЭ -53 мм/час. При рентгеноскопии желудка в антральном отделе по малой кривизне обнаружена «ниша» овальной формы с валиком вокруг и конвергенцией утолщенных складок слизистой оболочки. Проведение противоязвенной терапии дало положительный клинический эффект: улучшение общего состояния, уменьшение интенсивности болей, однако при рентгенологическом исследовании через три недели отмечено увеличение «ниши» в размерах и увеличение ширины вала вокруг нее.

1. Ваш предполагаемый диагноз?
2. Дайте обоснование диагноза.
3. Нужны ли дополнительные исследования для подтверждения диагноза?
4. Какие типы рака желудка выделяют в соответствии с классификацией Lauren и какой наиболее значимый этиологический фактор этих вариантов рака желудка?
5. Какие еще осложнения язвенной болезни вы знаете?

Задача 2. (УК 1, ПК 5, ПК 6, ПК 8)

У 22-летней студентки мединститута появились неприятные ощущения в эпигастральной области непосредственно после еды, легкая тошнота. Через Некоторое время отметила раннее насыщение и тот факт, что появилось отвращение к мясной пище. Обнаружила у себя разлитую болезненность при пальпации эпигастральной области. Значительно ухудшается аппетит, появилась слабость. За 3 недели похудела на 2 кг. В прошлом каких-либо заболеваний желудочно-кишечного тракта не отмечала. Не курит. Дед больной с материнской стороны умер в молодом возрасте от рака желудка. При осмотре: больная подавлена, зык обложен белым налетом. Живот мягкий, при глубокой пальпации отмечается болезненность в эпигастральной области, Симптомов раздражения брюшины нет. Печень и селезенка не пальпируются, размеры не увеличены. Со стороны органов дыхания и сердечно-сосудистой системы –
отклонений от нормы не обнаружено.
1. Ваш предварительный диагноз?
2. План обследования больной.
3. Рекомендуемая врачебная тактика при обследовании
4. Группы абсолютного риска развития рака желудка?
5. Тактика ведения больных с тяжелой дисплазией СОЖ?

Задача 3. (УК 1, ПК 5, ПК 6, ПК 8)

Больная Р., 37 лет, поступила в клинику с жалобами на боли в эпигастрии, плохой аппетит, похудание на 10 кг за месяц. Больна в течение 6 месяцев, когда впервые появились боли в животе, которые постепенно нарастали. При обследовании по месту жительства на УЗИ в правой доле печени выявлены образовании, подозрительные на метастазы.
При осмотре: состояние удовлетворительное. Температура $37,4^0$С. Пониженного питания. В надключичной области справа пальпируется плотный малоподвижный лимфатический узел 2 см. в диаметре. В легких без патологии. ЧСС 80 ударов в минуту, АД 100/70 мм.рт.ст. Живот мягкий, болезненный в эпигастрии, где пальпируется плотный край печени, выступающий из-под реберных дуг на 5 см. В пунктате из лимфоузла - элементы эпителиальной злокачественной опухоли. При обследовании: рентгенография органов грудной клетки - без патологии, УЗИ брюшной полости – в правой доле печени множественные гетерогенные образования до 30 мм в диаметре. Выставлен диагноз: Метастазы в надключичный лимфоузел справа и печень без выявленного первичного очага.

1. Опухоли каких локализаций могут метастазировать в правый надключичный лимфоузел?
2. Какие методы дополнительной инструментальной диагностики следует использовать для уточнения природы опухоли и локализации первичного очага?
3. Ваша тактика лечения больной?
4. Дайте определение дисплазии СОЖ
5. Является ли тонкокишечная метаплазия предраком?

Задача 4. (УК 1, ПК 5, ПК 6, ПК 8)

Больной Е., 47 лет, поступил в клинику с жалобами на интенсивную боль в верхней половине живота, внезапно появившуюся 2 часа назад. Из анамнеза известно, что больной длительно страдает язвенной болезнью желудка, в последние месяцы сильно похудел. При осмотре: состояние относительно удовлетворительное. Частота пульса 84 удара в минуту. АД - 110/70 мм.рт.ст. Живот не вздут, при пальпации резко напряжён, болезненный во всех отделах. Симптом Щёткина положительный. При обзорной рентгенографии выявлено наличие свободного газа в брюшной полости. При экстренней лапаротомии выявлена язва препилорического отдела желудка, по малой кривизне, с белесоватыми краями хрящевидной плотности, в центре - перфорационное отверстие диаметром 2 мм. В малом сальнике увеличенные до 1,5 см плотные лимфатические узлы.
1. Ваш предварительный диагноз?
2. Какие методы дополнительного обследования необходимы для подтверждения диагноза?
3. Какая операция должна быть выполнена?
4. Назовите 2 фенотипа хронического гастрита
5. Назовите процент рака желудка, ассоциированного с инфекцией H.P.?

Задача 5. (УК 1, ПК 5, ПК 6, ПК 8)

Больной Н., 64 лет, предъявляет жалобы на боли в эпигастрии постоянного характера вне связи с приемом пищи, впервые появившиеся 5 месяцев назад. При осмотре: состояние удовлетворительное. Кожные покровы бледноваты. Пониженного питания. Периферические лимфоузлы не увеличены. ЧСС - 88 ударов в минуту, АД - 150/90 мм. рт. ст. Живот при пальпации мягкий, безболезненный, в эпигастральной области пальпируется плотная подвижная опухоль диаметром 7 см. При обследовании: на ФГДС - по малой кривизне и задней стенке желудка от субкардиального до препилорического отдела язвенно-инфильтративная опухоль.. Рентгеноскопия желудка - начиная от субкардиального до антрального отдела по малой кривизне дефект наполнения с депо бария в центре, подвижность желудка сохранена, эвакуация не нарушена.

1.Ваш диагноз?
2.Какие дополнительные методы исследования необходимы для верификации диагноза?
3.Какое вмешательство выполняют в операбельном случае?
4.Эпидемиология рака желудка?
5. Этиология рака желудка?

6. Домашнее задание для уяснения темы занятия (согласно методическим указаниям к внеаудиторной работ по теме следующего занятия)
7.**Тематика НИР -**Эффективность канцерпревенции у пациентов с атрофичеким гастритом и кишечной метаплазией

8. Рекомендованная литература по теме занятия

Перечень основной литературы				**Кол-во экземпляров**	
№ п/п	**Наименование, вид издания**	**Автор(-ы), составитель(-и), редактор(-ы)**	**Место издания, издательство, год**	**В библиотеке**	**На кафедре**
1	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**
1.	Внутренние болезни [Электронный ресурс] : учеб. для мед. вузов. Т. 1.. - Режим доступа: https://www.books-up.ru/ru/read/vnutrennie-bolezni-v-2-t-t-1-2990917/	ред. С. И. Рябов	СПб. : СпецЛит, 2015.	ЭБС Букап	-/-
2.	Внутренние болезни [Электронный ресурс] : учеб. для мед. вузов. Т. 2.. - Режим доступа: https://www.books-up.ru/ru/read/vnutrennie-bolezni-v-2-t-t-2-2991838/	ред. С. И. Рябов	СПб. : СпецЛит, 2015.	ЭБС Букап	-/-
3.	Внутренние болезни [Электронный ресурс] : учебник. Т. 1. - Режим доступа: http://www.studmedlib.ru/ru/book/ISBN9785970433102.html	ред. В. С. Моисеев, А. И. Мартынов, Н. А. Мухин	М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015.	ЭБС Консультант студента (ВУЗ)	-/-

4	Внутренние болезни [Электронный ресурс] : учебник. Т. 2. - Режим доступа: http://www.studmedlib.ru/ru/book/ISBN9785970433119.html	ред. В. С. Моисеев, А. И. Мартынов, Н. А. Мухин	М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015.	ЭБС Консультант студента (ВУЗ)	-/-
5	Гастроэнтерология [Электронный ресурс] : руководство. - Режим доступа: http://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970432730.html	Я. С. Циммерман	М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015.	ЭМБ Консультант врача	-/-

1. **Перечень дополнительной литера**туры
2.

				Кол-во экземпляров	
1	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**
1	Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: анатомо-эндоскопические и клинико-инструментальные основы этиологии, патогенеза, диагностики и лечения	О. Б. Дронова, И. И. Каган, А. А. Третьяков	М. : БИНОМ, 2014.	1	-/-
2	Гастроэнтерология [Электронный ресурс] : рук. для врачей. - Режим доступа: https://www.books-up.ru/read/gastroenterologiya-3001020/?page=1	ред. Е. И. Ткаченко	СПб. : СпецЛит, 2013.	ЭБС Букап	-/-
3	Гастроэнтерология [Электронный ресурс] : руководство. - Режим доступа: http://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970432730.html	Я. С. Циммерман	М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015.	ЭМБ Консультант врача	-/-
4	Классификации заболеваний внутренних органов [Электронный ресурс] : учеб. пособие. - Режим доступа: https://www.books-up.ru/read/klassifikacii-zabolevanij-vnutrennih-org	ред. А. В. Гордиенко, В. Ю. Голофеевский	СПб. : СпецЛит, 2013.	ЭБС Букап	-/-

3. **Электронные ресурсы:**
4. ЭБС КрасГМУ «Colibris»;
5. ЭБС Консультант студента ВУЗ

6. ЭМБ Консультант врача
7. ЭБС Айбукс
8. ЭБС Букап
9. ЭБС Лань
10. ЭБС Юрайт
11. СПС КонсультантПлюс
12. НЭБ eLibrary
13. БД Sage
14. БД Oxford University Press
15. БД ProQuest
16. БД Web of Science
17. БД Scopus

БД MEDLINE Complet

1. Индекс ОД. О.01.1.4.129. Тема занятия «Опухоли поджелудочной железы, большого дуоденального соска, внепеченочных желчных протоков, желчного пузыря»

2. Форма организации занятия: практическое

3. Методы обучения: Объяснительно-иллюстративный

4. Значение темы. Рак поджелудочной железы занимает четвертое место среди злокачественных новообразований желудочно-кишечного тракта (после рака желудка, рака толстой кишки и рака пищевода) и составляет 2 - 3% от всех раковых опухолей. Для рака поджелудочной железы характерен очень быстрый инвазивный рост, раннее метастазирование, выраженная интоксикация и низкий процент излечения, особенно, если диагноз поставлен на поздней стадии болезни. По частоте среди всех злокачественных опухолей органов пищеварения рак желчного пузыря занимает пятое место. Диагностируется у 1% пациентов, подвергшихся операциям на желчном пузыре и ЖВП. Рак непеченочных желчных протоков встречается реже, чем рак желчного пузыря, чаще у мужчин, обычно в возрасте старше 50 лет.

.Поэтому знание данной патологии позволит проводить диф. диагностику и своевременно выставить правильный диагноз.

Общая цель: - УК 1, ПК 1, ПК 2, ПК 5, ПК6, ПК 8

Учебная цель: знать - этиологию, патогенез, клиническую картину, закономерности течения, важнейшие осложнения, прогноз и наиболее информативные методы диагностики

Уметь: провести обследование больных , интерпретировать данные дополнительных методов обследования;

владеть: современными схемами патогенетической и симптоматической терапии

5. План изучения темы:

5.1. Контроль исходного уровня знаний.

Тестовые задания по теме с эталонами ответов.(УК 1, ПК 5, ПК 6)

1. БОЛЬНОЙ 40 ЛЕТ ЖАЛУЕТСЯ НА СЛАБОСТЬ, ГОЛОВНЫЕ БОЛИ, ПОТЛИВОСТЬ, ТРЕМОР РУК, УСИЛИВАЮЩИЙСЯ ПРИ ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКЕ. ПРИ ИССЛЕДОВАНИИ САХАРА КРОВИ – ГИПОГЛИКЕМИЯ. ПРИ КТ ВЫЯВЛЕНО ОБРАЗОВАНИЕ В ТЕЛЕ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ДО 3 СМ В ДИАМЕТРЕ. ДИАГНОЗ:

1) инсулинома
2) глюкогонома
3) гастринома
4) цистаденокарцинома
5) ацинарный рак

2. НА ОПЕРАЦИИ ОБНАРУЖЕНО ОБРАЗОВАНИЕ В ХВОСТЕ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ 3Х 4 СМ. БОЛЬНОЙ ДЛИТЕЛЬНОЕ

ВРЕМЯ СТРАДАЛ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ. ПРИ ГИСТОЛОГИЧЕСКОМ ИССЛЕДОВАНИИ УСТАНОВЛЕНО, ЧТО ОПУХОЛЬ ИСХОДИТ ИХ АЛЬФА-КЛЕТОК. ДИАГНОЗ:

1) инсулинома
2) глюкогонома
3) гастринома
4) цистаденокарцинома
5) ацинарный рак

3. УКАЖИТЕ ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫЕ ЭПИТЕЛИАЛЬНЫЕ ОПУХОЛИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ:
1) аденома
2) фиброма
3) миксома
4) гемангиома
5) миома

4. СИМПТОМ КУРВУАЗЬЕ ХАРАКТЕРЕН
1. для рака большого дуоденального сосочка,
2. злокачественных опухолей головки поджелудочной железы и
3. для рака дистального отдела общего желчного протока
4. для всего перечисленного
5. правильного ответа нет

5. ПРИ РАКЕ БОЛЬШОГО ДУОДЕНАЛЬНОГО СОСОЧКА ХОЛАНГИТ ВОЗНИКАЕТ
1) в 40–50% случаев
2) в 100%
3) в 10-12 %
4) в 25-30 %
5) в 80-90 %

6. ДИАГНОЗ РАКА ОБЩЕГО ЖЕЛЧНОГО ПРОТОКА МОЖНО УСТАНОВИТЬ ПРИ ПОМОЩИ
1) эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии
2) холангиографии
3) КТ
4) МРТ
5) дуоденоскопии

7. К ПРЯМЫМ УЛЬТРАЗВУКОВЫМ ПРИЗНАКАМ РАКА ЖЕЛЧНОГО ПУЗЫРЯ ОТНОСЯТСЯ
1) расширение общего желчного протока

2) увеличение объема желчного пузыря
3) локальным или диффузным утолщением стенки желчного пузыря без акустической тени
4) негомогенность просвета желчного пузыря
5) неравномерность внутреннего или наружного контура желчного пузыря

8. К КОСВЕННЫМ УЛЬТРАЗВУКОВЫМ ПРИЗНАКАМ РАКА ЖЕЛЧНОГО ПУЗЫРЯ ОТНОСЯТСЯ
1) неравномерность внутреннего или наружного контура желчного пузыря
2) расширение общего желчного протока
3) увеличение объема желчного пузыря
4) деформация стенки желчного пузыря
5) двойной контур желчного пузыря

9. У ПОДАВЛЯЮЩЕГО ЧИСЛА БОЛЬНЫХ С РАКОМ ЖП ЗЛОКАЧЕСТВЕННАЯ ОПУХОЛЬ ИМЕЕТ СТРОЕНИЕ
1) аденокарциномы
2) скирра
3) слизистого рака
4) солидного рака
5) плоскоклеточного рака

10. БЕССПОРНЫМ ЛИДЕРОМ СРЕДИ ОПУХОЛЕЙ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ЯВЛЯЕТСЯ
1) скирр
2) слизистый рак
3) солидный рак
4) плоскоклеточный рак
5) дуктальная аденокарцинома.

5.2. Основные понятия и положения темы

Определение Рак поджелудочной железы – злокачественная опухоль, исходящая из эпителия поджелудочной железы.
1.2 Этиология У 10 % больных раком поджелудочной железы развитие заболевания связано с наличием известных наследственных синдромов. Наиболее распространённые – синдром Пейтца-Егерса, синдром Линча и синдром наследования рака молочной железы и яичников, связанный с мутациями генов BRCA. У оставшихся пациентов рак поджелудочной железы имеет спорадический характер. В качестве факторов риска развития данной патологии рассматриваются: недостаток витамина Д3, злоупотребление алкоголем, хронический панкреатит, сахарный диабет, курение, ожирение, низкая физическая активность [2-4].
3. Факторы риска рака поджелудочной железы

Табакокурение. Среди курильщиков у 1 – 2 % людей развивается рак поджелудочной железы, для сравнения – рак лёгкого развивается у 10 % курильщиков. Общепринятым сегодня является мнение – табакокурение удваивает риск развития рака поджелудочной железы. Табакокурение, по-видимому, ответстственно за развитие заболевания у каждого 4-го курильщика, страдающего раком поджелудочной железы. Естественно, риск рака поджелудочной железы прямо пропорционален продолжительности и интенсивности курения.

Диетические особенности. Гипотеза о повышенном риске рака поджелудочной железы среди людей, диетический рацион которых богат мясными, жирными (животного происхождения) продуктами и содержит мало растительной клетчатки, свежих овощей и фруктов, а также среди употребляющих кофе, пока остаётся гипотезой. Всякие заключения о связи рака поджелудочной железы с диетой на основании изучения особенностей питания больных раком поджелудочной железы и здоровых людей недостаточно обоснованы.

Ещё одной правдоподобной гипотезой выглядит связь рака поджелудочной железы **с ожирением.**

Сахарный диабет II типа. Рассматривается как едва ли не основной фактор, предрасполагающий к развитию рака поджелудочной железы. Самый обширный метаанализ, включающий 36 исследований (9220 больных), показал, что риск рака поджелудочной железы на фоне сахарного диабета II типа выше на 60 %, чем без сахарного диабета. Отмечается повышенный риск заболевания среди больных сахарным диабетом в течение не менее 10 лет. Из числа всех больных сахарным диабетом II типа в возрастной группе старше 50 лет у 1 % будет выявлен рак поджелудочной железы.

Хронический панкреатит. Считается, что все описанные варианты хронического панкреатита, в том числе хронический панкреатит алкогольной этиологии и экзотические формы так называемого тропического инфекционного панкреатита, увеличивают относительный риск протокового рака поджелудочной железы в 20 раз. Рост пролиферативной активности ацинарного и протокового эпителия поджелудочной железы с одновременными расстройствами репаративных возможностей клеток приводит к нарушению клеточной и тканевой архитектуры в виде формирования панкреатической интраэпителиальной неоплазиразличной степени (PanIN-I, II, III– pancreaticintraepithelialneoplasiagrade I,II,III). По мнению отдельных исследователей, риск рака поджелудочной железы возрастает в 10 – 20 раз на фоне хронического рецидивирующего заболевания в течение не менее 5 лет.

Особое место занимает **наследственный хронический панкреатит,** который встречается не чаще, чем у 2 % больных всеми формами панкреатита. Наследственный хронический панкреатит в 50 раз увеличивает относительный риск развития рака поджелудочной железы. Считается, что у 40 % больных наследственным хроническим панкреатитом разовьётся рак поджелудочной железы. Наследственные, семейные формы рака

поджелудочной железы встречаются приблизительно у 5 % всех больных раком поджелудочной железы. Риск семейного рака поджелудочной железы при наличии рака поджелудочной железы у одного родственника первой степени родства возрастает в 2,3 раза, при наличии рака поджелудочной железы у двух родственников первой степени родства – в 6 раз, у трёх родственников – в 32 раза. У большинства больных наследственным раком поджелудочной железы ещё не установлены генетические изменения, обусловливающие данное заболевание. В исходе наследственных синдромов с разной частотой развивается протоковая аденокарцинома поджелудочной железы, за исключением врождённого синдрома семейного аденоматозного полипоза, синдрома Пейтца-Егерса, семейного рака поджелудочной железы, в исходе которых может развиться внутрипротоковая папиллярная муцинозная опухоль с дальнейшей трансформацией в протоковую аденокарциному. Синдром Линча обусловливает медуллярный вариант протоковой аденокарциномы поджелудочной железы.

1.3 Эпидемиология

Протоковая аденокарцинома с её более редкими микроскопическими вариантами составляет приблизительно 95 % всех экзокринных новообразований поджелудочной железы. Поэтому данные о заболеваемости и смертности от рака поджелудочной железы фактически отражают таковые при протоковой аденокарциноме. В структуре онкологических заболеваний населения России в 2015 году рак поджелудочной железы составил 3,3%. Абсолютное число новых случаев в 2015 году составило 8791 случай среди мужского населения и 8924 случая среди женского населения. Средний возраст заболевших мужчин – 64,6 года, женщин – 70,3 года. «Грубые», нестандартизированные показатели заболеваемости раком поджелудочной железы в России в 2015 году составили среди мужчин – 12,96, среди женщин – 11,36 на 100 тысяч населения. Стандартизированные по возрасту показатели заболеваемости раком поджелудочной железы составили среди мужчин – 9,14, среди женщин – 5,16 на 100 тысяч населения. Прирост показателей заболеваемости раком поджелудочной железы среди мужчин за предшествующие 10 лет составил 9,39%, среди женщин – 14,95 %. В структуре смертности от онкологических заболеваний в России в 2015 году рак поджелудочной железы составил 5,9%, что соответствует 5-му месту после рака лёгкого, желудка, ободочной кишки и молочной железы. Средний возраст умерших от рака поджелудочной железы мужчин – 64,8 года, женщин – 71,3 года. Нестандартизированные показатели смертности от рака поджелудочной железы в России в 2015 году составили 7 среди мужчин – 12,96, среди женщин – 11,04 на 100 тысяч населения. Представленные данные свидетельствуют о росте заболеваемости и смертности от рака поджелудочной железы в России преимущественно среди женщин.

Классификация опухолей поджелудочной железы (ВОЗ, 2010)

Процесс малигнизации многоступенчатый и предусматривает определенные стадии морфологически выявляемых изменений. Предложен термин, обозначающий изменения слизистых протоков, — PanIN (панкреатическая интраэпителиальная неоплазия). Выделяют следующие виды неоплазий: 1. PanIN–1A — эпителий протоков однослойный без признаков атипии. 2. PanIN–1B — эпителий без признаков атипии образует сосочки. 3. PanIN–2 — эпителий с признаками клеточной атипии и образованием сосочков. 4. PanIN–3 — carcinoma in situ.

Злокачественные опухоли:

Протоковая аденокарцинома
Аденосквамозный рак
Коллоидный рак (муцинозный некистозный рак)
Гепатоидный рак
Медуллярный рак
Перстневидноклеточный рак
Недифференцированный рак
Недифференцированный рак с остеокластоподобными гигантскими клетками

Протоковая аденокарцинома — абсолютно преобладающая опухоль. В структуре экзокринного рака поджелудочной железы составляет 97 %; другие микроскопические формы (муцинозная некистозная аденокарцинома, перстневидно-клеточная аденокарцинома, железисто-плоскоклеточный рак, недифференцированный рак, смешанный протоковоэндокринный рак) экзокринного рака — 3 %. Для протоковой аденокарциномы характерна крайняя биологически детерминированная агрессивность течения. Характерным для данной опухоли является выраженный инфильтрирующий рост. Микроскопически опухоль содержит клетки с протоковым иммунофенотипом, формирующим железистые структуры с более или менее выраженным фиброзом. Иммуногистохимическое исследование обнаруживает в опухолевых клетках протеин p53, цитокератины 8 и 18, 7 и 19, РЭА, углеводный антиген СА 19-9, муцин клеток желудочного типа, DuPan2-антиген. Для данной опухоли характерен лимфогенный, гематогенный, периневральный и инвазивный пути метастазирования

2. Диагностика

Более 90% всех случаев имеют мутацию онкогена K-ras, чем обусловлен отрицательный эффект на терапию ингибиторами рецепторов эндотелиального фактора роста (EGFR). Раннее диагностирование РПЖ случается крайне редко. Не существует скрининговых программ, которые в настоящее время могли бы быть рекомендованы.

2.1 Жалобы и анамнез

Экзокринный рак поджелудочной железы.

Симптоматология рака поджелудочной железы многообразна и зависит от локализации опухоли (головка, тело, хвост, крючковидный отросток), а также от взаимоотношений опухоли с окружающими органами и тканями (внепеченочными желчными протоками, 12-перстной кишкой, желудком,

сосудами и др.) Выделяют следующие формы клинического течения рака поджелудочной железы: - локальная форма; - местно-распространенная; - распространенный рак.

По клиническим особенностям начальных проявлений болезни выделяют: 1) болевую форму (25–30 %); 2) иктерообтурационную форму (35–40 %); 3) маскированные формы (30–35 %), включающие псевдопневмонические, диабетоидные, тромботические, геморрагические и др. Течение локальной формы у большинства пациентов бессимптомное. Может отмечаться прогрессивное похудение, потеря аппетита, субфебрильная температура тела. Клинические проявления местно-распространенной формы связаны с вовлечением в патологический процесс близлежащих органов и тканей. К таким симптомам относят: боль, желтуху, диспептические нарушения, симптомы нарушения эвакуации из желудка, асцит. Боль — довольно постоянный симптом, который отмечается у 60–90 % больных. Боли вызываются вовлечением в процесс нервных элементов поджелудочной железы и забрюшинного пространства; они могут быть обусловлены растяжением капсулы печени при обтурации общего желчного протока и холестазе, а также воспалительными изменениями в поджелудочной железе и вирсунгиальной гипертензией с расширением общего панкреатического протока. Желтуха — наиболее яркий признак рака поджелудочной железы. Желтуха носит механический характер. Продолжительность безжелтушного периода составляет в среднем 4 месяца. Частота появления желтухи определяется локализацией первичного опухолевого узла по отношению к желчным путям. Закономерно, что желтуха возникает значительно чаще (80–90 %) при локализации рака в головке, чем в теле и хвосте железы. Появление механической желтухи следует рассматривать не только как симптом, но и как тяжелое патологическое состояние, зачастую определяющее дальнейшую судьбу больного. Клиническим выражением желчной гипертензии является желтушное окрашивание кожи и слизистых оболочек, кожный зуд, ахоличный кал и потемнение мочи, нарушение функции печени, сердечно-сосудистой и нервной системы, а также различные нарушения обмена. При осмотре пациента можно выявить симптом Курвуазье — безболезненное мягко-эластическое образование в правом верхнем квадранте живота (увеличенный желчный пузырь). Для заболевания характерны брадикардия, головная боль, апатия, повышенная раздражительность. По мере нарастания интенсивности и длительности желтухи возможно развитие таких грозных осложнений, как печеночная или печеночно-почечная недостаточность, холемическое кровотечение. При раке головки желтуха обычно стойкая, интенсивная. Нередко появление желтухи является первым признаком заболевания. У 70 % больных обтурационной желтухе могут предшествовать различные симптомы, вызванные фоновыми заболеваниями и осложнениями опухолевого роста.

• Рекомендуется тщательный сбор жалоб и анамнеза у пациента. сбор информации о жалобах и деталях анамнеза проводится с целью выявления факторов, которые могут повлиять на выбор тактики лечения

• У всех больных после подтверждения диагноза рекомендуется собрать семейный анамнез и проанализировать его на возможное наличие наследственного заболевания: информация о наследственной этиологии позволяет определить пациентов, нуждающихся в проведении генетического тестирования. Положительные результаты генетического тестирования позволяют рекомендовать родственникам пациента пройти генетическое тестирование, а также влияют на выбор тактики лечения самого пациента

2.2 Физикальное обследование

• Рекомендуется тщательный физикальный осмотр: особого внимания требуют оценка общего состояния по шкале ECOG, оценка алиментарного статуса, болевого синдрома, темпеатуры тела, гемодинамики, 11 цвета кожных покровов и склер, увеличения периферических лимфоузлов, наличие асцита .

2.3 Лабораторная диагностика

• Рекомендуется выполнять серию анализов крови: рекомендовано выполнить развернутые клинический и биохимический анализы крови с показателями функции печени, почек, онкомаркеры РЭА, СА 19-9, исследование свёртывающей системы крови, общий анализ мочи [6, 7]. 2.4

2.4 Инструментальная диагностика

• Рекомендуется выполнить биопсию новообразования: хирургическое вмешательство в ряде случаев может быть выполнено без морфологического подтверждения; назначение консервативного лечения требует обязательной верификации ввиду значительной вероятности ложноположительных заключений инструментальных методов исследования. В случае риска осложнений, связанных с биопсией при планировании гистологического исследования, следует выполнить тонкоигольную пункцию образования (чрескожную или эндоскопическую) и получить материал для цитологического анализа.

• Рекомендуется выполнить ЭГДС: ЭГДС - обязательный метод исследования пациентов с подозрением на опухоль поджелудочной железы. ЭГДС позволяет визуализировать инвазию двенадцатиперстной кишки, оценить степень опухолевого стеноза двенадцатиперстной кишки, уточнить локализацию и местную инвазию опухоли в органах билиопанкреатодуоденальной зоны.

• Рекомендуется выполнить КТ органов брюшной полости и грудной клетки с внутривенным контрастированием: КТ органов брюшной полости и грудной клетки позволяет (а) визуализировать опухоль в поджелудочной железе, оценить ее размеры, связь с близлежащими органами и крупными сосудами, (б) выявить метастазы опухоли.

• Рекомендуется выполнить рентгенографию грудной клетки при невозможности выполнения КТ: КТ органов грудной клетки с большей чувствительностью и специфичностью, чем рентгенография, способна выявить метастазы в легких, а также в лимфоузлах средостения.

• Рекомендуется выполнить УЗИ брюшной полости и малого таза при невозможности выполнения КТ: УЗИ - наиболее простой метод визуализации образования в поджелудочной железе и оценки других органов и тканей на наличие метастазов. Однако этот метод существенно уступает КТ в отношении оценки инвазии сосудов, что важно при оценке резектабельности. Женщинам рекомендуется дополнить УЗИ исследованием малого таза в связи с риском метастазирования в придатки матки.
• Рекомендуется выполнить ангиографию: ангиография применяется для установления резектабельности опухоли поджелудочной железы при сомнительных и недостаточных для решения указанной задачи данных КТ
• Рекомендуется выполнить эндосонографию для навигации при выполнении биопсии или при необходимости дополнительной оценки распространенности опухоли: эндосонография является высокочувствительным методом оценки инвазии опухоли поджелудочной железы в прилежащие анатомические структуры, в том числе 12-перстную кишку, желчные протоки и крупные сосуды. Эндосонография может служить методом визуализации при выполнении биопсии новообразования. Кроме того, нейролизис чревного сплетения может быть выполнен с помощью эндосонографии как метода визуализации
• Рекомендуется выполнить ЭРХПГ при наличии механической желтухи, требующей выполнения стентирования общего желчного протока: ввиду сложности и вероятности осложнений данный метод в настоящее время наиболее часто используется при выполнении стентирования общего желчного протока при механической желтухе. Метод высокоинформативен в установлении опухолевой природы изменений в поджелудочной железе. Он может быть использован при необходимости дифференциальной диагностики рака и хронического панкреатита. ЭРХПГ позволяет осуществить забор материала для морфологического исследования.
• Рекомендуется выполнить МРТ с внутривенным контрастированием при подозрении на наличие метастазов в печени, которые не удалось подтвердить / исключить другими методами или МРХПГ при наличии механической желтухи, требующей миниинвазивного дренирования желчных протоков: МРТ с большей чувствительностью и специфичностью способна визуализировать метастазы рака в печени, поэтому рекомендуется при подозрении на наличие метастазов в печени, когда их подтверждение изменит тактику лечения. MRCP позволяет судить о природе стриктуры панкреатического протока, внутри- и внепечёночных желчных протоков, что сделает необязательным в дальнейшем выполнение ЭРХПГ.
• Рекомендуется выполнить ПЭТ/КТ при невозможности исключить метастатический процесс другими методами исследования: добавление ПЭТ/КТ к стандартным методам визуализации увеличивает чувствительность выявления отдаленных метастазов с 57% до 87%. В отдельных случаях при подозрении на наличие отдаленных метастазов, когда их подтверждение изменит тактику лечения, рекомендуется выполнить ПЭТ/КТ.

• Рекомендуется выполнить лапароскопию при подозрении на диссеминацию опухоли по брюшине или при невозможности морфологической верификации диагноза другими методами

• Рекомендуется выполнить МРТ или КТ головного мозга с внутривенным контрастированием при подозрении на метастатическое поражение головного мозга.

3. Лечение

3.1 Хирургическое лечение

• При резектабельном раке поджелудочной железы I–III стадий (T1-3N0-1M0) рекомендуется на первом этапе проведение хирургического лечения [13-15]: операция проводится при отсутствии абсолютных противопоказаний; объём операции определяется локализацией и местным распространением опухоли.

• При сомнительно резектабельном и нерезектабельном раке поджелудочной железы(T3-4N0-1M0) рекомендуется направлять пациентов в крупные хирургические центры для повторной оценки возможности удаления опухоли

Рак желчного пузыря (РЖП) достаточно редкое злокачественное заболевание, впервые описаннное венским доктором Столлом в 1777 году. по частоте Рак желчного пузыря занимает пятое место среди всех злокачественных опухолей органов пищеварения. Показатель заболеваемости составляет 2,1 на 100 тысяч населения.

Женщины заболевают раком желчного пузыря в 3 раза чаще мужчин. Большинство больных раком этой локализации находятся в возрасте старше 70 лет. Лишь 25% рака желчного пузыря диагностируется на ранних стадиях. Рак чаще всего локализируется в дне желчного пузыря или в области шейки пузыря, рост может быть инфильтративным или узловатым, гистологически преобладают аденокарциномы (80-90% опухолей). Используют международную классификацию TNM.

Особенность РЖП состоит в выраженной его злокачественности и быстром местном распространении опухолевых элементов в печень, печеночно-двенадцатиперстную связку с поражением внепеченочных желчных протоков. В воротах печени эти образования сливаются в единый плотный конгломерат с шейкой пузыря, перекрывая бифуркацию долевых печеночных протоков. По лимфатическим путям идет метастазирование в близлежащие ткани, парааортальную клетчатку, поджелудочную железу, париетальную брюшину.

У 75-90% больных опухолями желчного пузыря имелись камни или признаки хронического воспаления данного органа. У людей с крупными камнями желчного пузыря вероятность развития опухоли была выше по сравнению с больными, имевшими несколько мелких камней. Однако нужно иметь в виду, что у большинства людей с камнями желчного пузыря рак никогда не возникнет.

"Фарфоровый" желчный пузырь. У больных с тяжелым воспалением желчного пузыря его стенки могут быть покрыты кальциевыми

наложениями, что значительно повышает риск развития рака. Поэтому мы рекомендуем удаление такого желчного пузыря.
Брюшной тиф. У людей, инфицированных бактерией сальмонеллой, вызывающей брюшной тиф, риск развития рака желчного пузыря повышен в 6 раз. Однако брюшной тиф является редким заболеванием.
Кисты общего желчного протока содержат желчь, могут увеличиваться в размерах и содержать участки предопухолевых изменений, что повышает риск развития рака желчного пузыря.
Курение сигарет также повышает риск возникновения рака желчного пузыря.
Профессиональные вредности. У работников резиновой и металлургической промышленности имеется повышенный риск развития рака желчного пузыря в результате воздействия ряда химических веществ, например, нитрозаминов.
Пороки развития панкреатобилиарной зоны в области слияния протоков печени, желчного пузыря и поджелудочной железы повышают риск развития рака желчного пузыря.
Возраст. Большинство больных раком желчного пузыря старше 70 лет.
Полипы желчного пузыря в размере 1 см и более нередко превращаются в злокачественную опухоль. Поэтому мы рекомендуем удаление желчного пузыря у этой категории людей.
Ожирение также является фактором риска возникновения рака желчного пузыря.
Диета. Высокое содержание углеводов и низкое клетчатки повышает вероятность возникновения опухолей желчного пузыря.
Helicobacter pylori. Наличие такой инфекции увеличивает риск развития как язв желудка и 12-перстной кишки, так и возникновения камней и рака желчного пузыря.

Типы опухолей желчного пузыря

По гистологическому строению выделяют следующие' формы рака желчного пузыря: аденокарциному, скирр, слизистый рак, солидный рак, плоскоклеточный рак. У подавляющего числа больных злокачественная опухоль имеет строение аденокарциномы **80%** и распространяется на тело **В 80–85% случаев при раке желчного пузыря (РЖП) обнаруживаются камни в пузыре. На основании этого хронический рецидивирующий калькулезный холецистит относят к** предраковым заболеваниям.
Возникает раковая опухоль, как в дне пузыря, так и в его шеечной части. Более определенно судить о первоначальной локализации трудно, так как обычно приходится встречаться с распространенным процессом, охватывающим весь пузырь или его большую часть. При скиррозной форме РЖП трудно бывает отличить во время операции новообразование от хронического, продуктивного воспаления, когда пузырь подвергается массивным рубцовым изменениям, сморщивается, становится очень плотным («фарфоровый желчный пузырь»).

Признаки и симптомы заболевания.

В ранних стадиях РЖП ничем себя не выявляет. Общее состояние больного долго не страдает. Мысль о возможном РЖП возникает, когда появляется

стойкая тупая боль в правом подреберье, а при пальпации выявляется очень плотное образование у самого края печени. Подозрение усиливается при появлении желтухи. В случае обтурации опухолью пузырного протока, в отключенном пузыре может развиться острый воспалительный процесс — острый холецистит.

Боль в животе. Более чем у 50% больных раком желчного пузыря отмечается боль в животе, которая чаще локализуется в правом верхнем отделе живота.

Тошнота и рвота возникает у половины пациентов с опухолями желчного пузыря.

Желтуха. Желтоватое окрашивание склер и кожи имеется у 25-50% больных раком желчного пузыря на момент диагностики заболевания.

Увеличение размеров желчного пузыря. Нарушение оттока желчи из желчного пузыря приводит к его увеличению, что можно обнаружить при осмотре живота и ультразвуковом исследовании (УЗИ).

Ультразвуковые признаки зависят от их макроструктуры (диффузная, узловатая, папиллярная, изъязвленная) и от стадии процесса; можно выделить прямые и косвенные признаки. К прямым относятся признаки самой опухоли, которая может проявляться локальным или диффузным утолщением стенки желчного пузыря, иметь вид ее полиповидного набухания, не дающего акустической тени и не смещающегося при полипозиционном исследовании, или представляться дополнительной структурой в полости желчного пузыря различной формы, тесно прилегающей к стенке желчного пузыря и не смещающейся или незначительно смещающейся при перемене положения тела больного. Может встречаться сочетание этих признаков. К косвенным ультразвуковым признакам злокачественной опухоли желчного пузыря можно отнести следующие: 1) негомогенность просвета желчного пузыря; 2) при отсутствии просвета желчного пузыря выявление в области его проекции эхогенного образования, за которым следует ультразвуковая тень в сочетании с очаговыми изменениями печени; 3) неравномерность внутреннего или наружного контура желчного пузыря; 4) неотчетливое смещение конкрементов в процессе исследования и др.

Опухоли желчного пузыря редко диагностируются на ранних стадиях Как правило, они выявляются случайно после удаления желчного пузыря по поводу камней. Эти случайно выявленные опухоли бывают очень маленьких размеров и не сопровождаются никакими симптомами. Учитывая глубокое расположение желчного пузыря, изменения в нем трудно распознать во время обычных профилактических осмотров и обследования. К сожалению, большинство опухолей диагностируется только при достижении ими значительных размеров и появлении симптомов. Это является основной причиной серьезного прогноза (исхода) болезни у большинства пациентов.

Злокачественные опухоли общего жёлчного протока

Этиология. Повышенный риск отмечают у больных язвенным колитом либо у длительно контактирующих с производными бензола или толуола.

Паразитарная инвазия жёлчной системы, особенно трематодами рода Clonorchis, определяет высокую частоту холангиокарцином в Азии.
Патологическая анатомия. Холангиокарцинома (большинство опухолей скиррозного или папиллярного типа) - выраженный фиброз часто затрудняет диагностику
При макроскопическом исследовании Холангиокарцинома - опухолевидное образование с вовлечением в процесс части жёлчных протоков. Нередко бывает трудно отличить холангиокарциному от склерозирующего холангита
Локализация опухоли - дистальные отделы общего жёлчного протока (1/3 случаев), общий печёночный или пузырный проток (1/3 случаев), правый или левый печёночный проток. Локализация опухоли в месте слияния правого и левого жёлчных протоков - опухоль Клацкина
Опухоль метастазирует в регионарные лимфатические узлы (16% случаев), печень (10%). Возможно непосредственное прорастание опухоли в печень (14%).
Клиническая картина
Выраженная желтуха, кожный зуд, отсутствие аппетита, потеря массы тела и постоянные ноющие боли в правом верхнем квадранте живота
Злокачественные опухоли общего жёлчного протока обычно возникают на фоне склерозирующего холангита, хронической паразитарной инфекции жёлчных протоков, желчнокаменной болезни (18-65% случаев).
Лабораторные данные. Значительно повышено содержание ЩФ сыворотки крови, прямого и общего билирубина. Менее значительно изменено содержание сывороточных трансаминаз.
Диагноз можно установить при помощи чрескожной чреспечёночной холангиографии или эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии. Оба исследования позволяют провести биопсию подозрительных участков ткани для гистологического исследования.
Лечение чаще всего хирургическое. Ко времени постановки диагноза операбельно всего 10% пациентов

Рак Фатерова соска.Обнаруживается у 0,1–1,7% умерших от злокачественных опухолей. В группе больных с опухолевым поражением органов папкреатодуоденальной зоны эта локализация не является редкостью и встречается в 12–20% случаев.
Патологическая анатомия. Новообразования большого дуоденального сосочка возникают из эпителия протоков (общего желчного, панкреатического, ампулы сосочка) или из эпителия слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки. Опухоль обычно небольшая (от 0,5 до 2–2,5 см), имеет вид округлого или овоидного образования, выступающего в просвет двенадцатиперстной кишки. В большинстве случаев она экзофитная, растет медленно и долго не выходит за пределы сосочка. При инфильтративном раке в процесс довольно быстро вовлекаются окружающие ткани (двенадцатиперстная кишка, головка поджелудочной железы, общий желчный проток). Микроскопически опухоль чаще всего представляет собой аденокарциному.

Метастазы обнаруживаются относительно редко — у 25%. Метастазами поражаются регионарные лимфатические узлы, затем печень и реже другие органы.

Клиника. Симптоматология сходна с таковой при раке головки поджелудочной железы, однако клиническое течение отличается особенностями, которые имеют диагностическое значение, а также оказывают влияние на прогноз и выбор метода лечения.

Локализация опухоли на уровне папиллы определяет относительно раннее появление желтухи. Дожелтушный период короче, чем при раке поджелудочной железы. Желтуха более чем у половины больных имеет волнообразный характер.

Опухоли большого дуоденального сосочка довольно быстро изъязвляются. Это обстоятельство способствует проникновению инфекции из двенадцатиперстной кишки в желчные пути и протоки поджелудочной железы. Холангит возникает чаще, чем при раке головки поджелудочной железы (в 40–50% случаев), проявляется ознобами, высокой температурой (до 38–39° С), болями в области печени. Инфицирование панкреатического протока приводит к вспышкам панкреатита, которые подтверждаются повышенными показателями диастазы мочи и клиническими признаками: приступообразными болями опоясывающего характера, рвотой, повышением температуры и высоким лейкоцитозом.

Для рака большого дуоденального сосочка характерно кровотечение из опухоли. Степень кровопотери различна: от наличия скрытой крови в кале до значительного кровотечения, сопровождающегося выраженной анемией.

Диагностика. Воспалительный компонент при раке большого дуоденального сосочка дает повод к серьезным диагностическим ошибкам. Болевой синдром, лихорадка, волнообразная желтуха дают основание для таких диагнозов, как холецистит, холангит, панкреатит. После применения антибиотиков снимаются воспалительные явления, состояние некоторых больных улучшается и их выписывают, ошибочно считая выздоровевшими. Внутреннее кровотечение в редких случаях расценивается как симптом язвенной болезни. В результате, несмотря на довольно раннее появление такого яркого признака заболевания, как желтуха, правильный диагноз устанавливается через 1–3 мес, а иногда через 1–2 года. При онкологической настороженности врача и всесторонней оценке данных анамнеза, клинического, рентгенологического и эндоскопического исследований число диагностических ошибок значительно уменьшится.

Положительный симптом Курвуазье выявляется в 50–75% наблюдений. У остальных больных желчный пузырь не удается пальпировать вследствие значительного увеличения печени или изменений в желчном пузыре (холецистит, желчно-каменная болезнь). Сочетание рака большого дуоденального сосочка с желчно-каменной болезнью и холециститом было в 14% случаев. Симптом Курвуазье, как известно, указывает на дистальную непроходимость желчных путей и характерен в равной степени для рака

большого дуоденального сосочка, злокачественных опухолей головки поджелудочной железы и дистального отдела общего желчного протока. Уточнению топического диагноза способствует метод дуоденографии и фибродуоденоскопии.

Лечение. При раке большого дуоденального сосочка производят панкреатодуоденальную резекцию.

5.3. Самостоятельная работа по теме:

5.4.

5.4. Итоговый контроль знаний:

- ответы на вопросы по теме занятия;
- решение ситуационных задач

Вопросы по теме занятия

Клиника опухолей поджелудочной железы.

Диагностика опухолей поджелудочной железы.

Диагностика опухолей ж.п.

Диагностика опухолей общего ж.протока и фатерова сосочка

Ситуационные задачи по теме

Задача 1

Больной 40 лет в течение 10 лет страдал хроническим рецидивирующим панкреатитом. Перед последней госпитализацией отмечает желтуху кожных покровов и СО в течение 2 недель, слабость, отсутствие аппетита, повышение температуры тела до 38 С. При КТ обнаружены следущие изменения (см. рис.1)



1) Ваш превари тельный диагноз
2) какие дополнительные обследования неодходимы
3)Тактика ведения больного
4) перечислите прямые ультразвуковые признаки рака ЖП
5) перечислите косвенные ультразвуковые признаки рака ЖП

Задача 2

Больной 47 лет злоупотребляет алкоголем, в течение 6 лет страдает хроническим панкреатитом. При поступлении в проекции головки поджелудочной железы пальпируется плотное образование диаметром 6 см, имеются признаки желтухи. При УЗИ обнаружены признаки увеличения головки поджелудочной железы, билиарной и панкреатической гипертензии.
1. Укажите наиболее вероятную причину желтухи
2. Тактика ведения пациента
3. Дополнительные методы обследования
4. Перечислите патологии, для которых характерен симптом Курвуазье

Задача 3

У больного 56 лет механическая желтуха в течение 2 месяцев. При УЗИ обнаружена выраженная билиарная гипертензия. Данные РХПГ представлены на рис.2



1) Ваш преварительный диагноз
2)Тактика ведения больного
3) Перечислите особенности клиники рака большого дуоденального сосочка
4) причины большого количества инфекционных осложнений при раке большого дуоденального сосочка

Задача 4

Больного 58 лет в течение нескольких лет беспокоят боли в пояснице,в верхней половине живота. Из анамнеза:участвовал в военных действиях,был ранен в спину с повреждением позвоночника. Вышеперечисленные жалобы объяснял ранением. Внезапно пожелтел Объективно: пониженного питания, чсс 82 в мин, АД 135*мм рт ст. При пальпации живота - болезненность в эпигастрии и в зоне Шоффара. При обследовании: билирубин- 95,6 ммоль-л, реакция прямая , АЛТ и АСТ в пределах нормальных значений, Нв -110 г/л, СОЭ- 50 мм\час, желчные пигменты в моче резко положительны, уробилин – отр., кал на стеркобилиноген отрицательный.УЗИ- умеренная гепатомегалия, желчный пузырь растянут,эховзвесь, конкрементов нет. Поджелудочная железа-

головка 35 мм, хвост и тело плохо визуализированы из-за метеоризма. Обший ж. проток -1 см в диаметре
1. Ваш предположительный диагноз?
2. дополнительное обследование для верификации диагноза?
3. с какими заболеваниями следует проводть диф.диагноз?
4. последующая тактика ведения больного?
5. прогноз

Эталоны ответов к ситуационным задачам
Эталоны ответов к задаче 1
1. Рак желчного пузыря, врастающий в печень, множественные метастазы
2. лапороскопия, биопсия, разветнутый анализ крови, биохимический анализ крови
3. консультация онколога, химиотерапевта
4. К прямым относятся признаки самой опухоли, которая может проявляться локальным или диффузным утолщением стенки желчного пузыря, иметь вид ее полиповидного набухания, не дающего акустической тени и не смещающегося при полипозиционном исследовании, или представляться дополнительной структурой в полости желчного пузыря различной формы, тесно прилегающей к стенке желчного пузыря и не смещающейся или незначительно смещающейся при перемене положения тела больного. Может встречаться сочетание этих признаков 5. К косвенным ультразвуковым признакам злокачественной опухоли желчного пузыря можно отнести следующие: 1) негомогенность просвета желчного пузыря; 2) при отсутствии просвета желчного пузыря выявление в области его проекции эхогенного образования, за которым следует ультразвуковая тень в сочетании с очаговыми изменениями печени; 3) неравномерность внутреннего или наружного контура желчного пузыря; 4) неотчетливое смещение конкрементов в процессе исследования и др.

Эталоны ответов к задаче 2
1. сдавление холедоха индуративно измененной головкой поджелудочной железы
2. консервативная терапия в течение 3 недель, затем повротное обследование
3. РХПГ, КТ, чрезкожная чрежпеченочная холангиография
4. Симптом Курвуазье, как известно, указывает на дистальную непроходимость желчных путей и характерен в равной степени для рака большого дуоденального сосочка, злокачественных опухолей головки поджелудочной железы и дистального отдела общего желчного протока.

Эталоны ответов к задаче 3
1) рак большого дуоденального сосочка,
2) Дообследование – дуоденоскопия с биопсией
3) Локализация опухоли на уровне папиллы определяет относительно раннее появление желтухи. Дожелтушный период короче, чем при раке

поджелудочной железы. Желтуха более чем у половины больных имеет волнообразный характер.

Для рака большого дуоденального сосочка характерно кровотечение из опухоли. Степень кровопотери различна: от наличия скрытой крови в кале до значительного кровотечения, сопровождающегося выраженной анемией.

4.Опухоли большого дуоденального сосочка довольно быстро изъязвляются. Это обстоятельство способствует проникновению инфекции из двенадцатиперстной кишки в желчные пути и протоки поджелудочной железы.

5.Холангит возникает чаще, чем при раке головки поджелудочной железы (в 40–50% случаев), проявляется ознобами, высокой температурой (до 38–39° С), болями в области печени.

Эталоны ответов к задаче 4

1. рак с локализацией в области головки поджелудочно железы
2. РХПГ, КТ, дуоденоскопия
3. с индуративной формой ХП
4. консультация онколога
5. прогноз серьезный

6. Домашнее задание для уяснения темы занятия (согласно методическим указаниям к внеаудиторной работ по теме следующего занятия)

7.Тематика НИР -Эффективность таргетной терапии у пациентов с ГЦК

8. Рекомендуемая литература

Перечень основной литературы				**Кол-во экземпляров**	
№ п/п	**Наименование, вид издания**	**Автор(-ы), составитель(-и), редактор(-ы)**	**Место издания, издательство, год**	**В библиотеке**	**На кафедре**
1	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**
1.	Внутренние болезни [Электронный ресурс] : учеб. для мед. вузов. Т. 1.. - Режим доступа: https://www.books-up.ru/ru/read/vnutrennie-bolezni-v-2-t-t-1-2990917/	ред. С. И. Рябов	СПб. : СпецЛит, 2015.	ЭБС Букап	-/-

2.	Внутренние болезни [Электронный ресурс] : учеб. для мед. вузов. Т. 2.. - Режим доступа: https://www.books-up.ru/ru/read/vnutrennie-bolezni-v-2-t-t-2-2991838/	ред. С. И. Рябов	СПб. : СпецЛит, 2015.	ЭБС Букап	-/-
3.	Внутренние болезни [Электронный ресурс] : учебник. Т. 1. - Режим доступа: http://www.studmedlib.ru/ru/book/ISBN9785970433102.html	ред. В. С. Моисеев, А. И. Мартынов, Н. А. Мухин	М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015.	ЭБС Консультант студента (ВУЗ)	-/-
4	Внутренние болезни [Электронный ресурс] : учебник. Т. 2. - Режим доступа: http://www.studmedlib.ru/ru/book/ISBN9785970433119.html	ред. В. С. Моисеев, А. И. Мартынов, Н. А. Мухин	М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015.	ЭБС Консультант студента (ВУЗ)	-/-
5	Гастроэнтерология [Электронный ресурс] : руководство. - Режим доступа: http://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970432730.html	Я. С. Циммерман	М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015.	ЭМБ Консультант врача	-/-

1. **Перечень дополнительной литера**туры
2.

				Кол-во экземпляров	
1	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**
1	Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: анатомо-эндоскопические и клинико-инструментальные основы этиологии, патогенеза, диагностики и лечения	О. Б. Дронова, И. И. Каган, А. А. Третьяков	М. : БИНОМ, 2014.	1	-/-
2	Гастроэнтерология [Электронный ресурс] : рук. для врачей. - Режим доступа: https://www.books-up.ru/read/gastroenterologiya-3001020/?page=1	ред. Е. И. Ткаченко	СПб. : СпецЛит, 2013.	ЭБС Букап	-/-
3	Гастроэнтерология [Электронный ресурс]	Я. С.	М. :	ЭМБ	-

	: руководство. - Режим доступа: http://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970432730.html	Циммерман	ГЭОТАР-Медиа, 2015.	Консультант врача	/ -
4	Классификации заболеваний внутренних органов [Электронный ресурс] : учеб. пособие. - Режим доступа: https://www.books-up.ru/read/klassifikacii-zabolevanij-vnutrennih-org	ред. А. В. Гордиенко, В. Ю. Голофеевский	СПб. : СпецЛит, 2013.	ЭБС Букап	- / -

3. **Электронные ресурсы:**
4. ЭБС КрасГМУ «Colibris»;
5. ЭБС Консультант студента ВУЗ
6. ЭМБ Консультант врача
7. ЭБС Айбукс
8. ЭБС Букап
9. ЭБС Лань
10. ЭБС Юрайт
11. СПС КонсультантПлюс
12. НЭБ eLibrary
13. БД Sage
14. БД Oxford University Press
15. БД ProQuest
16. БД Web of Science
17. БД Scopus

БД MEDLINE Complet

Индекс ОД. О.01.1.4.130. Тема занятия: «Опухоли печени »
2. Форма организации занятия –практическое.
3. Методы обучения: Объяснительно-иллюстративный
4. Значение изучаемой темы*:* В мире рак печени является пятой локализацией по числу ежегодно регистрируемых новых случаев (437 тыс. или 5,4% от всех злокачественных новообразований) и четвертой по количеству смертей (427 тыс. или 8,2%). В 2000 г. число заболевших раком печени составило более 7 тыс.
Цели обучения*:*
Общая цель: - УК 1, ПК 1, ПК 2, ПК 5, ПК 6, ПК 8
Учебная цель: знать - этиологию, патогенез, клиническую картину, закономерности течения, важнейшие осложнения, прогноз и наиболее информативные методы диагностики
Уметь: провести обследование больных , интерпретировать данные дополнительных методов обследования;
владеть: современными схемами патогенетической и симптоматической терапии
5. План изучения темы:
5.1. Контроль исходного уровня знаний.
Тестовые задания по теме с эталонами ответов (УК 1, ПК 5, ПК 6, ПК 8)

1. РАЗМЕРЫ ПЕЧЕНИ ПО КУРЛОВУ В НОРМЕ
1) 10 х 5 х 7 см
2) 15 х 8 х 12см
3) 10 х 12 х 8 см
4) 8 х 12 х 11 см
5) 9 х 8 х 7 см

2. СРЕДИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ ПЕЧЕНИ ПРЕОБЛАДАЮТ
1) первичный рак печени
2) метастазы в печень
3) саркомы печени
4) гемангиомы печени
5) все перечисленные встречаются
примерно с одинаковой частотой
3. В РФ НАИБОЛЕЕ ВЫСОКИЙ УРОВЕНЬ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ПЕРВИЧНЫМ РАКОМ ПЕЧЕНИ ЗАРЕГИСТРИРОВАН
1) в Москве
2) в Нижнем Новгороде
3) в Краснодаре

4) в Ханты-Мансийске
5) в Красноярске

4. ОСНОВНЫМ ФАКТОРОМ, СПОСОБСТВУЮЩИМ ВОЗНИКНОВЕНИЮ ГЦР, ЯВЛЯЕТСЯ
1) носительство вируса гепатита А
2) носительство вируса гепатита В
3) хронический описторхоз
4) загрязнение пищи
афлатоксинами
5) диета с избыточным количеством
жиров и белка

5. ОСНОВНЫМ ФАКТОРОМ, СПОСОБСТВУЮЩИМ ВОЗНИКНОВЕНИЮ ХЦР, ЯВЛЯЕТСЯ
1) носительство вируса гепатита А
2) носительство вируса гепатита В
3) хронический описторхоз
4) загрязнение пищи
афлатоксинами
5) диета с избыточным количеством
жиров и белка

6. ФАКТОРОМ РИСКА РАЗВИТИЯ РАКА ПЕЧЕНИ В РАЗВИТЫХ СТРАНАХ ЯВЛЯЕТСЯ
1) ионизирующая радиация
2) курение
3) злоупотребление алкоголем
4) злоупотребление жирной пищей
5) паразитарные инвазии64

7. НА ФОНЕ КАКОЙ ПАТОЛОГИИ НАИБОЛЕЕ ЧАСТО РАЗВИВАЕТСЯ ГЦР
1) цирроза печени
2) описторхоза
3) клонорхоза
4) сахарного диабета
5) шистосоматоза

8. КАКОЙ МОРФОЛОГИЧЕСКИЙ ВАРИАНТ ПЕРВИЧНОГО РАКА ПЕЧЕНИ ОБЫЧНО РАЗВИВАЕТСЯ НА ФОНЕ ОПИСТОРХОЗА
1) холангиоцеллюлярный рак
печени
2) гепатоцеллюлярный рак печени
3) метастатическое поражение

печени
4) саркомы печени
5) ни один из вариантов

9. МЕРОЙ ПРОФИЛАКТИКИ ГЦР ЯВЛЯЕТСЯ
1) вакцинация против вируса гепатита В
2) излечение описторхоза
3) ликвидация бактериальной
инфекции во внутрипеченочных
желчных протоках
4) ограничение инсоляции
5) употребление большого
количества растительной пищи

10. МЕРОЙ ПРОФИЛАКТИКИ ХЦР ЯВЛЯЕТСЯ
1) вакцинация против вируса
гепатита В
2) лечение описторхоза
3) борьба с алкоголизмом
4) вакцинация от рака печени
5) употребление большого
количества растительной пищи

5.2. Основные понятия и положения темы

Рак печени занимает 5 место среди наиболее часто встречающихся видов рака и 2 место среди видов рака, приводящих к смерти: так ежегодно в мире регистрируется 854 000 новых случаев ГЦК и 810 000 смертельных исходов. Около 85% всех случаев регистрируются в странах Восточной Азии и субтропической Африки. На долю ГЦК приходится около 90% всех случаев первичного рака печени. ГЦК – это самое частое злокачественное образование в некоторых районах Африки и Азии. По меньшей мере, 300,000 из 600,000 смертей во всем мире случаются только в одном Китае, а большинство из остающихся 300,000 смертей происходят в странах с ограниченными ресурсами субсахарского региона Африки. В России ежегодно регистрируется порядка 6 000 пациентов с диагнозом ГЦК.

Эти удручающие показатели вызваны вероятнее всего:

• Неспособностью выделить группу риска (при гепатите В и/или С)

• Высоким уровнем факторов риска в популяции

• Отсутствием медицинского опыта и возможностей для установления раннего диагноза

• Отсутствием средств эффективного лечения после установления диагноза Другие важные факторы включают плохое согласие пациентов на лечение с неадекватным участием или его отсутствием в программах динамического наблюдения, и, таким образом, появление пациентов с опухолями больших размеров; плохое знание эффективности лечения ГЦК и путей профилактики имеющихся заболеваний печени, а также негативное отношение некоторых врачей к скринингу пациентов.

В Японии, США, Латинской Америке и в Европе главной причиной развития ГЦК является **гепатит С.** Частота развития ГЦК представляет собой 2–8% в год среди пациентов с хроническим гепатитом С и диагностированным циррозом печени. В Японии смертность от ГЦК в настоящее время более чем в три раза превышает показатель середины 1970-х. Инфекция HCV ответственна за 75–80% случаев заболевания, а вирус гепатита В (HBV) - за 10–15% случаев. Этиология вызванной HCV ГЦК связывается с переливаниями крови, которые проводились в 1950-х и 1960-х гг., внутривенным употреблением наркотиков и повторным использованием шприцов и игл. Во многих (но не во всех) странах распространенность HCV снижается, но из-за миграции населения в целом заболеваемость не уменьшается. Естественная эволюция заболевания при отсутствии или слабо выраженном фиброзе подразумевает формирование ЦП у 1/3 больных в течение 10-20 лет, в то время как развитие ЦП при наличии выраженного фиброза печени наблюдается у большинства больных в течение 5-10 лет. ГЦК при HCV-инфекции в подавляющем большинстве наблюдений формируется на фоне ЦП с частотой 1-4% в год, а за 5 лет наблюдения 13% больных с ЦП класс А по Чайлду-Пью демонстрируют формирование первичного рака печени. Описаны вероятные механизмы злокачественной трансформации на фоне HCV-инфекции: взаимодействие core-протеина вируса гепатита С с геномом клетки (клетками H-ras p53) и повреждение генома в реакциях перекисного окисления. Ядерный белок HCV может вмешиваться в процессы передачи сигнала, регуляции роста и апоптоз. Высокая экспрессия ядерного белка приводит к возникновению ГЦК даже в отсутствие некроза и воспалительной реакции в печени. Ядерный белок снижает экспрессию антионкогена p53, подавляя апоптоз и способствуя, таким образом, клеточному росту. Наиболее часто ГЦК развивается при 1b-генотипе HCV. Больные с этим генотипом вируса также плохо отвечают на противовирусную терапию интерфероном. Доказано, что NS5A белок 1b-генотипа может блокировать интерферонзависимую протеинкиназу, которая, в свою очередь, запускает противовирусный ответ и является супрессором опухоли. Факторами риска развития ГЦК при HCV-инфекции считаются мужской пол, возраст пациента старше 50 лет, высокая гистологическая активность, выраженный фиброз.

В Азии, Африке и в некоторых странах Восточной Европы главной причиной развития ГЦК является хронический гепатит В, намного

превышающий влияние хронического гепатита С. В этих регионах вирусом гепатита В инфицированы 300 миллионов человек, 120 миллионов из которых проживают в Китае. В Китае и Африке гепатит В является главной причиной развития ГЦК. Приблизительно 75% пациентов с ГЦК инфицированы вирусом гепатита В. Основными факторами риска развития ГЦК при HBV- инфекции считают — цирроз печени (ЦП), мужской пол, возраст старше 50 лет, уровень HBV DNA > 104 копий/мл, положительный HBeAg в сыворотке крови, генотип С HBV, мутации в области core promoter, повышенную активность АЛТ в крови. Механизмы гепатоканцерогенеза при HBV-инфекции в настоящее время активно изучаются. Известно, что естественный репликативный цикл HBV проходит через интеграцию вирусного генома в хромосомную ДНК хозяина, вызывая точечные мутации, транслокации и делеции в различных участках внедрения вирусной ДНК. Однако молекулярный механизм злокачественной трансформации при HBV остается неясным. Также отмечено, что HBsAg оказывает ингибирующее действие на функцию антионкогена p53, который участвует в супрессии клеточного деления. Хроническое течение HBV-инфекции приводит к прогрессирующему воспалению печени, развитию фиброза, ЦП и, в конечном итоге, ГЦК. у пациентов с HCV-инфекцией ГЦК почти всегда диагностируется на фоне ЦП, в то время как у 30% больных HBV-инфекцией ГЦК может возникнуть на фоне цирротически неизмененной печеночной ткани. Помимо различий в механизмах канцерогенеза ГЦК, вызванной хронической HBV- или HCV-инфекцией, существуют также **некоторые особенности, связанные с клиническими характеристиками данной злокачественной опухоли**. Так, доля мужчин, заболевших ГЦК на фоне HBV-инфекции, выше, чем соответствующая доля мужчин среди больных ГЦК, сформировавшейся на фоне HCV-инфекции. Кроме того, многочисленные исследования показали, что ГЦК развивается в среднем на 10 лет раньше у лиц, инфицированных HBV, чем у лиц, инфицированных HCV. Данные различия, возможно, объясняются фактом более раннего инфицирования вирусом гепатита В, чем вирусом гепатита С, которое осуществляется преимущественно вертикальным путем. Кроме того, размер первичного рака печени, характеристики его роста также имеют ряд отличий между пациентами с ГЦК, вызванной HBV- или HCV-инфекцией. В большинстве случаев у лиц с ГЦК, возникшей на фоне хронического гепатита С, опухоли солитарные, небольших размеров, с наличием капсулы, в то время как опухоли, развившиеся у больных хроническим гепатитом В, мультинодулярные и часто имеют инфильтративный рост.

Факторы риска развития ГЦК

ГЦК связана с болезнью печени вне зависимости от специфической причины заболевания: • Инфекционные: хронический гепатит В или С. • Пищевые и токсические: алкоголь, ожирение (неалкогольная жировая болезнь печени), афлатоксин (сопутствующий с HBV фактор), табакокурение. • Генетические:

тирозиноз, гемохроматоз (перегрузка железом). Тем не менее, перегрузка железом как причина per se и как результат приема пищи (пример – приготовление пищи в железной посуде) – представляет собой противоречивую тему. • Дефицит α1-антитрипсина. • Иммунологические: аутоиммунный хронический активный гепатит, первичный билиарный цирроз. Главными факторами риска развития ГЦК являются: • Хроническая инфекция вирусами гепатита В или С. • Алкогольный цирроз. • Неалкогольный стеатогепатит. • Диабет (метаболический синдром – это процесс, связанный с риском развития ГЦК). • Цирроз печени сам по себе, вне зависимости от этиологии. •

В Европе, Северной Америке и Японии, ГЦК в основном встречается у пациентов с диагностированным циррозом печени. Риск развития ГЦК у пациентов, инфицированных HBV возрастает при: • Вирусной нагрузке • Мужском поле • Пожилом возрасте • Наличии цирроза печени • Контакте с афлатоксином • Проживании в субсахарской Африке, где ГЦК у пациентов развивается в более молодом возрасте

Риск развития ГЦК у пациентов, инфицированных HCV и при наличии цирроза печени возрастает в комбинации с: • Сопутствующим злоупотреблением алкоголем • Ожирением/инсулинрезистентностью • Предыдущей или конкурирующей ко-инфекцией HBV

Клинические проявления ГЦК варьируют от бессимптомного течения до выраженной картины печеночной недостаточности. Обычно опухоли малого размера (до 2 см) протекают без клинических симптомов, а при опухоли больше 2 см больные жалуются на длительную слабость, снижение аппетита, снижение веса, субфебрилитет, дискомфорт и тяжесть в верхних отделах живота. ГЦК также может проявляться увеличением печени, анемией, повышением активности печеночных ферментов. У пациентов с диагностированным циррозом печени (желтуха, пальмарная эритема, телеангиоэктазии, гинекомастия, асцит, варикозное расширение вен) развитие ГЦК может быть заподозрено по внезапному усилению признаков печеночной недостаточности. В клинической практике стандартной считается **Барселонская классификация ГЦК**, одобренная Американской и Европейской ассоциациями по изучению болезней печени. В этой классификации выделяют 5 стадий ГЦК: 0 — самая ранняя (рак in situ), А стадия — ранняя (1-3 очага менее 3 см), В стадия — промежуточная (более 3 очагов), С стадия — поздняя (опухоль распространяется за пределы печени, ин- вазия воротной вены) и D — терминальная, каждой из которой соответствует определенная тактика лечения.

На самой ранней стадии 5-летняя выживаемость после резекции печени составляет 90% с очень низкой частотой рецидивов (8% в течение 3-х лет). На ранней стадии ГЦК при верном отборе больных 5-летняя выживаемость после резекции, трансплан- тации печени и чрескожной деструкции равна 50-

70%. Выживаемость больных с промежуточной стадией ГЦК составляет 16-20 месяцев. На поздней стадии ГЦК медиана выживаемости равна 6 месяцам и зависит от класса печеночной недостаточности по Чайлду-Пью. У больных с циррозом печени и ГЦК лечебная тактика определяется согласно классификации тяжести поражения печени по Чайлду-Пью.

Для ранней диагностики ГЦК у пациентов с высоким риском развития первичного рака печени (больные хроническим гепатитом В или С и циррозом печени вне зависимости от этиологии) рекомендуется измерение **сывороточного уровня альфа-фетопротеина** (серологический скрининг, АФП) с применением **ультразвукового исследования** органов брюшной полости 1 раз в полгода. Подтверждением эффективности проведения такого скрининга могут служить данные ряда исследований. Так, в рандомизированном контролируемом испытании, осуществленном в Китае и включающем лиц с HBV-инфекцией, вероятность выживаемости больных, подвергшихся скринингу, составила 46,4%, в то время как вероятность выживаемости контрольной группы, не подвергшейся скринингу, составила 0% . АПФ был открыт в 1956 г. Bergstrand и Czar. АПФ представляет собой гликопротеин с молекулярной массой около 70 кDa, синтезируемый в эндодермальных клетках желточного мешка в ходе раннего развития плода, а затем — в эмбриональных гепатоцитах. Первые сведения о пригодности АПФ в качестве диагностического маркера ГЦК были получены в 1961 г. Г. И. Абелевым. Патологическое повышение уровня данного маркера наблюдается во время регенерации печени или при гепатоканцерогенезе. Обширные данные свидетельствуют о том, что повышение уровня сывороточного АПФ сопутствует различным заболеваниям печени (вирусным гепатитам, циррозу печени, опухолям печени, а также метастазам). Однако у 40-50% больных не отмечается повышения уровня АПФ (норма 400 нг/мл). Уровень АПФ больше 400 нг/мл считается диагностическим положительным критерием ГЦК и является также отрицательным прогностич ским признаком, коррелируя со стадией заболевания. Чувствительность и специфичность метода при уровне АФП более 100 нг/мл составляют 21% и 93% соответственно. Важно различать использование анализа АПФ как скринингового средства, от его пользы в диагностике. Хотя в Китае этот метод считается полезным и эффективным скрининговым средством, в других странах с этим не согласны. Значимость этого анализа как инструмента диагностики значительно выше. Положительный результат анализа АФП (например, выше 400 нг/мл, может считаться диагностическим критерием, но отрицательный результат, или показатель ниже определенной границы, не позволяет исключить наличие ГЦК, так как до 40% опухолей не вырабатывают АФП. Тем не менее, 90% пациентов в черной Африке имеют повышенный уровень АФП, превышающий диагностическую границу в 500 нг/мл у 70% пациентов. Таким образом, это, в свою очередь, может отражать отсутствие поздней презентации заболевания у этих больных. У западных пациентов проведение

анализа АФП не столь полезно. Повышенный уровень АФП и наличия образования в брюшной полости позволяют диагностировать злокачественную опухоль, но на основании этих данных невозможно провести дифференциальный диагноз между ГЦК и холангиокарциномой.

В этой связи УЗИ является более чувствительным и специфичным методом, показатели составляют соответственно 78% (чувствитель ность) и 93% (специфичность) . В настоящее время используются компьютерная томография и магнитно-резонанская томография с контрастированием, диагностическая ценность которых зави- сит от размеров очагов. Так, например, если опухоль больше 2 см в диаметре, точность МРТ превышает 90%, если же опухоль меньше 2 см, этот показатель падает до 33%. Из этого следует необходимость разработки новых направлений в лабораторной диагностике ГЦК. Одним из новых **маркеров является дес-гамма-карбоксипротромбин (ДКП),** повышение уровня которого наблюдается у 67% больных ГЦК, причем только у 8% больных с малыми размерами опухолей (90 до 92% соответственно . По сравнению с АФПпоказатель АФП-L3 обладает более высокой специ фичностью, но схожей чувствительностью. Совместное определение ДКП и АФП-L3 в сыворотке крови является эффективным способом для выявления ГЦК небольших размеров (2 см и менее). Кроме того, опухоли, синтезирующие АФП-L3, характеризуются более быстрым ростом, большими размерами, низкой дифференцировкой и наличием отдалённых метастазов по сравнению с опухолями без синтеза АФП-L3. Однако сложности в осуществлении измерения уровня АФП-L3 и невозможность определения АФП-L3 у больных с уровнем АФП < 30 нг/мл ограничивают широкое применение данного биомаркера в клинической практике.

Актуальными являются также вопросы терапии ГЦК, которые зависят от стадии болезни, факторов риска и функциональных резервов печени. Методы чрескожной деструкции опухоли предназначены для пациентов с ГЦК на ранней стадии. Помимо инъекции этанола (PEI) в ГЦК может вводиться уксусная кислота или горячий раствор поваренной соли. В течение последнего десятилетия в качестве альтернативы химическому некрозу разработаны различные методики термического воздействия: **радиочастотная абляция (РЧА), высокочастотная термотерапия (HiTT), а также лазерная термотерапия (LiTT)**. Все эти чрескожные манипуляции высокоэффективны, технически просты и сопровождаются низким риском осложнений. Как правило, для полной абляции ГЦК достаточно однократного вмешательства. Процедура выполняется под контролем ультразвука и обеспечивает полный некроз опухоли в 70-80% , 5 – летнюю выживаемость 40-70% больных при единичных опухолях диаметром не более 3 см. При более крупных опухолях добиваются (3—5 см) ремиссии примерно у 50% пациентов. Метаанализ результатов нескольких рандомизированных исследований показал, что 3-летняя выживаемость после РЧА выше, чем

после PEI. Оба метода сравнимы лишь в отношении ГЦК размером < 2 см в диаметре, причем размер зоны некроза легче прогнозировать при РЧА. В связи с этим стандартом локальной деструкции признана методология РЧА . **Трансплантация печени** считается одним из лучших методов лечения ГЦК, т.к. одновременно решается проблема и с опухолью, и с фоновым предраковым состоянием, таким как цирроз, сводя риск рецидива к минимуму. Прогноз зависит от времени нахождения больных в листе ожидания. При прогредиентном течении ГЦК к моменту подхода очереди на трансплантацию она зачастую уже не может быть выполнена. Различные исследования указывают на то, что с помощью предварительной чрескожной абляции период ожидания может быть увеличен без негативного влияния на прогноз после трансплантации. Существует несколько критериев отбора больных для трансплантации печени: Показания к трансплантации печени по поводу **гепатоцеллюлярной карциномы** обычно ограничивается так называемыми **Миланскими критериями (один опухолевый узел не более 5 см в диаметре или 2-3 узла, каждый из которых не более 3 см в диаметре, отсутствие признаков сосудистой инвазии и отдаленных метастазов).** Соблюдение этих критериев позволяет рассчитывать на удовлетворительные отдаленные результаты пятилетнюю выживаемость 50-70%, менее 10% рецидивов. При соблюдении критериев Калифорнийского Университета Сан-Франциско– одиночный узел менее см в диаметре или не более трех узлов до , 5-летняя выживаемость составляет 50% . **Трансплантация печени противопоказана при холангиокарциноме из-за высокой частоты рецидивов**

Трансартериальная химиоэмболизация (TAE, TACE) или трансартериальная гемоперфузия (TAC) даже в случае превосходных результатов однократных или повторных TACE расцениваются как паллиативная мера. Через катетер в снабжающую опухоль ветвь печеночной артерии вводят смесь раствора химиопрепарата с эмульсией липиодола, которая вследствие преходящей окклюзии сосуда задерживается преимущественно раковыми клетками. На эффективность терапии не влияет выбор химиопрепарата (митомицин, доксорубицин или эпирубицин) и окклюзиру- ющего вещества. Эффективность TACE зависит от печеночной функции [Child A], отсутствия инвазии в сосуды и экстрапеченочных метастазов.

Новую эру трансартериальной интервенции открывает использование «выделяющих лекарственные средства шариков» («drug-eluting-beads», DEB-TACE) — нерассасывающихся, нагруженных химиотерапевтическим препаратом гидрогелевых сфер. Преимущество перед классической TACE заключается в замедленном высвобождении и более высокой внутриопухолевой концентрации цитостатика. В рандомизированном контролируемом исследовании 2 фазы через 6 месяцев от начала лечения (первичная конечная точка) не было обнаружено достоверных различий между классической TACE и DEBTACE. Тем не менее, в группе пациентов, которым назначались

«drugeluting-beads», зафиксировано больше случаев ответа опухоли на лечение, а также отмечена менее выраженная .

В последнее время большое число исследований пвящено эффективности молекулярных методов лечения ГЦК, как в моноварианте, так и в сочетании с химиотерапией. Достоверное улучшение прогноза при метастатической ГЦК (выживаемость 10,7 vs 7,9 месяца) впервые продемонстрировано на 602 пациентах с циррозом печени (Child-A) для сорафени- ба. В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании сорафениб (нексавар) назначался в дозе 800 мг/сут в 2 приема до еды. Побочные явления были удовлетворительно переносимыми. У 71% пациентов на сорафенибе по сравнению с 61% больных, получавших плацебо, была отмечена стабилизация роста опухоли. Результаты данного исследования подтверждены азиатским исследованием 3 фазы. Все это позволило отнести сорафениб к препаратам выбора при метастатической ГЦК.

Рекомендации по лечению рака печени EASL 2018

Европейская ассоциация по изучению печени (EASL) выпустила новые рекомендации по лечению гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) печени.

Рак печени занимает 5 место среди наиболее часто встречающихся видов рака и 2 место среди видов рака, приводящих к смерти: так ежегодно в мире регистрируется 854 000 новых случаев ГЦК и 810 000 смертельных исходов. Около 85% всех случаев регистрируются в странах Восточной Азии и субтропической Африки. На долю ГЦК приходится около 90% всех случаев первичного рака печени.

Экспертная комиссия рекомендует проводить программы усиленного скрининг-контроля для выявления лиц с повышенным риском ГЦК. Регулярное наблюдение рекомендуются для лиц с циррозом печени и для лиц с фиброзом печени (стадия F3). Для этого рекомендуется проводить УЗИ брюшной полости каждые 6 месяцев.

Резекция печени и **трансплантация печени** рекомендуются в качестве терапии первого выбора на ранних стадиях рака печени.
Радиочастотная термическая аблация относится к стандартному виду оказания помощи на ранних стадиях ГЦК для лиц с противопоказаниями к оперативному лечению.
Этаноловая аблация является дополнительным вариантом терапии.
Обнадеживающие результаты показывает метод **микроволновой аблации.**
В то же время существует недостаточно данных в поддержку эффективности радиотерапии с использованием внешнего источника излучения.

После хирургического лечения часто возникают рецидивы опухоли, по этой причине контрольные наблюдения в течение первого года после лечения рекомендуется проводить каждые 3-4 месяца.

Со времени выхода в свет Рекомендаций 2012 года, наибольшим изменениям подверглась терапия с использованием препаратов системного действия (системная терапия).

Сорафениб (Нексавар) — стандартный вариант системной терапии первого выбора для лиц с распространенной ГЦК или для лиц с ранними стадиями заболевания, но с противопоказаниями к проведению локальной терапии либо с рецидивом заболевания после проведения локальной терапии. Согласно Рекомендациям, в качестве альтернативного варианта в запущенных случаях ГЦК у лиц с сохранной функцией печени возможно также использовать **ленватиниб (Ленвима)**, эффективность которого не уступает эффективности сорафениба.
Регорафениб (Стиварга) рекомендуется в качестве препарата второго выбора для лиц с прогрессирующим заболеванием на фоне применения сорафениба.
Исследования также показывают, что **кабозантиниб** (выпускаемый в виде таблеток под названием Кабометикс или в капсулах под названием Кометрик) улучшает показатель выживаемости в этой группе пациентов. Иммунотерапия для лечения рака печени еще не включена в EASL Рекомендации.

В сентябре прошлого года, Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США одобрило использование препарата **«ниволумаб (Опдиво)»** в качестве препарата второго выбора для лиц с ВГС, в прошлом принимавших сорафениб. Однако этот препарат еще не доступен в Европе.

5.3. Самостоятельная работа по теме:
а) Разбор больного
5.4. Итоговый контроль знаний:
- ответы на вопросы по теме занятия;
- решение ситуационных задач

Вопросы по теме занятия
Перечислите основные факторы, способствующие развитию опухолей печени. (УК 1, ПК 5)

2. Перечислите заболевания, характеризующиеся как «предраковые». (УК 1, ПК 5)

3. Классификация опухолей печени по TMN. (УК 1, ПК 5)

4. Перечислите разновидности рака по характеру роста и формам поражения. (УК 1, ПК 5)

5. Перечислите гистологические разновидности опухолей печени. (УК 1, ПК 5)

6. Назовите клинические признаки ранних стадий рака печени. (УК 1, ПК 5)

7. Назовите другие злокачественные опухоли печени, исключая рак. (УК 1, ПК 5)

.

Ситуационные задачи по теме

Задача№1. (УК 1, ПК 5, ПК 6, ПК 8)

Больной И., 36 лет. В течение 4 лет болен вирусным гепатитом С. При обследовании в правой доле печени, на фоне цирротических изменений определяется объемное образование до 7,0 см в диаметре.

1. Определите диагностическую и

2. лечебную тактику,

4. клиника поздних стадии рака печени

5. прогноз

Задача№2. (УК 1, ПК 5, ПК 6, ПК 8)

Больной А., 45 лет. 2 года назад перенес резекцию сигмовидной кишки по поводу рака. При настоящем обследовании в проекции 5 и 8 сегментов печени определяется 2 опухолевых очага, максимальный размер до 5,0 см.
1. Определите диагностическую и
2. лечебную тактику.
3. какие осложнения ожидаете при невозможности проведения химиотерапии
4. Наиболее специфичный онкомаркер при опухоли печени
5. прогноз

Задача 3(УК 1, ПК 5, ПК 6, ПК 8)

Больной 46 лет, страдает хроническим вирусным гепатитом с 20 лет. Три года назад был диагностирован цирроз печени. В последние 10 дней появилась прогрессирующая слабость, стал нарастать асцит. В клинику поступил в тяжелом состоянии. При обследовании- Нв 100 г\л, лейкоциты 10* 10^{9}/л, СОЭ 50 мм/час, общий белок - 65г/л, альбумины -28%, билирубин-50,2 мкмоль/л, реакция прямая быстрая, АЛТ- 3 N, АСТ -2 N. На УЗИ выраженная гепатомегалия, спленомегалия, расширение воротной и селезеночной вены до 15 и 10 мм соответственно, в брюшной полости имеется большое количество жидкости Объективно: ЧСС 98 в мин, АД 100/70 мм рт. ст., печень огромных размеров, плотная, на 15 см ниже реберной дуги. Проводимые лечебные мероприятия без эффекта.

1. Предполагаемый диагноз
2. Дополнительные методы обследования для его верификации
3. Тактика ведения
4. Назовите сывороточный маркер гепатоцеллюлярной карциномы

5. Препарат выбора при синдроме печеной энцефалопатии?

Задача 4(УК 1, ПК 5, ПК 6, ПК 8)

У больной, 48 лет, жалобы на увеличение живота, тошноту, плохой аппетит. Больна 2 недели. Пять лет назад перенесла вирусный гепатит. Объективно: небольшие отеки голеней и стоп. Живот увеличен в объеме, пупок сглажен, выражена подкожная венозная сеть. Печень на 5 см ниже края реберной дуги, плотная с неровной поверхностью и острым краем. Пальпируется край селезенки. АД 100/60. В остальном без особенностей. Общий белок крови 65 г/л, альбумины 35 г/л, билирубин 15 мкмоль/л, холестерин 4,9 ммоль/л тимоловая проба 127 ЕД, протромбин 85%, АЛТ 0,65 ммоль/л, АСТ 0,80 ммоль/л, ЩФ 350 ЕД. Начато лечение: бессолевая диета с ограничением белков, преднизолон 25 мг, лазикс 80 мг в/в, глюкоза 40% - 40,0 в/в.

1. Диагноз?
2. Какова предположительно этиология заболевания?
3. Какие исследования необходимо еще провести?
4. Укажите нелогичные лечебные назначения
5. Показания к назначению гепатопротекторов при ПЭ?

6. Домашнее задание для уяснения темы занятия (согласно методическим указаниям к внеаудиторной работ по теме следующего занятия)
Эффективность таргетной терапии у пациентов с ГЦК

14. Рекомендуемая литература

Перечень основной литературы				**Кол-во экземпляров**	
№ п/п	**Наименование, вид издания**	**Автор(-ы), составитель(-и), редактор(-ы)**	**Место издания, издательство, год**	**В библиотеке**	**На кафедре**
1	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**
1.	Внутренние болезни [Электронный ресурс] : учеб. для мед. вузов. Т. 1.. - Режим доступа: https://www.books-up.ru/ru/read/vnutrennie-bolezni-v-2-t-t-1-2990917/	ред. С. И. Рябов	СПб. : СпецЛит, 2015.	ЭБС Букап	-/-

2.	Внутренние болезни [Электронный ресурс] : учеб. для мед. вузов. Т. 2.. - Режим доступа: https://www.books-up.ru/ru/read/vnutrennie-bolezni-v-2-t-t-2-2991838/	ред. С. И. Рябов	СПб. : СпецЛит, 2015.	ЭБС Букап	-/-
3.	Внутренние болезни [Электронный ресурс] : учебник. Т. 1. - Режим доступа: http://www.studmedlib.ru/ru/book/ISBN9785970433102.html	ред. В. С. Моисеев, А. И. Мартынов, Н. А. Мухин	М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015.	ЭБС Консультант студента (ВУЗ)	-/-
4	Внутренние болезни [Электронный ресурс] : учебник. Т. 2. - Режим доступа: http://www.studmedlib.ru/ru/book/ISBN9785970433119.html	ред. В. С. Моисеев, А. И. Мартынов, Н. А. Мухин	М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015.	ЭБС Консультант студента (ВУЗ)	-/-
5	Гастроэнтерология [Электронный ресурс] : руководство. - Режим доступа: http://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970432730.html	Я. С. Циммерман	М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015.	ЭМБ Консультант врача	-/-

18. **Перечень дополнительной литера**туры
19.

				Кол-во экземпляров	
1	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**
1	Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: анатомо-эндоскопические и клинико-инструментальные основы этиологии, патогенеза, диагностики и лечения	О. Б. Дронова, И. И. Каган, А. А. Третьяков	М. : БИНОМ, 2014.	1	-/-
2	Гастроэнтерология [Электронный ресурс] : рук. для врачей. - Режим доступа: https://www.books-up.ru/read/gastroenterologiya-3001020/?page=1	ред. Е. И. Ткаченко	СПб. : СпецЛит, 2013.	ЭБС Букап	-/-
3	Гастроэнтерология [Электронный ресурс]	Я. С.	М. :	ЭМБ	-

	: руководство. - Режим доступа: http://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970432730.html	Циммерман	ГЭОТАР-Медиа, 2015.	Консультант врача	/ -
4	Классификации заболеваний внутренних органов [Электронный ресурс] : учеб. пособие. - Режим доступа: https://www.books-up.ru/read/klassifikacii-zabolevanij-vnutrennih-org	ред. А. В. Гордиенко, В. Ю. Голофеевский	СПб. : СпецЛит, 2013.	ЭБС Букап	- / -

20. **Электронные ресурсы:**
21. ЭБС КрасГМУ «Colibris»;
22. ЭБС Консультант студента ВУЗ
23. ЭМБ Консультант врача
24. ЭБС Айбукс
25. ЭБС Букап
26. ЭБС Лань
27. ЭБС Юрайт
28. СПС КонсультантПлюс
29. НЭБ eLibrary
30. БД Sage
31. БД Oxford University Press
32. БД ProQuest
33. БД Web of Science
34. БД Scopus

БД MEDLINE Complet

1. Индекс ОД. О.01.1.1. 4. 131. Тема занятия: «Опухоли кишечника»

2. Форма организации занятия –практическое.

3. Методы обучения: Объяснительно-иллюстративный

4. Значение темы. В 2012 г. в России выявили 47,6 тыс. новых случаев колоректального рака, что на 11,6 тыс. (24%) превысило число заболевших в 1989 г. В структуре смертности от злокачественных новообразований ободочная кишка занимает 5-е ранговое место у мужчин и 3-е – у женщин. В 2000 г. в России от колоректального рака умерло 34,8 тыс. человек. Динамика заболеваемости и смертности при раке кишечника имеет характерную тенденцию к росту.

Цели обучения*:*

Общая цель: - УК 1, ПК 1, ПК 2, ПК 5, ПК 6, ПК 8

Учебная цель: знать - этиологию, патогенез, клиническую картину, закономерности течения, важнейшие осложнения, прогноз и наиболее информативные методы диагностики

Уметь: провести обследование больных , интерпретировать данные дополнительных методов обследования;
владеть: современными схемами патогенетической и симптоматической терапии

5. План изучения темы:

5.1. Контроль исходного уровня

Тестовые задания по теме с эталонами ответов (УК 1, ПК 5, ПК 6, ПК 8)

1. ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ КРР В РОССИИ У МУЖЧИН СОСТАВЛЯЕТ
1) 14 на 100 000 тыс. населения
2) 50 на 100 000 тыс. населения
3) 25 на 100 000 тыс. населения
4) 8на 100 000 тыс. населения
5) 30 на 100 000 тыс. населения

2. ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ КРР В РОССИИ У ЖЕНЩИН СОСТАВЛЯЕТ
1) 14 на 100 000 тыс. населения
2) 12 на 100000 населения
3) 25 на 100 000 тыс. населения
4) 8на 100 000 тыс. населения
5) 30 на 100 000 тыс. населения

3. НИЗКАЯ ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ ОТМЕЧАЕТСЯ
1) в странах Африки, в Южной и Центральной Америке
2) Европе
3) Японии
4) Чехии
5) России

4. С НАЛИЧИЕМ НАСЛЕДСТВЕННЫХ СИНДРОМОВ. СВЯЗАНО
1) 13-15 % случаев рака ободочной кишки
2) 3-5 % случаев рака ободочной кишки
3) 50 % случаев рака ободочной кишки
4) 35 % случаев рака ободочной кишки
5) 11 % случаев рака ободочной кишки

5. ПРИЧИНОЙ ВОЗНИКНОВЕНИЯ СЕМЕЙНОГО АДЕНОМАТОЗНОГО ПОЛИПОЗА ЯВЛЯЕТСЯ ГЕРМИНАЛЬНАЯ МУТАЦИЯ В ГЕНЕ APC.

1) мутация в гене MSH2
2) герминальная мутация в гене APC
3) мутация в гене MLH1
4) мутация в гене MSH6 (хромосома 2 и хромосома 3)
5) мутация в гене PMS2 (хромосома 7)

6. В КАЧЕСТВЕ ФАКТОРОВ РИСКА РАЗВИТИЯ КРР РАССМАТРИВАЮТСЯ:
1) наличие в анамнезе пациента доброкачественного образования толстой кишки

2) наличие в анамнезе пациента целиакии

3) наличие в анамнезе пациента кишечных инфекций

4) наличие в анамнезе пациента

7. РАК ПРАВЫХ ОТДЕЛОВ ТОЛСТОЙ КИШКИ ПРОЯВЛЯЕТСЯ
1) анемией, неясного генеза, снижением массы тела, гипертермий

2) выделения крови с калом.
3) запорами,
4) пальпируемыми опухолями
5) сжимающими поражениями, вызывающими обструкцию

8. РАК ЛЕВЫХ ТДЕЛОВ ТОЛСТОЙ КИШКИ ПРОЯВЛЯЕТСЯ
1) анемией, неясного генеза,
2) Чередованием запоров и поносов
3) снижением массы тела, гипертермий
4) запорами, выделения крови с калом
5) чувством дискомфорта в животе

9. В ДИАГНОСТИКЕ КРР ЗОЛОТЫМ СТАНДАРТОМ ПРИЗНАНА
1) колоноскопия с биопсией
2) ирриглскопия
3) КТ- колоноскопия
4) МРТ
5) ПЭТ КТ

10. ВАРИАНТАМИ СКРИНИНГА КРР ЯВЛЯЮТСЯ:
1) фекальный иммунохимический тест

2) ирригоскопия
3) КТ- колоноскопия
4) МРТ
5) ПЭТ КТ

5.2. Основные понятия и положения темы

В последнее время рак ободочной и рак прямой кишки всё чаще объединяют в понятие колоректальный рак. Анатомически толстая кишка включает в себя следующие отделы: слепую кишку с червеобразным отростком, восходящую ободочную кишку, правый изгиб (печёночный), поперечную ободочную кишку, левый изгиб (селезёночный), нисходящую ободочную кишку, сигмовидную кишку, прямую кишку. Конечный отдел прямой кишки — анальный канал.

Колоректальный рак — злокачественная опухоль из элементов эпителия толстой кишки.

Эпидемиология

Заболеваемость колоректальным раком растёт практически во всех странах, в том числе и в России.

В США и некоторых европейских странах заболеваемость колоректальным раком стабилизировалась, а порой начала снижаться.

Это объясняется профилактическими мерами, изменением характера питания в результате усиленной санитарной пропаганды (уменьшение потребления животных жиров, увеличение потребления свежих фруктов и овощей), борьбой с избыточным весом.

Заболеваемость колоректальным раком повышается с увеличением возраста и достигает максимума в возрастной группе старше 70 лет.

В структуре заболеваемости злокачественными опухолями колоректальный рак в России занимает 3 место после рака лёгкого и опухолей (рак и меланома) кожи.

Наиболее высокая заболеваемость раком ободочной кишки в Японии, в стране, в которой частота этой болезни до недавнего времени являлась низкой (Хиросима: мужчины – 59, женщины – 28 на 100000 населения). Высока заболеваемость среди темнокожего населения США (мужчины – 33, женщины – 26), в странах Северной и Западной Европы.

Заболеваемость в России у мужчин – 14, у женщин – 12 на 100000 населения. В структуре онкологической заболеваемости рак ободочной кишки занимает 5 место.

Самая высокая заболеваемость раком прямой кишки зарегистрирована в Японии (Хиросима: мужчины – 73, женщины – 10 на 100000 населения), в Чехии (мужчины – 18, женщины – 7). Высокая заболеваемость регистрируется в Новой Зеландии, Северной Америке, Северной и Западной Европе.

В России заболеваемость у мужчин – 14, у женщин – 8 на 100000 населения. В структуре онкологической заболеваемости рак прямой кишки занимает 6 место.

Низкая заболеваемость колоректальным раком отмечается в странах Африки, в Южной и Центральной Америке.

Соотношение рака ободочной кишки к раку прямой кишки в развитых странах составляет примерно 2:1, в отсталых -1:1. В России этот показатель составляет 1,2:1. Первично-множественный синхронный колоректальный рак диагностируется у 4 – 8% больных.
Основную группу пациентов с ККР составляют граждане от 60 лет и старше, еще недавно на их долю приходилось до 95% случаев заболеваний.
В настоящее время КРР стал молодеть, это тренд последнего десятилетия, появляются пациенты от 40 до 50 лет, их доля составляет около 10%.
Этиология данного вида рака, как и многих других онкозаболеваний, до сих пор неясна
У 3-5 % больных раком ободочной кишки развитие заболевания связано с наличием известных наследственных синдромов.
У остальных пациентов рак ободочной кишки и ректосигмоидного отдела имеет спорадический характер.

Среди близких родственников больных раком толстой кишки эта форма рака встречается в 2—3 раза чаще, чем в других популяциях.

В результате **генеалогического обследования** семей пробандов с первично-множественными опухолями, показано, что частота рака толстой кишки среди родственников I степени родства составила 9 %, что превышает таковую не только в популяции (в 70 раз), но и среди родственников пробандов, болеющих раком толстой кишки (в 3,4 раза).
Описано два основных наследственных синдрома, сопряженных с раком толстой кишки ,
- семейный аденоматозный полипоз толстой кишки и синдром Линча;
механизм канцерогенеза при них разный. Оба синдрома аутосомно-доминантные и имеют несколько вариантов

Причиной возникновения семейного аденоматозного полипоза является герминальная мутация в гене APC. У 90% носителей мутированного гена APC к 45 годам развивается рак толстой кишки. Средний возраст появления первых признаков болезни – 20 лет. Наблюдаются тяжесть в животе, метеоризм, диарея, кровотечение.

САП – заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования, при котором в ободочной и прямой кишке определяется ≥ 100 аденоматозных полипов. Заболеваемость составляет 1 на 8 000–14 000 человек. Полипы выявляются к 15-летнему возрасту у 50% пациентов, к 35-летнему – у 95%. В отсутствие лечения рак формируется к 40-летнему возрасту почти у всех пациентов.

При САП Могут наблюдаться и различные внекишечные образования (ранее это состояние обозначалось как синдром Гарднера) – как доброкачественного, так и злокачественного характера. К доброкачественным относятся десмоидные опухоли, остеомы черепа и челюсти, жировые кисты, а также аденомы в различных отделах ЖКТ.

У больных повышен риск рака двенадцатиперстной кишки (5–11%), поджелудочной железы (2%), щитовидной железы (2%), опухоли головного мозга (медуллобластома с частотой < 1%), рака печени (гепатобластома с частотой 0,7% у детей в возрасте < 5 лет).

Синдром Линча (наследственный рак толстой кишки без полипоза) чаще проявляется раком правых отделов ободочной кишки, но возрастает риск и других опухолей, включая рак тела матки, рак яичников , рак мочевого пузыря , рак мочеточников , рак желудка , рак желчных путей . В основе синдрома лежит нарушение репарации неспаренных нуклеотидов , что ведет к частым ошибкам при репликации ДНК и накоплению мутаций. Характерным признаком этого дефекта служат ошибки при копировании коротких тандемных повторов (микросателлитной ДНК).

Синдром Линча связан с мутациями таких генов, как MSH2 ген , MLH1 ген и MSH6 ген (хромосома 2 и хромосома 3) или PMS2 ген (хромосома 7). Эти мутации ведут к ошибкам в репликации ДНК, нарушению репарации неспаренных нуклеотидов и нестабильности генома. Функция этих генов бывает нарушена и в отсутствие синдрома Линча - из-за блока экспрессии за счет приобретенного патологического метилирования ДНК (оно чаще наблюдается у пожилых и у женщин). Различить врожденные и приобретенные нарушения позволяет определение мутаций этих генов в здоровых клетках. Вначале проводят иммуногистохимическое окрашивание опухоли для выявления нестабильности микросателлитной ДНК (что говорит о нарушении экспрессии указанных генов) и при положительном результате определяют мутации. Это исследование необходимо для медико-генетического консультирования.

При синдроме Линча рак толстой кишки часто возникает в молодом возрасте, и колоноскопию надо начинать с 20 лет (или за 5 лет до возраста, в котором был выявлен рак у наиболее молодого из заболевших родственников). В

одной работе медиана возраста больных раком толстой кишки с синдромом Линча составила 44 года по сравнению с 68 годами в контрольной группе.

Рак толстой кишки при синдроме Линча, по-видимому, характеризуется менее агрессивным течением, чем у остальных больных; риск умереть через 10 лет примерно на треть ниже. Синдром Линча вызывают мутации генов, участвующих в репарации неспаренных нуклеотидов ДНК .

Наследственный неполипозный рак толстой кишки (синдром Линча, ННРТК) является генетически обусловленным заболеванием, которое проявляется возникновением рака толстой кишки, матки, яичников, почек, желудка, поджелудочной железы и головного мозга. Болезнь возникает при наличии у человека "мутированного" гена системы восстановления ДНК. По данным крупных многоцентровых международных исследований синдром Линча составляет до 3% от всех случаев колоректального рака в мире.

В России ННРТК проявляется ежегодно у 1800 человек. Средний возраст больных, у которых развивается рак при синдроме Линча - 37 лет.

Критерии Amsterdam II наследственного неполипозного колоректального рака (ННКР)

– КРР страдали не менее 3 кровных родственников;
– КРР наблюдался не менее чем в 2 поколениях;
– развивался в возрасте до 50 лет;
– диагноз был подтвержден хотя бы у одного из кровных родственников 1-й
– степени родства;
– в анамнезе отсутствуют указания на заболевания семейным аденоматозным полипозом.

В качестве факторов риска развития КРР рассматриваются:

- наличие в анамнезе пациента доброкачественного образования толстой кишки
- хронические воспалительные заболевания толстой кишки (например, ЯК, БК),
- курение,
- алкоголь,
- превалирование в рационе красного мяса,
- наличие сахарного диабета 2,
- ожирение или повышенный индекс массы тела, низкая физическая активность

Полипы толстой кишки. Большое количество клинических исследований доказывает, что более чем в 95% КРР является результатом малигнизации аденом, которые растут в течение многих лет. Почти 10% населения имеют полипы толстой кишки, их частота повышается с возрастом. Риск развития

рака увеличивается с увеличением размера полипа (1см - менее 1%, 1-2см – 9,5%, более 2см- 46%).
Раннее выявление и удаление аденоматозных полипов толстой кишки снижает заболеваемость КРР почти на 80%. Весь процесс малигнизации может продолжаться 10 – 20 лет и больше. Общий риск образования рака, если полип не оперируют, составляет: 2,5% в течение 5 лет, 8% - в течение 10 лет и 24% - в течение 20 лет после диагностирования полипа.

Язвенный колит и болезнь Крона увеличивают риск развития КРР. В недавнем мета-анализе показано, что у пациентов с болезнью Крона колоректальный рак развивается в 2,59 чаще, чем у здоровых людей. В другой работе была показана еще большая зависимость между ЯК и КРР, особенно в случае панколита и анамнеза заболевания свыше 10 лет

Классификация колоректального рака

a. Аденокарцинома

b. Слизистая аденокарцинома**

c. Перстневидноклеточный рак***

d. Мелкоклеточный рак

e. Плоскоклеточный рак

f. Аденоплоскоклеточный рак

g. Медуллярный рак

h. Недифференцированный рак *

Клиника КРР

При КРР жалобы чаще всего появляются в поздней стадии заболевания.

Обычными симптомами являются изменение работы кишечника, чувство дискомфорта в животе, усталость, потеря веса.

Наличие крови в стуле может быть сигналом тревоги. Она может быть заметна невооруженным глазом или при лабораторном анализе стула

Врача общей практики должны насторожить следующие симптомы:

- Абдоминальные боли
- беспричинное похудение,

- анемия неясного генеза,
- чередование поносов и запоров,
- выделения крови с калом.
- Очень важен наследственный анамнез.
- Если есть доброкачественные образования, необходимо, чтобы пациента наблюдали и вовремя направляли на колоноскопию.

Рак правых отделов толстой кишки проявляется анемией, снижением массы тела, гипертермий, левых отделов – запорами, патологическими выделениями (кровь), пальпируемыми опухолями.

Кроме анемии рак правых отделов характеризуется развитой стадией и старостью. Кроме того, рак правых отделов имеет тенденцию включать громоздкие, экзофитные, полипоидные поражения, растущие в просвет толстой кишки. Напротив, характеристики левого рака, как правило, связаны с инфильтрированием, сжимающими поражениями, окружающими просвет колоректального отдела и вызывающими обструкцию.

Диагностика. В диагностике КРР золотым стандартом признана колоноскопия с биопсией - наиболее информативный метод исследования при раке ободочной кишки, позволяющий непосредственно визуализировать опухоль, определить её размеры, локализацию и макроскопический тип, оценить угрозу осложнений (кровотечение, перфорация), а также получить материал для морфологического исследования. При невозможности выполнения тотальной колоноскопии рекомендуется выполнить ирригоскопию или КТ-колонографию Показанием к назначению ирригоскопии является наличие стенозирующих новообразований, непроходимых для эндоскопа, с целью оценки протяженности опухоли, степени стеноза. КТ-колонография имеет большую по сравнению с ирригоскопией чувствительность в выявлении полипов, особенно в проксимальных отделах толстой кишки. Под термином «виртуальная колоноскопия» понимают внутрипросветную 3D реконструкцию толстой кишки с получением изображения подобного обычной оптической эндоскопии

Метод исследования, который проводится при помощи компьютерного томографа. Аппарат выполняет снимки кишечника в трех проекциях и способен выявить как доброкачественные, так и злокачественные новообразования размерами более 0,5 см.

КТ брюшной полости с контрастом — метод визуализации, позволяющий высокоинформативно диагностировать метастазы в печени и лимфоузлах, прорастание опухоли в окружающие ткани. Для исследования патологии малого таза (при раке прямой кишки) предпочтительно выполнение МРТ. На практике данное исследование может быть отчасти

заменено УЗИ органов брюшной полости у пациентов с небольшой местной распространенностью опухолевого процесса. При подозрении на метастазы по данным КТ или МРТ в случаях, когда их подтверждение принципиально меняет тактику лечения рекомендуется выполнить **ПЭТ-КТ**

К лабораторным методам диагностики относятся клинический и биохимический анализы крови, онкомаркеры РЭА, СА 19.9, исследование свёртывающей системы крови, анализ мочи.

Для КРР характерен длительный доклинический период, начинающийся с появления колоректальной аденомы, нарастания тяжести ее дисплазии и заканчивающийся формированием карциномы. Удаление колоректальной аденомы уменьшает заболеваемость КРР на 76–90%. У пациентов с удаленными полипами в последующие 16 лет летальность от КРР снижается на 53% по сравнению с ожидаемой смертностью от КРР населения в целом. Возможность обнаружения и удаления аденоматозных полипов делает КРР идеальным кандидатом **для скрининга.**

Скрининг КРР является одним из немногих эффективных скринингов на наличие онкологических заболеваний, уступая только скринингу рака шейки матки, который способен снизить заболеваемость на 60–90% и летальность на 90%

Скрининг с любым из нескольких вариантов связан со значительным снижением частоты КРР за счет обнаружения и удаления аденоматозных полипов и других предраковых поражений

Вариантами скрининга являются: фекальный иммунохимический тест ежегодно;

высокочувствительный гейак-фекальный анализ оккультной крови (Hemoccult Sensa и Hemoccult ICT) ежегодно;

тест на ДНК с множественной сеткой каждые 3 года;

колоноскопия каждые 10 лет;

компьютерная томография каждые 5 лет;

- и гибкую сигмоидоскопию каждые 5 лет.

Риск ККР у больных ЯК и БК повышен и зависит от активности болезни, распространённости воспалительного процесса, длительности заболевания. Рекомендуются следующие интервалы скрининга и наблюдения:
Изолированный левосторонний колит:

начало скрининга: через 15 лет от начала болезни

интервал наблюдения: 1-2 года

Панколит:

начало скрининга: через 8 лет от начала болезни

интервал наблюдения: 1-2 года

Неопределённая распространённость поражения:

начало скрининга: через 8-10 лет от начала болезни

интервал наблюдения: 1-2 года

5.3. Самостоятельная работа по теме:

5.4. Итоговый контроль знаний:
- ответы на вопросы по теме занятия;
- решение ситуационных задач

Вопросы по теме занятия

1. Перечислите основные факторы, способствующие развитию опухолей кишечника (УК 1, ПК 5)
2. Перечислите заболевания, характеризующиеся как «предраковые». (УК 1, ПК 5)
3. Классификация опухолей кишечника по ВОЗ. (УК 1, ПК 5)
4. Назовите наиболее частую локализацию рака кишечника. (УК 1, ПК 5)
5. Перечислите разновидности рака по характеру роста и формам поражения. (УК 1, ПК 5)
6. Перечислите гистологические разновидности опухолей кишечника. (УК 1, ПК 5)
7. Назовите клинические признаки ранних стадий рака кишечника. (УК 1, ПК 5)

Ситуационные задачи по теме

Задача 1 (УК 1, ПК 5, ПК 6)

У больного 63 лет последние полгода наблюдаются запоры до 2-3 дней. Ранее никогда запорами не страдал. Появились боли в левой гипогастральной области, вскоре после любой еды.

1. О каком диагнозе следует подумать в первую очередь?

2. Каков план обследования данного больного?

3.тактика ведения

4.Для рака прямой кишки характерны?

5. прогноз

Задача 2 (УК 1, ПК 5, ПК 6)

Больного 58 лет в течение нескольких лет беспокоят боли в пояснице,в верхней половине живота. Из анамнеза: участвовал в военных действиях, был ранен в спину с повреждением позвоночника .Вышеперечисленные жалобы объяснял ранением. Внезапно пожелтел Объективно: пониженного питания,ч с с 82 в мин, АД 135*85 ММ РТ СТ. ПРИ пальпации живота болезненность в эпигастрии, в зоне Шоффара, урчпние по ходу петель кишечника. При обследовании:билирубин-95,6 ммоль-л, прямой, тимоловая 6,АЛТ и АСТ в норме, холестерин 6.6,Нв 110, СОЭ 30, ЖЕЛЧНЫЕ ПИГМЕНТЫ В МОЧЕ резко положительны, кал на стеркобилиноген отрицательный. УЗИ-умеренная гепатомегалия, желчный пузырь растянут, эховзвесь., конкрементов нет. Поджелудочнаяжелеза-головка 35 мм, хвост и тело плохо визуализированы из-за метеоризма.

1. предположительный диагноз?
2. с какими заболеваниями следует проводть диф.диагноз?
3. дополнительное обследование для верификации диагноза?
4. последующая тактика ведения больного?

Задача 3 (УК 1, ПК 5, ПК 6)

Больной 46 лет, страдает хроническим вирусным гепатитом с 20 лет .Три года назад был выставлен цирроз печени ,класс В по Чайлд-Пью. Последние несколько месяцев состояние ухудшилось: появилась прогрессирующая слабость, стал нарастать асцит. В клинику поступил в тяжелом состоянии. При обследовании_Нв 100,лейк.10000,СОЭ 50,ОБЩИЙ БЕЛОК 65,альбуминов 28.,билирубин 50,2прям,АЛТ 3 N,АСТ 2 N,на УЗИ выраженная гепатомегалия, спленомегалия, расширение v.p. и v.l.(15 и 10 соотв.),большое количество жидкости в брюшной полости.Объективно:ч.с.с.98 в мин, АД 100/70 ММ РТ СТ. ,печень огромных размеров, плотная.на 15 см ниже реберной дуги. Проводимые лечебные мероприятия без эффекта.

1. предполагаемый диагноз
2. дополнительные методы обследования для его верификации
3. тактика ведения
4. для опухоли левой половины характерны
5. прогноз

Задача 1

У больного 65 лет в последние полгода наблюдаются запоры до 2-3 дней. Ранее никогда запорами не страдал. Появились боли в левой гипогастральной области, вскоре после любой еды.

1. О каком диагнозе следует подумать в первую очередь?
2. Каков план обследования данного больного?
3. тактика ведения
4. Для рака прямой кишки характерны?
5. прогноз

Задача2.

Больной 22 г, поступил в клинику с жалобами на увеличение живота в объеме, выраженные боли в верхней половине живота. Появлению асцита предшествовала травма живота: неоднократные сильные удары ногой в живот. Асцит появился 3 недели назад через 3 месяца после травмы. В поликлинике был выставлен диагноз цирроза печени. Алкоголь, наркотики больной отрицает.

Объективно: выраженная бледность кожных покровов, снижение веса. В легких – без особенностей, ЧСС 92 в мин., АД100/70 мм рт ст. Живот увеличен за счет асцита. Асцит напряженный. Биохимический анализ крови: общий белок-70, альбумины -45%, билирубин-20,4 мкмоль/л, реакция непрямая, холестерин- 5,5ммоль/л, АЛТ-1.8 ммол/л, АСТ-1,4ммоль/л. Клинический анализ крови: Нв-100 г/л, л-10.2*10 ^{9}/л, СОЭ-30мм /час. ЦИК-100 ед. По УЗИ: воротная вена -16 мм, выраженная гепатомегалия, селезеночная вена - 10мм, умеренная спленомегалия. На фоне проводимой терапии отмечается рефрактерность асцита.

1. Какой синдром является ведущим в данной клинической картине?
2. Ваш предположительный диагноз?
3. Необходимое обследование для верификации диагноза?
4. Перечислите заболевания, при которых чаще всего регистрируется асцит
5. Что вы ожидаете получить при СКТ с болюсным усилением?

Задача 3.

У больной, 48 лет, жалобы на увеличение живота, тошноту, плохой аппетит. Больна 2 недели. Пять лет назад перенесла вирусный гепатит. Объективно: небольшие отеки голеней и стоп. Живот увеличен в объеме, пупок сглажен, выражена подкожная венозная сеть. Печень на 5 см ниже края реберной дуги, плотная с неровной поверхностью и острым краем. Пальпируется край селезенки. АД 100/60. В остальном без особенностей. Общий белок крови 65 г/л, альбумины 35 г/л, билирубин 15 мкмоль/л, холестерин 4,9 ммоль/л тимоловая проба 127 ЕД, протромбин 85%, АЛТ 0,65 ммоль/л, АСТ 0,80 ммоль/л, ЩФ 350 ЕД. Начато лечение: бессолевая диета с ограничением белков, преднизолон 25 мг, лазикс 80 мг в/в, глюкоза 40% - 40,0 в/в.

1. Диагноз?

2. Какова предположительно этиология заболевания?
3. Какие исследования необходимо еще провести?
4. Укажите нелогичные лечебные назначения
5. Показания к назначению гепатопротекторов при ПЭ?

Задача 4

Больного 58 лет в течение нескольких лет беспокоят боли в пояснице,в верхней половине живота. Из анамнеза: участвовал в военных действиях, был ранен в спину с повреждением позвоночника .Вышеперечисленные жалобы объяснял ранением. Внезапно пожелтел Объективно: пониженного питания,ч с с 82 в мин, ад 135*85 мм рт ст.при пальпации живота болезненность в эпигастрии, в зоне Шоффара, урчпние по ходу петель кишечника. При обследовании:билирубин-95,6 ммоль-л, прямой, тимоловая 6,АЛТ и АСТ в норме, холестерин 6.6,Нв 110, СОЭ 30, желчные пигменты в моче резко положительны, кал на стеркобилиноген отрицательный. УЗИ-умеренная гепатомегалия, желчный пузырь растянут, эховзвесь., конкрементов нет. Поджелудочнаяжелеза-головка 35 мм, хвост и тело плохо визуализированы из-за метеоризма.

1. предположительный диагноз?
2. с какими заболеваниями следует проводть диф.диагноз?
3. дополнительное обследование для верификации диагноза?
4. последующая тактика ведения больного?
5. прогноз

Задача 5

Больной 46 лет, страдает хроническим вирусным гепатитом с 20 лет .Три года назад был выставлен цирроз печени ,класс В по Чайлд-Пью. Последние несколько месяцев состояние ухудшилось: появилась прогрессирующая слабость, стал нарастать асцит. В клинику поступил в тяжелом состоянии. При обследовании_Нв 100, лейк.10000, СОЭ 50, ОБЩИЙ БЕЛОК 65, альбуминов 28, билирубин 50,2прям,АЛТ 3 N,АСТ 2 N,на УЗИ выраженная гепатомегалия, спленомегалия, расширение v.p. и v.l.(15 и 10 соотв.),большое количество жидкости в брюшной полости.Объективно:ч.с.с.98 в мин, АД 100/70 ММ РТ СТ., печень огромных размеров, плотная на 15 см ниже реберной дуги. Проводимые лечебные мероприятия без эффекта.

1.предполагаемый диагноз
2. дополнительные методы обследования для его верификации
3. тактика ведения

6. Домашнее задание по теме занятия
Подготовка к зачетному занятию
7.Тематика НИР – Методика скрининга КРР в мире

8. Рекомендуемая литература

Перечень основной литературы				Кол-во экземпляров	
№ п/п	Наименование, вид издания	Автор(-ы), составитель(-и), редактор(-ы)	Место издания, издательство, год	В библиотеке	На кафедре
1	2	3	4	5	6
1.	Внутренние болезни [Электронный ресурс] : учеб. для мед. вузов. Т. 1.. - Режим доступа: https://www.books-up.ru/ru/read/vnutrennie-bolezni-v-2-t-t-1-2990917/	ред. С. И. Рябов	СПб. : СпецЛит, 2015.	ЭБС Букап	-/-
2.	Внутренние болезни [Электронный ресурс] : учеб. для мед. вузов. Т. 2.. - Режим доступа: https://www.books-up.ru/ru/read/vnutrennie-bolezni-v-2-t-t-2-2991838/	ред. С. И. Рябов	СПб. : СпецЛит, 2015.	ЭБС Букап	-/-
3.	Внутренние болезни [Электронный ресурс] : учебник. Т. 1. - Режим доступа: http://www.studmedlib.ru/ru/book/ISBN9785970433102.html	ред. В. С. Моисеев, А. И. Мартынов, Н. А. Мухин	М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015.	ЭБС Консультант студента (ВУЗ)	-/-
4	Внутренние болезни [Электронный ресурс] : учебник. Т. 2. - Режим доступа: http://www.studmedlib.ru/ru/book/ISBN9785970433119.html	ред. В. С. Моисеев, А. И. Мартынов, Н. А. Мухин	М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015.	ЭБС Консультант студента (ВУЗ)	-/-
5	Гастроэнтерология [Электронный ресурс] : руководство. - Режим доступа: http://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970432730.html	Я. С. Циммерман	М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015.	ЭМБ Консультант врача	-/-

1. **Перечень дополнительной литера**туры
2.

				Кол-во экземпляров	
1	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**
1	Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: анатомо-эндоскопические и клинико-инструментальные основы этиологии, патогенеза, диагностики и лечения	О. Б. Дронова, И. И. Каган, А. А. Третьяков	М. : БИНОМ, 2014.	1	-/-
2	Гастроэнтерология [Электронный ресурс] : рук. для врачей. - Режим доступа: https://www.books-up.ru/read/gastroenterologiya-3001020/?page=1	ред. Е. И. Ткаченко	СПб. : СпецЛит, 2013.	ЭБС Букап	-/-
3	Гастроэнтерология [Электронный ресурс] : руководство. - Режим доступа: http://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970432730.html	Я. С. Циммерман	М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015.	ЭМБ Консультант врача	-/-
4	Классификации заболеваний внутренних органов [Электронный ресурс] : учеб. пособие. - Режим доступа: https://www.books-up.ru/read/klassifikacii-zabolevanij-vnutrennih-org	ред. А. В. Гордиенко, В. Ю. Голофеевский	СПб. : СпецЛит, 2013.	ЭБС Букап	-/-

3. **Электронные ресурсы:**
4. ЭБС КрасГМУ «Colibris»;
5. ЭБС Консультант студента ВУЗ
6. ЭМБ Консультант врача
7. ЭБС Айбукс
8. ЭБС Букап
9. ЭБС Лань
10. ЭБС Юрайт
11. СПС КонсультантПлюс
12. НЭБ eLibrary
13. БД Sage
14. БД Oxford University Press
15. БД ProQuest
16. БД Web of Science
17. БД Scopus

БД MEDLINE Complet

1. **Индекс ОД.0.01.1.4.132. Тема: «Зачетное занятие»**
2. **Форма организации занятия:** практическое занятие
3. **Значение изучения темы** Подведение итогов занятий на цикле гастроэнтерология для ординаторов, обучающихся по специальности Терапия
4. **Цели обучения:**

- общая: УК 1, ПК 1, ПК 2, ПК 5, ПК 6, ПК 8
- учебная: оценить теоретическую подготовку, практические знания и умения ординаторов, полученных на цикле гастроэнтерология; уметь: провести обследование больных с основными заболеваниями органов пищеварения, интерпретировать данные дополнительных методов обследования; владеть: основами дифференциальной диагностики, этиотропной, патогенетической и симптоматической терапии основных заболеваний органов пищеварения, осуществлением первичной и вторичной профилактики

5. План изучения темы:

5.1. Итоговый контроль знаний:

- решение тестовых заданий.

Тестовые задания с эталонами ответов

1. ПО МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫМ ПРИЗНАКАМ В СОЖ ВЫДЕЛЯЕТСЯ

1) кардиальный, антро-пилорический и фундальный отдел
2) кардиальный, дно, большая и малая кривизна
3) тело, угол желудка, большая и малая кривизна
4) антро-пилорический и фундальный отдел
5)большая, малая кривизна, дно желудка

2. ИНТЕРМЕДИАРНЫЕ ЗОНЫ ЭТО

1) **зоны переходного желудочного эпителия (от кардии к телу, от тела к антральному отделу)**
2) зоны метаплазии в антральном отделе
3) зоны дисплазии в теле желудка
4) зоны метаплазии в теле желудка
5) зоны лимфоцитарной инфильтрации СО антального отдела

3. ФУНДАЛЬНЫЕ ЖЕЛЕЗЫ ЖЕЛУДКА СОДЕРЖАТ

1) только добавочные клетки
2) только главные клетки
3) главные и добавочные клетки
4) главные, париетальные и добавочные клетки
5)париетальные и добавочные

4. АНТРАЛЬНЫЕ ЖЕЛЕЗЫ ЖЕЛУДКА СОДЕРЖАТ

1) только добавочные клетки

2) только главные клетки
3) главные и добавочные клетки
4) главные, париетальные и добавочные клетки
5) мукоциты и добавочные

305. ИЗНУТРИ ЖЕЛУДОК ВЫСТИЛАЕТ
1) цилиндрический эпителий
2) плоский эпителий
3) кубический эпителий
4) каемчатые клетки
5) мукоциты

6. СОЛЯНАЯ КИСЛОТА
1**) активирует пепсиногены**
2) активизирует трипсин
3) активирует липазу
4) энтерокиназу
5) фосфолипазу

7. ПАРИЕТАЛЬНЫЕ КЛЕТКИ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ЖЕЛУДКА СЕКРЕТИРУЮТ
1) соляную кислоту
2) молочную кислоту
3) гастромукопротеид
4) муцин
5) пепсиноген

8. ГЛАВНЫЕ КЛЕТКИ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ЖЕЛУДКА ВЫРАБАТЫВАЮТ
1) пепсиноген
2) химозин
3) соляную кислоту
4) пепсиноген, химозин
5) химозин, соляную кислоту

9. ДОБАВОЧНЫЕ КЛЕТКИ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ЖЕЛУДКА СЕКРЕТИРУЮТ
1) муцин
2) бикарбонаты
3) гастрин
4) секретин
5) внутренний фактор Кастла

10. ГАСТРИН СЕКРЕТИРУЕТСЯ
1)G - клетками антрального отдела желудка

2) фундальным отделом желудка
3) слизистой оболочкой двенадцатиперстной кишки
4) бруннеровыми железами
5) поджелудочной железой

11. СОМАТОСТАТИН СЕКРЕТИРУЕТСЯ
1) G - клетками антрального отдела желудка
2) фундальным отделом желудка
3) слизистой оболочкой двенадцатиперстной кишки
4) бруннеровыми железами
5) D - клетками антрального отдела желудка

12. ИНГИБИТОРАМИ ЖЕЛУДОЧНОГО КИСЛОТООБРАЗОВАНИЯ ЯВЛЯЮТСЯ:
1) гастрин
2) кишечная энтерокиназа
3) гистамин
4) инсулин
5) соматостатин, секретин, глюкагон

13. СТИМУЛЯТОРАМИ ЖЕЛУДОЧНОГО КИСЛОТООБРАЗОВАНИЯ ЯВЛЯЮТСЯ:
1) гастрин
2) кишечная энтерокиназа
3) секретин
4) глюкагон
5) соматостатин

14. СИСТЕМА ПРОТОКОВ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ СОСТОИТ ИЗ
1) вирсунгова, санториниева протоков и их мелких боковых ветвей 3 и 4 порядка
1) вирсунгова
3) санториниева
4) ацинозных протоков
5) билиарных протоков

15. ПОДЖЕЛУДОЧНАЯ ЖЕЛЕЗА СИНТЕЗИРУЕТ
1) трипсиноген, химотрипсиноген, эластазу, прокарбоксипептидазу А и В, липазу, фосфолипазу и α-амилаза
2) только протеолитические ферменты
3) только липазу и фосфолипазу
4) только трипсиноген
5) эластазу, прокарбоксипептидазу А и В, липазу

16. АЛЬФА-КЛЕТКИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (ПЖ) ПРОДУЦИРУЮТ
1) соматостатин
2) инсулин
3) глюкогон
4) трипсин
5)липазу

17 . ОСНОВНЫМИ СТИМУЛЯТОРАМИ СЕКРЕЦИИ ПЖ ЯВЛЯЮТСЯ
1)секретин, панкреозимин, гастрин, блуждающий нерв.
2)гистамин
3)гастрин
4)ацетилхолин
5)простагландины

18. ОСНОВНАЯ МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ЕДИНИЦА ПЕЧЕНИ
1) печеночная долька
2) гепатоцит
3) купферовская клетка
4) синусоид
5) пространство Диссе

19. ТОЛЬКО В ПЕЧЕНИ СИНТЕЗИРУЮТСЯ
1) альбумины,
2) альфа-1—глобулины
3) альфа-2-
4) бета-глобулины
5) гамма глобулины

20. ПИГМЕНТНАЯ ФУНКЦИЯ ПЕЧЕНИ ЗАКЛЮЧАЕТСЯ В
1) конъюгации, экскреции билирубина
2) только в синтезе глюкоранидазы
3) только в конъюгации непрямого билирубины
4) в синтезе билирубина
5) только в экскреции прямого билирубина

21. ДЕЗИНТОКСИКАЦИОННУЮ ФУНКЦИЮ ПЕЧЕНИ ВЫПОЛНЯЮТ
1) макрофаги, купферовские клетки, лимфоидная ткань
2) неколлагеновые гликопротеины
3) гликозаминогликаны
4) протеогликаны
5) эластин

22. ЖЕЛЧНЫЙ ПУЗЫРЬ СОКРАЩАЕТСЯ ПОД ВЛИЯНИЕМ
1) гастрина

2) панкреатического сока
3) холецистокинина
4) секретина
5) брадикинин

23. ВРЕМЯ ТРАНЗИТА КИШЕЧНОГО СОДЕРЖИМОГО У ЛИЦ С ЗАПОРАМИ
1)около 60 часов
2) 48 часов
3) 67-120 часов
4) 24 часа
5) до 24 часов

24. СОСТАВ МИКРОФЛОРЫ ПРОКСИМАЛЬНОГО ОТДЕЛА ТОНКОЙ КИШКИ
1) стерильна
2) лактобактерии, стрептококки, хеликобактер пилори
3) лактобактерии, стрептококки, бактероиды, бифидобактерии
4) лактобактерии, стрептококки
5) бифидобактерии, лактобактерии, бактероиды, энтерококки, эшерихии, стафилококки, стрептококки, клостридии, протей

25. СОСТАВ МИКРОФЛОРЫ ДИСТАЛЬНОГО ОТДЕЛА ТОНКОЙ КИШКИ
1)бифидобактерии, лактобактерии, бактероиды, энтерококки, эшерихии, стафилококки, стрептококки, клостридии, протей
2) стерильна
3) лактобактерии, стрептококки, хеликобактер пилори
4) лактобактерии, стрептококки, бактероиды, бифидобактерии
5) лактобактерии, стрептококки

26. СОСТАВ МИКРОФЛОРЫ ТОЛСТОЙ КИШКИ
1) бифидобактерии, лактобактерии, бактероиды, энтерококки, эшерихии, стафилококки, стрептококки, клостридии, протей
2) стерильна
3) лактобактерии, стрептококки, хеликобактер пилори
4) лактобактерии, стрептококки, бактероиды, бифидобактерии
5) лактобактерии, стрептококки

327. ОСНОВНЫМ МЕТОДОМ ДИАГНОСТИКИ ГЭРБ ЯВЛЯЕТСЯ
1) РН- метрия
2) аспирационно-титрационный метод
3) узкоспектральная эндоскопия
4) компьютерная томография
5) магнитнорезонансная томография

28. К ОСНОВНЫМ МЕТОДАМ ВЕРИФИКАЦИИ ХРОНИЧЕСКОГО ГАСТРИТА ОТНОСЯТСЯ
1) анализ желудочного сока
2) рентгеноскопия желудка
3) гастроскопия
4) морфологическое исследование слизистой оболочки желудка
5) данные гастропанели

29. МАРКЕРАМИ АУТОИММУННОГО ГАСТРИТА ЯВЛЯЮТСЯ
1) антинуклеарные антитела
2) антимитохондриальные антитела
3) антиглиадиновые антитела
4) антитела к париетальным клеткам
5) антитела к тканевой трансглутаминазе

30. СОГЛАСНО МААСТРИХТУ – III ДЛЯ СКРИНИНГОВОЙ ДИАГНОСТИКИ HELICOBACTER PYLORI НАИБОЛЕЕ ПРИЕМЛЕМЫМ МЕТОДОМ ЯВЛЯЕТСЯ
1) молекулярно-генетический ПЦР
2) серологический ИФА
3) бактериологический
4) исследование антигена H.pylori в кале
5) уреазный дыхательный тест

31. СОГЛАСНО МААСТРИХТУ – III ДЛЯ КОНТРОЛЯ ЭРАДИКАЦИИ HELICOBACTER PYLORI НАИБОЛЕЕ ПРИЕМЛЕМЫМ МЕТОДОМ ЯВЛЯЕТСЯ
1) быстрый уреазный тест +серологический
2) исследование антигена H.pylori в кале+ уреазный дыхательный тест
3) бактериологический+серологический ИФА
4) гистологический+ уреазный дыхательный тест
5) быстрый уреазный тест + мазок-отпечаток

32. ПРОТИВОПОКАЗАНИЕМ ДЛЯ ФИБРОЭНДОСКОПИИ ВЕРХНИХ ОТДЕЛОВ ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОГО ТРАКТА ЯВЛЯЕТСЯ
1) варикозное расширение вен пищевода
2) кровотечение из верхних отделов пищеварительного тракта
3) дивертикул пищевода
4) астматическое состояние
5) рак кардиального отдела желудка

33. К ИНВАЗИВНЫМ МЕТОДАМ ОБСЛЕДОВАНИЯ ТОНКОГО КИШЕЧНИКА ОТНОСЯТСЯ

1) фиброколоноскопия
2) двухбалонная энтероскопия
3) капсульная энтероскопия
4) фиброгастроскопия
5) виртуальная колоноскопия

34 ДЛЯ СКРИНИНГОВОЙ ДИАГНОСТИКИ РАКА ТОЛСТОГО КИШЕЧНИКА ИСПОЛЬЗУЕТСЯ
1) виртуальная колоноскопия
2) фиброколоноскопия
3) ирригоскопия
4) трансабдоминальное УЗИ толстого кишечника
5) капсульная эндоскопия

35. РЕТРОГРАДНАЯ ХОЛАНГИОПАНКРЕАТОГРАФИЯ ЯВЛЯЕТСЯ ИНФОРМАТИВНЫМ МЕТОДОМ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ
1) наследственных энтеропатий
2) хронического калькулезного холецистита, дуоденита, стеноза привратника
3) рака фатерого соска, ходедохолитиаза, стриктуры холедоха
4) хронического гепатита
5) хронического панкреатита

36. ПОКАЗАНИЕМ К ПРОВЕДЕНИЮ РЕТРОГРАДНОЙ ХОЛАНГИОПАНКРЕАТОГРАФИИ ЯВЛЯЕТСЯ
1) наличие конкрементов в желчном пузыре
2) расширение холедоха по УЗИ
3) гепатомегалия
4) деформация луковицы ДПК
5) наличие кист в поджелудочной железе

37. КТ ПЕЧЕНИ НАИБОЛЕЕ РЕЗУЛЬТАТИВНА В ДИАГНОСТИКЕ
1) микронодулярного цирроза печени
2) гепатита
3) очагового поражения печени
4) макронодулярного цирроза печени
5) застойного фиброза печени

38 ДЛЯ РАСПОЗНАВАНИЯ ПОДПЕЧЕНОЧНОЙ (МЕХАНИЧЕСКОЙ) ЖЕЛТУХИ ИЗ МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ НАИБОЛЬШЕЕ ЗНАЧЕНИЕ ИМЕЕТ
1) УЗИ
2) МРТ
3) обзорный снимок брюшной полости

4) ретроградная панкреатохолангиография
5) спленопортография

39 . АБСОЛЮТНЫМИ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯМИ К ПРОВЕДЕНИЮ КОЛОНОСКОПИИ ЯВЛЯЮТСЯ
1) тяжелая форма неспецифического язвенного колита и болезни Крона, декомпенсированная сердечная и легочная недостаточность
2) декомпенсированная сердечная и легочная недостаточность, гемофилия
3)гемофилия, острый парапроктит
4)острый парапроктит, кровоточащий геморрой
5)тяжелая форма неспецифического язвенного колита и болезни Крона, кровоточащий геморрой

40. НАИБОЛЕЕ ИНФОРМАТИВНЫМ МЕТОДОМ ДИАГНОСТИКИ ПАТОЛОГИИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ЯВЛЯЕТСЯ
1) рентгенологический
2) ультразвуковой
3) компьютерная томография
4) биохимический
5) иммуноферментный

41. «ДИСПЕПСИЯ» ЭТО:
1) тошнота
2) рвота
3) изжога
4) запоры или поносы
5) боль или тяжесть в эпигастральной области

42. В РОССИИ ФУНКЦИОНАЛЬНУЮ ДИСПЕПСИЮ ОБНАРУЖИВАЮТ У
1) 30-40% населения
2) 10-15%
3) 50%
4)до 5%
5) 20-30%

43. В ПАТОГЕНЕЗЕ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ДИСПЕПСИИ ИГРАЮТ РОЛЬ
1) высокий уровень соляной кислоты в желудке
2) преобладание нарушений моторно-эвакуаторной активности желудка
3) нарушение синтеза простагландинов+ нарушение моторно-эвакуаторной активности желудка
4) снижение порога болевой чувствительности+нарушение моторно-эвакуаторной активности желудка
5) высокий уровень соляной кислоты в желудке +нарушение моторно-эвакуаторной активности желудка

44. РИМСКИЙ КОНСЕНСУС 4 ОТ 2016 ГОДА КЛАССИФИЦИРОВАЛ ФУНКЦИОНАЛЬНУЮ ДИСПЕПСИЮ НА ДВА ВАРИАНТА

1) неязвенная диспепсия и эпигастральный болевой синдром

2) постпрандиальный дистресс-синдром и эпигастральный болевой синдром

3) Хроническая идиопатическая тошнота и эпигастральный болевой синдром

4) Руминационный синдром и эпигастральный болевой синдром

5) Хроническая идиопатическая тошнота и эпигастральный болевой синдром

45.СТРАТЕГИЯ ТЕРАПИИ «НЕОБСЛЕДОВАННОЙ» ДИСПЕПСИИ В РЕГИОНАХ С ВЫСОКИМ УРОВНЕМ ИНФИЦИРОВАННОСТИ Н.Р.(БОЛЕЕ 20%) ВКЛЮЧАЕТ

1) прием ИПП

2) прием блокаторов Н-2 рецепторов гистамина

3) эрадикационное лечение

4) прием прокинетиков

5) курс лечения антацидами и репарантами

46. СТРАТЕГИЯ ТЕРАПИИ «НЕОБСЛЕДОВАННОЙ» ДИСПЕПСИИ В РЕГИОНАХ С НИЗКИМ УРОВНЕМ ИНФИЦИРОВАННОСТИ Н.Р.(БОЛЕЕ 20%) ВКЛЮЧАЕТ

1) прием ИПП

2) прием блокаторов Н-2 рецепторов гистамина

3) эрадикационное лечение

4) прием прокинетиков

5) курс лечения антацидами и репарантами

47. «СИМПТОМЫ ТРЕВОГИ», ИСКЛЮЧАЮЩИЕ ДИАГНОЗ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ДИСПЕПСИИ

1) дисфагия, лихорадка, немотивированную потерю массы тела, изменения в биохимическом и общем анализе крови

2) эпигастральная боль, усиливающаяся после приема пищи

3) нет улучшения после дефекации или отхождения газов

4) нет соответствия критериям расстройств желчного пузыря и сфинктера Одди

5) эпигастральная боль в сочетании с вздутием в верхней части живота или тошнота после еды или чрезмерная отрыжка

48. ПОКАЗАНИЯМИ К ГОСПИТАЛИЗАЦИИ ПРИ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ДИСПЕПСИИ ЯВЛЯЮТСЯ

1) необходимость проведения сложного обследования и затруднения в дифференциальном диагнозе

2) проведение эрадикационной терапии

3) проведение терапии ИПП

4) проведение эндоскопического исследования

5) проведение импендансометрии

49. ГЭРБ – ЭТО:

1) воспалительные изменения в дистальной части пищевода

2) стриктура пищевода

3) язва пищевода

4) спазм пищевода

5) варикозное расширение вен пищевода

350. ПИЩЕВОД БАРРЕТА ЭТО:

1) тонкокишечная метаплазия слизистой пищевода

2) пептическая язва пищевода

3) стриктура пищевода

4) рак пищевода

5) спазм пищевода

51. ТИПИЧНЫМ ПИЩЕВОДНЫМ СИМПТОМОМ ГЭРБ ЯВЛЯЕТСЯ

1) рвота

2) отрыжка

3) изжога

4) давящие боли за грудиной

5) сухость во рту

52. ГЭРБ ИГРАЕТ РОЛЬ В ПАТОГЕНЕЗЕ

1) бронхообструктивного синдрома

2) ангинозного синдрома

3) синдрома портальной гипертензии

4) синдрома печеночно-клеточной недостаточности

5) астеновегетативного синдрома

53. ПРИ ПСЕВДОКОРОНАРНОМ (ЭЗОФАГАЛЬНОМ) СИНДРОМЕ БОЛЬ КУПИРУЮТ

1) нитроглицерин

2) изменение положения тела (с горизонтального на вертикальное)

3) транквилизаторы

4) кислотоснижающие препараты

5) спазмолитики

54. ЗНАЧЕНИЯ ИНТРАГАСТРАЛЬНОГО pH, НЕОБХОДИМЫЕ ДЛЯ ОПТИМАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ГЭРБ (ПРАВИЛО БЕЛЛА)

1) pH>4 в течение суток не менее 22 часов
2) pH>2 в течение суток не менее 22 часов
3) pH>6 в течение суток не менее 18 часов
4) pH>8 в течение суток не менее 10 часов
5) pH≥2 в течение суток не менее 24 часов

55. ПРЕПАРАТАМИ ВЫБОРА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ГЭРБ ЯВЛЯЮТСЯ

1) ИПП
2) ИПП+блокаторы H_2 рецепторов гистамина
3) антациды
4) селективные миотропные спазмолитики
5) блокаторы H_2 рецепторов гистамина

56. ДЛЯ КАРДИАЛГИЧЕСКОЙ ФОРМЫ ГЭРБ ХАРАКТЕРНО

1)боли за грудиной
2)страх смерти
3)связь болей с положением тела
4)боли за грудиной, связь болей с положением тела
5)снятие болей приемом селективных миотропных спазмолитиков

57. В ОСНОВЕ СОВРЕМЕННЫХ ХИРУРГИЧЕСКИХ МЕТОДИК ПРИ ГЭРБ ЯВЛЯЕТСЯ

1) резекция н/3 пищевода
2) стентирование пищевода
3) бужирование пищевода
4**) наложение «манжетки» из дна желудка на н/3 пищевода**
5)баллонная дилятация н/3 пищевода

58. НАИБОЛЕЕ ПОПУЛЯРНОЙ ХИРУРГИЧЕСКОЙ МЕТОДИКОЙ ПРИ ГЭРБ И ГПОД ЯВЛЯЕТСЯ

1)резекция по Бильрот I
2) резекция по Бильрот II
3)фундопликация по Ниссену
4) герниопластика по Трабукко
5) герниопластика по Лихтенштейну

59. ПРИ ВЫЯВЛЕНИИ НИЗКОЙ СТЕПЕНИ ДИСПЛАЗИИ ЭПИТЕЛИЯ БОЛЬНЫМ С ПИЩЕВОДОМ БАРРЕТА НАЗНАЧАЮТ

1) длительный прием (более года) блокаторов протонной помпы, гистологическое исследование через 3 и 6 месяцев, а затем (при отсутствии отрицательной динамики) ежегодно
2) длительный прием (более года) блокаторовН-2гистаминовых рецепторов, гистологическое исследование через 6 и12 месяцев

3) длительный прием (более года) алгинат–содержащих антацидов, прокинетиков, гистологическое исследование 12 месяцев
4) длительный прием (более года) блокаторов протонной помпы, гистологическое исследование через 12-18 месяцев
5) длительный прием (более года) прокинетиков, гистологическое исследование через 3 и 6 месяцев

60. ПРИ ВЫЯВЛЕНИИ ВЫСОКОЙ СТЕПЕНИ ДИСПЛАЗИИ ЭПИТЕЛИЯ БОЛЬНЫМ С ПИЩЕВОДОМ БАРРЕТА НАЗНАЧАЮТ
1) длительный прием (более года) блокаторовН-2гистаминовых рецепторов, гистологическое исследование через 6 и12 месяцев
2) длительный прием (более года) алгинат–содержащих антацидов, прокинетиков, гистологическое исследование 12 месяцев
3) длительный прием (более года) блокаторов протонной помпы, гистологическое исследование через 12-18 месяцев
4) длительный прием (более года) прокинетиков, гистологическое исследование через 3 и 6 месяцев
5) ставится вопрос об эндоскопическом или хирургическом лечении

61. ПОКАЗАНИЯМИ К ГОСПИТАЛИЗАЦИИ БОЛЬНЫХ С ГЭРБ ЯВЛЯЮТСЯ
1) выраженный эзофагит
2)неэрозивная ГЭРБ
проведение3)эрозивная ГЭРБ
4)антирефлюксное лечение при осложненном течении заболевания, а также при неэффективности адекватной медикаментозной терапии
5) импендансометрии

62. ПОСЛЕ ПРЕКРАЩЕНИЯ ЛЕЧЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ГЭРБ В ТЕЧЕНИЕ 6 МЕСЯЦЕВ ВОЗНИКАЕТ РЕЦИДИВ
1) в 10-15 % случаев
2) в 20-30 % случаев
3) в 60–80 % случаев
4) в 30-40 % случаев
5) в 50% случаев

63. К ОСНОВНЫМ МЕТОДАМ ИССЛЕДОВАНИЯ, ПОЗВОЛЯЮЩИМ ВЕРИФИЦИРОВАТЬ ДИАГНОЗ ХРОНИЧЕСКОГО ГАСТРИТА, ОТНОСЯТСЯ
1) аспирационно-титрационный метод
2) рентгеноскопия желудка
3) фиброгастроскопия
4) морфологическое исследование слизистой оболочки желудка
5) pH метрия

64. АТРОФИЯ ЭТО
1) наличие в инфильтрате нейтрофильных лейкоцитов
2) плазмоцитарная инфильтрация собственной пластинки и/или эпителия
3) появление диспластических изменений в СОЖ
4) выраженное развитие фиброзной ткани
5) необратимое уменьшение количества нормальных желез с замещением их метаплазированным эпителием

65. КИШЕЧНАЯ МЕТАПЛАЗИЯ ЭТО
1) необратимое уменьшение количества нормальных желез
2) нарушение процессов дифференцировки и изменение как морфологии отдельных клеток, так и гистоархитектоники.
3) резкое уплощение базофильного эпителия, почти не содержащего слизи с высоким насыщением РНК.
4) замещение эпителия клетками, не свойственными или всему органу или его функционально/морфологическому отделу
5) выраженная инфильтрация эозинофилами всех слоев стенки желудка

66. ИНФИЦИРОВАННОСТЬ Н.Р. ПРИВОДИТ К РАЗВИТИЮ
1) дистального рака желудка, мальт-клеточной лимфоме, язвенной болезни, острого и хронического гастрита
2)хронического гастрита тела желудка, ГЭРБ, эрозивного дуоденита
3) язвенной болезни, дуоденита, ГЭРБ
4) функциональной диспепсии, эрозивного эзофагита
5) ГЭРБ, ахалазии пищевода, дуоденита

67. СИДНЕЙСКАЯ СИСТЕМА ХРОНИЧЕСКИХ ГАСТРИТОВ ПО ЭТИОЛОГИИ ПОДРАЗДЕЛЯЕТ ИХ НА:
1) гранулематозный, эозинофильный, лимфацитарный
2) гастрит типа А, гастрит типа В, гастрит типа С
3) неатрофический, атрофический
4) гастрит с повышенной секрецией, гастрит с секреторной недостаточностью
5) Н.р.-ассоцированный, аутоиммунный, медикаментозный, идиопатический

68. МОДИФИЦИРОВАННАЯ ХЬЮСТОНСКАЯ (1996) КЛАССИФИКАЦИЯ ПОДРАЗДЕЛЯЕТ ХРОНИЧЕСКИЕ ГАСТРИТЫ НА:
1) Н.р.-ассоцированный, аутоиммунный, медикаментозный, идиопатический
2) гастрит с повышенной секрецией, гастрит с секреторной недостаточностью
3) гранулематозный, эозинофильный, лимфацитарный
4) неатрофический, атрофический
5) неатрофический, атрофический, особые формы

69. МЕЖДУНАРОДНАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ АТРОФИИ СЛИЗИСТОЙ ЖЕЛУДКА OLGA- ОТ 2008 ГОДА ПРОГНОЗИРУЕТ РИСК РАКА ЖЕЛУДКА ПО ВИЗУАЛЬНО-АНАЛОГОВОЙ ШКАЛЕ ИЗМЕНЕНИЙ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ

1) тела и антрального отдела желудка
2) тела и кардиального отдела желудка
3) тела желудка н/3 пищевода
4) кардиального отдела желудка и пищевода
5) антрального отдела желудка и пищевода

70. К ПРЕДРАКОВЫМ МОРФОЛОГИЧЕСКИЕМ ИЗМЕНЕНИЯМ СОЖ ОТНОСЯТСЯ

1) атрофия СО антрального отдела желудка
2) тонкокишечная метаплазия
3) нейтрофильная инфильтрация собственной пластинки
4) лимфоцитарная инфильтрация собственной пластинки
5) дисплазия СО

71. ДИСПЛАЗИЯ СОЖ ЭТО

1)нарушение процессов дифференцировки и изменение как морфологии отдельных клеток, так и гистоархитектоники
2) резкое уплощение базофильного эпителия, почти не содержащего слизи с высоким насыщением РНК.
3) плазмоцитарная инфильтрация собственной пластинки и/или эпителия
4) замещение эпителия клетками, не свойственными или всему органу или его функционально/морфологическому отделу
5) выраженная инфильтрация эозинофилами всех слоев стенки желудка

72. ПРИ МУЛЬТИФОКАЛЬНОМ ГАСТРИТЕ ПОРАЖАЕТСЯ

1) область угла желудка, малая кривизна, интермедиарная зона
2) тело желудка, большая кривизна
3) большая кривизна, интермедиарная зона
4) только большая кривизна
5) только область угла желудка

73. МУЛЬТИФОКУЛЬНЫЙ ГАСТРИТ ОТНОСИТСЯ К

1) атрофическим гастритам
2) особым формам ХГ
3) неатрофическим формам ХГ
4) H.p.-ассоциированным
5) H.p.-негативным

74. ВЫДЕЛЯЮТ 2 ФЕНОТИПА ХГ, ЭТО

1) лимфоцитарный и эозинофильный

2) гранулематозный и рефлюкс-гастрит
3) классический антральный и фундальный
4) атрофический и неатрофический
5) тип А и тип В

75. У 1% ПАЦИЕНТОВ С АНТРАЛЬНЫМ ГАСТРИТОМ ЕЖЕГОДНО ВОЗНИКАЮТ
1) дуоденальные язвы
2) рак желудка
3) язва желудка
4) антральные эрозии
5) эрозивные дуодениты

76. У 1% ПАЦИЕНТОВ С ФУНДАЛЬНЫМ ГАСТРИТОМ ЕЖЕГОДНО ВОЗНИКАЮТ
1) дуоденальные язвы
2) рак желудка
3) язва желудка
4) антральные эрозии
5) эрозивные дуодениты

77. К РАЗВИТИЮ КИШЕЧНОЙ МЕТАПЛАЗИИ ПРЕДРАСПОЛАГАЕТ
1) антральный атрофический гастрит
2) фундальный атрофический гастрит
3) Н.р.-ассоциированный антральный гастрит
4) Гранулематозный
5) Неатрофический гастрит тела желудка

78. СНИЗИТЬ РИСК РАЗВИТИЯ РАКА ЖЕЛУДКА МОЖЕТ ЭРАДИКАЦИЯ, ЕСЛИ ОНА ПРОВОДИТСЯ
1) **до развития пренеопластических процессов (атрофии и метаплазии)**
2) до развития язвенного поражения СОЖ
3) до развития дисплазии
4) до развития неоплазии
5) до развития эрозирования СОЖ

79. РЕФЛЮКС-ГАСТРИТ ЭТО
1) особая форма гастрита
2) атрофический гастрит антрального отдела желудка
3) атрофический гастрит тела желудка
4) эрозивный гастрит культи желудка
5) химический гастрит желудка

80. ПРИ АТРОФИЧЕСКОМ ГАСТРИТЕ ПРЕПАРАТОМ ВЫБОРА ЯВЛЯЕТСЯ

1) **Ди-нол**
2) ИПП
3) антациды
4) плантаглюцид
5) витамины группы В

81. ТЕРАПИЯ АТРОФИЧЕСКОГО (АУТОИММУННОГО) ГАСТРИТА В КАЧЕСТВЕ ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ СТРАТЕГИИ ПО СНИЖЕНИЮ РИСКА РАЗВИТИЯ РАКА ЖЕЛУДКА ВКЛЮЧАЕТ

1) базисную профилактику (правильное питание – овощи, фрукты, антиоксиданта: витамины А, В, Е), отказ от курения, эрадикацию Н.р., если есть инфицирование, и обязательное назначение витамина В-12
2) эрадикацию Н.р., если есть инфицирование
3) прием ди-нола
4) назначение витамина В-12
5)прием плантаглюцида, витаминов группы В, РР

82. ПОКАЗАНИЯМИ К ГОСПИТАЛИЗАЦИИ БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМИ ГАСТРИТАМИ ЯВЛЯЮТСЯ

1)атрофический гастрит с эрозиями
2) аутоиммунный гастрит по поводу B_{12}-дефицитной анемии
3) лимфоцитарный гастрит
4) рефлюкс-гастрит
5)особые формы гастрита

83. АПОПТОЗ ЭТО

1) замещение эпителия клетками, не свойственными или всему органу
2) необратимое уменьшение количества нормальных желез с замещением их метаплазированным эпителием
3) то изменение нормальной структуры клеток в направлении неопластического процесса
4) эозинофильной инфильтрации собственной пластинки
5) генетически запрограммированная смерть клетки

84. РАСПРОСТАНЕННОСТЬ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ В МИРЕ СОСТАВЛЯЕТ

1) 7-9 человек на 1000
2) 15 человек на 1000
3) 6 человек на 1000
4) 20 человек на 1000
5) 30 человек на 1000

85. ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКИМИ ФАКТОРАМИ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ ЯВЛЯЮТСЯ
1) нарушения питания+курение
2) высокий уровень желудочного килотообразования+Н.р.
3) желудочная метаплазия+ Н.р.
4) желудочная атрофия + снижение синтеза простагландинов
5)НПВП+курение

86. КАРДИНАЛЬНЫМИ СИМПТОМАМИ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗИН ЯВЛЯЮТСЯ
1) ритмированные эпигастральные боли, кровотечения, рвота, приносящая облегчение
2) боль в эпигастрии, изжога, тошнота
3) рвота, накануне съеденной пищей, отрыжка воздухом, тошнота
4) изжога, отрыжка кислым
5) отрыжка воздухом, дисфагия, рвота

87. ПРИ Н.Р. –НЕГАТИВНОЙ ФОРМЕ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ ОСНОВНЫМ МЕТОДОМ ТЕРАПИИ ЯВЛЯЕТСЯ
1) терапия ИПП
2) Пием блокаторов Н-2 рецепторов гистамина
3) курсы антацидной и репаративной терапии
4) Пием блокаторов Н-2 рецепторов гистамина в сочетании с прокинетиками
5) Репаранты СОЖ

88. НАИБОЛЕЕ ЧАСТЫМ ОСЛОЖНЕНИЕМ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ ЯВЛЯЕТСЯ
1) кровотечения
2) стенозы
3) пенетрации
4) малигнизации
5)перфорации органа

89. СУСПИЦИОЗНАЯ (ПОДОЗРИТЕЛЬНАЯ) ЯЗВА ЖЕЛУДКА ЭТО
1) **впервые выявленная язва желудка у пациента старше 50 лет, локализованная по большой кривизне**
2) впервые выявленная язва ДПК у пациента старше 50 лет,
3) язва желудка у пациента старше 50 лет, локализованная по малой кривизне
3) язва желудка у пациента старше 35 лет
4) Н.р. негативная язва желудка у пациента старше 50 лет, локализованная в пилорическом канале
5) впервые выявленная язва ДПК с антральными эрозиями

90. ТЕРАПИЯ ПЕРВОЙ ЛИНИИ СОГЛАСНО МААСТРИХТУ – 2015 ВКЛЮЧАЕТ
1) ИПП +кларитромицин +амоксициллин+ ди-нол
2) ИПП +метронидазол +тетрациклин
3) ИПП +фуразолидон
4) ИПП +ципрофлоксацин
5) ИПП +вентер

91. ТЕРАПИЯ ВТОРОЙ ЛИНИИ СОГЛАСНО МААСТРИХТУ – 2005 ВКЛЮЧАЕТ
1) ИПП+тетрациклин+метронидазол+ди-нол
2) ИПП+кларитромицин+тетрациклин+ди-нол
3) ИПП+амоксициллин+тетрациклин+ди-нол
4) ИПП+фуразолидон+метронидазол+ди-нол
5) ИПП +левофлоксацин +фуразолидон+ди-нол

92. ЗАПОРЫ ПРИ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ ВОЗНИКАЮТ ВСЛЕДСТВИЕ
1) щадящей диеты
2) постельного режима
3) повышеного тонуса блуждающего нерва
4) приема антибиотиков
5) ограниченного приема жидкости

93. МНОГОПОЛЬНАЯ ПОЛИФОКАЛЬНАЯ БИОПСИЯ, ГОСПИТАЛИЗАЦИЯ, БИОПСИЯ ИЗ ОБЛАСТИ РУБЦА ПОКАЗАНЫ ПРИ ВЕДЕНИИ БОЛЬНЫХ С
1) язвенной болезнью ДПК
2) язвенной болезнью желудка
3) язвенным колитом
4) эрозивным гастродуоденитом
5) целующихся язвах луковицы ДПК

94. ДОСТОВЕРНЫМ КЛИНИЧЕСКИМ ПРИЗНАКОМ СТЕНОЗА ПРИВРАТНИКА ЯВЛЯЕТСЯ
1) рвота желчью
2) урчание в животе
3) резонанс под пространством Траубе
4) шум плеска через 3-4 часа после приема пищи
5) видимая перистальтика

95. НА ПЕНЕТРАЦИЮ ЯЗВЫ МОЖЕТ УКАЗЫВАТЬ
1) появления ночных болей
2) появление запоров
3) усиление изжоги

4) появление отрыжки
5) изменения характерного ритма язвенных болей

96. О НАЧАЛЬНОЙ СТАДИИ ФОРМИРОВАНИЯ СТЕНОЗА ПРИВРАТНИКА (КОМПЕНСИРОВАННОЙ) МОГУТ СВИДЕТЕЛЬСТВОВАТЬ РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ
1)наличие рубцовых деформаций+замедление опорожнения+увеличение размеров желудка
2) наличие рубцовых деформаций+гастроэзофагеальный рефлюкс+высоконачинающаяся сегментирующая перистальтика
3)наличие рубцовых деформаций+ускоренная перистальтика
4) гастроэзофагеальный рефлюкс+ увеличение размеров желудка
5) наличие рубцовых деформаций+ увеличение размеров желудка

97. О СФОРМИРОВАВШЕМСЯ (ДЕКОМПЕНСИРОВАННОМ) СТЕНОЗЕ ПРИВРАТНИКА СВИДЕТЕЛЬСТВУЮТ РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ
1) синдром «ниши»
2) наличие свободного газа в брюшной полости
3) «чаши Клойбера»
4) симптом «пиалы»
5) гастроэзофагеальный рефлюкс

98. РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ ПЕНЕТРАЦИИ
1) наличие рубцовых деформаций+гастроэзофагеальный рефлюкс+высоконачинающаяся сегментирующая перистальтика
2) наличие рубцовых деформаций+замедление опорожнения+увеличение размеров желудка
3) Глубокая «ниша»+малая подвижность язвенной зоны+трехслойность в язвенной «нише»+дополнительное депо бария вне контура желудка
4) гастроэзофагеальный рефлюкс+ увеличение размеров желудка
5) наличие рубцовых деформаций+ увеличение размеров желудка

99. ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКИМИ ФАКТОРАМИ НПВП ИНДУЦИРОВАННОЙ ГАСТРОПАТИИ ЯВЛЯЮТСЯ
1) нарушения питания+курение
2) высокий уровень желудочного килотообразования+Н.р.
3) желудочная метаплазия+ Н.р.
4) желудочная атрофия + курение
5) снижение синтеза простагландинов

100. ОСНОВНЫМ МЕТОДОМ ЛЕЧЕНИЯ НПВП-АССОЦИИРОВАННОЙ ЯЗВЫ ЯВЛЯЕТСЯ:
1) назначение прокинетиков и спазмолитиков
2) прием антацидов
3) эрадикация H.p.
4) назначение ИПП
5) назначение ИПП и мизопростола

101. К ФУНКЦИОНАЛЬНЫМ ПОСТГАСТРОРЕЗЕКЦИОННЫМ РАССТРОЙСТВАМ ОТНОСИТСЯ
1) синдром мальабсорбции
2) синдром мальдигестии
3) гастрит культи желудка
4) анастомозит
5) демпинг-синдром

102. К ОРГАНИЧЕСКИМ ПОСТГАСТРОРЕЗЕКЦИОННЫМ РАССТРОЙСТВАМ ОТНОСИТСЯ
1) пептическая язва культи желудка или анастомоза
2) синдром приводящей петли
3) гипогликемический синдром
4) дуоденогастральный рефлюкс
5) ГЭРБ

103. ОСНОВНЫМИ МЕТОДАМИ ДИАГНОСТИКИ ДЕМПИНГ-СИНДРОМА ЯВЛЯЮТСЯ
1) колоноскопия
2) гастроскопия
3) морфологическое исследование биоптата СО
4) интрагастральная pH-метрия
5) рентгеноскопия

104. ПРИ ДЕМПИНГ-СИНДРОМЕ НАЗНАЧАЮТ
1) прокинетики, антихолинергические средства
2) диету с высоким содержанием углеводов
3) диету с большим количеством жидкости
4) диету с высоким содержанием жиров
5) антациды

105. ОСНОВНЫМИ КЛИНИЧЕСКИМИ ПРОЯВЛЕНИЯМИ ПОСТГАСТРОРЕЗЕКЦИОННОЙ ДИСТРОФИИ ЯВЛЯЮТСЯ
1) метеоризма, стул с примесью крови и слизи
2) боль в правом подреберье и эпигастрии, горький привкус во рту

3) тошнота, рвота съеденной пищей, приносящая облегчение
4) металлический привкус во рту, ломкость ногтей и волос, потеря аппетита
5) диарея, резкое похудание, гиповитаминоз, анемия

106 . К ЧИСЛУ НАИБОЛЕЕ ЗНАЧИМЫХ ЭТИОЛОГИЧЕСКИХ ФАКТОВ ХРОНИЧЕСКОГО ПАНКРЕАТИТА ОТНОСЯТСЯ
1)различные поражения билиарного тракта, алкоголизм и нарушения питания, воздействие различных медикаментов и химических факторов
2)дефицит антиоксидантов в пище, воздействие различных медикаментов и химических факторов, ведущих к повреждению ПЖ,
3)гиперлипидемия (приобретенная и врожденная), гиперкальцемия (гиперпаратиреоз)
4)вирус эпидемического паротита, Коксаки –В, вирусы гепатитов, ECHO, вирус Эпштейна-Барра
5)атипичная инфекция (микоплазма, легионелла, туберкулез), васкулиты.

107. К ЛЕКАРСТВАМ, ПРИЕМ КОТОРЫХ ИНДУЦИРУЕТ РАЗВИТИЕ ХРОНИЧЕСКОГО ПАНКРЕАТИТА, ОТНОСЯТСЯ
1) аминосалицилаты, кальций
2)вальпроевая кислота (подтвержденные данные), азатиоприн, циклоспорин
3)эритромицин, метронидазол, меркаптопурин, парацетамол, рифампицин,
4)сульфаниламиды
5) **тиазидные диуретики, тетрациклины, сульфасалазин, эстрогены.**

108. ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЕЙ ПРИ ПАНКРЕАТИТЕ
1)чаще локализуются в верхней половине живота
2)чаще локализуются в левом подреберье
3)носят опоясывающий характер, усиливаются в положении на спине
4)чаще локализуются в правом подреберье
5**)чаще локализуются в левом подреберье, носят опоясывающий характер, усиливаются в положении на спине**

109. НАИБОЛЕЕ ЧАСТЫМИ ПОСЛЕДСТВИЯМИ ХРОНИЧЕСКОГО ПАНКРЕАТИТА ЯВЛЯЮТСЯ
1)экзокринная недостаточность поджелудочной железы
2)перитонит
3)псевдокисты
4)асцит
5)эндокринная недостаточность

110. ОСНОВНЫМИ ЛАБОРАТОРНЫМИ ПОКАЗАТЕЛЯМИ ХРОНИЧЕСКОГО ПАНКРЕАТИТА (ДЛИТЕЛЬНОЕ ТЕЧЕНИЕ) В СТАДИИ РЕМИССИИ, ЯВЛЯЮТСЯ
1) гипергликемия, повышение содержание кетоновых тел

2) гипохолестеринемия, гипокалиемия
3) креаторея, стеаторея, повышение содержание мылов в кале, лейкоцитоз
4) креаторея, стеаторея, снижение уровня ферментов в дуоденальном содержимом
5) повышение содержания крахмала в кале, стеаторея, гипергликемия

111. НАИБОЛЕЕ ДОСТОВЕРНЫМ ДИАГНОСТИЧЕСКИМ КРИТЕРИЕМ ВНЕШНЕСЕКРЕТОРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ПАНКРЕАТИТЕ ЯВЛЯЕТСЯ ИССЛЕДОВАНИЕ
1) амилазы/липазы
2) копрограммы
3) посева кала на дисбактериоз
4) эластазы 1 в кале
5) кала на скрытую кровь

412. ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ПАНКРЕАТИТЕ В ФАЗЕ ВЫРАЖЕННОГО ОБОСТРЕНИЯ С СИНДРОМОМ "УКЛОНЕНИЯ ФЕРМЕНТОВ" ПРИНЦИПЫ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТЕРАПИИ ВКЛЮЧАЮТ НАЗНАЧЕНИЕ
1) сандостатина, оперативного лечения
2) жидких антацидов в больших количествах, наркотических анальгетиков, антибиотиков
3) наркотических анальгетиков, детоксикации, антибиотиков
4) ИПП, холод, голод и покой
5) сандостатина, ферментных препаратов, ИПП, жидких антацидов в больших количествах

113. АЛКОГОЛЬНЫЙ ПАНКРЕАТИТ ОТНОСИТСЯ К ГРУППЕ
1)кальцифицирующих панкреатитов
2)непрерывно-рецидивирующих
3)обструктивных панкреатит
4)фиброзно-индуративных
5)врожденных

114. ПРИЗНАКИ ПАНКРЕАТИЧЕСКОЙ ЭКЗОГЕННОЙ И ЭНДОГЕННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ РАЗВИВАЮТСЯ ПРИ ПОТЕРЕ
1) 80-90% функционирующей паренхимы ПЖ
2) 30-40% функционирующей паренхимы ПЖ
3) 40-50% функционирующей паренхимы ПЖ
4) 50-60% функционирующей паренхимы ПЖ
5) 70-75% функционирующей паренхимы ПЖ

115. ВНЕШНЕСЕКРЕТОРНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ХАРАКТЕРИЗУЕТСЯ

1) **нарушением процессов кишечного пищеварения и всасывания, развитием избыточного бактериального роста в тонкой кишке**
2) развитием сахарного диабета
3) развитием гипогликемического синдрома
4) развитием желчекаменной болезни
5) развитием синдрома портальной гипертензии

416. ВНУТРИСЕКРЕТОРНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ХАРАКТЕРИЗУЕТСЯ
1**) нарушением процессов кишечного пищеварения и всасывания, развитием избыточного бактериального роста в тонкой кишке**
2) развитием сахарного диабета и гипогликемического синдрома
3) развитием синдрома мельдигестии
4) развитием желчекаменной болезни
5) развитием синдрома портальной гипертензии

117. КУПИРОВАНИЕ БОЛЕВОГО СИНДРОМА ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ПАНКРЕАТИТЕ ЗАКЛЮЧАЕТСЯ В НАЗНАЧЕНИИ
1) гордокса и ИПП
2) контрикала и прокинетиков
3) антацидов и ферментов
4) ненаркотических и наркотических анальгетиков, холиноблокаторов, ИПП, ферментных препаратов
5) ИПП и спазмолитиков

118. УВЕЛИЧЕНИЕ АКТИВНОСТИ ЩЕЛОЧНОЙ ФОСФАТАЗЫ НАБЛЮДАЕТСЯ
1) при внутрипеченочном холестазе
2) при вирусном гепатите
3) при первичном раке печени
4) при гемолитической анемии
5) при внутрипеченочном холестазе, при вирусном гепатите

119. ГИПОАЛЬБУМИНЕМИЯ ХАРАКТЕРНА
1) для цирроза печени
2) для острой атрофии печени
3) для гепатомы
4) для хронического вирусного гепатита в стадии интеграции
5) для цирроза печени и острой атрофии печени

119. НАИБОЛЕЕ РАННИМ И ЧУВСТВИТЕЛЬНЫМ ПОКАЗАТЕЛЕМ ПЕЧЕНОЧНОГО ЦИТОЛИТИЧЕСКОГО СИНДРОМА ЯВЛЯЕТСЯ
1) повышение активности аланиновой аминотрансферазы
2) повышение активности альдолазы
3) повышение активности аспарагиновой аминотрансферазы

4) гипоальбуминемия
5) повышение уровня сывороточного железа

120. ПОЯВЛЕНИЕ БИЛИРУБИНА В МОЧЕ УКАЗЫВАЕТ
1) на паренхиматозную желтуху
2) на подпеченочную желтуху
3) на гемолитическую желтуху
4) на паренхиматозную желтуху и подпеченочную желтуху
5) на синдром портальной гипертензии

121. альфа-ФЕТОПРОТЕИН МОЖЕТ БЫТЬ ЗНАЧИТЕЛЬНО ПОВЫШЕН ПРИ
1) гепатоцеллюлярной карциноме
2) семиноме
3) циррозе
4) холангиоцеллюлярной карциноме
5) раке поджелудочной железы

122. ПОВЫШЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ НЕКОНЪЮГИРОВАННОГО (НЕСВЯЗАННОГО, СВОБОДНОГО) БИЛИРУБИНА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ ХАРАКТЕРНО ДЛЯ
1) хронического гепатита
2) цирроза печени
3) болезни Вильсона-Коновалова
4) гемолитической анемии
5)гемохроматоза

123. КОНЪЮГИРОВАННЫЙ (СВЯЗАННЫЙ) БИЛИРУБИН ОБРАЗУЕТСЯ В КЛЕТКАХ ПЕЧЕНИ С ПОМОЩЬЮ ФЕРМЕНТА
1) глюкуронилтрансферазы
2) лейцинаминопептидазы
3) кислой фосфатазы
4) нуклеотидазы
5) энтерокиназы

124. ОСНОВНЫМИ ПРИЗНАКАМИ ХРОНИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ ЯВЛЯЮТСЯ
6) Гепатомегалия, Желтуха
7) Асцит
8) Анемия
9) Тромбоцитопения
10) спленомегалия

125. КЛИНИЧЕСКИМИ ПРОЯВЛЕНИЯМИ БИЛИАРНОГО СИНДРОМА ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ДИФФУЗНЫХ БОЛЕЗНЯХ ПЕЧЕНИ ЯВЛЯЮТСЯ

1) желтуха, кожный зуд, увеличенная печень с бугристой поверхностью, высокий уровень активности щелочной фосфатазы
2) кожный зуд, повышения активности аминотрансфераз
3) высокий уровень активности щелочной фосфатазы, анемия, лейкоцитоз, похудание
4) увеличенная печень с бугристой поверхностью, анемия, гипертермия
5) ксантелазмы, желтуха, кожный зуд, высокий уровень активности щелочной фосфатазы

126. ОСТРОЙ ДИСТРОФИИ ПЕЧЕНИ СООТВЕТСТВУЕТ СИМПТОМОКОМПЛЕКС
1) желтуха, зуд, ксантомы, гепатоспленомегалия, высокие активность щелочной фосфатазы и уровень холестерина
2) желтуха, анорексия, тошнота, мягкая печень, высокая активность трансаминаз и нормальная активность щелочной фосфатазы
3) желтуха, гепатоспленомегалия, умеренно увеличенная активность трансаминаз, гипер-γ-глобулинемия, положительная реакция на антитела к гладкой мускулатуре
4) желтуха, лихорадка, гепатомегалия, почечная недостаточность, кома, изменение ЭЭГ и умеренно повышенная активность трансаминаз
5) желтуха (не всегда), боль в правом верхнем квадранте живота, живот мягкий, лейкоцитоз

127. В ДИАГНОСТИКЕ ХОЛЕСТАТИЧЕСКОГО СИНДРОМА ИМЕЮТ ЗНАЧЕНИЕ
1) повышения активности аминотрансфераз
2) уровня сывороточного железа
3)повышения холестерина, липопотеидов
4) повышения активности щелочной фосфатазы крови
5)повышения непрямого (свободного) билирубина крови

128. СОЧЕТАНИЕ ЦИТОЛИТИЧЕСКОГО И МЕЗЕНХИМАЛЬНО-ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО СИНДРОМА ХАРАКТЕРНО ДЛЯ
1) острого вирусного гепатита С
2) острого вирусного гепатита В
3) аутоиммунного гепатита
4) хронического гепатита В в фазе интеграции
5) гемохроматоза

129. ДЛЯ РАСПОЗНАВАНИЯ ПОДПЕЧЕНОЧНОЙ (МЕХАНИЧЕСКОЙ) ЖЕЛТУХИ НАИБОЛЕЕ ИНФОРМАТИВНЫМ МЕТОДОМ ДИАГНОСТИКИ ЯВЛЯЕТСЯ
1) УЗИ
2) МРТ

3) обзорный снимок брюшной полости
4) ретроградная панкреатохолангиография
5) прямая спленопортография

130. ФЕРМЕНТОМ, МЕТАБОЛИЗИРУЮЩИМ АЛКОГОЛЬ В ОРГАНИЗМЕ, ЯВЛЯЕТСЯ
1) алкоголь- редуктаза
2) алкоголь- оксидаза
3) алкоголь- дегидрогеназа
4) алкоголь- синтетаза
5) глюкозо- 6-фосфатаза

131. ДОБРОКАЧЕСТВЕННАЯ ЖЕЛТУХА БЕРЕМЕННЫХ ВЫЗЫВАЕТСЯ
1) высоким уровнем эстрогенов
2) высоким уровнем прогестерона
3) ингибированием глюкуронилтрансферазы
4) аутоиммунным процессом
5) некрозом гепатоцитов

132. БОЛЬШОЕ КОЛИЧЕСТВО АММОНИЯ ПРЕВРАЩАЕТСЯ ПЕЧЕНЬЮ
1)в глютамин
2)в а-кетоглутарат
3)в ангиназу
4)в мочевину
5)в меркаптан

133. ПОВЫШЕНИЕ БИЛИРУБИНА КРОВИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ГЕПАТИТЕ ОБУСЛОВЛЕНО
1) секреторной недостаточностью поджелудочной железы
2) повышенной секрецией желудка
3) дисбактериозом
4) гибелью печеночных клеток
5) запорами

134. ВЕДУЩИМ ЭТИОЛОГИЧЕСКИМ ФАКТОРОМ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА ЯВЛЯЕТСЯ
1) инфекционный (вирусы В, С, Д)
2)токсический (лекарственное поражение печени)
3) аллергический
4) недостаточность кровообращения
5) метаболические нарушения (болезнь Вильсона-Коновалова)

135. ЭКСПЕРТАМИ ЛОСАНДЖЕЛЕССКОЙ КЛАСИФИКАЦИИ ХРОНИЧЕСКИХ ГЕПАТИТОВ ОТДЕЛЬНО НЕ ВЫДЕЛЯЕТСЯ
1) вирусные гепатиты

2) токсические гепатиты
3) алкогольный гепатит
4) криптогенный гепатит
5) аутоиммунный

136. ОСНОВНЫЕ ФОРМЫ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА
1) интерстициальный, аутоиммунный, лекарственный гепатит, первичный билиарный цирроз
2) паренхиматозный, интерстициальный, болезнь Вильсона-Коновалова
3) Токсический, вирусный гепатит, первичный биллиарный цирроз
4) **хронический вирусный гепатит, хронический аутоиммунный гепатит, хронический лекарственный гепатит, первичный билиарный цирроз, болезнь Коновалова-Вильсона, недостаточность антитрипсина**
5) хронический вирусный гепатит, хронический аутоиммунный гепатит, хронический лекарственный гепатит, болезнь Коновалова-Вильсона, синдром Жильбера

137. МАРКЕРЫ РЕПЛИКАЦИИ HBV ИНФЕКЦИИ:
1) HBsAg
2) антитела HBcAg IgG
3) ДНК HBV
4) антитела HBeAg
5) РНК HBV

138. МАРКЕРЫ РЕПЛИКАЦИИ HCV ИНФЕКЦИИ
1) антитела HCV IgM
2) антитела HCV IgG
3) антитела HCV суммарные
4) антитела к NS_4
5) РНК HCV

139. МАРКЕРЫ РЕПЛИКАЦИИ HДV ИНФЕКЦИИ:
1) антитела к HДV IgG
2) антитела к HДV IgM
3) РНК HДV
4) HBsAg
5) HCV IgG, NS_4

140. ВЫСОКИЙ УРОВЕНЬ АКТИВНОСТИ ТРАНСАМИНАЗ (30-50 НОРМ) В СЫВОРОТКЕ КРОВИ УКАЗЫВАЕТ
1) на микронодулярный цирроз
2) на холестаз
3) на лекарственное поражение печени
4) на первичный билиарный цирроз

5) на аминазиновую желтуху

141. В РОССИИ НАИБОЛЕЕ РАСПРОСТРАНЕНЕН
1) 2 генопит HCV
2) 2 и 3 генопиты HCV
3) 1в генотип HCV
4) 3 генопитHCV
5) 1а генотип HCV

142. ПРЕПАРАТАМИ С ДОКАЗАННЫМ ЭФФЕКТОМ ПРИ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТАХ С ЯВЛЯЮТСЯ:
1) **интерфероны, пегилированные интерфероны , ингибиторы протеаз, ингибиторы полимеразы (NS 3,NS5), ингибиторы циклофеллина**.
2) только интерфероны
3) только ингибиторы полимеразы (NS 3,NS5)
4) только ингибиторы протеаз

5) только ингибиторы циклофеллина

143. ПАЦИЕНТЫ, ИНФИЦИРОВАННЫЕ HCV ГЕНОТИПОМ 3, МОГУТ ЛЕЧИТЬСЯ
1) усиленный ритонавиром Паритапревир, омбитасвир и дасабувир
2) Sofosbuvir / velpatasvir
3) Тенофовир
4) Энтековир
5) Гразопревир / эльбасвир

144. ПАЦИЕНТОВ, ИНФИЦИРОВАННЫХ HCV ГЕНОТИПА 4 МОЖНО ЛЕЧИТЬ ФИКСИРОВАННОЙ ДОЗОЙ
1) Сочетания гразопревира (100 мг) и элбасвира (50 мг)
2) Софосбувир / лидипасвир
3) Sofosbuvir / velpatasvir
4) Тенофовир
5) нтековир

445. . ПАНГЕНОТИПИЧНЫМ СОЧЕТАНИЕМ ПППД ЯАЛЯЮТСЯ
1) Софосбувир и даклатасвир
2) Sofosbuvir / velpatasvir
3) Софосбувир / лидипасвир
4) усиленный ритонавиром Паритапревир, омбитасвир и дасабувир
5) Гразопревир / элбасвир

146. СРОКИ НАЗНАЧЕНИЯ НУКЛЕОЗИДОВ/НУКЛЕОТИДОВ У ПАЦИЕНТОВ С ХГВ:

1) 3 года и более
2) 5 лет
3) 7 лет
4) 1 год

147. ТЕНОФОВИР НЕ СЛЕДУЕТ ИСПОЛЬЗОВАТЬ ОДНОВРЕМЕННО С:

1) гепатопротекторами
2) нефротоксическими лекарственными средствами
3) сахароснижающими средствами
4) мочегонными
5) Бета-блокаторами

148. АНАЛОГИ НУКЛЕОЗИДОВ/НУКЛЕОТИДОВ ЯВЛЯЮТСЯ:

1) ложными медиаторами
2) противовирусными белками
3) гепатопротекторами
4) витаминами
5) ингибиторами протее

149. ПОКАЗАНИЯМИ ДЛЯ НАЗНАЧЕНИЯ ГЛЮКОКОРТИКОИДОВ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ВИРУСНОМ ГЕПАТИТЕ ЯВЛЯЮТСЯ:

1) репликация вируса
2) интеграция вируса
3) нормальный уровень сывороточных трансаминаз
4) увеличение сывороточных трансаминаз
5) внепеченочные проявления с выраженным аутоиммунным компонентом

150. ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ГЕПАТИТЕ В С СИНДРОМОМ ГИПЕРСПЛЕНИЗМА ОПАСНЫМ ЯВЛЯЕТСЯ

1) снижение содержания эритроцитов
2) снижение содержания тромбоцитов до 50 х10^{9} /л
3) лейкопения
4) отсутствие эффекта при суточной дозе 15-20 мг преднизолона
5) ускоренное

151. ДЛЯ МИНИМАЛЬНОЙ СТЕПЕНИ АКТИВНОСТИ ГЕПАТИТА ХАРАКТЕРНА СЛЕДУЮЩАЯ МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ КАРТИНА

1) мостовидные некрозы, диффузная инфильтрация
2) ступенчатые некрозы, диффузная инфильтрация
3) узлы регенерации
4) очаговая лимфогистиоцитарная инфильтрация по портальным трактам с единичными внутридольковыми некрозами
5) разрастание соединительной ткани

152. ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АУТОИММУННОГО ГЕПАТИТА ИСПОЛЬЗУЮТСЯ:
1)гепатопротекторы
2)иммуносупрессанты, нуклеозиды
3)интерфероны
4)глюкокортикоиды, иммуносупрессанты
5) нуклеозиды

153. ЛЕКАРСТВЕННОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ ПЕЧЕНИ ЧАЩЕ ВЫЗЫВАЕТСЯ
1)транквилизаторами, антацидами, кордароном, амиодароном
2)стрептомицином, новокаином, парацетомолом, люминалом
3)ноотропами, антибиотиками
4) НПВП, дексаметазономм, тренталом
5) фторотаном, люминалом, парацетамолом, туберкулостатиками

154. ПРИ ПЕРВИЧНОМ БИЛИАРНОМ ЦИРРОЗЕ РЕКОМЕНДУЕТСЯ НАЗНАЧЕНИЕ
1) кортикостероидов
2) гепатопротекторов
3) урсодезоксихолевой кислоты
4) интерферонов
5) нуклеозидов

155. ПЕРЕХОД ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА В ЦИРРОЗ ПЕЧЕНИ ХАРАКТЕРИЗУЕТ ПОЯВЛЕНИЕ
1) симптома «хомячка», гипербилирубинемии
2) гепатоспленомегалии
3) желтухи
4) гипоальбуминемии
5) варикозного расширение вен пищевода, спленомегалии

156. ПАТОГНОМОНИЧНЫМ МОРФОЛОГИЧЕСКИМ ПРИЗНАКОМ ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ ЯВЛЯЕТСЯ
1) стеатогепатит
2) некроз гепатоцитов и фиброз
3) стеатоз
4) узлы регенерации
5)воспалительные инфильтраты в портальных трактах

457. В НАСТОЯЩЕЕ ВРЕМЯ В НАШЕЙ СТРАНЕ ВЕДУЩИМ ЭТИОЛОГИЧЕСКИМ ФАКТОРОМ ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ ЯВЛЯЕТСЯ
1) вирусы В, С, Д,
2) недостаточность кровообращения
3) лекарственное поражение печени
4) болезнь Вильсона-Коновалова
5) алкоголь

158. БАЗИСНЫМ ПРЕПАРАТОМ ТЕРАПИИ ПОРТАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ ПРИ ЦИРОЗЕ ПЕЧЕНИ ЯВЛЯЕТСЯ
1) спиронолактон
2) петливые диуретики
3) раствор альбумина
4) альдоктон
5)гепотопротекторы

159. КЛИНИЧЕСКИМИ ПРОЯВЛЕНИЯМИ СИНДРОМА ПОРТАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ ЯВЛЯЮТСЯ
1) спленомегалия, тромбоцитопения, анемия
2) асцит, гипертермия, похудание
3) спленомегалия, геморрагический синдром
4) спленомегалия, варикозное расширение вен пищевода, асцит
5) спленомегалия, гепатомегалия, анемия

160. КАРДИНАЛЬНЫМИ СИНДРОМАМИ ЦИРРОЗ ПЕЧЕНИ ЯВЛЯЮТСЯ
1) портальная гипертензия и печеночно-клеточная недостаточность
2) нефротический синдром
3) гиперспленизм
4) гипертонический синдром
5) астеновегетативный синдром

161. ИНДЕКС ТЯЖЕСТИ КЛАССА В ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ ПО СИСТЕМЕ ЧАЙЛЬД–ПЬЮ ХАРАКТЕРИЗУЕТСЯ НАЛИЧИЕМ
2) 5 баллов
3) 7-9 баллов
4) 1-3 баллов
5) 10-15 баллов
6) 3-5 баллов

162. ПРОЯВЛЕНИЯМИ СИНДРОМА ПОРТАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ ЯВЛЯЮТСЯ
1) Портальная гастро- , энтеро- , колопатия
2) варикозное расширение вен желудка
3) геморроидальные кровотечения

4) лимфоаденопатия
5) бронхолегочный синдром

163. ПРИ ЛЕЧЕНИИ АСЦИТА У БОЛЬНОГО ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ ДИУРЕТИКАМИ ВОЗМОЖНЫ ОСЛОЖНЕНИЯ
1) гипербилирубинемия, аллергические реакции
2) гиповолемический шок, фибрилляция предсердий, энцефалопатия
3) гиперкалиемия, азотемия, анурия
4) гипокалиемия, цитопения, гиперлипидемия
5) электролитные нарушения, прогрессирование печеночной энцефалопатии, развитие ГРС.

164. СНИЖЕНИЕ АЛЬБУМИНОВ КРОВИ ПРИ ЦИРРОЗЕ ПЕЧЕНИ ЯВЛЯЕТСЯ СЛЕДСТВИЕМ
1) нарушения всасывания белков из кишечника
2) портальной гипертензии
3) нарушения синтетической функции гепатоцитов
4) диспротеинемии
5) малым поступлением белков с пищей

165. ПРИЧИНОЙ ПИЩЕВОДНОГО КРОВОТЕЧЕНИЯ ПРИ ЦИРРОЗЕ ПЕЧЕНИ ЯВЛЯЮТСЯ
1) повышение давления в портальной вене
2) снижения гемоглобина крови
3) высокой вирусной нагрузкой
4) желтухой
5)синдромом цитолиза

166. ПРЕПАРАТОМ ВЫБОРА ДЛЯ КОРРЕКЦИИ ПОРТАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ ПРИ ЦИРРОЗЕ ПЕЧЕНИ ЯВЛЯЕТСЯ
1) эналаприл
2) карведилол
3) атенолол
4) метопролол
5) верапамил

167. ЗНАЧИТЕЛЬНО УМЕНЬШАЕТ РИСК РАЗВИТИЯ СПОНТАННОГО БАКТЕРИАЛЬНОГО ПЕРИТОНИТА ПОСЛЕ КРОВОТЕЧЕНИЯ ИЗ ВРВП
1) раннее введение антибиотиков
2) введение раствора альбумина
3) курс сандостатина
4) длительная гемостатическая терапия
5) курс кортикостероидов

168. ПРОФИЛАКТИКА ГЕПАТОРЕНАЛЬНОГО СИНДРОМА У БОЛЬНЫХ СО СПОНТАННЫМ БАКТЕРИАЛЬНЫМ ПЕРИТОНИТОМ СОСТОИТ В ВЕДЕНИИ

1) раствора альбумина
2) раствора кристаллоидов
3) 5% раствора глюкозы и витаминов
4) свежезамороженной плазмы
5) антибактериальных препаратов

169. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯМИ К ПРОВЕДЕНИЮ ДИАГНОСТИЧЕСКОГО ПАРАЦЕНТЕЗА У БОЛЬНОГО ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ И АСЦИТОМ ЯВЛЯЮТСЯ

1) лихорадка
2) нарастание симптомов печеночной энцефалопатии
3) синдром гиперспленизма
4) ДВС –синдром
5) желтуха

170. ЛАБОРАТОРНЫЕ ПРИЗНАКИ СИНДРОМА ЖИЛЬБЕРА

1) повышение прямого билирубина
2) кожный зуд
3) повышение непрямого билирубина
4) повышение щелочной фосфатазы
5) повышение АЛТ

171. ДЛЯ УСТАНОВЛЕНИЯ ДИАГНОЗА БОЛЕЗНИ КОНОВАЛОВА-ВИЛЬСОНА ДОСТОВЕРНЫМИ ДИАГНОСТИЧЕСКИМИ МЕТОДАМИ ЯВЛЯЮТСЯ

1) уровень меди в сыворотке крови
2) церулопразмин в сыворотке
3) обнаружение кольца Кайзера-Флейшер
4) 24-часовая экскреция меди с мочой
5) церулопразмин в сыворотке и обнаружение кольца Кайзера-Флейшер

172. ПРЕПАРАТАМИ ВЫБОРА ТЕРАПИИ БОЛЕЗНИ ВИЛЬСОНА-КОНОВАЛОВА ЯВЛЯЕТСЯ

1) глюкокортикоиды
2) имуран
3) кортизон
4) D-пеницилламин
5) роферон

173. ПОСТОЯННЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИЗНАК ГЕМАХРОМАТОЗА
1) пигментация кожи
2) экстрапирамидные синдромы
3) кольца Кайзера-Флейшнера
4) лейкоцитоз
5) анемия

174. ХАРАКТЕРНЫМ ПРИЗНАКОМ РАКА ПЕЧЕНИ ЯВЛЯЕТСЯ
1) тяжесть и боли в правом подреберье
2) прогрессирующее похудание
3) желтуха
4) быстро развивающаяся гепатомегалия
5) асцит

175. К АЛКОГОЛЬНЫМ ЗАБОЛЕВАНИЯМ ПЕЧЕНИ ОТНОСЯТСЯ:
1) адаптивная гепатопатия
2) болезнь Вильсона-Коновалова
3) цирроз легких
4) хронический гломерулонефрит
5) хронический холецистит

176. ЛАБОРАТОРНЫЙ МАРКЕР АЛКОГОЛЬНОГО ГЕПАТИТА
1) повышение трансаминаз
2) повышение гамма-глутаминтранспептидазы
3) сочетанное повышение трансаминаз и гамма-глутаминтранспептидазы
4) десахарированный трансферрин
5) амилаза крови

177. ОСНОВНЫМ В ЛЕЧЕНИИ АЛКОГОЛЬНЫХ БОЛЕЗНЕЙ ПЕЧЕНИ ЯВЛЯЮТСЯ:
1) интерферон, гептрал
2) гормонотерапия
3) трентал, аллохол
4) холестеринснижающие препараты
5) полная абстиненция, терапия препаратами урсодезоксихолевой кислоты, эссенциальными фосфолипидами, витаминами группы В, Е

178. ОСНОВНЫМИ КЛИНИЧЕСКИМИ СИМПТОМАМИ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОГО ЯЗВЕННОГО КОЛИТА ЯВЛЯЮТСЯ

1) кишечные кровотечения, боли в животе, поносы, запоры, метеоризм, лихорадка

2) тенезмы, нейропсихические отклонения,

3) висцеральная гипералгезия, нейропсихические отклонения, полиморфизм жалоб

4) чередование запоров и поносов

5)абдоминальная боль и метеоризм

179. ПРИ ЯЗВЕННОМ КОЛИТЕ ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ИМЕЮТ СЛЕДУЮЩИЕ РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ

1)увеличение диаметра кишки

2)множественные гаустрации

3)картина "булыжной мостовой"

4)мешковидные выпячивания по контуру кишки

5)изменения гаустрации, вплоть до ее исчезновения, укорочение и сужение просвета кишки

180. В ДИАГНОСТИКЕ ЯЗВЕННОГО КОЛИТА ВЕДУЩЕЕ ЗНАЧЕНИЕ ИМЕЕТ

физикальное обследование

6) анализ кала на скрытую кровь

7) ирригоскопия

8) колоноскопия с биопсией

9) ирригоскопия, колоноскопия

181. ПРИ ЯЗВЕННОМ КОЛИТЕ СРЕДНЕЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ МЕДИКАМЕНТОЗНЫМИ СРЕДСТВАМИ ВЫБОРА ЯВЛЯЮТСЯ

6) кортикостероиды

7) фторхинолоны

8) ципрофлоксацины

9) Сульфапрепараты (сульфасалазин, салофальк, месалазим и др)

10) иммуномодуляторы

182. ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ РАКА ТОЛСТОЙ КИШКИ У ПАЦИЕНТОВ С ЯЗВЕННЫМ КОЛИТОМ ЭТО

1) длительный срок заболевания ЯК (> 10 лет), тотальное поражение толстой кишки, наличие выраженной тяжелой дисплазии

2) прогрессирующие форм заболевания

3) резистентность к консервативной терапии

4)частые массивное кровотечение

5) длительный прием глюкокортикоидов

183. ПРЕПАРАТОМ ВЫБОРА ТЕРАПИИ ОПИСТОРХОЗА ЯВЛЯЮТСЯ

1) бускопан

2) глюкофаж
3) метронидазол
4) макмирор
5) прозиквантель (бильтрицид)

184. ОСНОВНЫМИ ЭТИОЛОГИЧЕСКИМИ ФАКТОРАМИ ЖЕЛЧНОКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ ЯВЛЯЮТСЯ
1) количественные и качественные отклонения в режиме питания, инфекция, самолечение
2) нарушение микроциркуляции, застой желчи
3) заболевание печени, аутоиммунные процессы
4) режим питания, частый прием холиретиков
5) моторно-секреторные нарушения, нарушение процессов метаболизма в организме, наследственная предрасположенность

185. ПРИ ПОДОЗРЕНИИ НА ХРОНИЧЕСКИЙ КАЛЬКУЛЕЗНЫЙ ХОЛЕЦИСТИТ С ЦЕЛЬЮ УТОЧНЕНИЯ ДИАГНОЗА НЕОБХОДИМО ПРОВЕСТИ
1) дуоденальное зондирование (1 стадия), ЭРХПГ, ФГДС
2) внутривенную холеграфию
3) обзорную рентгенографию органов брюшной полости
4) ультразвуковое исследование и КТ
5) дуоденальное зондирование и ультразвуковое исследование

186. ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ ПОСТХОЛЕЦИСТЭКТОМИЧЕСКОГО СИНДРОМА НАИБОЛЕЕ ПРЕДПОЧТИТЕЛЬНО
1) рентгенологический метод исследования
2) эндоскопическая ретроградная панкреатохолангиография
3) эхография
4) фракционное дуоденальное зондирование
5) радиорентгенохромодиагностика

187. ДИАГНОСТИЧЕСКИМ КРИТЕРИЕМ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО РАССТРОЙСТВА ЖЕЛЧНОГО ПУЗЫРЯ ПРИ ДИНАМИЧЕСКОЙ ХОЛЕСЦИНТИГРАФИИ ЯВЛЯЕТСЯ ФРАКЦИЯ ИЗГНАНИЯ
1) менее 60%
2) менее 40%
3) более 60%
4) более 40%
5) равна 50%

188. ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ РАССТРОЙСТВО ЖЕЛЧНОГО ПУЗЫРЯ. СОПРОВОЖДАЮЩЕЕСЯ ЕГО ГИПЕРКИНЕТИЧЕСКОЙ ДИСФУНКЦИЕЙ, ХАРАКТЕРИЗУЕТСЯ

1) ноющими болями в правом подреберье, удлинением, расширением, замедленным опорожнением желчного пузыря, выявленных при рентгенологическом исследовании, частым сочетанием с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки и гастродуоденитом

2) упорные диареи, тошнота, боли в правом подреберье, наличие конкрементов в желчном пузыре на рентгенограмме

3) схваткообразные боли в левом подреберье, замедленное опорожнение желчного пузыря на рентгенограмме

4) коликообразными или схваткообразными болями, болью, появляющейся через 1-2 часа после еды, обычно иррадиирующей в правую лопатку, ключицу, нередко - в поясницу и подложечную область, сокращением желчного пузыря и ускоренным его опорожнением, выявленными при рентгенологическом исследовании

5) метеоризм, опоясывающие боли, отрыжки горечью, симптом «указательного перста» на рентгенограмме

189. ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ РАССТРОЙСТВО ЖЕЛЧНОГО ПУЗЫРЯ, СОПРОВОЖДАЮЩЕЕСЯ ЕГО ГИПОКИНЕТИЧЕКОЙ ДИСФУНКЦИЕЙ, ХАРАКТЕРИЗУЕТСЯ

1) коликообразными или схваткообразными болями, болью, появляющейся через 1-2 часа после еды, обычно иррадиирующей в правую лопатку, ключицу, нередко - в поясницу и подложечную область, сокращением желчного пузыря и ускоренным его опорожнением, выявленными при рентгенологическом исследовании

2) упорные диареи, тошнота, боли в правом подреберье, наличие конкрементов в желчном пузыре на рентгенограмме

3) схваткообразные боли в левом подреберье, замедленное опорожнение желчного пузыря на рентгенограмме

4) ноющими болями в правом подреберье, удлинением, расширением, замедленным опорожнением желчного пузыря, выявленных при рентгенологическом исследовании, частым сочетанием с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки и гастродуоденитом

5) метеоризм, опоясывающие боли, отрыжки горечью, симптом «указательного перста» на рентгенограмме

190. ПРИ ЛЕЧЕНИИ ГИПОМОТОРНОЙ ДИСФУНКЦИИ ЖЕЛЧНОГО ПУЗЫРЯ НАЗНАЧАЕТСЯ

1) хофитол

2) но-шпа

3) панкреатин

4) гептрал

5) эссенциале

191. В ЛЕЧЕНИИ ГИПЕРКИНЕТИЧЕСКОЙ ДИСФУНКЦИИ ЖЕЛЧНОГО ПУЗЫРЯ ИСПОЛЬЗУЮТ
1) ИПП
2) сукральфат и его аналоги
3) спазмолитические средства
4) беззондовые тюбажи
5) хирургическое лечение

192. СИМПТОМЫ, ИСКЛЮЧАЮЩИЕ ДИАГНОЗ СРК
1) поносы
2) боли
3) запоры
4) изменения в биохимическом и общем анализе крови
5) метеоризм

193. ДЛЯ СРК ХАРАКТЕРНЫ
1) ночная симптоматика
2) лихорадка
3) немотивированная потеря веса
4) изменения в биохимическом и общем анализе крови
5) метеоризм, поносы, запоры, абдоминальная боль

194. ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ СРК С ПРЕОЛАДАНИЕМ БОЛЕЙ ПРИМЕНЯЕТСЯ
1) диета
2) адсорбенты (смекта, активированный уголь и др.)
3) трициклические антидепрессанты, дротоверин, мебеверин
4) пеногасители
5) пре- и пробиотиками

195. БОЛЬНОМУ СРК С ПРЕОЛАДАНИЕМ ПОНОСОВ ПОКАЗАНО ЛЕЧЕНИЕ
1) диетой
2) препаратами УДХК
3) адсорбентами (смекта, активированный уголь и др.), пре- и пробиотиками, ферментами поджелудочной железы
4) дюфалаком
5) тальцидом

196. БОЛЬНОМУ СРК С ПРЕОЛАДАНИЕ ЗАПОРОВ ПОКАЗАНО ЛЕЧЕНИЕ
1) диетотерапией

2) осмотическими слабительными
3) антацидами
4) лоперамидом
5) препаратами УДХК

197. ПРИ БОЛЕЗНИ КРОНА ЧАЩЕ ПОРАЖАЮТСЯ
1) дистальные отделы тонкого кишечника
2) любой отдел ЖКТ – от рта до ануса,
3) сигмовидную кишка
4) все отделы толстой кишки
5) прямую кишка

198. КАРДИНАЛЬНЫЕ СИНДРОМЫ БОЛЕЗНИ КРОНА
1) диарея, боли в животе, падение массы тела
2) коликообразные боли в животе без системных проявлений и локальной пальпаторной болезненности
3) Мальабсорбция
4) анорексией без диареи и болей в животе
5) желудочно-кишечное кровотечение

199. ПРЕПАРАТАМИ ПЕРВОЙ ЛИНИИ ПРИ БОЛЕЗНИ КРОНЫ ТОЛСТОЙ КИШКИ (КРОМЕ АНАРЕКТАЛЬНОЙ ЗОНЫ) УМЕРЕННОЙ АКТИВНОСТИ ЯВЛЯЮТСЯ
1) препараты, содержащие 5-аминосалициловую кислоту,
2) цитостатики
3) инфликсимаб
4) антибактериальные
5) системные стероиды, антибиотики (рифаксимин, метронидазол + фторхинолоны)

200. 70% НЕКАРДИАЛЬНОГО РАКА ЖЕЛУДКА СВЯЗАНО С ПОСЛЕДСТВИЯМИ
1) нарушениями процессов апоптоза и регенерации
2) поломки в системе цитохрома Р450
3) генетически обусловленной чувствительности организма пациента
4) факторов окружающей среды
5) H. pylori-инфекции

Рекомендованная литература по теме занятия

Перечень основной литературы	Кол-во

				экземпляров	
№ п/п	Наименование, вид издания	Автор(-ы), составитель(-и), редактор(-ы)	Место издания, издательство, год	В библиотеке	На кафедре
1	2	3	4	5	6
1.	Внутренние болезни [Электронный ресурс] : учеб. для мед. вузов. Т. 1.. - Режим доступа: https://www.books-up.ru/ru/read/vnutrennie-bolezni-v-2-t-t-1-2990917/	ред. С. И. Рябов	СПб. : СпецЛит, 2015.	ЭБС Букап	-/-
2.	Внутренние болезни [Электронный ресурс] : учеб. для мед. вузов. Т. 2.. - Режим доступа: https://www.books-up.ru/ru/read/vnutrennie-bolezni-v-2-t-t-2-2991838/	ред. С. И. Рябов	СПб. : СпецЛит, 2015.	ЭБС Букап	-/-
3.	Внутренние болезни [Электронный ресурс] : учебник. Т. 1. - Режим доступа: http://www.studmedlib.ru/ru/book/ISBN9785970433102.html	ред. В. С. Моисеев, А. И. Мартынов, Н. А. Мухин	М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015.	ЭБС Консультант студента (ВУЗ)	-/-
4	Внутренние болезни [Электронный ресурс] : учебник. Т. 2. - Режим доступа: http://www.studmedlib.ru/ru/book/ISBN9785970433119.html	ред. В. С. Моисеев, А. И. Мартынов, Н. А. Мухин	М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015.	ЭБС Консультант студента (ВУЗ)	-/-
5	Гастроэнтерология [Электронный ресурс] : руководство. - Режим доступа: http://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970432730.html	Я. С. Циммерман	М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015.	ЭМБ Консультант врача	-/-

1. **Перечень дополнительной литературы**
2.

	Кол-во экземпляров

1	2	3	4	5	6
1	Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: анатомо-эндоскопические и клинико-инструментальные основы этиологии, патогенеза, диагностики и лечения	О. Б. Дронова, И. И. Каган, А. А. Третьяков	М. : БИНОМ, 2014.	1	-/-
2	Гастроэнтерология [Электронный ресурс] : рук. для врачей. - Режим доступа: https://www.books-up.ru/read/gastroenterologiya-3001020/?page=1	ред. Е. И. Ткаченко	СПб. : СпецЛит, 2013.	ЭБС Букап	-/-
3	Гастроэнтерология [Электронный ресурс] : руководство. - Режим доступа: http://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970432730.html	Я. С. Циммерман	М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015.	ЭМБ Консультант врача	-/-
4	Классификации заболеваний внутренних органов [Электронный ресурс] : учеб. пособие. - Режим доступа: https://www.books-up.ru/read/klassifikacii-zabolevanij-vnutrennih-org	ред. А. В. Гордиенко, В. Ю. Голофеевский	СПб. : СпецЛит, 2013.	ЭБС Букап	-/-

3. **Электронные ресурсы:**
4. ЭБС КрасГМУ «Colibris»;
5. ЭБС Консультант студента ВУЗ
6. ЭМБ Консультант врача
7. ЭБС Айбукс
8. ЭБС Букап
9. ЭБС Лань
10. ЭБС Юрайт
11. СПС КонсультантПлюс
12. НЭБ eLibrary
13. БД Sage
14. БД Oxford University Press
15. БД ProQuest
16. БД Web of Science
17. БД Scopus

БД MEDLINE Complet